

**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**HEPATİT C VİRÜSÜ POZİTİF HASTALARDA
FİBROMİYALJİ GÖRÜLME SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nalan YILDIRIM IŞIK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şule ARSLAN**

**YAN ARAŞTIRMACI
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Şener BARUT**

TOKAT

2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yakın çalışma olanağı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, değerli fikirleri ile tez çalışmama yön veren, aynı zamanda çalışmamın istatistiklerini gerçekleştiren tez hocam ve Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Şule ARSLAN başta olmak üzere, eğitimim sırasında emekleri geçen hocalarım Dr. Nebahat SARICA, Dr. Hasan ULUSOY ve Dr. Ahmet İNANIR'a, nöroloji ve elektromiyografi rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşmaktan kaçınmayan Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Semiha KURT, Yrd. Doç. Dr. Hatice KARAER'e, tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. H.Şener BARUT ve bölüm asistanları Dr. Ayfer Göral ve Dr. Feyza Yıldız, birlikte eğitim gördüğüm değerli arkadaşlarım Dr. Hava Bakan Bekçi, Dr. Evrim Birgül İğrek, Dr. Çiğdem Dündar, Dr. Temel Akdağ, Dr. A. Kadir Habiboğlu, Dr. Osman Çeçen, Dr. Huriye Yüksel ve Dr. Sevil Okan, kliniğimiz fizyoterapistleri Akgül Ersöz ve Cemal Çelik, hemşiresi Duygu Aslan, elektroterapisti İlknur Eser, birlikte çalıştığım tüm öğretim üyeleri, asistan arkadaşlarım ve hastane çalışanlarına sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca bugünlere gelmemde emeği geçen sevgili annem, babam ve abime, bu zorlu zaman diliminde beni büyük bir sabırla destekleyen ve her zaman yanımda olan eşim Dt. Hasan IŞIK'a en içten teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Bu çalışmada hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu ile fibromiyalji (FM) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve FM'ye eşlik eden semptomların sıklığını belirlemek hedeflendi. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ndeki izlemlerinde HCV enfeksiyon saptanan 60 hasta ve bilinen kronik hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet uyumlu 60 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. FM grubu Amerikan Romatoloji Koleji 1990 sınıflama kriterlerine göre belirlendi. Bilinen sistemik ve romatizmal hastalığı olanlar, interferon tedavisi başlanmış olan hastalar ile insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışma protokolü Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Cerrahi İlaç Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Fizik muayene aynı hekim (NI) tarafından yapıldı. Ağrının değerlendirilmesinde vizüel analog skala (VAS) kullanıldı. Ağrı eşik değeri algometre (JTECH, Commander™) ile değerlendirildi. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) çalışma grupları tarafından dolduruldu.

HCV enfeksiyonu saptanan 60 hasta Grup I'i oluştururken, yaş ve cinsiyet uyumlu 60 birey kontrol grubu (Grup II) olarak belirlendi. Grup I'de 14 (%23.33) hastada, Grup II' de 4 (%6.67) bireyde FM saptandı. FM görülme sıklığı HCV enfeksiyonu olan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p= 0.011$). Grup I'de hassas nokta sayısı Grup II'ye kıyasla anlamlı düzeyde yüksekti ($p= 0.001$). Medyan hassas nokta sayısı HCV enfeksiyonu olan hastalarda 6, kontrol grubunda 4 idi. Gruplar arasında total miyaljik skor, FEA skoru, BDÖ skoru, algometre skorları ve VAS skoru da anlamlı farklılık gösteriyordu. Ayrıca HCV enfeksiyonu olan ve FM saptanan hastalarda saptanmayanlara kıyasla daha yüksek VAS ve daha düşük algometre skorları saptandı. Yorgunluk, uyku bozukluğu yakınması, sabah yorgunluğu, tutukluk, uyuşma ve şişlik hissi grup I' de daha fazla bildirildi. İrritabl barsak sendromu açısından iki grup arasında fark saptanmaz iken, anksiyete ve depresyon ile ilgili yakınmalar HCV enfeksiyonu olan grupta daha fazla idi.

Anahtar kelimeler: hepatit C virusu, fibromiyalji, ağrı, fibromiyalji etki anketi

*Bu alışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (2009/56).

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the relationship between hepatitis C virus (HCV) infection and fibromyalgia (FM) and to determine the frequency of FM related symptoms. 60 patients diagnosed with HCV infection during their follow-up in Infectious Disease Clinics of Gaziosmanpasa University and 60 age and sex matched subjects with no known chronic disease were enrolled into the study. FM was defined by 1990 American College of Rheumatology Classification Criteria. Patients with any known rheumatic and systemic disease, patients on interferon therapy and patients with human immunodeficiency virus or hepatitis B virus infection were excluded. Study protocol was approved by local ethical committee.

Physical examination was performed by the same physician (NI). Visual analog scale was used to evaluate the pain. Pain threshold was assessed using algometer (JTECH, Commander™). Beck Depression Inventory (BDI) and Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) were filled by study subjects.

Group I consisted of 60 patients with HCV infection, as Group II consisted of 60 age and sex matched controls. In group I, FM was diagnosed in 14 patients (23.33%), in group II 4 patients (6.67%) had FM. FM prevalence was significantly higher in patients with HCV infection compared to control group ($p= 0.011$). Tender point count was significantly higher in Group I compared to Group II ($p=0.001$). Median tender point count was 6 in patients with HCV infection and 4 in control group. Total myalgic score, FIQ and BDI score, algometer score and VAS were significantly different between groups. Additionally, VAS scores were higher and algometer scores were lower in patients with HCV infection and FM compared to patients without FM diagnosis. Fatigue, sleep disturbances, morning tiredness, stiffness, numbness and swelling were more common in group I. There was no difference for Irritable Bowel Syndrome between groups, whereas anxiety and depression related complaints were more frequent in HCV infection group.

Key words: hepatitis C virus, fibromyalgia, pain, Fibromyalgia Impact Questionnaire

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
KISALTMALAR	vii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Fibromiyalji Sendromu.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Etiyopatogenez.....	3
2.1.5. Klinik Belirtiler	13
2.1.6. Klinik Bulgular	17
2.1.7. Laboratuar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri.....	18
2.1.8. Tanı	19
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	19
2.1.10. Tedavi	26
2.1.11. Prognoz	30
2.2. Hepatit C.....	30
2.2.1. Tanım	30
2.2.2. Epidemiyoloji.....	31
2.2.3. Bulaş Yolları ve Risk Faktörleri	31
2.2.4. Patogenez	32
2.2.5. Klinik	32

2.2.6. Tanı	33
2.2.7. Tedavi	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Çalışma Grupları	34
3.2. Çalışma protokolü	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	39
6. KAYNAKLAR	49
EKLER.....	61
Ek 1. Çalışma Formu.....	62

KISALTMALAR

ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
ANA:	Antinükleer antikor
AS:	Ankilozan spondilit
BDÖ:	Beck Depresyon Ölçeği
BH:	Büyüme hormonu
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CRH:	Kortikotropin salgılatıcı hormon
CRP:	C-reaktif protein
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EHA:	Eklemler hareket açıklığı
FEA:	Fibromiyalji Etki Anketi
FM:	Fibromiyalji
FSH:	Folikül stimüle edici hormon
HBV:	Hepatit B virüs
HCV:	Hepatit C virüs
HPA:	Hipotalamo-pitüiter-adrenal
IFN- α :	İnterferon- α
IGF-1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL-1 β :	İnterlökin-1 β
IL-2:	İnterlökin-2

IL-2r:	İnterlökin-2 reseptör
IL-6:	İnterlökin-6
IL-8:	İnterlökin-8
İBS:	İrritabl barsak sendromu
KHD:	Kalp hızı değişkenliği
KOMT:	Katekolamin-O-metil transferaz
KYS:	Kronik yorgunluk sendromu
LH:	Lüteinizan hormon
MAO:	Monoamin oksidaz
MAS:	Miyofasiyal ağrı sendromu
MHC:	Major histokompabilite kompleksi
MRG :	Manyetik rezonans görüntüleme
NGF:	Sinir büyüme faktörü
NK:	Naturel killer
NMDA:	N-metil-D-aspartat
NO:	Nitrik oksit
OSS:	Otonom sinir sistem
PBMC:	Periferik kan mononükleer hücreleri
PMR:	Polimiyaljika romatika
pMRS:	Proton Manyetik Rezonans Spektroskopi
RA:	Romatoid artrit
RF:	Raynaud Fenomeni

SLE:	Sistemik lupus eritematozus
SNGİ:	Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri
SOAİİ:	Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar
SPECT:	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi
SS:	Sjögren Sendromu
SSGİ:	Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
SSS:	Santral sinir sistemi
TCA:	Trisiklik antidepresan ilaçlar
TNF- α :	Tümör nekroz faktör- α
TRH:	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH:	Tiroid stimüle hormon
VARES:	Aşı yan etki bildirme sistemi
VAS:	Vizüel Analog Skala
WDR:	Wide Dynamic Range “geniş dinamik aralıklı”

ŒEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Œekil 1. FM için tanımlanmış hassas noktalar	18
Œekil 2. Algometre	35

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. FM ve MAS klinik özellikleri	20
Tablo 2. FM ayırıcı tanısı	26
Tablo 3. Çalışmaya katılan bireylerin mesleki dağılımı	36
Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen grupların bazı özellikleri	37
Tablo 5. FM'ye eşlik eden durumların gruplara göre dağılımı.....	38

1.GİRİŞ

Fibromiyalji (FM) etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, ağrı yanı sıra yorgunluk, halsizlik, uyku bozuklukları, tutukluk, uyuşma ve karıncalanma, güçsüzlük, başağrıları, depresyon, Raynaud fenomeni, kuru ağız, kuru göz, irritabl barsak sendromu, dismenore, çarpıntı hissi, göğüs ağrısı, anksiyete, kognitif bozukluklar gibi çeşitli semptomların eşlik ettiği bir sendromdur. Sendrom çoğu kez hasta ve hekimler için yorucu ve hayal kırıcıdır. Bu durum, hastalığın kronik özellikte birçok semptomundan, olası etyolojilerdeki farklılıklardan ve semptomları tam olarak gideren tedavi yöntemlerinin olmayışından kaynaklanmaktadır [1].

Genel popülasyonda prevalansı % 2-4 arasında değişir, 25-55 yaşlar arasında ve kadınlarda daha sık görülür. Çoğunlukla orta yaşlarda görülmekle birlikte çocukluk döneminde ve ileri yaşlarda da görülebilir. Etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular, FM'li hastaların hissettikleri yaygın ve kronik ağrının gelişmesinde, anormal periferik ve santral ağrı mekanizmalarının veya her ikisinin genetik faktörler ve hormonal, immünolojik, kas oksijenizasyon bozukluğu gibi birçok faktörün birlikte rol oynadığını göstermektedir [2].

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonları toplumda yaygın olarak görülmektedir. Dünyada 170 milyon insanın HCV ile enfekte olduğu bildirilmiştir. Hepatit C virüsü sadece basit bir karaciğer enfeksiyonuna neden olmakla kalmaz, birçok otoimmün ve romatolojik hastalığın patogenezinde de rol oynar [3]. Yapılan çalışmalarda kronik viral enfeksiyonların FM etyopatogenezinde rol oynadığı ve FM semptomlarını tetiklediği bildirilmiştir. FM ve viral enfeksiyonlar arasındaki bağlantının, enfeksiyon esnasında salınan inflamatuvar mediatörler, sitokinler, düşük insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyi aracılığıyla olduğu üzerinde durulmuştur. HCV enfeksiyonu olan hastalarda FM için farklı prevalanslar bildirilmiştir, bu oran çalışmalarda % 5-19 arasında değişmektedir [4].

Bu çalışmada amaç HCV enfeksiyonu saptanan hastalarda FM görülme sıklığını belirlemek ve FM'ye eşlik eden semptomların sıklığını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji Sendromu

2.1.1. Tanım

FM, yaygın vücut ağrısı, özgün anatomik bölgelerde artmış hassasiyet, azalmış ağrı eşiği, yorgunluk, uyku bozukluğu, sabah yorgunluğu, tutukluk hissi, irritabl barsak sendromu benzeri yakınmalar, baş ağrısı, dismenore gibi semptomların eşlik ettiği kronik kas-iskelet sistemi hastalığıdır [5].

FM ile ilişkili durumlar; kronik yorgunluk sendromu, irritabl barsak sendromu, irritabl mesane sendromu ya da interstisyel sistit ve temporomandibular bozukluktur. Hastalar FM'de bunlardan birkaçından etkilenebilirler [6].

2.1.2. Tarihçe

Modern tıbbın kurucusu Hipokrat (M.Ö 460-377) fiziksel olarak sağlıklı görünümüne sahip insanlarda, yaygın ağrı ve birçok yakınma şikayeti oluşturan bir hastalıktan söz etmektedir. 1850 yılında Froriep, bazı hastaların kaslarının basınca hassas olduğunu ve bu hastalarda lokal veya sistemik inflamasyon bulgusuna rastlanmadığını, bununla birlikte yorgunluk ve uyku düzensizliğinin sık gözlendiğini bildirmiştir. William Gowers, 1904 yılında 'fibrozit' terimini kullanmıştır. 1976 yılında Hench ilk defa "fibromiyalji" terimini kullanmıştır. 1968'de Trout, fibromiyaljiyi sendrom olarak tanımlamış ve komponentlerini yaygın kas iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve kaslarda tendonların yapışma yerinde hassasiyet olarak belirtmiştir. Tanı kriterlerinin netleşmesine yönelik ilk gerçekçi adımlar Smythe ve Moldofsky'nin araştırmalarıyla atılmıştır. 1970 yılında bu araştırmacılar tarafından fibrozitik hassas noktalar rapor edilmiş ve bu hastaların evre IV uyku bozukluğuna sahip olduğu gösterilmiştir. 1990'da Amerika Romatoloji Koleji (American College of Rheumatology) çok merkezli kriter komitesi tarafından yaygın ağrı ve hassas noktaların ayrıntılı tanımlandığı FM sınıflama kriterleri yayınlanmıştır [7].

2.1.3. Epidemiyoloji

FM konusunda farkındalık giderek artmaktadır. Daha fazla hastaya tanı konması tedavi maliyetinde artışa neden olmuştur. Buna rağmen epidemiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmalarda FM'nin kadınların % 5'inde görüldüğü, bel ağrısı ve osteoartritten sonra üçüncü en sık görülen romatizmal hastalık olduğu gösterilmiştir [1].

FM prevalansı erkeklerde % 0.5, kadınlarda % 3.4'tür. Kadınlar erkeklerden 10 kat daha fazladır. 25-55 yaş arası kadınlarda siktir. Ayrıca çocuklarda ve yaşlılarda da görülmektedir. FM'li hastaların yakınlarında bu sendrom daha sık görülür, bu durum genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir. Yapılan toplum bazlı çalışmalarda FM; kadın cinsiyet, okul başarısızlığı, düşük gelir düzeyi ve boşanma gibi faktörler ile ilişkili bulunmuştur. Sendrom somatizasyon bozukluğu, anksiyete ve depresyon öyküsü gibi psikolojik faktörler ile de ilişkilidir [2].

2.1.4. Etiyopatogenez

FM etiyopatogenezinde ailesel ve genetik faktörler, çevresel faktörler, nöroendokrin ve otonom sinir sistemi etkilenimi gibi çeşitli teoriler mevcuttur. Etiyopatolojik mekanizmaları açıklayan çalışmalardan çıkarılan sonuçlar, bu sendromda nöroendokrin ve otonom disfonksiyonun patogeneizde rol aldığı ve genetik olarak predispoze kişilerde çevresel etmenlerle FM geliştiği yönündedir [3].

1. Uyku Bozukluğu

İlk kez 1970'li yıllarda Moldofsky tarafından gösterilen, EEG'de alfa dalgaları ve uyku çalışmalarında non-REM uyku fazında görülen alfa-delta dalgaları, FM hastalarında yaygın görülen bulgulardır. Moldofsky ve ark. [4] sağlıklı gönüllü kontrollerde, non-REM döneminde, deneysel olarak FM hastalarındakine benzer bir uyku düzensizliği oluşturmuşlar ve ortalama yedi gün sonunda bu bireylerde de hassas noktalar ve diğer klinik belirtiler ile FM tablosu geliştiğini gözlemlemiştir. Ayrıca FM'li hastaların EEG'lerini incelemişler ve derin uykuda non-REM

döneminde yavaş frekanslı delta dalgaları arasına hızlı frekanslı alfa dalgalarının girdiğini saptamışlardır. Normal bir kişide, EEG' de uykuya geçişte trasede bir yavaşlama ve amplitüde azalma gözlenir. Eğer gerginlik ve anksiyete varsa, EEG' de düşük amplitüdü hızlı aktivite ortaya çıkar. Yavaş dalga uyku bozukluğunun FM semptomlarının ortaya çıkması için gerekli olmadığı, ancak FM semptomlarının gelişimine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir [5].

2. Ağrı Modülasyon Bozukluğu

FM'de, nosisepsiyonun santral ve periferel bozuklukları tanımlanmış ve bu bozuklukların FM'li hastalardaki artmış ağrı deneyimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Deri ve kaslardaki nosiseptör sistemler bilinmeyen mekanizmalarla FM semptomlarının oluşumu için değişikliklere zemin hazırlar. Bu değişiklikler kas ve diğer yumuşak doku yaralanmalarından sonra ağrıyı tetikleyen aramaddelerin salınmasından kaynaklanabilir. Bu ağrı mediatörleri, nosiseptör sistemleri sensitize edebilir. Doku inflamasyon mediatörleri ve sinir büyüme faktörlerinin nosiseptör reseptörleri uyarması, ağrı sensitivitesindeki temel değişikliklere sebep olabilir. Nosiseptör aktivasyonu; inflamatuvar sitokinler, prostoglandinler, bradikinin ve serotonin gibi ağrı oluşmasına neden olan maddeleri kapsayabilir. Ayrıca değişmiş periferel ağrı mekanizmalarına ek olarak FM'li hastaların çoğu santral sensitizasyon ve sekonder hiperaljezi gibi anormal santral ağrı mekanizmaları bulgularını da gösterir. Birbiri ile ilişkili bu ağrı mekanizmaları, artmış ağrı sensitivitesinin sürdürülmesi için tonik nosiseptif girdilere ihtiyaç duyar. Yapılan kas enjeksiyonları ile periferel nosiseptif girdilerin azalmasına bağlı olarak FM ağrısının iyileşmesi bu teoriyi desteklemektedir [6].

Ayrıca, nitrik oksit (NO) seviyelerindeki değişikliklerin, kas dokusu düzeyinde mikrosirkülasyon anormalliklerine sebep olarak FM'li hastalarda kas yorgunluğuna ve ilerleyici egzersiz intoleransına yol açabileceği bildirilmiştir [7].

3. Hipotalamo-pituiter-adrenal Aks

FM ile ilgili birçok çalışma hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aksın fonksiyon bozukluğunun ve buna bağlı gelişen nöroendokrin değişikliklerin hastalık

etiyoopatogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir. HPA, sempatik sinir sistemi ile birlikte strese karşı primer cevap sistemidir. Strese yanıt olarak hipotalamustan salınan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve adrenal bezden kortizol salınımına neden olur. Genel olarak FM'nin, strese yanıt şeklinde ortaya çıkması ya da alevlenmesi sık görülür. Bu nedenle FM, stresle ilişkili hastalıklar olarak tanımlanan spektrumun bir parçası olarak kabul edilir. HPA bazal ve dinamik fonksiyonları ile FM'nin klinik bulguları arasında muhtemel ilişki bulunmaktadır. Strese karşı yanıtta regülasyon bozukluğu FM klinik semptomlarına benzeyen fiziksel ve davranışsal bozukluklar yaratabilir. FM'li hastalarda HPA'da CRH'ya azalmış yanıt gözlenmiştir [8].

FM'nin kadınlarda erkeklere kıyasla daha fazla görülmesine rağmen, reproduktif aks ve FM üzerine oldukça az veri vardır. Yapılan çalışmalarda FM'li premenopozal kadınlarda östradiol, progesteron, folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) düzeyleri sağlıklı kadınlarla benzer bulunmuştur [9-11]. Çalışmalarda östrojen ile P maddesi ve serotonin arasında bir ilişkinin var olduğu ve bu iki nörotransmitterin beyinde östrojen tarafından modüle edildiği gösterilmiştir [12].

Prolaktinin gece sekresyonu, büyüme hormonu (BH) gibi kısmen uykuya bağımlı olduğu için FM'de potansiyel olarak önemli olabileceği düşünülmüştür. 24 saatlik siklusta BH sekresyonunda en büyük artış, uykunun başlaması ile birlikte ya da hemen önce olmaktadır. Prolaktin de en fazla uyku sırasında salgılanmaktadır. Uykusuz kalan kişilerde serum BH ve prolaktin düzeylerinde azalma görülür. BH düzeylerindeki azalma, FM'de kötü uyku kalitesi ile ilişkili görülmektedir. Landis ve ark. prolaktinin nokturnal seviyesini incelemişler, FM hastalarında uyku sırasında prolaktin seviyesinde düşüş bulmuşlardır [13].

Tiroid fonksiyonu da HPA aktivitesinden etkilenir. FM'li hastalarda tiroid fonksiyon çalışmalarında tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) uygulamasını takiben tiroid stimüle hormon (TSH) miktarının artışında azalma gösterilmiştir [14].

Yener ve ark. [15] FM hastalarında serum paratiroid hormon düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

4. Santral Sinir Sistemi (SSS) Biyokimyasında Değişiklikler

Serotonin, esansiyel aminoasit olan L-triptofandan sentezlenir, spinal korddaki ağrı yolaklarında inhibitör etkilidir, derin uyku ve ağrı algılanmasından sorumlu bir kimyasal mediatördür. P maddesi ve eksitatör aminoasit salınımını engeller. P maddesi ağrıya özgül olmayıp, davranışsal aktivasyonla ilgilidir ve immünolojik fonksiyonları düzenler. Serotonin ve P maddesi çalışmaları, FM'li hastalarda klinik semptomların anlaşılmasına ve bu hastalardaki düşük ağrı eşiğinin açıklanmasına yardımcı olabilir [16]. FM hastalarının beyin omurilik sıvısındaki (BOS) serotonin düzeyleri düşük bulunmuş, bu durumun spinal korddaki anti-nosiseptif yolların inhibisyonuna neden olduğu ve FM'de görülen allodininin bu mekanizma ile açıklanabileceği belirtilmiştir [17].

P maddesi, mast hücrelerinde parçalanmaya ve histamin salınımına yol açarak vazodilatasyon oluşturur. FM hastalarının BOS'unda kontrollere göre artmış P maddesi seviyesi saptanmıştır. Her ne kadar spinal kordda ağrı transmisyonundan sorumlu eksitatör aminoasit nörotransmitterlerden aspartat ve glutamatın serumdaki total seviyeleri FM'li hastalarda normal olsa da, BOS düzeyleri ağrı şiddeti ile orantılı bulunmuştur [18].

5. Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu

Otonom sinir sistemi (OSS) fonksiyon bozukluğunun FM'deki kronik yorgunluk, sabah tutukluğu, uyku bozukluğu, anksiyete, soğuk ve nemli el, kuru ağız, kuru göz sendromu ve intestinal irritabiliteye neden olduğu düşünülür [19].

FM'de kontrollerle karşılaştırıldığında otonomik fonksiyon testlerinin belirgin olarak bozulduğu tespit edilmiştir. OSS'nin performansını değerlendirmek için geliştirilen, kalp hızı değişkenliğinin (KHD) spektral analizi yöntemi ile OSS fonksiyonlarının aktivitesi kolay ve invaziv olmayan bir şekilde ölçülebilir. Bu yöntem, kalp hızının sabit olmaması ancak ortalama bir değer etrafında dağılım göstermesi esasına dayanır. Bu dağılımlar, kalp hızını sempatik ve parasempatik sistemler aracılığıyla kontrol eden OSS aktivitesindeki modülasyonlara bağlıdır. Bu yeni teknikle yapılan çalışmalarda FM'li hastalarda ölçülen 24 saatlik KHD'nin, sağlıklı kontrollere göre düşük bulunması, sinüs nodu üzerinde azalmış parasempatik

aktiviteyi düşündürür. Buna karşılık bu hastalarda sempatik hiperaktivitenin sık görüldüğü çeşitli çalışmalarda doğrulanmıştır [20].

6. Santral Sensitizasyon

Santral sensitizasyon, SSS mekanizmaları ile ağrının anormal ve yoğun bir şekilde hissedilmesidir. Ağrının oluşması için somatik ve visseral dokulardaki nosiseptörlerin aktivasyonu gerekir. İnflamasyon ya da travma ile inflamatuvar mediatörler (bradikinin, serotonin, histamin, prostaglandin ve P maddesi) salınır. Periferik ağrılı uyarılar, A-delta ve C nosiseptif liflerle spinal kordun dorsal kökündeki geniş dinamik aralıklı (Wide Dynamic Range, WDR) nöronlara ulaşır. A-beta lifleri ağrısız uyarıları taşır ve ağrılı-ağrısız lifler WDR nöronlarda birlikte bulunur. WDR nöronlar ağrılı ve ağrısız (örn. hafif dokunma) uyarılara şiddetine yanıt verir. A-beta liflerinin, WDR nöron alanında yakınlığı nedeniyle, normalde ağrı doğurmayan (dokunma ya da hafif basınç) uyarılar ile ağrılı yanıt oluşur (allodini). Spinal kordaki postsinaptik lifler daha sonra talamus, hipotalamus, limbik sistem ve son olarak somatosensoryal kortekse ulaşır. Aktive C nosiseptifler, afferent dorsal kök sinir uçlarından çeşitli nörotransmitterlerin salınımına yol açar. Periferik uyarının ardından, bu kimyasallar impuls gönderir ve dorsal kök postsinaptik nöronlarda hipereksitabilite oluşur. P maddesi, santral sensitizasyona yol açan ağrı transmisyonu ve amplifikasyonunda önemli bir nöromediatördür. İkinci sıra nöron uyarılabilirliğini artırır. P maddesi, sinir büyüme faktörü (NGF) ve glutamat gibi nörokimyasalların salınımı, sinapsta hipereksitabiliteye neden olur. Sonuç olarak N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör kanalında bulunan magnezyum bloğu kalkar, hücre içine kalsiyum girişi artar ve ikinci sıra nöronlarda hipereksitabilite oluşur. Bu fonksiyonel değişiklikler; nöroplastisiteye neden olur, periferik uyarının aşırı amplifikasyonuna yol açar, dolyasıyla dokunma gibi ağrısız uyarılar bile ağrılı hissedilir [21].

Nosiseptif bir uyarının, tekrarlanan uyarılardan sonra ortaya çıktığında tek bir uyarının oluşturduğu ağrıdan daha şiddetli bir ağrı oluşturduğu bilinmektedir. Bu duruma temporal sumasyon ya da “wind up” adı verilir [22]. Temporal sumasyon WDR nöronlarının bir özelliğidir. Ağrının değerlendirildiği çalışmalarda FM’li hastalarda anormal temporal sumasyon saptanmıştır [23].

7. Santral Sinir Sisteminde Kan Akımı Değişiklikleri

FM'li hastalarda Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi (SPECT) kullanılarak yapılan bir çalışmada, somatosensoryal kortekste hiperperfüzyon ve anterior-posterior singulat, amigdal, medial frontal, parahipokampal girus ve serebellumda hipoperfüzyon bulunmuştur [24].

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak yapılan bir çalışmada FM'li hastalara ve kontrol grubuna ağırlı basınç uygulanarak serebral aktivasyon paterni değerlendirilmiştir. FM hastaları ve kontrollere hafif basınç uygulanması ile hastalarda daha fazla aktif bölge saptanmıştır. Bu bulgular FM'de ağrı duyarlılığında artış olduğunu göstermektedir [25].

8. Aşı, İmmünolojik Mekanizmalar ve Sitokinlerin Rolü

FM oluşumunda aşılamanın olası rolü hala tartışılmaktadır. Aşı yan etki bildirme sistemi (VARES) kullanılarak, Lathrop ve ark. [26] tarafından Aralık 1998 ve Temmuz 2000 tarihleri arasında ABD'de Lyme aşısı ile ilgili yan etkiler araştırılmış, en sık görülen reaksiyonların artralji, myalji ve ağrı olduğu belirtilmiştir.

Körfez Savaşı Sendromu; kronik yorgunluk, halsizlik, kas-iskelet sistem semptomları ve bilişsel bozuklukları içeren FM benzeri yakınmalar ile karakterizedir. Ayrıntılı klinik ve laboratuvar bazlı bilimsel araştırmalara rağmen bu sendromun etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda Körfez Savaşı gazilerinde dağıtım sırasında verilen birden fazla aşı ve daha sonra gelişen hastalık arasında ilişki olduğu sonucuna varılmıştır. Biyolojik savaş ajanlarına karşı uygulanan aşı ile bağlantılı olarak sendromun gelişebileceği öne sürülmüştür. Birden fazla aşı zararlı görünmemekle birlikte, stres ile istenmeyen sağlık sorunları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [27]

İnterlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi sitokinlerin doğrudan santral ve periferik nöropatik ağrının oluşumuna katkıda buldukları gösterilmiştir [28]. İnsan ve hayvan çalışmalarında; IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin nosiseptif nöronları doğrudan etkileyerek hiperaljezi oluşturduğu ve yorgunluk, uyku bozukluğu ve depresif semptomlara yol açtığı gösterilmiştir. IL-6 gibi sitokinler

SSS'ni aktive edebilir. IL-8'in sempatik ağrıda rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca, IL-1 ve TNF- α 'nın somnojenik olduğu bilinmektedir ve interferon- α (IFN- α) oryantasyon bozukluğu ve yorgunluğa yol açabilir. Sitokinler aynı zamanda HPA fonksiyonunu da etkiler. HPA; IL-1, IL-6 ve TNF- α tarafından aktive edilirken, IL-2 ve IFN- α ile inhibe olur [29].

İmmün hücreler enfeksiyon, inflamasyon ve travma sonucu aktive olur, proinflamatuvar sitokinler salınır. Proinflamatuvar sitokinler psikolojik, davranışsal ve hormonal değişiklikler gibi ağrıyı oluşturan ve arttıran SSS'ne sinyal gönderirler. Bu değişimler FM'li hastaların semptomlarına benzer bulgulardır. FM hastalarına benzer şekilde, hasta bireylerde yorgunluk ve halsizlik yakınması, sosyal aktivitelere ilgisizlik ve uyku düzeninde önemli değişiklikler vardır. Hastalarda memnuniyetsizlik, ağrıya abartılı yanıt ve konsantrasyon eksikliği izlenir. Bulguların nedeni proinflamatuvar sitokinlerin beyindeki etkisidir [30]. Sitokinlerin, SSS ve HPA ile bağışıklık sistemi etkileşiminin düzenlenmesinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. FM'de sitokinlerin önemi insan ve hayvan modellerinden elde edilen kanıtlarla desteklenmiştir. SSS'deki glial hücreler sitokin reseptörlerine sahiptir. Bu durum, sitokinlerin SSS'den gelen ağrı yanıtlarına neden olabileceğini belirten bir gözlemdir. Ayrıca lenfositlerde, P maddesine yanıt veren opioid reseptörleri bulunmuştur. IL-2 ile tedavi uygulanan kanserli hastalarda; myalji, yorgunluk, sıkıntı ve uyku bozukluğu gibi FM benzeri semptomlar gözlenmiştir [29]. Gür ve ark. FM'li hastalarda kontrol grubuna göre serum IL-2 τ ve IL-8 düzeylerini belirgin olarak yüksek bulmuş ve IL-8 düzeyleri ile ağrı şiddeti arasında pozitif korelasyon saptamışlardır [31]. Wallace ve ark.larının bir çalışmasında FM hastalarında P maddesi ile salınımı uyarılan, periferik kan mononükleer hücreleri ile aktive olan solubl faktörlerin aktivasyonu ve/veya serum düzeylerinde zaman içinde artış görülmüştür [32]. Bu çalışmalar sonucu fibromiyaljide sitokinlerin rolü üzerinde durulmuş ve gelecekte anti-sitokin tedavilerin FM tedavisinde yer alabileceği ileri sürülmüştür [33].

FM gelişiminde bazı enfeksiyonlar suçlanmıştır. Coxackie, Parvo virus, Epstein Bar virüsü, HCV ve HIV enfeksiyonlarından sonra FM vakaları bildirilmiştir. Lyme hastalığı FM oluşumuna neden olan başka bir enfeksiyondur.

Lyme hastalığı döküntü, artrit ya da artralji ve nörolojik, kardiyak tutulum ile karakterize, *Borrelia burgdorferi* spiroketinin neden olduğu bir enfeksiyondur. Dinerman ve Steere'in [34] yaptığı bir çalışmada 287 Lyme hastası 3,5 yıllık süre ile izlenmiş ve 22 hastada (%8) FM geliştiği saptanmıştır. Hastalara Lyme hastalığı nedeniyle antibiyotik tedavisi uygulanmış, ancak FM semptomlarının devam ettiği gözlenmiştir. FM'li 2596 hastanın katıldığı bir internet anketinde %26,7 hastada semptomların başlangıcında belirli bir olay olarak akut hastalık bildirilmiştir [35].

Enfeksiyonun yaygın kas iskelet ağrısını tetiklemede iki mekanizma öne sürülmüştür. Birinci mekanizma doğrudan invazyondur, fakat çoğu çalışmada bu gösterilememiştir. Öne sürülen ikinci mekanizmada enfeksiyon, inflamatuvar yanıt ve sitokin kaskadının aktive eder ve sonuçta sitokinler myalji, yorgunluk ve bilişsel bozukluğa neden olur. Ancak, bu enfeksiyondan sonraki yıllarda semptomların devam etmesini açıklamada yetersizdir. Ayrıca, fiziksel ve duygusal travma gibi tetikleyici olarak kabul edilen diğer mekanizmaları açıklamaz [36]

HCV bir RNA virüsüdür, enfekte hastaların çoğunda kronik hepatite neden olur. HCV enfeksiyonunda, viral replikasyonu kontrol etmek için immün sistem harekete geçer. Virüsü ortadan kaldırmak için immün sistem yetersiz kalırsa, aktive lenfositler karaciğerde toplanır, inflamasyonun devam etmesine ve hepatosit hasarına neden olabilir. HCV'de gelişen immün yanıt ayrıca HCV enfeksiyonunun bazı ekstrahepatik bulgularından sorumludur. Kas iskelet sistemine ait semptomlardan artralji, myalji, vaskülit, poliartiküler artrit ve FM'nin kronik HCV enfekte hastalarda görüldüğü bildirilmiştir [29]

FM'de gözlenen deride immünreaktan birikimi, "naturel killer" (NK) hücre aktivitesinde azalma, periferik T-h ve/veya süpresör hücre sayısında artış, serum interlökin yolağında bozukluk gibi immün sistemle ilgili farklı patolojilerin, hastalığa direk olarak yol açabileceğine dair kanıtlanmış veri yoktur. FM'li hastaların %40-55'inde saptanabilen düz kas ve çizgili kas antikörlerini, intraselüler kas antijenlerinin sporadik kas lifi dejenerasyonu sonucu immün sistemde eksprese olması ile açıklamak mümkündür [30].

Macedo ve ark. FM hastalarında inflamatuvar bölgeye lökositlerin gitmesi ve adezyonunda doğuştan gelen bir bozukluk bildirmiştir [37]. Yapılan çok sayıdaki

araştırmalarda yeni etiyolojiler üzerinde durulmakla birlikte bugün için FM ile ilgili özğün immünolojik bir bozukluk veya enfeksiyöz bir tetikleyici faktör ilişkisini gösterecek yeterli kanıt mevcut değildir [38].

9. Kas ve Kas İşlevi Bozuklukları

FM için başta kas değişiklikleri olmak üzere, etiyopatogeneze yönelik çok sayıda değişik periferik teori öne sürülmüştür. FM hastalarında ispatlanmış, kaslarda dejenerasyon ve/veya rejenerasyon bulguları yoktur. Kas metabolizması normaldir, kaslar elektriksel uyarımla beyinden normal girdi alırlar [38]. Kas biyopsisi çalışmalarında tipik olarak inflamatuvar özellik görülmez. Biyopsilerde görülen değişiklikler membran, mitokondri ve kas liflerindedir. Özğün olarak tip 2 liflerde atrofi, tip 1 liflerde ekmeç içi manzarası, kırmızı lifler, yağ birikimi, glikojen birikimi, subsarkolemmal mitokondrial birikim ve milimetrede azalmış kapiller sayısı olarak bulunmuştur [39].

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda kas biyopsilerinde gözlenen en önemli bulgu inflamasyon değil, lokal anoksidir. Kas dokusundaki anormalliklerin, ağırlı FM semptomları üzerine etkisine dair çelişkili yayınlar olmakla birlikte bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

10.Genetik Faktörler

FM'de ailevi yatkınlık üzerinde sık olarak durulmakla birlikte, hastalık ile her hangi bir klas II major histokompabilite kompleksi (MHC) antijeni arasında ilişki gösterilememiştir. Bununla birlikte, FM'li hastaların, kas mikrotravmaları ve nörohormonal disfonksiyon gibi ağrı semptomlarına katkıda bulunan durumlara genetik yatkınlığının olabileceği ileri sürülmektedir [40].

FM'li hastaların birinci derece yakınlarında hastalığa yatkınlık bulunduğu, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında hastaların birinci derece akrabalarında FM gelişimi açısından sekiz kat daha fazla risk gösterdikleri belirtilmiştir [41]. Ayrıca ailesel yatkınlığa yol açan bazı gen polimorfizmleri tanımlanmıştır. 5- hidroksi triptofan serotonin transporter geni araştırmalarında s/s genotipi oranı FM

hastalarında daha yüksek bulunmuş ve bunun değişmiş serotonin metabolizmasına işaret ettiği bildirilmiştir [42]. Katekolamin metabolizmasında ise katekolamin-O-metil transferaz (KOMT) enzim geninde tek nükleotid polimorfizmi ile Val-158-met genotipi görülmüştür. Bu genotipin FM'de sık olduğu ve katekolamin yıkım metabolizmasının bozulduğu bildirilmiştir. Val-158-met genotipi taşıyanlarda ağrı duyarlılığı artmaktadır [43].

11. Posttravmatik Stres, Psikososyal Bozukluk ve Fiziksel Travma

Yapılan çalışmalarda özgün bir patofizyoloji ve laboratuvar bulgusunun tespit edilememesi, hastalığın psikolojik kökenli olduğunun düşünülmesine neden olmuştur. Uzun yıllar boyunca FM ile psikojen ağrılar, psikonevrozlar ve kişilik bozuklukları arasında sıkı ilişki olduğuna inanılmıştır. Premorbid psikiyatrik durumların FM gelişmesi için yatkınlık oluşturması da bu hipotezi destekler niteliktedir. FM'li hastalar yaşamları boyunca yüksek düzeylerde psikolojik stres ve çeşitli psikiyatrik bozukluklar göstermeye eğilimlidir. Bu hastalardaki anormal ağrı algısı ve FM'nin diğer semptomları sadece psikiyatrik hastalığa bağlanamaz. FM'li hastalarda acelecilik, hipokondriazis, histeri, psikopatik sapmalar, şizofreni ve mani anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada FM'li hastaların %30'unda psikolojik bozukluk gözlenmiştir [44]. Kesitsel çalışmalar sonucu çocukluk döneminde cinsel istismara maruz kalan bireylerin, kalmayanlara göre daha fazla oranda kronik ağrı yakınması gösterdiği tespit edilmiştir [45].

FM'li hastalarda semptomlar fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası başlayabilir. Yetişkin bireylerde alt ekstremitte kırıkları, ayak bileği travmaları ve boyun bölgesi yaralanmalarından sonraki bir yıl içinde FM gelişme riski 10 kat artmış olarak bulunmuştur [46]. Sonuç olarak, FM patogeneziinde çoklu stres tetikleyicilerinin önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.

12. FM İçin Etiyopatogenetik Model

FM etyopatogenezi hakkında teorik modeller ortaya atılmıştır. Şu an için Yunus, Bennett ve Weigent tarafından öne sürülen 3 temel teori bulunmaktadır [44].

1- Yunus, santral ve periferik bazı faktörlerin kompleks interaksiyonunun, yüksek düzeyde ağrı ve yorgunluk ile karakterize FM'den sorumlu olduğunu ileri sürmüştür. Genetik yatkınlığı olan kişilerin viral enfeksiyon veya diğer streslere maruz kalmaları HPA'da bozukluğa neden olur. Bunun sonucu spinal veya supraspinal seviyelerde serotonin transmitterde fonksiyonel azalma ve P maddesinde aktivite artışı ile karakterize santral ağrı oluşmasına yol açabilir. Düşük serotonin ve yüksek P maddesi düzeyleri bu hastalardaki düşük ağrı eşliğini açıklayabilir. Bu modelde santral faktörlerin daha önemli olduğu vurgulanmıştır.

2- Bennett'in geliştirdiği modelde FM'deki ağrı düşük düzeydeki fiziksel eforla ortaya çıkan kas mikrotravmasıyla başlar ve normal olarak iyileşme görülmez. Bu kas mikrotravması genetik yatkınlığın yanı sıra BH sekresyonunun bozulmasına, HPA disfonksiyonuna, non-REM uyku bozukluğuna ya da bölgesel bir ağrı sendromuna bağlı olabilir. Bu modelde de serotonin ve P maddesi düzeylerindeki anomalilerin ağrı algılanmasını arttırdığı öne sürülmektedir.

3- Weigent ve ark.'nın oluşturduğu bir grup, FM'deki ağrı duyarlılığının etiopatogenezini açıklamak için hem Yunus, hem de Bennett'in tanımladığı unsurlarını içeren başka bir model geliştirmişlerdir. Bu modelde, FM ağrısında talamus ve kaudat nükleus gibi beyin yapılarının anormal fonksiyonu dahil, santral faktörlerin rolü üzerinde durulmaktadır. Anormal ağrı sensitivitesinin gelişiminde kas iskelet sistemi ve santral sinir sistemindeki özgün yapısal defektler yanı sıra HPA dahil, nöroendokrin aksı da kapsayan genetik bir duyarlılık olduğu vurgulanmaktadır. Buna göre genetik yatkınlığı olan bireylerde fiziksel travma, enfeksiyon ve stres gibi bir veya daha fazla presipitan faktörün etkisiyle FM ortaya çıkmaktadır. Bu modelde, nöroendokrin fonksiyon ve nörotransmitter seviyelerindeki değişikliklerin talamus ve kaudat nükleustaki kan akımında azalma gibi anormal fonksiyonel beyin aktivitesine de yol açabileceğinden bahsedilmektedir.

FM etiolojisinde birçok model öne sürülmesine rağmen, bu modellerin geçerlilik ve pratikte uygulanabilirliğini gösterecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.5. Klinik Belirtiler

FM'de klinik belirtiler kas iskelet sistemine ait olanlar, kas iskelet sistemi dışı olanlar ve sendroma eşlik eden durumlar olarak üç grupta incelenebilir. Kas iskelet

sistemine ait belirtiler ağrı, tutukluk, yumuşak dokularda ve eklemlerde subjektif şişliklerdir. Kas iskelet sistemi dışı belirtiler, yorgunluk, halsizlik, sabah tutukluğu, uyku bozukluğu, parestezi gibi bulgulardır [47].

1. Kas İskelet Sistemine Ait Belirtiler

Ağrı: FM'nin kardinal belirtisi kronik ve yaygın ağrıdır. Ağrı genellikle bir bölgeden, sıklıkla boyun ve omuzdan başlamasına rağmen daha sonraları yaygın hale gelir. Hastalar genellikle ağrıyı lokalize etmekte güçlük çekmekle birlikte daha çok üst (paraservikal ve trapez kası) ve alt (paralomber ve gluteal) vücut bölgelerine lokalize olduğunu bildirmektedirler [40].

Tutukluk: Ağrıya eşlik eden önemli diğer bir yakınma da istirahatteki yaygın sertlik hissidir. Bu yakınma özellikle sabahları daha belirgindir ancak bütün gün sürebilir. Romatoid artritte görülen tutukluktan farkı, tutukluluğun tüm vücutta olması ve fonksiyonel kayıp yapmamasıdır [2].

Yumuşak dokularda ve eklemlerde subjektif şişlikler: Çoğu hasta, yumuşak doku ve eklemlerde, muayenede tespit edilemeyen subjektif şişlikten yakınır. Genellikle ekstremitelerdedir. Artiküler ya da nonartiküler lokalizasyonlu olabilir [2]. Şişlik hissi artrit ile karışabilir, ancak eklemden objektif şişlik yoktur. Bazen dikkatli bir muayenede genel bir şişlik görülebilir. Bu, hafif yaygın şişlik otonomik bozukluk ile açıklanabilir [21].

2. Kas-İskelet Sistemi Dışı Belirtiler

Yorgunluk-halsizlik: FM'de sık görülen semptomlardandır, hastaların %80-90'ında bildirilmektedir. Bazı hastalarda ağrıdan daha belirgin bir semptom olabilir [21]. Hastalar genellikle sabah yataktan yorgun kalkar. Hastanın günlük yaşamını etkileyebilir. Hasta bunu sıklıkla "tüm enerjisinin kaybolduğu" şeklinde ifade eder. Yorgunluk nedeni ile bir işe konsantre olmada güçlük çekerler. Yorgunluk ve bitkinlik son derece rahatsız edici olup hastanın yaşamını etkiler ve bu yakınmalar gün boyunca da artış gösterir. FM hastalarının çoğu yorgunluğu yaşam keyfi, vücut verimliliğinde azalma ve zihin yorgunluğu olarak tanımlar. Kronik ağrının kendisi

yorucu etkiye neden olur. Bu durum depresyon, kondüsyon eksikliği ve uykusuzluk gibi eşlik eden semptomların olası sonucudur [48].

Uyku bozukluğu: Uyku bozukluğu FM'de sık görülür, %70-75 sıklıkta bildirilmektedir. Sabah yorgunluğu dinlendirici olmayan uykunun iyi bir göstergesi olabilir ve hastaların %75-80'inde görülür [21]. Uyku başlangıcı ve devamında genellikle problemler vardır. Hastaların çoğu uykularının hafif olduğunu, geceleri sık sık uyandıklarını ve tekrar uyumakta zorluk çektiklerini ifade ederler [49].

Parestezi: FM hastaları genellikle ekstremitelerde uyuşma ve karıncalanma olduğunu ifade ederler. Semptomlar nörolojik bozukluğu taklit edebilir. Alt ekstremiteden çok, üst ekstremitede ve gövdede olduğu belirtilir. Segmental dağılım söz konusu değildir [48].

3. FM'ye Eşlik Eden Durumlar

Kişilik bozuklukları, depresyon ve anksiyete: FM'li hastalar genellikle mükemmelliyetçi, sinirli, huzursuz ve ifade güçlüğü içinde bir görünüm sergilemekle beraber, somatizasyon bozukluğu ve çökkün duygudurum da sık görülür [50].

FM hastalarında psikolojik profilleri değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. FM hastalarında depresyon, anksiyete bozuklukları ve posttravmatik stres bozukluğunun yaygın olduğuna dair genel bir fikir birliği vardır [51].

Baş ağrısı: FM hastalarında baş ağrısı yaygınlığı ve özelliklerini belirlemek için yapılan bir çalışmada, hastaların %76'sı baş ağrısı yakınması bildirmiştir. Aurasız migren %20, auralı migren %23, gerilim tipi ağrı %24, gerilim tipi ağrı ve migren birlikteliği %22, posttravmatik baş ağrısı %5 ve analjezik aşırı kullanımına bağlı ağrı %8 oranında saptanmıştır [52].

Dismenore: Premenstrüel sendrom ve dismenore FM'de sık görülür.

İrritabl barsak sendromu bulguları: FM'li hastalarda sıklıkla iritabl barsak sendromu (İBS) vardır. İBS gastrointestinal sistemin fonksiyonel bir bozukluğudur. Hastalar rutin laboratuvar testlerinde anormallik ya da yapısal bozukluk saptanmadan barsak fonksiyonlarında rahatsızlık ve kronik ağrı hisseder [2].

Ağız ve göz kuruluğu: FM'de sikka semptomları %12 oranında bulunmuştur. Bu belirtilere bağlı olarak da düşük titrede antinükleer antikorlar ve

deride immünglobülin depolanması görülmüştür [50]. Ağız kuruluğu %18 ile %71 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Bazen, bu durum disotonomi ya da trisiklik antidepressanların yan etkisinin bir sonucu olabilir, fakat çoğu hastada belirgin bir neden bulunmamaktadır [53].

Raynaud fenomeni: FM'li hastalar sıklıkla soğukta parmaklarında renk değişikliği olduğunu ifade ederler. Amerikan Romatoloji Koleji'nin çok merkezli çalışmasında sıklık %9 oranında saptanmıştır [54]. Bağ dokusu hastalarında tırnak kapillarioskopisinde tanımlanan morfolojik değişikliklerin hiçbirisi FM'de saptanmamış, ancak hastalarda kan dolaşımında yavaşlama gözlemlenmiştir [48].

Kadın üretral sendromu: FM'de hastalar mesanenin doluluk hissine bağlı olarak özellikle geceleri, sık idrara çıkarlar. Dizüri ve suprapubik rahatsızlık hissi hastaların % 26'sında görülür [35].

Huzursuz bacak sendromu: Bacaklarda istirahatte iken hassasiyet, huzursuzluk ve ağrı hissi olmasıdır. Semptomlar genelde uykudan önce ya da istirahatte olur ve aktivite ile azalır. Yapılan bir çalışmada huzursuz bacak sendromu ve kas kramplarının, romatoid artritli ve FM'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha sık olduğu bulunmuştur [55].

Hipermobilite sendromu: Eklem ve omurga hipermobilitesi; eklem kapsülü, intervertebral disk ve ligamanların anormal gevşemesi sonucu oluşur. Hipermobilite lokalize semptomlar ya da yaygın eklem ağrısına yol açabilir (sık ayak bileği burkulmaları, dizde efüzyon, omuz dislokasyonu ya da sırt ağrısı gibi). Sıklıkla genç kadınlar etkilenir. Hipermobilite kas-iskelet sistem ağrısı için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [28].

Hipermobilitesi ve romatizmal yakınması olan kişilerin incelenmesi sonucu bu grup içerisinde FM'ye sık rastlandığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda FM'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla %28 gibi yüksek bir oranda hiper mobilite sendromu tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında eklem hiper mobilite sendromlu hastalarda, kronik ağrının ve FM semptomlarının önemli bir sebebi olarak tekrarlayıcı mikro travmaların muhtemel bir rolü olabileceği akılda tutulmalıdır [56].

Bazı hastalarda da konsantrasyon güçlüğü, basit zihinsel işlevlerde yavaşlama

gözlenebilir. Mitral valv prolapsusu, göğüs ağrısı, temporomandibular eklem disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, hipotiroidi, tekrarlayan tendinit, plantar fasiit, kostokondrit ve bursit görülebilir [48].

Hastalar yakınmalarının fiziksel veya mental stres, kötü uyku, soğuk ve nemli havada arttığını ifade ederler. Sıcak ve kuru hava, orta derecede fiziksel aktivite, dinlendirici uyku ve tatil ile belirtiler genellikle hafifler [54]

2.1.6. Klinik Bulgular

FM'de nörolojik muayene ile hassas noktalar ve yaygın hassasiyet dışında kas-iskelet sistemi muayenesi normaldir. Özgün hassas noktalara, 4 kg'lık bir baskı (tırnak yatağında solmaya neden olacak kadar) uygulandığında hasta ağrı hisseder. Klinikte değerlendirme dijital palpasyon veya algometre ile yapılır. 1990 Amerikan Romatoloji Kolejs Sınıflama Kriterleri'nde FM'li hastalarda sağ ve sol vücut yarılarında simetrik olarak yer alan 18 adet hassas nokta tanımlanmıştır [54]. Bu hassas noktalar miyofasyal ağrı sendromundaki tetik noktalardan farklı olarak yeterli düzeyde bir uyararla uyarıldıklarında ortaya çıkan ağrı lokalize kalır ve yayılmaz. Hassas noktalar şekil 1'de gösterilmiştir.

Hassas noktalar (bilateral olarak):

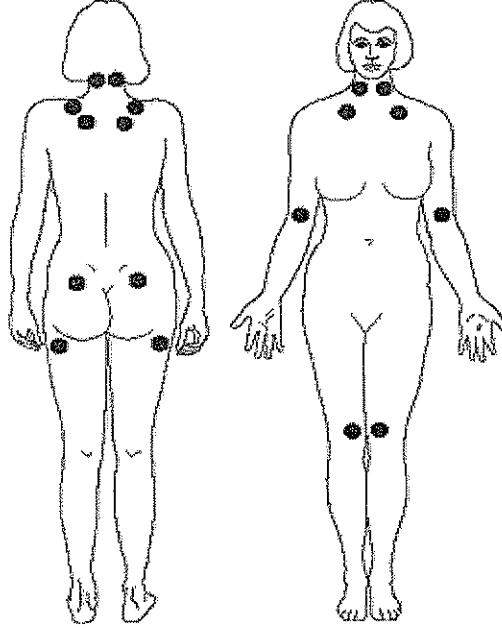
- 1) Oksiput: Suboksipital kas insersiyolarında
- 2) Alt servikal: C5-7 intertransvers bölgelerin önünde
- 3) Trapez: Üst sınırın orta noktasında
- 4) Supraspinatus: Origolarda, spina skapula üzerinde medial kenarına yakın
- 5) İkinci kosta: İkinci kostokondral bileşkenin hemen lateralinde
- 6) Lateral epikondil: Epikondillerin 2 cm distalinde
- 7) Gluteal: Gluteal bölgenin üst dış kadranı
- 8) Büyük tokanter: Trokanterik majorun posterior kısmı
- 9) Diz: Eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastığına

Aynı komite tarafından kontrol noktaları da tanımlanmıştır. Bu kontrol noktaları;

- Ön kol: Ön kolun dorsalinde alt 1/3,
- Ayak ortası: 3ncü metatars dorsali,

- Ayak başparmak tırnağıdır,

Bu noktalar FM'li hastalarda genellikle hassas değildir ve FM' nin konversiyon reaksiyonlarından ayırt edilmesinde faydalı olduğu ileri sürülmektedir.



Şekil 1. FM için tanımlanmış hassas noktalar

Cilt kıvrım hassasiyeti, reaktif kütanöz hiperemi ve deride retiküler pigmentasyon diğer fizik muayene bulgularıdır. FM'li hastalarda deri ve deri altı dokusunun bir kıvrımının kavranması ile hassasiyet ve hiperemi ortaya çıkmaktadır. Deri kıvrımı hassasiyetinde trapezius kasının üst kısmı; başparmak, 2 ve 3. parmaklar arasında orta derecede basınçla yuvarlanarak sıkılırsa ağrı oluşur. Reaktif hiperemi, trapeziusun orta noktası üzerinde değerlendirilir. Palpasyondan sonra iki dakika eritemin görülmesi testin pozitif olduğunu gösterir. Bu hassasiyet ve hiperemi hassas nokta bölgelerinde görülmekte ve hassas noktalarla çok sıkı bir korelasyon göstermektedir. FM'li hastalarda derideki retiküler pigmentasyon genellikle ekstremitelerde görülür. Hassas nokta bölgelerinde kontrollere oranla daha belirgin olarak kütanöz hiperemi mevcuttur [54, 57].

2.1.7. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri

FM'de rutin laboratuvar incelemeleri, serolojik testler, bilgisayarlı tomografi (BT), MRG ve sintigrafik değerlendirmeler normaldir. Değerlendirmede fizik

muayene bulguları başka tanıları destekler nitelikte ise eritrosit sedimentasyon hızı, biyokimyasal testler ve tiroid hormon düzeyleri incelenmelidir [39].

2.1.8. Tanı

Dikkatli bir anemnez, fizik muayene ve doğru hassas nokta muayenesi FM tanısı için genellikle yeterlidir. Amerikan Romatoloji Koleji'nin 1990 sınıflama kriterleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kriterlerin duyrılığı %88.4 ve özgünlüğü % 81.1'dir [54].

Amerikan Romatoloji Koleji 1990 FM Sınıflama Kriterleri

1. En az üç aydır süre gelen yaygın ağrı öyküsü: ağrının yaygın kabul edilebilmesi için, vücudun sağ ve sol, gövdenin alt ve üst tarafında olmalıdır. Bunlara ek olarak aksiyel iskelet ağrısı, (boyun, göğüs ön duvarı, torakal omurga, bel) varlığı gerekir.

2. Digital palpasyonda 18 hassas noktanın en az 11' inin pozitif olması
Bu kriterlere göre ikinci bir klinik bozukluğun varlığı FM tanısını geçersiz kılmaz.

Akkuş ve ark.nın [58] çalışmasında, FM'li hastaların daha çok bel ağrısı başta olmak üzere lokalize ağrı ile hekime başvurdıkları bildirilmiştir. Çalışmada, semptomların yaşa göre de farklılık gösterdiği, genç yaşlarda boyun ve omuz ağrısı ön planda iken, ileri yaşlarda bel ve diz ağrısının daha sık görülen başvuru nedeni olduğu saptanmıştır. Yaygın ağrı ile doktora başvuranların oranı ise sadece %9.89 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle, Amerikan Romatoloji Koleji tarafından yapılan yaygın ağrı tanımlamasını pratikte kullanırken dikkatli olmak gerekir. Hastalar yönlendirilmeden sorulacak sorularla yaygın ağrının varlığı ortaya konabilir. Aksi takdirde fizik muayene, daha çok hasta tarafından bildirilen bölgeye lokalize kalmakta ve FM teşhisi konmamaktadır. FM sıklığının, değişik çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmesinin muhtemel nedenlerinden biri de fizik muayenenin yeterli yapılmamasıdır [40].

2.1.9. Ayırıcı Tanı

1. Miyofasiyal Ağrı Sendromu :

Kaslarda ağrılı, hassas bölgeler ile karakterize, herhangi bir sistemik belirtisi

olmayan bir hastalıktır. Kas veya fasiyalarda tetik nokta ve gergin bantların varlığı ile karakterizedir. Sıklıkla aksiyel kasları etkiler. FM'de görülen yaygın ağrının tersine, miyofasiyal ağrı sendromunda (MAS) ağrı bölgeseldir. Muayenede, tetik nokta varlığı MAS'ın karakteristik özelliğidir [2].

Tetik noktaların uyarılması ile yansıyan ağrı, duyuşal değişiklikler, sıçrama belirtisi ve lokal seğirme cevabı gelişir. MAS tanısı öykü ve fizik muayene ile konur. Benzer bölgelerde kas ağrılarının olması ve ikisinin de sık görülmesi dolayısıyla FM ile karışabilir. Bununla birlikte patogenezi, bazı belirtiler ve fizik muayene bulguları ile birbirlerinden ayırt edilebilir. FM'de hassas noktaya karşılık, MAS'de tetik nokta ve gergin bant vardır. FM'de ağrının yaygın olması karşın, MAS'de daha lokalize ağrı görülür. Ayrıca uykusuzluk, yorgunluk ve baş ağrısı gibi semptomlar daha çok FM'ye eşlik eder. MAS'nin gelişiminde psikolojik faktörlerin rolü FM'de olduğu kadar ön planda değildir. MAS'da cilt bulguları nadirdir, fakat yayılan ağrı ve lokal seğirme cevabı tipiktir. FM'de ise kutanöz hiperemi ve deri katlama testi pozitifdir (Tablo 1) [59].

Tablo 1. FM ve MAS klinik özellikleri

	FİBROMİYALJİ	MİYOFASİYAL AĞRI SENDROMU
Cinsiyet	K/E: 4-9/1	K/E: 1
Ağrı dağılımı	Tüm vücut	Bölgesel
Tutukluk	Yaygın	Bölgesel
Yorgunluk	Sık	Nadir
Hassas nokta	+	-
Tetik nokta	-	+
Gergin bant	-	+
Refere ağrı	-	+
Sistemik özellik	+	-
Kas güçsüzlüğü	-	+
EHA kısıtlılığı	-	+
Prognoz	Tekrarlayıcı	İyileşme beklenir

EHA: Eklem hareket açıklığı

2.Kronik Yorgunluk Sendromu:

Kronik yorgunluk sendromu (KYS); en az 6 aydır olan, nedeni bilinmeyen yorgunluk ve ağrı, uyku bozukluğu ve psikiyatrik bozukluklar ile karakterize bir sendromdur. Tanı alan hastaların büyük çoğunluğunu 30-40 yaş arası kadınlar oluşturur [60]. Fukuda ve ark. [61], son 6 aydır var olan yorgunluğun eşlik ettiği en az 4 minör semptom varlığının tanı için gerekli olduğunu belirtmektedir. KYS tanısı için en az 6 aydır var olan, yeni başlayan, yatak istirahati ile geçmeyen yorgunluk yanı sıra aşağıda sıralanan minör bulguların en az dördünün pozitif olması gerekir:

- unutkanlık veya konsantrasyon bozukluğu,
- boyun ağrısı,
- adenopati,
- myalji,
- artralji,
- yeni ortaya çıkan baş ağrısı,
- dinlendirici olmayan uyku,
- egzersiz sonrası yorgunluk

FM ile karşılaştırıldığında saptanan benzerlikler, farklılıklardan fazladır. Bu nedenle hastaların çoğu her iki tanıyı da taşır. Ayırıcı tanıya yardımcı en önemli nokta FM’de dinlendirici uyku ile ilgili sorunların olması, KYS’de ise hastaların yeterli uyku uyuyamamalarıdır. Hastalar genellikle hastalık başlangıcında ateşle birlikte üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri tablodan söz ederler; yorgunluk, baş ağrısı ve boğazda şişlik tarif ederler. Eklemlerde fiziksel kısıtlılık ve kaslarda fonksiyonel bozukluk yoktur, ancak aşırı yorgunluktan dolayı günlerce yataktan kalkamadıkları olur [39].

3. Polimiyaljika romatika:

Polimiyaljika romatika (PMR) sistemik inflamatuvar bir sendromdur. Erken dönemde FM ile karıştırılabilir. Uzun süreli sabah tutukluğu ile beraber omuz proksimal ve kalça kuşağında ağrı ile karakterizedir. FM’ye benzer olarak halsizlik ve yorgunluk sıktır. Aktif EHA ağrıya sekonder kısıtlı olabilir. 50 yaşından önce nadiren görülür. Kadınları erkeklerden iki kat daha fazla etkiler. Çoğu hastada eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları

yüksektir. Periferik kanda IL-1 ve IL-6 üretiminin artması ile monosit aktivasyonu görülür. Yaygın ağrı, tutukluk, yorgunluk gibi PMR semptomları FM'ye benzemektedir. Ek olarak, PMR bilinmeyen antijen ile ilişkili sistemik inflamasyon bulguları gösterir. FM'nin tersine, PMR'de kortikosteroid tedavisi esastır [28].

4. Malignite

Yaygın kas iskelet ağrısı multip myelom, metastatik meme, akciğer ve prostat kanseri gibi malign hastalıklarda görülebilir. Lösemilerde olduğu gibi yaygın infiltrasyona bağlı olarak yaygın eklem ve eklem dışı ağrılar oluşabilir. Palpasyonla yaygın hassasiyet, uyku bozukluğu, yorgunluk ve egzersiz toleransında azalma görülebilir. Geceleri artan ağrı ile birlikte açıklanamayan kilo kaybı olduğunda malignite için dikkatli klinik muayene yapılmalıdır [62].

5-Osteomalazi:

Osteomalazide mineralizasyon eksikliği nedeniyle kemiğin gücü azalır. Sıklıkla vitamin D yetersizliği, fosfor eksikliği, kalsiyum eksikliği sonucu oluşur. Vitamin D eksikliği malabsorbsiyon, ultraviyole ışınlarına az maruz kalma ve beslenme yetersizliğine sekonder gelişebilir. Yaygın kemik ağrısı, hassasiyet, genel halsizlik ve yorgunluk bulguları olabilir. Tanı uygun biyokimyasal ve radyolojik incelemeler ile konur [36].

6- Hipotiroidi:

Hipotiroidi yorgunluk, kas güçsüzlüğü ve halsizliğe neden olur, FM'ye büyük benzerlik gösterir. Hastalar tiroid disfonksiyonunun klinik bulguları için muayene edilmeli ve şüphelenilirse hipotiroidiyi ekarte etmek için tiroid fonksiyon testleri istenmelidir. T3 ve T4 düzeyleri azalmış ve TSH ise artmıştır. Kas enzimleri yüksek bulunabilir [2].

7. Hiperparatiroidi:

Sinsi başlangıçlı ve özgün olmayan semptomlar görülebilir. Şüphelenilen hastalarda serum kalsiyum, alkalen fosfataz ve parathormon düzeyleri değerlendirilmelidir. Direk grafide yaygın osteoporoz ve özellikle subperiostal rezorpsiyon alanları ve erozyonlar görülür [62].

8. Diabet Mellitus:

Hastalarda letarji, özgün olmayan myalji, ağız kuruluğu, noktüri ile ilişkili uyku bozukluğu ve kilo artışı olduğunda insülin bağımlı olmayan diyabette ayırıcı tanıda düşünülmalıdır [62].

9. Kas hastalıkları:

İnflamatuvar miyopatiler kas güçsüzlüğü ve yorgunluk nedeni olabilir, ancak bu durum genellikle yaygın ağrı ile ilişkili değildir. Güçsüzlük, ay ya da haftalar içinde kademeli olarak başlar, proksimal kas gücü gerektiren aktivitelerde zorlanma giderek artar. Muayene sırasında, hastalarda güçsüzlük saptanır ve hastalar sandalyeden kalkmakta zorlanır. Laboratuvar bulgularında kreatin kinaz ve aldolaz gibi serum kas enzimleri yüksektir, elektromiyografi ve kas biyopsileri tanıda yardımcıdır [36].

10. Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik lupus eritematozus (SLE) çeşitli demografik ve klinik özelliklerinin örtüşmesi nedeniyle FM'yi taklit edebilir. Her iki hastalıkta genç kadınlarda görülme eğilimindedir. Yorgunluk SLE hastalarının % 50'den daha fazlasında görülür. Ayrıca her iki hastalıkta da artralji siktir. SLE artritinde şişlik, ısı artışı ve EHA'da azalma gibi inflamatuvar artrit klasik bulguları olmayabilir. SLE artriti erken dönemde tipik olarak erozyon ve deformite yapmaz, bu nedenle radyografi ile bu iki hastalık arasında ayırım mümkün olmayabilir. Antinükleer antikor (ANA) SLE için duyarlı fakat özgün olmayan bir testtir. ANA negatifliği SLE tanısını dışlamak için yardımcı olabilir, çünkü SLE'li hastaların % 95'inden daha fazlasında ANA (+)'tir. Ancak

ANA (+)'liği SLE göstergesi değildir, diğer romatizmal hastalıklar gibi başka hastalıklarda da pozitif olabilir. FM hastalarında %9 oranında ANA (+)'liği bildirilmiştir [63]. Dermatolojik, renal, kardiyak, nörolojik, pulmoner tutulum ya da SLE'nin diğer sistemik bulguları FM'de görülmez [64].

11. Romatoid Artrit

FM, hastaların ellerinde artralji şeklinde başlayabilir. Genç bayan hastalarda uzamış sabah tutukluğu, fonksiyonel bozukluk, parmaklarda parestezi, el ve parmaklarda subjektif ya da objektif şişlik olduğunda erken romatoid artrit (RA) dışlanmalıdır. FM artmış akut faz reaktanları ve IgM için seropozitif romatoid faktör ile ilişkili değildir [62].

RA'lı ve SLE'li hastaların %20-30'unda FM görülebilir, bu durum farklı tedavi yaklaşımlarını gerektirir, bu nedenle RA ve SLE hastaları FM açısından değerlendirilmelidir [21].

12. Spondiloartropatiler

Ankilozan spondilit (AS) zellikle erken dönemde FM ile karışabilir. Her iki hastalıkta gençlerde görülür. Uyku bozukluğu, yorgunluk, halsizlik gibi konstitusyonel semptomlar ve İBS her ikisinde de olabilir. FM ve AS ayırımında birkaç önemli nokta vardır; FM'nin tersine AS sıklıkla erkeklerde görülür. AS ile ilişkili ağrı sıklıkla belde ve inflamatuvar yapıdadır, sabah tutukluğu ve egzersiz ile rahatlama karakteristiktir. Ancak FM'de ağrı sabah tutukluğu ile mutlak ilişkili değildir ve istirahat sonrası kısa süreli olabilir. Farklılıklardan bir diğeri ağrının dağılımıdır. AS'te ağrı omurgadadır, periferal eklemlerde artrit ve entezit vardır. Ayrıca hastalarda üveit bulguları da olabilir. Karakteristik radyolojik bulguların saptanması ve anamnezin dikkatli alınması ayırıcı tanıda önemlidir [63].

13. Psikojenik ağrı

FM'nin fizik muayene bulguları arasında hassas nokta dışında bulgu olmaması ve hastaların tüm laboratuvar ve radyolojik tetkiklerinin normal olması, bu sendromu yeteri kadar iyi tanımayan doktorları psikolojik bozukluk düşüncesine yöneltir. Psikojenik ağrıdaki ağrı sinir ve kas sistemlerinin anatomisi ile uyumlu

değildir. Ağrının yeri belirsiz ve gezicidir, zaman içinde değişir. Semptomlar değişkendir, hastalar her türlü dokunmaya ani ve egzajere geri çekmelerle cevap verirler, belirgin hassas nokta yoktur. FM'de ise hassas noktalar tipiktir. Belirtiler iklim şartlarına göre değişim gösterir. Her ikisinde de uyku bozukluğu, yorgunluk ve normal aktivite düzeyinde azalma mevcuttur. Ayırıcı tanı ve tedavi için gerektiğinde psikiyatristlerle ortak çalışılmalıdır [65].

Diğer Klinik Durumlar

Şiddetli yorgunluk, uyku bozukluğu ve kognitif bozukluk varlığında, obstrüktif uyku apnesi ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tanıda polisomnografi yardımcıdır [66].

Periferik nöropatiler, karpal tünel sendromu gibi tuzak nöropatiler, multipl skleroz gibi nörolojik bozukluklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. FM'de EMG genellikle normaldir [64].

Viral enfeksiyonların seyrinde, hastalığın kendine özgü kliniği yanında, gerek yaygın ağrı, gerekse artrit görülebilir. Bu tablonun en önemli özelliği, üç hafta içinde kendiliğinden iyileşmesidir. FM ayırıcı tanısında sistemik enfeksiyonlar ve anemi de düşünülmelidir (Tablo 2)

Tablo 2. FM ayırıcı tanısı [64]

Hastalık	FM'den ayırıcı özellikler
Romatoid artrit	Eklem bulguları/deformiteler Akut faz reaktanlarında yükseklik
Sistemik lupus eritematoz	Döküntü Sistemik inflamasyon varlığı Eritrosit sedimentasyon hızında yükseklik ANA pozitifliği
Polimiyaljika romatika	Yaş>50, İnaktivite sonrası şiddetli tutukluk Eritrosit sedimentasyon hızında yükseklik
Miyozit, miyopati	Güçsüzlük Kas enzimlerinde yükseklik
Ankilozan spondilit	İnflamatuvar bel ağrısı Radyolojik bulgular Eritrosit sedimentasyon hızında yükseklik
Hipotiroidizm	Anormal tiroid fonksiyon testleri
Nöropati	Güçsüzlük Duyu kaybı Anormal EMG, sinir ileti hızı çalışmaları

2.1.10. Tedavi

FM hastalarında ağrının şiddetine, diğer semptomların varlığına ve fonksiyonel yetersizliğin derecesine bağlı olarak tedavi her hasta için bireyselleştirilmelidir. FM yönetimi ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif bozukluk, tutukluk ve duygu durum ya da anksiyete bozukluğu gibi FM'li hastalarda sık görülen semptomların tanı ve tedavisini içerir. Tedavide hastanın genel sağlık durumu ve fonksiyonunu düzeltmek için çaba sarfedilir [67].

Farmakolojik tedavi FM'li hastaların çoğunda tedavinin temelini oluşturmasına rağmen, nonfarmakolojik tedaviler özellikle egzersiz ve kognitif davranışsal tedavi FM'nin tedavisinde önemli bir yer tutar [68].

1. Hasta eğitimi

Tedavinin anahtar noktası öncelikle hastanın ve ailesinin FM açısından bilgilendirilmesidir. Hastanın yakınmalarının gerçek olduğu, hasta tarafından hayal edilip, onun tarafından oluşturulmadığı konusunda güvence verilmelidir. Hastalığın kronik olmasına rağmen, yaşamı tehdit etmediği, deformasyon ve kozmetik bir problem oluşturmadığı belirtilmelidir. Ağrının inflamatuvar hastalıklara veya yapısal hasara bağlı olmadığı, uygun egzersiz ve fizik tedavi programının yararlı olacağı belirtilmelidir. Hastaya daha sonra basit gevşeme teknikleri öğretilmeli ve stresin kronik ağrıyı uyarmadaki rolü üzerinde duran bilişsel davranışsal programa hastanın adaptasyonu sağlanmalıdır. Romatolojik hastalarda yaygın olarak incelenmiş iki inanç vardır. Bunlar; ğrenilmiş çaresizlik ve kendine yeterliliktir. Bu inançlar, hastanın ağrı ve diğer semptomlarını azaltma veya onlara adapte olmak için esitli başa çıkma stratejilerini etkili biçimde kullanma yeteneğini etkileyebilmektedir [69].

2. Bilişsel-davranışsal tedavi

Bilişsel davranış tedavisi, ilke olarak, FM ile başa çıkma ve FM ile ilgili düşüncelerinin değiştirilmesine yardımcı olmayı amaçlar. Bilişsel davranış tedavisi, relaksasyon girişimleri, sağlıklı davranış paternlerinin güçlendirilmesi, kişilerin ağrı semptomlarını kontrol etme konusundaki uygun olmayan inançlarının düzeltilmesi gibi esitli tedavi yaklaşımlarını kapsamaktadır. Davranışsal tedavide hastaların düşünce, duygu, davranış ve fizyolojik yanıtlarını değiştirebileceği ve kontrol edebileceği kabul edilir [70].

3. İlaç tedavisi

Trisiklik antidepressan ilaçlardan (TCA) amitriptilin, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitör etkisi nedeniyle FM'de ilk kullanılan ilaçtır. Bu nöropeptidlerin sinaptik konsantrasyon miktarının artmasına yol açar. Siklobenzapirin farmakolojik, yan etki ve etkinlik açısından amitriptiline benzer etki gösteren kas gevşetici bir ilaçtır. FM'de 10-40 mg/g dozunda kullanılır. Daha çok uyku bozukluğunu düzeltir, ağrı üzerine etkisi zayıftır [71]. Amitriptilinin, FM'de, depresyonda kullanılan dozlardan çok daha düşük dozlarda (10-50 mg/g) etkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçlar kas spazmını azaltır, non-REM uykusunu düzeltir ve serotonin düzeylerini artırır. Ayrıca santral analjezik etkileri vardır. TCA'nın FM'deki etkinliği depresyon üzerine olan etkileri nedeniyle değildir. Çünkü FM tedavisinde depresyon için kullanılan dozlardan çok daha düşük dozlarda etkili olmaktadır. İyileşme hızlı olup, etkinliği 2-4 hafta boyunca daha belirgindir. Amitriptilin, gece yatarken 10-50 mg/g dozunda önerilir. Doz, geekli olursa ikinci haftadan sonra artırılabilir. Doz artışı 2 haftalık aralarla 5 mg olacak şekilde yapılır. Eğer tedavi başarılı olursa birkaç ay boyunca tedaviye devam edilir. Tedaviye yanıt yeterli bulunmaz ise 4-6 haftalık bir süreden sonra kesilebilir ve kombine tedavilere geçilebilir [72]. TCA kullanımında antikolinergik, antiadrenergik ve antihistaminik etkilerden kaynaklanan sedasyon, konstipasyon ve kardiyovasküler sorunlar hasta uyumunu azaltır ve uzun süreli kullanımını kısıtlar [71].

FM'de etkinliği değerlendirilen diğer antidepressan grubu fluoksatin, sitaloprom ve paroksetin gibi selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ)'dir. Genellikle SSGİ grubu ilaçlar FM'de duygu durum bozukluğu ya da yorgunluk gibi klinik bulgular için yararlı olabilmelerine rağmen ağrı üzerine TCA ya da daha yeni serotonin-norepinefrin geri alım inhibitör (SNGİ) grubu ilaçlardan daha az etkili oldukları kabul edilir [71].

Serotonergik ve noradrenergik özelliklerin bir arada bulunduğu yeni SNGİ'nin FM tedavisinde yararlı etkileri gözlenmiştir. Bu ilaçların nöroreseptör seçiciliği daha fazladır, potansiyel olarak daha güçlüdür ve eski TCA'lara göre daha iyi tolere edilir. Venlafaksin, duloksetin ve milnasipran' bu gruptaki ilaçlara örnek olarak verilebilir. Venlafaksin, diğer SNGİ'lerinin aksine, düşük dozda seçici olarak serotonin geri

alımını, yüksek dozlarda serotonin ve norepinefrinin her ikisinin geri alımını inhibe eder [73].

Antiepileptik ilaçlardan pregabalin ve gabapentin FM tedavisinde etkin bulunmuştur [74]. Sedatif hipnotik ilaçlar zolpidam ve zopiklon FM hastalarında kullanılmıştır. Bu ilaçların uyku üzerine etkili, ağrıya etkisiz oldukları belirtilmiştir. Yararlı ek tedavi ilaçları olarak düşünülür. Opioidlerin bağımlılık potansiyeli, yan etki profili ve opioidle indüklenen hiperaljezi nedeniyle FM hastalarında rutin kullanımları önerilmemektedir [71].

Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (SOAİİ) FM'de tek başına kullanıldığında etkisizdir. Ancak TCA ile kombine edildiğinde ağrıyı azaltmada etkili olabilir. SOAİİ, osteoartrit gibi komorbiditelerde periferik ağrı yollarını düzenlemede yararlı olabilir. Komorbid hastalıkların tedavisinde kullanımı uygundur, hastaların genel semptom yükünü azaltabilir.

FM'de kortikosteroid kullanımı değerlendirilmiş, yararlı etkileri gösterilememiştir. Romatoid artrit ya da SLE gibi inflamatuvar hastalıkların birlikte olduğu durumlarda inflamasyonla indüklenen ağrıyı azaltmak için yardımcı olabilirler [71].

Tropisetron analjezik etkisi olan serotonin 5-HT₃ reseptör antagonistidir, P maddesinin salınımını azaltır. FM hastalarında etkinliği gösterilmiştir [70]. Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri, serotonin, norepinefrin gibi monoaminleri oksidatif yolla yıkan bir enzimdir. Selektif monoaminooksidaz inhibitörü olan moklobemid FM'li hastalarda ağrıyı azaltmakta etkili bulunurken, uyku kalitesi üzerine negatif etkileri nedeniyle FM'de kullanımı sınırlıdır [40]

4. Egzersiz

FM'de tedavi modalitesi olarak egzersiz uygulamalarında amaç; ağrı ve yorgunluk gibi semptomlar nedeniyle oluşan sedanter yaşamı engellemektir. Fiziksel aktivite eksikliği sonucu FM semptomları kötüleşebilir. Aerobik egzersiz programları ile aerobik kapasite, ağrı ve fiziksel fonksiyonlarda belirgin değişiklikler saptanmıştır. FM izleminde aerobik egzersizle, mikrotravmaya direnç sağlanır. Kuvvet, dayanıklılık, esneklik artar. Genel aktivite düzeyi yükselir. Sonuç olarak ağrının etkisi hafifletilir. Bunun nedeni, aerobik egzersizlerin beta-endorfin, prolaktin

ve büyüme hormon salınımını artırması ve bu hormonların ağrının azalmasını sağlamasıdır [75]. Gevşeme egzersizleri, germe egzersizleri, kardiovasküler kondüsyon programı, yürüme, yüzme ve bisiklete binme gibi egzersizlerin yararlı olduğu bildirilmektedir [76].

5. Diğer tedaviler

FM tedavisinde, masaj, relaksasyon, geri bildirim, hidroterapi, akupunktur ve manyetik alan tedavisinin etkili olduğuna dair veriler vardır [77].

2.1.11. Prognoz

FM'nin prognozu büyük ölçüde bireysel semptomların devamlılığına bağlıdır. Spektrumun bir ucunu FM ya da kronik yaygın ağrılı bireyler oluşturur, tek ilaç ya da düşük dereceli egzersiz programına yanıt verebilir. Spektrumun diğer ucunu oluşturan FM hastalarının semptomları oldukça ağırdır; bunda sosyal desteğin az olması, hastalıkları üzerine kontrol eksikliği ve sıkıntı düzeyinin yüksek olması kısmen etkilidir. Tüm hastalarda yakınma ve eşlik eden durumlara göre tedavi programları bireyselleştirilmelidir [74].

Bir çalışmada semptom süresinin 7 yılın üstünde ve sürekli olduğu bulunmuştur. Ancak, popülasyon çalışmalarında FM sınıflama kriterlerini karşılayan hastaların çoğunda romatoloji kliniklerinde görülen hastalara kıyasla daha hafif şiddette semptomlar olduğu ve zamanla iyileşme oranının yüksek olduğu bildirilmiştir. FM özellikleri değişken olduğu için doğal seyir bilinmemektedir [78]

2.2. Hepatit C

2.2.1. Tanım

HCV, Filaviviridae ailesi, Hepacivirüs cinsi içerisinde yer alan zarflı bir RNA virüsüdür. İlk kez 1989 yılında klonlanarak tanımlanmıştır. Bu tarihten önce hastalığa non-A non-B viral hepatit adı verilmiştir. Viral genom pozitif sarmalıdır. HCV hepatosit dışında, periferik kanda mononükleer hücrelerde de bulunabilir ve bu hücrelerde replike olabilir. HCV genomu önemli ölçüde değişiklik gösterir. En az 6 majör genotip (1'den 6'ya) ve 100'den fazla subtip (1a, 1b, 2a ve 2b en sık)

bulunmaktadır. Genotiplerin coğrafi dağılımları farklıdır. Türkiye’de en sık görülen, genotip tip 1b enfeksiyonudur [79]

2.2.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) verilerine göre dünyada HCV ile enfekte 180 milyon olgu bildirilmiştir. Her yıl yaklaşık 3-4 milyon yeni olgu saptanmaktadır [80]. Türkiye’de HCV prevalansı % 1-1.9 arasında belirlenmiştir [81].

2.2.3. Bulaş Yolları ve Risk Faktörleri

HCV bulaşması en belirgin şekilde ya büyük miktarda ya da tekrarlayan perkütan temaslar sonucunda (örneğin; infekte donörden kan transfüzyonu ya da organ transplantasyonu veya intravenöz (İV) uyuşturucu kullanımı ile) gerçekleşir. Yalnızca bir kez perkütan temas (kaza ile iğne batması) ile veya kan veya diğer vücut sıvılarına mukoza teması (infekte anneden bebeğe geçiş veya infekte partnerle cinsel ilişki) sonucu HCV daha az oranda bulaşır. HCV ile ilişkili başlıca risk faktörleri:

- kan ve kan ürünleri transfüzyonu,
- infekte donörden solid organ transfüzyonu,
- İV uyuşturucu kullanımı,
- güvenli olmayan enjeksiyonlar,
- iğne batması gibi mesleki perkütan temaslar,
- infekte anneden bebeğine bulaş,
- infekte partnerle ve çoklu partnerle cinsel ilişki.

Bunlar arasında en önemlileri; taraması yapılmayan donörden kan transfüzyonu, İV uyuşturucu kullanımı ve güvenli olmayan terapötik enjeksiyondur. Gelişmiş ülkelerde son birkaç dekad boyunca yeni HCV enfeksiyonlarının başlıca kaynağı İV uyuşturucu kullanımıdır. Gelişmekte olan ülkelerde ise güvenli olmayan terapötik enjeksiyonların ve transfüzyonun başlıca geçiş yolu olduğu tahmin edilmektedir [81].

2.2.4. Patogenez

Akut ve kronik HCV enfeksiyonunda ortaya çıkan doku hasarından sorumlu mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. HCV, konak hücreleri için sitopatik etkili değildir. İmmün sistem, ortaya çıkan karaciğer hasarında önemli role sahiptir. HCV ile infekte konakta doğal ve edinilmiş immünite ortaya çıksa da virüsü ortadan kaldırmaya yetmez. HCV konağa girdikten sonra replikasyona devam eder ve kronik hastalıkta gözlenen düzeylere kısa sürede ulaşır. Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemindeki problemler nedeni ile virüs kontrol altına alınamaz ve kronik hepatit gelişir [82].

2.2.5. Klinik

HCV enfeksiyonunun doğal seyri son derece farklıdır. Virus ile teması takiben olguların % 15-45'inde spontan iyileşme gözlenirken, % 55-85'inde kronik hepatit gelişmektedir [83]. Beyaz ırk, genç yaşta enfeksiyona maruz kalma, kadın cinsiyet, akut enfeksiyon süresince sarılık gelişmemesi kronikleşme oranının düşük olması ile ilgili faktörlerdir. İmmünolojik yetmezliği olanlarda HCV enfeksiyonunun kronikleşme oranı fazladır. Çocuklarda ve adölesan dönemde enfeksiyonun spontan iyileşme oranı yaklaşık % 40-45'tir. Erişkinlerde ise virusun kaybolma oranı son derece düşüktür ve 20 yıl veya daha uzun sürede hastalığın siroza ilerleme oranı %20-30'dur [84]. Olguların % 70- 80'inde enfeksiyon asemptomatiktir, bu nedenle tanı koymak zordur. Hafif semptomlar ve anikterik seyreden bu akut hastalık formu genellikle karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk veya serolojik testlerle tanımlanabilmektedir. Semptomatik olgularda iştahsızlık, halsizlik, bulantı kusma, kas ve eklem ağrıları, sağ üst kadranda hassasiyet gibi özgül olmayan bulgular ve sonrasında sarılık görülür. Akut HCV enfeksiyonunda karaciğer enzim düzeyleri akut hepatit A ve B'ye göre daha düşüktür. Serum ALT düzeyi genellikle normalin 3 katını aşmaz ve karakteristik olarak dalgalı seyir gösterir [83].

HCV, hepatotropik ve lenfotropik bir virüstur, hepatik-ekstrahepatik bozukluklara neden olabilir, karaciğeri daha fazla etkilemekle birlikte; hematolojik, renal, dermatolojik, romatolojik ve otoimmün hastalıklara da neden olur. HCV ile ilişkili romatolojik bulgular; artralji, miyalji, artrit, vaskülit, sikka semptomları, miks

kriyoglobülinemi ve FM'dir. SLE, Sjögren ve antifosfolipid antikor sendromu gibi diğer otoimmün hastalıklar ve HCV enfeksiyonu arasında da ilişki bildirilmiştir [85].

2.2.6. Tanı

Serolojik testler: Kronik HCV enfeksiyonunun tanısında bugün için en pratik yöntem kanda ELISA ile anti-HCV antikorlarının belirlenmesidir. Oluşan antikorlar immüniteyi değil, HCV enfeksiyonunu gösterir. 3.kuşak ELISA testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir. Virüs alındıktan 4-10 hafta sonra kanda virüs antikorları saptanabilir. İmmünsüprese kişilerde, HIV enfeksiyonu olanlarda, hemodiyaliz hastalarında antikor saptanamayabilir. Tedavi olan ya da olmayan hastalarda tedaviye cevap ne olursa olsun anti-HCV antikorları kaybolmaz. Bu nedenle test tekrarına gerek yoktur [86].

Moleküler testler: HCV-RNA tayini kronik HCV enfeksiyonunun tanısında en duyarlı yöntemdir. Karaciğer fonksiyon testleri normal olan asemptomatik taşıyıcılarda HCV-RNA pozitif bulunabilmektedir. HCV-RNA pozitifliğinin gösterilmesi, HCV enfeksiyonunu göstermede oldukça güvenilir bir yoldur. Viral yük hastalığın şiddetini ve prognozu göstermede güvenli bir belirleyici değildir. Viral yükün bilinmesi tedaviye cevabın izlenmesinde yararlıdır. Tedavinin 12nci haftasından sonra viral yükte 2 log'dan fazla düşme yoksa kalıcı viral yanıt çok düşüktür ve tedavinin sonlandırılması önerilir [86]

2.2.7. Tedavi

Kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde ana hedef kalıcı HCV eradikasyonu (antiviral tedavinin bitiminden sonraki 6. ayda HCV- RNA negatifliği), siroz, hepatosellüler karsinom ve transplantasyonu gerektirecek dekompanse karaciğer hastalığına progresyonu önlemektir. İlk kez 1990 yılında interferon (IFN) monoterapisi ile başlanan tedavilerden sonra, 1998 yılında IFN ve ribavirin kombine tedavisinde yanıt daha iyi bulunarak kombinasyon tedavisine geçilmiştir. Günümüzde kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde IFN ve ribavirin kombinasyonu standart tedavi olarak uygulanmaktadır [87]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ndeki izlemlerinde Kasım 2009 - Ağustos 2010 tarihleri arasında HCV pozitifliği saptanan 18-65 yaş arası 60 hasta ve bilinen kronik hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet uyumlu 60 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. FM grubu Amerikan Romatoloji Koleji 1990 sınıflama kriterlerine göre belirlendi [54].

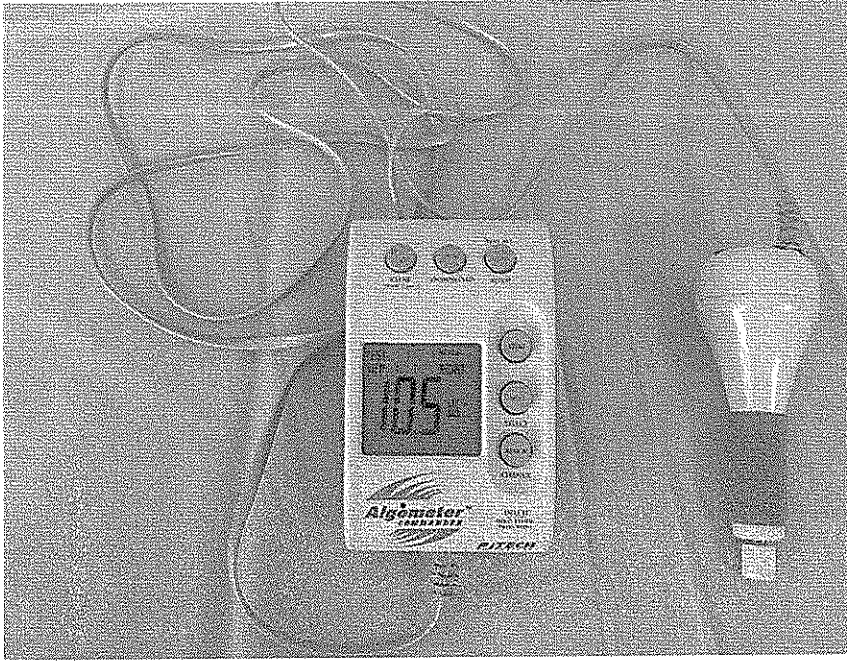
Dışlanma kriterleri;

- 1- Bilinen sistemik ve romatizmal hastalığı olanlar
- 2- İnterferon tedavisi başlanmış olan hastalar
- 3- İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve hepatit B virüsü enfeksiyonu olan hastalar

Çalışma protokolü Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Cerrahi İlaç Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.2. Çalışma protokolü

Tüm hastaların yaşları, meslekleri, eşlik eden yakınmaları, ağrının süresi, ağrı sıklığı kaydedildi. Eklem muayenesi, hassas nokta sayısı, total miyaljik skor ile diğer tanıları dışlamaya yönelik muayeneler (eklem hareket açıklığı ölçümü, lomber schober testi, faber testi, göğüs ekspansiyonu, çene-göğüs mesafesi, oksiput duvar mesafesi ve intermalleolar mesafe) aynı hekim (NI) tarafından değerlendirildi. Ağrının değerlendirilmesinde vizüel analog skala (VAS) kullanıldı. Ağrı eşik değeri algometre ile değerlendirildi. Bu çalışmada kullanılan basınç algometre (JTECH, Commander™) basıncı kilogram (kg) ve libre (Lb) olarak ölçebilen bir kadrana bağlı, ucunda 1 cm çapında yuvarlak lastik bir diskten oluşmaktadır. Uygulayıcı kadrandan tutarak belirlenen noktalara basınç uygulayabilmektedir. Değerlendirmelerde hastanın uygulanan basınç ile ağrı hissettiği ilk anda algometre vücuttan uzaklaştırıldı ve göstergedeki değer kaydedildi. Ölçümler üç kez tekrarlanarak ortalama değer alındı. Algometrik ölçümler dominant ve nondominat taraf olmak üzere, başparmak tırnağı, 1. karpometakarpal eklem üzeri ve kol 1/3 proksimaline uygulandı.



Şekil 2. Algometre

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Fibroiyalji Etki Anketi (FEA) her iki grup tarafından dolduruldu. BDÖ 1967 yılında Beck tarafından geliştirilmiştir. Toplam 21 sorudan oluşan bu ölçek, hastanın somatik, affektif, kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesine dayanır. Anket şeklinde düzenlenmiş olup hastaların ankette kendilerine uygun cümleleri seçmeleri istenir. Her madde 4 cümleden oluşur. Bu cümleler nötral durumdan (0 puan), en ağır duruma (3 puan) göre sıralanmıştır. En yüksek puan 63'dür [88]. FEA, Burchardt ve arkadaşları tarafından FM hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiştir [89]. Fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı özelliği ölçer. Kendini iyi hissetme özelliği hariç, düşük skorlar iyileşmeyi veya hastalıktan daha az etkilenildiğini gösterir. FEA hasta tarafından doldurulur ve tamamlanması yaklaşık 5 dakika sürer. FEA'nın Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmıştır [90].

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS v15.0 (deneme versiyonu) ve EpiInfo programları kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklere ek olarak, gruplar arası kıyaslamalarda MannWhitney-U testi ve Ki-kare testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 120 birey dahil edildi. Bunlardan HCV enfeksiyonu saptanan 60 hasta Grup I' i oluştururken, yaş ve cinsiyet uyumlu 60 birey kontrol grubu (Grup II) olarak belirlendi. Her iki grubun %31.7'si erkek (n=32), %68.3'ü kadın (n=82) idi. Çalışma grubunun mesleki bilgileri tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 3. Çalışmaya katılan bireylerin mesleki dağılımı

	Grup I		Grup II	
	n	%	n	%
Memur	1	1.7	8	13.3
İşçi	-	-	4	6.7
Serbest meslek	3	5.0	2	3.3
Çiftçi	7	11.7	1	1.7
Emekli	9	15.0	12	20.0
Ev hanımı	40	66.7	33	55.0

Grup I'deki bireylerin yaş ortalaması 52.82 ± 8.88 yıl, Grup II' deki bireylerin yaş ortalaması 51.07 ± 7.90 yıl idi. Amerikan Romatoloji Koleji Sınıflama Kriterleri'ne göre Grup I'de 14 (%23.33) hastada, Grup II' de 4 (%6.67) bireyde FM saptandı. Grup I'de FN saptanan 14 hastanın 13'ü kadın iken Grup II'de FM'li hastaların tamamı kadın idi. FM görülme sıklığı HCV enfeksiyonu olan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p= 0.011$). Gruplar arasında hassas nokta sayısı açısından fark olup olmadığı incelendiğinde Grup I'de hassas nokta sayısının Grup II'ye kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p=0.001$). Medyan hassas nokta sayısı HCV enfeksiyonu olan hastalarda 6, kontrol grubunda 4 idi.

Gruplar arasında total miyaljik skor, FEA skoru, BDÖ skoru, algometre skorları ve VAS skoru da anlamlı farklılık gösteriyordu (Tablo 2). FM saptanan kadınlar ile her iki gruptaki kadın katılımcılar hassas nokta sayısı, FEA skoru, BDÖ skoru, algometre skorları ve VAS skoru açısından kıyaslandığında bu farkın korunduğu saptandı. Ayrıca HCV enfeksiyonu olan ve FM saptanan hastalarda saptanmayanlara kıyasla daha yüksek VAS ve daha düşük algometre skorları saptandı.

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen grupların bazı özellikleri

	Grup I	Grup II	p
Yaş (yıl)	52.82±8.88	51.07±7.90	0.179
Hassas nokta sayısı	7.48±4.16	5.23±3.09	0.001
Total miyaljik skor	10.83±8.23	5.98±3.97	0.000
FEA skoru	29.39±20.59	10.64±10.07	0.000
BDÖ skoru	15.07±7.24	7.13±5.09	0.000
VAS	2.98±3.20	0.88±1.89	0.000
Algometre skoru (dominant taraf, lb/cm ²)	15.18±3.27	17.30±2.91	0.000
Algometre skoru (dominant olmayan taraf, lb/cm ²)	15.33±4.27	16.65±2.87	0.012

VAS: Vizüel analog skala

FEA: Fibromiyalji Etki Anketi

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

Değerler ort±SD olarak verilmiştir

FM' ye eşlik edebilen yakınma ve durumların çalışma grubunda görülme sıklığı tablo 3'de verilmiştir. Yorgunluk, uyku bozukluğu yakınması, sabah yorgunluğu, tutukluk, uyuşma ve şişlik hissi grup I' de daha fazla bildirildi. İBS açısından iki grup arasında fark saptanmaz iken, anksiyete ve depresyon ile ilgili yakınmalar HCV enfeksiyonu olan grupta daha fazla idi.

Tablo 5. FM'ye eşlik eden durumların gruplara göre dağılımı

	Grup I		Grup II		p
	n	%	n	%	
Yorgunluk	44	73.3	8	13.3	0.000
Uyku Bozukluğu	33	55.0	16	26.7	0.002
Sabah yorgunluğu	28	46.7	10	16.7	0.000
Baş ağrısı	26	43.3	20	33.3	0.260
Uyuşma hissi	21	35.0	11	18.3	0.039
Göz kuruluğu/ağız kuruluğu	17	28.3	6	10.0	0.011
Tutukluk	9	15.0	1	1.7	0.008
Konsantrasyon güçlüğü	8	13.3	7	11.7	0.783
Şişlik hissi	7	11.7	1	1.7	0.034
Dismenore	6	10.0	4	6.7	0.839
Disüri	10	16.7	1	1.7	0.004
İBS	5	8.3	6	10.0	0.752
Anksiyete	46	76.7	28	46.7	0.001
Depresyon	37	61.7	18	30.0	0.000

HCV RNA pozitif ve negatif hastalar kıyaslandığında FM görülme sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda HCV enfeksiyonu olan hastaların %23.33'ünde, kontrol grubunun ise % 6.67'sinde FM saptandı. Diğer çalışmalardan farklı olarak, devam eden viral replikasyonun semptomatoloji üzerine olası etkisini değerlendirmek amacıyla PCR (+) ve PCR (-) hastalar çalışmaya dahil edildi. Ancak FM görülme sıklığı açısından fark saptanmadı.

HCV basit karaciğer enfeksiyon ajanından daha çok etkiye sahiptir. Virüs çeşitli otoimmün-romatizmal hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır. Bu nedenle ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. HCV enfeksiyonu daha çok karaciğeri etkiler ve birçok dermatolojik, hematolojik, endokrinolojik, respiratuvar, romatizmal ve otoimmün sendromlara neden olabilir [91]. Artrit, artralji, miyalji, Raynaud fenomeni (RF), miks kriyoglobülinemi, küçük-orta damar vaskülit, sikka sendromu, glomerulonefrit, liken planus, B hücreli lenfoma, pulmoner semptomlar, hipokomplemanemi ve porfiri kütanöz tarda gibi bazı otoimmün ve romatizmal hastalıklar HCV enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur [92]. Hepatotropik olmasının yanı sıra aynı zamanda lenfotropik bir virüstür, özellikle B lenfositleri etkiler. Stefano ve arkadaşları [93] tarafından bildirilen çalışmada, kronik HCV enfeksiyonunda ekstrahepatik bulguların gelişimi için kadın cinsiyet risk faktörlerinden biri olarak gösterilmiştir.

HCV enfeksiyonu ekstrahepatik immünolojik bozukluklar, psikiyatrik bozukluklar ve algılama değişiklikleri (içselleştirilmiş utanç, antisosyalite) gibi bir dizi bulgular ile de ilişkilidir. IFN tedavisi birçok psikiyatrik (depresyon, anksiyete gibi) ve fiziksel yan etkilerin (ağrı, yorgunluk vb.) nedenidir, HCV'li hastaların zaten azalmış olan yaşam kalitesini daha da kötüleştirir [94].

FM etiopatogeneğinde çevresel ve genetik faktörler rol oynamaktadır. Travma, stres ve enfeksiyon FM'nin tetikleyici faktörleridir [95]. FM ile HCV enfeksiyonu arasındaki ilişki bazı mekanizmalar ile açıklanabilir. Bu mekanizmalar; dokunun direkt virüs ile enfekte olması, enfeksiyon esnasında salınan inflamatuvar mediatörlerin FM'yi tetiklemesi ve düşük IGF-1 düzeyidir [96]. HCV enfeksiyonları karaciğer dışı tutulumlarını immün mekanizmalar yolu ile de yapmaktadırlar [97]. IL-6, IL-8 gibi lokal ve sistemik sitokin üretimi enfeksiyonun oluşumunda ve

ilerlemesinde rol oynamaktadır. FM hastalarında da sempatik ağrıda rol alan IL-8, hiperaljezi, depresyon ve yorgunluğu tetikleyen IL-6 gibi sitokinlerin etiyopatogeneizde rol aldığı bildirilmiştir [32]. Viral enfeksiyon sonucu ortaya çıkan inflamasyon FM gelişimine neden olan biyokimyasal olaylar zincirini başlatabilir. Ancak bugüne kadarki kanıtlar göz önüne alındığında, ekstahepatik bulgu olarak FM'nin immün mekanizmalar ya da karaciğer hasarı ile ilişkisi tam belli değildir. Örneğin, bazı çalışmalarda ileri HCV karaciğer hastalığı olan hastalarda daha yüksek oranda FM gösterilirken [96, 98], diğer çalışmalarda FM semptomları ve karaciğer tutulumunun şiddeti, enfeksiyonun alınma yolu ya da tedavi durumu arasında bir ilişki gösterilememiştir [96]. Ayrıca, karaciğer enzimlerinde değişiklikler olmadan da FM ve HCV birlikteliği gösterilmiştir [99]. FM ve HCV enfeksiyonu arasındaki ilişki ile ilgili bir başka spekülasyon IGF-1 ile ilgilidir. FM'de IGF-1 düzeyi düşük bulunmuştur [98]. Dolaşımdaki IGF-1'in çoğunluğu BH'na yanıt olarak karaciğer tarafından üretilir. Kronik hepatit nedeniyle karaciğer hasarı, IGF-1 eksikliğine neden olur. Bu durumun FM ile hepatit birlikteliğinde rol alabileceği düşünülmektedir [96]. Öte yandan, Goldenberg [100] enfeksiyonun, FM gelişimine yol açan uyumsuz davranış paternini destekleyen stresörlerden biri olduğunu belirtmiştir. Kronik enfeksiyonların anksiyete, stres, uyku bozukluğu ve fiziksel kondüsyon eksikliğine neden olduğunu öne sürmüştür. Bu faktörler FM görünümüne katkıda bulunan nöroendokrin anormalliklere neden olabilir. Ayrıca psikolojik sıkıntının ağrı ve FM genel morbiditesinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. HCV enfeksiyonu hastanın psikolojik durumunu olumsuz etkileyebilen kronik bir hastalıktır ve düşük ağrı eşiği FM gelişiminde önemlidir. FM patolojisinde stres önemli bir etken olarak sorumlu olmakla beraber, HCV enfeksiyonunda tek başına stresin FM'ye neden olup olmayacağı belirsizdir. Aslında, bir çalışmada FM tanılı hastaların yarısından daha fazlasının HCV enfeksiyonu geçirdiklerini bilmedikleri saptanmıştır [99]. Bu bulgu ile stres hipotezinin FM gelişiminde etkisinin tek başına mümkün olmadığı öne sürülmektedir.

FM'de en önemli ve karakteristik fizik muayene bulgusu, dijital palpasyonla saptanan hassas noktaların varlığıdır [54]. Çalışmalarda FM'li hastalarda hassas nokta ve kontrol noktalarında azalmış ağrı eşiği bildirilmiştir [101-102]. Tekrarlayan termal uyarılardan sonra ağrı algulama seviyeleri daha yüksektir ve temporal

sumasyona işaret eder, bu durum hastalarda anormal ağrı modülasyon hipotezini desteklemektedir [23]. 1994 yılında Lautenbacher ve arkadaşları [103] 26 FM'li ve benzer yaş grubundan 26 sağlıklı kadın olgu üzerinde yaptıkları bir çalışmada, algometre ile bir hassas nokta (trapez kası) ve bir kontrol noktasından (ön kol distalinden) ölçüm yapmışlar ve FM'li olgularda ağrı eşik değerini düşük bulmuşlardır. Maquet ve arkadaşları [104] yaptıkları çalışmada FM ve sağlıklı kontrol grubunda 18 hassas noktayı algometre ile değerlendirmişlerdir. FM grubundaki tüm ölçümleri daha düşük bulmuşlardır. Çalışmamızda HCV enfeksiyonlu hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek VAS, daha düşük algometre skorları bulunmuştur. Ayrıca HCV enfeksiyonu olan ve FM saptanan hastalarda saptanmayanlara kıyasla daha düşük skorlar saptanmıştır.

Literatürde HCV enfeksiyonu ile FM arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Buskila ve arkadaşları [98] HCV enfeksiyonu olan 90 hasta, 128 anti HCV negatif sağlıklı kontrol grubu ve HCV ilişkisiz siroz tanısı olan 32 hastada FM prevalansını araştırmışlardır. HCV'li hastaların %16'sında, HCV ilişkisiz siroz hastalarının %3'ünde FM bulunurken, sağlıklı kontrol grubunun hiç birinde FM saptanmamıştır. Hassas nokta sayıları HCV hastalarında kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Hepatit C enfeksiyonu olup FM eşlik eden hastaların hassas nokta sayı ortalaması, uyku bozukluğu, baş ağrısı ve parestezi semptomlarını FM eşlik etmeyenlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Mevcut bazı çalışmalarda HCV hastalarında algometre ile değerlendirilen ağrı eşik değerleri düşük bulunmuştur. Kozanoğlu ve arkadaşlarının [105] yaptığı bir çalışmada FM sıklığı HCV enfeksiyonu olan grupta %18.9, kontrol grubunda ise %5.3 tespit edilmiştir. Ortalama hassas nokta sayısı, ağrı şiddeti, VAS skoru, uyku bozukluğu, tutukluk, parestezi ve yorgunluk semptomları HCV enfeksiyonu olan grupta yüksek bulunmuştur. HCV enfeksiyonuna FM'nin eşlik ettiği hastalarda ortalama hassas nokta sayısı ve parestezi semptomu FM'nin eşlik etmediği hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca, ortalama hassas nokta sayısı ve ağrı şiddet skorları HCV'li FM hastalarında, kontrol grubundaki FM hastalarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Rivera ve arkadaşları [99] ise HCV enfeksiyonu olan hastalarda %10, kontrol grubunda ise %1,7 oranında FM bildirmişlerdir. Mohammed ve arkadaşları [106] kontrol grubu olmadan yaptıkları bir çalışmada

HCV'li hastalarda FM prevalansını %1.9 bulurken, Soyupek ve arkadaşları [107] ise HCV hastalarında %47.5, kontrol grubunda ise %4.54 oranında FM tespit etmişlerdir. Ortalama hassas nokta sayısı, baş ağrısı, sabah yorgunluğu, parestezi ve uyku bozukluğu HCV hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu olmadan yapılan başka bir çalışmada [108] HCV'li 56 hastada FM sıklığı %10 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Goulding ve arkadaşları [109] tarafından PCR (+) ve PCR (-), anti-HCV (+) hastaları değerlendirdikleri çalışmada FM prevalansı %5, HCV PCR (+) hastalarda FM prevalansı %7.9 olarak bulunmuştur. PCR (+) grup ve PCR (-) grup arasında hassas nokta, anksiyete ya da depresyon skorlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

FM'li olgularda HCV enfeksiyon prevalansı ile ilgili çalışmalarda ise farklı sonuçlar bildirilmiştir. Rivera ve arkadaşları [99] 112 FM hastasında %15.2, romatoid artritli kontrol grubunda %5.3 oranında anti-HCV antikoru saptarken, Narveaz ve arkadaşları [110] HCV enfeksiyonu prevalansını, genel popülasyon ile FM hastalarında prospektif olarak karşılaştırdıklarında, 115 FM hastasının sadece 3'ünde (%2.6) HCV enfeksiyonu saptamış ve bu oranın genel popülasyondaki orandan farklılık göstermediğini bildirmişlerdir. Bu farklı sonuçlar lokal coğrafi dağılım ya da metodolojik farklılıklar nedeniyle olabilir. Ancak, her iki çalışmanın farklı yıllarda olsa da, aynı ülkede (İspanya) gerçekleştirilmiş olması önemlidir. Wittrup ve arkadaşları [111] FM tanısı olan 39 hastada anti HCV antikor ve HBsAg'yi değerlendirdikleri çalışmalarında, bu serolojik belirleyicilerin tüm hastalarda negatif olduğunu göstermişlerdir. Çalışmanın sonucunda FM semptomlarının belli bir enfeksiyonun doğrudan etkisi yerine, sıklıkla olası enfeksiyonlara hastanın reaksiyonu ile ilgili açıklanabileceği düşünülmüştür. Palazzi ve arkadaşları [92] FM'li İtalyan hastalarda HCV enfeksiyon prevalansını değerlendirdikleri çalışmada, anti-HCV antikoları FM'li hastalarda %4.6, kontrol grubunda % 3.3 olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Viral enfeksiyon ve kronik karaciğer hastalığı nedeniyle immün sistem değişiklikleri yorgunluk ve depresyona neden olabilir. Sitokinlerin sinir sistemi üzerine doğrudan etkisi alternatif bir mekanizmadır. Bazı çalışmalar da, hepatit B virüsü (HBV) ve HCV enfeksiyonu olan hastalarda özellikle IL-1, IL-6 ve TNF gibi proinflatuar sitokinlerin üretiminin arttığı belirtilmiştir [112-113]. Özellikle, bu

çalışmalarda artmış proinflamatuvar sitokin serum düzeyleri ve karaciğer tarafından artmış sitokin üretimi saptanmıştır. Proinflamatuvar sitokinler, enfeksiyon ya da immünolojik tedavi durumunda üretilir. ‘‘Hastalık davranışı’’ anhedoni, anoreksi, yorgunluk, azalmış aktivite, güçsüzlük, konsantrasyon ve uyku bozukluğu, bilişsel bozukluk gibi belirtileri kapsar. Bundan başka, proinflamatuvar sitokinler CRH ve kortizol salınımını uyarabilir, böylece major depresyonlu hastalarda tanımlanan benzer HPA hiperaktivitesini indükler [114].

Poynard ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada [115] 1614 HCV’li hastanın %53’ünde yorgunluk saptanmış, bu hastaların %17’sinde yorgunluk aktiviteyi bozacak kadar şiddetli bulunmuştur. FM prevalansı da %19 olarak belirlenmiştir. HCV’li hastalarda en sık görülen ekstrahepatik bulgunun yorgunluk olduğu belirtilmiştir. Barkhuizan ve arkadaşları [96] tarafından 239 HCV hastasının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %70’inde kas iskelet ağrısı ve %56’sında yorgunluk saptanmıştır. Hastalarda sabah tutukluğu %45, artralji %42, miyalji %38 ve subjektif eklem şişliği %20 oranında bulunmuştur. HCV ile enfekte Koreli hastalarda romatolojik semptomların yüksek prevalansta olduğu gösterilmiştir [116]. Bu çalışmada; artralji %35, deri bulguları %37, parestezi %44, kuru göz %22, kuru ağiz %10 ve oral ülser %33 oranında bildirilmiştir. HCV pozitif 136 hastada yapılan bir çalışmada yorgunluk %59.6, parestezi %19.9, artralji %18.4, pulmoner fibrosis %15.4, RF % 11.8, sikka semptomu %6.6 olarak bulunmuştur [93]. Yorgunluk zerine antiviral tedavinin etkisini değerlendiren bir çalışmada [117] kalıcı virolojik yanıtta yorgunluğun genellikle azalmasına rağmen, sıklıkla devam ettiği belirtilmiştir. Portales ve arkadaşları [118] tarafından 56 HCV hastasında yapılan çalışmada artralji %52, myalji %16, ağiz kuruluğu %28.5 ve göz kuruluğu %14 olarak bildirilmiştir. Mohammed ve arkadaşları’nın [106] yaptığı çalışmada HCV enfeksiyonlu hastalarda kronik yorgunluk sendromu %9.5, sikka semptomları %8.8, artralji %6.5, FM %1.9, myalji %1.3 oranında bulunmuştur. Aydeniz ve arkadaşları [119] tarafından yapılan çalışmada ise HCV enfeksiyonlu hastalarda yorgunluk %81 oranında bildirilmiştir, bunu hastaların %61’i tarafından bildirilen miyalji ve %50’ si tarafından bildirilen artralji takip etmektedir. İrlanda’da HCV kohort araştırmasında, yorgunluğun HCV hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olmasına rağmen, PCR (+) ve PCR (-) hastalar arasında anlamlı farklılık göstermediği

saptanmıştır [120]. Bu çalışmada aktif viral replikasyonla yorgunluk arasında belirgin ilişki olmayabileceği sonucuna varılmıştır. Hepatitli hastalarda gelişen porto-sistemik anastamoz birçok maddenin karaciğerden filtrasyon fonksiyonunu engelleyerek doğrudan sistemik dolaşıma geçmesine neden olabilir. Bu iyi tanımlanmamış maddeler HCV enfeksiyonu ile ilişkili yorgunlukta rol oynayabilir. Ayrıca yorgunluk depresyonun bir bulgusu olabilir [115].

Çeşitli virüsler (çoğunlukla herpes, retrovirüs ve hepatit virüsleri) ekzokrin bezlerin epitellerine spesifik bir tropizm gösterir. HCV sialotropizm dahil olmak üzere bir çok dokuya tropizm gösteren bir virüstür, bu durum HCV'nin ekzokrin bez dokusunu özel olarak tercih etme nedenleri bilinmemesine rağmen HCV ilişkili ekzokrinopatinin gelişimini açıklayabilir [121]. Klinik gözlem sonucu HCV'li hastalarda Sjögren Sendrom (SS) sıklığının arttığı saptanmıştır. SS için 5 objektif test kullanılarak yapılan bir çalışmada, HCV hastalarının %67'sinde en az bir anormallik saptanmış, ancak hastaların sadece %10'unun semptomatik olduğu görülmüştür [122]. HCV'ye bağlı siroz saptanan hastalar ile yapılan diğer bir çalışmada, hastaların %36'sında semptomatik ağız kuruluğu bildirilmiştir [123]. Bir çalışmada ise HCV'li hastaların %12'sinde ağız kuruluğu, %10'unda göz kuruluğu saptanmıştır [124]. HCV'li hastalarda sikka semptomları ilerlemiş karaciğer hastalığı ve aktif HCV enfeksiyonunun bir göstergesi olabilir. Sikka semptomu olan HCV'li hastaların %83'ünde tükürkte HCV RNA gösterilmiştir [125]. Yazarlar ileri yaşta SS tanısı konulan erkeklerde; kutanöz vaskülit, periferik nöropati, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, malignensi (lenfoma, hepatoselüler karsinom), negatif anti SS-A ya da anti SS-B ve hipokomplemeni varlığında HCV antikoru testi yapılmasını önermektedir [126]. Öte yandan, primer SS'li hastalarda %5-19 arasında değişen HCV enfeksiyon prevalansı bildirilmiştir [127]. Fransa'da ağız/göz kuruluğu olan hastaların %10-20'de anti HCV antikoru saptanmıştır [128]. HCV zarf genleri verilen farelerde SS benzeri ekzokrinopati geliştiği Koike ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir [129]. SS'li ya da kronik sialadenitli hastaların tükürük bezi epitelyal hücrelerinde HCV enfeksiyonu ve replikasyonu gösterilmiştir [130-131]. HCV ilişkili sialadenitte antiviral tedavinin etkinliği ile ilgili veriler sınırlıdır. Fransa'da yapılan prospektif bir çalışmada, viral klirens sürekli uyarılmasına karşın, antiviral tedavi ile sikka semptomlarının düzelmediği saptanmıştır [117]. SS ve HCV çalışmalarının sonuçları

belirgin olarak farklıdır, bunun olası nedenleri, farklı HCV genotipleri, karaciğer hastalığının şiddeti, genetik ve çevresel faktörler olabilir [91].

HCV enfeksiyonu olan hastalarda artrit kliniği ile başvurabilir. Lovy ve arkadaşları [132] ilk kez 19 HCV hastasında başka bir artrit nedeni olmaksızın artrit tanımlamıştır. HCV'de artrit prevalansı % 4-11 arasında değişir [133]. Cacoub [124] HCV hastalarında artrit sıklığını %2 olarak bildirmiştir. Klinik baz alındığında iki farklı artrit paterni bildirilmiştir; romatoid artrit benzeri simetrik poliartrit ve intermittant mono/oligoartrit. En sık görülen simetrik artrit, hastaların yaklaşık %70-80'ni etkiler, eklem dağılım paterni romatoid artrite benzer ve romatoid faktör pozitifdir. Hastaların çoğu romatoid artrit tanı kriterlerini karşılar. Bu dönemde romatoid artrit ayrımı zordur. HCV'ye bağlı artrit genellikle daha az agresiftir, nodül oluşturmaz, deformite bırakmaz, eroziv değildir ve anti-CCP antikoru negatifdir. İntermittant mono/oligoartrit tipik olarak, büyük ve orta düzey eklemleri tutar. Bu tip artrit sıklıkla miks kriyoglobülinemili hastalarda görülür, kristal artropati ve spondiloartropatileri taklit eder. Sinovyal sıvı incelemesi, entezit, sakroiliak eklem tutulumu, spondiloartropatinin diğer ekstraartiküler bulgularının yokluğu ile HCV artrit ayrımı yapılabilir. HCV artritine B hücre aktivasyonu ile oluşan kriyoglobulinler, immün kompleks formasyonu ve sinovyal hücrelerin HCV tarafından direk invazyonu gibi farklı patofizyolojik mekanizmalar neden olabilir [91]. Aydeniz ve arkadaşları [119] tarafından yapılan çalışmada HCV'li hastalarda artrit saptanmamıştır. Mohammed ve arkadaşları [106] tarafından artrit sıklığı %0.7 olarak bildirilmiştir.

HCV enfeksiyonu ile FM birlikte görülebilmekle beraber FM'nin ayırıcı tanısında HCV enfeksiyonu düşünülmelidir. Virus enfeksiyonlarında da myalji, yorgunluk, yaygın ağrı, baş ağrısı gibi özgün olmayan semptomlar olmaktadır [133]. Kozanoğlu ve arkadaşlarının [105] yaptıkları çalışmada HCV'li hastaların %30'unda baş ağrısı tespit edilirken, hepatit ile beraber FM olan hastalarda bu oranın %61 olduğu bildirilmiştir.

Nöropsikiyatrik semptomlar hem FM hem de hepatit hastalarında gözlenmektedir [134]. Çalışmamızda HCV enfeksiyonlu hastaların %61.7'si depresyon ile ilgili yakınmalar bildirmiştir. Son dönem çalışmalarda, SSS'de HCV enfeksiyonunun nörofizyolojik semptomlar ve bilişsel bozukluklarla ilişkili

olabileceği postmortem beyin dokularında tespit edilmiştir. HCV'li hastalarda depresyonun sık görülen bir bulgu olduğu çalışmalarda bildirilmiştir. Depresyonun tedaviye uyumu azaltmak gibi önemli klinik etkileri olabilir. HCV ve depresyon arasındaki ilişki komplekstir. Depresyonlu hastalarda HCV enfeksiyonu daha sık olabilir ya da depresyon HCV enfeksiyonuna sekonder bir olgu olabilir. HCV ile enfekte olduğunu öğrenen kişide psikolojik tepkiler ve virüsün direk etkileri arasındaki ayrım önemlidir. Bu tanı ile ilişkili reaktif bir depresyon şeklinde olabilir ve uzun süreli sağlık endişeleri ya da yorgunluk ve bilişsel bozukluk gibi semptomlara sekonder olabilir [135]. Goulding [109] tarafından yapılan çalışmada HCV hastalarında %45.3, kontrol grubunda %4 oranında klinik olarak depresyon saptanmıştır. Dwight ve arkadaşları [136] tarafından HCV'li hastaların %28'inin major depresyon kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir. Soyupek ve arkadaşlarının [107] HBV ve HCV hastalarını değerlendirdikleri çalışmada, HCV enfeksiyonu olan grupta %58.8, HBV enfeksiyonu olan grupta ise %47.2 olarak bulunmuştur. FM eşlik ettiğinde ise bu oran hem HBV hem de HCV grubunda ortalama %75'lere yükselmektedir. Bu sonuçlar, kronik hepatiti olanlarda FM tedavisinde de yer alan psikotropik ilaçların ve egzersiz reçetelemenin semptomlar üzerinde olumlu etki sağlayabileceğini düşündürmektedir.

HCV enfeksiyonunun bilişsel fonksiyon üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada, proton manyetik rezonans spektroskopisi (pMRS) kullanılarak HCV'li hastalarda beyin metabolizması değerlendirilmiş ve beyin metabolit anormallikleri gösterilmiştir. Hastalarda serebral kolin kreatinin oranı, bazal ganglion ve beyaz cevherde yüksek bulunmuştur. Ayrıca bilişsel bozukluk olan hastalarda daha fazla anormal pMRS bulguları vardır. Bu bulgular ile kronik HCV enfeksiyonunun henüz bilinmeyen bir mekanizma ile hem bilişsel bozukluklar hem de değişmiş beyin metabolizmasına neden olabileceği önerilmiştir [137]. Kramer ve arkadaşları [138] kronik HCV'li hastalarda, bilişsel durumu değerlendirmek için P300 uyarılmış potansiyel nörofizyolojik testini kullanmışlar, yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldıklarında HCV enfekte hastalarda gecikmiş P300 pik latansı ve amplitüdde azalma bulmuşlardır. Açıklanan dağılımlara benzer MRG değişiklikleri, HIV enfekte hastalarda da yaygın olarak bildirilmiştir. HIV köklü bir SSS enfeksiyonudur. Ayrıca P300 latansında uzama HIV enfeksiyonunda da

bildirilmiştir. Bu durum HCV'nin SSS tutulumu olasılığını artırır. Literatürde HCV'nin, enfekte periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC) ve kemik iliğinde düşük düzeyde replike olduğuna dair fikir birliği vardır. Beyinde perivasküler makrofajlar ve mikrogial hücrelerde sürekli bir döngü ve kemik iliğinden elde edilen prekürsör hücreler vardır. Bu nedenle HCV ile enfekte monositler ya da progenitör hücrelerin SSS içine virüsü taşıyabileceği düşünülür, SSS içinde viral proteinler için immün yanıt serebral disfonksiyona neden olabilir [135]. Hilsabeck ve arkadaşları [139] kronik HCV'li hastalarda nöropsikolojik performansları araştırmışlardır. Tüm hastalarda görsel yapılandırma becerileri, öğrenme, unutma, sürekli görsel dikkat, konsantrasyon, psikomotor hız, görsel tarama ve izleme değerlendirilmiştir. HCV enfeksiyonunda mental esneklik, psikomotor hız ve öğrenme ile ilgili problemler daha az ölçüde etkilenirken, kompleks dikkat ve konsantrasyon yeteneklerinin hastalığın ilk dönemlerinde daha çok etkilendiği sonucuna varılmıştır. Mevcut deliller HCV enfekte bazı hastalarda hafif fakat anlamlı bir bilişsel bozukluk olduğunu göstermektedir. Son yapılan çalışmalar bu durumun fonksiyonel bozukluktan daha çok biyolojik olduğunu gösterir [135].

FM, eklemlerde yaralanmaya ya da deformasyonlara sebep olmaz, ancak hastanın fonksiyonel kapasitesinde ve günlük yaşam aktivitelerini sürdürmede önemli zorluklara yol açarak, aile ilişkilerini ve sosyal performanslarını negatif yönde etkiler. FEA bu hastaların değerlendirilmesinde ve tedavilerinin takibinde yaşam kalitelerinin ölçümü için geliştirilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda FM'li hastalarda FEA skorunun kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunduğu bildirilmiştir [90, 140-141]. Çalışmamızda HCV enfeksiyonu olan hastalarda FEA skoru 29.39 ± 20.59 olarak saptanmıştır. Kontrol grubuna kıyasla bu değer anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak, HCV enfeksiyonu olan hastalarda normal popülasyona kıyasla FM görülme sıklığı artmaktadır. HCV hastalığı esnasında görülme ihtimali yüksek olan depresyon, FM'nin eşlik etmesiyle daha da artmaktadır. Viral enfeksiyonu olan hastalarda gözlenebilen ağrı ve diğer özgün olmayan semptomlar FM'ye bağlı olarak da gelişebilmektedir. Dolayısıyla HCV hastalarında gözlenen yaygın ağrının FM'ye bağlı semptomlardan ayırt edilmesi özellikle tedaviyi planlama açısından önem

taşımaktadır. Tedavi ile hastaların yaşam kalitesi iyileştirilebileceği için yaygın ağrı şikayeti ile gelen HCV hastalarında ayırıcı tanıda FM unutulmamalıdır. Ayrıca hastada yeni romatizmal bulgular saptandığında HCV enfeksiyonu için risk faktörleri araştırılmalı ve hastalığın başlangıç zamanı belirlenmelidir.

6. KAYNAKLAR

1. Lawrence, R.C., et al., Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*, 2008. 58(1): p. 26-35.
2. Chakrabarty, S. and R. Zoorob, Fibromyalgia. *Am Fam Physician*, 2007. 76(2): p. 247-54.
3. Buskila, D. and P. Sarzi-Puttini, Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*, 2006. 8(5): p. 218.
4. Smythe, H.A., Studies of sleep in fibromyalgia; techniques, clinical significance, and future directions. *Br J Rheumatol*, 1995. 34(10): p. 897-9.
5. Shaver, J.L., et al., Sleep, psychological distress, and stress arousal in women with fibromyalgia. *Res Nurs Health*, 1997. 20(3): p. 247-57.
6. Staud, R., Are tender point injections beneficial: the role of tonic nociception in fibromyalgia. *Curr Pharm Des*, 2006. 12(1): p. 23-7.
7. Kasikcioglu, E., M. Dinler, and E. Berker, Reduced tolerance of exercise in fibromyalgia may be a consequence of impaired microcirculation initiated by deficient action of nitric oxide. *Med Hypotheses*, 2006. 66(5): p. 950-2.
8. Neeck, G., Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol Suppl*, 2000. 113: p. 8-12.
9. Akkus, S., N. Delibas, and M.N. Tamer, Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatology (Oxford)*, 2000. 39(10): p. 1161-3.
10. Gur, A., et al., Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis*, 2004. 63(11): p. 1504-6.
11. Okifuji, A. and D.C. Turk, Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. *J Pain*, 2006. 7(11): p. 851-9.
12. Bethea, C.L., et al., Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol*, 2002. 23(1): p. 41-100.

13. Landis, C.A., et al., Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(4): p. 1672-8.
14. Riedel, W., H. Layka, and G. Neeck, Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *Z Rheumatol*, 1998. 57 Suppl 2: p. 81-7.
15. Yener M, A.S., Fibromiyaljili hastalarda serum 25-hidroksi D vitamini ve parathormon düzeyleri. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg*, 2006. 13(2): p. 26-30.
16. Gilliland, B., Fibromiyalji, sistemik hastalık ile ilişkili artrit ve diğer artritler. *Harrison Romatoloji. Nobel Tıp Kitabevi*, 2007: p. 281-298.
17. Mense, S., Neurobiological concepts of fibromyalgia--the possible role of descending spinal tracts. *Scand J Rheumatol Suppl*, 2000. 113: p. 24-9.
18. Ablin, J., L. Neumann, and D. Buskila, Pathogenesis of fibromyalgia - a review. *Joint Bone Spine*, 2008. 75(3): p. 273-9.
19. Martinez-Lavin, M., Management of dysautonomia in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*, 2002. 28(2): p. 379-87.
20. Cohen, H., et al., Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum*, 2000. 29(4): p. 217-27.
21. Yunus, M.B., 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): p. 481-97.
22. Staud, R., The neurobiology of chronic musculoskeletal pain (including chronic regional pain) .In: Wallace DJ, Clauw DJ (Ed.). *Fibromyalgia and Other Central Pain Syndromes.*: Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins 2005;45-62.
23. Staud, R., et al., Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 2001. 91(1-2): p. 165-75.
24. Guedj, E., et al., Clinical correlate of brain SPECT perfusion abnormalities in fibromyalgia. *J Nucl Med*, 2008. 49(11): p. 1798-803.

25. Gracely, R.H., et al., Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 2002. 46(5): p. 1333-43.
26. Lathrop, S.L., et al., Adverse event reports following vaccination for Lyme disease: December 1998-July 2000. *Vaccine*, 2002. 20(11-12): p. 1603-8.
27. Hotopf, M., et al., Role of vaccinations as risk factors for ill health in veterans of the Gulf war: cross sectional study. *BMJ*, 2000. 320(7246): p. 1363-7.
28. Staud, R., Fibromyalgia pain: do we know the source? *Curr Opin Rheumatol*, 2004. 16(2): p. 157-63.
29. Thompson, M.E. and A. Barkhuizen, Fibromyalgia, hepatitis C infection, and the cytokine connection. *Curr Pain Headache Rep*, 2003. 7(5): p. 342-7.
30. Kelley, K.W., et al., Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*, 2003. 17 Suppl 1: p. S112-8.
31. Gur, A., et al., Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 2002. 29(2): p. 358-61.
32. Wallace, D.J., et al., Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford)*, 2001. 40(7): p. 743-9.
33. Wallace, D.J., Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. *Curr Pharm Des*, 2006. 12(1): p. 17-22.
34. Dinerman, H. and A.C. Steere, Lyme disease associated with fibromyalgia. *Ann Intern Med*, 1992. 117(4): p. 281-5.
35. Bennett, R.M., et al., An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*, 2007. 8: p. 27.
36. Daoud, K.F. and A. Barkhuizen, Rheumatic mimics and selected triggers of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*, 2002. 6(4): p. 284-8.
37. Macedo, J.A., et al., Adhesion molecules and cytokine expression in fibromyalgia patients: increased L-selectin on monocytes and neutrophils. *J Neuroimmunol*, 2007. 188(1-2): p. 159-66.
38. Berker, E., Fibromiyalji Sendromunda Fizyopatolojik Mekanizmalar. *Turk Fiz Tip Rehab Derg* 2007. 53 Özel Sayı 2: p. 36-40.

39. Burkham J, E.D., Fibromiyalji: bir kronik ağrı sendromu. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB (eds). Ankara. Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi, 2006: p. 522-36.
40. Akkuş, S., Fibromiyalji. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi, 2002: p. 777-789.
41. Arnold, L.M., et al., Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 2004. 50(3): p. 944-52.
42. Offenbaecher, M., et al., Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum*, 1999. 42(11): p. 2482-8.
43. Gursoy, S., et al., Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*, 2003. 23(3): p. 104-7.
44. Gür, A., Fibromiyaljide Etiyopatogenez. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*, 2008. 54(1): p. 4-11.
45. Finestone, H.M., et al., Chronic pain and health care utilization in women with a history of childhood sexual abuse. *Child Abuse Negl*, 2000. 24(4): p. 547-56.
46. Kasch, H., et al., Development in pain and neurologic complaints after whiplash: a 1-year prospective study. *Neurology*, 2003. 60(5): p. 743-9.
47. Kayhan, Ö., Fibromiyalji sendromu. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi 1993: p. 1-52.
48. Bennett, R.M., Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*, 2009. 35(2): p. 215-32.
49. Moldofsky, H., The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. *Joint Bone Spine*, 2008. 75(4): p. 397-402.
50. Cantürk, F., Fibromiyalji ve Diğer Eklem Dışı Romatizmal Hastalıklar. In: Beyazova M, Kutsal YG, ed. Ankara. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevi, 2000: p. 1654-1661

51. Buskila, D. and H. Cohen, Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *Curr Pain Headache Rep*, 2007. 11(5): p. 333-8.
52. Marcus, D.A., C. Bernstein, and T.E. Rudy, Fibromyalgia and headache: an epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol*, 2005. 24(6): p. 595-601.
53. Gunaydin, I., et al., Assessment of keratoconjunctivitis sicca in patients with fibromyalgia: results of a prospective study. *Rheumatol Int*, 1999. 19(1-2): p. 7-9.
54. Wolfe, F., et al., The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*, 1990. 33(2): p. 160-72.
55. Yunus, M.B. and J.C. Aldag, Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *BMJ*, 1996. 312(7042): p. 1339.
56. Hudson, N., et al., The association of soft-tissue rheumatism and hypermobility. *Br J Rheumatol*, 1998. 37(4): p. 382-6.
57. Bradley, L.A., et al., Abnormal pain perception in patients with fibromyalgia: comment on the article by Bendtsen et al. *Arthritis Rheum*, 1997. 40(12): p. 2275-7.
58. Akkuş S, K.A., Bayazıt O, Fibromiyalji Tanısı Konan 220 Vakanın Klinik Özellikleri. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 1998. 1(44): p. 41-45.
59. Demir, Miyofasiyal ağrı sendromu. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*, 2004. 50 Sayı 6: p. 4-11.
60. Taylor RR, J.L., Richman JA, Torres Harding SR, King C, Song S. , Epidemiology. In: Jason LA, Fennell PA, Taylor RR (Ed.). In *Handbook of Chronic Fatigue Syndrome.*, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2003: 3-26.
61. Fukuda, K., et al., The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*, 1994. 121(12): p. 953-9.
62. Reilly, A., The diferential diagnosis of generalized pain. *Bailliere's Clinical Rheumatology*, 1999. 13 (3): p. 391-401.

63. Hwang, E. and A. Barkhuizen, Update on rheumatologic mimics of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*, 2006. 10(5): p. 327-32.
64. Goldenberg, D.L., Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *Am J Med*, 2009. 122(12 Suppl): p. S14-21.
65. Kayhan, Ö., Fibromiyalji sendromu. Nobel Tıp Kitabevi. İsranbul 1993: p. 1-52.
66. Wood, B., Symptoms, Diagnosis, and Treatment of Fibromyalgia. *American Medical Association Journal of Ethics*, 2008. 10 (1): p. 35-40.
67. Arnold, L.M., The pathophysiology, diagnosis and treatment of fibromyalgia. *Psychiatr Clin North Am*, 2010. 33(2): p. 375-408.
68. Goldenberg, D.L., C. Burckhardt, and L. Crofford, Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*, 2004. 292(19): p. 2388-95.
69. Morris, C.R., L. Bowen, and A.J. Morris, Integrative therapy for fibromyalgia: possible strategies for an individualized treatment program. *South Med J*, 2005. 98(2): p. 177-84.
70. Lesley, M., Strategies for Managing Fibromyalgia. *The American Journal of Medicine*, 2009. 122 (12): p. 31-43.
71. Mease, P.J. and E.H. Choy, Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*, 2009. 35(2): p. 359-72.
72. Goldenberg, D.L., Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007. 21(3): p. 499-511.
73. Mease, P.J., Further strategies for treating fibromyalgia: the role of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Am J Med*, 2009. 122(12 Suppl): p. S44-55.
74. Clauw, D.J., Fibromyalgia: an overview. *Am J Med*, 2009. 122(12 Suppl): p. S3-S13.
75. Haverkamp, H.C., et al., Pulmonary function subsequent to expiratory muscle fatigue in healthy humans. *Int J Sports Med*, 2001. 22(7): p. 498-503.
76. Cedraschi, C., et al., Fibromyalgia: a randomised, controlled trial of a treatment programme based on self management. *Ann Rheum Dis*, 2004. 63(3): p. 290-6.

77. Holdcraft, L.C., N. Assefi, and D. Buchwald, Complementary and alternative medicine in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2003. 17(4): p. 667-83.
78. Makela, M.O., Is fibromyalgia a distinct clinical entity? The epidemiologist's evidence. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*, 1999. 13(3): p. 415-9.
79. Çelik İ, A.A., Kronik Hepatit C İnfeksiyonu. In: Köksal İ, Leblebicioğlu H (Ed.) *Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*: İstanbul: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2007: 121-136.
80. Saltoğlu, N., Önceki Tedaviye Yanıtsız/Relaps Kronik Hepatit C Hastalarında Tedavi ve Alternatif Tedaviler. In: Tabak F, Balık İ (Ed.). *Viral Hepatit 2009*, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2009: 139-150.
81. Barut ŞH, G.Ö., Dünyada ve Ülkemizde Hepatit C Epidemiyolojisi. *Klinik Dergisi*, 2009. 22(2): p. 38-43.
82. Ozaras, R., Kronik Hepatit B ve C'de İmmünopatogenez. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Ed.). *Viral Hepatit 2007*, 1. Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007: 310-17.
83. Akıncı E, B.H., HCV İnfeksiyonunda Klinik ve Tanı. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Ed.). In *Viral Hepatit 2007*, 1. Baskı: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007: 220-26.
84. Hoofnagle, J.H., Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*, 2002. 36(5 Suppl 1): p. S21-9.
85. Buskila, D., Hepatitis C-associated rheumatic disorders. *Rheum Dis Clin North Am*, 2009. 35(1): p. 111-23.
86. Chevaliez, S. and J.M. Pawlotsky, Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci*, 2006. 3(2): p. 35-40.
87. Ghany, M.G., et al., Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 2009. 49(4): p. 1335-74.
88. Moldofsky, H., et al., The effect of zolpidem in patients with fibromyalgia: a dose ranging, double blind, placebo controlled, modified crossover study. *J Rheumatol*, 1996. 23(3): p. 529-33.

89. Burckhardt, C.S., S.R. Clark, and R.M. Bennett, The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol*, 1991. 18(5): p. 728-33.
90. Sarmer, S., S. Ergin, and G. Yavuzer, The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int*, 2000. 20(1): p. 9-12.
91. agarwal, V., Rheumatic manifestations of HCV infection. *Indian Journal of Rheumatology* 2008 December Volume 3, Number 4; pp. 158–166, 2008.
92. Palazzi, C., et al., Hepatitis C virus infection in Italian patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol*, 2008. 27(1): p. 101-3.
93. Stefanova-Petrova, D.V., et al., Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. *World J Gastroenterol*, 2007. 13(48): p. 6518-28.
94. Silberbogen, A.K., E.A. Janke, and C. Hebenstreit, A closer look at pain and hepatitis C: preliminary data from a veteran population. *J Rehabil Res Dev*, 2007. 44(2): p. 231-44.
95. Buskila, D., Genetics of chronic pain states. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007. 21(3): p. 535-47.
96. Barkhuizen, A., et al., Musculoskeletal pain and fatigue are associated with chronic hepatitis C: a report of 239 hepatology clinic patients. *Am J Gastroenterol*, 1999. 94(5): p. 1355-60.
97. Nelson, D.R., The immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis*, 2001. 5(4): p. 931-53.
98. Buskila, D., et al., Fibromyalgia in hepatitis C virus infection. Another infectious disease relationship. *Arch Intern Med*, 1997. 157(21): p. 2497-500.
99. Rivera, J., et al., Fibromyalgia-associated hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol*, 1997. 36(9): p. 981-5.
100. Goldenberg, D.L., Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum*, 1993. 36(11): p. 1489-92.
101. Wolfe, F., et al., The fibromyalgia and myofascial pain syndromes: a preliminary study of tender points and trigger points in persons with

- fibromyalgia, myofascial pain syndrome and no disease. *J Rheumatol*, 1992. 19(6): p. 944-51.
102. Granges, G. and G. Littlejohn, Pressure pain threshold in pain-free subjects, in patients with chronic regional pain syndromes, and in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*, 1993. 36(5): p. 642-6.
 103. Lautenbacher, S., G.B. Rollman, and G.A. McCain, Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia. *Pain*, 1994. 59(1): p. 45-53.
 104. Maquet, D., et al., Pressure pain thresholds of tender point sites in patients with fibromyalgia and in healthy controls. *Eur J Pain*, 2004. 8(2): p. 111-7.
 105. Kozanoglu, E., et al., Fibromyalgia syndrome in patients with hepatitis C infection. *Rheumatol Int*, 2003. 23(5): p. 248-51.
 106. Mohammed, R.H., et al., Prevalence of rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C virus infection among Egyptians. *Clin Rheumatol*, 2010. 29(12): p. 1373-80.
 107. Soyupek, F., The Frequency of Fibromyalgia Syndrome in Patients with Hepatitis B and C Infections and Evaluation of Their Psychological Status. *Turk J Phys Med Rehab* 2009;55:163-7., 2009.
 108. Garcia-Monforte, A., Rheumatic and autoimmune manifestations in chronic hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 1995;38:S:200
 109. Goulding, C., P. O'Connell, and F.E. Murray, Prevalence of fibromyalgia, anxiety and depression in chronic hepatitis C virus infection: relationship to RT-PCR status and mode of acquisition. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001. 13(5): p. 507-11.
 110. Narvaez, J., J.M. Nolla, and J. Valverde-Garcia, Lack of association of fibromyalgia with hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*, 2005. 32(6): p. 1118-21.
 111. Wittrup, H., Lack of Correlation Between Hepatitis Markers and Fibromyalgia in Danish Patients. *Journal of Musculoskeletal Pain*, Vol. 9(1) 2001.
 112. Tilg, H., et al., Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology*, 1992. 103(1): p. 264-74.

113. Fukuda, R., et al., Expression rate of cytokine mRNA in the liver of chronic hepatitis C: comparison with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol*, 1995. 30(1): p. 41-7.
114. Wessely, S. and C. Pariente, Fatigue, depression and chronic hepatitis C infection. *Psychol Med*, 2002. 32(1): p. 1-10.
115. Poynard, T., et al., Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 2002. 9(4): p. 295-303.
116. Lee, Y.H., et al., Cryoglobulinaemia and rheumatic manifestations in patients with hepatitis C virus infection. *Ann Rheum Dis*, 1998. 57(12): p. 728-31.
117. Cacoub, P., et al., Impact of treatment on extra hepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2002. 36(6): p. 812-8.
118. Romero Portales, M., et al., Rheumatologic and autoimmune manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Rev Esp Enferm Dig*, 1997. 89(8): p. 591-8.
119. Aydeniz, A., et al., Rheumatic manifestations of hepatitis B and C and their association with viral load and fibrosis of the liver. *Rheumatol Int*, 2010. 30(4): p. 515-7.
120. Goh, J., et al., Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1999. 11(8): p. 833-8.
121. Ramos-Casals, M., S. De Vita, and A.G. Tzioufas, Hepatitis C virus, Sjogren's syndrome and B-cell lymphoma: linking infection, autoimmunity and cancer. *Autoimmun Rev*, 2005. 4(1): p. 8-15.
122. Verbaan, H., et al., Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection and the interrelationship between primary Sjogren's syndrome and hepatitis C in Swedish patients. *J Intern Med*, 1999. 245(2): p. 127-32.
123. Haddad, J., et al., Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet*, 1992. 339(8789): p. 321-3.
124. Cacoub, P., et al., Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et

- Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine (Baltimore)*, 2000. 79(1): p. 47-56.
125. Jorgensen, C., et al., Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum*, 1996. 39(7): p. 1166-71.
 126. Ramos-Casals, M., et al., Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)*, 2005. 84(2): p. 81-9.
 127. Ramos-Casals, M., et al., Sjogren's syndrome and hepatitis C virus. *Clin Rheumatol*, 1999. 18(2): p. 93-100.
 128. Sene, D., N. Limal, and P. Cacoub, Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metab Brain Dis*, 2004. 19(3-4): p. 357-81.
 129. Koike, K., et al., Sialadenitis histologically resembling Sjogren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. 94(1): p. 233-6.
 130. Arrieta, J.J., et al., In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands. *Am J Pathol*, 2001. 158(1): p. 259-64.
 131. Toussirot, E., et al., Presence of hepatitis C virus RNA in the salivary glands of patients with Sjogren's syndrome and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*, 2002. 29(11): p. 2382-5.
 132. Lovy, M.R., G. Starkebaum, and S. Uberoi, Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations: a mimic of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1996. 23(6): p. 979-83.
 133. Lormeau, C., et al., Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. *Joint Bone Spine*, 2006. 73(6): p. 633-8.
 134. Dieperink, E., M. Willenbring, and S.B. Ho, Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *Am J Psychiatry*, 2000. 157(6): p. 867-76.
 135. Forton, D.M., S.D. Taylor-Robinson, and H.C. Thomas, Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat*, 2003. 10(2): p. 81-6.
 136. Dwight, M.M., et al., Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosom Res*, 2000. 49(5): p. 311-7.

137. Forton, D.M., et al., Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology*, 2002. 35(2): p. 433-9.
138. Kramer, L., et al., Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol*, 2002. 37(3): p. 349-54.
139. Hilsabeck, R.C., W. Perry, and T.I. Hassanein, Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2002. 35(2): p. 440-6.
140. Pagano, T., et al., Assessment of anxiety and quality of life in fibromyalgia patients. *Sao Paulo Med J*, 2004. 122(6): p. 252-8.
141. Marques, A.P., et al., Quantifying pain threshold and quality of life of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*, 2005. 24(3): p. 266-71.

EKLER

Ek 1. Çalışma Formu

HEPATİT C VİRÜSÜ POZİTİF HASTALARDA FİBROMİYALJİ GÖRÜLME SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİMİ

Prof. Dr. Şule Arslan, Dr. Nalan Yıldırım Işık

Tarih:

Ad/Soyad:

Protokol No:

Tel:

Adres:

Yaş:

Cinsiyet: K E

Meslek:

Yakınmalar:

Uyku bozukluğu	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Yorgunluk-halsizlik	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Konsantrasyon güçlüğü	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Baş ağrısı	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Parestezi	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Tutukluk hissi	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Yumuşak dokularda şişlik hissi	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Sabah yorgunluğu	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
İrritabl barsak sendromu	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Anksiyete	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Dismenore	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Depresyon	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır

Göz ve ağız kuruluğu	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Raynaud fenomeni	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Dizüri	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır

Ağrının süresi:ay/...../yıl

Ağrının sıklığı:

Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
KOAH	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Koroner arter hastalığı	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Guatr	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Hipertansiyon	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Romatoid artrit	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Ankilozan spondilit	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Sistemik lupus eritamatoz	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Gut hastalığı	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Dermatomiyozi	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Polimiyozit	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Skleroderma	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
İnterferon tedavisi	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
HIV enfeksiyonu	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Hepatit B enfeksiyonu	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır

Vizuel analog skala

0

10

Fibromiyalji Etki Anketi Skoru:

Beck Depresyon Ölçeği Skoru:

FİZİK MUAYENE

Eklemler muayenesi :

normal	
Hassas eklemler sayısı	
Şiş eklemler sayısı	

Hassas noktalar:

	SAG	SOL
Suboksipital		
Trapez orta noktası		
Supraspinatus		
Ön servikal		
İkinci kostakondral eklemler		
Lateral epikondil		
Gluteal bölge		
Büyük trokanter		
Diz medial		

Total miyaljik skor:

Eklemler hareket açıklığı ölçümü

		Sağ	Sol
Servikal	Fleksiyon		
	Ekstansiyon		
	Rotasyon		
Omuz	Fleksiyon		
	Ekstansiyon		
	Abdüksiyon		
	Addüksiyon		
El bileği	Dorsifleksiyon		
	Palmar fleksiyon		

		Sağ	Sol
Kalça	Fleksiyon		
	Ekstansiyon		
	Abduksiyon		
	İç rotasyon		
	Dış rotasyon		
Diz	Fleksiyon		
	Ekstansiyon		
Ayak bileği	Dorsifleksiyon		
	Plantar fleksiyon		

Lomber Schober testi:

Faber testi:

Göğüs ekspansiyonu:

Çene göğüs mesafesi:

Occiput-duvar mesafesi:

İntermalleolar mesafe:

Algometre skoru: