

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

FİBROMİYALJİ SENDROMUNDA SİGARANIN ROLÜ

Dr. Osman ÇEÇEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. Ahmet İNANIR

TOKAT

2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yakın çalışma olanağı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, değerli fikirleri ile tez çalışmama yön veren, tez hocam ve Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanımız sayın Yard. Doç. Dr. Ahmet İNANIR başta olmak üzere, eğitimim sırasında büyük emeği olan sayın Prof. Dr. Şule ARSLAN, kısa sürede olsa çalışma fırsatı bulduğum sayın Yard. Dr. Hasan ULUSOY ve Yard. Dr. Nebahat SARICA' ya, nöroloji ve elektromiyografi rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşmaktan kaçınmayan Nöroloji Anabilim Dalında görevli hocalarıma tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalında görevli sayın Yrd. Doç. Dr. Sibel DORUK' a, birlikte eğitim gördüğüm değerli arkadaşlarım Dr. Hava Bakan Bekçi, Dr. Evrim Birgül İğrek, Dr. Çiğdem Dünder, Dr. Temel Akdağ, Dr. A. Kadir Habiboğlu, Dr. Huriye Yüksel, Dr. Sevil Okan ve Dr. Esra Okici, kliniğimiz fizyoterapisti Cemal Çelik, sorumlu 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 kardeşime, bu zorlu zaman diliminde beni büyük bir sabırla destekleyen ve her zaman yanımda olan eşim Meral Burcu ÇEÇEN' e en içten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Osman ÇEÇEN

ÖZET

Fibromiyalji sendromu (FMS), etyolojisi kesin olarak bilinmeyen, noroendokrin, metabolik ve immunolojik anormallikler gösteren yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı yorgunluk, vücudun çeşitli yerlerinde duyarlı noktalar ve sıklıkla birçok semptomun da eşlik ettiği sistemik bir hastalıktır. Tüm kronik ağrı sendromlarının da olduğu gibi iş gücü kaybına, psikolojik bozukluklara, yüksek tanı/tedavi maliyetlerine yol açmaktadır. FMS insidansı % 1–2 (yetişkin kadınlarda % 3,4, yetişkin erkeklerde ise % 0,5) olarak saptanmıştır. FMS en sık 35–50 yaş aralığında görülmektedir ve kadınlarda erkeklerden 9–10 kat daha sık olduğu saptanmıştır. Türkiye’de her yıl yeni hasta sayısının 100.000 civarında olduğu ileri sürülmektedir ve bu rakam gittikçe artmaktadır.

FMS’ nin patogenezi birbiri ile ilişkili birkaç ayrı boyutta irdelenebilir. Etyopatogenezinde birçok teori ileri sürülmüştür. Bunlar içinde santral ve periferik teoriler, immunolojik teoriler, genetik teoriler önemli yer tutmaktadır. Ancak FM etyolojisi ve patofizyolojik mekanizmaları henüz tam olarak anlayamamıştır.

Sigara içme, toplumu ilgilendiren önemli bir psikososyal sorundur. İnsanlar sigara içmeye başlama, içmeyi sürdürme ve bırakmayı reddetme nedenlerini çoğunlukla net olarak ifade edemezler. Sigaranın literatürde genellikle enerji ve zevk verdiği, dikkati arttırdığı, gerginlik ve sinirliliği azalttığı, kendine güveni desteklediği, sosyal ilişki kurmayı kolaylaştırdığı, akran arasında kabul görmeyi desteklediği için içildiği ifade edilmektedir.

Nikotin zayıf antinösetif bir maddedir. Nikotinin tam olarak etki ettiği saha bilinmemekle beraber olası mekanizma nikotinin subkortikal alanlardaki sinir hücrelerini aktive ederek asetil kolin salınımı ortaya çıkarttığı; bunun da inen ağrı yolları üzerinde inhibitör nöronları uyararak etki edeceği düşünülmektedir. Bununla beraber literatürde nikotinin aljezik etkilerinden de bahsedilmektedir.

Bu çalışmamızın amacı sigara tüketen bireylerde FMS sıklığını, eşlik eden yakınmaların şiddetini araştırmak ve çalışma grubunda FMS saptanan ve saptanmayan hastalarda ağrı ile ilgili parametrelerini karşılaştırmaktır.

Bu çalışmaya Aralık 2010 - Aralık 2011 tarihleri arasında 18-45 yaş arası aktif sigara içen 86 sağlıklı gönüllü kadın birey seçilmiştir. Gruplar arasında sigara ile ilişkili veriler karşılaştırıldığında günlük sigara sayısı, sigara paket yılı, günde alınan nikotin miktarı ve sigara tüketim süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. FMS saptanan ve saptanmayan bireylerin ağrı ile ilgili parametreleri karşılaştırıldığında; ağrı eşik süresi ortalaması, deltoid ve tenar bölge algometre puanları ortalaması FMS grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. VAS puanı ortalaması ise FMS grubunda anlamlı olarak düşük bulundu.

Çalışma sonucunda katılımcıların % 53.4' ünde FMS saptanması sigaranın FMS etyopatogenezinde rolünü akla getirirse de gruplar arasında sigara ile ilişkili veriler karşılaştırıldığında günlük sigara sayısı, sigara paket yılı, günde alınan nikotin miktarı ve sigara tüketim süresi açısından anlamlı farklılık saptanmaması patogeneizde farklı mekanizmalarında olduğunu düşündürdü. Bununla beraber stresin sigaraya başlamada ve bağımlılıkta rolü bilinsede sigara ve nikotinin ağrı üzerine olası etkileri ile çelişkilidir. Ancak stres, sigaraya başlamada ve FMS patogenezinde ortak payda olarak düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Sigara Tüketimi, Fibromiyalji, Nikotin

ABSTRACT

Fibromyalgia syndrome (FMS), the etiology is unknown, neuroendocrine, metabolic, and immunologic abnormalities, indicating widespread musculoskeletal pain, fatigue, tender points in various parts of the body and is often accompanied by many of the symptoms of a systemic disease. As with all chronic pain syndromes, loss of manpower, psychological distress, higher diagnostic / treatment costs leads. 1-2% incidence of FMS (3.4% adult females, adult males 0.5%), respectively. FMS is seen most frequently between the ages of 35-50 and 9-10 times more common in females than males were. The number of new patients each year in Turkey is suggested to be around 100,000 and this figure is increasing.

FMS 'associated with each of the pathogenesis of several different sizes can be examined. Many theories have been proposed in the etiopathogenesis. These theories in the central and peripheral immunological theories, genetic theories are important. However, the etiology of FM and pathophysiological mechanisms are not yet fully understood.

Cigarette smoking, an important psychosocial problem of public concern. People are starting to smoke, drink, maintaining, and often clearly articulated the reasons they can not refuse to leave. Energy and pleasure of smoking is usually given in the literature, increased attention, reduce tension and irritability, self-confidence, which is supported to facilitate social interaction, peer acceptance of drinking for supporting the vision is expressed.

Nicotine is a substance that weak antinociceptive. The field is unknown, but the full effect of nicotine as a potential mechanism of nicotine acetylcholine secretion by activation of subcortical areas raised by the nerve cells, neurons, which in turn stimulates an inhibitory effect on the descending pain pathways is expected. However, the literature also referred to the effects of nicotine pain constructive. The

purpose of this study was the frequency of non-FMS-consuming individuals, and working group to investigate the severity of symptoms associated with FMS is to compare the parameters related to pain in patients with positive and negative.

In this study in December 2010 - December 2011 between active smokers between the ages of 18-45 women's individual 86 healthy volunteers were selected. Compared between the groups in number of daily cigarette smoking-related data, cigarette pack-years, the amount of nicotine and cigarette consumption from the time of day were not significantly different. Parameters for positive and negative individuals with pain in FMS compared the average duration of pain threshold, deltoid and thenar region algometer FMS group was significantly higher average scores. The mean VAS score was significantly lower in the FMS group.

53.4% of the study participants thirds had FMS. Mind even though the role of smoking in the etiopathogenesis of FMS related data between the groups compared with the number of daily cigarette smoking, cigarette pack-years, the amount of nicotine and cigarette consumption from the time of day did not show significant differences in pathogenesis suggests that different mechanisms. However, the role of stress bilinsede to start smoking, and smoking and nicotine addiction is controversial with possible effects on pain. However, the stress, smoking cigarettes, and is intended as a common denominator in the pathogenesis of FMS.

Key words: Cigarette Consumption, Fibromyalgia, Nicotine

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ.....	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
FİBROMİYALJİ SENDROMU	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etiyopatogenez.....	4
2.1.5. Klinik Belirtiler	15
2.1.6. Klinik Bulgular	18
2.1.7. Laboratuar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri	21
2.1.8. Tanı	22
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	23
2.1.10. Tedavi.....	32
2.1.11. Prognoz.....	38
2.2. Sigara tüketimi ve Nikotin.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	40

3.1. Çalışma Grupları	40
3.2. Çalışma protokolü	41
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA.....	52
6.SONUÇLAR.....	59
7. KAYNAKLAR.....	61

KISALTMALAR

- ACTH : Adrenokortikotropik hormon
- ACR : Amerika Romatoloji Birliği
- AChR: Asetilkolin reseptör
- BAS : Beck anksiyete skalası
- BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği
- GH: Büyüme hormonu
- EEG: Elektroensefalografi
- EMG: Elektromiyografi
- FEA: FMS Etki Anketi
- FMS: Fibromiyalji Sendromu
- GABA: Gaba Amino Bütirik Asit
- HPA: Hipotalamik-hipofizer-adrenal
- IGF-1: İnsülin Growt Hormon (somatomedin-C)
- Kg: Kilogram
- KYS: Kronik Yorgunluk Sendromu
- Lb: Libre
- MAS: Miyofasial Ağrı Sendromu
- n: Vaka sayısı
- nAChR : Nikotirik Asetilkolin Resptörü
- NMDA: N-methyl-D-aspartate

NSAİ: Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaç

PAN: Poliarteritis nodosa

RA: Romatoid Artrit

SSS Santral sinir sistemi

SLE: Sistemik Lupus Eritematosus,

Ss: Standart sapma

SS: Sistemik Sklerosis

C-PAP: Sürekli pozitif hava basıncı

TENS: Transkutanöz Elektriksel Nörostimülasyon

VAS: Vizüel Analog Skala

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. FMS için tanımlanmış hassas noktalar.....	19
Şekil 2: Algometre.....	42

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1	46
Tablo 2	47
Tablo 3	47
Tablo 4	49
Tablo 5	48

GİRİŞ

Fibromiyalji sendromu (FMS), etyolojisi kesin olarak bilinmeyen, nöroendokrin, metabolik ve immunolojik anormallikler gösteren yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, vücudun çeşitli yerlerinde duyarlı noktalar ve sıklıkla birçok semptomun da eşlik ettiği sistemik bir hastalıktır (1-3). Tüm kronik ağrı sendromlarının da olduğu gibi iş gücü kaybına, psikolojik bozukluklara, yüksek tanı ve tedavi maliyetlerine yol açmaktadır. FMS insidansı % 1–2 (yetişkin kadınlarda % 3,4, yetişkin erkeklerde ise % 0,5) olarak saptanmıştır . Aile hekimliği kliniklerinden elde edilen rakamlara göre % 2, genel dahiliye kliniklerinde % 6, romatoloji kliniklerinde ise % 14–20 olarak bulunmuştur. FMS en sık 35–50 yaş aralığında görülmektedir, kadınlarda erkeklerden 9–10 kat daha sık olduğu saptanmıştır. Türkiye’de her yıl yeni hasta sayısının 100.000 civarında olduğu ileri sürülmektedir ve bu rakam gittikçe artmaktadır (10).

FMS patogenezi birkaç ayrı ancak birbiri ile ilişkili boyutta irdelenebilir. FMS’ nin etyopatogenezinde birçok teori ileri sürülmüştür. Bunlar içinde santral ve periferik teoriler, immunolojik teoriler, genetik teoriler daha önemli yer tutmaktadır. Ancak FMS etiyolojisi ve patofizyolojik mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılammıştır (7).

Sigara içme, toplumu ilgilendiren önemli bir psikososyal sorundur (148). İnsanlar sigara içmeye başlama, içmeyi sürdürme ve bırakmayı reddetme nedenlerini çoğunlukla net olarak ifade edemezler. Sigaranın literatürde genellikle enerji ve zevk verdiği, dikkati arttırdığı, gerginlik ve sinirliliği azalttığı, kendine güveni desteklediği, sosyal ilişki kurmayı kolaylaştırdığı, akran arasında kabul görmeyi desteklediği için içildiği ifade edilmektedir(149-155). Sigaranın bağımlılığa neden olan maddesi nikotindir. Sigara içenler kişi “1 ay veya daha uzun süre günde en az 1 sigara içen kişidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, tüm dünyada 1 milyardan üzerinde kişi sigara içmekte, Türkiye sigara tüketiminde Avrupa ülkeleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (157).

14. yüzyılda Amerika kıtasındaki yerliler aracılığıyla tütünle tanışan Avrupalıların tütünü keyif verici madde olarak kullanımına kadar oldukça uzun bir süreç geçmiştir. Tütünün eski çağlardan beri yapraklarını çiğneme şeklinde kullanımı vardır. Yakarak dumanını içe çekme haline nasıl geldiğiyle ilgili bilgiler net değildir, ancak 20. Yüzyılın başlarında tütünün kağıta sarılarak üretilmeye başlanması, tütün kullanımının yayılmasını hızlandırmıştır (177).

Nikotin zayıf antinosiseptif bir maddedir. Nikotinin tam olarak etki ettiği saha bilinmiyor. Muhtemel mekanizma, nikotinin subkortikal alanlardaki sinir hücrelerini aktive ederek asetil kolin salınımı ortaya çıkarttığı ve sonuç olarak inen ağrı yolları üzerinde inhibitör etki edecek nöronları uyararak etki edeceği düşünülmektedir (168).

Bu çalışmamızın amacı sigara tüketen bireylerde FMS sıklığını, eşlik eden yakınmaların şiddetini araştırmak ve çalışma grubunda FM saptanan ve saptanmayan hastalarda ağrı eşiğini karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

FİBROMİYALJİ SENDROMU

2.1.1 Tanım

FMS yaygın kas-iskelet ağrısı, spesifik anatomik bölgelerde belirgin hassasiyet, yorgunluk, kalitesiz uyku, gastrointestinal şikayetler, psikolojik problemler gibi semptomlarla karakterize etiyolojisi bilinmeyen kronik bir hastalıktır (1-3)

2.1.2. Tarihçe

FMS semptomlarının varlığı ilk olarak 1800'lü yıllarda bilinmeye başlandı. 1850'de Frorier, bazı hastaların kaslarının basınca hassas olduğunu ve bu hastalarda lokal veya sistemik enflamasyon bulgusuna rastlanmadığını, bununla birlikte yorgunluk ve uyku düzensizliğinin ise sık olarak gözleendiğini bildirmiştir. Geçtiğimiz yüzyılın ilk yıllarında İngiliz nörolog Sir William Gowers (1845–1915), kas ağrılarının ve romatizmalarının fibröz dokudaki inflamasyondan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Bu düşünce Stockman'ın fibröz dokuda ödematöz değişiklikler gördüğünü ileri sürmesiyle de desteklenmiştir (4,5)). Fibrozit terimi birçok kas iskelet sistemi ağrısını anlatmak için yaygın kullanılmakta olup bu sendromda var olduğu düşünülen kastaki yumuşak dokunun inflamatuvar hiperplazisi ile ilgili görüş hiçbir zaman doğrulanamamıştır. Bu nedenle psikojen romatizma, non-artiküler romatizma, yumuşak doku romatizması, miyofibrozitis gibi terimler bu sendromun tanımlanmasında sıklıkla kullanılmıştır (6). Bu gelişmelerin sonucunda Hench ilk defa FMS terimini kullanmıştır (7). 1968'de Trout, FMSyi 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. 1970li yılların ortalarında bu araştırmacılar tarafından fibrozitik hassas noktalar rapor edilmiş ve bu hastaların evre 4 uyku bozukluğuna sahip olduğu gösterilmiştir. FMS terimi 1980'lerde fibrozit yerine

tercih edilmeye başlanmış; Smythe ve arkadaşlarının 1981’de “FMS tanı kriterleri” oluşturmasıyla hastalık yeni bir boyut kazanmıştır. Günümüze kadar bu kriterlerde değişiklik yapılmış ve son olarak 1990’da Amerika Romatoloji Birliği (ACR =American College of 4 Rheumatology), çok merkezli kriter komitesi tarafından yaygın ağrı ve hassas noktaların ayrıntılı tanımlandığı FMS sınıflama kriterleri yayınlanmıştır (8). Bu kriterler genel kabul görmüş ve kısa süre sonra da Dünya Sağlık Örgütü FMS’yi tanımıştır

2.1.3. Epidemiyoloji

FMS prevelansı ile ilgili ilk rakamlar 1980 yıllarında yayınlanmıştır. Toplum temelli çalışmalar, ilk olarak İsveç ve Norveç’te yapılmıştır. Bu çalışmalara göre FMS insidansı % 1–2 (yetişkin kadınlarda % 3,4, yetişkin erkeklerde ise % 0,5) olarak saptanmıştır (9). Aile hekimliği kliniklerinden elde edilen rakamlara göre % 2, genel dahiliye kliniklerinde % 6, romatoloji kliniklerinde ise % 14–20 olarak bulunmuştur (10). FMS en sık 35–50 yaş aralığında görülmektedir, kadınlarda erkeklerden 9–10 kat daha sık olduğu saptanmıştır (11). Beyaz ırkta daha sık gözlenmekle birlikte, coğrafi dağılımla hastalık arasında bir bağlantı görülmemiştir (10). Amerikan Romatoloji Koleji (ACR)’nin 1990 kriter çalışmasında; ortalama yaş 49 bulunurken, ortalama kadın hasta oranını % 89 olarak saptanmıştır. FMS hastalarının eğitim düzeyi ve gelirleri Amerikan nüfus sayımında elde edilen değerlere göre ortalamaların üzerinde saptanmıştır (12).

2.1.4. Etiyopatogenez

FMSnin patogenezi birkaç ayrı ancak birbiri ile ilişkili boyutta irdelenebilir. FMS’ nin etyopatogenezinde birçok teori ileri sürülmüştür. Bunlar içinde santral ve periferik teoriler, immunolojik teoriler daha önemli yer tutmaktadır (7).

A. Santral Teoriler

1. Uyku bozukluğu

2. Ağrı modülasyon bozukluğu
3. Santral sinir sistemi biyokimyasında değişiklikler
4. Nöroendokrin disfonksiyon

B. Periferik Teoriler

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

c. Diğer Teoriler

A. Santral Teoriler

1- Uyku bozukluğu:

FMSli hastaların büyük çoğunluğunda dinlendirmeyen uyku hikayesi vardır. Genellikle uykuya dalmada sorun vardır ve hastalar sık sık uyanarak uykularının bölündüğünden yakınır. Bu durum hastaların sabahları dinlenmemiş olarak uyanmalarına neden olur (13-15). İlk kez Moldofsky ve arkadaşları, normal kontrollerde dinlendirici olmayan uykuyu deneysel olarak oluşturduktan sonra, ortaya çıkan FMS semptomlarını gözlemlediler (16,17). FMS' de ilk bulunan objektif anormallite, alfa EEG nREM (non-rapid eye movement) anomalisi olarak adlandırılan yavaş dalga uyku paternidir. Normalde uykunun non-REM denilen 4. periyodunda, saniyede 1-2 dalganın görülmesi gerekmektedir. FMS' li hastalarda ise bu dönemin, saniyede 10-12 dalgalık bir alfa dalgaları akımıyla bölündüğü saptanmıştır (17). Uyku EEG çalışmalarında, uykunun 4. evresinde görülen delta dalgalarının saniyede 1-2 görülmesi gerekirken, 10-12 dalganın arasına alfa dalgalarının karışması sonucu uykunun bozulduğu, bunun bitkinlik ve psikolojik rahatsızlıklara neden olduğu ileri sürülmüştür. Non-REM uyku bozukluğunun, FMS için spesifik olmadığını, anksiyete, depresyon ve diğer kronik ağrı sendromlarında da ortaya çıkabileceğini bildiren çalışmalar çoğunluktadır (16,17,13). FMS hastalarında

sıklıkla gözlenen alfa uyku anomalisine benzer bir uyku anomalisi romatoid artrit, kronik yorgunluk sendromu gibi hastalıklarda ve hatta bazı sağlıklı kişilerde bulunabilir. Bazı FMS hastalarında, bu uyku paterni veya FMS' de görülen diğer uyku bozukluklarına rastlanmaz (18,19). FMS ile birlikte görülebilen uyku apnesi; özellikle erkek hastalarda daha sık olan, uyku paternini bozan bir diğer sebeptir (16). FMS' li hastaların büyük kısmı uykuda sık sık uyanmaktan, dinlendirmeyen uykudan veya sabahları kolay uyanamamaktan şikayet ederler. FMS de alfa aktivitesinin ağrı ve/veya psikopatolojik bozukluklar nedeniyle artmış olabileceği kabul edilmektedir (20). FMS' li hastalarda özellikle dinlendirici uykunun olmayışı artmış ağrı ve yorgunluk şiddeti ile ilişki göstermektedir. FMS'li hastalarda uyanma sıklığı ve indeksinde artış saptanmış ve bu bozukluk apne veya hipoapne şeklindeki respiratuvar anomali ile bağlantılı bulunmuştur (21).

2- Ağrı modülasyon bozukluğu:

FMS, ağrı duyarlılığında genel artışla seyreden bir bozukluk olarak bilinir. Serotonin, endorfin veya substans P gibi maddelerin primer ya da sekonder değişiklikler; uyku, ağrı ya da mizaç değişimlerini etkiler. FMS hastalarında gerek hassas nokta gerekse kontrol noktalarında ısı, basınç ve elektriksel uyarılara karşı ağrıya toleransta azalma saptanmıştır (22,23). FM'de nosisepsiyonun santral ve periferel bozuklukları tanımlanmış ve bu bozuklukların FM'li hastalardaki artmış ağrı deneyimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Deri ve kaslardaki nosiseptör sistemler henüz bilinmeyen mekanizmalarla FMS semptomlarının oluşumu için değişikliklere zemin hazırlar ve bu değişiklikler kas veya diğer yumuşak doku yaralanmalarından sonra ağrı oluşturucu maddelerin salınmasından kaynaklanabilir. Bu ağrı mediatörleri, transient potential channel, vanilloid subfamily member 1(TRPV1), acid sensing ion channel(ASIC) reseptörleri ve purino-receptors(P2X3) gibi önemli sistemleri sensitize edebilir. Bunları takiben doku enflamasyon mediatörleri sinir büyüme faktörleri bu reseptörleri uyarabilir ve ağrı sensitivitesindeki temel değişikliklere sebep olabilir (24). FMS hastalarında talamus ve nükleus kaudatusta tek foton emüsyon tomografi (SPECT) ile gösterilen azalmış bölgesel kan akımı, serebral yapıların artmış ağrı algılamasındaki rolünü göstermektedir (25).

3- Santral sinir sistemi (SSS) biyokimyasında değişiklikler:

FMS patogeneğinde santral sinir sisteminde bazı maddelerin düzeylerinde değişiklik olmasından kaynaklanacağı söylenmektedir. Bu maddelerin en önemlilerinden biri serotonindir. Serotonin derin uykuyu düzenler, talamus ile perifer arasındaki ağrı yollarında ve algılamada rol oynar. Substans P'yi kontrol eder. Serotonin azlığında ise ağrı eşiği düşer. Russell ve arkadaşları FMS' li hastalarda biyolojik aminlerin düşük düzeylerini ve serebrospinal sıvıda P maddesinin yüksek düzeylerini tespit etmişlerdir (26,27). Wolfe ve arkadaşları ise serum serotonin düzeylerinde azalma ve trombosit serotonin geri alım reseptör seviyelerinde artma olduğunu bulmuşlardır (28). Serotonin (5-Hidroksitriptamin, 5-HT) esansiyel 10 bir aminoasit olan L-triptofandan sentezlenir ve rafe nükleusta bulunur. Moldofsky ve arkadaşları FMS semptomları ile serbest triptofan konsantrasyonu azlığı arasında doğrudan bir ilişki saptamışlardır. Tedavide kullandığımız trisiklik antidepresanların etkinliklerinin nedeni tam bilinmemekle birlikte analjezik ve uykuyu düzenleyici etkilerinin, serotonin geri alımını bloke etmelerine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (29).

Vaeroy ve arkadaşları FMS' li hastaların beyin omurilik sıvısında substans P düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu ilk olarak göstermişlerdir (30). Substans P ağrıya özgül olmayıp, davranışsal aktivasyonla ilgili ve immünolojik fonksiyonları düzenler. Ağrı algılanmasının başlangıç noktası primer afferent nosiseptörlerdir. Artmış P maddesi, nosiseptif yolağı üzerinde aktivitenin uzamasına sebep olur ve postsinaptik NMDA(N-methyl-D-aspartate) reseptörlerinin aktivasyonunu potansiyalize eder. Bunu takiben de ilave iyon kanalları açılır, intraselüler kalsiyum konsantrasyonu artar ve santral duyuşal yollarda aksiyon potansiyeli oluşumu kuvvetlendirilir. Ağrı tedavisinde yeni kullanılmakta olan bazı ilaçların bu mekanizmaları inhibe ederek, santral sensitizasyonu azalttığı düşünölmektedir. Serotonin, P maddesi, nitrikoksit, K, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarındaki inflamatuvar mediatörlerin salgılanması yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri uyararak periferik sensitizasyon (hassaslaşma) dediğimiz olayı meydana getirirler (31).

Endorfin en yüksek konsantrasyonda hipofiz ve hipotalamusta bulunur. SSS dışında ince barsak, plasenta ve plazmada bulunur. Bunun tersine enkefalinler SSS ve vücutta çok daha geniş olarak yayılmıştır. Endorfinler ağrı duyumunu vücudun birçok bölgesinde modüle ederler. Endorfin hipotezinin varlığı; Moldofsky ve ark.'nın zorlu egzersize bağlı olarak endorfin sisteminin aktive olduğu maraton koşucularında uykuda oluşturdukları bozukluklarla FMS oluşturamamaları veya Mc Cain'nin kardiyovasküler egzersiz yapan kişilerde ağrı, hassas nokta skorları ve psikolojik sıkıntıda azalma olduğunu göstermesi gibi dolaylı yollarla belirtilmiştir (32,33). Ancak bu görüşü kabul etmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (34,35). Endojen opioidler; opioid reseptörlerini etkileyerek ağrıyı giderir, analjezi oluştururlar. Temel endorfin β -endorfindir. α ve gama endorfinler β -endorfinin bölünmesiyle meydana gelir. Bunlar beyin hücrelerinde nöromodülatör ve/veya nörotransmitter olarak etkindirler. Endorfinlerin analjezik etkisi morfinden yaklaşık 30 kat daha fazladır. Bu nedenle bunlara 'iç morfin' anlamında endorfin denmektedir. Beynin opiat sistemi bütün ince ayrıntıları ile henüz tam anlaşılacak kadarla beraber, analjezi sisteminin; ister periakvaduktal gri alana giren sinir sinyalleri, ister morfine benzer ilaçlarla aktive edilmesinin periferik sinirlerden gelen pek çok ağrı sinyalini total ya da totale yakın bir biçimde bastırabildiği bilinmektedir.

4-Nöroendokrin Disfonksiyon:

FMS'nin kadınlardaki yüksek prevalansı, ağrı ve hassasiyetin menstrüel siklus periyodlarıyla değişkenlik göstermesi; seks hormonlarının muhtemel önemine dikkat çekmektedir (36). Stres seks hormonlarını etkiler. LH konsantrasyonunun stresle inhibe olduğu gösterilmiştir. FMS hastalarında kadın seks hormon seviyeleri normal sınırlarda iken serum androjen seviyeleri normalin alt sınırında olmaya meyillidir. Son çalışmalar FM hastalarının serebrospinal sıvılarında substans P seviyelerinde yükseklik olduğunu göstermiştir (37). Beyindeki substans P seviyesinin over kaynaklı steroidleri düzenlediği düşünülmektedir. Çalışmalarda iskelet miyoblastlarının östrojen reseptörü içerdiği de gösterilmiştir. Akkuş ve ark. yaptıkları bir çalışmada bu durumu değerlendirerek FMS olan hastalarda estradiol, FSH ve LH seviyelerini araştırmışlar ve kontrol grubu ile FMS olan hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (38). Riedel ve ark.'nın çalışmasında FMS hastalarında

yüksek FSH ve düşük östrojen seviyeleri tespit edilmiştir(39). Korszun ve ark. ise FMS'de östrojen, FSH ve LH serum seviyelerinde farklılık saptamamışlardır (40). Prolaktin seviyesi stresle değişkenlik gösterir. Griep ve ark. FMS ve kontrol grubunda Prolaktin seviyelerini insüline bağımlı hipoglisemi testi öncesi ve sonrasında ölçmüşler, FMS grubunda insüline bağımlı hipoglisemi testi sonrasında Prolaktin cevabı kontrollerden farklı değilken, bazal Prolaktin seviyelerinde hafif yükseklik saptamışlardır(23). Landis ve ark. Prolaktinin nokturnal seviyesini incelemişler, FMS hastalarında uyku sırasında Prolaktin hormon seviyesinde düşüş bulmuşlardır (41). Buskila ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada FMS, hiperprolaktinematik olgularda normoprolaktinematik olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (42). En sık gösterilen endokrinolojik bulgu TSH yanıtında küntleşmedir. Bu durum TRH'a TSH yanıtını etkileyebilir. FMS semptomları hipotiroidi ile benzerlik gösterdiğinden tiroid hormonlarının eksikliği ile FMS arasında nedensel bir ilişkinin bulunabileceği düşünülmüştür. Hatta FMS'nin hipotiroidinin bir belirtisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (43). Wilke ve ark, hipotiroidi ile FMS arasındaki ilişkiyi ayrıntılı anlatan bir çalışma yapmışlar, bu çalışmada 5' i subklinik olmak üzere, 8 kişilik hipotiroidi olgusunun tümünde en az 3 ayı kas grubunda duyarlı noktalar tespit edilmiş. Bu hastaların 5' inde uyku bozukluğu bulunduğunu, tiroid replasman tedavisi sonucu 8 hastanın 6'sında klinik olarak uyku bozukluğu dahil tam iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (44). Hipotiroidide ağrı, katılık ve yorgunluk durumunun olması sekonder FM' ye örnektir.

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

adrenal cevap azlığını gösterdiği belirtilmiştir (45). Ayrıca FMS'li hastalarda, yorgunluğu ve uyku düzensizliği olanlarla kontroller karşılaştırıldığında, kortizol düzeylerinin anlamlı düşük olduğu ve kortizol düzeyi ile hassas nokta sayısı arasında negatif bir ilişki bulunduğu tespit edilmiştir (46). FMS'li hastaların 1/3' inde insülin büyüme faktörü veya IGF-1 (somatomedin-C) büyüme hormonuyla ilişkili peptid düzeylerinde düşme gibi HPA aks değişiklikleri vardır. Bu bulgular, maksimum büyüme hormonu üretiminin olduğu 4. faz uyku bozukluğunun sonucu olabilir (27). Kontrollerle karşılaştırıldığında IGF-1 düzeyi anlamlı olarak düşüktür. Bennet ve ark. , FMS' li 70 kadın hastada serum IGF-1 ve büyüme hormonu düzeylerini düşük bulmuşlardır. Total günlük büyüme hormonu üretiminin yaklaşık % 80 'i uykunun 4. fazı sırasında olmaktadır. FMS' li hastalarda uykunun 4. fazı azalmakta ve dolayısı ile düşük serum IGF-1 ve büyüme hormonu düzeyiyle sonuçlanmaktadır (22).

B. Periferik Teoriler

1-Otonomik disfonksiyon:

Bazı çalışmalarda FMS hastalarında otonomik sinir sistemi disfonksiyonunun varlığı gösterilmiştir. Martinez-Lavin ve ark., yaptıkları bir çalışmada sempatik cevabın bozulduğu belirtilmektedir. Otonom sinir sistemini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda, FM'li hastaları akustik stimülasyon ya da soğuk basınç testine azalmış sempatik sinir sistemi cevabı gösterdiği görülmüştür (47). Zedelenmiş periferik sinir lifleri alfa-adrenoreseptörleri de eksprese eder ve sempatik uyarılara karşı hassasiyet artar, bu da ağrının sempatik komponentleriyle ilgilidir. Son zamanlarda FMS'nin hipofonksiyonel stres sistemleri ve özellikle de otonom sinir sistemi ve hipotalamo-pituiter adrenal aksla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Çalışmalar FMS' li hastaların strese karşı düşük sempatoadrenal reaktivite sergilediklerini ortaya koymaktadır. Bu bulgular ağrı sensitivitesi ve sempatik reaktivite arasındaki ters ilişkiyi gösteren çalışmalar ile uyumludur (48). Kontrollü bir çalışmada stellar ganglion blokajı ve bölgesel sempatik blokaj ile hassas nokta sayısı ve ağrı azalma gözlenmiştir (49). Bu çalışmada FMS'li hastalarda 24 saatlik kalp hızı değişkenliğinin azaldığı belirtilmektedir ve neden olarak sinus nodunda aşırı sempatik modülasyon olduğu ileri sürülmektedir (50). FMS'de gözlenen ciltteki vazokonstriktör yanıt bozukluğunun, sempatik sinir sistemindeki aktivasyona bağlı

olabileceğini Vaeroy ve ark. , göstermişlerdir (30). Bennett ve ark. , yaptıkları çalışmada platelet alfa 2 adrenerjik reseptör seviyelerinde artış tesbit etmişlerdir (51). Bu reseptör artışı Raynauds fenomeni ve depresyonda da bulunmaktadır.

2- Kas patolojileri:

FM'nin en belirgin semptomu kas iskelet sisteminde belirli noktalarda ağrı olmakla beraber, birçok somatoform ve psikolojik rahatsızlığın santral sinir sisteminin daha üst seviyelerinden kaynaklandığı düşünülen genel birincil bozukluğa bağlı olduğuna inanılır (52). Kas biyopsilerini içeren çalışmalar göstermiştir ki, tutarlı tekrar saptanabilir doku bulguları bilinmemektedir. Kaslarda, iskemi ve kondüsyon bozukluğu ile uyumlu bulgular bildirilmiştir (53). Bengtsson ve ark. yaptıkları kontrollü çalışmalarında, ATP, ADP ve fosforilkreatin seviyelerinde azalma, AMP ve kreatinde artma saptamışlardır (54). Ayrıca FMS'li hastalarda kas O₂ basıncını da araştırmışlar, normal kontrollerle karşılaştırdıklarında etkilenen kasların hassas noktalarında, mikrosirkülasyonda azalma saptamışlardır. Diğer kontrollü bir çalışmada egzersiz sırasında kaslardaki kan akışı, Ksenon 133 klirens tekniği ile ölçülmüş, normal kontrollere göre FM'lilerde belirgin azalma olduğu saptanmıştır (55). FMS' de yüzeysel EMG çalışmalarında Svebak ve arkadaşları bir farklılık saptamazken, Elert ve arkadaşları, kontraksiyonlar arasında kontrollerden daha yüksek seviyede elektromiyografik kas gerilimi saptamışlardır (56,57). Son manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları, kas ve ATP anomalisi görüşünü desteklememektedir (58,59). Yapılan çalışmalara göre kas biyopsilerinde göze çarpan en önemli bulgu, inflamasyon değil, lokal anoksidir. Kasta bir sorunun varlığı kesin olmakla birlikte bu durum şimdilik histolojik, elektromiyografik çalışmalarla açıklanamamaktadır.

3-İmmünolojik mekanizmalar:

Son yıllarda FMS' nin immün sistem regülasyon bozukluğuna bağlı olarak gelişebileceği yönünde fikirler ileri sürülmektedir (60,61). FMS' li hastaların yaklaşık %50'si şikayetlerinin grip benzeri ateşli bir hastalıktan sonra ani olarak başladığını ifade etmektedir (62). Ayrıca Coxackie, parvo, ve HIV virüsü infeksiyonlarından sonra da FMS vakaları bildirilmiştir (63-65). Lyme hastalığı

geçiren bazı vakalarda FMS tanısı konulduğu ve bu hastalardan çoğunun uygun antibiyotik tedavisine rağmen şikayetlerinin geçmediği bildirilmiştir (66). Bu nedenle FMS' de aktif enfeksiyonun doğrudan etkisinden ziyade enfeksiyonun immün ve enflamatuvar bir süreci tetikleyebileceği veya daha büyük olasılıkla enfeksiyonların davranışları engelleyici, inaktivite ve stresi tetikleyici bir mekanizma olduğu bildirilmiştir (63). Sitokinler, son yirmi yıldır multidisipliner araştırmaların odağında yer almaktadır. Bu güne kadar sitokinlerin santral sinir sisteminin fonksiyonlarını nasıl modüle ettiği ve FMS patogenezinde sitokinlerin rolünün olup olmadığı, cevabı aranan bir konu olarak güncelliğini korumaktadır. IL-1 beta, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin direk olarak santral ve periferik nöropatik ağrının oluşumuna katkıda buldukları gösterilmiştir (67-69). Bu proinflamatuvar sitokinler psikolojik, davranışsal ve hormonal değişiklikler gibi ağrıyı da oluşturan ve arttıran santral sinir sistemine sinyal oluştururlar. Bu değişimler sıklıkla "hastalık cevabı" olarak adlandırılır ve FMS' li hastaların semptomlarına benzer bulgulardır (70). Proinflamatuvar sitokinler beyin ve spinal korda gıalar tarafından salınırlar ve güçlü bir ağrı oluşturuıcı etkileri vardır (71). Araştırmacılar, FMS ile ilgili olabilecek immünolojik bozuklukları belirlemek için çeşitli çalışmalar yapmışlardır. Caro ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada FM'li hastaların %76'sında dermo-epidermal bileşkede IgG depozitlerinin varlığından bahsedilmiş ancak bu bulgunun güvenilir olmadığı daha sonra yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (72). Gür ve ark. FMS' li 81 hasta ve 32 yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş sağlıklı kontrol üzerinde yaptığı çalışmada serum IL-2r ve IL-8 düzeylerini hasta grubunda belirgin olarak yüksek bulmuş ve IL-8 düzeyleri ve ağrı şiddeti arasında da pozitif bir korelasyon tespit etmiştir (68). Bir başka çalışmalarında ise 19 FMS'li hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubunda bölgesel beyin kan akımı ve sitokin düzeylerini araştırmış ve serum IL-2r ile IL-8 düzeylerini FMS'li hasta grubunda belirgin olarak daha yüksek bulmuşlardır (67). Ayrıca sol kaudat nükleus kan akımı ile serum IL-2 arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir. Wallace ve arkadaşları da yaptıkları çalışmalarında IL-8 düzeylerini FM'li hastalarda yüksek tespit etmişlerdir (73). Wallace'nin olan bir çalışmasında FMS' de sitokinlerin rolü üzerinde detaylı bir şekilde durulmuş ve gelecekte antisitokin tedavilerin FMS tedavisinde yer alabileceği ileri sürülmüştür (74). Antinükleer antikor prevalansı çalışmaları da çelişkili sonuçlar ortaya

koymuştur. Yunus ve ark. (75) çalışmalarında FMS' li hastalarda ANA pozitifliği sağlıklı kontrol grubuna göre farklılık göstermemiş, FMS' li hastalarda ancak subjektif ağız kuruluğu daha yaygın olarak saptanmıştır. Bridges de FMS' li hastalarda saptanan ANA pozitifliği veya titrasyonu ile klinik bulgular arasında bağlantı saptayamamıştır (76). Bu hastalarda naturel killer hücre aktivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir. Bundan başka T hücre aktivasyon markırlarında azalma ve aktive T hücreleri tarafından salınan interlökin düzeylerinde değişiklik olduğu da bildirilmiştir. Bu değişiklikler naturel killer ve T hücre aktivasyonunun, serotonin seviyeleri ile olan ilişkisine bağlı olabilir. Özet olarak, yapılan çok sayıdaki araştırmalarda yeni etyolojik sebepler üzerinde durulmakla beraber, bugün için FMS ile ilgili spesifik immünolojik bir bozukluk veya bir tetikleyici enfeksiyöz faktör ilişkisini gösterecek yeterli delil mevcut değildir.

3. Diğer Teoriler

Posttravmatik stres, Psikososyal bozukluk ve fiziksel travma:

Yapılan çalışmalarda spesifik bir patofizyoloji ve laboratuvar bulgusunun tespit edilememesi bazı araştırmacılarda, hastalığın psikolojik orjinli olduğu yönünde bir kanaat gelişmesine neden olmuştur. Uzun yıllardır, FMS ile psikojenik ağrılar, psikonevrozlar ve kişilik bozuklukları arasında sıkı ilişki olduğuna inanılmıştır (77). Psikolojik sendromlar ve FMS arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmalar mevcuttur. FMS' li hastalarda, major affektif hastalıkların familyal prevalansının yüksek olması karakteristik bir bulgudur. Buradan yola çıkarak FMS' nin major affektif hastalığın bir formu olabileceği veya bu psikiyatrik hastalığın bazı kimselerde FMS gelişmesine predispozan faktör olabileceği ileri sürülmüştür. Bazı araştırmacılara göre FMS, irritabl kolon, panik bozukluk, major affektif bozukluk aynı patofizyolojiyi paylaşan farklı klinik tablolardır. Buna karşılık, bu hastalardaki yüksek psikolojik sıkıntının; fiziksel semptomlar ve çevresel faktörlerle ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalarda vardır. Payne ve ark. FMS'li ve RA'lı iki hasta grubunu MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) ile karşılaştırmışlar ve FM'li hastalarda acelecilik, hipokondriazis, histeri, psikopatik sapmalar, psikastenî, şizofrenî ve manik patolojileri anlamlı oranda yüksek saptamışlardır (78). Ancak kronik ağrısı olanlarda bu testin güvenilir olmadığı, organik ve psikolojik ağrı

ayrımında kullanılamayacağı konusunda görüşler vardır (79). FMS' li hastalar da kronik ağrılı hastalar olduğundan, bu tür çalışmaların sonuçları dikkatli değerlendirilmelidir. FMS' li hastalar yaşamları boyunca yüksek düzeylerde psikolojik stres ve çeşitli psikiyatrik bozukluklar göstermeye eğilimlidirler. Bu hastalardaki anormal ağrı algılaması ve FMS' nin diğer semptomları sadece psikiyatrik hastalığa bağlanamaz. Bununla birlikte psikiyatrik hastalık ve psikolojik stresin, ağrı şiddeti algılamasını arttırabileceği ve FMS' li hastaları tedavi için doktora başvurmayı motive edeceği kabul edilmektedir. Yapılan bir başka çalışmada, FMS' lilerin yalnız %30'unda psikolojik bozukluk saptanmış, %70'i normal olarak bulunmuştur (79). Bu; psikolojik etyopatogenezi göz ardı etmemekle birlikte, FMS ile psikolojik bozukluklar arasındaki ilişkiye kuşkuyla bakmamıza yol açan bir sonuçtur. FMS semptomlarının başlaması sıklıkla bazı tetikleyici faktörlerle birliktelik göstermektedir (80). Stres kaynakları olarak tanımlanabilen fiziksel travma, infeksiyonlar, emosyonel sıkıntılar, endokrin bozukluklar, immunité aktivasyonu ve otoimmün hastalıkların bazı dönemleri bu tetikleyici faktörler arasında sayılabilir (81,82). Premorbid psikiyatrik durumlar, FM gelişmesi için yatkınlık oluşturmaktadır. Depresyon bulguları gösteren FMS'li hastalarda diğer kronik ağrılı durumlarda olduğu gibi şiddetli kronik ağrıyı da içeren somatik semptomlar daha sık görülmektedir. Ancak depresyonlu ve depresyonsuz FMS'li hastalar karşılaştırıldığında hassas nokta sayısı ve psikolojik bozuklukların şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (83,84). Yapılan kesitsel çalışmalarda çocukluk döneminde seksüel şiddete maruz kalan bireylerin kalmayanlara göre daha fazla oranda kronik ağrı semptomları gösterdiği tespit edilmiştir (85). FMS bulguları gösteren bireyler sağlıklı bireylerle kıyaslandığında, çocukluk döneminde aşırı travmatik strese maruz kalma oranının belirgin düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (86,87). FMS'li hastaların %50'sinden fazlasında posttravmatik stres bozukluğu olduğu bulunmuştur (84,88). Ancak posttravmatik stres bozukluğunun FMS' nin sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu açık değildir (99). Son yıllarda travma ve kazaların FMS sıklığını arttırdığına dair çalışmalar gündeme gelmeye başlamıştır. FMS' li hastaların %14-23'ünde semptomların fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası başladığını bildiren çalışmalar mevcuttur (63,90). Buradan yola çıkarak fiziksel travmanın C liflerinde substans P seviyelerinde değişime ve

santral orjinli ağrıya neden olabileceği veya dolaylı olarak hareketsizlik ve sakatlık sonucu FM semptomlarının başlayabileceği belirtilmiştir (91,92). Yetişkin bireylerde alt ekstremitte kırıkları, ayak bileği travmaları ve boyun bölgesi yaralanmalarından sonraki bir yıl içinde FMS gelişme riski 10 kat artmış olarak bulunmuştur (93,94). Ayrıca yaralanma sonrası gelişen uyku bozuklukları (95) lokal yaralanma yerinde bölgesel ağrının oluşması (96) ve FMS'de yoğun santral sinir sistemi nöroplastisitenin son kanıtları (97) bu düşünceyi desteklemektedir. Ancak bütün bu değerlendirmeler ışığında travmanın FMS'de başlatıcı bir neden olup olmadığını anlayabilmek için prospektif ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (98). Sonuç olarak, kesin kanıtlar FMS patogenezinde multiple stres tetikleyicilerinin önemli bir role sahip olduklarını göstermektedir.

2.1.5. Klinik Belirtiler

Bu sendromda görülen belirtiler kas iskelet sistemine ait olanlar, kas iskelet sistemine ait olmayanlar ve sendroma eşlik eden diğer belirtiler şeklinde sınıflandırılabilir(99).

FMS' nin primer semptomu kronik, yaygın ağrıdır. Ağrıya çoğu kez uyku düzensizliği, sabah yorgunluğu, halsizlik, baş ağrısı ve pareteziler eşlik eder (53,100).

Kas iskelet sistemine ait belirtiler;

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

boyun, sırt bölgesindeki ağrılara, baş ağrısı da eşlik eder. Akkuş ve ark. larının (55) 220 FMS hastasında yaptığı çalışmada hastayı hekime getiren ilk semptomun %22 bel ağrısı, %15 diz ağrısı, %12 ayak-kruris ağrısı, %10 boyun ağrısı, %9 kol-el ağrısı, %9 yaygın ağrı, %9 omuz ağrısı, %8 sırt ağrısı %3 kalça ağrısı, %2 tek taraf ağrısı, %2 göğüs ağrısı olduğu tespit edilmiştir(101)

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

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

Parestezi: Hastaların %88'inde kronik, tekrarlayıcı uyuşma ve karıncalanma yakınmaları vardır. Alt ekstremiteden çok, üst ekstremitede ve gövdede var olduğu belirtilir. Segmental dağılım söz konusu değildir.

Kas iskelet sışı bulgular

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

Uyku düzensizliği: FMS' li hastalarda uyku fizyolojisinde, uykunun non-REM evresinde (göz hareketlerinin hızlı olmadığı dönemde) bozukluk saptanmıştır. 19 EEG'de hızlı alfa ritminin, non-REM evresindeki yavaş delta ritmi içine girdiği tespit edilmiştir. Uykunun REM evresi (hızlı göz hareketleri dönemi) ise normaldir. Hastalarda geceleri sık uyanma, sabah yorgun kalkma, kendilerini dinlenmemiş hissetme yakınmaları vardır. Uykuları hafiftir, yatakta sık döner ve silkinirler.

Birlikte görülebilen diğer semptomlar:

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

İrritabl kolon hastalığı; Hastaların yaklaşık %70'inde tam olarak spastik kolon hastalığı olmasa da, kabızlık hikayesi mevcuttur. Spastik kolon hastalarının %70'inde ise FMS tespit edilmiştir. İshal ve kabızlık nöbetleri olabilir. Sık sık gaz çıkarmak veya geçirmek ve aniden gelen tuvalet ihtiyacı tipiktir. Karında gerginlik ve ağrılar olur. Bu durum bazen bazı gıdalara karşı tepkisel olarak ortaya çıkabilir. FMS'li hastaların %30'unda psikolojik bozukluklar saptanmıştır (102,106).

Yapılan bir çalışmada anksiyete-mental stres %50-70, depresyon ise %30 oranında görülmüştür (103). Başka bir çalışmada ise depresyon oranı %25-60 bulunmuş ve stresin FMS semptomlarını arttırdığı tespit edilmiştir (104).

Raynaud fenomeni: FMS' li hastalar soğukta ekstremelerinin renk kaybedip beyazlaştığını söylerler. Yunus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, primer FMS' li hastalarda %9, sağlıklı kontrol grubunda ise %3 oranında Raynaud fenomeni tespit edilmiştir (105).

Sicca belirtileri: FMS' li hastalarda, ağız ve göz kuruluğu gibi sicca belirtileri gözlenmiştir. Ağız kuruluğu, herhangi bir ilaç kullanımına bağlı değildir. % 12 oranında bulunmuştur. Bu belirtilere bağlı olarak da düşük titrede antinükleer antikolar ve deride immünglobülin depolanması görülmüştür. Bazı hastalarda da konsantrasyon güçlüğü, basit zihinsel işlevlerde yavaşlama gözlenebilir. FMS'lilerde

mitral valv prolapsusu, temporomandibular eklem disfonksiyonu, seksuel disfonksiyon, hipotiroidi, tekrarlayan tendinit, plantar fasit, kostokondrit, bursit ve tekrarlayıcı hareket sendromu da görülebilir.

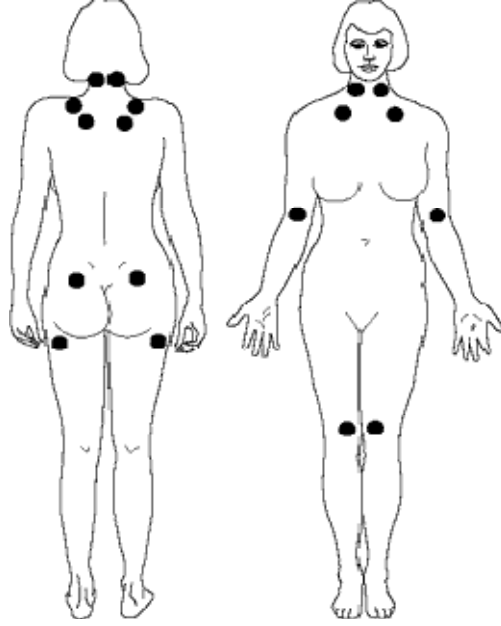
Tendinit veya bursit; bisipital tendon, lateral epikondil, ekstensör pollisis longus tendonu veya femur büyük trokanterinde daha sık görülmüştür.

2.1.6. Klinik Bulgular

1.Hassas noktaların palpasyonu: Vücutta hastalar tarafından bilinmeyen, ancak deneyimli bir hekim tarafından kolaylıkla ortaya çıkartılan yaygın hassas noktalar vardır. Bu noktalara basmakla ağrı ortaya çıkar ve hastanın sıçramasına da neden olur. Bu noktalara, başparmakla 4 kg'lık bir baskı uygulayacak tarzda basılarak hassas noktalar saptanır. Muayene sırasında zaman zaman ağrılı noktaların sırasını değiştirerek ağrı oluşturmeyen alın, el başparmağı gibi bölgelerle de kontrol edilmelidir. Bu hassas noktaların sayısı ve duyarlılık derecesi FMS hastalarını sağlam kişilerden ayırmaktadır. 1990 yılında Çok Merkezli Ağrı Kriter Komitesi tarafından bilateral olmak üzere FMS' li hastalarda sağ ve sol vücut yarılarında simetrik olarak yer alan 18 adet hassas nokta belirlenmiştir (107). Bu hassas noktalar myofasyal ağrı sendromundaki tetik noktalardan farklı olarak yeterli düzeyde bir uyarı ile uyarıldıklarında ortaya çıkan ağrı lokalize kalır ve yayılmaz. Muayene sırasında ortaya çıkan ağrının şiddeti, hastanın o an içinde bulunduğu ruh hali, yaşı, aerobik yeterlilik düzeyi ve kadınlarda menstrual siklusun hangi döneminde bulunduğu gibi faktörlere bağımlı olarak değişebilmektedir.

Hassas noktaların lokalizasyonları: Vücudun çeşitli bölgelerinde 18 simetrik hassas nokta bulunur. Bunların yerleri (çift olarak) şöyledir: : a) Oksiput: Suboksipital kas insersiyonu b) Alt servikal: C5-6 intertransvers boşluğun önü c) Trapezius: Trapez kası üst kenar orta noktası d) Supraspinatus: Spina skapula üzerinde medial kenara yakın supraspinatus kas origosu e) 2. kosta: 2. kostakondral eklem f) Glutea: Kalça üst dış kadranı g) Lateral epikondil: Lateral epikondilin 2cm distali h) Büyük trokanter: Trokanterik çıkıntının arkası i) Diz: Artiküler hattın proksimalinde medial

yağ yastıkçığı. Aynı komite tarafından kontrol noktaları da tanımlanmıştır. Bu kontrol noktaları; a) Ön kol: Ön kolun dorsalinde alt 1/3'ü b) Ayak ortası: Dorsal 3. metatars 17 c) Ayak baş parmak tırnağı. Bu noktalar FMS'li hastalarda genellikle hassas değildir ve FMS' nin konversiyon reaksiyonlarından ayırt edilmesinde faydalı olduğu ileri sürülmektedir. Cilt kıvrım hassasiyeti, reaktif kutanöz hiperemi ve deride retiküler pigmentasyon diğer fizik muayene bulgularıdır



Şekil 1. FMS için tanımlanmış hassas noktalar

Eşlik eden diğer bulgular:

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

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

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

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

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

Deri bulguları: FMS' li hastalarda derideki retiküler pigmentasyon genellikle ekstremitelerde görülür. Hassas nokta bölgelerinde kontrollere oranla daha belirgin olarak kutanöz hiperemi mevcuttur. Kuruluk, renk değişiklikleri, kaşınma hissi, parmaklarda terleme gibi adı tam olarak konulamamış bazı sorunlar görülebilir. FMS' li hastalarda deri ve deri altı dokusunun bir kıvrımının kavranması ile hassasiyet ve hiperemi ortaya çıkmaktadır. Deri kıvrımı hassasiyetinde trapezius kasının üst kısmı; başparmak, 2 ve 3. parmaklar arasında orta derecede basınçla yuvarlanarak sıkılırsa ağrı oluşur. Reaktif hiperemi, trapeziusun orta noktası üzerinde değerlendirilir. Palpasyondan sonra iki dakika eritemin görülmesi testin pozitif olduğunu gösterir. Bu hassasiyet ve hiperemi hassas nokta bölgelerinde görülmekte ve hassas noktalarla çok sıkı bir korelasyon göstermektedir.

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

Hipermobilite sendromu: Hipermobilitesi ve romatolojik problemi olan kişilerin incelenmesi sonucu bu grup içerisinde FMS' nin en sık rastlanan romatolojik durum olduğu tespit edilmiştir (108). Hipermobilite kadınlarda daha siktir ve FMS ile güçlü bir birliktelik göstermektedir (109). Ayrıca hipermobilite kronik ağrılı ve FMS' li yetişkinlerde oldukça sık görülmektedir (110). Yapılan çalışmalarda FMSli hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla %28 gibi yüksek bir oranda eklem hipermobilite sendromu tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında eklem hipermobilite sendromlu hastalarda, kronik ağrının ve FMS semptomlarının önemli bir sebebi

olarak tekrarlayıcı mikrotravmaların muhtemel bir rolü olabileceği akılda tutulmalıdır.

Kalpde mitral kapakta bozukluk: FMS' de nadir de olsa çeşitli mitral kapak bozuklukları ile birlikte görülebilir.

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

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

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

2.1.7. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri

FMS'de rutin laboratuvar tetkikleri, serolojik testler, röntgen, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, sintigrafik yöntemler normaldir. Temel değerlendirmede, minimal temel kan testleri veya gereğinde tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, standart kan biyokimyası ve tiroid hormonları incelenmelidir. Eşlik eden artrit, diskopati gibi bir durum yoksa veya başka hastalık düşünülüyorsa radyografik incelemeler, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans inceleme (MRI) ve sintigrafik yöntemlere gerek yoktur

2.1.8. Tanı

Günümüzde, Amerikan Romatoloji Derneği'nin 1990'da yayınladığı tanı kriterleri kabul edilmektedir (12) (Ek 1). ACR kriterlerinde FMS ağrısı, vücudun sağ veya sol yarısında, belin üstünde veya altında ve birlikte aksiyal ağrı şeklinde tanımlanmıştır. Akkuş ve ark.nın (101) çalışmasında, FMS' li hastaların daha çok bel ağrısı başta olmak üzere lokalize ağrı ile hekime başvurdıkları bildirilmiştir. Aynı çalışmada, semptomların yaşa göre de farklılık gösterdiği, genç yaşlarda boyun ve omuz ağrısı daha fazla iken, ileri yaşlarda bel ve diz ağrılarının daha fazla başvuru nedeni olduğunu tespit edilmiş, yaygın ağrı ile doktora başvuranların oranının ise sadece %9.89 olduğu bildirilmiştir. Bu yüzden, ACR tarafından yapılan yaygın ağrı tanımlamasını pratikte kullanırken dikkatli olmak gerekir. Hastalar yönlendirilmeden sorulacak bazı sorularla yaygın ağrının varlığı ortaya konabilir. Aksi halde, fizik muayene, daha çok hasta tarafından şikayet edilen bölgeye lokalize kalmakta ve FMS teşhisi konmamaktadır. FMS sıklığının, değişik çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmesinin nedeni de muhtemelen budur (111).

Fibromiyalji Sendromunun Alt Tipleri

- 1) Primer FMS sendromu: Kronik ağrı, uyku bozukluğu ve tipik kişilik vardır.
- 2) Sekonder FMS sendromu: Bilinen bir hastalığa veya nedene bağlı olarak ortaya çıkar. Bu tanı için, primer hastalığın tedavisi ile semptomların %80 oranında düzelmesi gereklidir.
- 3) Juvenil FMS sendromu: Erişkinlerde tanımlanmış olan bu sendromun, çocuklarda, özellikle genç kızlarda da görülebildiği Yunus ve Masi tarafından bildirilmiştir. Yaygın, iyi tanımlanamayan ağrı, yorgunluk, anksiyete, uyku bozuklukları, depresyon eğilimi ile karakterize bu sendromun tanısını koyarken belirlenmiş noktaların en az üçünde duyarlılık saptanması gerekmektedir. Tedavisinde trisiklik antidepressanlar, NSAII'lar, egzersiz ve psikoterapiden yararlanılmaktadır.

- 4) Yaşlılarda FMS sendromu: Yaşlılarda FMS tanısının konulması ve tedavi edilmesi, ağrı ve özürülüğü azaltarak yaşam kalitelerini düzeltebilir.
- 5) Reaktif FMS sendromu: Koşullara bağımlı, ani başlangıçlı ve stresli durumlarda görülür. Stresin azalması ile yakınmalarda azalma görülür.
- 6) Lokalize (bölgesel) FMS sendromu: Kaslardaki zorlanmaya sekonder olarak ortaya çıkan ve “miyofasiyal ağrı sendromu” na benzerlik gösteren alt tiptir.
- 7) Konkomitant FMS sendromu: Konnektif doku hastalıkları, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus gibi çeşitli enflamatuvar romatizmal hastalıklarla birlikte FMSnin görülmesine denir

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Miyofasiyal Ağrı Sendromu: Miyofasiyal ağrı sendromu (MAS), kas ve/veya fasiyalarda tetik nokta (trigger point) ve gergin bantların (taut band) varlığı ve bu noktaların uyarılması ile yansıyan ağrı, duyuşal değişiklikler ve lokal seğirme cevabının (local twitch response) gelişmesi ile karakterize bir bölgesel ağrı sendromudur (112,113). İlk defa 1942’de Dr. Janet G. Travell tarafından MAS olarak isimlendirilen bu hastalık önceleri fibrozit, miyalji, idiopatik miyalji, fibromiyozit, miyofibrozit, miyofasiit ve musküler romatizma isimleriyle bilinirdi. MAS ve FMS sıklıkla karışmakla beraber farklı iki tablodurlar, birçok özellikleri ve tedavileri farklılık göstermektedir (113). İnsidansla ilgili olarak literatürde oldukça değişken sonuçlar vardır. Kas-iskelet sistemi şikayetleri ile başvuran hastaların %30-50’sinde MAS’ye ait şikayetlerin olduğu bildirilmiştir. Kronik ağrı merkezlerinde yapılan çalışmalarda bu oran %85 olarak bildirilmiştir. Bunda yüksek oranda aktif ve latent tetik noktalarının dikkate alınmasının da rolü vardır. Ağrı ile başvuran hastalarda ise akut miyofasiyal ağrı %10-31 oranında saptanmıştır. Toplumdaki prevalansı %12 olan MAS’nin en çok 30-49 yaşlar arasında görüldüğü ve erkeklere oranla kadınlarda 2 kat daha fazla geliştiği bildirilmiştir (114,115).

Kesin etiyolojisi ve patogenezi henüz bilinmemektedir. Kas-iskelet sistemi yaralanmaları, kaslara aşırı yüklenme, genetik faktörler, yorgunluk ve stres; tetik nokta gelişiminde en çok suçlanan faktörlerin başında gelir. Bunlardan travma ve kaslara akut ve aşırı yüklenme MAS'nin en kolay saptanabilen nedenleridir. Ağrıyı ortaya çıkaran faktörler arasında ise; yapısal bozukluklar (ekstremiteler uzunluk farklılığı), kötü postür, uzamış hareketsizlik, vitamin eksikliği (B vitamini, folik asit), mineral eksikliği (Ca, K, Fe, Mg, Pb), endokrin bozukluklar (tekrarlayan hipoglisemi atakları, hipotiroidi, östrojen eksikliği), enfeksiyonlar ve psikososyal nedenler sayılabilir (116,117). MAS'nin önemli bulgularından biri olan tetik noktalar konusunda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Histopatolojik çalışmalarda herhangi bir anormallik saptanamamıştır. Bazı çalışmalarda bu noktalarda ATP, fosfokreatin ve glikojen gibi enerji kaynaklarında azalma saptanmıştır. Dolayısıyla tetik noktalarda enerji eksikliği ve metabolik stres söz konusudur. Sarkoplazmik retikulum yırtılması ile iyonize kalsiyum salınır, spontan aktivite artar ve bu durum sarkomerlerde kısalmaya neden olur. Sarkomerlerdeki kısalma da lokal dolaşımı bozarak anemik hipoksiye neden olur. Böylece bir ağrı-spazm-iskemi-ağrı kısır döngüsü gelişir. Germenin en önemli amacı da sarkomerlerdeki bu kısalmayı normale döndürmektir. Tetik noktalardan köken alan impulsların sinir sistemini bombardımana uğratarak lokal ve yansıyan ağrı ile ek fenomenlere yol açtığı bildirilmektedir (117,118). Elektrofizyolojik ve fizyopatolojik bazı çalışmalarda, gergin bant alanlarında kas-sinir kavşağında aşırı asetil kolin salınımının etkili olabileceği bildirilmiştir. Kas hareketlerinin kısıtlanması, vazomotor değişiklikler, sempatik deşarj, ekstrasellüler sıvıda hormonal ve humoral değişiklikler ve stres; kas ve fasiyanın hassaslaşmasına neden olur. Tetik nokta ve etrafında gelişen vazomotor değişiklikler; ekstrasellüler alanda aljezik bradikinin ve prostaglandinlerin açığa çıkmasına ve pH değerlerinin değişmesine yol açar ve bu bölgeyi daha da hassaslaştırır. Tetik noktalarda yapılan bir çalışma da ise, EMG'de uzamış spontan aktivite saptanmıştır (119). Buradaki A ve C lifleri prostaglandin ve bradikinine duyarlıdır (117). Tetik noktalarına yapılan prostaglandin inhibitörü nonsteroidal antiinflamatuar ilaç (NSAI) enjeksiyonu, lidokainden daha etkili bulunmuştur (120). Yansıyan ağrıların mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Yansıyan ağrıların santral veya periferik sinirlerle ilgili olabileceği ileri sürülmektedir (117). Tetik nokta denmesinin nedeni, silah tetiğinin

çekilmesinde olduğu gibi başka yerde (hedefte) değişikliğe yol açmasındandır. Tetik noktalarının da benzer şekilde referans alanları vardır. Üzerine baskı yapıldığında yansıyan ağrı gelişirse tetik nokta, gelişmez ise hassas nokta adını alır. Tetik noktalarda uyaran varlığında veya bazen de spontan olarak ağrı gelişir. Tetik noktalar ya tamamen iyileşir ya da latent kalabilir. Gergin bantlar ise sarkomerlerin kısalması ile oluşmaktadır. Aktif ve pasif gerilme ile şiddetli ağrı gelişir. Gergin banttaki kas liflerinin geçici kontraksiyonu ile lokal seğirme (local twitch response) oluşmaktadır. Bu bulgu spinal refleks mekanizmalarla açıklanmakta olup, EMG ile gösterilebilmektedir ve tanı değeri büyüktür (115). MAS tanısı hastanın öyküsü ve fizik muayenesi ile konur. Tetik nokta ve gergin bantlar tanıda önemlidir. Başlangıçta tetik noktanın gelişmesine neden olabilecek mekanik stres ve diğer faktörlerin sorgulanmasında yarar vardır. Neden olan faktörler ortadan kalkınca latent tetik nokta haline geçebilir ve ağrı olmayabilir. Ancak bu latent noktalarda palpasyonla ağrı ortaya çıkarılabilir. Postür ve kas aktivite şiddeti etkiler. MAS' da zaman içinde spontan iyileşmeler ve rekürrensler görülür. Ağrı künt ve yayılma özelliğine sahiptir ve gün içinde değişiklik gösterir (117). Tetik nokta palpasyonu ile sıçrama belirtisi (jump sign) ve lokal seğirme cevabı (local twitch response) alınır (117,121). MAS tanısında kullanılacak değerli bir laboratuvar bulgusu yoktur. Daha çok diğer hastalıkların ayırıcı tanısında yararlıdır. İnfrared radyasyon termografi ve kutanöz refleks fenomen yöntemleri bulunmakla beraber, tanı için tek başına yeterli değildir. Tetik noktaların ileri rezolüsyonlu manyetik rezonans incelemesinde ATP konsantrasyonlarında azalma gösterilmiştir (115,117). 28 MAS kesin tanısı için tek başına yeterli bir belirti, bulgu veya laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte, çeşitli belirti ve bulgulardan oluşan tanı kriterleri bize yardımcı olmaktadır (118).

A. Major kriterler (aktif tetik nokta)

1. Bölgesel ağrı yakınması
2. Palpasyonda gergin bant bulunması
3. Gergin bant üzerinde palpasyonla tetik noktanın varlığı

4. Tetik noktaya basınç uygulanması ile bu kas için daha önce tanımlanmış bölgede ağrı yada duyu değişikliği

5. İlgili bölgenin eklem hareket genişliğinde hafif kayıp

B. Minör kriterler

1. Hastanın spontan ağrı tariflediği bölgede tetik nokta palpasyonu ile ağrı oluşması

2. Gergin banta iğne batırılması yada transvers olarak palpe edilmesi ile seyirme yanıtı oluşması

3. İlgili kasta germe veya hassas nokta enjeksiyonu ile ağrının ortadan kalkması

Miyofasiyal ağrı sendromunun klinik tanısı için 5 majör ve en az 1 minör kriter gereklidir. Miyofasiyal ağrı sendromu, klinik ve laboratuvar özellikleri nedeniyle bazı hastalıklarla karışabilir. Bu hastalıkların bazıları yaygın görülebilen hastalıklardandır, bazıları da hayatı tehdit edebilecek niteliktedir. Bu nedenle zamanında tanı ve ayırıcı tanı önem kazanmaktadır. Ayırıcı tanıda en çok diğer nonartiküler romatizmalar dikkate alınmalıdır. Benzer kas ağrılarının olması ve ikisinin de sık görülmesi dolayısıyla FMS ile sık karışmaktadır. Bununla birlikte patogenezi, bazı belirtiler ve fizik muayene bulguları ile birbirlerinden ayırt edilebilir. FMSde hassas noktaya (tender point) karşılık, MAS'de tetik nokta (trigger point) ve gergin bant (taut band) vardır. FMSde yaygın olan ağrı, MAS'de daha lokaldir. Ayrıca uykusuzluk, yorgunluk ve baş ağrısı gibi semptomlar daha çok FMSye eşlik eder. MAS'nin gelişiminde psikolojik faktörlerin rolü FMS' de olduğu kadar önemli değildir. Miyofasiyal ağrıda cilt bulguları nadirdir, fakat yayılan ağrı ve lokal seyirme cevabı tipiktir. FMS' de ise kutanöz hiperemi ve deri katlama testi pozitifdir (113,115,117). Bazı kaslarda gelişen miyofasiyal ağrı sendromları çoğunlukla farklı tanı almakta, sonuçta da eksik veya yanlış tedaviler yapılmaktadır. Bu duruma bazı örnekler verecek olursak; sternokledomastoid, posterior servikal ve trapez adalelerdeki tetik noktalar gerilim başağrısı olarak değerlendirilmekte ve tedavi edilmektedir. Yine sternokledomastoid, levator skapula ve trapez kaslardaki tetik noktalar akut boyun tutukluğuna yol açabilir. Lateral pterigoid ve masseter

kaslardakiler ise tempormandibular eklem disfonksiyonu ile karışmaktadır. İnfraspinatus kasında tetik nokta varsa omuz artritisi veya tendiniti olarak tanı konabilmektedir. Skalen ve pektoral kaslardaki ağrılı noktalar torasik outlet sendromu tanısı alabilir. Pektoralis majör ve minör kaslarının tetik noktaları anjinal ağrıyı taklit edebilir. Supinatör, triceps braki ve el bileği ekstansörlerinde gelişenler ise epikondilit ile karışabilir. Sırt ağrısında levator skapula, romboidler, latissimus dorsi ve torokal spinal kaslarda tetik nokta aranabilir. Bel ağrısında kuadratus lumborum, gluteus maksimus, gluteus medius, torokolomber kaslar ve iliopsoas kaslarda MAS araştırılabilir. Gluteus medius ve piriformis kaslardaki MAS siyatalji ile karışabilir. Tensor fasia latadaki tetik noktalar meralgia parestetika ve kalça artritisi ile karışabilir (121,122,123). Tedavide ağrının azaltılması, eklemlerde hareket kaybının giderilmesi ve olayı başlatıcı/artırıcı faktörlerin ortadan kaldırılması amaçlanmaktadır. Tedavi yöntemlerinin başında hasta eğitimi, medikal tedavi, germe ve sprey, lokal enjeksiyon, postizometrik relaksasyon, ultrason, masaj, elektrik stimülasyonu, iskemik kompresyon ve akupunktur yöntemleri sayılabilir (116,117). Hasta eğitiminde ise aşırı kullanım ve kötü postürün semptomları ortaya çıkaracağı veya arttıracığı anlatılır. Ayrıca hastaya germe egzersizleri de öğretilir (117). Lokal sprey ve germe uygulamasında; önce hastaya soğutucu sprey tatbik edilir, arkasından germe egzersizleri yaptırılır. Soğuk uygulama ile refleks spazm ve ağrı azaltılır, tetik nokta inaktive edilir ve normal gerginlik kazandırılır. Germe ile de refleks spazm oluşturmadan normal gerginlik sağlanmasına çalışılır. Sprey ve germe arkasından yüzeysel sıcak uygulama başarıyı arttırabilir (124,125). Tetik noktanın inaktivasyonu amacıyla germe ve sprey tedavisi yanında yüzeysel ve derin ısı yöntemleri, masaj, izometrik egzersiz, postizometrik relaksasyon, iskemik kompresyon, akupunktur ve elektrik stimülasyonu gibi fizik tedavi yöntemleri de uygulanmaktadır (115,117,123). Tetik nokta enjeksiyonlarının ağrıyı azaltıcı, hareket açıklığı ve kan dolaşımını ve kişinin egzersiz toleransını arttırıcı etkileri bulunmaktadır. Lokal enjeksiyonlarda lokal anestetik, steroid, Botulinum toksini, diklofenak ve hatta tuzlu su kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda ise intramüsküler stimülasyon adı altında kuru iğneleme tekniği uygulanmıştır. Medikal tedavide çeşitli analjezik, miyorelaksan ve antidepresan ilaçlar kullanılmakla birlikte, etkinlikleri tartışmalıdır. Tedavide önemli bir nokta da olayı kronikleştiren veya devam ettiren faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır. Bu

faktörler arasında postür bozuklukları, ekstremite uzunluk farkları, vitamin B1, B6, B12 eksiklikleri, elektrolit bozuklukları, kronik enfeksiyonlar, bazı enflamatuvar, metabolik ve endokrin hastalıklar ile tazminat beklentisi, sekonder kazanç, anksiyete, depresyon, öğrenilmiş ağrı davranışı ve psikosomatik bozukluklar gibi psikolojik faktörler sayılabilir.

Kronik Yorgunluk Sendromu:

Kronik yorgunluk sendromu (KYS); açıklanamayan ve en az 6 ay süren yorgunlukla beraber, uyku bozukluğu ve psikiyatrik bozuklukların eşlik ettiği, kronik, sakatlayıcı ve tedavisi zor bir kas iskelet sistemi hastalığıdır. KYS daha çok kadınlarda ve 30-40 yaş arasında sık görülür. Fibromyalji sendromu, benzer semptomlarla kendini gösterebilen kronik yorgunluk sendromu (KYS) ile sıklıkla örtüşebilmektedir. FMS' li hastalarda topluma oranla daha sık, kronik, açıklanamamış teşhisler vardır, örneğin; irritabl bağırsak sendromu, çoklu kimyasal aşırı duyarlılık, temporomandibuler eklem disfonksiyonu, interstisyel sistitis ve psikiyatrik tanılar gibi. Sosyodemografik, immünolojik ve psikiyatrik çalışmalar bu iki sendrom arasındaki çeşitli benzerlikleri ortaya koymaktadır. KYS, genellikle önceden sağlıklı olan orta yaşlı kadınlarda görülür. KYS ve fibromyaljide benzer nöroendokrin, psikiyatrik ve beyin görüntüleme bulguları gösterilmiştir. Magnetik rezonans görüntüleme teknikleri ile, kontrol grubuna göre KYS'li hastalarda subkortikal beyaz madde anomalileri ve ventriküllerde genişleme tesbit edilmiştir Evengard ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise KYS' li hastaların serebrospinal sıvılarındaki P maddesi oranı FMS' li hastalarda görülenin tersine (FMS' de yüksektir) normal bulunmuştur (126). KYS' li hastalarda HPA aksda anormallikler vardır. Bazı araştırmacılar KYS' li hastalarda kortizol düzeyinin düşük olduğunu belirtmişlerdir. KYS' de serum IGF-1 düzeyi yüksek bulunmuştur (127). KYS, altı ay ve üzerinde devam eden yorgunluk ile karakterizedir. Tanı için öykü, fiziksel muayene ve laboratuvar tetkikler ile sebep olabilecek diğer nedenlerin dışlanması gereklidir. Yorgunluk dışında bellek ve yoğunlaşmada bozulma, boğaz ağrısı, servikal ve aksiller lenf nodlarında hassasiyet, kas ağrısı, baş ağrıları, dinlendirici olmayan uyku, fiziksel aktivite sonrası halsizlik gibi semptomlar da

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

Kronik yorgunluk sendromu tanı kriterleri:

Major semptomlar:

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

Minör semptomlar:

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

Fiziksel bulgular:

- Düşük dereceli ateş (36,7-38,6 C)
- Noneksudatif farenjit,
- Palpe edilebilen lenf düğümleri,

Tanı kriterleri

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

ve ya

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

Fukuda ve arkadaşları ile Holmes ve arkadaşları, son 6 aydır var olan yorgunluğun eşlik ettiği en az 4 minör semptom varlığını şart koşmuşlardır. Bu nedenle kronik yorgunluk sendromu (KYS) tanısı; en az 6 aydır var olan, yeni başlayan, yatak istirahati ile geçmeyen yorgunluk ve en az 4 minör bulgu (unutkanlık veya konsantrasyon bozukluğu, boyun ağrısı, adenopati, miyalji, artralji, yeni var olan baş ağrısı, dinlendirmeyen uyku, egzersiz sonrası yorgunluk) olarak tariflemiştir. KYS tanısı konan olguların %70'inde fibromyalji kriterleri de bulunmaktadır. Fibromyaljili hastaların %30-70'i ise KYS tanısını karşılamaktadırlar. KYS'lu hastalar da, fibromyaljili hastalarda ileri sürüldüğü gibi depresyona eğilimlidirler. KYS ile depresyon semptomları kısmen örtüşmesine rağmen, KYS'lu hastalarda depresyon için tipik olmayan boğaz ağrısı, lenfadenopati ve aktivite sonrası halsizlik gibi semptomlar bulunur. Depresyonda görülen anhedoni, suçluluk, motivasyon azlığı gibi semptomlar yoktur. KYS tedavisi multidisiplinerdir. Amaç; immün sistem fonksiyonunu düzenlemek besin desteği sağlamaktır. Trisiklik antidepresanlar ağrı kontrolünde, depresyon ve uyku düzenlenmesinde faydalıdır. Diğer antidepresanlar da faydalı olabilmektedir. Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar; artralji, miyalji ve baş ağrısında kullanılırlar.

Polimiyaljika romatika:

Boyun, omuzlar ve pelvis kaslarında bir aydan fazla süren ağrı ve sabah sertliği yakınmaları ile kendini gösteren bir sendromdur. Hastaların yaşı 50'nin üzerindedir. Hastalar yataktan güçlükle kalkar, halsizlik, iştahsızlık, zayıflama ve ateş gibi sistemik yakınmaları da vardır. Fizik muayenede önemli bir bulgu saptanmaz. Kas kuvveti normal, ancak proksimal kaslar sıkılaşma ile ağrılıdır. Sedimentasyon genellikle 1 saatte 50 mm üzerindedir. Anemi ve alkali fosfataz yüksekliği saptanır. Sabah sertliği ile birlikte ağrı, yaş ve sedimentasyon hızının 50'nin üzerinde olması ve ufak doz steroide iyi cevap tanı konmasını kolaylaştırır, fakat diğer yaygın ağrı nedenleri mutlaka ekarte edilmelidir. Temporal arterit seyrinde de polimiyaljika romatika yakınmaları ortaya çıktığından başağrısı, çenede kladikasyon, temporal arterin ağrılı ve şiş olması gibi yakınma ve bulgular varsa temporal arterit düşünülmeli ve temporal arter biyopsisi yapılmalıdır. Yakınmalar 15-

20 mg prednisolona birkaç gün içinde iyi cevap verir ve steroid dozu daha sonra yavaş yavaş azaltılır. Steroide birkaç ay-yıl, bazen hayat boyu devam etmek gerekebilir. Temporal arteritde ise steroid dozu daha fazladır.

Kanser:

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

Osteomalazi:

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

Hipotiroidi:

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

Hiperparatiroidi:

Yorgunluk, halsizlik, proksimal kas güçsüzlüğü, yaygın ağrı, sinirlilik, peptik ülser ve tekrarlayan böbrek taşları yakınmaları ile yüksek kalsiyum ve alkali fosfataz, düşük fosfor değerleri saptanır. Parathormon düzeyi de artmıştır. Grafide yaygın

osteoporoz yanında özellikle el orta falanks radyal tarafta subperiostal resorpsiyon alanları ve erozyonlar, ileri devrede ise osteitis fibrosa sistika tablosu çıkar.

Kas hastalıkları:

Dermatomyozit ve polimiyozit gibi inflamatuvar kas hastalıklarında ağrıdan daha çok proksimal kas gücündeki azalma ana yakınmadır; hasta kolunu ve bacağı kaldıramaz. Nekrotizan vaskülitlerin (PAN-poliarteritis nodosa) ve kollejen doku (SLE-sistemik lupus eritematosus, SS-sistemik sklerosis) hastalıkları seyrinde de yaygın ağrı ve miyozit görülebilir.

Viral enfeksiyonlar :

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

2.1.10. Tedavi

FMS semptomlarının hastalar tek tek ele alındığında zaman içinde stabil kaldığı ancak hastalar arasında büyük değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir. Ağrı, hastalığın şiddetinin en önemli belirleyicisi iken, psikolojik durum ve fonksiyonel özürülük de hastalığın şiddetine bağımsız olarak katkıda bulunan faktörlerdir. FMS etyopatogenezi tam olarak bilinmediğinden, standart bir tedavi protokolü yoktur. Olası etyopatogenezi teorilerinden yola çıkılarak, farklı tedavi modaliteleri uygulanmaktadır. FMS' deki patofizyolojik anomaliler, tedavi için bir temel oluşturmaktadır.

Tedavi açısından önemli yaklaşımlar şunlardır:

- Periferik ve santral analjezi sağlamak

- Uyku bozukluklarını düzeltmek
- Ruhsal sorunları düzeltmek
- Kas ve yüzeyel dokulara kan akımını artırmak

Farmakolojik tedavi

FMS' de ilaç tedavisi; ağrı ve uyku bozukluğunun tedavisine odaklanır. Trisiklik antidepresanlar ve siklobenzapirin gibi santral sinir sistemi (SSS) aktif ilaçları kontrollü çalışmalarda plasebodan belirgin olarak daha etkin bulunmuştur. Düşük dozda trisiklik antidepresanlar uyku üzerindeki etkileri açısından üzerinde araştırma yapılmış olan ilk ilaç gruplarından biridir. Antidepresan dozlarının ortalama 1/5'i miktarında uygulanan trisiklik ilaçlar uyku kalitesini geliştirmede yararlıdır. Bu sonucun, ilacın serotonin geri alımını inhibe edici etkisine ve antihistaminik etkiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu ilaçların ayrıca santral analjezik etkileri vardır. Periferik nosiseptör ve mekanoseptörler üzerinde de etkilidirler. Trisikliklerin FMS' deki etkinliği depresyon üzerine olan etki nedeniyle değildir; çünkü depresyon için kullanılan dozlardan çok daha düşük dozlar kullanılmaktadır, iyileşme daha hızlı olup, genellikle 2 hafta içinde görülür. Genellikle amitriptilin, gece yatarken 10-50 mg dozunda önerilir. 10 mg amitriptilin gibi düşük dozların gece yatmadan 1-3 saat önce verilmesiyle tedaviye başlanır, doz 2 haftadan sonra artırılabilir, doz artışı 2 haftalık aralarla 5 mg olacak şekilde yapılır. Eğer başarılı olursa birkaç ay boyunca tedaviye devam edilir, eğer başarısızsa 4-6 haftalık bir süreden sonra tedavi kesilir. Yapılan çalışmalarda amitriptilinin ağrı, uyku bozukluğu, hasta ve hekime göre global değerlendirme ve manuel duyarlı nokta skoru açısından plasebo ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara (NSAİİ) göre belirgin şekilde üstün olduğu saptanmıştır. Enflamatuar artrit tedavisinde zaman zaman bir NSAİİ' den diğerine geçme nasıl yararlı olabiliyorsa, FMS tedavisinde de gereğinde değişik tipte trisiklikler veya değişik sınıf SSS aktif ilaçları kullanılmalıdır. Uyku apnesi, çene gıcırdatma, reflü ve periyodik bacak hareketleri gibi uyku problemlerinin, spesifik nedenleri saptanmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Karbidopa/levodopa 10/100 veya klonazepam 0.5-1.0 akşam alındığında yorgun bacak semptomlarını veya periyodik bacak hareketlerini rahatlatır. Şişman hastalar

ve özellikle de FMS' li erkek hastalarda ciddi mekanik uyku apnesi olabilir. Bu problem değerlendirilmeli ve sürekli pozitif hava basıncı (C-PAP) uygulaması veya cerrahi yöntemlerle tedavi edilmelidir. Son yıllarda, ağrının selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve diğer yeni antidepresanlarla (sertralin, fluoksetin, nefazodon veya venlafaksin) tedavisi gündeme gelmiştir. Bu ilaçlar indirekt olarak ağrıyı geçirmede etkili oldukları için 'adjuvan analjezikler' olarak da isimlendirilirler. FM tedavisinde fluoksetin ve amitriptilinin karşılaştırıldığı bazı çalışmalar iki tedavinin kombinasyonunun, her iki ilacın tek başına uygulanmasından daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir. Bu nedenle bu kombinasyon sıkça önerilmektedir. Depresyonu olan FMSli hastalar bir antidepresanla, depresyon için önerilen doz ve sürede tedavi edilmelidir. Anksiyete bozuklukları ve ruhsal sorunları olanlar FMS semptomlarının antidepresanlarla tedavisine daha duyarlı olabilirler; bu nedenle bu hastalara da yeterli doz ve süreyi kapsayan tedavi düzenlenmelidir. Eğer hastalarda bu ilaçlarla bağımlı olarak uykusuzluk gelişirse, bu ilaçlar sabah alınmalı ve sedatif etkili bir antidepresan (trazodon gibi) gece tedaviye eklenmelidir. Kronik ağrılı hastalarda ise, ağrı kontrolü için klasik ilaçlar yeterli olmayabilir. NSAİİ ve asetaminofen gibi geleneksel ilaç tedavileri tek başına alındıklarında nadiren etkili olurlar. FMS' de doku enflamasyonu saptanmış olmasa da, NSAİİ'ler kullanılmaktadır ve bazı kontrollü çalışmalarda etkinlikleri değerlendirilmiştir. Prednizonun da etkisiz olduğu gösterilmiştir. NSAİİ'lerin santral sinir sistemi (SSS) aktif ilaçları ile kombine edildikleri zaman sinerjik etkileri olsa da basit analjeziklerden daha etkili olmayabilir. Bir non-narkotik analjezik olan tramadolün orta dereceli etkili olduğu saptanmıştır. İki etkisi vardır: norepinefrin geri alımını engeller ve μ -opioid reseptörleri için zayıf afinitesi vardır. 4-6 saatte bir 50-100 mg dozunda kullanılır ve ağrı artınca değil, rutin olarak kullanılmalıdır. Bulantı, boşluk hissi, baş ağrısı ve konstipasyon gibi yan etkileri engellemek için doz yavaş yavaş artırılmalıdır. Nöbet geçirimi nadir olmakla beraber, bu risk; trisiklik antidepresan, selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve opioid kullananlarda hafif olarak artabilir. Opioid kullanımı kronik ağrı tedavisinde giderek daha fazla uygulanmaktadır. İlk seçenek olmasa da, daha az güçlü analjezikler yararlı olmadığında kullanılır. Ancak, bu konudaki ilk araştırmalar sadece FMS' li hastaların bir subgrubunun opioidlere yanıt verdiğini göstermiştir. Hastalar opioid kullanımı konusunda eğitilmelidir;

özellikle fiziksel bağımlılık ve alışkanlık kazanılması konusu işlenmelidir. 2002 yılının sonlarından itibaren de pregabalinin (GABA agonisti gabapentinin bileşiği) çeşitli santral sinir sistemi hastalıkları yanı sıra FMS sendromu tedavisi için de çalışmalar yapılmaktadır.

Farmakolojik olmayan tedaviler

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

Alternatif tedaviler

FMS' li hastalar alternatif tedavilere sık olarak başvururlar; bu da geleneksel tıbbi tedavilerin etkisizliğini veya hastaların bu tedaviler konusundaki memnuniyetsizliğini göstermektedir. Son yıllarda diyet ve yaşam tarzı ile kronik hastalıklar arasındaki ilişkinin giderek daha güçlendiği farkedilmiştir. Araştırmaların çoğunluğu tedaviden ziyade kronik hastalığın önlenmesine yöneliktir.

Egzersiz

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

egzersiz programı, onların dekondisyone durumu göz önüne alınarak hazırlanmalıdır. Aerobik yoğunluk seviyesi çok yüksek olan eğitim veya çok ağır ağırlıklarla yapılan güçlendirme eğitimi kas mikrotravmasına neden olabilir; bu da kas ağrısında artış, daha fazla uyku bozukluğu ve dekondisyonla sonuçlanır. Germe egzersizlerinin amacı ise kısalmış, gerilmiş kas bantlarını gevşetmek ve ağrıyı geçirmektir. Germe, günde bir kez veya günde birkaç kez kısa dönemlerle yapılmalıdır. Gün boyunca rutin olarak germe amacıyla aralar verme ağrıyı gidermede yardımcı olabilir. Germe öncesi kası aktif nazik hareketle ısıtma veya sıcak suya sokma, olabilecek hasarı engelleyecektir. Güçlendirme eğitimi, kapsamlı bir egzersiz programının ikinci kısmıdır. FMS' li birçok hasta kas gücünü kaybeder, bu da kasları dıştan gelebilecek hasara daha açık hale getirir. Aerobik endürans eğitimi, çeşitli şekillerde yapılabilir. Yürüyüş herhangi bir özel yetenek ve özel bir yer gerektirmez. Ilık su dolu bir havuzda yapılan su aeroibiği yürüyüşe alternatif olabilir. Koşu bandı, kürek, bisiklet gibi egzersiz araçları da aerobik egzersiz amacıyla kullanılabilir.

Hastanın eğitimi

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

Kognitif-davranışsal tedavi

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

Lokal fizik tedavi

Lokal fizik tedavi uygulamaları, kısa süreli fayda sağlamakla birlikte uzun vadeli iyileşme sağlayamamaktadır. Bu amaçla yüzeysel ısı, buz tatbiki, transkutanöz elektriksel nörostimülasyon (TENS), laser ve masaj kullanılmıştır.

Lokal Enjeksiyon Uygulamaları

FMS'de çok çeşitli lokal enjeksiyon uygulamaları yapılmıştır. Kuru iğneleme, tuzlu su, lokal anestezi maddeler gibi farklı enjeksiyonlar önerilmektedir. Ağrılı noktanın tam olarak tespiti şarttır. Haftada 1 veya 2 defa ve her seferinde minimum 3, maksimum 7 noktaya enjeksiyon yapılır. Küçük ve ince iğne uçları kullanılmalıdır.

2008 ACR FMS Tedavi Kılavuzu

- 1- FMSnin tam anlaşılması ağrı, fonksiyon ve psikososyal durumun geniş değerlendirmesini gerektirir. FMS anormal ağrı ve diğer sekonder özelliklerin olduğu kompleks ve heterojen durum olarak bilinmektedir.
- 2- Optimal tedavi ağrı yoğunluğu, fonksiyon ve depresyon, yorgunluk, uyku düzensizliği gibi belirtiler hasta ile tartışılarak özel olarak belirlenen farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin kombinasyonu ile multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir.
- 3- FMSde egzersizle veya egzersiz olmadan ısıtılmış havuz tedavisi etkilidir.
- 4- Aerobik egzersiz ve güçlendirme çalışmalarını içeren bireysel olarak düzenlenen egzersiz programları bazı FMS hastalarında yararlı olabilir.
- 5- FMSli bazı hastalarda kognitif davranışsal terapi faydalı olabilir.
- 6- İhtiyacı olan özel hastada relaksasyon, rehabilitasyon, fizyoterapi ve psikolojik destek kullanılabilir.
- 7- Tramadol FMSde ağrı tedavisi için önerilmektedir.
- 8- Antidepresanlar: Amitriptilin, fluoksetin, duloksetin, milnasipram, moklobemid ve pirlindol, ağrıyı azaltır ve genellikle fonksiyonel iyileşme sağladığı için FMS tedavisinde dikkate alınabilir.
- 9- Tropisetron, pramipeksol ve pregabalin ağrıyı azaltır ve FMS tedavisinde göz önünde tutulmalıdır

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 (173) .

Bir çalışmada semptom süresinin 7 yılın üstünde ve sürekli olduğu bulunmuştur. Ancak, popülasyon çalışmalarında FMS sınıflama kriterlerini karşılayan hastaların çoğunda romatoloji kliniklerinde görülen hastalara kıyasla daha hafif şiddette semptomlar olduğu ve zamanla iyileşme oranının yüksek olduğu bildirilmiştir. FMS özellikleri değişken olduğu için doğal seyir bilinmemektedir (174).

2.2. Sigara tüketimi ve Nikotin

Sigara içme, toplumu ilgilendiren önemli bir psikososyal sorundur (148). İnsanlar sigara içmeye başlama, içmeyi sürdürme ve bırakmayı reddetme nedenlerini çoğunlukla net olarak ifade edemezler. Sigaranın literatürde genellikle enerji ve zevk verdiği, dikkati arttırdığı, gerginlik ve sinirliliği azalttığı, kendine güveni desteklediği, sosyal ilişki kurmayı kolaylaştırdığı, akran arasında kabul görmeyi desteklediği için içildiği ifade edilmektedir (149-155). Sigaranın bağımlılığa neden olan maddesi nikotindir. Nikotin; psikoaktif maddelerden (alkol, esrar, eroin, kokain) daha fazla bağımlılık yapma gücüne sahiptir (156). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, tüm dünyada 1 milyarın üzerinde kişi sigara içmekte, Türkiye sigara tüketiminde Avrupa ülkeleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (157).

Sigara

14. yüzyılda Amerika kıtasındaki yerliler aracılığıyla tütünle tanışan Avrupalıların tütünü keyif verici madde olarak kullanımına kadar oldukça uzun bir süreç geçmiştir. Tütünün eski çağlardan beri yapraklarını çiğneme şeklinde kullanımı vardır. Yakarak dumanını içe çekme haline nasıl geldiğiyle ilgili bilgiler net değildir, ancak 20. Yüzyılın başlarında tütünün kağıda sarılarak üretilmeye başlanması, tütün kullanımının yayılmasını hızlandırmıştır (177).

Nikotinin kimyası ve tütünün kullanılması:

Sigara içerik olarak volatile (çabuk alevlenebilen, gaz haline gelebilen) ve partiküllü maddeler ihtiva etmektedir. Sigara dumanındaki volatile faz içinde 500 kadar değişik gaz tabiatlı bileşim bulunmaktadır. Bunlar azot, karbonmonoksit, karbondioksit, amonyak, hidrojen siyanür gibi maddelerdir. Bu gazlardan oluşan kısım sigaranın %95 ini meydana getirmektedir. Partikül fazı ise %5 kadar olup 3500 kadar değişik kimyasal madde tarafından meydana getirilmektedir. Bu fazın en önemli maddelerinden bir tanesi nikotin isimli alkaloiddir. Diğerleri nornikotin, anetabine, anabasinedir. Partikül safhasında su ile birleşen muhtevaya katran-TAR adı verilir. Bunlar arasında polinükleer aromatik hidrokarbonlar, N-Nitrosaminler ve diğer aromatik aminler bulunmaktadır. Lakin tütünün alışkanlık ortaya çıkaran bölümü ise nikotindir. Nikotin bir tersiyer amin olup piridin ve pirolidin halkalarını içerir.

Nikotinin Farmakodinamiği

Nikotin reseptörlerinin aktivasyonu asetil kolin, Norepinefrin, dopamine, serotonin, Nikotin değişik organlara giden kan akımını da etkilemektedir. Bazı yerlerde vazokonstriksiyon yapar (deri), bazılarında vazodilatasyon (iskelet adalesi) meydana getirir. Derideki vazokonstriksiyon durumundan dolayı parmak ucundaki ısı düşer beta endorfin, glutamate ve diğer nörotransmitterlerin salınımını aktive

eder. Nikotin aynı zamanda büyüme hormonu (GH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını da kolaylaştırır.

Nikotinin ağrı üzerine etkisi

Nikotin zayıf antinosiseptif bir maddedir. Asetilkolin agonistleri ile birlikte kullanımı bu etkiyi arttırır. Tam olarak nikotinin etki ettiği alan bilinmiyor. Muhtemelen nikotin subkortikal alanlardaki sinir hücrelerini aktive ederek asetil kolin salınımı ortaya çıkartır; bu da desandan ağrı yolları üzerinde inhibitör etki edecek nöronları uyarıp başarılı olur. Bir başka görüşe göre de ACh stimülasyonu omurilikte intraselüller kalsiyumu arttırarak antinosiseptif mekanizmaları uyarır. Epibatidine kuvvetli bir antinosiseptif alkaloiddir. Bu madde morfinden 100 kat daha güçlüdür. Epibatidine nAChR aktivasyonu ile analjezi etkisini göstermektedir. Aynı zamanda bu etkisi ile birlikte ciddi hipertansiyon ve konvülsiyonlar da yapar (168).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışmaya Aralık 2010 - Aralık 2011 tarihleri arasında 18-45 yaş arası aktif sigara içen 86 sağlıklı gönüllü kadın birey seçilmiştir. Katılımcıların en az bir yıldır sigara içiyor olması esas alınmıştır. Gönüllüler arasında daha önce FMS tanısı almış olanlar, Menopozda olanlar, sigara bırakmaya yardımcı ilaç kullananlar, narkotik ve opioid kullanım öyküsü veya kullananlar, madde bağımlılığı öyküsü olanlar, Romatoid artrit, lupus eritematosus gibi eşlik eden otoimmün veya inflamatuvar hastalık öyküsü olanlar, gebelik veya emzirme döneminde olanlar, bipolar hastalık, anksiyete bozukluğu, tıbbi kayıtlarda depresyon öyküsü ve/veya

antidepresan ilaç kullanım öyküsü olanlar ile Raynaud fenomeni tarifleyen kişiler çalışmaya alınmamışlardır.

3.2. Çalışma protokolü

Tüm katılımcılar aynı kişi tarafından değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan gönüllülerin yaygın ağrı varlığı ve hassas noktalara yönelik muayeneleri yapılmıştır. Hastalardan, demografik bilgiler yanı sıra FMS semptomları, ağrı şiddeti, sigara tüketimi, çay tüketimi, kahve tüketimi ve alkol tüketimine yönelik sorular ile FMS Etki Anketi ve Beck Depresyon Envanteri'ni içeren bir anket formunu doldurmaları istenmiştir. FMS tanısı Amerikan Romatoloji Koleji 1990 kriterlerine göre konmuştur.

Katılımcıların günlük tükettikleri sigara miktarı ve tercih ettikleri marka kaydedilerek markaya göre sigaradaki nikotin değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca Paket-yıl hesaplamasında ise [(Sigara içilen yıl X günde içilen sigara sayısı)/20] formülü kullanılarak aktif sigara mauziyeti hesaplanmıştır. Ağrı şiddeti vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirilmiştir. Ağrı eşik değeri ve soğuk uyarı testi aynı araştırmacı tarafından yapılmıştır

Ağrı eşik değeri algometre ve soğuk uyarı testleri ile değerlendirilmiştir. 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. Değerlendirmeler hastanın uygulanan basınç ile ağrı hissettiği ilk anda algometrenin vücuttan uzaklaştırılarak ve göstergedeki değer kaydedilerek yapılmıştır. Ölçümler üç kez tekrarlanarak ortalama değer alınmıştır. Algometrik ölçümler dominant taraf olmak üzere, tenar bölge ve trapezius orta kesiminde yapılmıştır. Her ölçüm 3 kez tekrar edilmiş ve sonuçlar 'lbs' olarak kaydedilmiştir. Elde edilen 3 değerın ortalaması istatistikte kullanılmıştır.



Şekil 2: Algometre

Soğuk uyarı testinde ekstremitte ısıyı standardize etmek için katılımcıların dominant ön kolu bilekten 7 cm yukarıya kadar 37° C suya 2 dakika batırıldıktan sonra ön kol yine aynı şekilde 4° C suya batırılarak katılımcıların iki bildirim yapması istenmiştir.

- 1- İlk rahatsızlık hissettikleri zaman (ağrı eşiği)
- 2- Testi daha fazla tolere edemedikleri zaman (ağrı toleransı)

Ölçülen değerler saniye cinsinden kaydedilmiştir.

Günde alınan nikotin miktarı katılımcıların içtikleri sigara adedi ile sigara markasının belirttiği adet içerisindeki nikotin miktarı baz alınarak hesaplanarak miligram (mg) olarak kaydedilmiştir. Hesaplama aşağıdaki formül kullanıldı.

Günde alınan nikotin miktarı = günlük içilen sigara adedi x bir sigara adedi içerisindeki nikotin miktarı(mg)

Hastalardan aylık gelirlerini düşük orta ve yüksek olarak tanımları istendi.

Kullanılan Ölçekler

FMS Etki Sorgulaması

FMS Etki Anketi (FEA), FMS' de fiziksel fonksiyonu ve sağlık durumunu değerlendiren spesifik bir ölçektir (Ek 2). 1991 yılında Burckhardt ve ark. (129) tarafından geliştirilen bu ölçek, 2005'te Bennett (130) tarafından yeniden düzenlenmiştir. Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2000'de Sarmer ve ark. (131) tarafından yapılmıştır. Fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı ölçeği değerlendirir. Kendini iyi hissetme özelliği dışında düşük skorlar iyileşmeyi veya hastalıktan daha az etkilenildiğini gösterir. Hasta tarafından doldurulur ve tamamlanması yaklaşık 5 dakika sürer. Toplam skor 100'dür. FEA'da ilk başlık 10 soru içerir ve fiziksel fonksiyon skalasını oluşturur. 10 soru skorlanır ve bir fiziksel engellilik skoru elde edilir. Her alt başlık 4'lü likert tipi skala ile puanlanır. Her alt başlık 0 (her zaman) ile 3 (hiçbir zaman) arası puanlanır ve maksimum puan 33 olabilir. Hasta tarafından işaretlenen soruların puanları toplanır, soru sayısına bölünür ve 0-3 arası ortalama sonuç elde edilir. 2. başlık ters skorlanır, böylece daha yüksek skor engellilik anlamına gelir (örneğin 0=7, 1=6, 2=5, 3=4, 4=3, 5=2, 6=1, 7=0). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. Üçüncü başlık direkt olarak puanlanır. (örneğin 7=7, 0=0) 4- 10 arası sorular hasta tarafından 10 üzerinden puanlanır. Her soru için 0-10 arası puan kaydedilir. Her sorudan elde edilen cevaplar toplanıp toplam sonuç elde edilebilmesi için bir normalizasyon prosedürü gereklidir. Eğer hasta tüm soruları yanıtlamamışsa elde edilen toplam sonuç on ile çarpılıp işaretlenen soru sayısına bölünür..

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Çalışmada, bireylerin depresyon durumlarının belirlenmesi amacıyla, BDÖ kullanıldı (Ek 3). Beck ve ark. (132) tarafından 1961'de geliştirilen bu ölçeğin, ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, 1989'da Nesrin Hisli (133) tarafından

yapılmıştır. BDÖ, depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri ölçmektedir. Her biri 0-3 puan arasında değerlendirilen 21 sorudan oluşan, kendini değerlendirme ölçeğidir. Olgular, bugün dahil geçen hafta içinde kendilerini nasıl hissettiklerini anlatan cümleyi seçerler. Elde edilen puan 0-63 arasında değişir. 0-13 puan arası depresyon yok, 14-24 puan arası orta derecede depresif yakınmalar, 25 puanın üzeri ise yoğun depresif yakınmalar olarak değerlendirilir (133)

Beck anksiyete skalası (BAS)

Bireylerin anksiyete düzeylerini ölçmek için kullanılan her biri 0-3 puan arasında değerlendirilen 21 sorudan oluşan bir ölçektir. Elde edilen puanlara göre 8-15 puan hafif düzeyde anksiyeteyi, 16-25 puan orta düzeyde anksiyeteyi, 26-63 puan şiddetli düzeyde anksiyeteyi gösterir.

Vizüel Analog Skala (VAS) Ağrı Skoru

Bireylerin ağrı şiddetini belirlemek amacıyla VAS kullanıldı. Olguların, hissettikleri ağrıyı 10 cm'lik skala üzerinden işaretlemeleri istendi. Buna göre; '0' değeri ağrının hiç olmadığını gösterirken, '10' değeri dayanılmayacak şiddette ağrıyı göstermekteydi (Şekil 1).

İşaretlenen noktadaki sayısal değer, olguların genel olarak hissettikleri ağrı şiddeti olarak kaydedildi.

Hiç yok

Çok Şiddetli

0 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 10

Şekil 1. VAS Ağrı Skoru

İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada kullanılan kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı (2x2 biçimindeki tablolarda 5'den küçük beklenen değer olması halinde Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı). Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Sürekli değişkenler normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov normallik testi ile incelendi. Tüm sürekli değişkenler normal dağılım gösterdiğinden dolayı FMS saptanan grup ile saptanmayan grup arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız iki örneklem t testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma biçiminde ifade edildi. p değerleri 0.05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY)

Etik kurul

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

4. BULGULAR

Çalışmaya sigara tüketen 86 kadın alınmıştır. Katılımcılar arasında FMS saptanan ve saptanmayan olarak iki grup oluşturularak iki grup arasında demografik veriler, sigara tüketimi ile ilgili veriler, yaygın ağrı varlığı, hassas nokta sayısı ve FMS semptomlarının sıklığı karşılaştırılmıştır. FMS saptanan katılımcı sayısı 46' dır.

İki grup arasındaki demografik verilerin karşılaştırma sonuçları Tablo 1' de gösterilmiştir. Sonuçlara göre FMS saptanan ve saptanmayan grubun yaş ortalamaları sırası ile 29.91 ± 6.83 ve 27.90 ± 7.21 olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel fark saptanmamıştır. Yine gruplar arasında BMI, meslek, medeni hal, eğitim durumu, gelir durumu, yaşadıkları yer açısından istatistiksel bir fark yoktur. ($p > 0.05$)

Gruplar arasında sigara ile ilişkili veriler karşılaştırıldığında günlük sigara sayısı, sigara paket yılı, günde alınan nikotin miktarı ve sigara tüketim süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

		Normal (n=40)	FMS (n=46)	
yas		27.90±7.21	29.91±6.83	0.188
boy		164.23±5.74	161.54±4.60	0.019
kilo		63.98±13.48	62.76±13.48	0.678
BMI		23.64±4.41	23.98±4.66	0.732
Meslek	öğrenci	17 (42.5)	19 (41.3)	0.120
	çalışıyor	16 (40.0)	11 (23.9)	
	ev hanimi	7 (17.5)	16 (34.8)	
medeni hali	evli	18 (45.0)	28 (60.9)	0.184
	bekar	22 (55.0)	18 (39.1)	
eğitim durumu	ilkokul	0	3 (6.5)	0.074
	lise	21 (52.5)	28 (60.9)	
	üniversite	19 (47.5)	15 (32.6)	
gelir durumu	düşük	21 (52.5)	24 (52.2)	0.893
	orta	18 (45.0)	20 (43.5)	
	yüksek	1 (2.5)	2 (4.3)	
yaşadıkları yer	kırsal	0	2 (4.3)	0.497
	kent	40 (100.0)	44 (95.7)	
<i>Veriler ortalama ±standart sapma ve sayı (yüzde) olarak gösterilmiştir.</i>				

Tablo 1. Demografik özelliklerin gruplara göre dağılımı.

	Normal (n=40)	FMS (n=46)	
Sigara tüketim yılı	8.43±6.54	10.02±6.61	0.265
Günlük sigara sayısı	11.05±6.52	10.46±6.77	0.681
Günlük nikotin miktarı	9.58±5.85	9.02±5.56	0.649
Paket yıl	5.41±6.50±	5.64±5.85	0.861
<i>Veriler ortalama ±standart sapma olarak gösterilmiştir.</i>			

Tablo 2. Sigara kullanım biçimlerinin gruplara göre dağılımı.

Gruplar tıbbi özgeçmişleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık gözlemlenmedi (Tablo 3).

		Normal (n=40)	FMS (n=46)	
tıbbi özgeçmiş	YOK	36 (90.0)	38 (82.6)	0.268
	GUATR	0	3 (6.5)	
	DM	3 (7.5)	4 (8.7)	
	KAH	1 (2.5)	1 (2.2)	
<i>Veriler sayı (yüzde) olarak gösterilmiştir.</i>				

Tablo 3. Tıbbi özgeçmişlerin gruplara göre dağılımı.

FMS' ye eşlik eden belirti ve bulgular karşılaştırılmış olup sonuçlar Tablo 4' te özetlenmiştir. Buna göre baş ağrısı, parestezi, tutukluk hissi, göz-ağız kuruluğu ve dizüri sıklığı FMS saptanan grupta istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca gruplar arasında çay tüketimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

		Normal (n=40)	FMS (n=46)	
çay içme	yok	3 (7.5)	3 (6.5)	0.859
	var	37 (92.5)	43 (93.5)	
günlük çay miktarı ml		656.76±489.07	727.91±549.17	0.545
uyku bozukluğu	yok	22 (55.0)	15 (32.6)	0.061
	var	18 (45.0)	31 (67.4)	
yorgunluk halsizlik	yok	7 (17.5)	3 (6.5)	0.177
	var	33 (82.5)	43 (93.5)	
konsantrasyon güçlüğü	yok	19 (47.5)	14 (30.4)	0.161
	Var	21 (52.5)	32 (69.6)	
baş ağrısı	yok	19 (47.5)	4 (8.7)	<0.001
	var	21 (52.5)	42 (91.3)	
parestezi	yok	35 (87.5)	25 (54.3)	0.002
	var	5 (12.5)	21 (45.7)	
tutukluk hissi	yok	36 (90.0)	28 (60.9)	0.005
	var	4 (10.0)	18 (39.1)	
yumuşak dokuda	yok	31 (77.5)	29 (63.0)	0.222

şişlik	var	9 (22.5)	17 (37.0)	
sabah yorgunluğu	yok	15 (37.5)	10 (21.7)	0.171
	var	25 (62.5)	36 (78.3)	
irritabl barsak sendromu	yok	27 (67.5)	29 (63.0)	0.837
	var	13 (32.5)	17 (37.0)	
dismenore	yok	27 (67.5)	25 (54.3)	0.306
	var	13 (32.5)	21 (45.7)	
göz-ağız kuruluğu	yok	28 (70.0)	18 (39.1)	0.008
	var	12 (30.0)	28 (60.9)	
dizuri	yok	36 (90.0)	32 (69.6)	0.040
	var	4 (10.0)	14 (30.4)	
<i>Veriler ortalama ±standart sapma ve sayı (yüzde) olarak gösterilmiştir.</i>				

Tablo 4 FMS belirti ve bulguların karşılaştırılması.

FMS saptanan ve saptanmayan bireylerin muayene sonuçları tablo 5 te verildi.

		Normal (n=40)	FMS (n=46)	
hassas nokta		6.05±3.23	13.35±1.99	<0.001
kronik yaygın ağrı varlığı	yok	34 (85.0)	0	<0.001
	var	6 (15.0)	46 (100.0)	
yaygın ağrı süresi		29.33±29.57	26.22±24.46	0.775
<i>Veriler ortalama ±standart sapma ve sayı (yüzde) olarak gösterilmiştir.</i>				

Tablo 5. Muayene ve yaygın ağrı varlığı

FMS saptanan ve saptanmayan bireylerin ağrı ile ilgili parametreleri karşılaştırıldığında; ağrı eşik süresi ortalaması, deltoid ve tenar bölge algometre puanları ortalaması FMS grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. VAS puanı ortalaması ise FMS grubunda anlamlı olarak düşük bulundu.

	Normal (n=40)	FMS (n=46)	
ağrı eşik değeri sn	36.20±30.07	23.43±24.76	0.034
ağrı toleransı sn	67.28±36.49	52.85±32.40	0.055
algo deltoid	18.07±3.62	14.46±3.85	<0.001
algo tenar	21.44±3.48	19.78±3.54	0.032
VAS	2.73±2.85	5.93±2.36	<0.001
<i>Veriler ortalama ±standart sapma olarak gösterilmiştir.</i>			

Tablo 6. Ağrı ile ilgili verilerin gruplara göre dağılımı.

FMS' de yaşam kalitesi ve psikolojik durumunun değerlendirmesinde kullanılan FEA, Beck depresyon ölçeği ve Beck anksiyete ölçeği puanları karşılaştırıldığında FMS saptanan grupta anlamlı olarak yüksek değerler elde edildi. Ayrıca total miyaljik skor FMS grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

	Normal (n=40)	FMS (n=46)	
Total miyaljik skor	12.68±9.18	26.50±7.78	<0.001
FEA	30.85±18.02	48.70±15.54	<0.001
BECK depresyon ölçeği	13.48±10.15	21.67±11.12	0.001
Beck anksiyete skalası	12.30±9.43	18.09±10.64	0.010
<i>Veriler ortalama ±standart sapma olarak gösterilmiştir.</i>			

Tablo 7. Yaşam kalitesi ve psikolojik durumun değerlendirme kullanılan ölçek sonuçlarının gruplara göre dağılımı.

5. TARTIŞMA

FMS yaygın kas-iskelet ağrısı, spesifik anatomik bölgelerde belirgin hassasiyet, yorgunluk, kalitesiz uyku, gastrointestinal şikayetler, psikolojik problemler gibi belirtiler ile karakterize etiyolojisi bilinmeyen kronik bir hastalıktır (1-3). FMS insidansı genel popülasyonda % 1–2 dir. Yetişkin kadınlarda bu oran % 3,4 olarak saptanmıştır (9). En sık 35–50 yaş aralığında görülmekle beraber kadınlarda erkeklerden 9–10 kat daha sık olduğu saptanmıştır (11). Genel popülasyonda ortalama yaş 49 bulunurken, ortalama kadın hasta oranını % 89 olarak saptanmıştır.

FMS etiyolojisi ve patofizyolojik mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Günümüzde FMS' nin; periferik nosiseptif olaylar ile nöropsikiyatrik veya santral sinir sisteminin nörokimyasal değişikliklerine bağlı olduğuna inanılmaktadır. FMS etyopatogenezinde uyku bozuklukları, kas oksijenizasyon değişiklikleri, psikolojik, biyokimyasal, hormonal ve immünolojik faktörlerin de etkili olduğu ileri sürülmektedir (134).

Sigara tüm dünyada toplum sağlığını ilgilendiren bir sorundur. Erkeklerde % 42, kadınlar arasında % 12 civarında tüketilmektedir. Ağrı üzerine etkisi ve etki mekanizması net olarak bilinmemektedir. Sigara başlı başına bir vazospastik ajan olmasının yanı sıra ateroskleroza da neden olarak periferik dolaşımı bozmaktadır (135-137). FMS patogenezinde suçlanan periferik hipoksiye neden olabilir (134). Yapılan bazı çalışmalarda sigara içen FMS' li bireylerde daha fazla ağrı bildirilmiştir (179). Ancak literatüde sigara tüketiminin analjezik etkilerinden de bahsedilmektedir (139-145). Bu açıdan sigaranın fibromiyalji ile ilişkisini ve ağrı üzerine etkilerini daha net bir şekilde ortaya koyabilmek amacı ile bu çalışmayı yaptık.

Bu çalışmaya toplam 86 sigara içen kadın alındı. Yapılan değerlendirme ile sigara içen katılımcılar arasında FMS sıklığı ile FMS saptanan ve saptanmayan olarak iki gruba ayrılaran katılımcılarda sigaranın FMS semptomları ve ağrı eşiği üzerine etkileri araştırıldı.

Çalışmamızda sigara içen 86 kadın içinden toplam 46 FMS vakası tespit ettik. Bu sayı çalışma popülasyonunun %53.4' ünü oluşturmaktadır. Genel popülasyondaki

kadın FMS sıklığı % 3.4 civarındadır(10). Çalışma sonunda saptadığımız FMS oranı genel popülasyonda kadın bireyler arasındaki fibromiyalji oranı ile karşılaştırıldığında belirgin olarak yüksekti. FMS saptanan vakaların ortalama yaşı 29.91 olarak ölçülmüş olup literatürdeki bilgilere göre FMS saptanan grubun ortalama yaşı açısından daha genç olduğu gözlemlendi. Yaş ortalaması açısından literatür ile bu farklılığın çalışma yaş grubunun 18-45 arasında sınırlı tutulmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışmadan elde edilen bulgular özetle şu şekildedir; İki grup arasındaki demografik verilerin karşılaştırıldığında FMS saptanan ve saptanmayan grubun yaş ortalamaları sırası ile 29.91 ± 6.83 ve 27.90 ± 7.21 olarak hesaplandı ve istatistiksel fark saptanmadı. Yine gruplar arasında BMI, meslek, medeni hal, eğitim durumu, gelir durumu, yaşadıkları yer açısından istatistiksel bir fark yoktu.

Gruplar arasında sigara ile ilişkili veriler karşılaştırıldığında günlük sigara sayısı, sigara paket yılı, günde alınan nikotin miktarı ve sigara tüketim süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplar tıbbi özgeçmişleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık gözlemlenmedi. FMS' ye eşlik eden belirti ve bulgular karşılaştırıldığında baş ağrısı, parestezi, tutukluk hissi, göz-ağız kuruluğu ve dizüri sıklığı FMS saptanan grupta istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. FMS saptanan ve saptanmayan bireylerin ağrı ile ilgili parametreleri karşılaştırıldığında; VAS puanı ortalaması beklendiği gibi FMS grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.005$). Ağrı eşiği süresi deltoid ve tenar bölge algometre puanları FMS grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.005$). Bununla beraber ağrı toleransı süresi FMS grubunda daha düşük bulunsada istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.055$). FEA, Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği puanları karşılaştırıldığında FMS saptanan grupta anlamlı olarak yüksek değerler elde edildi ($p < 0.005$).

Sigara başlı başına bir vazospastik ajan olmasının yanı sıra ateroskleroza da sebep olarak periferik dolaşımı bozmaktadır. Sigaranın aterosklerozis üzerine etkisi Framingham çalışmasıyla da dökümanite edilmiştir (135-137). FMS etyopatogeneizde kaslarda, iskemi ve kondüsyon bozukluğu ile uyumlu bulgular bildirilmiştir (53). Bengtsson ve ark. yaptıkları kontrollü çalışmalarında, ATP, ADP ve fosforilkreatin

seviyelerinde azalma, AMP ve kreatinde artma, mikrosirkülasyonda azalma saptamışlardır (54). Diğer kontrollü bir çalışmada egzersiz sırasında kaslardaki kan akışı, Ksenon 133 klirens tekniği ile ölçülmüş, normal kontrollere göre FMS' lilerde belirgin azalma olduğu saptanmıştır (55). Kas biyopsilerinde göze çarpan en önemli bulgu, inflamasyon değil, lokal anoksidir. Kasta bir sorunun varlığı kesin olmakla birlikte bu durum şimdilik histolojik, elektromiyografik çalışmalarla açıklanamamaktadır. Çalışmamızda yüksek FMS varlığı, sigaranın periferik dolaşım üzerine olumsuz etkileri nedeni ile etyopatogeneizde sorumlu tutulan periferik doku hipoksisinden kaynaklanacağını düşündürdü

Pamuk ve arkadaşları FMS ve RA hastalarında sigara tüketim sıklığı ve semptomlar ile ilişkisini araştırmışlardır. Sigara tüketen FMS hastalarının daha genç ve daha kısa hastalık süresine sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca bu hastaların kronik yaygın ağrı şiddeti RA hastalarına göre daha yüksek olarak bulunmuş ve daha fazla anksiyete, depresyon ve dinlendirici olmayan uyku bildirmişlerdir (161). Bu durum ise sigara kullanımı sonrasında periferik vasokonstriksiyon yolu ile kas iskelet sisteminin beslenmesinde ve yapısında bozulmalara neden olabileceği yönünde yorumlanmıştır (162). Çalışmamızda FMS sıklığının genel topluma göre yüksek olması sigaranın doku oksijenizasyonunu azaltması ile ilişkili düşünülse de FMS saptanan ve saptanmayan gruplar arasında sigara ile ilgili veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların gözlemlenmemesi FMS patogenezinde farklı mekanizmaları da düşündürmektedir. Kanarek ve ark sigaranın analjezik etkisi üzerine yaptıkları araştırmalarında bireylerin sigara içmesine izin verildiğinde daha büyük soğuk ağrı eşiği ve soğuk toleransını saptamaları(146) sigaranın antinossiseptif etkisi desteklemekle beraber periferik hipoksi mekanizması ile çelişmektedir.

Sigaranın içerisinde bulunan nikotin zayıf antinossiseptif bir maddedir. Nikotinin tam olarak etki ettiği saha bilinmemekle beraber, muhtemel etkisi subkortikal alanlardaki sinir hücrelerini aktive ederek asetil kolin salınımı ortaya çıkartmaktadır; bu da inen ağrı yolları üzerinde etki edecek nöronları uyarıp analjezik etkiye neden olmaktadır. Bir başka görüşe göre de asetilkolin reseptör (AChR) stimulasyonu omurilikte intraselüller kalsiyumu arttırarak antinossiseptif

mekanizmaları uyarır. Nikotin reseptörlerinin aktivasyonu asetilkolin, norepinefrin, dopamine, serotonin, düzeylerini ve organlara giden kan akımını da etkilemektedir. Bazı organlarda vazokonstriksiyon yaparken (deri), bazılarında vazodilatasyon (iskelet adalesi) meydana getirir. Ayrıca beta endorfin, glutamate ve diğer nörotransmitterlerin salınımını da aktive eder. Nikotin aynı zamanda büyüme hormonu (GH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını da kolaylaştırır(168). Hayvan çalışmalarında nikotin maruziyetinin katekolamin seviyelerini arttırdığı (144), artan norepinefrin seviyesinin nikotin analjezisinden sorumlu tutulduğu bildirilmiştir(145).

Başka çalışmalarda sigara içen bayanlarda içmeyenlere göre ağrının daha az hissedilmesi ile ilgili sigaranın östrojen konsantrasyonunu azaltarak bu etkiyi ortaya çıkardığı görüşleri mevcuttur. Yapılan bazı hayvan çalışmalarında ise sigara dumanının östrojen düzeyini azalttığı gösterilmiştir(139-143). Çalışmamızda katılımcıların %53.4'ünde yaygın ağrı ile ilişkili olan FMS mevcudiyeti yukarıda bahsedilen antinossiseptif mekanizmaları desteklememektedir.

FMS semptomlarının başlaması sıklıkla bazı tetikleyici faktörlerle birliktelik göstermektedir(84). Stres kaynakları olarak tanımlanabilen fiziksel travma, ve emosyonel sıkıntılar bu tetikleyici faktörler arasında sayılabilir (85,86). Sigaraya başlamada da benzer psikososyal ve emosyonel travmalardan bahsedilmektedir. Yaşan ve ark Diyarbakır kent merkezinde sigara içme ile 16 yaşından önceki travmatik yaşantılar ve psikiyatrik belirtiler arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında sigara içme ile bazı sosyodemografik değişkenlerin, yaşanan travma ve psikiyatrik belirtiler arasında ilişki olduğunu saptamışlardır (138). Pomerleau ve ark (158), stresli durumlarda sigara içiminin arttığını saptamışlar ve bu davranışın nikotinin ACTH ve kortizol düzeylerini artırarak stresle başa çıkmada yardımcı olduğunu varsaymışlardır.

Fiziksel ve ruhsal stres ile birlikte sempatik aktivitede artış görülmektedir. Travmaya karşı stres cevap sistemlerinde, özellikle noradrenerjik sistem aktivitesinde bozulma olduğunu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Noradrenerjik sistemin, beyin sapındaki lokus seruleustan amigdala, hippocampus ve prefrontal kortekse uzantıları ile stres ve korku cevabının oluşumundaki rolü yanında (175), uykuda uyarılmışlık

durumunun düzenlenmesinde de rol oynar (176). Etyopatogeneizde bahsedilen santral patolojilerden uyku bozukluğu normalde gözler kapalı ancak uyanık iken kaydedilen EEG ile gösterilmiş alfa EEG nREM (non-rapid eye movement) anomalisi olarak adlandırılan yavaş dalga uyku paterni ile desteklenmiştir. Bu uyku anomalisinin FMS için spesifik olmadığı, anksiyete, depresyon ve diğer kronik ağrı sendromlarında da ortaya çıkabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (16,17,13). Bu açıdan bakıldığında FMS, kronik yorgunluk sendromu, anksiyete ve depresyon gibi hastalıkların aynı ortak patolojik mekanizmalar ile ortaya çıktığını düşündürdü. Kısaca stres sonrası noradrenerjik sistem aktivasyonunun uykuda uyarılabilirliği arttırarak uyku kalitesini azaltması patogeneizde suçlanan uyku bozukluğu hipotezini akla getirmektedir.

Kocabaşoğlu ve ark. Posttravmatik stres bozukluğu saptanan bireylerin %35-50 oranında depresyon olduğunu ifade etmişlerdir (178). Çalışmamızda FMS saptanan bireylerin daha yüksek Beck Depresyon Anketi ve Beck Anksiyete Ölçeği puanları bildirmesi yoğun çevresel strese maruziyeti akla getirdi. Ancak gruplar arasında gelir düzeyleri, eğitim düzeyleri, medeni durum, mesleki aktiviteler açısından istatistiksel farkların olmayışı ek stres faktörlerini düşündürdü.

Lundberg ve ark yaptıkları çalışmada düşük statülü mesleklerde stres yanıtları ve sağlık riskleri ile ilişkisini araştırmışlardır. Çalışma sonuçlarına göre birçok düşük statülü meslek için tipik olan çalışma şartları artmış strese neden olduğu ifade edilmiştir. Sigara içmek, ilaç ve madde bağımlılığı gibi sağlık ile ilişkili davranışlar kısa süreli rahatlama sağlamak amacıyla, stresli iş durumları ile baş etme yolu olarak görüldüğü belirtilmiştir. Kas iskelet sistem hastalıkları göz önüne alındığında fiziksel olarak monoton veya tekrarlayıcı hareketler gerektiren işler boyun, omuz ve bel ağrısı problemlerinde artış ile ilişkili bulunmuştur (159). Son dönem çalışmalarda kas iskelet sistemi ağrı sendromları ve psikososyal faktörler arasında bağlantı olduğu rapor edilmiştir. Bu bulguları açıklayacak olası mekanizmalar psikolojik stresin düşük eşik değerli motor ünitelerin sürekli aktivasyonuna neden olduğu ve sürekli aktivasyonun düşük eşik değerli motor ünitelerin hasarı sonucunda ağrıya neden olduğu varsayımına dayanmaktadır. Fizyolojik değerlendirmeler bireyin maruz kaldığı stresin objektif göstergesi olabilir. Değişik biyolojik fonksiyonlar örneğin

otonom sinir sistemi, hipotalamo-pituter, adrenal-kortikal aks, kardivasküler, metabolik ve immun sistemler organizmanın çevreye adaptasyonunda önemli rol oynarlar. Ancak belli bazı durumlarda bireyin sağlığına zarar veren sonuçları da olabilir (159).

Ayrıca FMS' li hastalarda, adrenal bez cevap azlığı ve fazla ACTH salınımı gibi hipotalamik-hipofizer-adrenal (HPA) aksın anormal fonksiyon bozukluğu ile ilgili nörohormonal bozukluklar bildirilmiştir. Bazal üriner ve akşam plazma kortizol düzeylerindeki farklılığın bozulmuş HPA aks fonksiyonunu, CRH'ya düşük kortizol cevabının ise adrenal cevap azlığını gösterdiği belirtilmiştir (45). Farklı bir açıdan bakıldığında stres karşısında HPA' nın normal olarak çalışmaması sonucu strese kortizol yanıtının yetersiz kalması periferik dokularda ağrı oluşumunun engellenmesinin azaltabileceğini düşündürdü. Crafford ve arkadaşları, benzer yaşlarda 12 FMS' li kadın ile 10 sağlıklı kadında HPA aks fonksiyonlarını değerlendirmişler ve FMS'li hastalarda 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük bulmuşlardır. Akşam toplanan total ve serbest kortizol düzeylerinin ise FMS'li hastalarda yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada CRH stimülasyonuna kortizol cevabının, FMS'li hastalarda sağlıklı gruba oranla azaldığı gösterilmiştir(45).

Weingarten ve ark tarafından yapılan "ayaktan hasta tedavi programına katılan FMS hastalarına tütün kullanımının etkisi" isimli multidisipliner çalışmasında da saptanmıştır. Bu çalışmada FMS semptomlarının şiddeti ile tütün kullanımı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sigara kullanan hastaların daha genç, daha az eğitilmiş, daha fazla işsiz olduğu görülmüştür. Tütün kullananlar VAS ile daha fazla ağrı yoğunluğu ve FEA daha yüksek sonuçlar bildirmişlerdir. Hassas noktalar açısından değerlendirildiğinde sayı olarak tütün kullanan ve kullanmayanlar arasında fark bulunamamıştır. Sonuç olarak tütün kullananlarda FMS semptomlarının daha fazla olduğu bildirilmiştir(167). Çalışmada olası etyolojik mekanizma sigara içen FMS hastalarında serebrospinal sıvıda yüksek substans P düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (169). Ayrıca sigaranın Beta endorfin düzeylerinde düşümlere neden olduğu (170,171) ve FMS hastalarında Beta endorfin düzeyinin düşük olması ile de ilişkilendirilmiştir (172)

Sigara beyinde otonomik ve kortikal uyarılmalar ile psikostimulan etkilere sahiptir. Bu etkileri duyusal uyarıların iletilmesinde ve ağrının algılanmasında etkileri olduğu ileri sürülmüştür(163). Çeşitli görüşler ve deneysel çalışmalarda sigara ve nikotine maruziyetin birbiri ile çelişen sonuçlar ortaya çıkarması sigara ve nikotinin ağrı üzerine net etkisini ortaya koyamamıştır (164-166).

Diğer bir yönden incelendiğinde hastalığın spesifik bir patofizyoloji ve laboratuvar bulgusunun tespit edilememesi bazı araştırmacılarda, hastalığın psikolojik orjinli olduğu yönünde bir kanaat gelişmesine neden olmuştur. Uzun yıllardır, FMS ile psikojenik ağrılar, psikonevrozlar ve kişilik bozuklukları arasında sıkı ilişki olduğuna inanılmıştır (77).

Çalışmamızda sigara tüketiminin normal popülasyona göre yüksek FMS sıklıklığı ile ilişkisi FMS etyopatogenezinde sorumlu tutulan periferik hipoksi hipotezini desteklemiştir. Ancak bu durum gruplar arasında sigara tüketimi açısından anlamlı farklılıkların olmayışı ve sigaranın antinossiseptif etkisi ile çelişmektedir. Ayrıca FMS saptanan bireylerde saptanmayanlara göre daha fazla anksiyete ve depresyon puanı bildirmeleri stresin bu hastalıkların gelişiminde rolü olduğunu düşündürmüştür. Bu açıdan FMS patogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi için geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir

6.SONUÇLAR

Çalışma sonucunda katılımcıların % 53.4' ünde FMS saptanması sigaranın FMS etyopatogenezinde rolünü akla getirirse de gruplar arasında sigara ile ilişkili veriler karşılaştırıldığında günlük sigara sayısı, sigara paket yılı, günde alınan nikotin miktarı ve sigara tüketim süresi açısından anlamlı farklılık saptanmaması patogenezde farklı mekanizmalarında olduğunu düşündürdü.

FMS saptanan ve saptanmayan bireylerin ağrı ile ilgili parametreleri karşılaştırıldığında; FMS grubunda ağrı eşik düzeyi, deltoid ve tenar bölge algometre puanları anlamlı olarak düşük ve VAS puanı ortalaması ise anlamlı olarak yüksek bulundu.

FEA, Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği puanları karşılaştırıldığında FMS saptanan grupta anlamlı olarak yüksek değerler elde edilmesi depresyon ve anksiyete etyolojisinde suçlanan stresin sigaraya başlamada ve FMS gelişiminde ortak neden olabileceği düşünüldü.

Sigaranın periferik dolaşım üzerine olumsuz etkilerleri düşünüldüğünde genel kadın popülasyonuna göre daha fazla FMS olması sigara ve nikotin maruziyetinin periferik hipoksi nedeni ile FMS gelişimine katkıda bulunabileceği akla gelse de FMS saptanan ve saptanmayan grupların sigara tüketimi ile ilgili verileri arasında istatistiksel farkın olmaması patogenezde farklı mekanizmaların etkili olduğunu göstermiştir.

Çevresel stres faktörlerinin etyolojide sorumlu tutulması net olarak aydınlatılmış bir konu değildir. Ancak travma sonrası noradrenerjik sistem aktivasyonunun uykuda uyarılabilirliği arttırarak uyku kalitesini azaltması etyopatogenezde bahsedilen santral patolojilerden uyku bozukluğu yolu ile açıklanabilir. Bu bozuklukların FMS için spesifik olmaması, anksiyete, depresyon ve diğer kronik ağrı sendromlarında da ortaya çıkabilmesi FMS, kronik yorgunluk sendromu, anksiyete ve depresyon gibi hastalıkların aynı ortak patolojik mekanizmalar ile ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Stresin sigaraya başlamada ve bağımlılıkta rölü bilinsede sigara ve nikotinin ağrı üzerine olası etkileri ile çelişkilidir. Ancak stres, sigaraya başlamada ve FMS patogenezinde ortak payda olarak düşünölmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Goldenberg DL. Fibromyalgia end related syndromes. In; Klippel JH Dieppe PA (eds) Rheumatology. Mosby London. 15.5.1; 1998
2. Cathey MA, Wolfe M, Kleinheksel SM et al. Socioeconomic impact of fibrositis: a study of 81 patients with primary fibrositis. Am J Med 1986; 81(suppl 3A): 78-84.
3. Ueges JM, Parker JC, Smarr KL, et al. Psychological symtoms in primer fibromyalgia syndrome. Relationship to pain, life stres and sleep disturbance: Arthritis Rheum 1990;33:1279-83
4. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb, Movement Disorder and Psychogenic Pain. In arthritis and allied Condition, 12th edition, Lea& Febiger edited by D.J. Mc Carty and WJ. Kopman, 1992,1383. 55
5. Henriksson KG, Bengtsson A. Fibromyalgia, a clinical entity, Can. J. Physiol.Pharmacol. 1991; 69: 672-77.
6. Boissevan MD, Mc Gain GA: Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, I. Medical and pathophysiological aspects ; Pain, 1991 Cilt:24, sayfa 227-238
7. Kayhan Ö. FMS sendromu. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi 1993; 1-52
8. İnanici F, Yunus MB History of fibromyalgia past to present Curr Pain Headache Rep -2004 Oct :5 369-378
9. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in general population. Arthritis Rheum 1995; 38:19-28.
10. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb, Movement Disorder and Psychogenic Pain. In arthritis and allied Condition, 12th edition, Lea& Febiger edited by D.J. Mc Carty and WJ. Kopman, 1992,1383
11. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ: Aspects of fibromyalgia in the general population sex, pain threshold and fibromyalgia symptoms, J. Rheumatol, 1995; 22:151-6.

12. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB. The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of fibromyalgia: report of multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990; 33:160-172
13. Bennett RM. The fibromyalgia syndrome. In: Kelle WN, Harris Ed, ruddy S, Sledg CB eds: *Textbook of Rheumatolog* . Philadelphia, Sauden Co 1997; 511-9.
14. 14. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. In Kopman WJ(Ed): *Arthritis and Allied Conditions*. Williams and Wilkins, Baltimore. 2000;1811-44
15. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition. *JAMA* 1987;22-29;257(20):2782-7
16. Moldofsky H: Fibromyalgia, sleep disorder and chronic fatigue syndrome. *Ciba Found Symp* 1993; 173: 262-71.
17. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R et al. Muskuloskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with 'Fibroztis Syndrome' and healty subjects. *Psychosom Med* 1975;37(4):341-51.
18. May KP, West SG, Baker MR, Ewerett DW. Sleep apnea in male patients with the fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1993;94(5):505-8.
19. Carrete S, McCain GA, Bell DA, Fam AG: Evaluation of amitriptiline in primary fibrositis. *Arthritis Rheum.* 1986; 29(5): 655-659.
20. Hauri P, Hawkins DR:Alpha-Delta sleep. *Electroencephalogr clin neurophysiol* 1973;34:233-237.
21. Jennum P, Drewes AM, Andreasen A, et al. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healty controls. *J Rheumatol* 1993;20:156-59.
22. Bennet RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992; 35(10):1113-6.
23. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21(11): 2125-30.
24. Staud R, Are Tender Point Injections Beneficial? The Role of Tonic Nociception in fibromyalgia. *Current Pharmaceutical Design* 2006;12(1);23-27.
25. Mountz JM, Bradley LA, Model JG, et al. Fibromyalgia in women: abnormalities of regional cerebral blood flow in thalamus and the caudate nukleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995;38:926-38

26. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F: Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35:550-556.
 27. Russell IJ, Orr MD, Littman B, et al: Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1593-1601.
-
28. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G et al; Serotonin Levels, pain, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997; 24:555-559
 29. Goldenberg DL: Treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15:61.
 30. Vaeroy H, Qiao ZG; Morkrid L, Forre O. Altered sympatik nervous system response inpatients with fibromyalgia. *J Rheumatol*.1989;16:1460-5.
 31. Erdine S: Ağrı Sendromları ve Tedavisi 2003;5:34-35
 32. Moldofsky H, Warsh JJ: Plazma tryptofan and muskuloskeletal pain in monoarticular rheumatism (fibrositis syndrome). *Pain* 1978;5:65-71.
 33. Mc Cain GA, Bell DA, Mai FM, Holliday PD. A controlled study of effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1988;31:1135-41.
 34. Vaeroy H, Hele R, Forre O, Kass E, Tererius L. Cerebrospinal fluid levels of beta endorfin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol*.1988;16:1804-1806.
 35. Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation(editorial). *J Rheumatol* 1992;19:846-50
 36. Hapidou EG, Rollman GB. Menstrual cycle modulation of tender points. *Pain* 1998; 77(2): 151-61
 37. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28(2): 389-404.
 38. Akkus S, Delibas N, Tamer MN. Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatology* 2000; 39: 1161-3
 39. İedel W, Layka H, Neeck G. Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following

- systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *Z Rheumatol* 1998; 57(Suppl. 2): 81-7.
40. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, Masterson L, et al. Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27: 1526-30.
 41. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Riffle SC, et al. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4): 1672-8.
 42. Buskila D, Fefer P, Harman-Boehm I, Press J, et al. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *J Rheumatol* 1993; 20(12): 2112-5.
 43. Staub JJ, Althous BU, Engler H, Ryff AS, Teabucco P, Marguads K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: Effect on Thyrotropin, Prolactin and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *The American Journal of Medicine*. 92:631- 41, 1992.
 44. Wilke WS, Sheeler LR, Makarowski WS. Hypothyroidism with presenting symptoms of fibrositis. *J Rheumatol* 8:626-31, 1981.
 45. Crafford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, et al. Hypothalamic-pituitary adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994;37:1583-92.
 46. Gur,Çevik, Saraç AJ, et al. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young females with fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis*(in press).
 47. Akkoç Y. FMS Sendromunda etyopatogenezi, nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi. *RASD Geleneksel Sempozyumu Özet Kitabı, Elazığ,2001*.
 48. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004;50:944-52.
 49. Bengtsson A, Bengtsson M: regional sympatik blockade in primary fibromyalgia. *Pain* 1988;33:161-167.
 50. Martinez-Lavin M, Hermosillo MR, Sota M. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1998;11:1966-71
 51. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Ingram SB, Burckhardt CS, Nelson DL, Porter JM. Symptoms of Raynauds syndrome in patients with fibromyalgia. *A*

- study utilizing the Nielson test, digital photoplethysmography, and measurements of platelet alpha-2-adrenergic receptors. *Arthritis Rheum.*1991;34:264-93.
52. Neeck G, Riedel W. Hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 876: 325-38.
 53. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ: Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981;11:151-171.
 54. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J, Reduced high –energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum.*1986;29:817-21.
 55. Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RP, Porte J, Specht D. Aerobicfitness in patients with fibrositis. A controlled study of respiratory gas exchange and 133xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum.* 1989 Apr;32(4):454-60.
 56. Svebak S, Anjia R, Karstad SI. Task-induced electromyographic activation in fibromyalgia subjects and controls. *Scand J Rheumatol.* 1993;22(3):124-30.
 57. Elert J, Dahlqvist SR, Almay B, Eisemann M. Muscle endurance, muscle tension and personality traits in patients with muscle or joint pain--a pilot study. *J Rheumatol.* 1993 Sep;20(9):1550-6.
 58. Soderlund K, Hultman E, Bengtsson A: Is reduced energy store or energy production rate a cause for fibromyalgia. *Scand J Rheumatol (suppl)* 1992;94:96.
 59. Kravis MM, Munk PL, McCain GA, Vellet AD, Levin MF. MR imaging of muscle and tender points in fibromyalgia. *J Magn Reason Imaging* 1993;3:669-670.
 60. Horven S, Stiles TC, Holst A. HLA antijens in primer fibromyalgia syndrome . *J Rheum* 992;19:944.
 61. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia. Syndrome. *J Rheumatol*; 19: 1120
 62. Buchwald D, Goldenberg DL, Sullivan JL, et al. The chronic, acrive Epstein Barr virus infection syndrome and primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1132-6.
 63. Goldenberg DL. Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1489-92.

64. Berg AM, Naides SJ, Simms RW. Established fibromyalgia syndrome and parvovirus B19 infection. 1993 Nov;20(11):1941-3.
65. Simms RW, Zerbini CA, Ferrante N. Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston City Hospital Clinical AIDS Team. Med 1992 Apr;92(4) : 368-74.
66. Sigal LH. Persisting symptoms of Lyme-disease-possible explanations and implications for treatment. J Rheumatol 1994; 21: 593-85.
67. Gur A, Karakoc M, Nas K, et al. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol. 2002 Nov-Dec;20(6):753-60.
68. Gur A, Karakoc M, Nas K, et al. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. J Rheumatol. 2002 Feb;29(2):358-61
69. Salemi S, Rethage J, Wollina U et al. Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. J Rheumatol 2003; 30: 146-50
70. Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, et al. Cytokine-induced sickness behavior. Brain Behav Immun 2003; 17: 112-18.
71. Hayley S, Merali Z, Anisman H, Stres and cytokine-elicited neuroendocrine and neurotransmitter sensitization: implications for depressive illness. Stres 2003; 6: 19-32
72. Caro XJ, Wolfe F, Johnston WH, Smith AL. A controlled and blinded study of immunoreactant deposition at the dermal-epidermal junction of patients with primary fibrositis syndrome. J Rheumatol. 1986 Dec;13(6):1086-92.
73. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, et al. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. Rheumatology (Oxford). 2001 Jul;40(7):743-9.
74. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. Curr Pharm Des. 2006;12(1):17-22.
75. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JL. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features fibromyalgia syndrome: a controlled study. J Rheumatol 1993; 20: 1557-60.
76. Bridges AJ. Fibromyalgia, antinuclear antibodies and clinical features of connective tissue disease. Clin Exp Rheumatol. 1993 Nov-Dec;11(6):696-7.

77. Reynolds MD. Clinical diagnosis of psychogenic rheumatism. *West J Med* 1987; 128: 285
78. Payne TC, Leavitt F, Garron DC, Fibrositis and psychologic disturbance. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 213-17.
79. Bennett R. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain. Kelley WN, Harris ED, Rudy S, Sledge CB (eds.) *Textbook of Rheumatology* (4th), WB Saunders Co. Philadelphia 1993, 471-79.
80. Buskila D, Neumann L. The development of widespread pain after injuries. *J Musculoskeletal Pain* 2002; 10: 261-67.
81. Waylonis GW, Perkins RH. Post-traumatic fibromyalgia. A long-term follow-up. *Am J Phys Med Rehabil.* 1994 Nov-Dec;73(6):403-12.
82. Middleton GD, McFarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1994 Aug;37(8):1181-8.
83. Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? *J Rheumatol.* 2000 Jan;27(1):212-9.
84. Sherman JJ, Turk DC, Okifuji A. Prevalence and impact of posttraumatic stress disorderlike symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain.* 2000 Jun;16(2):127-34.
85. Finestone HM, Stenn P, Davies F, Stalker C, Fry R, Koumanis J. Chronic pain and health care utilization in women with a history of childhood sexual abuse. *Child Abuse Negl.* 2000 Apr;24(4):547-56.
86. Anderberg UM, Marteinsdottir I, Theorell T, von Knorring L. The impact of life events in female patients with fibromyalgia and in female healthy controls. *Eur Psychiatry.* 2000 Aug;15(5):295-301.
87. Bailet BE, Freedendfeld RN, Kiser RS, et al. Life time physical and sexual abuse in chronic pain patients: psychosocial correlates and treatment out-comes. *Disabil Rehabil* 2003; 25: 331-42
88. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum.* 2002 Aug;32(1):38-50

89. Staud R. Fibromyalgia pain: do we know the source? *Curr Opin rheumatol* 2004; 16: 157-63.
90. Greenfeld S, Fitzcharles MA, Esdaile JM. Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 678-81.
91. Coderr TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to Pathological pain: review of clinical experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-85.
92. Gracely RH, Lynch SA, Bennett GJ. Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamivcally by peripheral input. *Pain* 1993; 52: 251-53.
93. Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis Rheum.* 1997 Mar;40(3):446-52.
94. Kasch H, Bach FW, Stengaard-Pedersen K, Jensen TS. Development in pain and neurologic complaints after whiplash: a 1-year prospective study. *Neurology.* 2003 Mar 11;60(5):743-9.
95. Berglund A, Alfredsson L, Jensen I, Cassidy JD, Nygren A. The association between exposure to a rear-end collision and future health complaints. *J Clin Epidemiol.* 2001 Aug;54(8):851-6.
96. Arendt-Nielsen L, Svensson P. Referred muscle pain: basic and clinical findings. *Clin J Pain.* 2001 Mar;17(1):11-9.
97. Carli G. Neuroplasticity and clinical pain. *Prog Brain Res* 2000; 129: 325-30.
98. White KP, Harth M, Speechley M, et al. A general population study of fibromyalgia tender points in noninsytitutionalized adults with chronic widespread pain. *J Rheumatol* 2000; 27: 2677-82.
99. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weismann MH (eds). *Rheumatology.* London: Mosby. 2003; p:701-12
100. Campbell SM, Clarc S, Tindall EA, Forehand ME, Bennett RM: Clinical characteristics of fibrositis. I. A "Blinded" controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum.* 1983; 26(7): 817-824.
101. Akkuş S, Koşar A, Bayazıt O. FMS Tanısı Konan 220 Vakanın Klinik Özellikleri. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi.* 1998;1(44):41-5.

102. Anderberg UM, Marteinsdottr I, Knorrning L. Citalopram in patients with fibromyalgia a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2002; 4: 27-35.
103. Yunus BM, Ahles TA, Aldag JC, Masi AT. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1991; 34(1): 15-25.
104. Çeliker R, Kutsal YG, Uysal FG ve ark: FMS sendromunda psikolojik faktörlerin değerlendirilmesi. *Romatol Tıp Rehab* 1994; 5(3): 194-9.
105. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JL, Masi AT. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features fibromyaljia. *Arthritis Rheum.* 1991;34: r12.
106. Bennett RM: Fibromyalgia and the Facts. Sense or nonsense. *Rheum Dis Clin North Ame* 19:45-59,1993.
107. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennet RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campell SM; Abales M, Clark P, Fam AG, Farber SJ, Fiethner JJ, Franklin JM, Gatter RA, Hamaty D, Lessard J, Lichtbourn AS; Masi AT, McCain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell IJ, Sheon RP. The American Collage of Rheumatology 1990 criteria for classification of fibromyalgia: Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990, 33:160-172.
108. Hudson N, Starr MR, Esdaile JM, Fitzcharles MA. Diagnostic associations with hypermobility in rheumatology patients. *Br J Rheumatol* 1995; 34(12): 1157-61
109. 109.. Hudson N, Fitzcharles MA, cohen M, et al. The asociation of soft-tissue rheumatism and hypermobility. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 382-86.
110. Gedalia A, Pres J, Klein M, et al. Joint hypermobility and fibromyalgia in school children. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 494-96
111. Akkuş S. Fibromyalji. In: Göksoy T, ed. İstanbul. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. Yüce reklam/yayım/dağıtım A.Ş. 2002;s:777-89.
112. Fricton JR. Myofascial pain syndrome: Characteristics and epidemiology. In: Fricton JR ed. *Advances In Pain Research and Therapy.* New York: Raven Press, 1990: 107-24.
113. Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K. Primer fibromyalgia syndrome and myofascial pain syndrome: Clinical features and muscle pathology. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69: 451-4.

114. McCain GA. Fibromyalgia and myofascial pain syndromes: In: Wall PD, Melzack R eds. Textbook of Pain. London: Churchill & Livingstone, 1994: 475-92.
115. Bennett RM. Myofascial pain syndromes and the fibromyalgia syndrome: a comparative analysis. In: Friction JR, Award EA eds. Advances In Pain Research and Therapy. New York: Raven Press, 1990: 43-65.
116. Berker E. Myofasyal ağrı sendromu ve tedavisi. Romatol Tıp Rehab 1997; 8(2): 121-4.
117. Simons DG. Myofascial pain syndrome due to trigger points. In: Goodgold J ed. Rehabilitation Medicine. St Louis: CV Mosby Co. 1988: 686-723.
118. King JC, Goddard MJ. Pain Rehabilitation: chronic pain syndrome and myofascial pain syndrome. Arch Phys Med Rehabil 1994; 75: 9-14.
119. Hubbard DR, Bekoff GM. Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity. Spine 1993; 18: 1803-7.
120. Frost A. Diclofenac versus lidocaine as injection therapy in myofascial pain. Scand JRheumatol 1986; 15: 153-6.
121. Reynolds MD. Myofascial trigger point syndromes in the practice of rheumatology. Arch Phys Med Rehabil 1980; 62: 111-4.
122. Simons DG. Myofascial pain syndrome. In: Friction JR, Awad EA eds. Advances In Pain Research and Therapy. New York: Raven Press, 1990: 1-41.
123. Çeliker R. Miyofasiyal ağrı sendromu: tanı ve tedavisi. Romatol Tıp Rehab 1992; 3(2):155-60.
124. Lewit K, Simons DG. Myofascial pain: Relief by post-isometric relaxation. Arch Phys Med Rehabil 1984; 65: 452-6.
125. Travell J. Ethyl chloride for painful muscle spasm. Arch Phys Med Rehabil 1952; 33:291-8. e search and Therapy. New York: Raven Press, 1990: 325-46.
126. Evengard B, Nilsson CG, Lindh G, Lindquist L, Eneroth P, Terenius L, Fredrikson S, Henriksson KG. Chronic fatigue syndrome differs from fibromyalgia. No evidence for elevated P levels in cerebrospinal fluid of patients with chronic fatigue syndrome. Pain. 1998 Nov; 78(2): 153-5.
127. Bennett AL, Mayes DM, Fagioli LR, Guerriero R, Komaroff AL. Somatomedin C (insulin-like growth factor I) levels in patients with chronic fatigue syndrome. J Psychiatr Res. 1997 Jan-Feb; 31(1): 91-96.

128. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgiasyndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(4):536-41.
129. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire:Development and validation. *J Rheumatol*. 1991;18(5):728-33.
130. Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): A review of its development, current version, operating characteristics and uses.*Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(39):154-62.
131. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version ofFibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheum Int*. 2000;20(1):9-12.
132. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
133. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği,güvenirliği. *Psikoloji Dergisi*. 1989;7(23);3-13
134. Spath M. Current experience with 5-HT3 receptor antagonists in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28(2):319-28.
135. Cengiz M, Perçin B. Sigara ve periferik damar hastalıkları. İç: Özyardımcı N (ed). *Sigara ve sağlık*. Bursa :2002.332-6.
136. Berkow R. *Merk Manual*. Home edition.USA: Merck Research Labarotories; 1997.130-6.
137. Quriel K, Green RM. Arterial Disease. In: Schwartz SI (ed). *Principles of Surgery*. 7th edition. New York: Mc Graw- Hill;1999. 931-8.
138. Yaşan A, Gürgen F, Özkan M, Oto R, Diyarbakır kent merkezinde sigara içme durumu ve ilişkili bazı etkenler, *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2008; 9:67-74
139. Berglund LA, Derendorf H, Simpkins JW. Desensitization of brain opiate receptor mechanisms by gonadal steroid treatments that stimulate luteinizing hormone secretion. *Endocrinology* 1988;122:2718–26.
140. Drury RA, Gold RM. Differential effects of ovarian hormones on reactivity to electric footshock in the rat. *Physiol Behav* 1978;20:187–91
141. Frye CA, Bock BC, Kanarek RB. Hormonal milieu affects tailflick latency in female rats and may be attenuated by access to sucrose. *Physiol Behav* 1992;52:699–706.

142. Girdler S.S et al. / Pain 114 (2005) 372–385 383 Frye CA, Cuevas CA, Kanarek RB. Diet and estrous cycle influence pain sensitivity in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1993;45:255–60.
143. Ratka A, Simpkins JW. Effects of estradiol and progesterone on the sensitivity to pain and on morphine-induced antinociception in female rats. *Horm Behav* 1991;25:217–28.
144. Sagen J, Kemmler JE, Wang H. Adrenal medullary transplants increase spinal cord cerebrospinal fluid catecholamine levels and reduce pain sensitivity. *J Neurochem* 1991;56:623–7.
145. Li X, Eisenach JC. Nicotinic acetylcholine receptor regulation of spinal norepinephrine release. *Anesthesiology* 2002;96(6):1450–6.
146. Kanarek RB, Carrington C, Sucrose consumption enhances the analgesic effects of cigarette smoking in male and female smokers, *Psychopharmacology* (2004) 173:57–63
147. Goodman Tobacco in history: The cultures of dependency. Routledge, New York, J (1995) s.3-19.).
148. Herken H, Özkan İ. Sigara kullanma davranışında sosyal öğrenmenin etkisi. *Bağımlılık Dergisi* 2000;1 (1):38- 42.
149. Tür A, Pekşen Y, Kesim Y, Durupınar B. Sigaranın Sağlığa Etkileri ve Bırakma Yöntemleri. LogosYayıncılık; 1995.s.1-49,181-208.
150. Bahar H. Sigara alışkanlığının oluşmasında üniversite öğrencileri üzerinde etkili olan sosyoekonomik faktörler. Atatürk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yayınlanmamış Doktora Tezi,Erzurum: 2001.
151. Gökkurt E. Sigara Salgının Türkiye’de Sosyal ve Ekonomik Boyutları. <http://www.psikiyatri.net/63-k>, Erişim tarihi 10 Mayıs 2002.
152. Westman M, Eden D, Shirom A. Job stress, cigarette smoking and cessation: The conditioning effectsof peer support. *Soc.Sci.Med.* 1985;20 (6): 637-644.
153. Ovide F, Shiffmm A. Why some people smoke and others do not new perspectives. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 61 (5): 723-731.
154. Turan Ö. Ankara İlinden Seçilen Pursaklar Sağlık Meslek Lisesi ve Pursaklar Lisesi Öğrencilerinin Sigara İçme Prevelansı ve Sigaraya Başlama Nedenlerinin

- Araştırılması. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Ankara: 2001.
155. Doksat K, Aydın S. Sigara kullanımının psikiyatrik yönü ve tedavisi. 3P Dergisi 2000; (23):129-143.
 156. Dilbaz N. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde çalışan hemşireler arasındaki sigara içme, bırakma sıklığı ve sigara içme davranışının özellikleri. Bağımlılık Dergisi 2002;3 (2):73-83.
 157. Bilir N, Doğan B, Yıldız A. Tütün Mamüllerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun'a Uyum Düzeyi. Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı, Ankara, 2000.
 158. Pomerleau OF, Pomerleau CS: Research on stress and smoking: progress and problems. British Journal of Addiction 1991; 86:599-603.
 159. Lundberg U, Stress Responses in Low-Status Jobs and Their Relationship to Health Risks: Musculoskeletal Disorders, a Department of Psychology, Stockholm University, S-106 91 Stockholm, Sweden
 160. Palmer K T, Syddall H, Cooper C, Coggon D, Smoking and musculoskeletal disorders: findings from a British national survey, Ann Rheum Dis 2003;62: 33–36
 161. Pamuk ÖN, Dönmez S Çakır N, The frequency of smoking in bromyalgia patients and its association with symptoms, Rheumatol Int (2009) 29:1311–1314
 162. Brage S, Bjerkedal T (1996) Musculoskeletal pain and smoking in Norway. J Epidemiol Community Health 50:166–169
 163. Hall R, Rappenport M, Hopkins H, Griffin R. Tobacco and evoked potential. Science 1973;180:212–4.
 164. Milgrom-Friedman J, Penman R, Meares R. A preliminary study on pain perception and tobacco smoking. Clin Exp Pharmacol Physiol 1983;10:161–9.
 165. Sult SC, Moss RA. The effects of cigarette smoking on the perception of electrical stimulation and cold pressor pain. Addict Behav 1986;11:447–51.
 166. Jamner LD, Girdler SS, Shapiro D, Jarvik ME. Pain inhibition, nicotine, and gender. Exp Clin Psychopharmacol 1998;6:96–106
 167. Weingarten TN, Podduturu VR, Hooten WM, Thompson JM, Luedtke CA, Oh TH, Impact of Tobacco Use in Patients Presenting to a Multidisciplinary Outpatient Treatment Program for Fibromyalgia Clin J Pain 2009;25:39–43

168. Uğur M, Sigara bağımlılığı ve Kadın İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi No:62 •Mart 2008 S:127-142
169. Vaeroy H, Helle R, Førre O, et al. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with FM: new features for diagnosis. *Pain*. 1988;32:21–26.
170. Girdler SS, Maixner W, Naftel HA, et al. Cigarette smoking, stress-induced analgesia and pain perception in men and women. *Pain*. 2005;114:372–385
171. del Arbol JL, Muñoz JR, Ojeda L, et al. Plasma concentrations of beta-endorphin in smokers who consume different numbers of cigarettes per day. *Pharmacol Biochem Behav*. 2000; 67:25–28.
172. Panerai AE, Vecchiet J, Panzeri P, et al. Peripheral blood mononuclear cell beta-endorphin concentration is decreased in chronic fatigue syndrome and FM but not in depression: preliminary report. *Clin J Pain*. 2002;18:270–273.
173. Clauw, D.J., Fibromyalgia: an overview. *Am J Med*, 2009. 122(12 Suppl): p. S3-S13.
174. 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.
175. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1071: 67-79.
176. Rama AN, Cho SC, Kushida CA. Normal human sleep. In: Teofili LC (ed). *Sleep: A Comprehensive Handbook*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2006: 3-9.
177. Goodman J (1995) *Tobacco in history: The cultures of dependency*. Routledge, New York, s.3-19.
178. Kocabaşoğlu N, Doksat MK, Doğan B, Anksiyete Ve Depresyonun Çok Yönlü İlişkisi, 2004, Yeni Symposium, 168-176
179. Yunus MB, Arslan S, Aldag Relationship between fibromyalgia features and smoking. *JC. Scand J Rheumatol*. 2002;31(5):301-5.