



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

KOMPLEKS BÖLGESEL AĞRI SENDROMU TANISI İLE  
İZLENEN HASTALARDA FİBROMİYALJİ SENDROMU  
VARLIĞININ SİTOKİNLER VE PROGNOZ ÜZERİNE  
ETKİSİ

Dr. Gizem UÇTU ERZURUMLUOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof.Dr. Nurgül ARINCI İNCEL

2018 -MERSİN



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

KOMPLEKS BÖLGESEL AĞRI SENDROMU TANISI İLE  
İZLENEN HASTALARDA FİBROMİYALJİ SENDROMU  
VARLIĞININ SİTOKİNLER VE PROGNOZ ÜZERİNE  
ETKİSİ

Dr. Gizem UÇTU ERZURUMLUOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof.Dr. Nurgül ARINCI İNCEL

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından

2017-1-TP3-2199 proje numarası ile desteklenmiştir.

2018 -MERSİN

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Nurgül ARINCI İNCEL'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir hekim ve fiziyatrist olma yolunda bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Günşah ŞAHİN, Prof. Dr. Melek SEZGİN, Prof. Dr. Özlem BÖLGEN ÇİMEN ve Prof. Dr. Ali BİÇER'e,

Tezimin kan örneklerinin saklanması ve çalışılmasında yardımlarını esirgemeyen değerli Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına,

Beraber çalışmaktan her zaman zevk aldığım doktor, hemşire, fizyoterapist, fizyoterapi teknisyen, sekreter, servis ve temizlik personellerine,

Kızları olmaktan her zaman gurur duyduğum anneme ve babama, her zaman yanımda olan ablama, erkek kardeşime ve ruhumu tamamlayan eşim Dr. Hüseyin ERZURUMLUOĞLU'na,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

**Dr. Gizem UÇTU ERZURUMLUOĞLU**

**2018-Mersin**

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	7
GİRİŞ VE AMAÇ	9
GENEL BİLGİLER	11
I- Ağrı	11
II-Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu	14
Tanım ve tarihçe	14
Epidemiyoloji	18
Risk faktörleri	19
Patofizyoloji	20
Klinik	23
Tanı	26
Ayırıcı Tanı	30
Proflaksi ve Tedavi	31
III-Fibromiyalji Sendromu	48
Tanım ve Tarihçe	48
Epidemiyoloji	48
Etyopatogenez	49
Klinik	53
Tanı	56
Ayırıcı Tanı	58
Tedavi	58
GEREÇ VE YÖNTEM	66
BULGULAR	73
TARTIŞMA	80
SONUÇ VE ÖNERİLER	85
KAYNAKLAR	86
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	115
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	117

TABLolar DİZİNİ	118
EKLER	119
EK-1 Etik Kurul İZni	120
Ek-2: Araştırma broşürü-1	121
Ek-3: Araştırma broşürü-2	122
Ek-4: Araştırma broşürü-3	123
Ek-5: Kısa form Mc-Gill ağrı anketi	124
Ek-6: LeedsNöropatik Semptom ve Bulgu Değerlendirmesi	
Skalası	125
Ek-7: Quick DASH Türkçe anketi	126
Ek-8: Sağlık değerlendirme anketi	127

## ÖZET

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu (KBAS); etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, spontan ya da travma sonrası gelişen, ağrı, şişlik, kısıtlılık, duyu bozuklukları ile kendini gösteren bir hastalıktır. Ancak son yıllarda hastalığın meydana gelişinde nörojenik inflamasyon ve sitokinler üzerinde de durulmaktadır. Fibromiyalji Sendromu (FMS) ise yaygın vücut ağrısı yapan, etyopatogenezi tam bilinmeyen bir sendromdur. Bu çalışmada KBAS hastalarında FMS varlığının laboratuvar bulguları ve hastalığın seyri üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza Mersin Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine Kasım 2016-Kasım 2017 tarihleri arasında üst ekstremitesinde ağrı ve şişlik şikayeti ile başvuran hastalardan Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği (IASP) tanı kriterlerine göre KBAS tanısı konan 25 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak da Modifiye ACR 2010 tanı kriterlerine göre FMS tanısı konan 25 birey alındı. Hastalar tanı aldıktan sonraki ilk gün, 1.ay ve 3.ayda değerlendirildi, FMS hastaları ise sadece ilk görüşmede değerlendirildi. Hastaların 0, 1. ve 3. aylardaki her muayenelerinde ağrı ve fonksiyonel durum ile ilişkili anketler uygulandı, Jamar ile el kavrama güçleri ve pinçmetre ile parmak kavrama güçleri değerlendirildi. Her değerlendirmede hastalardan venöz kan örnekleri alındı, TNF, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8 ve IL-10 çalışıldı. Hasta grubumuzdaki 8 bireye FMS eşlik ediyordu.

Hastaların Mc Gill ağrı skalası, Leeds nöropatik Ağrı anketi, Sağlık Değerlendirme Anketi ve Quick Dash değerlendirmeleri tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermekteydi (hepsi için  $p<0,05$ ). Ayrıca yapılan analizlere göre başlangıç değerlendirmelerinde FMS eşlik eden hastalarda FMS eşlik etmeyen gruba göre tüm anket skorları anlamlı daha yüksek olarak saptandı, aynı hastaların tedavi sonrası skorları da daha yüksek bulundu ancak bu durum sağlık değerlendirme anketi dışında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların jamar ile el kavrama gücü ve pinçmetre ile parmak kavrama gücü değerlerinin de tedavi öncesi ve sonrası ölçümleri arasında belirgin anlamlı fark gösterdiği bulundu ( $p<0,05$ ), ancak FMS varlığının bu ölçümlere de etkisi bulunamadı. Hastaların başlangıçtaki sitokin

(ALP, TNF, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) düzeyleri, FMS bireylerden oluşan kontrol grubununkiler ile karşılaştırıldığında IL-4, IL6, IL-10 için istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü.

Çalışmamızda KBAS hastalarının klinik, ağrı ve fonksiyonel durumları FMS gibi bir diğer kronik ve nöropatik ağrılı hastalık ile karşılaştırılmış ayrıca bu iki hastalığın birlikteliğinin durumu daha kötüleştirip kötüleştirmediğini anlamak hedeflenmiştir. Çalışmamız sonucunda ise bu iki hastalığın birlikteliğinin hastaların ağrı ve fonksiyonel durumunu olumsuz etkilediğini ancak bu olumsuzluğun laboratuvar sonuçlarına yansımadağı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler : Fibromiyalji, kompleks bölgesel ağrı sendromu, kozalji, refleks sempatik distrofi, sitokin

## ABSTRACT

Complex regional pain syndrome (CRPS); is a term used to describe a variety of disorders characterized by spontaneous or stimulus-induced pain that is disproportional to the inciting event and accompanied by a myriad of autonomic and motor disturbances in highly variable combinations. However, neurogenic inflammation and cytokines are newly emphasized in the development of the disease. FMS is also a pain syndrome with widespread body pain and different etiopathogenetic theories. Neuroinflammation and immunogenicity is one of these theories. In this study our aim was to investigate and compare the pain, functional status and inflammatory mediator profiles of these two diseases. Also we claimed that the comorbidity of these two diseases would end up with higher pain scores and altered serum cytokine levels.

The study included 25 patients with CRPS, diagnosed according to the IASP diagnostic criteria from the outpatient clinics of Mersin University Medical School between November 2016 and November 2017. For the control group, 25 individuals diagnosed as FMS according to Modified ACR 2010 Diagnostic Criteria were included, CRPS patients were assessed on the first day, 1st and 3rd month after diagnosis, and FMS patients were evaluated only on the first visit. There were 8 patients with FMS in twenty five patients with CRPS. Pain and functional evaluation questionnaires, hand grip and finger pinch strength were recorded for all patients too. Interleukin 1 $\beta$ , 4, 6, 8, 10 and TNF- $\alpha$  were studied from serum samples at baseline and end of the therapy for the CRPS and once at the initial examination for the FMS group.

All questionnaire results and hand strength measurements showed dramatic improvement in the CRPS group with treatment. When compared to the FMS group CRPS group had higher IL-4, IL-6 IL-10 levels at the initial visit however only IL-10 remained different after CRPS treatment.

The subgroup analysis revealed significantly higher pain levels and low functional levels in the FMS comorbid CRPS patients however their laboratory studies were similar with the FMS free patients



So we concluded that the comorbidity of these two pain syndrome may result in worse pain and functional status however this negative synergy has no effect on the laboratory profile of these patients.

Key words: Fibromiyalgia, complex regional pain syndrome, cytokines, causalgia, reflex sympathetic dystrophy syndrome



## GİRİŞ VE AMAÇ

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) Taksonomi Komitesi tarafından 1979 yılında yapılan tanımlamaya göre ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da potansiyel doku hasarı ile ilişkili olarak ortaya çıkan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili nahoş durumdur (1). Ağrılar altta yatan mekanizmalarına göre nosiseptif, psikojenik, idiopatik ve nöropatik ağrı olarak, sürelerine göre de akut, subakut ve kronik ağrı olarak sınıflandırılmaktadır (2).

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu, genellikle travma sonrası gelişen, ekstremitede ağrıya sebep olan bir hastalıktır. Etkilenen ekstremitede başlıca ağrı olmak üzere duyu, motor, otonom, cilt ve kemik değişikliklerine neden olmaktadır (3). Kronik, nöropatik kökenli bir ağrı sendromudur. Genel popülasyondaki sıklığı için kesin bir rakam vermek zordur ancak kadınlarda daha sık olduğu bilinmektedir (4).

KBAS etyopatogenezinde, genetik faktörler, psikolojik faktörler, nörojenik inflamasyon, artmış mikrosirkülasyon ve sempatik sinir sistemi suçlanmaktadır. Yapılan hayvan deneylerinde lokal proinflamatuvar nöropeptitlerin ve bazı sitokinlerin arttığı ve hiperaljezi, allodini, lokal ısı artışı ve ödem tetiklediği gösterilmiştir. Nöropeptitler Substance-P, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ile plazma protein permeabilitesi artar ve intersitisyel ödem gelişir. TNF, IL-1, IL-6, NGF (nerve growth factor) gibi bazı proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile de mikrosirkülasyon tetiklenir (5,6,7,8,9)

Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yaygın ağrıya sabah sertliği, baş ağrısı, irritabil barsak sendromu, hipermobilité sendromu, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif disfonksiyon ve depresif epizodlar gibi birçok sendromun eşlik ettiği, sebebi belli olmayan bir hastalıktır. FMS prevalansı %2-10'dur. ABD'de %2 (kadın oranı %3.4 iken erkek oranı %0.5) olarak saptanmıştır. Fibromiyaljinin tam olarak inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmesi de inflamatuvar yollarla ilgili birçok çalışmada periferik makrofajlarda IL-1 reseptör antikoru (IL-1ra) ve IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Hastaların deri biyopsilerinde saptanan IL-1 beta, IL-6 ve TNF  $\alpha$ 'nın nörojenik inflamasyonun bir bulgusu olduğu düşünülmüştür (10).

Çalışmamızda Mersin Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine Kasım 2016-Kasım 2017 tarihleri arasında üst ekstremitede ağrı ve şişlik şikayeti ile başvuran hastalardan Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği (IASP) tanı kriterlerine göre KBAS tanısı konan 25 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak da Modifiye ACR 2010 tanı kriterlerine göre FMS tanısı konan 25 birey alınmıştır. Hastalar tanı aldıktan sonraki ilk gün, 1.ay ve 3.ayda değerlendirilmiş, FMS hastaları ise sadece ilk görüşmede değerlendirilmiştir. Hastaların 0, 1. ve 3. aylardaki her muayenelerinde ağrı ve fonksiyonel durum ile ilişkili anketler uygulanmış, Jamar ile el kavrama güçleri ve pinçmetre ile parmak kavrama güçleri değerlendirilmiştir, ayrıca tüm hasta ve kontrollerin kanlarından TNF, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8 IL-10 düzeyleri çalışılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### 1. AĞRI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) Taksonomi Komitesi tarafından 1979 yılında yapılan tanımlamaya göre ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da potansiyel doku hasarı ile ilişkili olarak ortaya çıkan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili nahoş durumdur (1).

Ağrı altta yatan mekanizmaya göre:

- a) Nosiseptif ağrı
- b) Psikojenik ağrı
- c) İdiopatik ağrı
- d) Nöropatik ağrı

Süresine göre:

- a) Akut ağrı
- b) Subakut ağrı
- c) Kronik ağrı olarak sınıflandırılabilir (2).

Kronik ağrılar ise başlıca üç büyük kategoride sınıflandırılır (11).

1-Doku hastalığı veya hasarı nedeniyle oluşan ağrı (nosiseptif ağrı)

2-Somatosensoryel sistem hastalığı veya hasarından kaynaklanan ağrı (nöropatik ağrı)

3-Nosiseptif ve nöropatik ağrının birlikte olduğu ağrılar (mikst tip ağrı)

## **NÖROPATİK AĞRI**

Nöropatik ağrı (NA) somatosensoryel sistemi etkileyen lezyon veya hastalık sonucu oluşan ağrıdır.

NA oluşumunda, (temelini periferden ve santral merkezlerden alan) 5 farklı mekanizma sorumlu tutulmaktadır.

### **1.Perifer kaynaklı**

a.Periferik sensitizasyon

b.Ektopik deşarj

### **2.Santral kaynaklı**

a.A beta liflerinin reorganizasyonu

b.Santral sensitizasyon

c.Spinal kord ağrı yollarındaki değişiklikler

#### **1.a.Periferik sensitizasyon**

Periferik siniri etkileyen hastalıklarda inflamatuvar süreçte rol oynayan sitokin ve proteinler önemli yer tutar. İnflamatuvar süreç gelişince demiyelinizasyon ve aksonal hasar bölgelerine makrofaj, lenfosit ve mast hücreleri gibi çeşitli immün sistem hücreleri göç etmektedir. Nositif uyarının oluşturduğu nörojenik inflamasyon, P maddesi, nörokinin A, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), bradikinin, noradrenalin ve histamin salgılanmasına neden olmakta; sensoryal ve sempatik sinir liflerinde uyarılmada değişiklik, vazodilatasyon, plazma proteinlerinin ekstrasvazasyonu ve inflamatuvar hücrelerden çeşitli kimyasal mediyatörler salınımı meydana gelmektedir. Böylece periferik sensitizasyon kavramı oluşmaktadır (12). Yapılan çalışmalarda periferik sensitizasyon kavramında sinir hasarını takiben voltaj kapılı sodyum kanalları deşarjının değişikliğe uğradığı gösterilmiştir. Periferik sensitizasyon aynı zamanda çeşitli proteinlerin reseptör sayısının artmasını içerir. Yapılan çeşitli hayvan deneylerinde duyu sinyal iletimde önemli olan

transient receptor potential (TRP) ve vanilloid reseptör 1 (TRPV1) değişiklikler saptanmıştır (11).

### **1.b.Ektopik değarj**

Herhangi bir dış uyarı olmadan sürekli spontan ağrı ve paroksizmal sızlayıcı ağrı hissi, nosiseptif yollar içindeki ektopik impuls oluşumundankaynaklanmaktadır (13,14). Periferik sinir lezyonundan sonra hem hasarlı hem de hasarsız komşu nosiseptif afferentlerde spontan aktivite olur.

### **2.b.Santral sensitizasyon**

Santral sensitizasyon, santral sinir sistemi içinde yapısal hasar mevcutken veya hasar olmaksızın, primer nosiseptif afferent liflerdeki ektopik aktivite sonucunda oluşabilir. Spinal kordun dorsal boynuzu içindeki eksitatör aminoasit ve nöropeptitleri salınımının tetiklenmesi sekonder postsinaptik sinyal değişikliklerine neden olur (13,14). Bu değişiklikler nöronal hipereksitabiliteye sebep olmaktadır. Böylece normalde zararsız dokunsal uyarılar ağrılı olur. Benzer mekanizmalar sadece spinal kordda değil, aynı zamanda santral ağrısı olan hastalarda bildirildiği gibi supraspinal düzeylerde de olabilmektedir (17,18).

## **NÖROPATİK AĞRI KLİNİğİ**

Nöropatik ağrı semptomları ve klinik özellikleri değişkenlik gösterir. Nöropatik ağrının tanısında, ağrının nöroanatomik yayılımı, etkilenen periferik sinir, sinir kökü, pleksus lezyonuna ait duysal, motor defisitler, derin tendon refleksi kaybı, kas atrofisi gibi semptomların tanınması önemlidir. Nöropatik ağrı sürekli olabileceği gibi aralıklı da olabilir. Bazen günlerce sürer, bazen de saniyeler ya da dakikalarca sürer. Gün içinde defalarca tekrarlayabilir. Nöropatik ağrının karakteri sıklıkla yanıcı, bıçak saplanır tarzda, elektrik çarpar gibi, zonklayıcı, batıcı, sızlayıcı ağrı şeklindedir. Nöropatik ağrıda parestezi, disestezi, hiperaljezi, allodini ve hiperpati gibi bulgular ortaya çıkar (19).

## NÖROPATİK AĞRI NEDENLERİ

Tablo 1. Nöropatik ağrı nedenleri (20)

İdiopatik
Hereditör : Charcot-Marie-Tooth hastalığı, Fabry hastalığı, Familial amiloid polinöropati, Porfirik nöropati
Toksinler: Toksinler, ilaçlar, alkol
İnflamatuvar -Enfeksiyonlar: Lepra, Herpes zoster, Hepatit B, Hepatit C, Lyme hastalığı, HIV -Otoimmün: Sarkoidoz, Gullian Barre sendromu, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP), vaskülit, Çölyak hastalığı, multifokal motor nöropati, protein bozukluğuna bağlı periferik nöropatiler
Sistemik/metabolik: Prediyabet, diyabet, beslenme/vitamin eksikliği, üremi
Diğer tip nöropatiler: Bell paralizisi, kanser, kompresyon nöropatisi, kompleks bölgesel ağrı sendromu, Fantom ağrısı, FMS (21)

## KOMPLEKS BÖLGESEL AĞRI SENDROMU

### TANIM VE TARİHÇE

Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS), Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği Taksonomi Komitesi (International Association for the Study for Pain-IASP) tarafından tanımlanmış, spontan ya da indüklenmiş, etkenle orantılı olmayan, şiddetli ağrı, ödem, deri kan akımı değişiklikleri, ağrılı bölgede anormal sudomotor aktivite, allodini ve hiperpati ile karakterize klinik bir tablodur. Çoğunlukla ekstremitenin distalinde görülmekle birlikte, proksimale de yayılabilir (22,3)

İlk kez İngiliz cerrah Percivall Potts 1700 yılında hasarlanmış ekstremitenin atrofisine ve yanıcı ağrısına dikkat çekmiştir (23). 1766 yılında ise

Fransada J.Hunter eklem hasarından sonra ağrı sendromunu tanımlamıştır. 1813'te Denmark, bu hastalığın tedavisinin amputasyon olabileceğini belirtmiştir (24).1864 yılında Morehouse, Mitchell ve Keen hastalığı, ateşli silah yaralanması sonucu gelişebilen yanıcı ağrı, şişlik, deri rengi ve ısısında değişiklik, dokunmayla aşırı hassasiyet olarak detaylandırmıştır (25). Bir sonraki yayında ise yanıcı ağrı anlamında olan kozalji terimi ortaya atılmıştır. 1900 yılına gelindiğinde, Sudeck, bu hastalık için dönüm noktası olacak şekilde Mitchell ve diğerleri tarafından tarif edilen kozalji nedenleri ile ilerleyen travma, yanıcı ağrı, hızla oluşan doku hasarına ek olarak şiddetli kemik atrofisini tanımlamıştır. 1916 yılında Fransız cerrah Leriche kozaljinin sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi ile oluştuğunu ve sempatektomi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebildiğini belirtmiştir (26,27). Daha sonra, sempatik sinir sisteminin olası rolü sadece kozaljide değil periferik sinir hasarı olmadan gelişen benzer durumlar için de önem kazanmıştır. Bu tür hastalıklar için, başlatan faktör, patojenik etken, predominant semptom, tedavi eden hekimin kendisinin veya ülkesinin adı ile adlandırılan İngilizce literatürde toplam 80, diğer dillerde de 100'den farklı hastalık ismi bulunmaktadır (28). En sık kullanılanları, Sudeck atrofi (veya distrofi) ve algodistrofidir. Ayrıca refleks nörovasküler distrofi, akut kemik atrofisi, posttravmatik ağrılı osteoporoz, posttravmatik sempatik atrofi, omuz-el sendromu, transient osteoporosis, refleks algonorodistrofi, Sudeck-Leriche sendromu, algodistrofi pseudoartrit, akut kemik atrofisi, refleks distrofik pseudoarthritis tanımlamaları da kullanılmaktadır (29,30). Ancak, en yaygın kabul gören isim 1946 yılında Evans tarafından kozalji ve benzeri durumları birleştirmek amacıyla tanımlanan refleks sempatik distrofi (RSD) olmuştur (31).1994 yılında ise IASP Refleks sempatik distrofi terimi yerine Kompleks bölgesel ağrı sendromu tanımının kullanılmasını önermiştir (32).

Yeni tanımda KBAS tip I ve II olmak üzere 2 ye ayrılır.

Tip I KBAS'nin herhangi bir sinir hasarı olmaksızın ortaya çıkan benzer bozuklukları kapsamaması amaçlanmıştır. Hastalık etkeninden bağımsız olarak devamlı ağrı veya allodini özelliklerini gösterir. Ödem, cilt kan akımı anormallikleri ve anormal sudomotor aktivite bulunur. Ağrı ve disfonksiyonu açıklayacak başka bir sebep yoktur. Genellikle eskiden RSD olarak isimlendirilen hastalardır. Hastaların %90 ı bu gruptadır (33,34,35,36,37)



Tip II KBAS ise periferik sinir hasarı sonrası gelişir. Spontan ağrı veya allodini/hiperaljezi genellikle tutulan bölgeyle sınırlı kalmaktadır, ancak lezyonun distal veya proksimaline de yayılabilir. Aralıklı ve değişken ödem, cilt kan akımı değişiklikleri, anormal sudomotor aktivite ve motor disfonksiyon başlangıçtaki olaydan ve şiddetinden bağımsızdır (38,39,40). Eskiden kozalji olarak isimlendirilen hastalardır (37).

KBAS tip III ise klasik bulguların olmadığı ve zor tanı konulabilen olgular için tanımlanmıştır (33,41,42).

KBAS için altın standart bir tanı testi yoktur, bu nedenle tanı tamamen klinik kriterler ve diğer tanıları dışlamaya dayanır (3).

Tablo 2. KBAS için 1994 IASP kriterleri

KBAS I

1. Başlatıcı zararlı bir etken veya immobilizasyon*
2. Başlatıcı etkenle orantılı olmayan sürekli ağrı, allodini veya hiperaljezi
3. Ağrı bölgesinde deri kan akımında değişiklik, ödem veya anormal sudomotor aktivite
4. Bu tanı bir dışlama tanısı olup ağrı ve fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek başka herhangi bir neden olmamalıdır.

\*tanı için şart değildir.

## KBAS II

1. Sinir yaralanması sonrası gelişen bir sendromdur. Spontan ağrı veya allodini, hiperaljezi ortaya çıkar ve yaralanan sinir trasesinde olmak zorunda değildir.
2. Tetikleyen olaydan sonra orada ödem, deri kan akımında anormallik, ağrılı bölgede anormal sudomotor aktivite.
3. Bu tanı bir dışlama tanısı olup ağrı ve fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek herhangi bir neden olmamalıdır.

IASP kriterleri özgüllük ve geçerliliği yüksek olmadığı için yaygın olarak kabul görmemiş ve 1999 yılında modifiye edilmiştir. (Tablo 3)

Tablo 3. Modifiye IASP-Budapeşte kriterleri-Harden/Bruehl kriterleri

1. Başlatan olayla uyumlu olmayan devamlı ağrı
2. Aşağıdaki 4 kategorinin 3'ünden en az bir semptom olmalı:  -Sensoryel: Hiperestezi ve/veya allodini  -Vazomotor: Isı asimetrisi ve/veya renk değişikliği, ve/veya deri rengi asimetrisi  -Sudomotor/Ödem: Ödem ve/veya terleme değişikliği ve/veya terleme asimetrisi  -Motor/trofik: ROM'da azalma ve/veya motor disfonksiyon (güçsüzlük, tremor, distoni) ve/veya trofik değişiklik (saç, tırnak, deri)
3. Aşağıdaki 2 veya daha fazla kategorinin en az bir bulgusu olmalı:- Sensoryel: Hiperaljezi bulgusu (iğne ucu) ve/veya allodini (hafif dokunma ve/veya ısı hassasiyeti ve/veya derin somatik bası ve/veya eklem hareketi),

-Vazomotor:İsı asimetrisi(>1°C) ve/veya renk değişikliği ve/veya deri renk değişikliği ve/veya asimetri bulgusu

-Sudomotor/Ödem: Ödem ve/veya terleme değişikliği ve/veya terleme asimetrisi

-Motor/trofik: ROM'da azalma ve/veya motor disfonksiyon (güçsüzlük, tremor, distoni) ve/veya trofik değişiklik (saç, tırnak, deri)

4.Bulgu ve semptomları açıklayan bir tanının olmaması

Hastalarda tanı amaçlı 4 semptomdan en az 1; bulgu kategorisinden en az birer bulgu olmalıdır (3). Budapeşte kriterleri hastaları nöropatik ağrı ve diğer bulgular yönünden ayrıntılandırıldığı için ilk IASP kriterlerine göre aynı sensitivitede ancak daha spesifik olduğu düşünülmektedir (37,43,44).

## EPİDEMİYOLOJİ

KBAS epidemiyolojisi için kesin bir rakam vermek zordur. De Moss M ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KBAS insidansı Avrupada 18.1-26.2/100000 olarak saptanmıştır. Hollandada yapılmış olan ilk geniş kapsamlı retrospektif kohort çalışmada ise hastalığın 50-70 yaş aralığındaki kadınlarda daha sık olduğu(3-4:1 oran) gösterilmiştir (45). Sandroni P ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kadın erkek oranı:4/1 saptanmış ve 40-60 yaş arasında (ortalama yaş 46) hastalığın daha sık geliştiği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada cinsiyet temelli rakamlar arasında belirgin farklılık saptanmıştır. İnsidans kadın için 8.57/100000 erkek için 2.16/100000 iken prevalans kadın için 35.33/100000, erkek için 5,06/100000 saptanmıştır (46).

Yapılan çalışmalarda üst ekstremitte tutulumunun alt ekstremitte tutulumuna göre 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir. İrk ve coğrafi bölge için özel bir veri bulunmamaktadır.

Çocukluk çağında daha nadir görülmekle birlikte bu hastalar 9-13 yaş arasında yoğunlaşmaktadır. Kız çocuklarında 4 kat yüksek oranda görülmektedir. Çocuklarda erişkin yaş grubunun aksine alt ekstremitte tutulumu daha belirgin olup, prognozu daha iyidir (47).

### **Risk faktörleri**

KBAS l'de sinir hasarı yoktur, ancak genellikle risk faktörleri vardır. En önemli risk faktörlerinden biri kırıktır. Kırığı takiben KBAS gelişme sıklığı %7dir (47,48). Kırık sonrası ağrı skoru >5/10 olan hastalarda 4 ay içinde daha sık KBAS gelişmektedir (49,50). İmmobilizasyon bağımsız bir risk faktörüdür, ekstremitte yaralanması ve kırıklardan sonra uygulanan bir tedavi şeklidir (51). Hem yetişkin hem de çocuk hastalarında KBAS öncesinde immobil bir dönemden bahsedilmektedir (52,53,54,55,56,57,58). İmmobilizasyon ayrıca cilt ısı asimetrisi, ağrı, hareket ile oluşan ağrı, soğuk veya mekanik hiperaljezi gibi semptomların da gelişimine katkıda bulunmaktadır (3). Bunların dışında astım, migren, osteoporoz, anjiyotensin konverting enzim inhibitörü kullanmak da risk faktörleri arasındadır (45,59). Genetik faktörler de risk faktörleri arasında sayılmaktadır. HLA-DQ8 KBAS gelişimi ile ilişkili iken, HLA-B62 distoni kliniği olan KBAS ile ilişkili bulunmuştur (60). Tracey Pons ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, kadın cinsiyet, postmenapozal kadın olmak, dirsek dislokasyonu veya intrartiküler kırık, immobilizasyon hastalık için potansiyel risk faktörü olarak saptanmıştır. (61) İnme sonrası KBAS I gelişme sıklığı ile ilgili sınırlı çalışma mevcuttur. Bir çalışmada inmeli 82 hasta 28 hafta boyunca gözlenmiş ve %48.8'inde KBAS I geliştiği görülmüştür. Bir çok çalışmada KBAS'nin Diyabetes Mellitus'un (DM) kas iskelet sistemi tutulumunun sonucu olduğu gösterilmiştir (62,63,64). Jong Ho Choi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DM sonucu stroke geçiren hastalardan KBAS gelişen ve gelişmeyen gruplar incelenmiş ve KBAS gelişenlerde daha yüksek HbA1C düzeyi olduğu gösterilmiştir (65). Literatürde sinir kompresyonu olarak karpal tünel sendromu (KTS) ile ilgili veriler mevcuttur. KTS operasyonlarından sonra %5 oranında KBAS geliştiği belirtilmektedir (66,67,68). Geçirilmiş omuz probleminin KBAS için risk faktörü olup olmadığına dair elde edilen veriler sınırlıdır. Literatürde bir çalışma mevcut olup,

çalışmada inme sonrası hastalardaki KBAS tablosunun rotator kaftaki problemlere bağlı olduğu gösterilmiştir (69).

## **PATOFİZYOLOJİ**

KBAS patofizyolojisi hakkında bir çok teori ileri sürülmesine rağmen hastalığın mekanizması hala belirsizdir (3).

### **1.Psikolojik faktörler**

KBAS patogenezinde psikolojik patofizyoloji ile ilgili hastalarda anksiyete, depresyon, nörotik bozukluk ve somatizasyon bulgularının anlamlı derecede varlığı gösterilmiştir (70,71). Yapılan çeşitli çalışmalarda distoni, tremor gibi anormal hareketleri olan KBAS hastalarına konversiyon bozukluğu, yapay bozukluk, somatoform bozuklukların daha sık eşlik ettiği tespit edilmiştir (72,73).

### **2.Nörojenik inflamasyon**

KBAS hastalarında kontrol grubuna göre TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerde artış, IL-10, IL-4 gibi antiinflamatuvar sitokinlerde azalma olduğu gösterilmiştir (74). Bu nedenle KBAS gelişiminde hümmoral ve hümmresel immünite de suçlanmaktadır. Ancak tartışmalı sonuçlar mevcuttur. Yapılan hayvan deneylerinde kronik ağrı ile lokal proinflamatuvar nöropeptitlerin ve bazı sitokinlerin arttığı ve hiperaljezi, allodini, lokal ısı artışı ve ödemi tetiklediği gösterilmiştir. Artan nöropeptitler Substance-P, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ile plazma protein permeabilitesi artar ve intersitisyel ödem gelişir. TNF, IL-1, IL-6, NGF (nerve growth factor) gibi bazı proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile de mikrosirkülasyon tetiklenir (5,6,7,8,9).

### **3.Artmış mikrosirkülasyon**

Travma sonrasında intersitisyel ödem ile kapiller permeabilite artışı olan KBAS hastalarında hipoksi, laktik asidoz ve anaerobik metabolizma artışı olur. Bu da serbest radikalleri artırarak kapiller permeabiliteyi daha da bozar ve iskemik doku değişiklikleri ile derin dokuda artmış mikrosirkülasyon kısır döngüsü gelişir (5).

### **4.Sempatik sinir sisteminin etkileri**

KBAS etyolojisinde sempatik sinir sisteminin etkisi hala belirsizdir (75). Erken evre KBAS'de etkilenmiş ekstremitelerde vazodilatasyon görülmesi sempatik sinir sisteminin inhibisyonuna bağlanmaktadır. Vazokonstrüktif soğuk faz ise sempatik aktivitenin baskılanması ile ilişkilendirilmektedir. Bazı otoradyografik çalışmalar KBAS hastalarında deri  $\alpha$ - adrenerjik reseptörlerinin birkaç aydan fazla yüksek kaldığını göstermiştir. Sempatik sinir sisteminde hiperaktivite olmadan artmış katekolamin hipersensivitesinin de refleks arkı tetiklediği ve periferik vasküler değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (5).

Deney farelerinde tibia kırığı yapılmış ve bu hayvanlarda sempatik liflerden norepinefrin salındığı, beta2 adrenerjik reseptörlerde upregulasyon olduğu böylelikle IL-6 salınımının arttığı gösterilmiştir (76).

### **5.Kısa lif nöropatisi**

KBAS patogenezinde hala araştırılmakta olan bir sebeptir. Oaklander ve ark. posttravmatik dejenerasyon sonucu kısa lif aksonlarındaki nöropatinin etyopatogeneizde önemli olduğunu öne sürmüştür (77).

## **6.Santral reorganizasyon (Maladaptif nöroplastisite)**

Motor, duysal ve proprioseptif bilgilerin sonuçlarının işlenmesindeki bozukluklar, duysal kortikal alanın reorganizasyonu, motor korteksin reorganizasyonu, motor korteksin disinhibisyonu, duysal uyarıların hafızada değerlendirilmesindeki bozukluklar olarak sıralanabilir (40,78,79,80,81,82). Yapılan çalışmalarda nörolojik görüntüleme yöntemlerinde talamus, somatosensoryel bölgeler, singulat ve amigdala (emosyonel fonksiyon), hipokampus ve peririnal bölgeler (hafıza) ve bu bölgelerin bağlantısını sağlayan diğer bölgelerde değişikliklerin olduğunu göstermiştir (75).

## **7.Genetik predispozisyon**

KBAS etyopatogenezinde genetik çalışma sonuçları ailesel KBAS vakalarından elde edilmiştir. Bu hastalarda KBAS daha erken gelişmekte, rekürrens riski daha sık olmakta, tek bir bölgeye lokalize olmamakta veya distoni ile kendini göstermektedir. Genetik predispozisyon için HLA ve mitokondriyal DNA bazlı çalışmalar mevcuttur (3). 52 Alman KBAS hastasının 295 sağlıklı gönüllü ile kıyaslandığı bir çalışmada HLA-DQ1 frekansı sağlıklı kişilere göre daha sık bulunmuştur (84). 161 hastada yapılan bir başka çalışmada ise, distonik KBAS ile HLA-B62 ve HLA-DQ8 hastalık ile ilişkili bulunurken HLA-DR13 ve HLA DR-DQ arasında ilişki saptanmamıştır (84).

## **8.Otoimmünite**

Literatürde otoimmünite ile ilgili pek çok çalışma olmasına rağmen hala gizemini korumaktadır. Yapılan hayvan deneylerinde beta 2 adrenerjik reseptör veya muskarinik 2 reseptörlerinin KBAS'yi tetikleyebileceği gösterilmiştir (85,86). Maaik Dirckx ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 82 KBAS hastasından 27'sinin (%33) serumlarında ANA testi pozitif bulunmuştur. Bu oran genel popülasyondan daha yüksek ama SLE hastalarına göre daha düşük bulunmuştur. Bu çalışma KBAS patogenezinde otoimmün antikorların önemli olabileceğini göstermektedir (87). KBAS hastalarından deney farelerine plazma

IgG transferinin KBAS benzeri bulgulara neden olduğu gösterilmiştir (88). Düşük doz IVIG tedavisinin 3 aylık periyotta KBAS semptomlarını kontrol altına aldığı belirtilmiştir (89). Li ww ve arkadaşları CD20+ B hücrelerinin antikor üretilen KBAS benzeri tablo yaptığını dolayısıyla B hücre üretimini baskılayan tedavilerin KBAS tedavisinde kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır (90).

## **KLİNİK**

KBAS hastaları klinik olarak üç evreye ayrılmışlardır. Evreleri keskin sınırlar ile ayırmak mümkün değildir, genellikle evreler birbiri ile iç içedir. Bu yüzden pratikte kullanımı sınırlıdır (91).

Evre 1:(Akut-sıcak) dönem: Başlatıcı olaydan sonra veya görünen bir olay olmadan hasta ekstremitesinde ağrı hisseder. Yanıcı veya rahatsız edici ağrı, ödem, eritem, sudomotor değişiklikler görülür. Bu dönem 3-6 aya kadar sürebilmektedir. Grafi çoğunlukla normaldir ama benekli osteoporoz da gösterilebilir.

Evre 2:(Distrofik-instabilite): Ağrı daha şiddetli ve yaygın olur. Genel olarak semptomların başlamasından 3-6 ay sonra ortaya çıkmaktadır. Deri incilir, soğuk ve soluktur. Siyanotik olabilir. Ödem sert tipe döner. Tırnaklarda kırıklar, kıllarda yavaş uzama, dökülme olabilir. Eklemlerde sertlik, kısıtlılık ve kemiklerde benekli osteoporoz gelişir.

Evre 3:(Atrofik evre): Ağrı tüm ekstremitayı içine alacak şekilde proksimale yayılır ancak azalma gösterir. Genellikle hastalığın kendini göstermesinden 6 ay sonra başlar ve uzun yıllar sürebilir. Kaslarda atrofi, eklemlerde kontraktürler ve ankiloz tabloya hakimdir. Kullanmamaya bağlı yaygın osteoporoz gelişir. Deri trofik değişiklikler nedeniyle pürüzsüz, parlak, normal kıvrımlarını ve çizgilerini kaybetmiş olabilir. Grafilerde çoğunlukla demineralizasyon vardır (92,93,94,95,96,97,98,99).



## **AĞRI**

Ağrı KBAS için temel semptomdur ve başlatıcı lezyonun kliniğinden daha fazla şiddet ve farklı dağılım gösterir. Genel olarak olayın meydana geldiği bölgenin distalinde olmakla beraber proksimalinde, ipsilateral veya kontralateral ekstremitelerde, boyun, baş veya tüm vücutta da olabilir (55,100,102). Ağrı myotom, dermatom veya periferik sinir trasesini takip etmez, daha çok periartiküler dokudadır (103,104,105). Ağrı KBAS için olmazsa olmazdır, genellikle progresif ve devamlı olup, geceleri, soğuk ve bazen de sıcak ile artar. Isı değişiklikleri, ekstremitenin aktif ve pasif hareketleri, hava akımı, temas ve stres ile ağrıda artış olabilir (106,107). Çoğunlukla yanıcı tip ağrıdan bahsedilse de; hastalar derin, keskin, sızlayıcı, ezici, zonklayıcı, iğne batıcı tarzda ağrıdan yakınabilirler. Ağrı hastanın günlük yaşam aktivitelerine engel olacak boyutta da olabilir (47,48,108,109)

## **DUYUSAL BOZUKLUK**

Bir çok yetişkin ve pediatrik hasta termal yada mekanik uyarı ile allodini ve/veya hiperaljezi bazen de hipoaljezi tarifler (110,111,112,113,114,115). Allodini, normalde ağrı oluşturmeyen mekanik veya termal uyarana bağlı olarak oluşan duyarlılıktır (42,116). Hastalar giysilerinin temasından veya herhangi birinin dokunmasından bile rahatsızlık duyabilirler. Hiperalejezi normalde ağrılı olan bir uyarana karşı oluşan aşırı duyarlılıktır (117). KBAS I hastalarının %34.6'sı KBAS II hastalarının ise %15.4'ü hiperalejezi ve/veya allodini tarifler (118,119). Yetişkin hastaların çoğu ayrıca duysal kayıp ifade eder (112). Hipoaljezi normalde ağrılı bir uyarana karşı ağrının azalarak hissedilmesidir (120). Duysal anormallikler eldiven çorap tarzı duyu kaybı şeklinde de olabilir (118,119).

## **OTONOMİK BOZUKLUK**

Deri kan akımında bozulmalar sonucunda, deri ısısında sıcaktan soğuğa, renginde ise kırmızıdan solukluk ve siyanoza kadar değişiklikler görülür.

Hastaların %10unda etkilenmiş olan ekstremiteler soğuktur (52,100). Ödem hastaların cilt rengi ve sıcaklığı ne olursa olsun çok büyük bir kısmında vardır. Ödem, gode bırakabilen veya bırakmayan şekilde olabilir, genelde periartiküler olup zamanla sertleşme eğilimindedir (48,123). Ekstremitenin soğuk veya sıcak olma durumu ortam sıcaklığından da etkilenmektedir, statik bir durum değildir (121,122)

Günümüzde hastalığın süresi azalsa da hastaların %40'ı kronikleşir (52,101). Süresi uzun olanlarda ekstremitelerde soğukluk sıklığı daha fazladır (100,123,124,101,52,125).

Hiperhidrozis tipik bulgulardandır. Erken dönemde ödemle beraber nemli, sıcak ve kırmızı renkli deri görülürken, ileri dönemde soğukluk, solukluk ve siyanoz gelişebilir. Trofik değişikliklere parlak deri, tüylerde kısalma, tırnakta matlaşma, kırılabilirlik, eğrilme de dahildir (100,112,52,115).

## **MOTOR BOZUKLUK**

Hastaların çok büyük bir kısmında kaslarda zaman içinde zayıflık veya eklem hareket açıklığında azalma görülür. Derin tendon refleksleri genellikle artmıştır (100,52,55,124,126,127). Hastaların etkilenen ekstremitelerde istenen hareketi başlatma hızları veya başlattıktan sonra gerçekleştirme hızı azalmıştır (52,124,128,129). Motor fonksiyonda kayıp; tremor ve distoni şeklinde de görülebilir (130,131). Verdugo JR ve Ochoa L. tarafından yapılan bir çalışmada 379 KBAS I hastasının 58'inde bu anormal hareketler saptanırken, 307 KBAS II hastasının hiçbirinde bu hareketlere rastlanmamıştır (131). Birklein F. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise KBAS I hastalarının %48, KBAS II hastalarının %27sinde anormal hareket varlığı saptanmıştır (52).

## **PSİKOLOJİK BOZUKLUK**

KBAS hastalarında psikolojik yakınmalar da görülebilmektedir. Depresyon, anksiyete gibi affektif bozukluklar ve bozulmuş yaşam kalitesi genellikle ileri evre hastalarda gözlenmektedir. Anksiyete depresyon korku ve

diğer semptomlar hastanın yaşadığı ağrı, immobilizasyon ve yorgunluğun bir sonucudur (109,132).

## TANI

KBAS tanısı temel olarak klinik kriterler ile yapılmaktadır. Tanıda ilk adım öykü alınması, cerrahi, minör bir yaralanma veya travma olup olmadığının araştırılması yada diğer başlatıcı faktörlerin sorgulanmasıdır (93,94).

KBAS için Modifiye IASP tanı kriterleri

1.Başlatan olayla uyumlu olmayan devamlı ağrı
2.Aşağıdaki 4 kategorinin3'ünden en az bir semptom olmalı: -Sensoryel: Hiperestezi ve/veya allodini -Vazomotor: Isı asimetrisi ve/veya renk değişikliği, ve/veya deri rengi asimetrisi -Sudomotor/Ödem: Ödem ve/veya terleme değişikliği ve/veya terleme asimetrisi -Motor/trofik: ROM'da azalma ve/veya motor disfonksiyon (güçsüzlük, tremor, distoni) ve/veya trofik değişiklik (saç, tırnak, deri)
3.Aşağıdaki 2 veya daha fazla kategorinin en az bir bulgusu olmalı: -Sensoryel: Hiperaljezi bulgusu (iğne ucu) ve/veya allodini (hafif dokunma ve/veya ısı hassasiyeti ve/veya derin somatik bası ve/veya eklem hareketi), -Vazomotor:Isı asimetrisi(>1°C) ve/veya renk değişikliği ve/veya deri renk değişikliği ve/veya asimetri bulgusu -Sudomotor/Ödem: Ödem ve/veya terleme değişikliği ve/veya terleme asimetrisi -Motor/trofik: ROM'da azalma ve/veya motor disfonksiyon (güçsüzlük, tremor, distoni) ve/veya trofik değişiklik (saç, tırnak, deri)
4.Bulgu ve semptomları açıklayan bir tanının olmaması

## **TANI YÖNTEMLERİ**

KBAS tanısı klinik bir tanı olup diğer hastalıkların dışlanması veya tanının desteklenmesi için çeşitli testler yapılmalıdır (133,134).

Direkt grafi, üç fazlı kemik sintigrafisi, termografi, EMG, KMY ölçümü, biyopsi, vasküler tetkikler, diagnostik farmakolojik bloklar gibi yöntemler kullanılabilir (135,136).

### **1.Laboratuvar**

KBAS için tanı koydurucu spesifik bir laboratuvar incelemesi yoktur. Hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı ve diğer tetkikler altta yatan başka hastalık yoksa normaldir (35). Deri, kas, kemik, eklem enfeksiyonlarından ayırmak için akut faz reaktanları önemlidir (137).

### **2.Direkt radyografi (konvansiyonel radyografi-X-ray)**

Direkt grafilerde uzun kemiklerde periartiküler ve küçük kemiklerde diffüz benekli osteoporoz görülür (96,97). Benekli osteoporozun semptomların başlamasından 2-8 hafta sonra izlenebileceği gösterilmiştir. Hastalık ilerledikçe kemiklerde daha yaygın osteopeni hakim olur ve grafilerde buzlu cam görünümü gelişir (138,139,140). Ancak benekli osteoporozun KBAS için sensitivitesi oldukça düşüktür. Tanıda her iki ekstremitenin grafisinin çekilmesinin tanıya daha destekleyici etkisi olduğunu belirtilmektedir (107).

### **3.Kemik mineral yoğunluğu (DEXA)**

Bifosfonat tedavisinden fayda görebilecek hastaların belirlenmesi için önemli olabilir (141,143).

#### 4.MR, BT, PET, SPECT

MR, PET, SPECT gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri esas olarak KBAS tanısını doğrulamak için değil, diğer tanıların dışlanması için yardımcıdır. Bazı kaynaklarda BT'de fokal osteoporoz alanlarında İsviçre peyniri benzeri görünüm olabileceği belirtilmiştir (143,107). KBAS'de MR endikasyonu yoktur (144). Maliyetlerinin yüksek olması, tecrübe azlığı ve tomografideki radyasyon yükü dezavantajlarıdır (145).

#### 5.Otonomik disfonksiyon değerlendirme yöntemleri

Tanıyı destekleme ve tedaviye yanıtı takip etmek için faydalı olabilmektedir (146).

**a) Termografi;** Sudomotor fonksiyonu ölçen testlerden biridir. İnfrared sensitif kamera ile parmak ucu, avuç içi, bilek vücut ısısı ölçülür. Oda ısısı 21 derece olmalıdır. Hastalar termoregülatuar vazokonstrüksiyonu önlemek için 15 dakika dinlendirilir. Ekstremiteler arası yarım derece fark normalde de olabilir. Isı farkı 2°C den fazla ise test pozitifdir. Pratik bir klinik test değildir (41,42,96,143,147,148,149,150).

**b) Kutanöz Doppler ölçümü;** Lazer Doppler flowmetri kan akımını ve periferik vazokonstriktör refleksi ölçer (143). Ayrıca periferik vasküler hastalıklardan ayırmda da önemlidir (137).

**c) Kantitatif sudomotor akson refleksi testi (QSART);** Ninhidrin ile yapılan ter testinin yerini almıştır. Deride asetilkolinin iyontoforez yoluyla değerlendirildiği ve postgangliyonik sudomotorun aracılık ettiği bir akson refleksi testidir. Vücuttaki ter üretiminin miktarı, higrometre ve çok bölmeli ter hücresiyle hesaplanır. Kayıtlar; bir üst, iki alt ekstremitte noktasından eş zamanlı, simetrik olarak yapılır. Üst ekstremitede; mediyal antebrakiyal kutanöz sinir, alt ekstremitede; sural sinir, safenöz sinir, peroneal sinirden kayıt alınır. Test; normal yanıt, azalmış yanıt, yanıt yok, fazla yanıt ve kalıcı yanıt şeklinde değerlendirilir. Testin normal bulunması, postgangliyonik sempatik sudomotor bütünlüğü belirtir (151).

#### **d) Su kapları volümetrik ölçümü**

Alt ve üst ekstremiteler için ayrı modelleri mevcuttur. Hastanın ölçüm yapılacak ekstremitesi su dolu kaba daldırılmadan ve daldırdıktan sonraki hacmi ölçerek ekstremitedeki ödem miktarını belirler.

**e) Tanısal sempatik blokaj testleri;** Uzun yıllar ağrıyı ve dizesteziyi ortadan kaldırmak için sistemik kimyasal sempatoliz yapılması KBAS tanısında kullanılmıştır. Ancak sempatik blokaja pozitif yanıt KBAS tanısı için diagnostik kabul edilmemektedir, yine de bu yanıt sempatik kökenli ağrının saptanmasında önemlidir (30).

### **6.Elektrodiagnostik testler**

Sinir lezyonlarını dışlamak için sinir iletim çalışmaları ve iğne elektromyografi (EMG) yapılmalıdır (152). Tip I KBAS herhangi bir sinir hasarı olmaksızın ortaya çıktığı için EMG normaldir (145). İnce (kısa) lif disfonksiyonunu saptamak için kantitatif duyu testi (QST) tanıda yardımcıdır. Bu çalışmalar somatosensoryel uyarılmış potansiyel çalışmaları ve transkraniyal motor yolak manyetik uyarımı ile bir arada kullanılırsa santral ana yolak tespiti için faydalı olacaktır. İğne EMG yöntemi ağrılıdır, bazı kaynaklar bunun ağrılı ve gereksiz olduğunu çünkü tedaviyi değiştirmedeğini belirtmektedir (152).

**7.Somatosensoryel testler:** Allodini ve hiperaljezi varlığını göstermek açısından faydalıdır (145).

### **8.Üç fazlı (dinamik) kemik sintigrafisi**

Üç fazlı kemik sintigrafisi uzun zamandır kabul gören bir yöntemdir (143). Direkt grafiye göre daha erken bulgu vermektedir ve daha hassas bir yöntemdir. Radyofarmasötik maddenin IV enjeksiyonundan sonra sırasıyla arteriyel faz, yumuşak doku fazı ve mineral fazlarındaki tutulum incelenmektedir. Her 3 fazda da artmış periartiküler tutulum beklenirken, geç fazda artan tutulum hastalığın ilk 6 ayı için tipiktir (147,142,143). Aktif kemik rezorpsiyonu olan hastalarda

faydalıdır. Kırık, enfeksiyon, tümör, artrit ve metabolik kemik hastalıklarından ayırır. KBAS tanı kriterleri içinde yer almamaktadır çünkü sintigrafi sonucunun negatif çıkması KBAS tanısını ekarte ettirmez (107).

Matthias ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada el grafisi, termografi, MR ve sintigrafinin kombine kullanımının yararlı olduğu gösterilmiştir (153).

**9.Psikolojik değerlendirme:** Özellikle tüm tedavi yöntemlerine dirençli olgularda altta yatabilecek psikolojik faktörler aranmalıdır (47).

Tablo 4. KBAS ayırıcı tanı

Kemik veya yumuşak doku zedelenmeleri	Stres kırıkları, ligament hasarları
Nöropatiler	Periferik sinir yaralanmaları Tuzak nöropati/ sinir kompresyonu SSS veya spinal lezyonlar Enfeksiyonlar; -Nöropatik Lyme -Postherpetik nevralsi -Gullian Barre sendromu -Eritromelalji
Toraksik outlet sendromu	
Vasküler hastalıklar	Raynaud sendromu Ateroskleroz, travma veya Burger hastalığına bağlı arteriyel yetmezlik Tromboflebit Anjiomatozis
Kompartman sendromu	
İnflamatuvar/otoimmün hastalıklar	Romatoid artrit, reaktif artrit, Multiple skleroz
Enfeksiyonlar	Kemik, eklem, yumuşak doku, derinin viral, fungal ya da bakteriyel enfeksiyonları (Lyme dahil)
Nadir hastalıklar	Gardner-Diamond sendromu
Toksik maruziyet	Vinka alkaloidleri (antitümör ajanlar)

## PROFLAKSİ VE TEDAVİ

Tedavi proflaksi ve yönetim basamaklarından oluşur.

### Proflaksi

Vitamin C: KBAS'nin en iyi tedavisi korumadır. Kırık veya cerrahiye takiben C vitamini takviyesinin, KBAS gelişme riskini azalttığı görülmektedir.

Travmalı hastalarda veya ameliyat olan hastalarda C vitamini ( $\geq 500$  mg / gün) ile C vitamini/plasebo içermeyen dört çalışmanın meta-analizi bu bilgiyi destekleyicidir. Bu 4 çalışmanın ikisi randomize kontrollü çalışma olup diğer ikisinde randomizasyon veya körlük olmadan çalışılmıştır. C vitamini tedavisi KBAS gelişiminde önemli bir azalma ile ilişkili bulunmuştur (risk oranı 0.22,% 95 GA 0.12-0.39)(154).

C vitamininin faydalı etkisinin altında yatan mekanizma belirsiz olsa da, C vitamini kullanımının riski azdır. C vitamininin optimal dozu belirsizdir, ancak  $>500$  mg / gün dozlarının daha etkili olduğu belirtilmektedir. Zollinger PE ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında el bileği kırığı olan 416 yaşlı kadın, plasebo veya 200, 500 veya 1500 mg/gün olmak üzere üç farklı dozda C vitamini ile kıyaslanmış, hastalar 50 gün medikasyon almış. KBAS, C vitamini alanlarda her üç dozda da plaseboya göre istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur. Yüksek dozlarda KBAS göreceli riski daha az bulunmuştur.

Bu veriler göz önüne alındığında, KBAS gelişimini önlemek için distal ekstremitelerde kırıkları olan veya ekstremitelerde ameliyatı olan hastalar için ek vitamin C ile tedavi önerilmektedir. Optimum doz günde 500 mg'dır ve süre 50 gündür (155).

Erken mobilizasyon: Yaralanma sonrasında erken mobilizasyon, KBAS riskini de azaltabilir, ancak bu bilgiyi doğrulamak için yüksek kalitede veriler bulunmamaktadır. Destekleyici kanıtın azlığına rağmen, kırıklar ve aktivite limitasyonlu hastalarda daha dikkatli olmak kaydıyla erken mobilizasyon önerilmektedir (155).



## YÖNETİM

### A.NONFARMAKOLOJİK

KBAS yönetimi için multidisipliner bir yaklaşım önerilmektedir (156,157). İdeal olanı hastalığın başlangıcında ve radyografik değişiklikler ortaya çıkmadan hızlıca tanı konması, tanı konar konmaz da tedaviye başlanmasıdır. KBAS'de patofizyolojik mekanizmaların bilinmemesi tedavi için genel bir yaklaşımın olmamasına neden olur. Ana tedavi basamaklarından biri fizyoterapidir. Hastalarda eklem hareket açıklığını (ROM) korur, atrofi ve kontraktürlerin gelişimini engeller. Ancak fizik tedavi modalitelerinin birbirine belirgin üstünlüğü gösterilememiştir (158).

Nonfarmakolojik tedavi özellikle kronik KBAS hastaları için önemlidir (75).

KBAS'li tüm hastalar için uygun olan bazı yaklaşımlar şunları içerir: (30)

\*Hasta eğitimi

\*KBAS'nin teşhisini takiben pratik olarak hızlı bir şekilde başlatılan fizik tedavi ve rehabilitasyon programı

\*Psikolojik veya psikiyatrik sorunları önceden var olan veya şüphelenilen, fiziksel, farmakolojik ve girişimsel tedavilerle yeterli iyileşme göstermeyen KBAS'li hastalar, psikososyal ve davranışsal tedaviden yararlanabilir.

\*Ağrı kontrolü için farmakolojik ve girişimsel prosedürler, nispeten güvende olan ve etkili olduğuna dair bazı kanıtlar olanlardan başlanarak kullanılmalıdır. Birkaç haftalık tedaviden sonra arzu edilen bir etki elde edilemediğinde daha az riskli olandan daha riskli müdahalelere doğru gidilmelidir. Ağrı yönetiminin hedefleri, bir rehabilitasyon rejimine aktif katılım sağlamak ve etkilenen ekstremitenin hareket ve kuvvetini eski haline getirmektir. Bununla birlikte, hastanın ağrısı için algoloji uzmanına hemen sevk edilmesinin etkilenen ekstremitenin korunma ve destekli mobilizasyonu için erken fizik tedaviye alınmasına kıyasla üstün olup olmadığı hala tartışmalıdır.

Öte yandan, uygun sinir blokajı için algoloji uzmanına erken sevk, ağrıyı azaltabilir ve KBAS'li hastaların agresif fizik tedaviyi tolere etmesini sağlayabilir.

### **1.Hasta eğitimi**

Tedaviye hasta katılımı hastalığın halen sebebinin bilinmediği açıklanarak kolaylaştırılabilir. Rehabilitasyon programına almadan evvel hastaya ağrısının olduğunun anlaşıldığını ancak yine de etkilenen ekstremitenin kullanımını tekrar kazanmaya çalışmasının önemli olduğu vurgulanmalıdır.

Terapist ile hasta arasındaki iletişim KBAS tedavisinde önemli rol oynamaktadır (159).

### **2.Psikososyal ve Davranışsal Yönetim**

İki aydan uzun süreli KBAS, tedaviye yetersiz cevap, psikolojik veya psikiyatrik bozukluk şüphesi durumunda psikiyatriste başvurmak önerilmektedir (160,161).

Psikososyal ve davranışsal yönetimin hedefleri arasında şunlar bulunmaktadır:

- Ağrıya ve engelliliğe katkıda bulunan psikolojik faktörlerin tanımlanması
- Endişe ve depresyon tedavisi
- Özürüllüğü veya bağımlılığını sürdürebilecek her türlü iç faktörü (örn: durum karşıtı üretken davranış kalıpları) veya harici etkileri (örn:saptırma teşvikleri, aile dinamiği vb.) tanımlamak
- Ailenin ve bakıcıların ihtiyaçlarını göz önünde bulundurarak psikolojik müdahale ve danışmanlık sağlamak
- Engelleri azaltmak ve sağlıklı çalışmayı teşvik etmek için pratik bir problem çözme, hedef odaklı yaklaşım (hasta ve ailesi dahil) sağlamak

Psikolojik değerlendirme ve terapi KBAS'li hastalarda iyi çalışılmamış olsa da, diğer kronik ağrılı rahatsızlıklardaki faydaları, bu yaklaşımın KBAS'de de faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Şiddetli veya kronik KBAS'li hastalar bilişsel davranış terapisinden yararlanabilir.

### **3.Fizik tedavi ve rehabilitasyon**

Fizik tedavi, rehabilitasyon ve iş uğraşı terapisi, KBAS'nin birinci basamak tedavisi olarak kabul edilmektedir (156,162,163). Ancak ilgili çalışmaların çoğu kontrol gruplarının ve hasta sayılarının az olması nedeni ile sınırlıdır (164). Erken evrede ağrının kontrolü ile aktif hareketin sağlanması, geç dönemde ise eklem hareket açıklığındaki ve fonksiyonlardaki kayıpların giderilmesi tedavinin asıl amaçlarıdır. KBAS'nin her evresinde uygun fizik tedavi yöntemleri diğer tedaviler ile kombine şekilde kullanılmalıdır. Fizik tedavi programına ne kadar erken başlanırsa başarı şansı o kadar yüksektir (165,166).

#### **a.Egzersiz**

KBAS'de sadece ağrıya bağlı değil, yapısal değişimlere bağlı olarak da fonksiyonlar etkilenir (95). Fizik tedavi, eklem hareket açıklığını korumak ve kontraktürleri önlemek için hareket kısıtlanmadan başlamalıdır.Egzersiz programının hastalığın her aşamasında hastaların evde günde iki kez kendileri tarafından da yapılabilen vasıfta olması önemlidir (30). Ödem tedavisi, cilt bakımı ve desensitizasyon çalışmaları yapılabilir. Egzersizler kademeli ağırlık yüklemeleri, EHA, germe ve kas güçlendirme egzersizleri şeklinde verilebilir. Fonksiyonel olarak iş uğraşı tedavisi çalışılabilir. Erken dönemlerde özellikle izometrik egzersizlerin yapılması, hareketle tetiklenen ağrıya neden olmadan önemli bir avantaj sağlar (95). Medikal tedaviye (özellikle osteoporoz önleyici tedaviler) fizik tedavi uygulamalarının eklenmesinin KBAS hastalarında hem kemik yapının korunmasına hem de iyileşmenin daha hızlı olmasına katkıda bulunduğu yapıldığı gösterilmiştir (167,168).

### **b.Ultrason(US)**

Ultrason terapötik dozlarda membran permeabilitesini ve periferik kan akımını artırır böylelikle dolaşımın düzenlenmesi ve ödemin giderilmesine katkı sağlar. Ultrason üst ekstremitelerde tutulumlarında stellar, alt ekstremitelerde ise lomber sempatik gangliyonlar üzerine klasik dozlar dışında 3 W/cm<sup>2</sup> gibi yüksek bir dozda uygulanır ve blokaj sağlar. Ekstremitelere su içi US de uygulanabilir (22,47,48,169)

### **c.Transkutanöz elektrik stimülasyonu (TENS)**

Etkilenmiş ekstremitelerde TENS etkili ve güvenli olarak uygulanır (170,171). TENS ile kapı kontrol mekanizmasının ağrı yolağını baskılamasıyla ağrının kontrolünde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (166,172). İlk tedavi seçimi olarak konvansiyonel, yüksek hızlı TENS kullanımı önerilmektedir. Böylece hastanın uyarıyı algılaması ve tolere etmesi kolaylaşır (22,173,174).

### **d.Diadinamik akım (DD)**

Diadinamik akımlar üst ve alt ekstremitelerde sempatik blokaj için kullanılırlar. Uygulama dozunun 1 ila 5 mA arasında olması önerilmektedir. Ayrıca analjezik ve trofik etkisinden faydalanılır. Analjezik etki hemen başlar. Vakaya göre 2-24 saat kadar devam edebilir (109).

### **e.Orta frekanslı akımlar**

Analjezik etki, sempatolitik ve antiinflamatuar etkileri ile kullanılmaktadırlar. İnterferansiyel akım akut veya kronik ağrı ile yüzeysel veya derin ağrının tedavisinde TENS kadar etkilidir (175).Ağrı kesici etki için orta frekanslı, ödemin azaltılması ve otonom sinir sisteminin uyarılması için düşük frekanslı akımlar kullanılabilir (47,48,109).

#### **f.Hidroterapi**

Tedavinin başlangıcında hafif egzersiz programını desteklemek, vazodilatasyon-vazokonstriksiyon dengesizliğini kırmak, dokunun optimum sıcaklığa ulaşmasına yardımcı olmak, desensitizasyon sağlamak ve ödemi azaltmak için parafin, sıcak-soğuk paketler, kontrast banyolar, girdap banyoları uygulanabilir (47,48,109).

#### **g.Biofeedback**

Biofeedback, kişinin çeşitli vücut fonksiyonları hakkında bilgilendirilmesi ve bu yolla fonksiyonları kontrol edebilmeyi öğrenmesi metodudur. Tipik bir biofeedback kas relaksasyonu (EMG aracılığıyla) biofeedback ile hasta ağrıyı regüle etmeyi öğrenir. Kognitif davranış modifikasyonu ile hastanın kendi kendine iletişim kurmasına ve problemleri çözmesine yardımcı olunur. Termal biofeedback diğer tedavilerle birlikte uygulanabilen alternatif bir yöntem olarak önerilmektedir ve sıcaklık kontrolü sağlar (166).

#### **h.Splintleme**

Etkilenen ekstremiteye ait istirahat splintleri bazen ilerleyici eklem kontraktürlerini önleme amacı ile kullanılır (30).

#### **ı.İş uğraşı terapisi**

İş uğraşı terapisinin KBAS hastalarında fonksiyonel kısıtlılık ve üst ekstremitte aktivite seviyelerine olumlu etkileri vardır (176).

#### **j. Kademeli motor görüntüleme (Graded motor imagery)**

Graded motor imagery (GMI), kronik KBAS'de motor ve duyu feedback ile ağrı kontrolünü sağlamaya çalışan bir diğer tedavi yaklaşımıdır. Lateral tanıma ile başlar, el hareketleri ile devam eder ve ayna tedavisi ile

sonlanır. Ağrıyı azaltmada ve kazanımların sağlanmasında etkinliği gösterilmiştir (177).

## B.FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR

KBAS hastalarında ağrı kesici pek çok tedavi yöntemi mevcuttur. Farmakolojik tedavi özellikle ağrının oluşmasını, kontrolünü ve fizik tedaviye uyumu artırmayı sağlar (178). Erken KBAS'li hastalar için, aşağıdaki etkenlerden bir veya birkaçının kullanılması önerilmektedir (30,176).

Tablo 5. KBAS tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar

Parasetamol-Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler)
Opioidler
Topikal lidokain ve kapsaisin
Anestezikler
Antikonvülzanlar
Antidepresanlar
Botulinum toksini
İntratekal Baklofen
Glukokortikoidler
Kalsitonin
Bisfosfonatlar
Kalsiyum kanal blokerleri
Diğer ilaçlar

Son yayınlar ve derlemelere göre ağrının belirgin baskılanması ve fonksiyonel gelişimin sağlanmasında tedavilerin birbirine üstünlükleri yoktur. Tedavi ajanı hastanın baskın olan semptomuna göre seçilebilir (158).

### **a.Parasetamol-Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD)**

Parasetamolun KBAS tedavisinde etkisi ile ilgili yeterli bilgi yoktur (176).

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ise KBAS başlangıç tedavisinde sıklıkla kullanılırlar. Ağrı yanı sıra ödem ve enflamasyonun kontrolünde etkilidir (47,48).Tipik bir başlangıç rejimi günde üç kez ibuprofen 400-800 mg veya günde iki defa 250-500 mg naproksendir. KBAS'nin evre ve şiddetine bağlı olarak, NSAID'ler genellikle diğer ajanlardan herhangi biriyle birlikte kullanılabilir Nonselektif NSAID'leri tolere edemeyen hastalar için seçici COX-2 inhibitörleri alternatif seçeneklerdir (30).

### **b.Opioidler**

Nöropatik ağrı için opioid kullanımı tartışmalı olmayı sürdürmektedir ve KBAS'ye olan etkinliklerini destekleyen yüksek kaliteli veri azdır (176,179). Bazı kaynaklar analjezik ve NSAİD ile başlamayı, sonrasında bazı opioidler ile devam etmeyi önerir (142,176). Nöropatik ağrı için diğer ilaçlarla birlikte küçük doz opioidden fayda sağlayabilecek hastalar bulunmaktadır. Bununla birlikte, dozu artırmak, riskin faydadan daha fazla olmasına neden olabilir (30). Opioid yan etkileri yakından izlenmelidir. En önemli yan etkileri sedasyon ve solunum depresyonudur. Bulantı, kusma ve konstipasyon siktir.

### **c.Topikal lidokain ve kapsaisin**

Lidokain veya kapsaisin kreminin topikal uygulaması nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır, ancak KBAS'de etkinliği için sınırlı veriler vardır (176,180). Ağrılı diyabetik nöropati tedavisine benzer şekilde ağrılı bölgeler üzerinden günde üç ila dört kez topikal olarak uygulanabilir. Kapsaisin ile birlikte

yanma ve cilt tahrişi olabilir, ancak bu kullanımın devam etmesiyle daha az sorun haline gelebilir. Topikal lidokain ve kapsaisin, antikonvülsan, antidepresan ve / veya NSAİİ kullanımına rağmen erken KBAS'li ve hafif ila orta derecede ağrı olan hastalar için en uygun seçenektir. Bu ilaçların etkinliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek için üç ila beş günlük bir tedavi denemesi yapılabilir.

#### **d.Anestezikler**

2013 ve 2015'te yayınlanan sistematik incelemeler, KBAS için ketamin kullanımını destekleyen, yalnızca düşük-orta düzeydeki kanıtların bulunduğunu keşfetmiştir (181,182). Daha kaliteli randomize çalışmalardan birinde, tip I KBAS'li 60 hastada ketamin infüzyonu plasebo ile karşılaştırılmıştır (148). Beş günlük ketamin infüzyonu yapılan hastalar, takiplerden 1 ila 11 hafta arasındaki ağrı skorlarında plasebo grubuna kıyasla istatistiksel olarak önemli bir düşüş göstermişlerdir, ancak bu azalma, 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Düşük doz infüzyonunun ağrı baskılanmasında faydalı olduğunu gösteren başka çalışmalar da vardır (179).

Ketaminin sık görülen yan etkileri ise psikomimetik semptomlar (örn. halüsinasyonlar, deliryum), mide bulantısı ve kusmadır.

#### **e.Antikonvülzanlar**

Antikonvülzanlar nöropatik ağrıda faydalı olabilir (176). Bununla birlikte, KBAS'deki etkinlik ile ilgili çok az veri vardır (183). Gabapentin ve pregabalin,  $\alpha$  2-delta alt birimindeki voltaj kapılı kalsiyum kanallarına bağlanır ve nörotransmitter salınmasını engeller. Çeşitli nöropatik ağrı koşullarında plaseboya karşı etkinlikleri kanıtlanmıştır. KBAS'li 58 hastanın plasebo kontrollü randomize çalışmasında, gabapentin (günde en fazla 1800 mg) ağrıda anlamlı bir iyileşme sağlamamıştır (184). Ancak hastalığın ilk sekiz haftasında günde 600-1800 mg Gabapentin kullanımının hastaların ağrılarında kısmi azalma



sağladığı da düşünülmektedir. Gabapentinin hiperestezi ve allodini gibi duyuusal anomalileri azalttığına dair sınırlı bilgiler vardır (176).

Pregabalin gabapentine alternatif olarak kullanılabilir. Bu ilaçları başlarken yavaş başlamak gerekir, ihtiyaç olan ve tolere edilebilecek dozda kullanmak gerekir. Her iki ilaç da doz bağımlı baş dönmesine ve sedasyona neden olabilir. Bu durumda daha düşük dozlar ile başlayıp dikkatle titrasyon yaparak yan etkiler azaltılabilir.

Antikonvülzan grubundaki karbamazepin ve fenitoinin KBAS hastalarında ağrıya etkisi ile ilgili bilgiler ise sınırlıdır.

#### **f. Antidepresanlar**

Trisiklik antidepresanlar (TCA), çeşitli kronik ağrıda depresyonun bir arada bulunduğu veya bulunmadığı pek çok durumda kullanılmaktadır.

Amitriptilin kronik ağrıda en yaygın olarak çalışılan TCA olmuştur. TCA'ların, bağımsız analjezik etkilere sahip olduğu gibi, kronik ağrı ile ilişkili depresif belirtileri hafifletme özelliğine de sahip olduklarına inanılmaktadır. Analjezik eylem mekanizması belirsizdir; Analjezik özelliklerin serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri gibi olduğu teorisi öne sürülmüştür. Duloksetin ve venlafaksin nöropatik ağrıda etkili bulurken milnacipran fibromiyaljide etkili bulunmuştur. KBAS'de spesifik olarak çalışılmasa da, antidepresan ilaçlar nöropatik ağrıyı azaltmada sıklıkla etkilidir (183).

#### **g. Serbest radikal karşıtları (temizleyicileri)**

Dimetil sulfoksit %50 (DMSO)'nin KBAS semptomlarını azalttığı belirtilmiştir (176).

N-asetil sisteinin günde 3 kez 600 mg kullanılmasının da KBAS semptomlarını azalttığı belirtilmiştir. N asetilsistein soğuk KBAS'de daha etkili iken DMSO krem ılımlı KBAS'de daha etkilidir.

## **h.Myorelaksan ilaçlar**

KBAS ilişkili distoni, istemsiz kas spazmları gibi hareket bozukluğu olan hastalarda oral kas gevşeticiler (benzodiazepin, baklofen ve antikolinerjikler) ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Ancak bu konuda bilgiler yetersizdir (176).

## **i.Botulinum toksini**

KBAS ilişkili fokal distoni tedavisinde Botulinum toksin A tedavisi ile ilgili veriler sınırlıdır (176).

## **i.Baklofen**

Baklofen etkin bir ağrı kontrolü yanında, otonom ve duyuşal semptomlar ile distoni gibi motor bulgular üzerinde de fayda sağlayabilir.(47,48,109,185) KBAS ilişkili distoni tedavisinde intratekal baklofen etkisi ile ilgili veriler sınırlıdır ve invaziv bir işlemdir. Bu nedenle distonide ilk seçenek oral baklofen olmalıdır (6).

## **j.Glukokortikoidler**

Oral glukokortikoidler (30-80 mg / gün) KBAS için etkili olabilir, ancak elimizde metodolojik sınırlı küçük randomize çalışmalardan elde edilen düşük kaliteli kanıtlar vardır (183). Bir küçük popülasyonlu araştırmanın bulguları oral glukokortikoidlerin NSAID'lerden daha etkili olduğunu ortaya koymaktadır (43). İnme sonrası KBAS gelişen 60 hastaya rastgele prednizolon (günlük 40 mg) veya piroksikam (günlük 20 mg) verilmiş ve 1 ay sonunda, prednizolon grubundaki hastaların (%83), piroksikam alan hastalara(%17) kıyasla daha büyük oranda iyileştiğı ortaya konmuştur.

Yukarıda tartışılan sınırlı veriler, glukokortikoidlerin KBAS için NSAID'den daha etkili olmasına rağmen, ilk önce NSAID kullanmayı önermektedir (30). Steroidlerin inflamatuvar bulguları belirgin olan hastalarda belirgin yan etkileri

nedeni ile oral olarak ve kısa süreli kullanımı önerilmektedir. Bazı kaynaklarda ise kesin bir ifade ile steroidlerin yeri yoktur denilmektedir (3).

### **k.Kalsitonin**

Kalsitoninin kullanımı için gerekçe, bu hormonun kemik rezorpsiyonunu geciktirme yeteneği ve varsayımsal bir analjezik etki içermesidir. Analjeziden sorumlu mekanizma belirsizdir (30). KBAS için kalsitoninin yararına ilişkin çelişkili kanıtlar vardır. Kalsitonin, KBAS tedavisinde üç çalışmadan sadece bir tanesinde fayda tespit edilmiştir (186).

Kalsitonin tedavisinin optimal dozu ve süresi belirsizdir. Bir randomize çalışmada günde 300 IU kullanılmıştır (187). Ağrı ve / veya fonksiyonda düzelleme olursa, tolere edilebilir şekilde devam ettirilebilir veya kesilebilir denilmiştir. Etkinlik kanıtı ve kullanımı ile ilişkili düşük yan etki riski göz önüne alındığında, yukarıda listelenen ajanların kullanılmasına rağmen semptomları olan KBAS hastaları için fizik tedavi ile birlikte kalsitonin önerilmektedir (176).

### **l.Bifosfonatlar**

Bifosfonatlar, erken KBAS'li ve kemik sintigrafisinde anormal tutulumu olan hastalarda ilacın antirezorbatif etkilerinden bağımsız olarak ağrıyı azaltmaktadır (183,188). Son yayınlarda başta neridronat olmak üzere çeşitli bifosfonatların, güvenilir profili ile spontan veya hareket ile indüklenen ağrıyı, fonksiyonel kısıtlanmayı ve üç fazlı kemik sintigrafisinde artmış madde tutulumunu erken dönemde (<6 ay) azalttığını göstermiştir (189,190,191). Ancak doz, kullanım sıklığı ve süresi ile ilgili az bilgi vardır (176). Destekleyici kanıtlar intravenöz ve oral alendronat, intravenöz neridronat, intravenöz pamidronat ve intravenöz klodronat gibi ilaçları içeren beş küçük plasebo kontrollü randomize çalışmanın sonucudur (191,192,193,194,195,196).

En büyük randomize kontrollü çalışma, 82 üst veya alt ekstremitte KBAS hastasına intravenöz neridronat (100 mg, 10 günde dört kez) veya plasebo verilmesi ile yapılmıştır. İlk infüzyondan 40 gün sonra çift kör fazın sonunda,

Neridronate, yaşam kalitesinin endeksleri de dahil olmak üzere bazı ikincil sonuçlarda iyileşme sağladığı gösterilmişti. Bifosfonat uygulaması ile en sık görülen advers olaylar akut faz reaksiyonları (poliartralji ve ateş) olup bu çalışmada hiçbir ciddi advers olay bildirilmemiştir.

Bir başka çalışmada, erken KBAS olan 32 hastaya 10 gün boyunca günde 300 mg intravenöz klodronat veya plasebo verilmiş. 40 gün sonra ağrı, sırasıyla, klodronat ve plasebo gruplarında ortalama 36 mm ve 6 mm (100 mm görsel analog ağrı ölçeğinde) azalmış; istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Aktif tedavinin tek yan etkisi asemptomatik hipokalsemi olarak raporlanmıştır (30).

### **m.Kalsiyum kanal blokerleri**

KBAS akut fazında kalsiyum kanal blokeri kullanmanın faydalı olduğunu gösteren çalışmalar olsa da kesin sonuçlar yoktur. Baş ağrısı ve hipotansiyon kullanımını kısıtlamaktadır (176).

### **n.Diğer ilaçlar**

KBAS için sınırlı kanıt bulunan diğer farmakolojik tedavi seçenekleri  $\alpha$  adrenerjik ilaçlar, intravenöz immün globulin ve Anti-TNF tedaviyi içerir (30).

-A adrenerjik antagonist ve agonist

Sempatik kökenli ağrı  $\alpha$  adrenerjik antagonistler ile tedaviyi gündeme getirmiştir. Prazosin 1-6 mg/gün veya fenoksibenzamin 10-30 mg/gün kullanımı bazı kaynaklar tarafından tavsiye edilmektedir. Bir  $\alpha$  reseptör agonisti olan klonidin patch (0.1 mg ) her hafta değiştirilir, antikonvülzan, antidepresanlar ile kombine kullanılabilir. Ancak yan etkileri net değildir (197).

-İntravenöz immün globulin (IVIg)

Standart tedaviye dirençli KBASli 13 hastayı içeren bir çalışmada, intravenöz immünglobülinin (IVIg), infüzyonu takiben 6 ila 19 gün sonra ağrısı,

normal salin ile kıyasladığında istatistiksel olarak anlamlı ama ılımlı derecede azalttığı bulunmuştur (149).

#### -Biyolojik ajanlar

Son yıllarda patogenezin özellikle TNF aracılı nöronal enflamasyonla izah edilmesi neticesinde anti-TNF ajanlar uygulanmaya başlamıştır. Bernateck ve arkadaşları da akut KBAS tedavisinde infliksimab gibi Anti-TNF tedavilerinin TNF  $\alpha$  seviyelerini düşürebileceğini göstermişlerdir (82). Adriana A. Miclescu ve arkadaşlarının raporladığı bir vaka sunumunda KBAS hastası bir hasta 1.4 mg/kg infliksimab ile tedavi edilmiş, TNF bariz olmak üzere IL-4, IL-6 ve IL-17de de düşüş gözlenmiştir. IL-10, IL-8, katepsin, CCL2, CX3CL1 seviyesinde ise değişiklik olmadığı gözlenmiştir (203). Li ww ve arkadaşları, CD20+ B hücrelerin antikor üretip KBAS benzeri tablo yaptığını dolayısıyla B hücre üretimini baskılayan tedavilerin KBAS tedavisinde kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır (90).

### **5.Girişimsel Prosedürler**

KBAS ile ilgili ağrı tedavisinde girişimsel prosedürler, tetikleyici/hassas nokta enjeksiyonları, bölgesel sempatik sinir bloğu, spinal kord stimülasyonu, epidural klonidin ve kimyasal veya mekanik sempatektomidir. Genel görüş bir kısım hastanın girişimsel prosedürlerden anlamlı fayda sağladığı şeklindedir (30).

İki hafta noninvaziv tedavi gören ve düzelmeyen hastalar invaziv müdahaleler için adaydır. Genellikle sempatik sinir bloklardan başlanır ve sempatik sinir bloklarına cevap vermeyen gönüllü hastalar için spinal kord stimülasyonunun kullanılması önerilir (30). Bazı üçüncü basamak merkezlerinde, invaziv bir tedavi olan spinal kord stimülasyonu, KBAS tedavisinin başlangıcından 12 ila 16 hafta sonra düşünülebilir (198).

### **a.Tetik nokta enjeksiyonu**

KBAS, üst ekstremitte ile sınırlı olduğunda, omuz kuşaağında tetik noktalar bulunabilir. Bu tetikleyici noktalar çoğu hastada trapezius ve suprascapüler kaslarda bulunur. Tek taraflı tutulum meydana gelirse, diğer taraf karşılaştıırma için kullanılabilir. Tetik nokta enjeksiyonlarının bazen etkili olduğunu ve diğer tedavi yöntemlerinden daha güvenli olduğu düşünölmektedir. Daha riskli prosedörlere geçmeden önce tetik noktalara glukokortikoidlerle veya lokal anesteziyle enjeksiyonu yapılabilir (30).

### **b.Bölgesel sempatik sinir blokaj**

Geçici sempatik sinir bloğu, lokal anesteziyle sempatik gangliyon bölgesine infiltrasyonuyla veya sempatik bir blokerin lokal anesteziyle kombinasyonu ile intravenöz bölgesel infüzyonu ile yapılabilir. Semptomatik sinir bloğu, ilerleyici semptomları olan ve geleneksel önlemlere yetersiz yanıt veren KBAS hastaları için bir seçenektir (30). Blokajdan sonraki ağrısız devrede yapılan dikkatli EHA egzersizleri iyileşmeyi hızlandırır (95). KBAS Tip I'in en etkin tedavisi lokal anesteziyle sempatik sinir blokajdır. Fenoksibenzaminin ise kotalji tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Son çalışmalarında guanetidin ile intravenöz bölgesel blokajın ise etkili olmadığı gösterilmiştir (158) Turnike uygulanarak yapılan lidokain intravenöz bölgesel anestezi de faydalı bulunmuştur (75).

### **c.Spinal kord stimölasyonu**

Spinal kord stimölasyonu (dorsal kolon stimölasyonu olarak da adlandırılır), özellikle de hastalığın bir ekstremitte ile sınırlı olduğu hastalarda geleneksel terapötik yöntemler başarısız olursa yararlı olabilir (107). 36 hasta ve 18 kontrolden oluşan randomize bir çalışmada, spinal kord stimölasyonu ve fizik tedavi ağrı ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirmede daha başarılı bulunmuş, ancak fonksiyonel sonuç ölçümlerini iyileştirmemiştir (199,200). İmplantasyondan sonraki üç ila beş yıl arasındaki dönemde ağrıda anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (201). Spinal kord stimölasyonu bir

nöromodülasyon tekniğidir (202). Spinal kord stimülasyonunun komplikasyonları yaygındır ve çoğunlukla elektrodun yanlış konumlandırılması ile ilişkilidir. Bu teknik sadece uzman merkezlerde denenmelidir (107).

#### **d.Epidural klonidin**

Klonidinin epidural enjeksiyon veya infüzyon ile uygulanması KBAS ağrısını azaltabilir, ancak dozuna bağlı olarak hipotansiyon ve sedasyon gibi yan etkiler de ortaya çıkabilir (203,204). Bir çalışmada sempatik blokajlara yanıt alınamayan şiddetli kronik KBAS'si olan 26 hastaya epidural klonidin (300 veya 700 mikrogram bolus enjeksiyonu) veya plaseboya uygulanmış, altı saat boyunca değerlendirilmiştir. Epidural klonidin, plasebo enjeksiyonlarına göre daha fazla ağrı kesmiştir (183,204). Epidural klonidin'in sadece diğer invaziv yaklaşımlara dirençli hastalar için kullanılması önerilmektedir (30).

#### **e.Cerrahi sempatektomi**

Düşük kaliteli gözlemsel kanıtlar hastaların kimyasal veya cerrahi sempatektomiden yararlanabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, sempatektomi artan ağrı, yeni nöropatik ağrı ve rahatsız edici terleme gibi yüksek advers etkiler ile ilişkilidir (205). Sempatektomi, sadece sinir blokajına daha önce yanıt veren (örneğin, sempatik olarak bağımlı ağrıları olan) hastalarda ve prosedürün potansiyel komplikasyonları hakkında tam olarak bilgi sahibi olan hastalarda kullanılmalıdır (30).

### **6.Diğer yöntemler**

Hiperbarik oksijen tedavisi, KBAS hastalarında cilt dökülmesi ve ülser oluştuğunda faydalı olabilir. Bununla birlikte, fayda sağlamak için birkaç uygulama gerekebilir. Kırıl ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma hiperbarik oksijen tedavisinin kullanılmasını desteklemektedir (206).

## **7.Cerrahi**

Genel olarak hastalar için cerrahi pek tercih edilmemektedir, çünkü semptomları alevlenebilir (207). Tekrarlayan ciddi enfeksiyon veya ciddi ekstremiteler disfonksiyonu durumlarında amputasyon yapılabilir (141,142). Rekürrens ve Fantom ağrısı sık olup sadece ağrı tedavisi amacı ile önerilmemektedir (208).

## **Tekrarlayan KBAS**

Soğuk, yeni cerrahi veya duygusal travmaya maruz kalındığında alevlenmeler veya nöksleri olan hastalarda küçük dozlarda trisiklik antidepresanlar (örneğin amitriptilin veya nortriptilin) ve antikonvülzanlar (örneğin gabapentin veya pregabalın) yardımcı olmaktadır (30).

## **Prognoz**

KBAS'nin prognozu belirsiz olup farklı çalışmalarda oldukça değişken oranlarda sonuçlar mevcuttur. Hastaların %15 kadar kısmında semptomlar 12 aya kadar sürer (209). Prospektif çalışmalar KBAS'nin ilk 6-13 ayda gerilediğini, hastaların yaklaşık %15-20 kadarında ise uzun dönemde yaşam kalitelerini etkilediğini göstermektedir (210). Bununla birlikte, hastaların önemli bir bölümünde bir dereceye kadar uzamış sakatlık vardır (30).



## **FİBROMYALJİ SENDROMU**

### **Tanım ve tarihçe**

Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yaygın ağrıya, sabah tutukluğu, baş ağrısı, iritabil barsak sendromu, hipermobilité sendromu, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif disfonksiyon ve depresif epizodlar gibi birçok semptom ve bulgunun eşlik ettiği, etyolojisi belli olmayan bir sendromdur.

Fibromiyalji semptomlarının varlığı ilk olarak 1800"lü yıllarda tanınmaya başlamıştır. 1850 yılında Frorier, romatizma tanısı konulan bazı hastalarda sert ve basmakla ağrılı bölgeler olduğunu bildirmiştir (10). 1904 yılında Sir William Govers fibröz dokuda inflamasyondan söz etmiş ve ilk kez fibrozit tanımını ortaya atmıştır (211). 1970 yılında Moldofosky ve Scarisbrick hassas nokta ve yaygın ağrı tanımını yaparak fibromyaljinin bir ağrı sendromu olduğunu öne sürmüştür (212). Yunus ve arkadaşları 1981 yılında Fibromiyalji Sendromu"nun inflamatuvar bir hastalık olmadığını" fibrozit" yerine"fibromiyalji" teriminin daha uygun olacağını belirtmiştir (213). 1990 yılında da ACR (American College of Rheumatology) bu hastalık için tanı kriterlerini en az üç aydır devam eden yaygın vücut ağrısı ve vücutta belirlenmiş bilateral 9 çift duyarlı noktada palpasyonla ağrı olması olarak belirlemiştir. 2010'da ise ACR tarafından yaygın ağrı skalası ve somatik semptom skalasından oluşan yeni bir tanı kriterleri seti yayınlanmıştır. 2011'deki güncellemeler ise halen kullanılmaktadır (10).

### **Epidemiyoloji**

Fibromiyalji hastalarında kronik yaygın ağrı ve FMS semptomlarının başlangıç zamanının tam bilinmemesinden ötürü insidansın belirlenmesi oldukça zor olmaktadır. Bu nedenle FMS için prevalansın bildirilmesinin daha doğru olduğu belirtilmektedir (214). En sık 40-60 yaş arası kadınları etkileyen fibromiyaljinin dağılımı coğrafi veya etnik farklılık göstermez. Hastaların %85-90'ını kadınlar oluşturur ve prevalans yaşla birlikte artar, ortak prevalansı %2-10'dur. ABD'de prevalans %2 (kadın oranı %3.4 iken erkek oranı %0.5) iken, ülkemizde kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmaya göre Trabzon ilinde FMS prevalansı %3.6'dır (10).

## **Etyopatogenez**

### **1.Genetik**

FMS'de güçlü bir genetik yatkınlık vardır. Fibromiyaljik bireylerin birinci derece akrabalarında FMS gelişme riskinin normal popülasyona göre 8 kat fazla olduğunu göstermiştir (10). Bununla birlikte bazı çalışmalarda serotonerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerdeki gen polimorfizm ile FMS patogenezi arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir (215). Yunus ve ark. FMS insan lökosit antijeni (HLA) doku grupları arasında anlamlı ilişki tespit etmek için yaptığı bir çalışmada FMS tanılı hastalarda HLA A, B, DRB1, DR4 lokusları ile genetik ilişki olduğunu göstermişlerdir (216).

### **2.Çevresel ve Psikolojik faktörler**

Birçok genetik hastalıkta olduğu gibi FMS'de de çevresel faktörler tetikleyici rol oynamaktadır. Ancak Fibromyaljili hastalarda bulguları ortaya çıkaran çoğu kez birden fazla tetikleyici faktör vardır: Enfeksiyonlar (Parvovirüs, EBV, Lyme hastalığı, Q ateşi ve HIV vb.), fiziksel travma, emosyonel travma, hormonal bozukluklar (hipotroidi), ilaçlar (kortikosteroidlerin kesilmesi), aşılar, yeni yaşanmış katastrofik olaylar (savaş,tecavüz vb.). Hastaların %35-40'ında depresyon, anksiyete, mental stres gibi psikolojik bozukluklar saptanmıştır. FMS hastalarında %25 oranında major depresyon görülmekte olup %50'si hayatlarının bir döneminde depresif atak geçirmektedir (10).

### **3.Santral değişiklikler**

#### **3.1.Uyku bozuklukları**

FMS'li hastaların çoğunda nokturnal uyanma atakları, uykuya dalma zorluğundan yakınırırlar; sonuç ise dinlendirmeyen uyku ve artan ağrıdır. FMS hastalarında uykunun en derin fazında, delta dalga uykusunda anormallik olduğu, EEG'de kaydedilen düşük frekanslı, yüksek amplitüdümlü delta dalga uykusunun yerini, uyanma sırasında ve hızlı göz hareketi (REM) sırasında

görülen yüksek frekanslı düşük amplitüdü  $\alpha$  dalgaları aldığı gösterilmiştir (217). FMS hastalarında ayrıca periyodik ekstremite hareketleri, obstrüktif gece apnesi sendromu, üst havayolu obstrüksiyonu gibi uyku bozukluklarına rastlanabilir (10).

### 3.2. Santral sensitizasyon, ağrı modülasyon bozukluğu

Santral sensitizasyon terimi, nosiseptörler aracılığı ile spinal korda giren uyarıların artmış nöronal yanıtı sebep olmasını ifade eder. Sonuçta cevap için gerekli uyarının eşik değerinde azalma, eşik değeri üzerindeki uyarılara verilen cevaplarda artış ve reseptif alanlarda genişleme ile meydana gelir. Hastalarda hiperaljezi, allodini ve yansıyan ağrı oluşmaktadır (218,219).

Tablo 6. Santral sensitizasyon sendromları (220)

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

### **3.3.Santral sinir sisteminin fonksiyonel aktivitesi (kan akımında değişiklikler)**

FMS hastalarında beyin yapılarının fonksiyonel aktivitesinde bozukluklar olabileceği gösterilmiştir. Mount ZM ve ark. tarafından yapılan çalışmada hasta ve kontrol grubunda SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) ile serebral kan akımı değişimi ölçümleri yapılmış, hasta grubunda unilateral veya bilateral talamus ve kaudat nukleusta kontrollere göre kan akımında azalma tespit edilmiştir (221).

Fibromiyalji sendromlu hastalarda manyetik görüntüleme ile yapılan morfometrik analizlerde kontrol grubuna göre gri madde hacminde azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca FMS hastalarında yaşla ilişkili gri madde kaybının da beklenenin 3 kat fazla olduğu belirtilmiştir. Gri madde hacmindeki kayıp kişilerin hastalık süresi ile orantılı bulunmuştur (222).

### **3.4. Nöroendokrin disfonksiyon**

FMS hastalarında stres tetikleyici rol oynamaktadır. Emosyonel ve fiziksel stresin hipotalamik pituiter adrenal aksı (HPA) etkileyerek FMS etyopatogenezinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte literatürde çalışmalara bakıldığında FMS’de kortizol seviyelerinde düşük, normal, yüksek gibi çeşitli sonuçlar elde edildiği görülmektedir (223,224). Gür ve ark.yaptığı iki farklı çalışmada FMS hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük kortizol seviyeleri tespit edilmiştir. Kortizol seviyesindeki düşüklüğün depresyon düzeyi yüksek olan hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca kortizol seviyeleri ile hassas nokta sayısı arasında negatif bir ilişki tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada CRH stimülasyonuna kortizol cevabının azaldığı gösterilmiştir.Bu çalışma da FMS’de gelişen adrenal yetersizliği desteklemektedir (225).

Hastalarda tiroid hormon düzeyleri normal değerler içerisinde saptanmıştır, fakat stimülasyon sonrası tiroid hormon düzeyi sağlıklı kontrollerden daha düşük bulunmuştur (226). FMS’li hastalarda tiroid relasing hormona (TRH) yanıt olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve tiroid hormon sekresyonunda zayıf hipofizer cevabı gösterir bir azalma görülmüştür (227).

Sağlıklı kişilerde büyüme hormonu ve prolaktin salınımı derin uyku sırasında artış göstermektedir. FMS hastalarında gece büyüme hormonu ve prolaktin düzeyleri sağlıklı kişiler ile karşılaştırılmıştır. Her iki hormon seviyesinde de düşüş olduğu gösterilmiştir (228). Bu durum FMS'deki uyku bozukluğu ile açıklanabilir. Bir diğer mekanizma ise adrenal yetersizliğe bağlı artan ACTH seviyelerinin somatostatin düzeylerini arttırması olabilir. Somatostatin doğal bir büyüme hormonu inhibitörü olup, GH seviyelerin düşürüyor olabilir (229).

Fibromiyalji hastalığının kadınlarda daha fazla olması etyopatogenezde gonadal hormonların rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Fakat yapılan çalışmalarda gonadotropin ve gonadal steroid hormon seviyelerinde anlamlı farklılık tespit edilememiştir (230,231).

### **3.5. Nöropeptid Düzeyindeki Değişiklikler**

Serotonin, endorfin veya substance P gibi maddelerin birincil veya ikincil değişiklikleri uyku, ağrı veya mizaç değişikliklerine sebep olabilir. Örneğin fibromiyaljili hastaların serebrospinal sıvılarında serotonin ve norepinefrin düzeyi normale göre daha düşük, bir eksistatör aminoasit olan glutamat ve aspartat düzeyi ise yüksektir (10).

FMS'de dopaminerjik sistemde dopamin taşınmasında sorun olması hipodopaminerjizme neden olmaktadır. Ayrıca FMS hastalarında dopamin duyarlılığının değişken olduğu da gösterilmiştir. Bu durum ağrının algılanmasını ve doğal analjeziyi olumsuz etkilemektedir (232,233).

## **4.Periferik değişiklikler**

### **4.1. Kas İşlevlerinde Bozukluk**

FMS'de kas ağrısı ve tutukluğu önemli bir semptomdur. Bu nedenle araştırmacılar kaslarda incelemeler yapmaya başlamışlardır. Işık ve elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalar sonucunda tip 2 liflerde atrofi, anormal

bantlar, retiküler tipte lifler, fokal ödem ve mitokondriyal anormallikler saptanmıştır. Hassas noktaların bulunduğu trapezius kasında kontrole göre ATP, ADP, fosfokreatin ve enerji düzeylerinde anlamlı düşme, AMP ve kreatin düzeyinde ise yükselme tespit edilmiştir (10).

#### **4.2 Otonomik Disfonksiyon**

Fibromiyalji sendromunda otonom sinir sistemi disfonksiyonunu düşündüreren bazı çalışma sonuçları vardır. Ortostatik hipotansiyon, kalp hızı, presenkop epizotları, soğuk intoleransı, denge problemleri ve Raynaud fenomeni gibi durumların kontrol grubuna göre çok az olması bu bulgulardan bazılarıdır (234).

#### **4.3. İmmünolojik mekanizmalar**

Fibromiyaljinin inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmesi de inflamatuvar yolaklarla ilgili birçok çalışmada FMS hastalarında periferik makrofajlarda IL-1 reseptör antikoru (IL-1RA) ve IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Hastaların deri biyopsilerinde saptanan IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF $\alpha$ 'nın da nörojenik inflamasyonun bir bulgusu olduğu düşünülmüştür (10).

### **KLİNİK**

#### **1.Ağrı**

Fibromiyalji sendromunda ana bulgu yaygın, kronik kas iskelet sistemi ağrısıdır. Ağrıvücutta yaygın kas gruplarını etkilemekle beraber en çok boyun,sırt,bel ve göğüs duvarında hissedilir. Ağrı ve tutukluk, soğuk ve nemli hava, anksiyete, stres, aşırı kullanma ya da hareket azlığı, uyku bozukluğu ve gürültü ile artabilir. Ağrı çoğunlukla hastalar tarafından kasta derin ağrı, acıma, yanma, zonklama olarak tanımlanır (231).

## **2.Tutukluk**

FMS hastalarında tutukluk istirahatteki generalize sertlik olup yaygın olarak görülmektedir. Değişen oranlar verilmekle birlikte ortalama %80 hastaya eşlik etmektedir. Romatoid artrit tablosundaki gibi sadece el eklemlerinde değil tüm vücutta yaygın bir tutukluk mevcuttur. Tutukluk sabahları daha yoğun olmakla birlikte tüm güne yayılabilir (235,236).

## **3. Yumuşak Dokularda Subjektif Şişlik Hissi**

Fizik muayenede objektif bir şişlik bulunmaz ancak hastalar yumuşak dokuda ve/veya eklemlerde şişlik hissi tariflerler. Hastaların yaklaşık yarısında bulunur (237).

## **4.Yorgunluk ve halsizlik**

Yorgunluk ve halsizlik FMS hastalarında rastlanılan en sık semptomlar arasındadır. Hastalar sürekli yorgun ve bitkin olduklarını ifade ederler. Hastalar kas güçsüzlüğü tarif etmelerine karşın muayenede kas gücü kaybı yoktur (238). Kronik ağrı, uykusuzluk ve depresyona neden olarak yorgunluğu daha da arttırabilir (239).

## **5.Uyku Bozukluğu**

Hastalar uykuya dalmakta güçlük çektiklerini, uykularının hafif olduğunu, geceleri sık sık uyandıklarını, sabah erken ve yorgun kalktıklarını ve tekrar uyumakta zorluk çektiklerini ifade ederler (237). Sabahları yorgun uyanırlar. Uyku bozukluğunun FMS hastalarına %70-90 oranında eşlik ettiği bildirilmektedir (240).

## **6.Paresteziler**

Hastalarda uyuşukluk, iğnelenme, karıncalanma, yanma gibi nöropatik ağrı belirtileri mevcuttur. Bu semptomlar dermatomal bir dağılım göstermez.

## **7.Eşlik edebilen diğer bulgular**

FMS'li hastaların yaklaşık olarak %30-40'ında psikolojik bulgular (anksiyete, stres ve depresyon) vardır (241,242).

Migren ve migren dışı baş ağrıları FMS'li hastalarda %28-%58 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (243).

Dismenore hastaların %40 – 50'sinde görülmektedir (244).

FMS'li hastalarda irritabl barsak sendromu ve ilişkili karın ağrısı, ishal/konstipasyon gibi gastrointestinal problemler çok sıktır ve % 50-%75 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (245).

Sikka semptomlarına benzer kuruluk bulguları görülebilir. Sebebi bilinmemekle birlikte herhangi bir ilaç kullanımına bağlı olmaksızın gelişmektedir. Bu semptomların anormal duyu algısı ile ilgili olduğu düşünülmektedir (246,247).

Huzursuz bacak sendromu FMS'lilerin %30'unda görülür.

FMS hastalarında üriner yakınmalar çoğunlukla sık idrara çıkma, dizüri ve suprapubik rahatsızlık olup kadın üretral sendromu adını almaktadır. Bu hastalarda idrar sterildir (244).

Dispne FMS'li olgularda sık görülmektedir. Hafif fiziksel aktivite sırasında bile ortaya çıkabilen dispne, diyafram fonksiyon yetersizliği ve bu hastalardaki genel fiziksel aktivite azlığı ile ilişkilendirilmektedir (244).



## Tanı

FMS tanısı koyabilmek için kullanılan bir laboratuvar veya radyolojik test yoktur. Laboratuvar ve radyolojik testler ayırıcı tanı için önemlidir. Rutin kan tetkikleri, radyolojik incelemeler ve EMG normaldir. Diğer hastalıkların (anemi, hipotiroidi, diabetes mellitus (DM), inflamatuvar artritler, sistemik enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, multipl myelom (MM) ve lösemi gibi maligniteler) ekartasyonu için tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, tiroid stimulan hormon düzeyi, kreatin kinaz, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılabilir (248).

Fibromiyalji hastalığı için spesifik bir tanı yönteminin olmaması zorluklar yaşatmaktadır. Çoğunlukla anamnezde en az 3 aydır devam eden yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı (vücudun sağ ve sol yarısında, alt ve üst yarısında ve aksiyel iskelette) ve tipik semptomların varlığı ile tanı olur. 1990 yılından bu yana hastalığın sınıflandırılması için American College of Rheumatology (ACR) sınıflandırma kriterleri kullanılmakta idi. Ancak 2010-2011 yıllarında ACR tarafından FMS için yeni tanı kriterleri oluşturuldu (249).

Tablo 7. FMS ACR 1990 tanı kriterleri

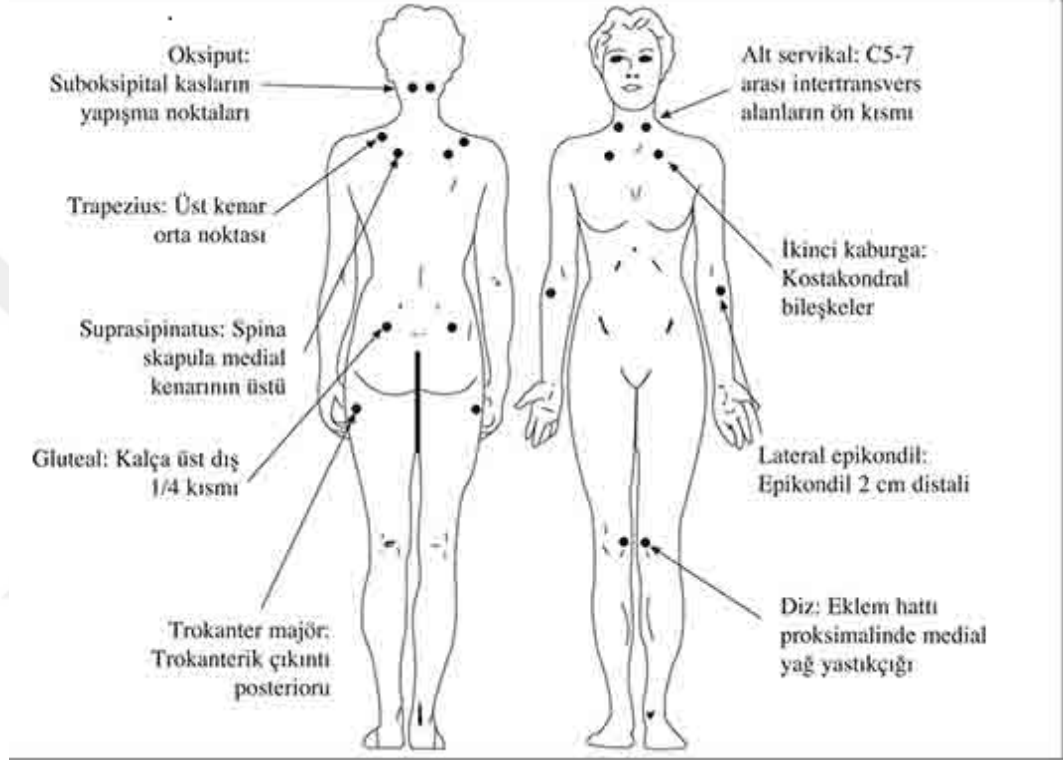
I. En az 3 aydır devam eden yaygın vücut ağrısı [Ağrının yaygın olarak nitelendirilebilmesi için vücudun sağ ve sol yarısında, alt ve üst yarısında ve aksiyel iskelette (boyun, sırt, bel) ağrı olması gereklidir.]
II. Yaklaşık 4kg. lık basınç uygulandığında 9 çift hassas noktanın en az 11'inde ağrı
1. Oksiput: Suboksipital kas insersiyosu
2. Alt servikal: C5-7 intertransvers bölgenin ön kısmı
3. Trapezius: Trapeziusun üst sınırının orta noktası
4. Supraspinatus: Spina skapulanın üst medial kenarı üzerindeki kas orjin noktası
5. 2.kosta: 2. Kostokondral bileşenin üst kenarı
6. Lateral epikondil: Lateral epikondilin 2cm. distali
7. Gluteal: Gluteal bölgenin üst dış kadranı
8. Büyük trokanter: Trokanterik çıkıntının hemen arkası
9. Diz: Diz eklem çizgisinde medial yağ yastığığının proksimali

\*Dijital palpasyon yaklaşık 4 kg ile yapılmalıdır.

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

\*Her iki kriterle uyan hastalar fibromyalji olarak kabul edilir.

\*İkinci bir klinik bozukluğun varlığı fibromyalji tanısını ekarte ettirmez.



Şekil 1. FMS tanısı koymada kullanılan hassas noktalar

Ancak FMS'de yalnızca ağrı olmaması; hastalığın yorgunluk, depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, kognitif disfonksiyonlar ve fiziksel fonksiyon bozuklukları gibi pek çok semptomu olması nedeni ile 2010 yılında ACR tarafından yeni tanı kriterleri yayınlanmıştır. 2011 yılında, araştırmacılar 2010 ACR kriterlerini modifiye etmişlerdir ve Modifiye ACR 2011 kriterlerini yayınlamışlardır. Böylece yaygın ağrı indeksi (0-19) puan ve değiştirilmiş semptom şiddet ölçeği (0-12) puan, toplamda 0-31 arasında değişen FMS semptom ölçeği oluşturulmuştur. Ölçek puanı 13 ve daha büyük olduğunda FMS tanısı konur (250).

Tablo 8. FMS ayırıcı tanı (10)

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

### Tedavi

FMS tedavisindeki temel yaklaşım ağrı ve uyku bozukluklarını azaltmak ve hastaların fiziksel fonksiyonlarını arttırmaktır (251). FMS kasa sınırlı bir hastalık olarak ele alınmamalı, sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmelidir. Hastanın o andaki klinik ve fonksiyonel durumu göz önünde bulundurularak farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi seçenekleri belirlenmelidir (252). FMS'de tedavi seçeneklerinin etkinliği açısından farklı sonuçlar mevcuttur. FMS tedavisinde American Pain Society (APS), European League Against

Rheumatism (EULAR), Level of Evidence Association of The Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) rehberleri mevcuttur. Bu rehberlere göre birinci düzey kanıtı bulunan tedavi yöntemleri tabloda belirtilmiştir (253).

Tablo 9. FMS tedavisinde 1. düzey tedavi seçenekleri

APS	EULAR	AWMF
Aerobik egzersiz	Amitriptilin	Aerobik egzersiz
Multidisipliner tedavi	Tramadol	Multidisipliner tedavi
Bilişsel davranışsal tedavi	Antikonvülzanlar	Bilişsel davranışsal tedavi
Amitriptilin	SSRI'lar	Amitriptilin
Siklobenzaprin	SNRI'lar	

## Nonfarmakolojik tedaviler

### 1.Hasta Eğitimi

FMS tedavisindeki en önemli basamaklardan biridir. Hastaya FMS'nin ne olduğu anlatılmalıdır. Hasta, hastalığı kabul edilmeyen bir psikiyatrik hasta değil çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilen romatizmal bir hastalığı olduğu konusunda ikna edilmeli ve güveni kazanılmalıdır (254).

### 2.Egzersiz

Fibromiyalji hastaları kronik ağrı ve yorgunlukları nedeniyle sedanter bir hayat sürerler (255). Bu nedenle, egzersiz tedavisi fiziksel kondisyonları yetersiz olan hastaların tedavilerinde olmazsa olmazdır. Egzersizin esas amaçları stresin azaltılması, bozulmuş postürün düzeltilmesi, enduransın artırılması ve kardiyovasküler enduransın yenilenmesidir (256). Egzersizin

FMS'deki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (257). Düşük etkili aerobik egzersize yeterli derecede ulaşmada güçlük çeken hastalarda, denetlenen bir fizik tedavi programına katılımı teşvik edilmektedir. Egzersiz veya fiziksel işlevsellikte olan hastaların daha ileri değerlendirme, fiziksel işlevselliğin yönetimi ve iyileştirilmesi için bir fiziyatrist ve fizyoterapist ile beraber çalışması önerilmektedir.

### **a.Aerobik egzersiz**

Aerobik egzersiz yürüme, koşma, bisiklete binme, yüzme ve dans etme gibi etkinlikleri içerir (258,259). Literatürde aerobik egzersizin ağrı, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilerini bildiren birçok çalışma mevcuttur (260,261,262,263).

### **b.Germe egzersizleri**

Kaslarda sertlik ve eklemden kısıtlılık FMS hastalarının başlıca şikâyetlerindedir. Germe egzersizlerinde kasları gevşeten bir ısınma döneminin ardından istenen bölgenin ağrı sınırında 10-30 saniye arasında gerilmesi ve o şekilde tutulmasını içermektedir. Bu tür egzersiz ile eklem hareket açıklığı genişletilir, sertlik azaltılır. Germe ve aerobik egzersizin etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki grupta da ağrı ve fonksiyonel kapasitede düzelmeler görülürken aerobik egzersiz grubunda FMS semptomlarının daha çok azaldığı gösterilmiştir (264).

### **c.Güçlendirme egzersizleri**

Kas gücünü arttırmak için kas kontraksiyonuna karşı yönde direnç uygulamayı sağlayan egzersizlerdir. Yardımcı ağırlık ve egzersiz bantları gibi araçlar kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada güçlendirme egzersizinin kas gücünü belirgin derecede artırdığı gösterilmiştir. Ancak ağrı şiddeti ve hassas nokta sayısını azaltmada daha az etkili olduğu belirtilmiştir (266).

### **3.Bilişsel davranış terapisi (BDT)**

Başlangıç tedavisine yeterince yanıt vermeyen hastaların, multidisipliner bir tedavi programı veya bilişsel davranış terapisi (BDT) gibi psikolojik tedaviler için psikiyatriste yönlendirilmesi önerilmektedir; Kişiyi özel tedavi, hasta tercihine ve mevcut kaynaklara göre bireyselleştirilmelidir. Psikolojik yaklaşımlar, farmakolojik tedavi, eğitim ve egzersizi de içeren çok disiplinli tedavi ile bütünleştirilmelidir. Fibromiyalji tedavisinde psikolojik tedavilerin, özellikle de BDT'nin rolü, meta analizlerden, bireysel denemelerden ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlarla desteklenmektedir. BDT'ye ek olarak egzersizle birlikte kendi kendini yönetmeye odaklanan eğitim, egzersizin fibromiyalji üzerindeki faydalarını arttırmaktadır. Psikolojik tedavilerden elde edilen yarar seviyesi, ilaçlarla yapılan tedaviden elde edilen seviyeye benzer bulunmuştur (258,259).

### **4.Fizik tedavi modaliteleri**

Fizik tedavi genellikle ağrının giderilmesine yönelik olup bu amaçla başta Transkutanöz Elektriksel Sinir Uyarımı (TENS), ultrason, lazer, diğer alçak frekanslı akımlar, buz masajı, lokal sıcak uygulamaları, masaj-manipulasyon kullanılmaktadır (260,261,262,263).

### **5.Tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemleri**

Qi-gong, tai chi ve yoga dahil meditatif hareket terapilerinin kıyaslandığı sistematik derlemede uyku bozuklukları, yorgunluk, depresyon ve yaşam kalitesini olumlu yönde etkilediği, ancak ağrıya etki etmediği gösterilmiştir. Bazı kanıtlar, tai chi, yoga veya akupunkturun fibromiyaljide fayda sağlayabileceğini göstermektedir. Bu tedaviler özellikle ilaç kullanmak istemeyen kişiler için faydalı olabilir.Sistematik bir literatür taraması, antosiyanidin, topikal kapsaisin, diyet soya, S-adenosil metiyonin veya homeopati gibi bir takım tedavilerin fibromiyaljide etkinlik kanıtını yetersiz bulmuştur.Fibromiyaljide birçok tamamlayıcı ve alternatif tedavi yönteminin sistematik olarak incelenmesi, tai

chi, yoga, meditasyon ve akılcılık tabanlı müdahaleler, hipnoz veya kılavuz resimler, elektromyogram (EMG) biofeedback ve balneoterapi / hidroterapi için sürekli olumlu sonuçlar göstermiştir. Qigong, akupunktur, kayropratik müdahaleler, elektroensefalografi (EEG) biofeedback ve beslenme takviyeleri için ise tutarsız sonuçlar bulunmuştur. Homeopati ve fitoterapi için kesin olmayan sonuçlar bildirilmiştir (258,259).

## **Farmakolojik tedaviler**

### **1. Analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlar**

Fibromiyaljili hastalarda ağrı için nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD) ve glukokortikoidler ilk ilaç olarak kullanılmamaktadır. Araştırmalarda naproksen, ibuprofen ve prednizonun (15 mg / gün) terapötik dozlarının plasebodan daha iyi olmadığı bulunmuştur. Genel olarak ihtiyaç duyulduğunda asetaminofen kullanılmasına izin verilmiştir. Buna ek olarak, fibromiyalji olan hastalarda doku inflamasyonunun mevcut olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır ve glukokortikoidler de kronik olarak kullanıldığında ciddi yan etkiler yapma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, NSAİ'lerle yaşanabilecek herhangi bir fayda muhtemelen bu ajanların analjezik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, antidepresanlar veya antikonvülzanlar gibi santral sinir sistemi (SSS) aktif ilaçlarla kombine edildiğinde, NSAİ'ler ağrı üzerinde sinerjik faydalı etki gösterebilmektedir. NSAİD'ler artrit veya diğer durumlardan kaynaklanan nosiseptif ağrıya sahip hastalarda da ek fayda sağlayabilir. Hastalık alevlenmesi için geçici olarak ilave ağrı kesici veya ağrı kontrolü için başka tedavilerin yetersiz kaldığı hastalarda asetaminofen veya tramadol gibi analjezikler tek başına veya kombinasyon halinde kullanılır. Bu ajanlardan fayda sağlayan sınırlı çalışmalar bulunmaktadır. Bunlar tek başına etkili olmadığında genellikle SSS aktif ilaçlarla kombine olarak kullanılırlar. Tramadol, mü opioid reseptörlerinde aktiviteye sahip olan fakat aynı zamanda kronik ağrıdaki analjezik etkisine katkıda bulunabilecek serotonin ve norepinefrinin geri alımını engelleyen bir analjeziktir. Ağrıyı azaltmada bu iki maddenin (günde dört kez 650 mg asetaminofen ve 75 mg tramadol'a kadar) sabit kombinasyonunun klinik etkinliği, ağırlıklı olarak beyaz kadın hastaların

315'inin rastgele aktif kombinasyon tedavisine veya plaseboya randomize edildiği bir çalışmada gösterilmiştir.

Opioidlerin fibromiyalji tedavisinde etkili olduğuna dair bir kanıt yoktur ve bağımlılık potansiyellerinin olması önemli bir risktir. Amerikan Nöroloji Akademisi'nin 2014 tarihli bir raporunda, fibromiyalji de dahil olmak üzere bazı kronik rahatsızlıklar için kronik opioid tedavisinden kaynaklanan risklerin bu ilaçların faydalarından daha fazla olacağı sonucuna varılmıştır. Aşırı doz, opioid kötüye kullanımı, kırıklar, miyokard enfarktüsü ve cinsel işlev bozukluğu yan etkileridir (258,259).

## **2.Antidepresanlar**

### **a.Trisiklik Antidepresanlar (TCA)**

Trisiklik antidepresan olan amitriptilin ve siklobenzaprinin FMS semptomlarını kontrol etmede plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. TCA nın ağrı ve uyku üzerine orta, halsizlik üzerinde hafif derecede etkili olduğu bilinmektedir. TCAYA bağlı ağız kuruluğu, sıvı retansiyonu gibi antikolinergik etkiler, kilo alımı, bulantı, baş ağrısı, sersemlik, konsantrasyon güçlüğü görülebilir. Muhtemel kardiyotoksik yan etkisinden dolayı yaşlılarda dikkatli olunmalıdır. Amitriptiline 10 mg/gün ile başlanmalı, semptomların kontrolüne göre 50 mg/güne kadar çıkılmalıdır. Siklobenzaprin ise bölünmüş dozlar halinde 10-40 mg/gün dozunda kullanılabilir. Amitriptiline göre siklobenzaprin daha az kolinerjik yan etki gösterir. Uykunun 4. evresini oldukça iyi etkileyen TCA ile uyku problemi büyük ölçüde çözülür. TCAlar aynı zamanda santral analjeziklerdir. Beyinde bir taraftan serotonin ve diğer nörojenik aminlerin geri emilimini inhibe ederken diğer taraftan endojen opioidlerin etkisini potansiyelize ederler (10).



### **b. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri**

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), TCA'lara göre daha iyi tolere edilmektedir. SSRI'lar ile yapılan çalışmalarda sonuçlar değişkenlik göstermektedir (264,265).

### **c. Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri**

Fibromiyaljiye SNRI'lardan venlafaksin, duloksetin ve milnasipran randomize kontrollü çalışmalarda etkin bulunmuştur. Diğerlerinden farklı olarak milnasipran noradrenalin geri alımını daha fazla inhibe eder. TCA'lara göre daha iyi tolere edilebilen SSRI ve SNRI grubu ilaçlar kardiyojenik yan etkileri olmadığından yaşlılarda güvenle kullanılabilir (10).

## **3. Antikonvülzanlar**

Pregabalin voltaj kapılı kalsiyum kanallarının bir  $\alpha 2$  delta ( $\alpha 2\delta$ ) subünitesine bağlanır, voltaj kapılı kalsiyum kanallarından içeri kalsiyum girişini azaltır. Kalsiyum girişinin azalması ile glutamat, noradrenalin ve P maddesi gibi nörokimyasalların salınımında azalma olur. Böylelikle pregabalin analjezik, antikonvülzan ve anksiyolitik etki meydana getirir. Günlük doz 300-450 mg dozlarında pregabalin ile ağrı, uykusuzluk, yorgunluk, halsizlik şikayetlerinde plaseboya göre anlamlı iyileşme saptanmıştır. Pregabalin baş dönmesi, halsizlik ve kilo artışı yapabilir (10).

Gabapentin GABA analogudur ancak GABA reseptörlerine bağlanmaz. Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının  $\alpha 2$  delta ünitesi üzerinden etki göstermektedir. Yapılan bir çalışmada gabapentinin plasebo grubuna göre ağrı, uyku bozuklukları ve yaşam kalitesinde anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir (267).

#### **4.Hassas nokta enjeksiyonu**

Hassas noktaların her birine 0,5-1 ml prokain/metilprednizolon karışımı enjekte edilerek yapılmaktadır. Hastanın egzersiz programına toleransını artırır. Etkisi hemen başlar ve 1-2 hafta sürer (260,261).



## **GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu tez çalışmasına 06.10.2016 tarihinde Mersin Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 2016/312 nolu Etik Kurul kararı ile onay alındı. Çalışma, 2017-1-TP3-2199 proje numarası ile Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun tamamı Helsinki Deklerasyonuna uygun olarak seçildi. Çalışmaya alınmadan önce hastalara ve kontrol grubuna çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verildi ve çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı izin belgeleri alındıktan sonra testleri ve tedavileri yapıldı.

### **Olgu seçimi**

Mersin Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine Kasım 2016-2017 tarihleri arasında başvuran hastalardan IASP tanı kriterlerine göre Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu (KBAS ) tanısı konan 25 hasta değerlendirmeye alınmıştır.

Hasta grubunun çalışmaya alınma kriterleri :

1.18-65 yaşları arasında uzman fiziyatrist tarafından KBAS tanısı konulması

2.Çalışmaya katılmak için onam vermek

Hasta grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri :

1. Çalışmaya katılmak için onam vermeyenler

2. 18 yaştan küçük 65 yaşından büyük olan bireyler

3.İnflamatuvar sitokin düzeylerini etkileyebilecek ilaçlardan herhangi birini kullanmak

4.Enfeksiyöz veya inflamatuvar hastalıkların bulunması

#### Kontrol grubunun çalışmaya alınma kriterleri

1. 18-65 yaş aralığında refleks sempatik distrofi tanısı olmayan fibromyalji hastaları
2. Çalışmaya katılmak için onam vermek
3. İnflamatuvar sitokin düzeylerini etkileyebilecek ilaçlardan herhangi birini kullanmamak

#### Kontrol grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Çalışmaya katılmak için onam vermeyenler
2. 18 yaştan küçük 65 yaştan büyük bireyler
3. İnflamatuvar sitokin düzeylerini etkileyebilecek ilaçlardan herhangi birini kullanmak
4. Enfeksiyöz veya inflamatuvar hastalıkların bulunması

Çalışmaya dahil edilen hastalar KBAS tanısı sonrası ilk gün, 0.ay, 1.ay ve 3.aylarda olmak üzere toplam 3 kez değerlendirildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmiş, ek hastalık, kullandıkları ilaçlar, semptomlar ve hastalık etyolojileri kaydedildi. Özgeçmişte geçirilmiş KBAS, st ekstremitte patolojisi(kırık, tendinit, donuk omuz), geçirilmiş kırık, sinir kompresyonu veya operasyonu, geçirilmiş SVO yklerinin olup olmadığı, ek hastalık olarak DM, metabolik kemik hastalığı, osteoporoz olup olmadığı sorgulandı.Kullandıkları ilaçlardan nöropatik ağrı ilaçları (gabapentin veya pregabalın) ve osteoporoz tedavisi (kalsitonin veya bifosfonat) kullanıp kullanmadıkları kaydedildi.KBAS trofik değişikliklerini sorgulamak için ciltte kuruluk, ödem, sıcaklık değişimi (sıcaklık veya soğukluk), tırnak değişikliği (dökülme, kolay kırılma, matlaşma), tüylerde değişiklik (renkte koyulaşma veya açılma, anormal tüylenme) sorgulandı.FMS sorgulanırken Modifiye ACR 2010 tanı kriterleri kullanıldı; uyuşma karıncalanma, yorgunluk, halsizlik, uyku problemi (uykusuzluk veya çok uyuma), idrar yaparken yanma, baş ağrısı, ishal veya kabız olma periyotları ve ağrılı adet görme sorgulandı. Hastalar aldıkları KBAS tedavisi bakımından fizik

tedavi, fizik tedavi ve pregabalin ve sadece pregabalin, sinir blokajı ve cerrahi olarak sorgulandı. Sinir blokajı yapılan iki hasta vardı ve cerrahi girişim hiçbir hastaya uygulanmadı.

Fizik muayenede omuz (fleksiyon,abduksiyon), dirsek (fleksiyon, ekstansiyon, supinasyon, pronasyon), el bileği (fleksiyon ve ekstansiyon) ve metakarpofalangial eklem (fleksiyon) hareket açıklıkları gonyometre ile her eklem için ayrı ayrı ölçüldü, FMS hassas nokta sayısı kaydedildi. El kavrama gücünün tespiti için Jamar dinamometresi; parmak lateral kavrama gücünün tespiti için pinçmetre kullanıldı. Jamar el kavrama gücü ölçümü hastalar otururken, omuz adduksiyon ve nötral rotasyonda, dirsek 90° fleksiyonda, ön kol ve el bileği nötral pozisyonda olmak üzere yapıldı ve ardışık üç ölçümün ortalaması (kg olarak) alındı.Pinçmetre lateral, parmak ucu ve anahtar olmak üzere üç şekilde ölçülebilmektedir. Lateral kavrama için başparmağın distal falanks ortası ile pinçmetreye bastırılır, işaret parmağın ikinci falanksının laterali alt kısımdan destek olur. Hastalardan maksimum güçle sıkmaları istenir, ardışık üç ölçümün ortalaması alınır. Bizim hastalarımızda da lateral kavrama ile 3 ayrı ölçüm yapılarak ortalamaları alındı. Hastalar 0. 1. ve 3. aylarda muayene edildi, el kavrama gücü ölçümleri tekrarlandı.

Değerlendirmeye radyolojik tetkikler (el bilek AP/lateral, her iki el mukayeseli AP grafi) ve/veya 3 fazlı kemik sintigrafisi, hemogram, sedim, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz düzeyleri ve biyokimyasal tetkikler dahil edildi. Hastaların ağrı semptom sorgulaması için görsel ağrı skalası (vizüel ağrı skalası-VAS) ve McGill ağrı anketi, nöropatik ağrı semptom ve bulgularını değerlendirmek için Leeds nöropatik ağrı semptom ve bulgu değerlendirmesi skalası, günlük yaşam aktivitelerindeki kısıtlılığın saptanması için sağlık değerlendirme anketi (HAQ), etkinlik yapmaktaki engelini ölçmek için de Quick Dash Türkçe anketi yapıldı.

### **Görsel ağrı skalası (vizüel ağrı skalası-VAS)**

Hem ağrı şiddetini hem de hastanın daha önceki ağrısının o an ile kıyaslanmasını sağlar. Özellikle tedaviye yanıtları belirlemede

kullanılabilmektedir. Genellikle 10 cm uzunluğunda yatay ya da dikey, ağrı yok ile başlayıp şiddetli ağrı ile biten bir çizelgedir. Genel olarak yatay hat tercih edilmektedir. VAS cetvelini kullanmadan hastaya detaylı bilgi vermek gerekmektedir. Hasta ağrısının şiddetini, bu hat üzerinde uygun gördüğü yerde işaretleyerek belirtir. Ağrı yok başlangıcı ile hastanın işaretlediği noktanın arası cm olarak ölçülerek kaydedilir (268,269). 5 yaşından itibaren tüm hastalarda kullanılabilir. VAS, tedavi etkilerine karar vermede bir çok çalışmada başarılı bulunmuştur. Hasta bağımlı olması, yaşlılarda koordinasyon bozukluğu veya VAS hattının işaretlenmesinde problemler gibi durumlar dezavantajlarıdır (270).

### **Mc Gill ağrı anketi (McGill Pain Questionnaire MPQ)**

Kısa Form McGill Ağrı Anketi (SF-MPQ): 1987 yılında Melzack tarafından geliştirilen ve Türkçe versiyonunun geçerliliği ve güvenilirliği gösterilen anket, ağrıyı ölçmede yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu anket ağrının duyusal (11 kelime) ve affektif (4 kelime) boyutlarını belirlemek için toplam 15 tanımlayıcı sözcükten oluşmaktadır. Bu bölümde ağrı şiddeti (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) değerlendirilip üç tane ağrı skoru (duyusal, affektif ve toplam ağrı oranı= duyusal+affektif) elde edilmektedir. Bunun yanı sıra ölçümün yapılacağı zamanda hissedilen ağrı Visuel Analog Skala (VAS) ile toplam ağrı şiddeti ise 6 puanlık Likert skalası ile ölçülmektedir. Bu skalada 0=ağrı yok, 1=hafif, 2=rahatsız edici, 3=sıkıntı verici, 4=berbat, 5=dayanılmaz ağrı olarak tanımlanmaktadır. Skor maksimum 45 puan olabilmektedir (271).

### **LANSS (Leeds nöropatik ağrı semptom ve bulgu değerlendirmesi:**

LANSS, nöropatik ağrıyı sınıflamak ve diğer ağrı modellerinden ayırt etmek için kullanılan kısa süreli ve faydalı bir testtir. Ağrı kaynağına yönelik tedaviyi belirlemek için de gereklidir. LANSS ağrı skalası ilk defa Bennett tarafından klinik olarak nöropatik ağrıyı nosiseptif ağrıdan ayırt etmek için kullanılmıştır. Hastanın kendisinin doldurduğu ilk bölüm ile doktorun fizik muayenesini içeren ikinci bölüm olmak üzere iki kısımdan oluşur (272). Hastanın kendisinin cevapladığı beş soru (maksimum 16 puan) ile nöropatik

ağrı ile ilişkili deneyimleri tanımlanır (iğnelenme, parestezi, otonomik değişikliklere bağlı deride renk değişikliği, elektriklenme ve yanıcı ağrı vb). Fizik muayene kısmında (maksimum puan) ise pamuk ile ağrılı ve ağrısız alana dokunularak allodininin olup olmadığı test edilir. Ayrıca 23 gauge iğne kullanılarak aynı alanlarda pin prick algısı değerlendirilir. Kişinin sözel tanımlaması ve nörolojik muayene sonucunda elde edilen skorlar ile hastanın ağrısının nöropatik ya da nosiseptif karakterde olduğuna karar verilir. Skor 12 ve üzerinde ise nöropatik, 12'nin altında ise nosiseptif ağrı olarak sınıflandırılır (273,274). Testin sensitivitesi %85, spesifitesi ise %80 dir (275).

### **Quick DASH anketi (Disabilities of Arm Shoulder and Hand )**

Quick-DASH, hızlı kol-omuz-el sakatlık anketi anlamına gelmektedir. Üst ekstremitte problemi olan hastalarda fiziksel fonksiyon ve klinik durumlarını ölçen bir ankettir. Hasta anketteki soruları kendi yanıtlar. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir (276,277). Q-DASH anketinde 11 başlık vardır. Hastaların son haftadaki durumunu göz önüne alarak uygun numarayı yuvarlak içine alması istenir. Son hafta içinde bedensel etkinlikte bulunma fırsatı olmadıysa da en doğru olacağını düşündükleri cevabı vermesi istenir. Hangi el veya kolunun yaralandığının önemsenmemesi vurgulanır. Q-DASH skorunun hesaplanabilmesi için hastanın 11 başlıktan en az 10'unu yanıtlamış olması gerekmektedir. Çalışmamızda hastalarda çalışan durumda olanlar çalışamaz raporu aldığı için ve müzisyen/sporcucu hastamız olmadığı için 11 sorudan oluşan ilk sayfa kullanıldı. Test her başlık 5 cevap seçeneği içermektedir, başlık skorlarından anketin total skoru hesaplanır (0: zorluk yok, 100: hiç yapamama). Q-DASH skoru([ n toplam puanı]/n -1) X 25 formülüyle hesaplandı.'n' soru başlık sayısını göstermektedir.

### **Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire = HAQ)**

HAQ, Fries ve arkadaşları tarafından 1980de RA'lı hastalarda fiziksel disabilite değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir (278). Sekiz bölüm şeklinde 20 maddeden oluşan, günlük yaşam aktivitelerini değerlendiren bir ölçektir. Her

madde 0-3 arası skorlanmaktadır (0: hiç zorluk çekmeden yapıyorum; 1: biraz zorlukla yapıyorum; 2: çok zorlukla yapıyorum;3: hiç yapamıyorum). Ayrıca skorlamada yardımcı alet kullanımı ve başka bir kişiden istenen yardım da dikkate alınmaktadır. Ölçeği oluşturan bölümler, giyinip-kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve günlük işler şeklinde olup, her bölüm iki veya üç madde içermektedir. Her bölüm ayrı ayrı skorlanıp, 8 bölümün skorunun ortalaması alınarak 0-3 arasında değişebilen tek bir HAQ skoru belirlenmektedir. Bölümlerin skorlanmasında, o bölümü oluşturan maddeler içindeki en yüksek skor, bölüm skoru olarak kabul edilmektedir. HAQ'ın orijinal formunda fiziksel disabilite ölçeğine ek olarak VAS ile ağrı ve global durum değerlendirimi de yapılmaktadır. HAQ'ın geçerlilik ve güvenilirliği birçok çalışmada gösterilmiş, çeşitli dillere ve toplumlara adaptasyonları yapılmıştır. Ölçeğin toplumumuza adaptasyon çalışması yapılmış olup, hem klasik psikometrik yöntemlerle hem de Rasch analizi ile geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir (279). Klinik çalışmalarda, özellikle de terapötik etkinlik çalışmalarında sonuç değerlendirim ve izlem ölçeği olarak rutin kullanılmaktadır. Hastanın kendisi tarafından doldurulan bir sorgulama olup, uygulanması 10 dakikadan kısa sürmektedir. Pratik ve sık kullanılan bir ölçektir. İlk geliştirilmesi RA'lı hastalarda yapılmış olmasına rağmen OA'lı hastalarda da fiziksel disabilite değerlendirmesinde kullanılmaktadır (280).

Hastaların 0. 1. ve 3. ay ile FMS bireylerden oluşan kontrol grubuna ait venöz biyokimya örnekleri içeriksiz tüplerin içine alınıp 15 dakika sonra 4000 rpm'de santrifüj edildi, -20°C maksimum 2 ay ve -70°C derecede maksimum 1 yıl kadar saklandı. IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF  $\alpha$  kitleri ile ELİSA ölçümler yapıldı. Çalışmaya ait parametrelerin analizinde TNF- $\alpha$ Kit adı (Diasource, 171101), IL-1 $\beta$  Kit adı (Diasource, 162301), IL-4 Kit adı (Elabscience,13031 ), IL-6 Kit adı (Diasource, 170701/B), IL-8 Kit adı (Diasource, 170701) ve IL-10 Kit adı (Diasource, 164402)Elisa kitleri kullanıldı. Ölçüm gününe kadar -20 derecede muhafaza edilmiş olan serum örnekleri çalışma günü, oda ısısına gelene kadar bekletildikten sonra, üretici firmanın önerdiği protokole uygun olarak, ELISA yöntemi ile DSXTM Four-Plate Automated ELISA Processing System mikroELISA cihazı kullanılarak çalışıldı. Her bir analiz için konsantrasyonları bilenen standartlara karşılık gelen optik



yoğunluk (OD) değerleri kullanılarak çizilen grafiklerin eğri ve denklemini kullanarak her bir örneğin TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8 ve IL-10 konsantrasyonu hesaplandı.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

KBAS tanılı hastalarda, ilgili parametrelerle literatürde daha önce yapılmış bir çalışma bulunmadığından Power analizi yapılmamıştır. KBAS tanısı ile polikliniğe gelen hasta sayısının ayda ortalama 2 olduğu tespit edilmiş ve bunun çalışmanın bir kısıtı olduğu dikkate alınarak 1 yıl boyunca minimum 24 KBAS tanısı alan hastanın Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuru yapması beklenmiştir. Çalışmamıza bir yıl boyunca başvuran 25 KBAS hastası, kontrol grubunda da 25 FMS tanısı alan hastanın dahil edilmesi planlanmıştır.

Kategorik değişkenlerin özetlenmesi için tanımlayıcı istatistiklerden sayı (N) ve yüzde oran (%) değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenleri özetlemek için tanımlayıcı istatistiklerden ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Grafikselleştirimlerde çubuk grafiklerinden yararlanıldı. Sitokin değerleri, anket puanları ve gonyometrik ölçümlerin 1.ay ve 3. ay ölçümleri arasındaki farkları araştırmak için eşleştirilmiş t testi (paired t test) kullanıldı. Tüm karşılaştırmalar için istatistik anlamlılık seviyesi (p) 0,05 olarak alındı.

## BULGULAR

Mersin Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine Kasım 2016-Kasım 2017 tarihleri arasında üst ekstremitesinde ağrı ve şişlik şikayeti ile başvuran hastalardan IASP tanı kriterlerine göre Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu ( KBAS ) tanısı konan 25 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak da Modifiye ACR 2010 tanı kriterlerine göre Fibromiyalji Sendromu (FMS) tanısı konan 25 birey alındı. Hastalar bilgilendirilip onamları alınıp, tanı aldıktan sonraki ilk gün, 1. ay ve 3. ayda değerlendirildi ve verileri hazırlanan forma kaydedildi. FMS hastaları ise sadece ilk görüşmede değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları  $49,52 \pm 13,182$  idi, kontrol grubunun  $44,96 \pm 10,26$  idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 10. Hastaların ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları:

Cinsiyet	KBAS grubu N (%)	FMS grubu N (%)
Kadın	13 (52)	20 (80)
Erkek	12 (48)	5 (20)

Hasta grubunun KBAS etyolojisinde 15'inde (%60) kırık, 4'ünde (%16) ezilme yaralanması, 3'ünde (%12) tendon yaralanması, 2'sinde (%4) omuza bağlı patolojiler, 1 hastada (%4) ise damar yolu açılmasına bağlı travma öyküsü vardı.

Hastaların fiziksel sorgulamasında ağrı tüm hastalarda vardı, objektif şişlik hastaların 21 (%84) inde, allodini 18 (%72) hastada, hiperaljezi 17 (%68), ödem 21 (%84), trofik değişiklikler ise 11 (%44) hastada vardı. Hastaların hiçbirinde bilinen bir inflamatuvar bir hastalık yoktu, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP değerleri hem başlangıçta hem de takiplerinde normal idi. Hastaların 21'inin(%84) el grafisinde benekli osteoporoz görünümü vardı. Hepsinin 3 fazlı kemik sintigrafisi sonucu KBAS ile uyumlu idi. Tüm hastalara standart fizik tedavi programı ve pregabalın tedavisi verildi.

Kontrol grubunun (fibromiyalji) %36'sı duloksetin, %64'ü ise pregabalin kullanıyordu.

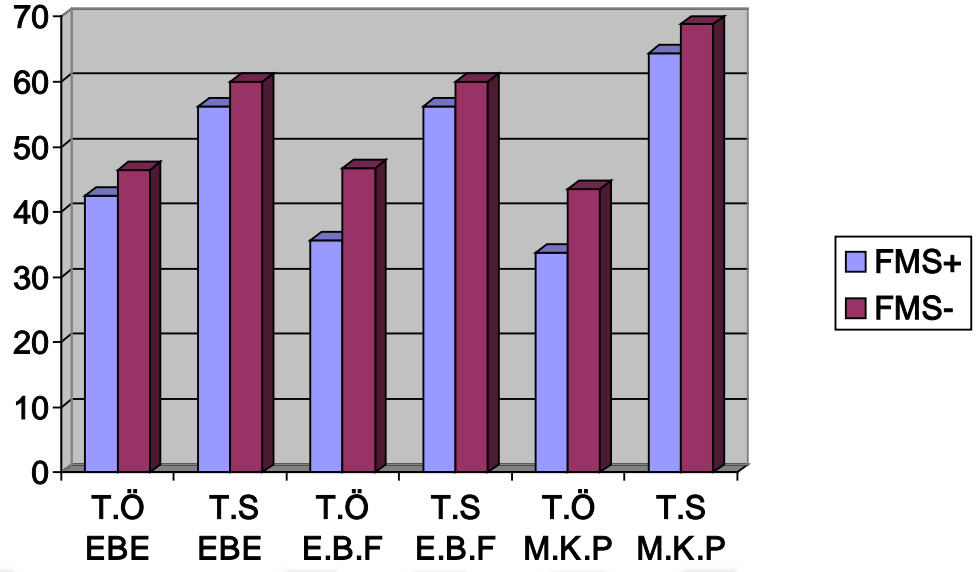
KBAS hastaları eşlik eden FMS varlığı yönünden değerlendirildi. Hastaların 8 tanesine (%32) Modifiye ACR 2010 tanı kriterlerine göre FMS eşlik ettiği saptandı.

FMS kontrol grubunun tüm üst ekstremitte gonyometrik açı ölçümleri normal idi. Hasta grubunun muayenelerinde omuz ve dirsek eklem hareket açıklıklarının tüm hastalarda normal olduğu ve izlemde değişmediği görüldü. Kısıtlılık saptanan el bileği ve MKP eklem fleksiyonu için gonyometrik ölçümler yapılmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası el bileği fleksiyon, ekstansiyon ve MKP eklem fleksiyonu değerleri arasında beklenildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0,05$ )(Tablo 11).

Tablo 11. KBAS grubunun tedavi öncesi ve sonrası ortalama eklem açıları

	Tedavi öncesi (derece)	Tedavi sonrası(derece)	P değeri
El bileği fleksiyonu	43,20±19,78°	58,80±6,00°	p <0.005
El bileği ekstansiyonu	45,20±19,12°	58,80± 6,00°	p <0.005
MKP fleksiyonu	40,40±22,63°	67,40± 9,69°	p <0.005

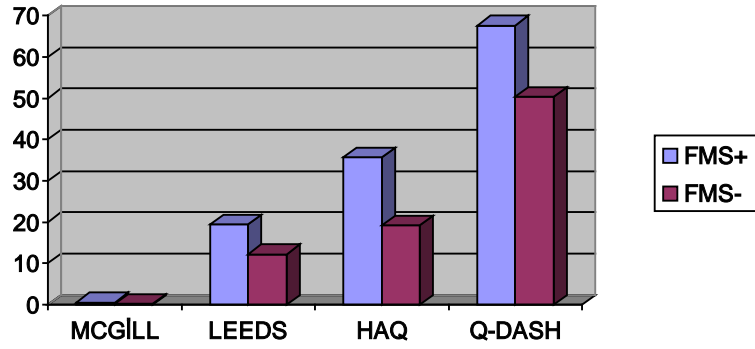
Açısal ölçümler hasta grubu içinde FMS eşlik etme durumuna göre gruplandırıldığında FMS olan ve olmayan hastalar arasında ilk değerlendirmede istatistiksel anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir. (Tümü için p değeri>0,05). Tedavi sonrası değerlendirmelerde ise FMS olan grupta açısal düzelmenin daha az olduğu fakat iki grup arası farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı görülmüştür. (Şekil 2)



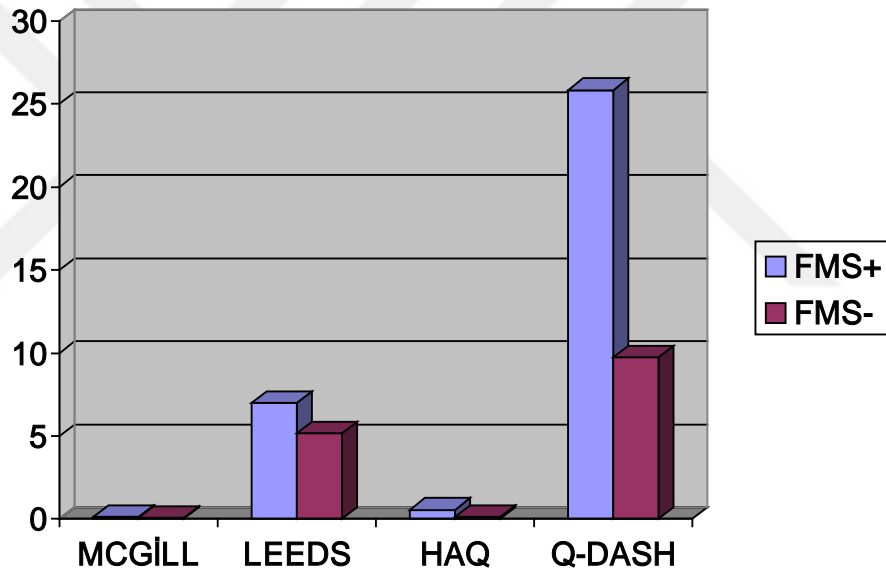
Şekil 2. FMS varlığı durumunun gonyometrik ölçümlere etkisi

T.Ö: Tedavi öncesi T.S:Tedavi sonrası

Hastaların 0, 1. ve 3. aylardaki her muayenelerinde ağrı ve fonksiyonel durum ile ilişkili anketler uygulandı. Hastaların Mc Gill total, Mc Gill VAS, Leeds nöropatik ağrı anketi, Sağlık değerlendirme anketi ve Quick Dash değerlendirme skorları tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi (hepsi için  $p < 0,05$ ). Ayrıca yapılan analizlere göre başlangıç değerlendirmelerinde FMS eşlik eden hastalarda FMS eşlik etmeyen gruba göre tüm anket skorları anlamlı daha yüksek olarak saptanmıştır (Şekil 3), aynı hastaların tedavi sonrası skorları da daha yüksek bulunmuştur ancak bu durum sağlık değerlendirme anketi dışında istatistiksel olarak anlamlı değildir.(Şekil 4)



Şekil 3. Hastalarda FMS varlığının başlangıç anket skorlarına etkisi



Şekil 4. Hastalarda FMS varlığının tedavi sonrası anket skorlarına etkisi

Hastaların el ve parmak kavrama gücü değerlerinin de başlangıç, 1. ay ve 3. ay ölçümleri arasında istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark gösterdiği bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). FMS varlığının bu ölçümlere etkisi bulunamamıştır.

Tablo 12. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası jamar dinamometri ve pinçmetre ölçüm değerleri

Kilogram (kg)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Jamar ile el kavrama gücü	5,11±5,14	13,09±7,22	0,000
Pinçmetre ile parmak kavrama gücü	1,60±1,61	4,74±3,71	0,000

Hastaların başlangıçtaki sitokin (ALP, TNF, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) düzeyleri, FMS bireylerden oluşan kontrol grubununkiler ile karşılaştırıldı. Her iki grup arasında IL-4, IL6, IL-10 için istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. (Tablo 13)

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun başlangıç ortalama sitokin değerleri

	KBAS (pg/ml)	FMS (pg/ml)	P değeri
TNF	6,77±2,03	6,34±4,18	>0.05
IL-1	8,70±12,7	4,06±0,49	>0.05
IL-4	47,03±52,7	27,01±34,7	0,022
IL-6	32,92±17,4	12,38±10,5	0,000
IL-8	38,50±19,2	35,54±9,81	>0,05
IL-10	2,76±0,57	4,18±1,25	0,000

Hasta grubunun başlangıç sitokin düzeyi ile tedavi sonrası sitokin düzeyleri arasında IL-10 hariç istatistiksel anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (p>0.05)

Tablo 14. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası sitokin düzeyleri

	Tedavi öncesi (pg/ml)	Tedavi sonrası (pg/ml)	P değeri
TNF	6,77±2,03	9,40±17,72	0,471
IL-1	8,70±12,74	5,12±8,08	0,278
IL-4	47,03±52,79	52,48±72,51	0,779
IL-6	32,92±17,49	29,40±12,35	0,469
IL-8	38,5077±19,24	30,13±15,38	0,143
IL-10	2,76±0,57	2,13±0,43	0,000

Hasta grubuna FMS eşlik etmesi durumunun başlangıç sitokin düzeylerine etkisinin olmadığı, ancak tedavi sonrası IL-1 ve IL-8 düzeylerine etkisi olduğu saptanmıştır (Tablo 15 ve 16).

Tablo 15. FMS varlığının başlangıç sitokin düzeylerine etkisi

Tedavi öncesi sitokin düzeyleri	FMS eşlik eden alt grup (pg/ml)	FMS eşlik etmeyen alt grup (pg/ml)	P değeri
TNF	6,48±1,80	6,91±2,16	0,616
IL-1	6,71±9,94	9,64±14,04	0,556
IL-4	66,12±64,4	38,05±45,77	0,293
IL-6	31,23±18,83	33,72±17,36	0,757
IL-8	43,74±28,30	36,04±13,58	0,484
IL-10	2,91±0,72	2,70±0,49	0,468

Tablo 16. FMS varlığının tedavi sonrası sitokin düzeylerine etkisi

Tedavi sonrası sitokin düzeyleri	FMS eşlik eden alt grup (pg/ml)	FMS eşlik etmeyen alt grup (pg/ml)	P değeri
TNF	5,25±2,11	11,35±21,3	0,261
IL-1	1,40±1,65	6,86±9,31	0,031
IL-4	53,76±77,83	51,88±72,36	0,955
IL-6	30,90±14,46	28,70±11,64	0,714
IL-8	22,17±5,58	33,88±17,16	0,019
IL-10	2,02±0,33	2,18±0,47	0,334

Hasta grubunda FMS eşlik eden bireylerin başlangıç sitokin düzeyleri ile FMS bireylerden oluşan kontrol grubunkiler arasında IL-6 ve IL-10 dışında istatistiksel bir fark bulunmamıştır.(p değerleri sırasıyla 0,001 ve 0,008).



## TARTIŞMA

Kompleks bölgesel ağrı sendromu, spontan ya da indüklenmiş başlayan, etkenle orantılı olmayan şiddette ağrı, ödem, deri kan akımı değişiklikleri, ağrılı bölgede anormal sudomotor aktivite, allodini, hiperpati ile karakterize; çoğunlukla ekstremitenin distalinde görülmekle birlikte, proksimale de yayılabilen klinik bir tablodur (3). Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yaygın ağrıya sabah sertliği, baş ağrısı, irritabil bağırsak sendromu, hipermobilitate sendromu, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif disfonksiyon ve depresif epizodlar gibi birçok sendromun eşlik ettiği, sebebi tam belli olmayan bir hastalıktır (10). FMS etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış kronik bir sendromdur. Uzun yıllar hastalık kas kaynaklı bir rahatsızlık olarak görülmesine rağmen günümüzde santral sensitizasyon sendromları içinde ağrı regülasyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. FMS'de santral sinir sisteminde (SSS) ağrı ve duysal iletinin işlenmesinde değişiklikler vardır. Klasik nöropatik ağrı ve FMS mekanizmaları arasında benzerlikler ve santral etkiye sahip bir çok ilaçla her iki bozuklukta benzer düzelmelerin sağlanması aradaki bağlantı için kanıt olarak sunulmaktadır (21). KBAS ve FMS pek çok yönden benzerlik göstermektedir. İki hastalık da kronik ve nöropatik ağrı sebebidir, etyopatogenezlerinde de santral ağrı mekanizmaları rol oynamaktadır (4). Her iki hastalık da kadınlarda daha baskındır. Bizim çalışmamızda da KBAS grubunun %52'si, FMS'den oluşan kontrol grubunun %80'i kadın hastalardan oluşuyordu.

Ağrı kişinin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen nahoş bir durumdur. FMS ve KBAS şiddetli ağrı ile karakterize, dünyada önemli iş gücü ve ekonomik kayıp sebebi olan iki sendromdur. KBAS insidansı 5-45/100.000 iken FM'de bu oran 600-3200/100.000 idir (281). FMS yaygın, KBAS lokalize ağrı yapmakta, hastalara gece ağrısı eşlik edebilmektedir. Her iki hastalıkta da nöropatik ağrı komponenti mevcuttur. Hastalar uyuşma, karıncalanma, yanma, batma, elektrik çarpması ve donma hissi tarifleyebilir. Bu hastalıklarda yapılan çalışmalarda ağrıyı değerlendirmek için çeşitli skalalar kullanılmış ve iki sendromda da ağrı düzeyleri ile ilgili ölçekler yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da KBAS grubunda ağrı ve fonksiyonel kısıtlılık ile ilgili tüm anket skorlarında yükseklik saptandı, beklendiği üzere de tedavi sonrasında düzelmeye mevcuttu. Ancak KBAS grubunda FMS'nin eşlik ettiği hastalarda tedavi öncesinde de sonrasında

da tüm ağrı göstergeleri daha yüksekti. Bu fark tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı değerde olmasa dahi belirgindi. FMS eşlik eden hastalarda KBAS ortadan kalksa bile ağrılı bir hastalığın daha olması bu durumu açıklayabilir. Bizim bulgularımız bu iki durumun birlikteliğinin sadece KBAS olan hastalara göre daha fazla ağrı ve fonksiyonel yetersizlik yarattığı ve prognozu da etkileyebildiği hipotezini desteklemektedir.

İki hastalığın da patogeneğinde sitokinler ve immün sistem suçlanmaktadır ve nörojenik inflamasyon olduğu düşünülmektedir. Nörojenik inflamasyon, çoğunlukla periferdeki C tipi liflerden salınan cGRP, substance P, nörokinin A gibi inflamatuvar mediatörler aracılığıyla gerçekleşir. Bu nöropeptitler bölgesel inflamasyon ile ilişkili vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı, bölgesel ödem ve polimorf nüveli lökosit göçüne sebep olur. Bu maddeler periferel ağrı liflerini sensitize eder ve allodiniye sebep olur (282). Bu sebeplerden dolayı KBAS ve FMS patogeneğinde sitokin düzeyleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Ancak literatür incelendiğinde KBAS hastalarında FMS komorbiditesi durumunda sitokin düzeyleri hakkında çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızın çıkış noktası FMS ve KBAS komorbid bireylerde klinik bulgu ve sitokin düzeylerinde değişkenlik olması ve bu durumu tedavi öncesi belirlemenin prognoz ve tedavi önceliklerini değiştirebileceği düşüncesidir.

KBAS etyopatogenezinin araştırılmasına yönelik sitokin temelli çalışmalar mevcuttur. Alexander GM ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KBAS hastalarının plazma TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  seviyesinde sağlıklı kontrol grubu ile anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (284). Maihöfner ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da bu sonuçları desteklemiştir (283). Öte yandan Melanie Lenz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada proinflamatuvar sitokinlerden TNF  $\alpha$  ve MIP-1 serum seviyesinin arttığı, antiinflamatuvar mediatörlerden IL-1RA protein seviyesinin ise azaldığı gösterilmiştir (285).

Huygen FJ ve arkadaşları tarafından KBAS hastalarının hasta ekstremitesinde iatrojenik bül oluşturulmuş ve bu sıvıdaki TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyesi ölçülmüş. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyesinin arttığı ama IL-1 $\beta$  seviyesinin artmadığı gösterilmiştir (196).

Adriana Miclescu ve ark. yaptığı bir çalışmada KBAS hastalarında TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-17 seviyesinin arttığını, IL-10 ve IL-8 seviyesinin değişmediğini göstermişlerdir. Bu sonuçlara göre de anti-TNF olan infliksimab tedavisi ile KBAS'nin tedavi edilebileceğini savunmuştur (202). Michael Bernateck ve ark. KBAS hastalığı olan 3 vakanın sunumunda teknisyum işaretli anti-infliksimab antikoru kullanmış, sonrasında sintigrafik görüntüleme yapmıştır. Hastaların kanında TNF $\alpha$ , IL-2 ve IL-8 seviyelerinin arttığını belirtmiştir (286). Görüldüğü gibi yapılan çalışmalarda TNF düzeyleri hakkında çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da TNF düzeyleri ile ilgili farklılık bulunamamıştır.

KBAS gibi FMS'de de sitokinlerin rolü ve birbirleriyle ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar mevcuttur. Jamie Sturgill ve ark. yaptığı çalışmada FMS hastalarının plazmaları sağlıklı bireyler ile karşılaştırılmış, FMS grubunda T helper hücre sayısında düşüş olduğu, IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (287). L. Bazzichi ve ark. ise 80 FMS, 45 sağlıklı kontrol ile plazmada yaptıkları çalışmada, IL-1 seviyesinin düştüğünü, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin arttığını göstermiştir (288).

Bazı çalışmalar FMS hastalarında serebrospinal sıvıda substance p ve kalsitonin gen ilişkili peptid (cGRP) seviyesinin arttığını göstermiştir.(sota omoigui 14,15,16). Maria Hernandez ve ark. FMS hastalarında BMI ile IL-6 seviyesinin arttığını, IL-1 $\beta$  ve TNF seviyesinin azaldığını göstermiştir (289).

Üçeyler ve ark. yaptığı bir metaanalize 25 adet makale dahil edilmiş toplam 1255 hasta ve 800 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu değerlendirilmiş. FMS bireylerde IL-1RA, IL-6, IL-8'in serumda yüksek olduğunu gösterilmiştir (290). Yukardaki çalışmaların aksine Yangming Xioa ve ark. FMS bireyleri sağlıklı kontroller ile karşılaştırdıkları çalışmalarında plazmada IL-6, IL-8 ve ESR açısından anlamlı farklılık bulamamışlardır. Bu çalışmalar da kendi aralarında çelişkili sonuçlar ile bize tutarlı bir sitokin profili sağlayamamaktadır (291).

536 kişinin katılımı ile gerçekleşen Kenji Sanada ve ark. sistematik derlemesinde FMS grubundaki hastalarda diyet ve egzersiz uygulanmış. Ancak tedavi ile LPS, IL-8 ve IL-6 seviyesinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir (292).

Dennis C. Ang ve ark. yaptığı bir pilot çalışmada FMS bulunan bireylerde Brief Pain Inventory skalasının sonucu ile IL-8 ve MCP-1 düzeyinin ilişkili olduğu belirtilmiştir. Sağlıklı erişkinler ile FMS bireylerden oluşan hasta grubunun uyku sırasındaki sitokin değişimlerinin araştırıldığı bir çalışmada, FMS bireylerde uyku sırasında IL-10 seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir (293). Bizim çalışmamızda FMS bireylerden kan örneklerinin alınmasında uyku-uyanıklık siklusu dikkate alınmamıştır. Başka bir çalışmada IL-6, IL-8, IL-1Ra kan seviyesinin artan substance p aracılığı ile yükseldiğini göstermiştir. Çalışma yazarları IL-8 seviyesinin sempatik ağrıyı artırdığını, IL-6'nın ağrı hipersensitivitesini indüklediğini ayrıca her iki sitokinin FMS semptomlarından olan yorgunluk ve depresyonda rol oynadığını belirtmiştir (294). Bu noktada kesin veriler olmamakla birlikte görüldüğü gibi en çok IL-6, IL-8 ve IL-10 çalışılmış, bu sitokinlerin artışının diğerlerine göre daha dikkat çekici ve klinikle korele olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda da KBAS grubu, FMS hastalarından oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu konuda daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Tedavi öncesi KBAS grubu ile FMS bireylerden oluşan kontrol grubu arasında serum IL-4, IL-6 ve IL-10 yönünden farklılık görülmüştür. Proinflamatuvar sitokinler olan IL-4 ve IL-6 kontrol grubunda azalmış antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 ise artmıştır. Bu durum KBAS patogenezinde proinflamatuvar sitokinlerin artışını desteklemektedir. Hastalara tedavi verildikten sonra IL-10 seviyesinin azaldığı görülmüştür. KBAS'de daha çok IL-10 seviyesinde artış görülmektedir (9,295). KBAS'de proinflamatuvar sitokinlerin arttığını gösteren pek çok sayıda çalışmaya rağmen Schinkel C. ve ark. yaptığı çalışmada kanda IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 seviyelerinin değişmediğini göstermiştir. Van de Beek ve ark. da bu çalışmayı destekleyerek KBAS'de TNF $\alpha$ , IL-1Ra, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 seviyelerinin değişmediğini göstermiştir.

Kronik yorgunluk sendromu FMS gibi kronik ağrı sendromlarından biridir. Toru Nakamura ve ark. yaptığı çalışmada kronik yorgunluk sendromu olan bireylere FMS eşlik etme ve etmeme durumunun uyku sırasındaki sitokin düzeylerine etkisi değerlendirilmiştir. Sadece kronik yorgunluk sendromu olan bireylerde IL-10 seviyesinin yükseldiği, FMS eşlik eden bireylerde IL-1 $\beta$  seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (296). Bizim çalışmamızda KBAS ve FMS

bireyler de birer kronik ağrı sendromu hastası olup bu tip iki hastalığın birlikteliğini değerlendiren çalışmalara bir örnektir. Ancak bizim hastalarımızda KBAS ve FMS komobiditesinin olumsuz sinerjik etkisinin labaratuvar değerlerine yansımadağı görölmüştür.



## SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda KBAS hastalarının klinik, ağrı ve fonksiyonel durumları FMS gibi bir diğer kronik ve nöropatik ağrılı hastalık ile karşılaştırılmıştır ve ayrıca bu iki hastalığın birlikteliğinin mevcut durumu daha kötüleştirip kötüleştirmediğini anlamak hedeflenmiştir. Çalışmamız bu bağlamda yapılan ilk çalışmadır.

KBAS ve FMS gruplarında sitokin düzeyleri değerlendirildiğinde IL-4, 6, 10 değerleri arasında fark bulunmuştur.

KBAS grubu içindeki FMS (+) ve FMS (-) hastalarda sitokin düzeyleri farklılık göstermiyordu.

KBAS grubunda kısıtlı eklem hareket açıklığı, el kavrama gücü, ağrı ve fonksiyonel durumu değerlendiren tüm ölçeklerde tedavi ile belirgin düzelme olmuştur. Ancak son vizitte dahi FMS birlikteliği olan hastalar olmayanlara göre tüm değerlendirilmelerde (istatistiksel anlamlı olmasa dahi) daha az iyileşme ile sonuçlanmıştır.

Bu verilerin ışığında KBAS hastalarında FMS zemini bulunmasının daha fazla ağrı ve fonksiyonel kayıp ile sonuçlandığını düşündürmektedir. Dolayısı ile bu hastaların erken saptanması için KBAS tanı sürecinde FMS varlığının da sorgulanması ve FMS tanısı alan hastalara ek tedavi yaklaşımlarını gündeme almayı öneriyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Byers MR, Bonica JJ. Peripheral pain mechanisms and nociceptor plasticity. *Bonica's Management of Pain*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001; 26–72.
2. Jovin Z, Cvijanovic M, Ilin M, Kopitovic A, Jesic A. Assessment of neuropathic pain and clinical evaluation of patients with suspected neuropathic pain. *Curr Top Neurol Psychiatr Relat Discip.* 2010;18-2.
3. Borchers AT.; Gershwin ME.; Complex regional pain syndrome: a comprehensive and critical review. *Autoimmun Rev.*;2014;13(3):242-65
4. Wurtman RJ. *Metabolism.* 2010 Oct;59 Suppl 1:S37-40. doi: 10.1016/j.metabol.2010.07.008. Review
5. Massimo V.; Francesca Z.; Algodystrophy: recent insight into the pathogenic framework. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism.*;2015;12(1):27-30
6. Birklein F, Schmelz M. Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS) *Neurosci Lett.* 2008;437:199–202.
7. Groeneweg JG, Huygen FJ, Heijmans-Antonissen C, et al. Increased endothelin-1 and diminished nitric oxide levels in blister fluids of patients with intermediate cold type complex regional pain syndrome type 1. *BMC Musculoskelet Disord.* 2006;7:91.
8. Huygen FJ, De Bruijn AG, De Bruin MT, et al. Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1. *Mediators Inflamm.* 2002;11:47–51.
9. Wade S. Kingery.: Role of neuropeptide, cytokine, and growth factor signaling in complex regional pain syndrome. *Pain medicine* 2010;11:1239-1250
10. Şendur Ö.F, Kahvecioğlu F. Ağrılı kas sendromları. Ed: Oğuz H. *Tıbbi rehabilitasyon. Nobel tıp kitabevi. İstanbul, 2015: 1011-1024.*
11. Nas K., Bozkurt M. Noropatik Ağrı Mekanizmaları Türkiye klinikleri Fiziksel tıp ve rehabilitasyon *Özel Dergisi* 2012; 5(1): 1-5

12. Melek Mİ, Serarslan Y, Duman T. Noropatik Ağrı mekanizmaları. Osmangazi Tıp Dergisi 2005; 27(2): 97-105.
13. Nystrom B, Hagbarth KE. Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. Neurosci Lett 1981; 27: 211–16.
14. Orstavik K, Jorum E. Microneurographic findings of relevance to pain in patients with erythromelalgia and patients with diabetic neuropathy. Neurosci Lett 2010; 470: 108–04.
15. Hains BC, Saab CY, Klein JP, Craner MJ, Waxman SG. Altered sodium channel expression in second-order spinal sensory neurons contributes to pain after peripheral nerve injury. J Neurosci 2004;24: 4832–39.
16. Ultenius C, Linderöth B, Meyerson BA, Wallin J. Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs following peripheral nerve injury in the rat. Neurosci Lett 2006; 399: 85–90.
17. Finnerup NB, Jensen TS. Spinal cord injury pain—mechanisms and treatment. Eur J Neurol 2004; 11: 73–82.
18. Wasner G, Lee BB, Engel S, McLachlan E. Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury. Brain 2008; 131: 2387–400.
19. Berker E. Nöropatik ağrı ve fizyopatolojik mekanizmalar. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(Özel Ek A):A1-A5
20. Çelik B. Noropatik Ağrı Nedenleri Türkiye klinikleri Fiziksel tıp ve rehabilitasyon Özel Dergisi 2012; 5(1): 6-10
21. Özgöçmen S., Kılıç E. Fibromyalji ve nöropatik ağrı. Türkiye klinikleri Fiziksel tıp ve rehabilitasyon Özel Dergisi 2012; 5(1): 11-7
22. Hazneci B., Tan K. Refleks Sempatik Distrofi Sendromu Tedavisinde Transkutanöz Elektronörostimülasyon ve Ultrasonun Etkileri. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(3):83-89



23. Salim m. Hayek, Binit J. Shah , Mehul J. Desai,& Thomas C. Chelimsky.Pain Medicine.Chapter 25,Oxford University,2015;390-391
24. Feliu MH, Edwards CL. Psychologic factors in the development of complex regional pain syndrome: History, myth, and evidence. Clin J Pain. 2010;26:258–63.
25. Mitchell SW, Morehouse GR, Keen WW. Gunshot wounds and other injuries of nerves. Clin Orthop Relat Res 1864;458:35–9 [2007, reprinted from Gunshot Wounds and Other Injuries of Nerves; Philadelphia: J.B. Lippincott; 1864:1100-1111].
26. Sudeck P. On acute inflammatory bone atrophy. J Hand Surg Br 2005;30:477–81 [first published in Archiv für klinische Chirurgie 462:147-456, 1900].
27. Lériche R. De la causalgie envisagée comme une névrite du sympathique et de son traitement par la dénudation et l'excision des plexus nerveux péri-artériels. Presse Med 1916;24:178–80.
28. Todorova J, Dantchev N, Petrova G. Complex regional pain syndrome acceptance and the alternative denominations in the medical literature. Med Princ Pract 2012;22:295–300.
29. Alyanak AM, Refleks sempatik distrofili olgularda karbondioksitli su ile yapılan kısmi banyonun klinik semptomlardaki etkinliği, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji AD, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1996
30. <http://www.uptodate.com/contents/complex-regional-pain-syndrome-in-adults-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?>(Erişim tarihi: 07.12.2016)
31. Evans JA. Reflex sympathetic dystrophy. Surg Gynecol Obstet 1946;82:36–43.

32. Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, Haddox JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain*. 1995;63(1):127–133.
33. Dommerholt J. Complex regional pain syndrome-1: history, diagnostic criteria and etiology. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2004;8:167-177.
34. Dommerholt J. Complex regional pain syndrome-2: physical therapy management. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2004;8:241–248.
35. Srinivasa N, Theodore SG. Complex Regional Pain Syndrome I. *Anesthesiology*. 2002; 96:1254–60.
36. Koç F, Zorludemir S, Yerdelen D, Bozdemir H. A case with atypical reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Cerrahpaşa J Med* 2005; 36: 167-172.
37. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007; 8:326.
38. Atkins RM. Complex regional pain syndrome. *J Bone Joint Surg Br*. 2003 Nov;85(8): 1100-6.
39. Kozin F. Reflex sympathetic dystrophy syndrome: a review. *Clin Exp Rheumatol*. 1992 Jul-Aug;10(4):401-9.
40. Maihöfner, C., Handwerker, H., Neundörfer, B., Birklein, F.: Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology*. 61, 1707-1715, 2003.
41. Harden RN, Bruehl SP. Diagnosis of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2006;22:415-419.
42. Maihöfner, C., Handwerker, H., Birklein, F.: Functional imaging of allodynia in complex regional pain syndrome. *Neurology*. 66, 711-717, 2006
43. Classification of Chronic Pain, 2nd ed, Mersky H, Bogduk N. (Eds), IASP Press, Seattle 1994.

44. Harden RN, Bruehl S, Perez RS, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010; 150:268-74.
45. De Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, et al. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 2007; 129:12–20.
46. Sandroni P, Benrud-Larson LM, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a populationbased study. *Pain*. 2003;103(1-2):199-207.
47. Aydemir K.: Refleks Sempatik Distrofi Sendromlu El Olgularında İnvaziv ve Non-invaziv Stellar Ganglion Blokaj Uygulamalarının TENS+Egzersiz Terapisi ile Karşılaştırılmasının Sempatik Deri Yanıtları Yoluyla Ölçülmesi. GATA Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara 2004.
48. Beerthuizen A, Stronks DL, Van't Spijker A, et al. Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1): prospective study on 596 patients with a fracture. *Pain* 2012; 153:1187–1192.
49. Beerthuizen A, Stronks DL, Huygen FJ et al.: The association between psychological factors and the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1)--a prospective multicenter study. *Eur J pain*.;2011;15(9):971-5
50. Nelson, D., Stacey, Brett.: Interventional therapies in the management of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain*. 22, 438-442, 2006.
51. Terkelsen AJ, Bach FW, Jensen TS. Experimental forearm immobilization in humans induces cold and mechanical hyperalgesia. *Anesthesiology* 2008;109:297–307.
52. Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M, Neundorfer B. Neurological findings in complex regional pain syndromes—analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand* 2000;101:262–9.
53. Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 1999;80:539–44.

54. Birklein F, Riedl B, Claus D, Neundorfer B. Pattern of autonomic dysfunction in time course of complex regional pain syndrome. *Clin Auton Res* 1998;8:79–85.
55. Schwartzman RJ, Erwin KL, Alexander GM. The natural history of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2009;25:273–80.
56. Bernstein BH, Singsen BH, Kent JT, Kornreich H, King K, Hicks R, et al. Reflex neurovascular dystrophy in childhood. *J Pediatr* 1978;93:211–5.
57. Murray CS, Cohen A, Perkins T, Davidson JE, Sills JA. Morbidity in reflex sympathetic dystrophy. *Arch Dis Child* 2000;82:231–3.
58. Wilder RT, Berde CB, Wolohan M, Vieyra MA, Masek BJ, Micheli LJ. Reflex sympathetic dystrophy in children. Clinical characteristics and follow-up of seventy patients. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74:910–9.
59. De Mos M, Huygen FJ, Stricker BH, et al. The association between ACE inhibitors and the complex regional pain syndrome: suggestions for a neuroinflammatory pathogenesis of CRPS. *Pain* 2009; 142:218–224.
60. Van Rooijen DE, Roelen DL, Verduijn W, et al. Genetic HLA associations in complex regional pain syndrome with and without dystonia. *J Pain* 2012;13:784–789.
61. Pons T, Shipton EA et al.: Potential risk factors for the onset of complex regional pain syndrome type 1: a systematic literature review. *Anesthesiol Res Pract.* 2015;2015:956539.
62. Wyatt LH, Ferrance RJ. The musculoskeletal effects of diabetes mellitus. *J Can Chiropr Assoc.* 2006;50:43–50.
63. Marshall AT, Crisp AJ. Reflex sympathetic dystrophy. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:692–695.
64. Kim RP. The musculoskeletal complications of diabetes. *Curr Diab Rep.* 2002;2:49–52.

65. Choi JH, Yu KP, Yoon YS, Kim ES, Jeon JH. Relationship Between HbA1c and Complex Regional Pain Syndrome in Stroke Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Rehabil Med*. 2016 Oct;40(5):779-785.
66. Lichtman DM, Florio RL, Mack GR. Carpal tunnel release under local anesthesia: evaluation of the outpatient procedure. *J Hand Surg Am* 1979;4(6):544-6.
67. V. Hüge, M. Lauchart, S. Förderreuther, W. Kaufhold, M. Valet, S.C. Azad, et al. Interaction of hyperalgesia and sensory loss in complex regional pain syndrome type I (CRPS I) *PLoS One*, 3 (2008), p. E2742
68. MacDonald RI, Lichtman DM, Hanlon JJ, et al. Complications of surgical release for carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 1978;3(1):70-6.
69. Yong Wook Kim, Yoon Kim et al. Is poststroke complex regional pain syndrome the combination of shoulder pain and soft tissue injury of the wrist?. *Medicine* (2016) 95:31
70. Bruehl S. An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology*. 2010 Sep;113(3):713-25.
71. Geertzen JH, de Bruijn-Kofman AT, de Bruijn HP, van de Wiel HB, Dijkstra PU. Stressful life events and psychological dysfunction in Complex Regional Pain Syndrome type I. *Clin J Pain*. 1998 Jun;14(2):143-7
72. Reedijk WB, van Rijn MA, Roelofs K, Tuijl JP, Marinus J, van Hilten JJ. Psychological features of patients with complex regional pain syndrome type I related dystonia. *Mov Disord* 2008;23:1551-9.
73. Munts AG, Mugge W, Meurs TS, Schouten AC, Marinus J, Moseley GL, et al. Fixed dystonia in complex regional pain syndrome: a descriptive and computational modeling approach. *BMC Neurol* 2011;11:53.
74. Wesseldijk F, Huygen FJ, Heijmans-Antonissen C, Niehof SP, Zijlstra FJ. Six years follow-up of the levels of TNF-alpha and IL-6 in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Mediators Inflamm*. 2008;2008:469439.

75. Tajerian M., Clark D. New Concepts in Complex Regional Pain Syndrome. *Hand Clin.* 2016 Feb; 32(1): 41–49
76. Li W, Shi X, Wang L, et al. Epidermal adrenergic signaling contributes to inflammation and pain sensitization in a rat model of complex regional pain syndrome. *Pain.* 2013;154:1224–1236.
77. Oaklander AL, Fields HL. Is reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I a small-fiber neuropathy? *Ann Neurol* 2009;65:629–38.
78. Maihöfner, C., Handwerker, H., Birklein, F.: Functional imaging of allodynia in complex regional pain syndrome. *Neurology.* 66, 711-717, 2006
79. Pepper A, Li W, Kingery WS, et al. Complex Regional Pain Syndrome-Like Changes Following Surgery and Immobilization. *J Pain*
80. Huygen FJ, Ramdhani N, van Toorenenbergen A, et al. Mast cells are involved in inflammatory reactions during Complex Regional Pain Syndrome type 1. *Immunology letters.* 2004;91:147–154.
81. Birklein F, Drummond PD, Li W, et al. Activation of cutaneous immune responses in complex regional pain syndrome. *J Pain.* 2014;15:485–495.
82. Wei T, Guo TZ, Li WW, et al. Keratinocyte expression of inflammatory mediators plays a crucial role in substance P-induced acute and chronic pain. *J Neuroinflammation.* 2012;9:181.
83. Kemler MA, van de Vusse AC, van den Berg-Loonen EM, Barendse GA, van Kleef M, Weber WE. HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1999;53:1350–1.
84. De Rooij AM, Florencia Gosso M, Haasnoot GW, et al. HLA-B62 and HLA-DQ8 are associated with Complex Regional Pain Syndrome with fixed dystonia. *Pain.* 2009;145:82–85.
85. Perez RS, Zuurmond WW, Bezemer PD, Kuik DJ, van Loenen AC, de Lange JJ, et al. The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. *Pain* 2003;102:297–307.

86. Kohr D, Singh P, Tschernatsch M, et al. Autoimmunity against the b2 adrenergic receptor and muscarinic-2 receptor in complex regional pain syndrome. *Pain* 2011; 152:2690–2700.
87. Maaïke Dirckx, Marco W. J. Schreurs, Marissa de Mos et al.: the prevalence of autoantibodies at complex regional pain syndrome type I. *Mediators of Inflammation* 2015; 2015:718201
88. Tekus V, Hajna Z, Borbely E, et al. A CRPS IgG transfer trauma model reproducing inflammatory and positive sensory signs associated with complex regional pain syndrome. *Pain* 2014; 155:299–308.
89. Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand.* 1982;148:653–655.
90. Goebel A, Baranowski A, Maurer K, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of the complex regional pain syndrome: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine.* 2010;152:152–158.
91. Perez RS, Collins S, Marinus J, Zuurmond WW, de Lange JJ. Diagnostic criteria for CRPS I: differences between patient profiles using three different diagnostic sets. *Eur J Pain* 2007;11:895–902.
92. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Backonja M, Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? *Pain* 2002;95:119–24.
93. Beyazova M, Kutsal YG. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (Çeviri) Güneş kitabevi.* 2000; 2: 1903-1911.
94. Faria SH, Flannery JC. Reflex sympathetic dystrophy syndrome: An update. *J Vascular Nursing* 1998; 16(2): 25-30.
95. Oğuz H, Dursun E, Dursun N. *Tıbbi Rehabilitasyon (2. baskı)* 2004; 1126-1138.
96. Kabayel D, Özdemir F, Yavuz S. *Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu. Türkiye Klinikleri Dergisi.* 2012;5:1:51-7.

97. Kozanoğlu. ME, Sur. S. Refleks Sempatik Distrofi Sendromu. T Klin FTR. 2001;1:189-96.
98. Harden RN, Bruehl SP. Diagnosis of complex regional pain syndrome: signs, symptoms, and new empirically derived diagnostic criteria. Clin J Pain. 2006 Jun;22(5):415-9.
99. Sheon RP, Moskowitz RW, Goldberg VM. Soft Tissue Rheumatic Pain: Recognition, Management, Prevention, Third Edition, Williams & Wilkins, Baltimore 1996. p.116.
100. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. Lancet 1993;342:1012-6.
101. Huge V, Lauchart M, Förderreuther S, Kaufhold W, Valet M, Azad SC, et al. Interaction of hyperalgesia and sensory loss in complex regional pain syndrome type I (CRPS I). PLoS One 2008;3:e2742.
102. Van Rijn MA, Marinus J, Putter H, Bosselaar SR, Moseley GL, van Hilten JJ. Spreading of complex regional pain syndrome: not a random process. J Neural Transm 2011;118:1301-9.
103. Akman H. Refleks sempatik distrofi, Reynaud hastalığı ve reynaud fenomeni olgularında intravenöz rejyonel guanetidin tanı ve tedavideki yeri. Uzmanlık tezi, İzmir, 1994
104. Baron R., Levine JD. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: Does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? Muscle & Nerve, 22:678-695, 1999
105. Schwatzman RJ, McLellan TL.: Reflex sympathetic dystrophy. A review. Archives of neurology, 44:555-561, 1987
106. Buschnell TG., Cobo-Castro T.; Complex regional pain syndrome: Becoming more or less complex? Manual therapy, 4(4):221-228, 1999
107. Birklein F, O'Neill D, Schlereth T. Complex regional pain syndrome: An optimistic perspective. Neurology 2015; 84:89.



108. Vaneker, M., Wilder-Smith, O., Schrombges, P., Man-Hermsen, I., Oerlemans, M.: Patients initially diagnosed as 'warm' or 'cold' CRPS 1 show differences in central sensory processing some eight years after diagnosis: a quantitative sensory testing study. *Pain*. 115, 204-211, 2005.
109. Arslan B.N.: Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Tip 1 Tedavisinde Gabapentin Kullanımının Fizik Tedavi Programına Programına Etkisinin Değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul 2005.
110. Sherry DD,Wallace CA, Kelley C, Kidder M, Sapp L. Short- and long-term outcomes of children with complex regional pain syndrome type I treated with exercise therapy. *Clin J Pain* 1999;15:218–23.
111. Low AK, Ward K, Wines AP. Pediatric complex regional pain syndrome. *J Pediatr Orthop* 2007;27:567–72.
112. Gierthmühlen J, Maier C, Baron R, Tölle T, Treede RD, Birbaumer N, et al. Sensory signs in complex regional pain syndrome and peripheral nerve injury. *Pain* 2012;153:765–74.
113. Kachko L, Efrat R, Ben Ami S, Mukamel M, Katz J. Complex regional pain syndromes in children and adolescents. *Pediatr Int* 2008;50:523–7
114. Hüge V, Lauchart M, Magerl W, Beyer A, Moehle P, Kaufhold W, et al. Complex interaction of sensory and motor signs and symptoms in chronic CRPS. *PLoS One* 2011;6:e18775.
115. Sethna NF, Meier PM, Zurakowski D, Berde CB. Cutaneous sensory abnormalities in children and adolescents with complex regional pain syndromes. *Pain* 2007;131:153–61.
116. Harden RN. Chronic Neuropathic Pain. *Neurologist*. 2005;11: 111–122.
117. Tetik S, Ozaras N.O.Cocukta kompleks rejyonel ağrı sendromu: Bir olgu. *Turkiye*

118. McCabe CS, Haigh RC, Halligan PW, Blake DR. Referred sensations in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1067–73.
119. Maihöfner C, Neundorfer B, Birklein F, Handwerker HO. Mislocalization of tactile stimulation in patients with complex regional pain syndrome. *J Neurol* 2006;253:772–9.
120. Bushnell TG, Castro TC. Complex regional pain syndrome: becoming more or less complex? *Manual Therapy*.1999; 4(4):221-228.
121. Sherman RA, Karstetter KW, Damiano M, Evans CB. Stability of temperature asymmetries in reflex sympathetic dystrophy over time and changes in pain. *Clin J Pain* 1994;10:71–7.
122. Huygen FJ, Niehof S, Klein J, Zijlstra FJ. Computer-assisted skin videothermography is a highly sensitive quality tool in the diagnosis and monitoring of complex regional pain syndrome type I. *Eur J Appl Physiol* 2004;91:516–24.
123. Harden, N., Bruehl, S.: Diagnosis of complex regional pain syndrome. Signs, symptoms, and new empirically derived diagnostic criteria. *Clin J Pain*. 22(5), 415-419, 2006
124. Roganovic Z, Mandic-Gajic G. Pain syndromes after missile-caused peripheral nerve lesions: part 1—clinical characteristics. *Neurosurgery* 2006;59:1226–36
125. Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain* 2001;124:587–99.
126. Förderreuther S, Sailer U, Straube A. Impaired self-perception of the hand in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain* 2004;110:756–61.
127. Schwartzman RJ, Kerrigan J. The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1990;40:57–61.

128. Van Rooijen DE, Marinus J, Schouten AC, Noldus LP, van Hilten JJ. Muscle hyperalgesia correlates with motor function in complex regional pain syndrome type 1. *J Pain* 2013;14:446–54.
129. Galer BS, Butler S, Jensen MP. Case reports and hypothesis: a neglect-like syndrome may be responsible for the motor disturbance in reflex sympathetic dystrophy (Complex Regional Pain Syndrome-1). *J Pain Symptom Manage* 1995;10:385–91.
130. Van der Laan L, Veldman PH, Goris RJ. Severe complications of reflex sympathetic dystrophy: infection, ulcers, chronic edema, dystonia, and myoclonus. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:424–9.
131. Verdugo RJ, Ochoa JL. Abnormal movements in complex regional pain syndrome: assessment of their nature. *Muscle Nerve* 2000;23:198–205.
132. Raja SN, Grabow TS.: Complex Regional Pain Syndrome(Reflex sympathetic dystrophy) *Anesthesiology*, 96:1254-60,2002
133. Thimineur MA, Saberski L. Complex regional pain syndrome type I (RSD) or peripheral mononeuropathy? A discussion of three cases. *Clin J Pain* 1996;12:145–50.
134. Dellon AL, Andonian E, Rosson GD. CRPS of the upper or lower extremity: surgical treatment outcomes. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj* 2009;4:1.
135. Avelanet M, Saenz A, Gonzalez-Viejo MA. Treating complex regional pain syndrome, after heart surgery, with gabapentin: a case report. *The Pain Clinic* 2001; 13(2): 177–81
136. Geertzen JHB. Reflex sympathetic Dystrophy, outcomes and measurement studies: introduction. *Acta Orthop Scand* 1998; 69: 1–2
137. Turner-Stokes L, Goebel A, Guideline Development Group. Complex regional pain syndrome in adults: concise guidance. *Clin Med (Lond)* 2011; 11:596.
138. Marshall AT, Crisp AJ. Reflex sympathetic dystrophy. *Rheumatology* 2000;39:692-695.

139. Newcombe L, Kenan AM. A clinician's guide to the diagnosis of chronic regional pain syndrome type I (CRPS type I) (RSD). *The Foot*.2000; 10: 9–13.
140. Schuermann M, Gradl G, Andress HJ, Friedrich H, Schildberg W. Assessment of peripheral sympathetic nervous function for diagnosing early post-traumatic complex regional pain syndrome type I. *Pain* 1999;80:149–159.
141. Goebel A, Barker CH, Turner-Stokes L, et al. Complex regional pain syndrome in adults. UK guidelines for diagnosis, referral and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2012.
142. Netherlands Society of Rehabilitation Specialists, Netherlands Society of Anaesthesiologists. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type I. Alphen aan den Rijn. The Netherlands: Van Zuiden Communications B. V.; 2006.
143. Ringer R, Wertli M, Bachmann LM, Buck FM, Brunner F. Concordance of qualitative bone scintigraphy results with presence of clinical complex regional pain syndrome 1: meta-analysis of test accuracy studies. *Eur J Pain* 2012;16:1347–56.
144. Wuppenhorst N, Maier C, Frettlöh J, Pennekamp W, Nicolas V. Sensitivity and specificity of 3-phase bone scintigraphy in the diagnosis of complex regional pain syndrome of the upper extremity. *Clin J Pain* 2010;26:182–9
145. Harden RN. Complex regional pain syndrome. *Br J Anaesth*. 2001 Jul;87(1):99-106.
146. Walker SM, Cousins MJ. Review. Complex regional pain syndromes: In: Reflex sympathetic dystrophy and causalgia. *Anaesth Intens Care*. 1997; 25: 113-125.
147. Rho RH, Brewer RP, Lamer TJ, Wilson PR. Complex regional pain syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2002 Feb;77(2):174-80.
148. Krumova EK, Frettlöh J, Klauenberg S, et al. Long-term skin temperature measurements - a practical diagnostic tool in complex regional pain syndrome. *Pain* 2008; 140:8.

149. Cohen SP, Raja SN. Does prolonged skin temperature measurement improve the diagnosis of complex regional pain syndrome? *Nat Clin Pract Neurol* 2009; 5:14..
150. Schürmann M, Gradl G, Andress HJ, et al. Assessment of peripheral sympathetic nervous function for diagnosing early posttraumatic complex regional pain syndrome type I. *Pain*. 2000;80: 149–159.
151. Gülseren akyüz, Merve Akdeniz Leblebiciler: Otonom Sinir Sistemi Anatomisi ve Değerlendirilmesi. *Türkiye fiziksel tıp ve rehabilitasyon dergisi*.2012;58 Özel Sayı 1; 1-5
152. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Perez RS, Richardson K, Swan M, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med* 2013;14:180–229.
153. Schürmann M, Zaspel J., Löhr P. et al. Imaging in Early Posttraumatic Complex Regional Pain Syndrome A Comparison of Diagnostic Methods. *Clin J Pain* 2007;23:449–457
154. Shibuya N, Humphers JM, Agarwal MR, Jupiter DC. Efficacy and safety of high-dose vitamin C on complex regional pain syndrome in extremity trauma and surgery--systematic review and meta-analysis. *J Foot Ankle Surg* 2013; 52:62.
155. [https://www.uptodate.com/contents/complex-regional-pain-syndrome-in-adults-prevention-and-management?search=crps%20prevention&source=search\\_result&selectedTitle=1~112&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/complex-regional-pain-syndrome-in-adults-prevention-and-management?search=crps%20prevention&source=search_result&selectedTitle=1~112&usage_type=default&display_rank=1) Erişim tarihi(07.12.2016)
156. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med* 2013; 14:180.
157. McCormick ZL, Gagnon CM, Caldwell M, et al. Short-Term Functional, Emotional, and Pain Outcomes of Patients with Complex Regional Pain Syndrome Treated in a Comprehensive Interdisciplinary Pain Management Program. *Pain Med* 2015; 16:2357.

158. O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, Marston L, Moseley GL. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD009416.
159. Yu X, Stavrakis S, Hill MA, et al. Autoantibody activation of beta-adrenergic and muscarinic receptors contributes to an “autoimmune” orthostatic hypotension. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH.* 2012;6:40–47.
160. Bruehl S, Chung OY. Psychological and behavioral aspects of complex regional pain syndrome management. *Clin J Pain* 2006; 22:430.
161. Goebel A, Barker CH, Turner-Stokes L, et al. Complex regional pain syndrome in adults. UK guidelines for diagnosis, referral and management in primary and secondary care. The Royal College of Physicians, London, 2012.
162. Bussa M, Guttilla D, Lucia M, et al. Complex regional pain syndrome type I: a comprehensive review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59:685.
163. Freedman M, Greis AC, Marino L, et al. Complex regional pain syndrome: diagnosis and treatment. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2014; 25:291.
164. Daly AE, Bialocerkowski AE. Does evidence support physiotherapy management of adult Complex Regional Pain Syndrome Type One? A systematic review. *Eur J Pain* 2009; 13:339.
165. Lopez RF. Reflex sympathetic dystrophy. *Postgraduate Medicine* 1997; 101(4):185–190.
166. Gellman H. Reflex sympathetic dystrophy. Nickel VL, Botte MJ (Ed): *Orthopaedic rehabilitation.* Churchill Livingstone, New York, 1992, S. 645–657.
167. Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T, Goris RJ: Pain and reduced mobility in complex regional pain syndrome I: outcome of a prospective randomised controlled clinical trial of adjuvant physical therapy versus occupational therapy. *Pain* 1999, 83:77-83.

168. Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T, van der Laan L, Severens JL, Goris JA: Adjuvant physical therapy versus occupational therapy in patients with reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I. *Arch Phys Med Rehabil* 2000, 81:49-56.
169. Kalyon TA: Ultrason tedavisi. Tuna N (Ed): *Elektroterapi*. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, 1989. S. 177–185.
170. Strakowski JA, Wiand JW, Johnson EW: Upper limb musculoskeletal pain syndromes. Braddom RL (Ed.): *Physical medicine and rehabilitation* W. B Saunders Company, Philadelphia, 1996, s. 780–781.
171. Walker SM, Cousins MJ. Review. Complex Regional pain syndromes: Including “reflex sympathetic dystrophy” and “causalgia”. *Anaesth Intens Çare* 1997; 25: 113–125.
172. Moseley GL. Graded motor imagery for pathologic pain: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12):2129-34.
173. Reflex Sympathetic Dystrophy : A Reappraisal Progress in Pain Research and Management, Vol.6, edited by W. Janig and M. Stanton-Hicks, IASP Press, Seattle, 1996.
174. G. Vacariu. Complex regional pain syndrome. *Disability and Rehabilitation* 2002;24:435 – 442.
175. Oğuz H . *Tıbbi Rehabilitasyon* (3. baskı) 2015; 275-276.
176. Perez et al. Evidence based guidelines for complex regional syndrome type 1. *BMC Neurology* 2010, 10:20
177. Moseley GL. Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain* 2004;108:192–8.
178. Maria M. Wertli, Alphons G. H. Kessels, Roberto S. G. M. Perez et al.: Rational Pain Management in Complex Regional Pain Syndrome 1 (CRPS 1)—A Network Meta-Analysis. *Pain medicine.*;2014;15:1575-1589

179. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, et al. The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study. *Anesth Analg* 2001; 92:488.
180. Hanlan AK, Mah-Jones D, Mills PB. Early adjunct treatment with topical lidocaine results in improved pain and function in a patient with complex regional pain syndrome. *Pain Physician* 2014; 17:E629.
181. Kemler MA, van de Vusse AC, van den Berg-Loonen EM, et al. HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1999; 53:1350.
182. Wüppenhorst N, Maier C, Frettlöh J, et al. Sensitivity and specificity of 3-phase bone scintigraphy in the diagnosis of complex regional pain syndrome of the upper extremity. *Clin J Pain* 2010; 26:182.
183. O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, et al. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD009416.
184. van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1. *BMC Neurol* 2004; 4:13.
185. Nelson, D., Stacey, Brett.: Interventional therapies in the management of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain*. 22, 438-442, 2006.
186. Gobelet C, Waldburger M, Meier JL. The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992; 48:171.
187. Freedman M, Greis AC, Marino L, et al. Complex regional pain syndrome: diagnosis and treatment. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2014; 25:291.
188. Wertli MM, Kessels AG, Perez RS, et al. Rational pain management in complex regional pain syndrome 1 (CRPS 1)--a network meta-analysis. *Pain Med* 2014; 15:1575.



189. Varenna M, Adami S, Rossini M, Gatti D, Idolazzi L, Zucchi F, et al. Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:534–42.
190. Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, Fracassi E, Braga V. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997;56:201–4.
191. Robinson JN, Sandom J, Chapman PT. Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I. *Pain Med* 2004;5:276–80.
192. Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, et al. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:201.
193. Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y, et al. Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3690.
194. Varenna M, Adami S, Rossini M, et al. Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:534.
195. Robinson JN, Sandom J, Chapman PT. Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I. *Pain Med* 2004; 5:276.
196. Varenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D, et al. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2000; 27:1477.
197. Stanton-Hicks MD, Burton AW, Bruehl SP, et al. An updated interdisciplinary clinical pathway for CRPS: report of an expert panel. *Pain Pract* 2002; 2:1.
198. Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome: manifestations and the role of neurostimulation in its management. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31:S20.

199. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000; 343:618.
200. Kemler MA, De Vet HC, Barendse GA, et al. The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years' follow-up of the randomized controlled trial. *Ann Neurol* 2004; 55:13.
201. Kemler MA, de Vet HC, Barendse GA, et al. Spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy--five-year follow-up. *N Engl J Med* 2006; 354:2394.
202. Miclescu AA, Nordquist L, Hysing EB, et al. Targeting oxidative injury and cytokines' activity in the treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha antibody for complex regional pain syndrome 1. *Pain Pract.* 2013;13:641–648.
203. Kirkpatrick AF, Derasari M. Transdermal clonidine: treating reflex sympathetic dystrophy. *Reg Anesth* 1993; 18:140.
204. Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K, et al. Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology* 1993; 79:1163.
205. Furlan AD, Mailis A, Papagapiou M. Are we paying a high price for surgical sympathectomy? A systematic literature review of late complications. *J Pain* 2000; 1:245.
206. Kiralp MZ, Yildiz S, Vural D, et al. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complex regional pain syndrome. *J Int Med Res* 2004; 32:258.
207. Ackerman III WE, Ahmad M. Recurrent postoperative CRPS I in patients with abnormal preoperative sympathetic function. *J Hand Surg Am* 2008;33:217–22.
208. Bodde MI, Dijkstra PU, den Dunnen WF, Geertzen JH. Therapy-resistant complex regional pain syndrome type I: to amputate or not? *J Bone Joint Surg Am* 2011;93:1799–805.

209. Kohr D, Singh P, Tschernatsch M, et al. Autoimmunity against the beta2 adrenergic receptor and muscarinic-2 receptor in complex regional pain syndrome. *Pain*. 2011;152:2690–2700.
210. S.Grieve,L.Jones.What outcome measures are commonly used for Complex Regional Pain Syndrome clinical trials? A systematic review of the literature. *Eur J Pain*. 2016 Mar;20(3):331-40
211. Gowers W R, A Lecture on Lumbago: Its Lessons and Analogues: Delivered at the National Hospital for the Paralysed and Epileptic. *Br Med J*, 1904; 117-21.
212. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the“fibrositis” syndrome. *Bull Rheum Dis* 1977;28:928-31.
213. Bradley L A, Alarcon G S, Fibromyalgia. *Arthritis and Allied Conditions*, 1996: p. 1619-1640.
214. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(3):403-25.
215. Buskila D, Neumann L, Press J, Genetic factors in neuromuscular pain. *CNS Spectr*, 2005; 281-4.
216. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1999;26(2):408-412.
217. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2001 Jan; 44 (1): 222-30.
218. Woolf CJ, King AE. Dynamic alterations in the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat spinal cord. *J Neurosci*. 1990;10(8):2717-26.
219. Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Manag Nurs*. 2011;12(1):15-24.

220. Beyazova M, Kutsal YG. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon,2. baskı. 2011; 143: 2370.
221. Bradley LA, Sotolongo A, Alberts KR, Alarcon GS, Mountz JM, Liu HG, et al. Abnormal cerebral blood flow in the caudate nucleus among fibromyalgia patients and non-patients is associated with insidious symptom onset. *J Musculoskel Pain*. 1999;7:285-292.
222. Yunus MB. Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(3):481-97.
223. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(11):1407-33.
224. Gur A, Cevik R, Nas K, Colpan L, Sarac S. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. *Arthritis Res Ther*. 2004;6:232-238.
225. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1994;37(11):1583-1592.
226. Neeck G, Riedel W. Hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome. *Ann New York Acad Sci*. 1999;876:325-338.
227. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1992 Jul; 19: 1120-2.
228. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Riffle SC, Chapman D, Buchwald D. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1672-1678.
229. Jones KD, Deodhar P, Lorentzen A, Bennett RM, Deodhar AA. Growth hormone perturbations in fibromyalgia: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Jun;36(6):357-379.

230. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, Masterson L, Dawson EC, Spindler K. Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol.* 2000;27(6):1526-1530.
231. El Maghraoui A, Tellal S, Achemlal L, Nouijai A, Ghazi M, Mounach A, et al. Bone turnover and hormonal perturbations in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(4):428-431.
232. Abeles M. A, Pillinger M. H, Solitar M. B, Abeles M. Narrative Review: Pathophysiology of Fibromyalgia. *Annals Internal Med.* 2007 May 15; 146 (10): 726-34
233. Patrick B. Wood. Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain. *Med Hypotheses.* 2004; 62: 420-4.
234. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. *Arthritis and Allied Conditions.* 15th edition Williams&Wilkins, 2005; 1869-1910.
235. Aytür Y, Fibromiyalji Sendromu, in Romatoloji, A. ğ, Editor. 2012; 762,
236. Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia Syndrome And Nonarticular Tenderness In Relatives Of Patients With FM. *J Rheumatol.* 1997;24:941–994.
237. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum.* 1981;11(1):151-71.
238. Kasper S. The psychiatrist confronted with a fibromyalgia patient. *Hum Psychopharmacol.* 2009;24:25-30.
239. Moldofsky H, Inhaber NH, Guinta DR, Alvarez-Horine SB. Effects of sodium oxybate on sleep physiology and sleep/wake-related symptoms in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol.* 2010;37:2156-2166.
240. Theadom A, Cropley M, Humphrey KL. Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *J Psychosom Res.* 2007;62:145-151.

241. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC. Fibromyalgia in men: Comparison of clinical features primary fibromyalgia syndrome: A controlled and blinded study. *J Rheumatol.* 1989;16:97-101.
242. Hawley DJ, Wolfe F. Effect of light and season on pain and depression in subjects with rheumatic disorders. *Pain.* 1994; 59:227-234.
243. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74:385-398
244. Inanici F, Yunus MB, Edward S Rachlin MD. Fibromyalgia Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Biopathophysiologic Mechanisms. In: Rachlin ES, Rachlin IS. Eds. *Myofascial Pain and Fibromyalgia Trigger Point Management.* 2nd. Ed., New York: Mosby Co; 2002.; 3-32.
245. Fietta P, Manganelli P, Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed.* 2007;. 88-95.
246. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JC. Antinuclear antibodies and "connective tissue disease features" in fibromyalgia syndrome: A controlled study. *J Rheumatol.* 1993; 20: 1557-1560.
247. Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM. Fibrositis /fibromyalgia in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1984;11:814-818.
248. Brady DM, Schneider MJ. Fibromyalgia syndrome: a new paradigm for differential diagnosis and treatment. *J Manipulative Physiol Ther.* 2001;24:529-541.
249. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990 Feb;33(2):160-72.
250. Wolfe F., Clauw DJ, Fitzcharles MA et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical epidemiological studies: a modification of ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011;38(6):1113-22

251. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007 Mar 9;8:27.
252. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536-541.
253. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain*. 2010;14:5-10.
254. Burckhardt CS. Educating patients: self-management approaches. *Disabil Rehabil*. 2005;27:703-709.
255. Goldenberg D.L., Fibromyalgia and related syndroms, in *Rheumatology London S.A.* Hochberg MC, Smolen JS, Editor. 2003: Mosby.
256. Vierck C.J., A mechanism-based approach to prevention of and therapy for fibromyalgia. *Pain Res Treat*, 2012. 2012; 951354.
257. Singh N.A., Clements K.M., Fiatarone M.A., A randomized controlled trial of the effect of exercise on sleep. *Sleep*, 1997; 95-101.
258. [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-fibromyalgia-in-adults-not-responsive-to-initial-therapies?source=search\\_results&search=fibromyalgia&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3\(11.09.2017\)](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-fibromyalgia-in-adults-not-responsive-to-initial-therapies?source=search_results&search=fibromyalgia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3(11.09.2017))
259. Thomas EN, Blotman F. Aerobic exercise in fibromyalgia: a practical review. *Rheumatol Int*. 2010;30:1143–1150.
260. Koçanaoğulları H, Fibromiyalji Sendromu. Gümüşiş G, Doğanavşargil E (eds). *Klinik Romatoloji*. Deniz Matbaası, İstanbul: 1999; II-10: 549-554.
261. Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, Bidonde J, Bello-Haas VD, Danyliw AD, et al. Exercise therapy for fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15:358–367.

262. Winkelmann A., Hauser W., Friedel E., et al. Physiotherapy and physical therapies for fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline. *Schmerz*, 2012.; 276-86.
263. Jones KD, Adams D, Winters-Stone K, Burckhardt CS. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988–2005). *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:67.
264. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2000;15(9):659-66.
265. Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva L, de Assis M, Barros Neto T, et al. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2003;30:1060-1069.
266. Zinnuroğlu M. Nonpharmacological and multidisciplinary treatment of fibromyalgia syndrome. *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics*. 2009;2:59-66.
267. Arnold LM, Goldenberg D, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE Jr, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis and Rheum*. 2007;56(4):1336–1344.
268. Güzeldemir M.E. Ağrı değerlendirme yöntemleri. *Sendrom*, 7(6): 11-21,1995.
269. Uyar M., Akut ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ağrı ölçümü, *Akut Ağrı*, Ankara, Güneğ Kitapevi, 37-58, 2005.
270. Alexander JI, Hill RG: Pain, the size and measure of the problem, *Postoperative Pain Control*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Boston 6, 1987.
271. Hasanefendioğlu ve ark. Kronik Bel Ağrılı Hastalarda Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi: Ağrı, Klinik ve Fonksiyonel Durumun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi *Türkiye klinikleri Fiziksel tıp ve rehabilitasyon Dergisi* 2012;58:93-8



272. Yücel A., Şenocak M. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *Pain* 2004 Oct;5(8):427-432.
273. Potter J, Higginson IJ, Scadding JW, Quigley C. Identifying neuropathic pain inpatients with head and neck cancer: use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Scale *J R Soc Med*, 2003; 96(8): 379-383
274. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, 2001;92(1-2):147-157
275. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, Scholz J, Tölle TR, Wittchen HU, Jensen TS. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007; 127:199-203
276. Gummesson C, Ward MM, Atroski I. The shortened disabilities of the arm, shoulder and hand questionnaire (Quick-DASH): validity and reliability based on responses within the full-length DASH. *BMC Musculoskelet Disord* 2006;7:44.
277. URL:<http://www.dash.iwh.on.ca/assets/images/pdfs/dashturkish.pdf>
278. Fries J, Spitz P, Kraines R, Holman H. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis and Rheumatism*.1980;23(2):137-45.
279. Kucukdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in crosscultural validity: example from the adaptation, reliability and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Care Res* 2004;51(1):14-9.
280. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: A review of its history, issues, progress, and documentation. *Journal of Rheumatology*.
281. Marinus J. et al. Clinical expression profiles of Complex Regional Pain Syndrome, Fibromyalgia and a-specific Repetitive Strain Injury: More common denominators than pain?. *Disability and Rehabilitation*, March 2006;28(6):351-362

282. Dutton K. Et all. Terminology, criteria, and definitions in complex regional pain syndrome: challenges and solutions. *J Pain Res.* 2015 Dec 11;8:871-7.
283. Maihöfner C, Mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a role for TNF-alpha?. *Neurology.* 2005 Jul 26;65(2):311-3
284. Guillermo M. Alexander et all. Changes in plasma cytokines and their soluble receptors in complex regional pain syndrome. *The Journal of Pain*, vol 13 No 1(January),2012:pp10-20
285. Melanie Lenz, Nurcan Üçeyler, Jule Frettlöh et all.:Local cytokine changes in complex regional pain syndrome type I resolve after 6 months.*Pain.*;2013;2142-2149
286. Bernateck et all.The first scintigraphic detection of tumor necrosis factor-alpha in patients with complex regional pain syndrome type 1.*Anesth Analg.* 2010 Jan 1;110(1):211-5.
287. Jamie Sturgill et all. Unique cytokine signature in the plasma of patients with fibromyalgia. *Journal of immunology Research* Volume 2014, Article ID 938576, 5 pages
288. L. Bazzichi et all. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. 2007;25:225-230
289. Hernandez et all. Proinflammatory cytokine levels in fibromyalgia patients are independent of body mass index. *BMC Res Notes.* 2010 Jun 3;3(1):156.
290. Üçeyler et all. Systematic review with meta-analysis:cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskelet Disord.*2011 Oct 28;12:245
291. Xiao y. et all. Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate.*Rheumatol Int.* 2013 May;33(5):1259-64

292. Sanada et al. Effects of non-pharmalogical interventions on inflammatiry biomarker expression in patients with fibromyalgia:a systematic review.Arthritis Research&Therapy (2015) 17:272
293. Dennis C. et al. MCP-1 and IL-8 as pain biomarkers in Fibromiyalgia: A pilot study. Pain Medicine 2011;12:1154-1161
294. Bote et al. An exploratory study of the effect of regular aquatic exercise on the function of neutrophils from women with fibromyalgia: role of IL-8 and noradrenaline. Brain Behav Immun.2014 Jul;39:107-12.
295. Üçeyler N, Eberle T, Rolke R, Birklein F, Sommer C. Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome. Pain 2007;132:195–205.
296. Nakamura T. et al. Cytokines across the Night Chronic Fatigue Syndrome with and without Fibromyalgia. Clinical and Vaccine Immunology.2010, 582-587

## **SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

ACR	:American College of Rheumatology
APS	:American Pain Society
AWMF	:Level of Evidence Association of The Scientific Medical Societies in Germany
CIDP	:Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati
CGRP	:Kalsitonin gen ilişkili peptid
CRP	:C - reaktif protein
EHA	:Eklem hareket açıklığı
EEG	: Elektroensefalografi
ESR	:Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	:European League Against Rheumatism
FMS	:Fibromiyalji Sendromu
DEXA	:Kemik mineral yoğunluğu
EMG	:Elektromyografi
GABA	:Gama aminobütirik asit
VAS	:Görsel ağrı skalası (vizüel ağrı skalası)
GMI	:Graded motor imagery
HLA	:Human leukocyte antigen
HAQ	:Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire)
IASP	:Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği
IG	:Immünglobulin
IL	:İnterlökin

IVIG	:İntravenöz İmmünglobulin
KBAS	:Kompleks bölgesel ağrı sendromu
KTS	:Karpal tünel sendromu
LANSS	:Leeds nöropatik ağrı semptom ve bulgu değerlendirmesi anketi
MRI	:Manyetik rezonans görüntüleme
MPQ	:Mc Gill ağrı anketi (McGill Pain Questionnaire)
NA	:Nöropatik ağrı
NGF	:Nerve growth factor
NSAİD	:Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
PET	:Pozitron emisyon tomografisi
SSS	:Santral sinir sistemi
SNRI	:Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri
SPECT	:SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)
TCA	:Trisiklik antidepresanlar
TNF	:Tümör nekrozis faktör
TRPV 1	:Transient receptor potential vanilloid reseptör 1
US	:Ultrason
QST	:Kantitatif duyu testi
QSART	:Kantitatif sudomotor akson refleks testi
Q-DASH	:Quick DASH anketi (Disabilities of Arm Shoulder and Hand )

## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

sayfa no

Şekil 1. FMS tanısı koymada kullanılan hassas noktalar	57
Şekil 2. FMS varlığı durumunun gonyometrik ölçümlere etkisi	75
Şekil 3. Hastalarda FMS varlığının başlangıç anket skorlarına etkisi	76
Şekil 4. Hastalarda FMS varlığının tedavi sonrası anket skorlarına etkisi	76



<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>sayfa no</b>
Tablo 1: Nöropatik ağrı nedenleri	14
Tablo 2: KBAS için 1994 IASP kriterleri	16
Tablo 3: KBAS Modifiye IASP kriterleri	17
Tablo 4: KBAS ayırıcı tanı	30
Tablo 5: KBAS tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar	37
Tablo 6: Santral sensitizasyon sendromları	50
Tablo 7: FMS ACR 1990 tanı kriterleri	56
Tablo 8: FMS ayırıcı tanı	58
Tablo 9: FMS tedavisinde 1. düzey tedavi seçenekleri	59
Tablo 10: Hastaların ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları	73
Tablo 11: KBAS grubunun tedavi öncesi ve sonrası ortalama eklem açılırları	74
Tablo 12: Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası jamar dinamometri ve pinçmetre ölçüm değerleri	77
Tablo 13: Hasta ve kontrol grubunun başlangıç ortalama sitokin değerleri	77
Tablo 14: Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası sitokin düzeyleri	78
Tablo 15: FMS varlığının başlangıç sitokin düzeylerine etkisi	78
Tablo 16: FMS varlığının tedavi sonrası sitokin düzeylerine etkisi	79

## **EKLER**

**EK-1 Etik kurul izni**

**Ek-2: Araştırma broşuru-1**

**Ek-3: Araştırma broşuru-2**

**Ek-4: Araştırma broşuru-3**

**Ek-5: Kısa form Mc-Gill ağrı anketi**

**Ek-6: Leeds Nöropatik Semptom ve Bulgu Değerlendirmesi Skalası**

**Ek-7: Quick DASH Türkçe anketi**

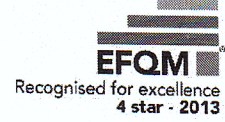
**Ek-8: Sağlık değerlendirme anketi**





T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Ek - 1



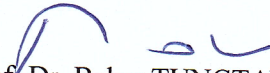
Sayı : 78017789/050.01.04/ 236212  
Konu : Etik Kurul

07/10/2016

**Sayın Prof. Dr. Nurgül ARINCI İNCEL**  
**Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Dahili Tıp Bilimleri Bölümü**  
**Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi**

Sorumluluğunuzda yapılması tasarlanan "Refleks Sempatik Distrofi Tanısı ile İzlenen Hastalarda Fibromyalji Sendromu Varlığının Sitokinler ve Prognoz Üzerine Etkisi" adlı araştırmaya ilişkin 06/10/2016 tarihli ve 2016/312 sayılı Kurul Kararı ile Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi arz/rica ederim.

  
Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN  
Kurul Başkanı

EKLER:

- 1- Kurulun 06/10/2016 tarihli ve 2016/312 sayılı kararı (1 sayfa)
- 2- Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu (3 sayfa)

## ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ-1

-Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS) tanısı ile izlenen hastalarda Fibromiyalji sendromu (FMS) varlığının sitokinler ve prognoz üzerine etkisi -

Tarih:

1-Adı Soyadı:

2-Cinsiyet:

3-Yaş:

4-Dosya No:

5-Tel:

6-Adres:

7-Eğitim Durumu:

8-Özgeçmiş:

-Geçirilmiş KBAS:

-Geçirilmiş omuz problemi.:

-Geç kırık:

-Geçirilmiş tromboflebit:

-Sinir kompresyonu/operasyonu:

-Geçirilmiş SVO:

-Nörolojik hastalık:

9-Ek Hastalık:

-DM:

-OP:

10-KBAS etyolojisi:

11-Kullandığı İlaçlar:

-Nöropatik ağrı ilacı:

-OP ilacı:

-Diğer:

-KBAS tedavisi:

12-Semptomlar:

-Ağrı:

-Allodini:

-Şişlik:

-Hiperaleji:

13-FMS semptomları:

-Uyuşma karıncalanma:

-Yorgunluk:

-Halsizlik:

-Disüri:

-İrritabil barsak sendromu:

-Gece ağrısı:

14-Fizik muayene:

-18 hassas nokta:

-Ciltte kuruluk:

-Tüylerde dökülme:

-Uyku problemi:

-Migren:

-Dismenore:

-Ödem:

-Tırnak değişiklikleri:

-OMUZ EKLEM HAREKET AÇIKLIĞI:

-DİRSEK EKLEM HAREKET AÇIKLIĞI:

-EL BİLEĞİ EKLEM HAREKET AÇIKLIĞI:

-PARMAK EKLEM HAREKET AÇIKLIĞI:

-JAMER DİNAMOMETRE EL KAVRAMA GÜCÜ:

-PİNÇMETRE İLE KAVRAMA GÜCÜ:

15-LAB:

-SEDİM:

-HEMOGRAM

-ALP:

-TNF:

-IL-1:

-IL-4:

-IL-6:

-IL-8:

-IL-10

16-RADYOLOJİ:

-EL GRAFİSİ:

-ÜÇ FAZLI KEMİK SİNTİGRAFİSİ:

17-ÖLÇEKLER:



## ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ-2

-Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS) tanısı ile izlenen hastalarda Fibromiyalji sendromu (FMS)varlığının sitokinler ve prognoz üzerine etkisi -

Tarih:

1-Adı Soyadı:

2-Dosya No:

3-KBAS tedavisi:

4-Fizik muayene:

-18 hassas nokta:

-Ciltte kuruluk:

-Tüylerde dökülme:

-Omuz eklem hareket açıklığı:

-Dirsek eklem hareket açıklığı:

-El bileği eklem hareket açıklığı:

-Parmak eklem hareket açıklığı:

-Jamer dinamometre ile el kavrama gücü:

-Pinçmetre ile parmak kavrama gücü:

-Ödem:

- Tırnak değişiklikleri:

5-Lab:

-Sedim:

-Hemogram

-ALP:

-TNF:

-IL-1:

-IL-4:

-IL-6:

-IL-8:

-IL-10

6-Ölçekler:



### ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ-3

-Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS) tanısı ile izlenen hastalarda Fibromiyalji sendromu (FMS) varlığının sitokinler ve prognoz üzerine etkisi -

Tarih:

1-Adı Soyadı:

2-Dosya No:

3-KBAS tedavisi:

4-Fizik muayene:

-18 hassas nokta:

-Ciltte kuruluk:

-Tüylerde dökülme:

-Ödem:

- Tırnak değişiklikleri:

-Omuz eklem hareket açıklığı:

-Dirsek eklem hareket açıklığı:

-El bileği eklem hareket açıklığı:

-Parmak eklem hareket açıklığı:

-Jamer dinamometre ile el kavrama gücü:

-Pinçmetre ile parmak kavrama gücü:

5-Lab:

-Sedim:

-Hemogram

-ALP:

-TNF:

-IL-1:

-IL-4:

-IL-6:

-IL-8:

-IL-10

6-Ölçekler:





## Kısa Form McGill Ağrı Anketi

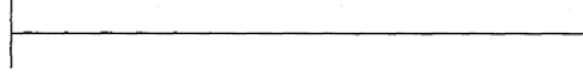
Aşağıdaki kelimeler ağrınızı tanımlamaktadır. Lütfen HERBİR KELİMENİN KARŞILIĞINA sizin için en uygun olan ağrı derecesini ilgili kutuya ( x ) işareti koyarak belirtiniz:

## I. Ağrı değerlendirme İndeksi

		Hiç yok	Hafif	Orta derecede	Şiddetli
a	Zonklayıcı	0	1	2	3
	Belirli bir yer boyunca yayılan	0	1	2	3
	Batıcı (Bıçak batar tarzda)	0	1	2	3
	Keskin (şiddetli)	0	1	2	3
	Kasıcı (kramp şeklinde)	0	1	2	3
	Kemirici	0	1	2	3
	Yanıcı	0	1	2	3
	Sızlayıcı	0	1	2	3
	Sıkıntı verici (Ezici-sıkıcı)	0	1	2	3
	Aşırı hassas, duyarlı	0	1	2	3
	Şiddetli aylır gibi	0	1	2	3
b	Bıktırıcı-yorucu-usandırıcı	0	1	2	3
	Mide bulandırıcı	0	1	2	3
	Korkunç	0	1	2	3
	Cezalandırıcı-dayanılmaz acı	0	1	2	3

## II. Şu andaki ağrı şiddeti

Şu andaki ağrı yakınmanızı aşağıdaki çizgi üzerinde işaretleyiniz. Çizginin en sol tarafı hiç ağrının olmadığını, en sağ tarafı ise olabilecek en şiddetli ağrıyı göstermektedir. (VAS)



Ağrı yok

Olabilecek en  
şiddetli Ağrı

III. Toplam ağrı şiddeti değerlendirmenizi ilgili sütuna (x) işareti koyarak belirtiniz (present pain index)

0	Ağrı yok	
1	Hafif	
2	Rahatsız edici	
3	Zorlayıcı, gerginlik yaratan	
4	Korkunç, dehşet verici	
5	Dayanılmaz	

a: /33

vas: /10

b: /12

Total ağrı yoğunluğu:

Total: /45

## Leeds Nöropatik Semptom ve Bulgu Değerlendirmesi Skalası

- Nöropatik ağrı ayırıcı tanısı için kullanılan Türkçe validasyonu yapılmış ağrı özelliklerinin sorgulandığı ve duyu değerlendirmesi yapılan bir testtir.

İSİM: \_\_\_\_\_

TARİH: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Bu ağrı değerlendirme formu, ağrıya neden olan sinyalleri taşıyan sinirlerinizin normal çalışıp çalışmadığını belirlemeye yöneliktir. Bunun ortaya konması ağrınızın tedavisinde seçilecek yöntemin kararlaştırılması açısından önem taşımaktadır.

### A. AĞRI ANKETİ

Aşağıdaki soruları cevaplarken;

Gecen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızı düşünün.

Yapılan tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam olarak uyup uymadığını belirtin.

Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan hisler oluşturuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.

HAYIR – Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum. (0)

EVET – Bunları yoğun olarak hissediyorum. (5)

Ağrı, o bölgede cildinizin normalden farklı görünmesine neden oluyor mu? Bu görünüm benekli, lekeli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.

HAYIR – Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor. (0)

EVET – Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor. (5)

Ağrınız, o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.

HAYIR – Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgemde anormal bir duyarlılık yok. (0)

EVET – İlgili cilt bölgemde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var. (3)

Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden, ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama şeklinde tarif edilebilir.

HAYIR – Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor. (0)

EVET – Sıklıkla böyle hissediyorum. (2)

Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir anormallik hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.

HAYIR – Böyle bir farklılık hissetmiyorum. (0)

EVET – Sıklıkla böyle hissediyorum. (1)

### B. DUYU DEĞERLENDİRMESİ

Cilt duyusunu değerlendirirken ağrılı bölge, kontralateral veya komşu ağrılı olmayan bölgeler ile karşılaştırılarak allodini ve pin-prick eşik değerinde (PPT) değişiklik olup olmadığı araştırılır.

**ALLODİNİ**

Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirilir. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyor ise allodini vardır.

HAYIR – İki bölgede de duyu normal. (0)

EVET – Ağrılı bölgede allodini var (ağrılı olmayan bölge normal). (5)

**PIN-PRICK EŞİK DEĞERİNDE DEĞİŞİKLİK**

Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla, 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23 G (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) nazikçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır.

Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PPT) veya çok ağrılı bir his (düşük PPT), PPT değişmiştir.

Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır.

HAYIR – İki bölgede de eşit his. (0)

EVET – Ağrılı bölgede PPT değişmiş. (3)

**PUANLAMA**

Toplam puanı elde etmek için, duysal tanımlamalar ve değerlendirmelerin parantez içindeki puanları toplanır.

**TOPLAM PUAN (maksimum 24):**

Eğer toplam puan <12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaz.

Eğer toplam puan ≥12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı olarak rol oynamaktadır.

THE

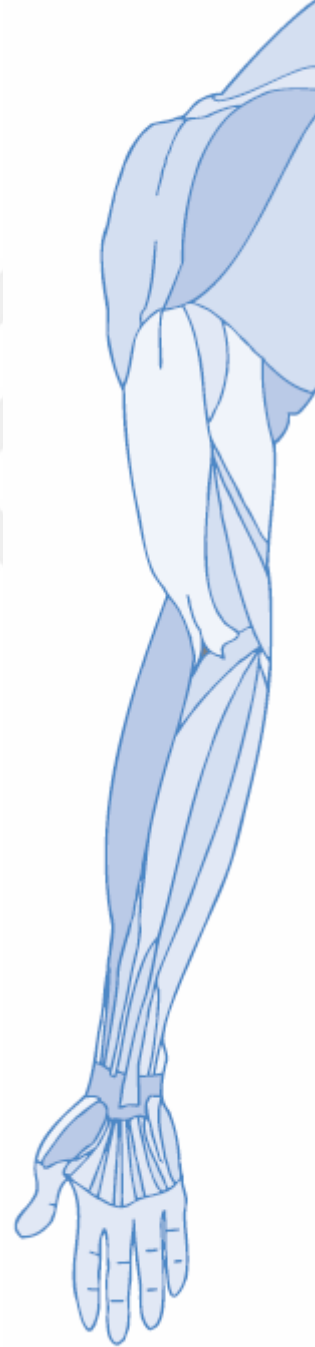
**QuickDASH****TÜRKÇE****AÇIKLAMA**

Bu anket bazı bedensel etkinlikleri yerine getirmenizin yanı sıra hastalık belirtilerinizi sormaktadır.

Her soruyu son haftadaki durumunuzu göz önüne alarak uygun numarayı yuvarlak içine almak suretiyle cevaplayınız.

Son hafta içinde bedensel etkinlikte bulunma fırsatınız olmadıysa lütfen hangi cevabın en doğru olacağına göre en iyi tahmininizi yapınız.

Hangi el veya kolunuzun yaralandığını dikkate almadan sadece bedensel etkinliği yapabilme becerinize göre uygun cevabı verin.



Quick DASH-Turkish by: Çiğdem Öksüz MS Pt, Tülin Düğer Assoc. Prof  
Hacettepe University School of Physical Therapy and Rehabilitation  
e-mail: cigdemoksuz@hacettepe.edu.tr Tel: 90 312 305 15 76

Lütfen son hafta içindeki aşağıdaki etkinlikleri yapma yeteneğinizi uygun cevabın altındaki numarayı daire içine alarak sıralayınız.

	Zorluk Yok	Hafif Derecede Zorluk	Orta Derecede Zorluk	Aşırı Zorluk	Hiç Yapamama
1-Sıkı kapatılmış yada yeni bir kavanozu açmak	1	2	3	4	5
2-Ağır ev işleri yapmak (duvar silmek, yer silmek,tamirat yapmak vs. )	1	2	3	4	5
3-Alıveriş çantası yada evrak çantası taşımak	1	2	3	4	5
4-Sırtını yıkamak.	1	2	3	4	5
5-Yiyecekleri kesmek için bıçak kullanmak	1	2	3	4	5
6-Kolunuzdan, omzunuzdan veya elinizden güç aldığımız veya darbe vurduğunuz eğlenceye yönelik etkinlikler (önünüzde yerde bulunan bir konserve kutusu veya küçük bir taşta iki elinizle kavradığınız bir sopayla yandan vurmak,tenis oynamak,pinpon oynamak )	1	2	3	4	5
	Engel yok	Az engel	Orta derecede	Bir hayli	Aşırı
7-Son hafta süresince kol omuz yada el probleminiz aile arkadaşlar, komşular veya gruplarla normal sosyal etkinliklerinize ne ölçüde engel oldu	1	2	3	4	5
	Hiç kısıtlanmamış Hissetmiyorum	Hafif derecede kısıtlı	Orta derecede kısıtlı	Çok kısıtlı	Bedensel etkinlik yapamıyorum
8-Son hafta süresince kol omuz yada el sorununuz nedeniyle işinizde yada diğer günlük etkinliklerde kısıtlandınız mı?	1	2	3	4	5
Lütfen geçen hafta içerisinde aşağıdaki belirtilerin yoğunluğunu işaretleyiniz	Yok	Hafif	Orta derecede	Bir hayli	Aşırı
9-El, omuz ya da kol ağrınız	1	2	3	4	5
10-El,omuz yada kolunuzdaki karıncalanma(iğnelenme)	1	2	3	4	5
	Zorluk Yok	hafif derecede zorluk	orta derecede zorluk	aşırı zorluk	O kadar zorluk var ki uyuyamıyorum
11-Geçen hafta içinde el, omuz yada kol ağrınız nedeniyle uyumada ne kadar zorlandınız	1	2	3	4	5

QUICK DASH DISABILITYY/SEMPYOM SKORU:  $\left(\frac{[n \text{ toplam puanı}]-1}{n}\right) \times 25$ ; n cevaplanmış soru sayısını göstermektedir;

Eğer bir taneden fazla cevaplanmamış soru varsa Quick DASH skoru hesaplanamaz

## İŞ MODELİ (İSTEĞE BAĞLI)

Aşağıdaki sorunlar kolunuz, omzunuz veya el sorununuzun işinizi yapma yeteneğiniz üzerindeki etkisini sormaktadır. (eğer ev hanımı iseniz soruları ev işlerini soruları ev işlerini düşünerek cevaplayınız.)

Çalışmıyorum ( bu bölümü atlayabilirsiniz )

Lütfen işinizin/mesleğinizin ne olduğunu belirtin:

Lütfen son hafta içinde fiziksel yeteneğinizi en iyi tanımlayan numarayı yuvarlak içine al

	zorluk yok	hafif derecede zorluk	orta derecede zorluk	aşırı zorluk	hiç yapamama
1-İşinizi yaparken eski tekniğinizi kullanmada zorluğunuz oldu mu?	1	2	3	4	5
2-Kolunuz, omzunuz veya el ağrınız nedeniyle işinizi eskisi gibi yapmada zorluğunuz oldu mu ?	1	2	3	4	5
3- İşinizi canınızın istediği ölçüde yapmada zorluğunuz oldu mu?	1	2	3	4	5
4-İşinizi her zaman ki sürede bitirmede	1	2	3	4	5

## YÜKSEK PERFORMANS İSTEYEN SPORLAR-MÜZİSYENLER (İSTEĞE BAĞLI)

Aşağıdaki sorular kol, omuz veya el sorununuzun müzik aleti çalmanıza, spor yapma veya her ikisine olan etkisi ile ilgilidir. Eğer birden çok spor yapıyor, müzik aleti çalıyorsanız (veya her ikisi de) bu etkinliklerden sizin için en önemli olanı göz önüne alarak cevaplayınız.

Bir müzik aleti çalmıyor spor veya yapmıyorum(bu bölümü atlayabilirsiniz)

Lütfen sizin için en önemli olan müzik aleti veya sporu belirtiniz

Lütfen son hafta içinde fiziksel yeteneğinizi en iyi tanımlayan numarayı yuvarlak içine alınız. Zorluğunuz oldu mu?

	zorluk yok	hafif derecede zorluk	orta derecede zorluk	aşırı zorluk	hiç yapamama
1-Spor yaparken veya müzik aleti çalarken eski tekniğinizi kullanmada zorluğunuz oldu mu ?	1	2	3	4	5
2- Kolunuz, omzunuz ve el ağrınız nedeniyle eskisi gibi müzik aletinizi eskisi gibi çalmada veya spor yapmada zorluğunuz oldu mu?	1	2	3	4	5
3-İstedığınız kadar iyi müzik aletinizi çalmada, spor yapmada zorluğunuz oldu mu?	1	2	3	4	5
4- Her zamanki süre kadar bir müzik aleti çalarken veya spor yaparken zorluğunuz oldu mu?	1	2	3	4	5

İSTEĞE BAĞLI MODÜLLERİN PUANLANMASI: Her bir modül için alınan toplam puanı 4'e bölün(soru sayısı); 1 çıkarın; 25 ile çarpın.

Eğer bir taneden fazla cevaplanmamış soru varsa isteğe bağlı modüllerin skoru hesaplanamaz.

**SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ**

Aşağıda belirtilenleri yapabiliyor musunuz?

	Hiç Zorlanmadan	Biraz Zor	Çok Zor	Yapamıyorum
	0	1	2	3
<b>GİYİNME/ GENEL BAKIM</b>				
1-Ayakkabı bağlamak ve düğme ilikleme dahil olmak üzere giyinmek				
2-Saç yıkamak				
<b>OTURUP/ KALKMA</b>				
3-Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkma				
4-Yatağa yatıp kalkmak				
<b>YEMEK YEME</b>				
5-Bıçakla et kesmek				
6-Dolu bir bardağı ağza götürmek				
7-Açılmamış kordon bir süt kutusunu açmak				
<b>YÜRÜYÜŞ</b>				
8-Düz yolda yürümek				
9-Beş basamak çıkıp, inmek				
<b>HİJYEN</b>				
10-Tüm vücudu yıkayıp, kurulayabiliyor mu?				
11-Banyo yapabiliyor mu?				
12-Tuvalete gidebiliyor mu?				
<b>UZANMA</b>				
13-Başının üstündeki seviyede bulunan bir raftan 2-3 kilo kadar bir ağırlığı alabiliyor mu?				
14-Yerde bulunan bir giysiyi eğilip, alabiliyor mu?				
<b>KAVRAMA</b>				
15-Araba kapılarını açabiliyor mu?				
16-Daha önce açılmamış bir kavanoz Kapağını açabiliyor mu?				

17-Muslukları kapatıp, açabiliyor mu?				
DİĞER AKTİVİTELER				
18-Evin dışındaki işleri, örneğin alışveriş yapabiliyor mu?				
19-Arabaya binip, inebiliyor mu?				
20-Elektrikli süpürge kullanabiliyor mu?				
TOTAL=	TOTAL/20=			

drsedatyildiz.com