



**T.C.**

**YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU OBEZ VE NORMAL  
KİLOLU KADIN HASTALARDA NÖROPATİK AĞRI  
DEĞERLENDİRMELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Meltem YENER MANKIR**

**ANKARA**

**2017**

**YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ**  
**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU OBEZ VE NORMAL  
KİLOLU KADIN HASTALARDA NÖROPATİK AĞRI  
DEĞERLENDİRMELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Meltem Yener Mankır**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Özge Ardıçoğlu**

**ANKARA**

**2017**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi aldığım süre boyunca tecrübesi ve bilgisi ile eğitimime büyük katkısı olan, tezim için hiçbir yardımı benden esirgemeyip katkıda bulunan ve her zaman akademik kişiliği ve asaleti ile bizleri etkileyen kıymetli hocam Prof.Dr. Özge Ardıçoğlu'na saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman arkamızda duran, samimiyetini idarecilik ile birleştiren, bilgi ve engin tecrübeleri ile eğitimime çok katkısı olan sayın hocam Anabilim dalı başkanımız ve Dekanımız Prof. Dr. Selami Akkuş'a, iyi bir hekim olmamda bana yol gösterici olan, doktorluğu bana birkez daha sevdiren, iş disiplini ile kendime örnek aldığım, asistanlığım boyunca engin bilgi birikimi ile eğitimime katkısı olan, bizlere sevgisini hep hissettiren sayın hocam Prof. Dr. Nebahat Sezer'e, tüm asistanlık eğitimim boyunca bana yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve deneyimleri ile bize hep ışık tutan, hepimize özgüveni ve hekimliğin dik duruşunu en güzel şekilde göstermiş ve öğretmiş sayın hocam Prof. Dr. Lale Aktekin'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca bana yardımcı olan ve en önemlisi tezimi yazma aşamasında hiçbir desteğini benden esirgemeyen, yoğun çabası ve özverisi için Doç. Dr. Berat Meryem Alkan'a, eğitimime özellikle girişimsel işlemler konusunda klinikte en büyük katkısı olan, aynı zamanda bize gerçek bir dost olan Yr. Doç. Dr. Fatma Gülçin Uğurlu'ya ve asistanlığım boyunca yardımlarını benden esirgemeyen Doç.Dr. Fatma Fidan Yıldız'a ve Dr. Sinem Bozkurt'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca dostlukları ve gösterdikleri destek için tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Beni ben yapan, bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman yanımda duran çok sevdiğim canım aileme, her zaman bana destek olan yaşamımın her anında benden yardımını esirgemeyen bu süreci tamamlamamda çok büyük katkısı olan canım anneme teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği günden beri her anımı güzelleştiren, mutluluklarıma coşkuyla ortak olan, üzüntülerimi sabırla dinleyen, sevgisini desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen, her gününe anlam katan ve bu süreçte beni hiç yalnız bırakmayan canım eşim Hacı Muharrem Mankır'a ve sadece varolması yeten canım kızım Miray'a çok teşekkür ediyorum.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ÖZET.....	VI
SUMMARY.....	VIII
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ.....	IX
KISALTMALAR DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. FİBROMİYALJİ SENDROMU.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Etiyoloji.....	4
2.1.5. Patogenez.....	4
2.1.6. Klinik.....	7
2.1.7. Fizik muayene ve laboratuvar çalışmaları.....	8
2.1.8. Tanı.....	9
2.1.9. Ayırıcı tanı.....	12
2.1.10. Prognoz.....	15
2.1.11. Tedavi .....	15
2.2. AĞRI.....	20
2.3. NÖROPATİK AĞRI.....	21

2.3.1. Tanım.....	21
2.3.2. Nöropatik ağrı patogenezi.....	21
2.3.3. Nöropatik ağrı kliniği.....	24
2.3.4. Nöropatik ağrı ve fibromiyalji sendromu.....	25
2.4.OBEZİTE.....	27
2.4.1. Obezite tanım ve sınıflaması.....	27
2.4.2. Obezite ve ağrı ilişkisi.....	27
2.4.3. Obezite ve fibromiyalji sendromu.....	28
2.4.4. Obezite ve nöropatik ağrı.....	28
3. MATERYAL VE METOD.....	30
4. BULGULAR VE SONUÇLAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	40
KAYNAKLAR.....	45
EKLER.....	60

## ÖZET

**Giriş ve amaç:** Fibromiyalji sendromu etiopatogenezi net anlaşılamamış, yaygın ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk ve beraberinde birçok somatik semptomun eşlik ettiği kronik bir hastalıktır. Fibromiyalji sendromunun kadınlarda daha sık görüldüğü ve obezitenin sıklıkla eşlik ettiği bilinmektedir. Nöropatik ağrı somatosensorial sistemi etkileyen bir lezyon veya disfonksiyon sonucu oluşan ağrı olarak tanımlanmıştır. Nöropatik ağrı patogenezindeki mekanizmaların fibromiyalji sendromu patogenezi ile örtüşen yanlarının olması ve tedavide benzer ilaçların etkili oluşu fibromiyalji sendromundaki ağrının nöropatik ağrı olduğu görüşünü kuvvetlendirmiştir. Obezitede varolan inflamasyon ve yağ dokudan salınan adipokinlerin obez kişilerde nöropatik ağrıyı arttırabileceği de gösterilmiştir. Bu çalışmada fibromiyalji sendromlu kadın hastalarda hem nöropatik ağrı değerlendirmelerini yapmak, hem de obezitenin nöropatik ağrı ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

**Materyal ve metod:** Çalışmamıza Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 40 normal kilolu ve 40 obez olmak üzere toplam 80 fibromiyalji sendromlu kadın hasta dahil edildi. Hastalar ACR 1990 sınıflama ve 2010 tanı kriterlerinin her ikisini birden karşılamaktaydı. Hastalara VAS ağrı ölçeği, LANSS(Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) ve DN4(Douleur Neuropathique 4 Questions) nöropatik ağrı ölçeği ve FIQ(Fibromyalgia Impact Questionnaire) yaşam kalitesi ölçeği uygulandı.

**Bulgular:** İki grup arasında demografik olarak anlamlı farklılık yoktu. Toplam 80 fibromiyalji sendromlu kadın hastada LANSS skalasına göre %56,3 DN4 skolasına göre %78,7 olarak oldukça yüksek oranlarda nöropatik ağrı tespit edildi. Bakılan ölçeklerde LANSS nöropatik ağrı değerlendirmesine göre normal kilolu grupta %42,5 obez grupta %70 olmak üzere obez grupta nöropatik ağrı anlamlı olarak daha yüksek bulundu. LANSS skalasına göre ortalama değer normal kilolu grupta  $11,7 \pm 5,8$  obez grupta  $14,7 \pm 5,8$  şeklinde olup yine obez grupta anlamlı olarak daha yüksekti. FIQ yaşam kalitesi değerlendirmesinde iki grup arasında anlamlı fark görülmedi.

**Sonuç:** Fibromiyalji sendromlu kadın hastalarda nöropatik ağrı oranları oldukça yüksek bulundu. Nöropatik ağrı oranlarının obez grupta anlamlı olarak yüksek bulunması, obez fibromiyalji sendromlu kadın hastalarda nöropatik ağrı açısından daha dikkatli olunması gerekebileceğini düşündürmüştür.



## SUMMARY

**Introduction and purpose:** Fibromyalgia syndrome is a chronic disease that the etiopathogenesis of is not clearly understood, is accompanied by widespread pain, sleep disturbance and many somatic symptoms. It is known that fibromyalgia syndrome is more common in women and obesity is often accompanied. Neuropathic pain is defined as a pain resulting from a dysfunction or a lesion that affects the somatosensorial system. That the mechanism in the pathogenesis of neuropathic pain resemble the mechanism in the fibromyalgia syndrome, the efficacy of similar drugs in treatment, has strengthened the view that pain in fibromyalgia syndrome is neuropathic pain. Existing inflammation in obesity and adipokins released from fat tissue has also been shown to increase neuropathic pain in obese individuals. In this study, we aimed to evaluate neuropathic pain in women with fibromyalgia syndrome and evaluate the effects of obesity on neuropathic pain, fibromyalgia symptoms and quality of life.

**Material and method:** We included 80 female patients with fibromyalgia syndrome, 40 normal weight and 40 obese who were referred to Ankara Atatürk Training and Research Hospital Physical and Rehabilitation outpatient clinic. Patients met all of the ACR 1990 and 2010 classification criteria. VAS pain scale, LANSS and DN4 neuropathic pain scale and FIQ health quality scale were questioned to the patients.

**Results:** There was no significant demographic difference between the two groups. In a total of 80 women with fibromyalgia syndrome, neuropathic pain was detected in %56,3 according to LANSS scale and %70 according to DN4 scale. According to the LANSS neuropathic pain scale, neuropathic pain was present %42,5 in normal weight group and %70 in obese group and it was significantly higher in obese group. The mean value according to the LANSS scale was  $11,7 \pm 5,8$  in normal weight group and  $14,7 \pm 5,8$  in obese group and it was significantly higher in obese group too. FIQ quality of life scores were not significantly difference between the two groups.

**Conclusion:** The rate of neuropathic pain was very high in female patients with fibromyalgia syndrome. The rate of neuropathic pain is significantly higher in obese group, so it is thought that more attention should be paid to neuropathic pain in female obese patients with fibromyalgia syndrome.



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1:</b> 1990 ACR Fibromiyalji Sendromu Klasifikasyon Kriterleri.....	9
<b>Tablo 2.2:</b> 2010 ACR Fibromiyalji Sendromu Tanı Kriterleri.....	11
<b>Tablo 2.3:</b> Fibromiyalji sendromu ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar.....	14
<b>Tablo 2.4:</b> Dünya sağlık örgütü Vücut Kitle İndeksi(VKİ)'ne göre obezite sınıflaması.....	27
<b>Tablo 6.1:</b> Normal kilolu fibromiyalji sendromlu grubun demografik özellikleri....	33
<b>Tablo 6.2:</b> Obez fibromiyalji sendromlu grubun demografik özellikleri.....	34
<b>Tablo 6.3:</b> Tüm hastaların ortalama skala sonuçları ortalama değerleri.....	35
<b>Tablo 6.4:</b> Tüm hastaların skalaların sınıflamalarının yüzdeleri.....	35
<b>Tablo 6.5:</b> Normal kilolu ve obez fibromiyalji sendromlu hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	36
<b>Tablo 6.6:</b> Normal kilolu fibromiyalji sendromlu hastaların ve obez fibromiyalji sendromlu hastaların semptom ,bulgu ve skala sonuçlarının karşılaştırılması.....	37
<b>Tablo 6.7:</b> Normal kilolu ve obez fibromiyaljili hastaların değerlendirmelerinin kategorizasyonun karşılaştırılması .....	38
<b>Tablo 6.8:</b> Değişkenlerin birbirleri ile korelasyonlarının değerlendirilmesi.....	39

## KISALTMALAR

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

FMS: Fibromiyalji Sendromu

HBV: Hepatit B Virüs

EBV: Ebstein Barr Virüs

IGF-1: İnsülin-Like Growth Faktor-1

ACR: American Collage of Rheumatology

HPA: Hipotalamo Pituitar Aks

GH: Growth Hormon

MAS: Miyofasial Ağrı Sendromu

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

GABA: Gama Amino Butirik Asit

IL: Interlökin

EMG: Elektromyelografi

ATP: Adenozintriphosphate

ADP: Adenozindiphosphate

ANA: Anti- Nükleer Antikor

RF: Romatoid Faktör

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP: C- Reaktif Protein

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

PMR: Polimyaljia Romatika

RA: Romotoid Artrit

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

KYS: Kronik Yorgunluk Sendromu

CCP: Cyclic Citrullinated Peptid

APS: American Pain Society

EULAR: European League Against Rheumatism

AWMF: Association of the Scientific Medical Societies in Germany

FDA: Food and Drug Administration

IASP: International Association Study of Pain

CGRP: Calcium Gene Related Peptid

NMDA: N-Methyl-D-Aspartate

NK: Nörokinin

VIP: Vasoactive Intestinal Peptid

SSS: Santral Sinir Sistemi

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

ACTH: Adrenokortikal Trofik Hormon

FSH: Follikül Stimule edici Hormon

WPI: Wide-Spread Pain Index

YAI: Yaygın Ağrı İndeksi

SŞS: Semptom Şiddet Skalası

VAS: Visuel Analog Scale

LANSS: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs

DN4: Douleur Neuropathique 4 Questions

FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire



# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS) etiyolojisi tam bilinmeyen, yaygın ağrı, palpasyonla hassas noktaların mevcut olduğu, uyku bozukluğu, baş ağrısı, kognitif disfonksiyon gibi birçok semptomun eşlik ettiği kas iskelet sisteminin kronik ağrılı bir hastalığıdır (1) (2) (3).

Fibromiyalji sendromu tüm etnik gruplarda, her yaşta ve her cinsiyette görülebilmeye rağmen en sık 40-60 yaş arası kadınlarda görülmektedir (3) (4). Ağrı, dizabilite, uyku bozukluğu ve diğer semptomlar bu hastalarda yaşam kalitesinin düşmesine neden olmaktadır (5) (6).

Fibromiyalji sendromu etiopatogenezinde genetik faktörler, HBV(Hepatit B Virüs), EBV(Ebstein Barr Virüs), fiziksel travma, Lyme hastalığı, emosyonel stres gibi çevresel faktörler suçlanmıştır. FMS'li hastalarda alınan kan ve beyin omurilik sıvısı(BOS) örneklerinde antinörosetif peptidlerde düşüklük görülmesi, nöradranerjik-serotonerjik yollarındaki azalmış aktivite ağrı işleminde santral değişiklikler olduğu görüşünü kuvvetlendirmektedir (7) (8).

FMS etiopatogenezine yönelik yapılan çalışmalarla bulunan mekanizmaların nöropatik ağrı oluşumunda yer alan mekanizmalarla benzer olduğu görülmektedir. Aynı zamanda nöropatik ağrı ve FMS tedavisinde etkili ilaçların benzer oluşu da FMS'i yalnızca nörosetif bir ağrı sendromu olarak sınıflamanın doğru olmadığı tezini desteklemektedir. Nöropatik ağrıyı nörosetif ağrıdan ayıran ana bulgular parestezi, hiperaljezi ve alodininin olmasıdır. Fibromiyalji sendromu da bu bulguların eşlik ettiği kronik ağrılı bir sendromdur. FMS'nin sıklıkla santral sensivite sendromları ile beraber olması, patofizyolojik mekanizmalarının benzemesi FMS'nin bir santral ağrı olduğu görüşünü desteklemektedir (5) (9) (10).

Yapılan çalışmalarda obez olan FMS hastalarında fibromiyalji sendromu ilişkili semptomların daha ağır seyrettiği gösterilmiştir (11) (12) (13) . Obez fibromiyaljili hastalarda belirgin şekilde daha fazla yorgunluk, ağrı, sabah katılığı gözlenmiştir (14). Çalışmalarda gösterilmiştir ki; obezite ve kronik ağrı ilişkisi multifaktöriyeldir. Mekanik yüklenme ve proinflatuar süreç şeklinde iki ana mekanizma bu ilişkiden sorumlu tutulmakla birlikte; uyku bozukluğu, depresyon gibi

sebepler de suçlanmaktadır. Obezitede IGF(Insulin Growth Faktör) seviyelerinde, resitin, adiponektin, leptin gibi adipokinlerde değişiklik olduğu ve bunların ağrı ve depresyonla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (15) (16) (17). Bazı çalışmalarda ise obezitede ağrı algısının artmasının yalnızca mekanik sebeplerle olmadığı, santral mekanizmaların devreye girebildiği gösterilmiş olup, obezitenin nöropatik ağrıyı arttırabileceği düşünölmüştür (18) (19).

Biz bu çalışmada fibromiyalji sendromlu kadın hastalarda nöropatik ağrı değerlendirmelerini yapmak ve bu hastalarda eşlik eden obezitenin nöropatik ağrı, fibromiyalji semptomları ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini incelemek istedik.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. FİBROMİYALJİ SENDROMU**

#### **2.1.1 Tanım**

Fibromiyalji sendromu, yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, kas iskelet sisteminde belli anatomik bölgelerde duyarlılık ile seyreden, etiyojisi ve patofizyolojisi kesin olarak bilinmeyen, toplumda oldukça sık görülen bir 'santral ağrı' sendromudur (3) (5) (7) (20).

#### **2.1.2. Tarihçe**

İlk olarak 1800'lü yıllarda miyalji, kas romatizması gibi terimlerle fark edilen fibromiyalji sendromu, 1904 yılında Gowers tarafından fibrozit terimini almış 1970'lere kadar bu şekilde devam etmiştir. Hassas noktalarla ve klinikle ilgili ilk randomize kontrollü çalışma 1981 yılında yayınlanmıştır (1) (7) (21). 1976 yılında Kahler Hench fibrozit teriminin doğru olmadığını söylemiş ve bunun yerine fibro(fibröz doku)-miyo(kasta)-algia(ağrı) şeklinde fibromiyalji teriminin kullanılmasını önermiştir (22). 1990 yılında American Collage of Rheumatology(ACR)'in klasifikasyon kriterlerini ve 2010 yılında yeni tanı kriterlerini yayınlamasıyla fibromiyalji tanısında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (3) (23).

#### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Fibromiyalji sendromu en sık 40-60 yaş arası kadınlarda görülür. Tüm hastaların %85-90'ını kadınlar oluşturur (4) (24). FMS'nin toplumun yaklaşık %2-4'ünde olduğu düşünülmektedir. Yaygın ağrı ise toplumda %10-14 oranında mevcuttur. Kadınlarda %3,4-4,9 erkeklerde %0,5-1,6 sıklıkta olduğu düşünülmektedir (1) (24). Türkiyede yapılan bir çalışmada fibromiyalji sendromu prevalansı %3,6 olarak görülmüştür (25).

Yapılan bir prevalans çalışmasında 1990, 2010 ve modifiye 2010 kriterleri karşılaştırılmıştır. FMS prevalansı sırası ile %1,7, %1,2, %5,4 bulunmuştur. Kadın erkek oranları ise sırası ile 13,7/ 4,8/ 5,4 olarak bulunmuştur (26).

#### **2.1.4. Etiyoloji**

FMS’de etioloji net bilinmemekle birlikte suçlanan, katkıda bulunduğu düşünülen faktörler mevcuttur:

##### **Genetik Faktörler**

FMS’e bakıldığında birinci derece akrabalarında FMS olanlarda 8 kat daha fazla oranla FMS görülmüştür. Bu durum hastalıkta genetik faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir (27). Yeni çalışmalarda FMS açısından yüksek risk olduğunu gösteren spesifik genler belirlenmektedir. Serotonin 5-HT reseptör polimorfizmi, dopamin 4 reseptör polimorfizmi çalışmalarda FMS hastalarında daha yüksek frekansta bulunmuştur (7) (28) (29).

##### **Çevresel faktörler**

FMS ile ilgili birçok çevresel faktör suçlanmıştır. Hepatit C virüs, EBV, Lyme hastalığı, parvovirüs, gövdeyi tutan fiziksel travmalar, emosyonel stres suçlanan faktörler arasındadır (7) (8) . FMS’nin etiopatogenezi tam anlaşılammış olsa da psikolojik stres, cerrahi girişim, trafik kazası gibi fiziksel streslerin, enfeksiyonların hastalığı tetikleyebileceği düşünülmektedir (30).

#### **2.1.5. Patogenez**

FMS’nin patogenezi net anlaşılammakla birlikte klinik ve patofizyolojik mekanizmalarının benzemesi nedeniyle bir santral ağrı sendromu olduğu düşünülmektedir (9) (10) (31)

FMS’de ağrılı uyaranların merkezi sinir sisteminde işlenmesinde değişiklikler olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Fibromiyalji hastalarında kanda ve beyin omurilik sıvısında serotonin, Substance-P gibi ağrı ile ilişkili mediyatörlerde değişiklikler olduğu bulunmuştur (20) (32).

Aslında FMS’de hem hipotalamo-pituiter-adrenal(HPA) aksında hem de sempatik sinir sisteminde bir hiperaktivite olduğu düşünülmektedir ancak HPA aksında belirgin bir anormallik bulunamamıştır. (7). Hastaların bazal kortizol düzeylerinde düşüklük olduğu, özellikle akşam saatlerinde kortizol düzeylerinin azaldığı ve bunun ağrı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (1) (33). Ayrıca Growth



Hormon(GH) aksında ve diğer n6roendokrin akslarda da bozulmalar g6zlenmiştir. GH aksındaki bozulma net olmamakla birlikte anabolik bir hormon olduğu ve bu etkiyi Insulin Growth Fakt6r(IGF-1) seviyelerini arttırarak yaptığı bilinmektedir. GH uyku, stres, egzersiz durumlarında artmaktadır, 6zellikle uykunun 3.-4. evresinde artmaktadır. FMS'li hastalarda uykunun evre 4'ünde g6r6len artmış alfa dalgaları etkisiyle GH salınımında dolayısı ile IGF-1 salınımında bir eksiklik olabileceği d6ř6n6lmektedir (15) (20).

FMS'de ağrının santral sinir sisteminde işlenmesinde belirgin değişiklikler olduğu g6zlenmiştir. Bu hastalarda g6r6len hiperaljezi, santral sinir sistemi plastisitesi ve santral sensitizasyon olduğunu d6ř6nd6rmektedir (9). Santral sensitizasyon bir6ok fakt6r6n etkisi sonucunda santral sinir sisteminde aşırı reaktivite oluşması durumudur (4). Santral sensitizasyon klinikte daha 6ok allodini ve hiperaljezi olarak kendini g6sterir (2).

Miyofasial ağrı sendromu(MAS), posttravmatik stres bozukluğu, irritable bağırsak sendromu, premenstrual sendrom, huzursuz bacak sendromu, temporomandibuler eklem bozukluğu, gerilim tipi başağrısı, migren gibi bir6ok başka santral sensitizasyon ilişkili sendrom mevcuttur (4).

Sonuçta santral sensitizasyon i6in periferde bir sebebe bağlı ağrı uyarımı sonrası, uyarın devam etmemesine rağmen santral sinir sisteminde plastisitenin devam etmesi durumudur denilebilir (4).

Bu hastalarda bakıldığında 6zellikle anti-nosiseptif yollardaki aktivitenin azaldığı g6r6lmektedir (7). Nosiseptif etkiyi arttırıcı, kolaylaştırıcılar: Substans P, Glutamat, Serotonin 5HT2a3a, N6rotensin, Sinir b6y6me fakt6r6, Kolesistokinin sayılabilirken, inhibe edici antinosiseptifler ise n6repinefrin, serotonin 5HT1a, Opioidler, Gama amino butirik asit(GABA), Kanabinoidlerdir. FMS'li hastalarda azalmış serotonin, dopamin, n6repinefrin d6zeyleri, artmış Substans P d6zeyleri g6sterilmiştir (7) (34). Substans P d6zeyleri beyin omurilik sıvısında 3 kat fazla bulunmuştur (2) (35). N6ropatik ağrıdaki yollar benzetilirken fark n6ropatik ağrıda n6rolojik bir lezyon varken FMS'de kesin bir neden olmamasıdır (1) (35).

Fibromyalji inflamatuvar bir hastalık gibi d6ř6n6lmese de periferik makrofajlarda İnterl6kin-1(IL-1) resept6r antikor ve IL-6 y6ksek bulunmuştur (2).

Kadınlarda daha sık görülen fibromyaljide ilginç bir şekilde seks hormonları ile bir ilişki kurulamamıştır (2).

FMS'li hastaların schwann hücreleri ve miyelinsiz sinir liflerinde de farklı paternlerin gösterilmesi, EMG (elektromiyografi)de de anormal bulguların saptanması FMS patogenezinde kasa ait periferik faktörlerin de yer alabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu değişikliklerin hastalığın sonucu olup olmadığı kısmı da tartışmalıdır (36).

FMS'li hastalarda uyku kalitesindeki bozulma, alfa dalgalarında artış, azalmış delta dalgaları gösterilmiştir (37). FMS hastalarında uykunun belirgin şekilde bozulduğu görülmektedir. Hastalar sıklıkla uykularını alamadıklarından, iyi uyuyamadıklarından, yorgun uyanıklarından yakınır. Ayrıca bozulmuş uyku kalitesinin ertesi gün olan ağrının en iyi göstergesi sayılabileceği düşünülmüştür (4) (38).

FMS'li hastalarda kas gücü ve dayanıklılığında da azalma saptanmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda bunun daha çok fiziksel zindelikteki azalmaya bağlı güçsüzlük ve yorgunluk olduğu yönündedir. Fiziksel aktivite eksikliği hem ağrının algılanmasını kolaylaştırır hem de emosyonel stresi artırır. Bu durum bir kısır döngüye sebep olabilir (20). Bakılan incelemelerde kas liflerinde atrofi, Adenozin trifosfat (ATP), Adenozin difosfat (ADP) düzeylerinde düşme, kreatin düzeylerinde yükselme görülse de bu durum egzersiz düzeyi aktivite azlığına bağlanmıştır (2) (39).

FMS sıklıkla psikiyatrik bozukluklarla bir arada bulunur, %25'i majör depresyon geçirirken %50'si hayatlarında bir dönem depresif atak geçirmektedir (2) (40). FMS'li hastalarda anksiyete, somatizasyon, distimi, panik bozukluk, postravmatik stres bozukluğu ve depresyon sık görülen psikiyatrik bozukluklardır (41).

Sonuçta FMS'nin genetik yatkınlık zemininde birçok faktörün de etkisiyle santral sensitizasyonun tetiklendiği bir klinik tablo olduğu düşünülmektedir (4) (42).

### 2.1.6. Klinik

FMS'de en sık görülen semptom ağrıdır (3). Ağrıdan sonra en sık görülen ikinci semptom yorgunluktur. Özellikle sabah ve öğleye kadar belirgin bir yorgunluk olur. Yorgunlukla birlikte uyku bozukluğu da siktir. Hastalarda %50 subjektif şişlik yakınması olabilir (43). Bunun dışında sersemlik, baş dönmesi, irritable bağırsak sendromu, huzursuz bacak sendromu, kuru göz ağız, dizüri, raynoud fenomeni gibi eşlik eden birçok semptom da görülebilir (44).

Klinikte vücutta yaygın ağrısı olan hastalarda bu durumu açıklayacak bir hasar ya da inflamasyon yoksa fibromiyaljiden şüphelenmek gerekir (7).

Ağrı fibromiyalji için tanımlayıcı olduğu için diğer hastalıklardan ayırmak için ağrının şekline odaklanmak gerekir. Fibromiyalji ağrısı genelde multifokal olur artar azalır, yeri çoğu zaman değişkenlik gösterir. Bu özellikleri ile periferik ağrıdan oldukça farklı bir santral ağrı olduğu izlenimi uyandırır (7). Ağrılar genelde aksiyel olur ancak ekstremitelerde de siktir. Hastalar ağrıyı zor lokalize ederler, eklemde mi yumuşak dokudan mı ayırt edemeyebilirler (2). Genelde kas-iskelet sistemi ağrıları olmakla birlikte daha genel ağrılar (başağrısı, boğaz ağrısı, göğüs ağrısı gibi) da sıklıkla görülebilir (7).

FMS'de ağrı dışı birçok semptom da vardır. Yorgunluk ikinci en sık bulgudur, özellikle sabah kalkınca öğleye kadar belirgin olur. Hastaları doktora getiren sebep olabilir. Orta ve şiddetli yorgunluk hastaların yarısından çoğunda görülmektedir (2) (45) (46). Sabahları yorgun uyanmanın, uykunun bozuk olmasının yaşam kalitesini belirgin derecede etkilediği düşünülmektedir (47). Sabah tutukluğu, güçsüzlük, dikkat bozuklukları, hafıza problemleri, kilo değişimleri, sıcak soğuk intoleransı, göğüs ağrısı, mide yanması, çarpıntı, irritable bağırsak sendromu, senkop, hipertansiyon bazen ortostatik hipotansiyon, dismenore, sistit, prostatit (7), migren, gerilim tipi başağrısı, pareteziler, sersemlik, kuru ağız, temporomandibuler eklem bozukluğu görülebilir (2).

### 2.1.7.Fizik muayene ve laboratuvar çalışmaları

Hastalar kuvvetsizlikten yakınsa da hassasiyet dışında muayene çoğu zaman normaldir. Hassasiyet genelde tüm vücutta yaygın olarak tarif edilir. Muayenede ACR 1990 kriterlerine göre belirlenen hassas noktalar sıkça kullanılır (2) (3). Hastaların muayenesinde belirgin bir eklem şişliği, kızarıklığı yoktur. FMS hastaları çok yorgun, güçsüz hissetse de muayenede güç kaybı yoktur (48).

Muayenede en sık kullanılan hassas noktalar olup tanım olarak bası yapıldığında ağrı oluşan bölge olarak tanımlanmıştır. ACR 1990 fibromiyalji klasifikasyon kriterlerinde yer almasına karşın 2010, 2011 yeni tanı kriterlerinde hassas nokta yer bulamamıştır. Ancak halen hassas noktanın önemini vurgulayan çalışmalar da mevcuttur (49) (3) (23) (50). Hassas noktaların yerleri Tablo 2.1.de belirtilmiştir. Hassas noktanın pozitif kabul edilebilmesi için 4 kglık basınçla bastırıldığında ağrı duyulması gerekmektedir (51). Muayene eden doktorun tırnak yatağı beyazlaşıyorsa bu doğru basıncı uyguladığı anlamına gelir. Hassas noktaların dışında kontrol noktaları da teyit amaçlı muayene edilmelidir. Kontrol noktaları ön kolun dorsal distal 1/3'lük kısmı, ayak dorsal 3. metatarsal bölge, el baş parmağının tırnağı ve alnın ortası şeklinde 4 noktadır (3).

Fizik muayenede veya öyküde bir şüphe olmadıkça Anti-Nükleer Antikor (ANA), Romatoid faktör (RF) gibi serolojik çalışmalar önerilmez. Çünkü bu tanı karışıklığına yol açabilir. Çünkü birçok hastalık FMS ile örtüşebilir. Sadece yorgunluk, artraljiler, miyaljiler değil sabah tutukluğu, subjektif şişlikler, malar kızarıklık, livedo retikularis, ellerin Raynoud fenomeni benzeri kızarıklıkları da sık görülüp otoimmün hastalıkları taklit edebilir (7). Bunlara ek olarak fibromiyalji sendromuna eşlik edebilecek başka hastalıkların da olabileceği ve bunun FMS tanısını ekarte ettirmeyeceği de unutmamalıdır (52).

Laboratuvar testleri ayırıcı tanı dışında çok faydalı değildir (53). Basit testler, tiroid fonksiyon testleri, tam kan, Eritrosit Sedimentasyon Hızı(ESH), rutin biyokimya istenebilir (7).

ESH, C-Reactive Protein(CRP), RF gibi serolojik testler, tiroid fonksiyon testleri genelde normaldir. %10-15 ANA pozitifliği görülebilir. Bu oran normal populasyon ile aynıdır (2).

### 2.1.8.Tanı

Tanı için öykü, fizik muayene dikkatle değerlendirilmelidir. Bu açıdan tanı ve klasifikasyon kriterleri geliştirilmiştir.

Tanı için 1990 ACR klasifikasyon kriterleri yıllardır kullanılmaktadır(Tablo 2.1) (3). 2010 yılında yine ACR tarafından yayınlanan, hassas nokta içermeyen yeni tanı kriterleri de pratikte kullanılmaya başlanmıştır(Tablo 2. 2) (23).

**Tablo 2.1:1990 ACR Fibromiyalji Sendromu Klasifikasyon Kriterleri (3)**

1)3 aydan uzun süredir olan yaygın vücut ağrısı: -Vücudun sağ ve sol yarısında ağrı -Belin alt ve üst yarısında ağrı Bunlara ek olarak aksiyel iskelet ağrısı (servikal, torakal veya bel ağrısı) da olmalıdır.
2)18 hassas noktadan 11 ve üzerinin pozitif olması (4 kg basınç uygulayarak)
Hassas noktalar:
Oksiput: Bilateral suboksipital kasların alt yapışma yerleri
Alt servikal: C5-C7 intertransvers aralıkların bilateral ön yüzleri
Trapez: Bilateral trapez üst kenarların orta noktası
Supraspinatus: Bilateral supraspinatus orijin noktası, skapular spinein medial kenarının üst kısmı
2. Kosta: Bilateral ikinci kostokondral eklem
Lateral epikondil: Bilateral lateral epikondillerin 2 cm distali
Gluteal: Bilateral kalçaların üst dış çeyreğinde
Büyük trokanter: Bilateral trokanterik çıkıntının posterioru
Diz: Bilateral diz eklem çizgisinin proksimalinde, medial yağ yastıkçığı orta noktası
3) Durumun başka bir hastalık veya patoloji ile açıklanamıyor olması

Bu kriterlerin FMS tanısında oldukça yüksek duyarlılık (%88.4) ve özgüllükleri (%81.1) olduğu saptanmıştır (54).

Hastaların takibinde hassas nokta sayısı azalabilmekte, ACR 1990 kriterleri olguların %25'inde yetersiz kalabilmektedir. 1990 kriterlerinde hastaların yorgunluk, uyku bozukluğu ve somatik yakınmaların hiç sorgulanmıyor oluşu yeni kriterlerin

gerektiği görüşünü doğurmuştur (55) Bu nedenle hastaların semptomlarının sorgulanmasının ön planda tutulduğu ACR 2010 yardımcı yeni tanı kriterleri geliştirelmiştire(Tablo 2.2) (23).

FMS tanısında diğer hastalıkların ekartasyon gerekliliği, spesifitede düşüklük, yalancı pozitiflik gibi durumlar sonucu 2013'te Benett ve arkadaşları alternatif tanı kriterleri geliştiremişlerdir. Bu kriterlerde ağrılı başka bir kronik hastalığın olması fibromiyalji tanısını dışlamaz ifadesi yer almıştır (56). 2016 yılında da Wolfe ve arkadaşları bölgesel ağrıların karışmaması adına yaygın ağrı olması gerekliliği şartı için vcdun 5 bölgesinden 4'nde ağrı olmalı ifadesini de içeren 2010 revizyon kriterlerini yayınlamışlardır (57).



**Tablo 2.2:2010 ACR Fibromiyalji Sendromu Tanı Kriterleri**

1. 3 ay ve uzun süredir şikayetlerin devam etmesi
2. Hastanın yakınmalarını açıklayacak başka bir hastalığının olmaması
3. Yaygın ağrı indeksinin 7 ve üzeri olması ve semptom şiddet skalasının 5 ve üzeri olması veya Yaygın ağrı indeksinin 3-6 puan arası olması ve semptom şiddet skalasının 9 puan ve üzeri olması Hasta 3 kriteri de karşılamalıdır.
<b><u>Yaygın ağrı indeksi:</u></b> Hastaya aşağıdaki bölgelerde ağrı olup olmadığı sorulur: (toplam 19 puan)
Çene, omuz, üst kol, ön kol, kalça, uyluk, alt bacak (bilateral: sağ-sol) Boyun, sırt, göğüs, karın, bel (unilateral)
<b><u>Semptom şiddet skalası:</u></b>
- <b>Yorgunluk</b> - <b>Kognitif semptomlar</b> ( düşünme veya hatırlama ile ilgili sıkıntı) - <b>Dinlenmeden uyanma</b> 0: Yok 1: Hafif veya aralıklı derecede sorun 2: Orta sıklıkla orta dereceli sorun 3: Şiddetli derecede, yaşamı etkileyecek tarzda sorun
- <b>Somatik semptomlar</b> 0: Yok 1: Birkaç semptom var 2: Semptomların yarısı / yarıya yakını var 3: Semptomların çoğu var
Somatik semptomlar: Kas ağrısı, irritable bağırsak sendromu, baş ağrısı, abdominal ağrı, uyuşma, karıncalanma, baş dönmesi, sersemlik, uykusuzluk, depresyon, kabızlık, sık idrara sıkma, işitmede zorluk, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş, ishal, mide bulantısı, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, kulak çınlaması, kusma, ürtiker, raynoud, saç dökülmesi, iştahsızlık , halsizlik-yorgunluk, takıntı, mide ekşimesi, oral aft, tat duyu kaybı, kuru göz, döküntü, dispne, fotosensitivite, disüri, mesane spazmı 0:Yok, 1:Hafif, 2:Orta 3:Şiddetli (23).

### 2.1.9.Ayırıcı tanı

FMS birçok hastalık ile karışabilir, birçok hastalığı taklit edebilir. Halsizlik, yorgunluk, yaygın vücut ağrısı birçok hastalıkta görülebilecek bulgulardır (7). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar 2. 3 nolu tabloda sıralanmıştır.

Ayırıcı tanıda Miyofasial Ağrı Sendromu(MAS) sıklıkla karışabileceği için dikkatli olunmalıdır. MAS oldukça sık görülen bir bölgesel ağrı sendromudur. Palpasyonla yansıyan ağrının olduğu tetik noktalar(trigger point) oldukça spesifikdir. Hassas nokta tetik nokta ayrımının net yapılmaması tanı karışıklığına yol açabilir. Hastanın tetik noktasına bastırıldığında hastanın ağrı ile zıplamasına zıplama belirtisi(hump sign) denilir. Tetik nokta içerisinde seğirme yanıtı da oldukça patognomoniktir (58) (59). Seyirme yanıtı, kasın gergin bantının çekildiğinde görülebilen veya palpe edilebilen bir kas kontraksiyonu oluşmasıdır (60) (61) . Uyku bozukluğu, depresyon MAS’da sık görülmez. Ağrı ve hassasiyet daha lokalizedir. Bu nedenle FMS’nin aksine lokal tedavilere( enjeksiyon, kuru iğneleme gibi) iyi yanıt verirler (62)

Kronik yorgunluk sendromu(KYS) da ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmalıdır. KYS nedeni belli olmayan, hastanın günlük yaşam aktivitelerini belirgin etkileyen şiddetli bir yorgunluk hali olarak tanımlanır. KYS hastalarında başağrısı, hafıza ve konsantrasyon sorunları, yaygın vücut ağrıları da görülebilir. FMS de var olan hassas noktalarda da sayısı daha az olmakla birlikte hassasiyet gözlenebilir. KYS tanı kriterlerinde FMS’den farklı olarak hipotiroidizm, uyku apnesi, enfeksiyonlar gibi yorgunluk yapabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerekmektedir (63) (64). KYS ve FMS birlikteliği de oldukça sık görülebilir. FMS olan hastaların %20-70inde KYS, KYS olan hastaların da %35-75inde FMS olabildiği görülmüştür (65).

FMS hastalarının fizik muayenesinin hassas noktalar dışında normal olması, laboratuvar testlerinin normal oluşu psikojenik ağrı şüphesi uyandırabilmektedir. Psikojenik ağrının FMS ağrısından farkı anatomik olarak kas sinir anatomisine uymamasıdır. Ayrıca kişi ilave psikiyatrik problemlere de muhtemel sahip olacaktır. Hassas noktalarda değil her türlü dokunmaya ağrı şeklinde yanıt verebilirler (60) (62) (66).



PMR de kronik yorgunluk ve yaygın ağrılar yapabildiği için ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardan biridir. PMR’de omuz kuşağı ve kalça kuşağında ağrı ve sabah tutukluğu karakteristiktir. Sedim yüksekliği ayırmada yardımcı olabilir. Tutukluk ağrıya göre daha ön plandadır. Kortikosteroide çok iyi yanıt alınması da FMS’den ayırmada yardımcıdır (67).

Poliartikuler tutulumlu osteoartritler, tendinitler, bursitler de ayırıcı tanıda düşünülmalıdır. Diskojenik radikuler ağrılar da hem aksiyel iskelette hem üst alt ekstremitelere yayılabildiği için yaygın ağrı gibi algılanabilir. Sinir kökü basısı bulguları, görüntüleme, fizik muayene ayırmada yardımcı olabilir (62).

Bunların dışında yaygın eklem ağrıları olması SLE ve erken RA ile FMS’nin karışmasına neden olabilir. El eklemlerinde artralji olması ile erken RA ile karışabilir. RA’da objektif artrit bulgularının olması, RF, Anti-Cyclic Citrullinated Peptid(CCP) pozitifliği, akut fazlarda yükseklik görülebilmesi, görüntüleme bulguları ile ayırıcı tanısı yapılabilir. Ancak bunun yanında RA hastalarının %15’inde FMS görülebileceği de unutulmamalıdır. FMS varlığının RA takibindeki değerlendirme ölçeklerini etkileyebildiği gösterilmiştir (68) (69) (70). SLE de yaygın ağrılar, yorgunluk yapabilmektedir. SLE’de genç-orta yaşlı kadınlarda daha sık görülmektedir. SLE’de ANA pozitifliği, Anti-ds DNA pozitifliği, proteinüri, hematolojik bulgular gibi laboratuvar bozuklukları görülmesi, renal, kardiyak, santral sinir sistemi tutulumu gibi FMS’de beklenmeyen sistemik tutulum bulgularının olması ile ayırıcı tanı yapılabilir (71)

Multiple skleroz ve miyastonia graveste ağrıdan ziyade yorgunluk ön plandadır. İnflamatuar miyopatilerde simetrik proksimal kas güçsüzlüğü, kas enzimlerinde yükselme, akut fazlarda artış görülecektir (62).

**Tablo 2.3: Fibromiyalji sendromu ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar.**

<p>Romatolojik hastalıklar:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Sistemik lupus eritematozus(SLE)</li><li>-Sjögren sendromu</li><li>-Polimyalgia romatika(PMR)</li><li>-Polimiyozit/dermatomiyozit</li><li>-Ankilozan spondilit</li><li>-Erken Romatoid artrit(RA)</li></ul>
<p>Kronik ağrılı durumlar</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-MAS</li><li>-Yaygın osteoartritler</li><li>-Epikondilitler</li><li>-Tendinitler</li><li>-Hipermobilité</li><li>-Lomber ve servikal spondilozlar</li><li>-Kronik yorgunluk sendromu</li></ul>
<p>Nörolojik bozukluklar</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Radikulopatiler</li><li>-Polinöropatiler</li><li>-Multiple skleroz</li><li>-Myastania gravis</li></ul>
<p>Diğer</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Hipotiroidi</li><li>-Diyabetes mellitus</li><li>-Kronik enfeksiyonlar (Brucella, AIDS, Hepatit C)</li><li>-Anemi</li><li>-Osteomalazi</li><li>-Maligniteler</li><li>-Somatoform bozukluklar</li><li>-Psikojenik ağrı</li></ul>

### **2.1.10. Prognoz:**

FMS genel olarak selim bir hasta olmakla birlikte, RA ile karşılaştırıldığı bir çalışmada yaşam kalitesinin fiziksel özürülük dışında RA'ya benzer şekilde etkilendiği görülmüştür (70) Çalışmaların çoğunda FMS'nin kronik ve rekurren bir hastalık olduğu gösterilmiştir (63) (72) (73). Sonuç olarak FMS'nin remitan-intermitan (semptomlar aralarda kaybolursa da tekrarlar), fluktasyonlar gösteren(semptomların tamamen geçtiği bir dönem olmasa da hafiflediği dönemler vardır) ve progresif(semptomlar gittikçe şiddetlenir) olarak 3 şekilde ilerleyebileceğini düşünülmüştür (43) (60).

### **2.1.11. Tedavi**

Fibromiyalji sendromunun bilinen kesin bir tedavisi olmamakla birlikte birçok ilaç ve ilaç dışı tedavi kullanılmaktadır. Tedavide amaç fonksiyonu arttırmak, semptomları azaltmak şeklinde olmalıdır (1). FMS'de altta yatan patofizyolojik mekanizmalar net bilinmediğinden ve hastaların sorunları farklı olabileceğinden tüm hastaları kapsayan net bir tedavisi yoktur. En çok üzerinde durulan konular uyku bozukluğu, nörokimyasal değişiklikler, algının algılanmasındaki bozukluklar olduğu için tedavilerde de daha çok uykuyu düzeltmek, ağrı reseptörlerini azaltmak gibi amaçlara yönelim olmuştur (74) (75) (76). Hasta eğitimi, kognitif davranış tedavileri, psikoterapi, fiziksel tıp ve rehabilitasyon uygulamaları, egzersiz, hidroterapi ve medikal tedavi başlıca tedavi yöntemleridir (60) (77). Tedavide hastanın yaşam kalitesini yükseltmek amaçlanmalı ve kapsamlı bir tedavi programı hazırlanmalıdır (78). Tedavide Amerikan Ağrı Derneği (American Pain Society-APS-2005) (79), European League Against Rheumatism (EULAR -2007) (80), Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF-2008) (81) birçok guideline yayınlanmış olup en son EULAR tedavide güncellenmiş bir guideline yayınlamıştır (82). EULAR'ın önerilerinde farmakolojik tedaviler daha güçlü kanıt düzeyine sahiptir. APS ve Alman rehberlerinde non-farmakolojik tedaviler daha ön planda tutulmuştur (79) (81) (82).

## **Nonfarmakolojik Tedaviler:**

### 1)Eğitim:

Kişinin hastalığı konusunda bilgilendirildiği durumlarda olumlu etkileri olduğu görülmüştür. Hastalara ağrılarının ve hastalıklarının gerçek olduğunun söylenmesi, bununla birlikte bunun hayatı tehdit etmeyen, doku hasarı oluşturmayan bir hastalık olduğunun söylenmesinin hastaların tedaviye katılmalarını ve tedavinin sonuçlarını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Bu hastalığın birçok sebeple tetiklenebilecek romatizmal bir hastalık olduğunun söylenmesi depresyon, stres, uyku bozukluğu gibi durumların hastalık şiddetini arttırabileceğinin söylenmesi önemli bulunmuştur (83) (84) (85).

### 2)Egzersiz:

FMS hastaları genelde normal populusyona göre daha sedanter yaşam srmetedirler. FMS hastalarının iş yapabilme kapasitelerinin sağlıklı kişilere göre % 80 azaldığı gösterilmiştir (86). Egzersizin hem kasları yumuşak dokuları harekete geçirmesi, gerginliği azaltması, hem de aktivite düzeyi fonksiyonel kapasiteyi arttırması, ağrıyı azaltıcı, uyku ve duygu durumu düzenleyici etki sağladığı düşünülmektedir. Hafif –orta yoğunlukta, haftada 2-3 kez, 30-60 dk egzersiz kısa ve uzun vadede etkin görülmektedir (87) (88). Birçok çalışmada egzersizin endorfin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Martin ve arkadaşları aerobik ve gevşeme egzersizlerinin FMS semptomlarını azalttığını göstermişlerdir (86) (89) (90) (91).

### 2)Kognitif davranışsal terapi:

Hastaların hastalıklarıyla ilgili düşünce, inanış ve davranışlarının semptomlarına etkisini anlamasının amaçlandığı bir tedavi şeklidir. Sonrasında bunla ilgili stratejiler geliştirilmesi ve uygulanması istenir. Ancak etkinliği konusunda kesin kanıtlara ulaşılamamıştır (1). Hastaya ağrısının sadece psikolojik sebeplerden kaynaklanmadığının anlatılması ancak bu tür etkenlerin ağrılarını arttırabileceğini anlaması sağlanarak tedavi stratejileri geliştirmek amaçlanır (60) (77). Hastanın egzersiz kapasitesini arttırmasını sağlamak, ağrı ile baş etme yeteneğini geliştirmek, uyku düzenini sağlamak gibi amaçlar belirlenerek uygulanmaktadır (92).

4) Alternatif tedaviler: 5 başlık altında incelenebilir:

a) *Alternatif tıbbi tedaviler (akapunktur gibi)*

b) *Biyolojik temelli terapi (nutrisyonel destekler)*

c) *Enerji terapileri (manyetik terapi gibi)*

d) *Manipulatif terapi (masaj gibi)*

e) *Zihin vücut ilişkili terapiler (relaksasyon, biyofeedback, hipnoterapi) (93).*

Tüm bunlar fibromyalji sendromu tedavisinde çok yönlü bir yaklaşıma ihtiyacımız olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Ağrı, uyku sorunu, yorgunluk, depresyon, anksiyete tedavide bir bütün olarak düşünülmeli sonuçta yaşam kalitesinin artması amaç olmalıdır.

#### **Farmakolojik Tedaviler:**

Farmakolojik tedaviyi seçerken hastanın yaşam kalitesini etkileyen asıl sorunun saptanması önemlidir. Uyku bozukluğu veya ağrının önplanda olması tedavi seçiminde önemlidir. Hasta verdiğimiz tedaviden fayda görüyorsa tedaviye devam edilmesi gerektiği gösterilmiştir (94).

##### 1)Trisiklik antidepresanlar:

FMS'de en fazla kullanılan ilaç grubudur. Daha çok nörepinefrin olmak üzere nörohumoral maddelerin geri alım inhibisyonu vasıtasıyla etki etmektedirler. Ayrıca endojen opioid sistemin etkinliğini de artırır (1). Glutamat, asetilkolin gibi mediatörlerde değişiklik yaparak nöroplastisiteye etki ederler. Hem analjezik hem antidepresan etkileri FMS tedavisinde faydalı olur (95) (96). Alman rehberinde farmakolojik yöntemler arasında güçlü kanıt derecesi ile önerilen tek ajan amitriptilin olmuştur. Amitriptilinin ağrının azaltılmasında etkili olduğu yapılan randomize kontrollü çalışmalarda güçlü kanıt düzeyi ile gösterilmiştir (97) (98). %25-45 hasta üzerinde yorgunluğa hafif derecede, uyku bozukluğu, ağrı ve genel iyilik hali üzerine orta derecede etkili bulunmuştur. Çalışmalarda birinci seçenek olarak gösterilen ilaçlar arasındadır (82) (99). Amitriptilinin yatmadan önce 10 mglık doz ile alımı önerilmektedir. Sonrasında doz artırımı yapılabilir. Başarısızlık durumuna 4-6 hafta sonunda karar verilirse kesilmelidir. En önemli yan etkileri ağız kuruluğu,

konstipasyon, kilo artışı, konsantrasyon güçlüğü gibi antikolinergik yan etkilerdir (62) (1).

### 2)Serotonin-nöradrenalin gerialım inhibitörleri:

Duloksetin, milnasipran ve venlafaksin çalışmaları yapılmış ilaçlardır. FDA(Food and drug administration) onayı duloksetin ve milnasipran almıştır (81). Duloksetin güçlü bir serotonin-nöradrenalin geri alım inhibitörüdür. Nöradrenalin inen analjezik yolları ciddi derecede aktive eder (1) (100). Analjezik etkisi antidepresan etkisinden ayrı olarak mevcuttur. Duloksetin günde 2 kez 60 mglık dozda verilince ağrı, hassas nokta ve fonksiyonda azalma olduğu gösterilmiştir. 120 mglık dozda anlamlı farklılık bulunmamıştır (99) (101). Ağız kuruluğu, bulantı, sersemlik, gastrointestinal yakınmalar nadiren de karaciğer yetmezliği ve seratoninerjik sendrom şeklinde yan etkiler görülebilir (102). Milnasipranın da 200mg/gün dozlarda kullanımı ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu üzerinde anlamlı düzelmeler sağlamıştır (103).

### 3)Antikonvulsan ilaçlar:

Pregabalin FMS tedavisinde FDA onayı almıştır. Pregabalin presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarının  $\alpha 2$ delta ligandına bağlanarak presinaptik nörotransmitterlerin salınımını azaltır ve böylece etki eder. 300mg-450mg-600 mg/gün dozlarında kullanılmasının ağrı, uyku ve fonksiyonel durum üzerine anlamlı şekilde etki gösterdiği gösterilmiştir (104) (105) (106).

Pregabalin ve gabapentin analjezik ve anksiyolitik etkilere de sahiptir. Analjezik etkilerini voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına bağlı alfa 2-gama proteini üzerinden sağladıkları düşünülmektedir. Pregabalin ve gabapentin bu proteine bağlanarak nöronlara kalsiyum geçişini değiştirir bunun sonucunda da ağrının işlenmesinde rolü olan glutamat ve substans P gibi birçok nörotransmitterin salınımını azaltır. Sonuç olarak nöronal hipereksitabilite azalır, ağrı azalır (107). Eliminasyonun %98'i böbreklerden olduğu için renal disfonksiyonda dikkatli olunmalı, doz ayarlanmalıdır (108). Pregabalinin etkisinin bir hafta içinde başlıyor oluşu bir avantajdır. Ağrı üzerine etkisi açısından önerilen doz 450 mgdır (109). Bu ilaçların nöropatik ağrı tedavisinde de kullanılıyor oluşu fibromiyaljideki ağrının

nöropatik ağrı özelliği taşıdığı tezini de desteklemektedir. Uykuya eğilim, baş dönmesi, ağız kuruluğu, baş ağrısı, kilo artışı, periferik ödem görülebilen yan etkilerdir (1) (105) (110). Gabapentin ise GABA agonistidir. Santral seviyede GABA konsantrasyonunu ve sentezini artırır. Minimum 900 mg maksimum 3600 mg dozlarda kullanılır. 1200-2400 mg/gün dozlarda FMS hastalarında ağrı, uyku ve fonksiyonel kapasiteye olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (110).

#### 4)Opiatlar:

Opiatların ağrıya etkisi olmadığını hatta depresyonu arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (107). Ancak tramadolün hem opiat reseptörleri üzerinden hem de nörepinefrin-serotonin gerilim inhibisyonu yaparak etkili olduğu gösterilmiştir (111). Tramadol 50-400 mg/gün dozunda FMS tedavisinde kullanılabilir. Asetaminofen ile kombine kullanıldığında ağrı üzerine olumlu etkilerinin arttığı görülmüştür (112) (111).

#### 5)Diğer ilaçlar:

GH verilen çalışmalarda etkinlik bulunmuş ancak maliyet yüksek olduğu için tedavide yer alamamıştır. Diğer antiepileptikler, serotonerjik-adrenerjik ilaçlar, dopamin reseptör agonistleri ile ilgili çalışmalar sürmektedir (1). Duloksetin ve pregabalin kombinasyonu yapılabileceği, tramadol ile kombinasyon yapılmaması gerektiği düşünülmektedir (113).

## 2.2.AĞRI

Nosisepsiyon ağrılı uyarının merkezi sinir sistemi tarafından tanımlanması ve işlenmesine verilen isimdir (114). Periferik afferent sistem doku hasarı ile ilgili veriyi üst merkezlere iletir ve analjezik mekanizmalar ile ağrıyı azaltabilir. Ağrılı uyarın verildiğindeki ağrı hissi ve geri çekme refleksi dokuyu daha ileri derece bir hasardan korumak için oluşur (115). Ağrılı uyarınlar A $\delta$  ve C lifleri tarafından taşınırlar. A $\delta$  lifleri 5-30 m/sn hızla uyarıları hızlı bir şekilde taşır. Keskin, iyi lokalize edilen ağrı duyusunu taşır. Derin dokularda pek bulunmaz. C lifleri ise kimyasal, termal, mekanik uyarılara yanıt veren ve tüm nosiseptörlerin %80ini oluşturan gruptur. Ağrılı uyarından bir saniye veya daha uzun süre sonra hissedilen, künt ve zonklayıcı tarzdaki yavaş ağrı duyusunu taşırlar (116). Duyu liflerinin hücre gövdesi spinal arka kök ganglionunda yer alır. Aksonları da periferde afferent reseptörlere ve arka boynuzda presinaptik terminallere ulaşmaktadır. Medulla spinalis 10 laminaya ayrılmıştır. İlk 6 lamina tüm afferent nöral sonlanım noktalarının ulaştığı laminalardır. Nosiseptif C lifleri lamina I-II de sonlanır nadiren lamina V de sonlanabilir. A $\delta$  lifleri daha çok lamina I-V de sonlanır. Arka boynuzda ikinci sıra nöronlarla sinaps yaparlar, ikinci sıra nöronların aksonları spinal kordu çaprazlayıp kontralateralde başka yolaklar olsa da en sık spinoalamik traktus ile talamusa ulaşırlar. Talamusta sinaps yaptıkları üçüncü sıra nöronlar da kortekste postsantral girusta ilgili alanlara ulaşırlar (117) (118) (119).

Kronik ağrılar ;

- 1) Doku hasarı veya hastalığından dolayı ortaya çıkan ağrı: Nosiseptif ağrı
- 2) Somatosensoriyal sistem hastalığı veya hasarından dolayı ortaya çıkan ağrı: Nöropatik ağrı
- 3) Nosiseptif ve nöropatik ağrının bir arada olması: Mikst tip ağrı şeklinde olabilir (120) (121).



## **2.3. NÖROPATİK AĞRI**

**2.3.1. Tanım:** Nöropatik ağrı 1994 yılında Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği(IASP) tarafından sinir sistemindeki primer bir lezyondan veya fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan ağrı olarak tanımlanmış ancak sonradan bu tanım yetersiz görülmüş, revize edilmiştir. Yeni haliyle somatosensoriyal sistemi etkileyen bir lezyon veya hastalık sonucu ortaya çıkan ağrı nöropatik ağrı olarak tanımlanmaktadır (121) (122).

Nöropatik ağrı nosiseptif ağrı ayrımı tedavilerinin farklı olabilmesi nedeniyle ayırt edilmesi gereken durumlardır.

Nöropatik ağrının etiyojisine baktığımızda santral ve periferik sebeplerin etiyojide rol alabildiğini görmekteyiz. Santral sebeplere baktığımızda spinal kord yaralanması, inme, multiple skleroz, disk hernisi, tümörler, araknoidit, siringomiyeli, Parkinson gibi hastalıkları görmekteyiz. Periferik nöropatik ağrı sebeplerine baktığımızda ise diyabetes mellitus, hipotiroidi gibi endokrin ve metabolik hastalıklar, B vitamini eksikliği, travma, herpes zoster enfeksiyonu, HIV enfeksiyonu, romatoid artrit, poliarteritis nodosa gibi romatolojik hastalıklar, kanserler, radikulopatiler, izoniazid, vinkristin, disulfiram gibi bazı ilaçlar, tuzak nöropatiler, fantom ağrısı, kompleks bölgesel ağrı sendromu, amiloidoz gibi birçok hastalığı sayabiliriz (123) (124).

### **2.3.2. Nöropatik Ağrı Patogenezi:**

#### **Perifer kaynaklı olan mekanizmalar:**

-Periferik sensitizasyon

-Ektopik deşarj

#### **Santral kaynaklı olan mekanizmalar:**

-A $\beta$  liflerinin reorganizasyonu

-Santral sensitizasyon

-Spinal kord ağrı yollarındaki değişiklikler (125)

### Periferik mekanizmalar :

Periferik mekanizmalara baktığımızda periferde bir doku hasarı olduğunda hem periferdeki sinir uçlarında uyarılma eşiğinin düştüğünü hem de buradan salınan sitokinler aracılı olarak periferden santrale giden uyarıların arttığını görmekteyiz. Substance P, CGRP(Ca related peptid), bradikinin gibi kimyasal mediatörlerin de arttığını göz önüne alırsak bu durumun hiperaljezi olarak klinikte karşımıza çıktığını söyleyebiliriz. Ayrıca doku hasarının olduğu alanlarda voltaj bağımlı sodyum kanallarının sayısı da artmaktadır. Bu durum membran uyarılabilirliğini arttırmaktadır. Bunun sonucunda da komşu lifleri de etkileyen ektojik deşarjlar ortaya çıkmaktadır (119) (117) (125) (126).

Periferik sinirde bir hasar sonrası spontan aktivitenin devam ettiği, anormal bir hipereksitabilite durumu olduğu, uyarılara karşı duyarlılığın artabileceği gösterilmiştir. Çalışmalarda voltaj kapılı sodyum kanallarında, potasyum kanallarında desarj değişiklikleri olduğu ve bunun nöropatik ağrının temelinde rol aldığı düşünülmektedir.

Yine sinir uçlarında inflamatuvar sitokinlerin arttığı bunlarında ilgili reseptörlere bağlanarak hiperaljeziye sebep olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bazı proteinlerin bağlanacağı reseptörlerin sayısında da artış gösterilmiştir (TRPV1 gibi) (127).

Bazı durumlarda sempatik afferentlerle duyuşal afferentler arasında da etkileşim olabildiği de gösterilmiştir (128).

Periferik sinirde hasar sonucu açığa çıkan mediatörlerin etkisi ile hasarsız olan çevre sinirlerde de, rejenerasyona bağlı tomurcuklanma noktalarında da spontan aktiviteler oluşabilir. Miyelin tabakası koruyucu olduğu için myelinsiz C lifleri bu durumdan etkilenir. Voltaj kapılı sodyum kanallarında aksiyon potansiyellerinin eşiğinin düşmesi bu durumda etkilidir. Yani ektojik deşarjların ana nedeni iyon kanallarında fonksiyon bozulmasıdır (127) (128) .

### Santral mekanizmalar:

Santral mekanizmalara bakacak olursak A $\beta$  liflerinin reorganizasyonu, santral sensitizasyon ve inen ağrı yollarındaki değişimler suçlanmaktadır. Normalde A $\beta$  lifleri lamina III/IV şeklinde spinal kordda daha derin tabakalarda sonlanırken, C lifleri lamina I/II şeklinde daha yüzeysel tabakalarda sonlanır. Doku ya da sinir hasarı oluştuğunda A $\beta$  liflerinin reorganize olabildiği, lamina I/II gibi yüzeysel tabakalarda sonlandığı görülmüştür. Bu durum normalde ağrı iletiminde değil duyu iletiminde görevli olan A $\beta$  liflerinin, ağrısız uyarıları bile ağrıymiş gibi hissedilmesine yol açacak 2. duyuusal nöronlarla sinaps yapmasıyla sonuçlanacak ve klinikte karşımıza allodini olarak çıkacaktır. Santral sensitizasyon ise artık postsinaptik alanlarda kalıcı değişiklikler oluşmasının sonucudur diyebiliriz (119) (125) (129). Periferden gelen uyarı spinal kord arka boynuz presinaptik uçta voltaj bağımlı Ca kanallarını aktive eder. Membrandan Ca girişi artar bunun sonucunda sinaptik aralığa glutamate ve Substans P salınır. Substans P postsinaptik uçta nörokinin( NK-1) reseptörlerine, glutamate ise NMDA( N-Metil Di Aspartat) reseptörlerine bağlanır. Postsinaptik Ca girişi artar böylece 2. duysel nöronlar uyarılmış olur. Ayrıca glutamatın artması GABA'nın NMDA'ya bağlanmasını da önler. Bu durum sürekli olmaya başlarsa GABAerjik nöronlarda apoptoz gelişebilir, inhibisyon bozulur( disinhibisyon). Sonuç olarak postsinaptik kalıcı değişiklikler gelişmiş, post sinaptik 2. nöronun uyarılabilirliği artmış olur, buna santral sensitizasyon denmektedir. Periferden gelen uyarılar kesilse bile postsinaptik uyarılar devam edecektir. Bu da nöropatik ağrı patogenezinin belki de temelini oluşturmaktadır (124) (125) (130) (131).

Santral mekanizmalarda wind-up fenomeni önemli bir rol alır. Periferik nosiseptörlerden C liflerinde sürekli uyarı gelmesi halinde arka boynuz nöronları sürekli aktive olur. Gelen her uyarı ile arka boynuzdan çıkan impulsun amplitudu şiddetlenir. Amplitudun bu şekilde giderek artması haline wind-up fenomeni denir. İmpuls kesilse dahi arka boynuz nöronları beyne uyarı iletmeye devam ederler (5) (132).

Periferik afferent liflerin anormal deşarj olması ikincil olarak spinal korda dorsal boynuz içinde nöronlarda post sinaptik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. İkinci derece nöronlardaki uyarılma nöronal hipereksitabiliteyi dolayısı ile allodiniyi açıklamaktadır. Glutamat, aspartat gibi eksitator mediatörler

spinal dorsal boynuz hücrelerinde ilgili reseptörlere bağlanarak depolarizasyon yaparlar. Sürekli uyarılmalar sonucu buralarda kalıcı değişiklikler oluşur (119) (125) (129).

Tam açıklanamasa bile inhibitör nöronların harabiyeti, spinal düzeyde inhibitör kontrolün azalması gibi sebeplerle spinal kord veya supraspinal düzeyde inhibitör sistemlerin disfonksiyonunun olabileceği düşünülür. GABA, Glisin gibi inhibitör nörotransmitterlerin azaldığı gösterilmiştir (133) (5).

Bir diğer durum ise nöron ölümü sonrası reorganizasyon sırasında ağrısız taktıl duyuları ileten spinal korddaki geniş çaplı miyelinli liflerde tomurcuklanma oluşup buradaki nöronlarla sinaps yapması durumudur. Bu durum da allodini nedenlerinden biridir. Böylece periferdeki ağrısız uyarılar spinal kordan itibaren ikincil nosiseptif nöronlarla ağrı olarak beyin ağrı merkezlerine iletilirler. Nöropeptit Y, Growth faktörler, Vasoaktif İntestinal Peptidler (VIP) gibi salınan maddeler de bu durumda etkilidir (128).

### **2.3.3.Nöropatik ağrının kliniği:**

Nöropatik ağrının klinik özelliklerini şu şekilde sıralayabiliriz:

- Spontan sürekli veya paroksizmal ağrı olması
- Duyu kaybı olması
- Allodini, hipoaljezi, hiperaljezi olması,
- Yansıyan ağrı
- Ağrılı uyarandan sonra ağrının devam etmesi

Allodini: Ağrısız uyarana ağrılı cevap oluşması durumudur.

Parestezi: Hastanın aralıklı veya devamlı uyuşma, iğnelenme, karıncalanma gibi anormal duyular tarif etmesi durumudur.

Dizestezi: Parestezinin ağrılı şekli gibi hoş olmayan duygular uyandırmasıdır.

Hipoestezi: Kişinin duyu eşiğinin yükselmesi durumudur.

Hiperestezi: Kişinin duyu eşiğinin düşmesi durumudur (128).

### 2.3.4. Nöropatik Ağrı ve Fibromyalji Sendromu

FMS'ye yönelik yapılan birçok çalışma FMS patogenezindeki birçok yolağın nöropatik ağrı mekanizmaları ile örtüştüğünü göstermektedir (10) (134). Sempatik sistem aktivasyonundaki değişiklikler, santral sensitizasyon oluşması, FMS tedavisinde kullanılan ilaçların nöropatik ağrı tedavisi ile benzerlikler göstermesi, FMS'de anti-inflamatuar ilaçlara cevapsızlık bu ilişkiyi desteklemektedir. Tüm bu yönleriyle fibromiyalji sendromunu yalnızca bir nosiseptif ağrı, bir kas hastalığı olarak kabul edemeyeceğimiz, nöropatik ağrı ve santral sensitivite sendromu olarak görmenin daha doğru olduğu açıktır. Zaten hiperaljezi, parestezi, allodini FMS'li hastalarda sık görülen semptomlardır (5) (125) (135).

#### Santral Teoriler:

##### *a) Ağrının işlenmesi:*

FMS'li hastaların ağrılı uyaranlara karşı yanıtlarının daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle tekrarlayıcı mekanik, termal uyaranlar sonucunda 'temporal sumasyonun' bozulduğu 'wind up fenomeni' olduğu bunların sonucunda ağrı duyusunun uzadığı düşünülmektedir (136) (136).

##### *b) Nöroplastisite:*

Nöropatik ağrıda sürekli tekrarlayan uyarıların zaman içinde santral sinir sistemindeki nöronlarda kalıcı yapısal, kimyasal, fonksiyonel değişikliklere sebep olabileceği görülmüştür (137) (5).

##### *c) Santral sensitizasyon:*

FMS'de nöropatik ağrı olmasında en çok suçlanan mekanizma santral sensitizasyonun oluşmasıdır. FMS hastalarında normalde ağrılı olmayan uyaranların ağrı oluşturduğu gösterilmiştir. Glutamate, substance P gibi bazı uyarıcı nörotransmitterlerin FMS'de arttığının gösterilmesi bu maddelerin santral sensitizasyonda rolü olabileceğini düşündürmektedir (135) (136). Yapılan görüntüleme yöntemlerinde FMS'li hastalarda korteks, serebellum, putamen yapılarında artmış yanıt alınmıştır (138)

*d)Ağrının modulasyonu:*

Serum serotonin ve nöradrenalin düzeyleri SSS (santral sinir sistemi)'nde inhibitör yolların kontrolünde önemli nörotransmitterlerdir. FMS'li hastalarda serum ve BOS (Beyin Omurilik Sıvısı) serotonin ve noradrenalin, beyin omurilik sıvısında 5-hidroksi-indol asetik asit düzeylerinde düşüş olması ve bunun sonucunda inhibitör yollardaki azalmalar santral sensitizasyona katkıda bulunuyor olabilir. Serotonin düşüklüğü aynı zamanda uyku bozukluğunun da sebepleri arasında düşünülmektedir. (135).

*e)Otonom ve nöroendokrin disfonksiyon:*

FMS'li hastalarda HPA aksında bozulma olduğu gösterilmiştir. FMS'li hastalarda Adrenokortikal Trofik Hormon (ACTH) ve folikül-stimüle edici hormon (FSH) düzeylerinde artma, IGF-1, GH, östrojen ve üriner kortizol seviyelerinde azalma saptanmıştır. Buna sebep olarak daha çok SSS ve hipotalamustan çıkan cevaplardaki bozulma gösterilmiştir (5) (137). FMS semptomlarının stres sonucu çıkması veya artması klinikte görülen bir durumdur. HPA aks disregulasyonu otonom sinir sistemi disfonksiyonu ile ilişkili olup kuru göz ağrız, raynoud fenomeni, irritable bağırsak sendromu gibi bulgulara sebep olabileceği düşünülmektedir (5) (135) (119).

## 2.4. OBEZİTE

### 2.4.1. Obezite Tanım ve Sınıflaması:

Obezite dünya sağlık örgütü tarafından sağlığı bozacak ölçüde vücutta aşırı yağ depolanması olarak tanımlanmıştır. Gittikçe gelişmekte olan toplumları da etkileyen küresel bir sorun halini almaktadır (139).

Dünya sağlık örgütü vücut kitle indeksine göre obeziteyi sınıflandırmıştır.

**Tablo 2.4:** Dünya sağlık örgütü VKİ'ne göre obezite sınıflaması (139)

Sınıflama	VKİ(kg/m <sup>2</sup> )
Zayıf	<18.5
Normal kilolu	18.5-24.99
Fazla kilolu	25-29.99
Obez 1	30-34.99
Obez 2	35-39.99
Aşırı Obez(morbid)	>40

### 2.4.2. Obezite ve Ağrı İlişkisi :

Obezitenin kronik ağrı ile ilişkili olduğunu ve FMS'li hastalarda obezitenin daha sık görüldüğünü gösteren birçok çalışma mevcuttur (140) (141). Aynı zamanda kronik ağrı da kilo alımının bir sebebi olabilir.

Obezite ağrı arası ilişkiyi açıklayan mekanizmalar:

1)Mekanik ve yapısal hipotezler: Eklemlere ve omurgaya binen yükün artması ağrıya sebep olabilir. Diz osteoartriti ve diskopatiler obezlerde daha sık görülür. Obezitenin postürde de değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (140).

2)Kimyasal mediatörler: Yağ dokuları metabolik aktif dokulardır. Bir endokrin organ gibi pro-inflamatuar sitokinler ve adipokinler salgılar. Düşük dereceli kronik bir inflamasyonun olduğu gösterilmiştir. Artmış CRP düzeyleri gösterilmiştir (142). Leptin obezitede artan bir hormon olduğu ve eklemlerde arttığında eklem hasarını, ağrıyı arttırdığı gösterilmiştir (143). D vitamini eksikliğinin de obezler de daha sık

görüldüğü gösterilmiştir. Bu da ağrı, halsizlik, yorgunluk semptomlarını arttırabileceği düşünülmüştür (144).

3)Depresyon: Obez kişilerde depresyonun daha sık olduğu ve depresyonlu kişilerde ağrı algısının arttığı bilinmektedir (12)

4)Uyku: Kronik ağrılı kişilerde uyku bozukluğu yaygındır. Obez hastalarda da uyku kalitesi oldukça bozuktur. Obstruktif uyku apnesi oldukça sık görülmüştür (145).

5)Yaşam şekli: Fiziksel aktivite eksikliği, kondisyon azlığı ağrıyı arttıran sebeplerdir. Obez kişilerde artan oranda sedanter yaşam olması kronik ağrıyı arttırdığı bilinmektedir (145).

#### **2.4.3.Obezite ve fibromiyalji sendromu:**

Obez kişilere baktığımızda da kas-iskelet sistemi ağrı yakınmasının oldukça sık olduğunu görmekteyiz (145). Özellikle diz, el osteoartritinin obezlerde sık olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (146) (147). FMS obezite ilişkisi de çalışmalarda bildirilmiştir (148) (149). Yapılan bir çalışmada FMS hastalarında %75'lere varan oranda fazla kilolu ve obezite olduğu görülmüştür (150). 2002 yılında Yunus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FMS hastalarında obezite yaşam kalitesi ve hassas nokta sayısı ile ilişkili bulunmuştur (149). Hem obezite hem FMS anormal sitokin profili ile giden durumlardır. Fibromiyalji obezite ilişkisinde en kolay sebebin yetersiz fiziksel aktivite sayılabileceği düşünülmüştür (151). Obezite FMS ilişkisini açıklayan bir diğer faktör de psikolojik faktörlerdir. Depresyonun FMS hastalarında sık oluşu obezitedeki bozulmuş beden algısı ile ilişkili olabilir (152). Bir diğer mekanizma da obez hastalardaki bozulmuş tiroid fonksiyonları olabilir. Bir çalışmada FMS hastalarında gösterilen artmış tiroid bozukluğu kişilerin bazal metabolizma hızlarını düşürüyor olabileceği söylenmiştir (153). Son mekanizma olarak somatotrofik aks bozukluğu söylenebilir. FMS hastalarında GH ve IGF-1 düzeylerinde azalma gösterilmiştir. Aynı şekilde obezlerde de GH, IGF-1 salınımının bozulduğu görülmüştür (154) (125).

#### **2.4.4. Obezite ve nöropatik ağrı**

Obezitede ağrı algısının değiştiğini, ağrıya yanıtın arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (155) (156). Obezlerde kas iskelet sistemi ağrılarının mekanik



yüklenmeden bağımsız olarak cerrahi sonrası dönemlerde daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (157). Altta yatan mekanizma tam bilinmemekle birlikte yağ dokudan salınan adipokinlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda obezlerde motor ve duyu sinir aksiyon potansiyellerinin anlamlı derecede bozulduğu dolayısı ile ağrı eşliğinin düştüğü gösterilmiştir (158). 2016 yılında Hozumi ve ark yaptığı bir çalışmada 49 nöropatik ağrılı hastaya nöropatik ağrı şiddeti ile ilişkili değerlendirmeler yapıldığında obez hastalarda nöropatik ağrı şiddeti anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (18).



### 3.MATERYAL VE METOD:

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul komisyonundan izin alındıktan sonra başlatılan çalışmaya, Ekim 2015 - Aralık 2016 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, Fibromiyalji sendromunun ACR 1990 ve 2012 kriterlerinin her ikisini birden karşılayan hastalar alındı. Çalışmaya 40 normal kilolu FMS'li kadın hasta, 40 obez FMS'li kadın hasta alındı. Çalışmaya son 1 yıldır FMS için medikal tedavi alıyor olanlar, ağrılı başka kronik bir hastalığı olanlar ile akut ağrılı bir durumu olanlar alınmadı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 25-55 yaşları arasında olmak,
- 3 aydan uzun süreli yaygın ağrısı olmak ve ACR 1990 ve 2012 klasifikasyon kriterlerini karşılamak(Tablo 2.1 ve 2.2),
- Kadın olmak,
- Normal kilolu veya obez olmak,

Çalışmaya katılan hastaların hepsinden onam formu alındı. Öyküleri alınan hastalara meslek, semptom süreleri, sigara, alkol öyküleri, sistemik hastalıklarının varlığı soruldu.

Hastalara fizik muayene yapıldı. Hassas nokta dağılımlarına ve sayısına bakıldı. 2012 ACR kriterlerinde mevcut olan Yaygın ağrı indeksi (WPI: Wide-spread pain index) ve Semptom şiddet skalası (SSS) hesaplandı.

Hastaların boyları ve kiloları ölçüldü. Vücut kitle indeksleri hesaplandı.

Hastalar dünya sağlık örgütünün obezite sınıflamasına göre normal kilolu ve obez olarak iki grup şeklinde gruplandırıldı.

Hastaların istirahat ve hareket VAS(Vizüel analog skala) değerleri sorgulandı (159).

Hastalara nöropatik ağrı varlığını değerlendirmek amacıyla LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic symptoms and Signs ağrı skalası) (160) (161) ve DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) (162) (163) anketleri uygulandı.

Yaşam kalitesini değerlendirmek için fibromiyalji etki anketi (FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire) uygulandı (164) (165).

Hastalara VAS değerlendirmesi anlatıldı. 1'den 10'a kadar numaralandırıldığı, 0'ın ağrı yok anlamına geldiği, 10'un en yüksek şiddeti gösterdiği söylendi. Hastalardan istirahat ve hareket halindeki VAS değerlerini işaretlemeleri istendi (Ek-1).

LANSS skalası ve DN4 anketleri güvenilirliği kanıtlanmış ve Türkçe validasyonları da mevcut olan skalalardır. LANSS skalasında hastalara nöropatik ağrı bileşenlerinin sorgulandığı 7 soru soruldu, sonrasında duyu değerlendirmesi açısından 2 basamakta muayene edildi. Sorgulama kısmında karıncalanma, sızlama, yanma, sıcaklık hissi, hafif dokunmayla ağrı hissetme, renk değişikliği, elektrik çarpması gibi parametreler ile allodini, hiperaljezi, parestezi, hiperestezi, hipoestezi sorgulandı. Muayenede pamuk ile dokunarak allodini varlığı, iğne ile pin prick testi yapılarak duyuda eşik değerdeki değişiklik varlığı değerlendirildi. 12 üzeri puan varlığında nöropatik ağrı olma olasılığı yüksek şeklinde raporlandı (Ek-2).

Hastalara nöropatik ağrı değerlendirmesi için DN4 testi de uygulandı. Bu testte 7 soru 3 muayene toplam 10 maddeden oluşan nöropatik ağrı parametreleri sorgulandı. 4 puan ve üzeri nöropatik ağrı olma ihtimali yüksek olarak değerlendirildi (Ek-3).

Yaşam kalitesi değerlendirmesi için hastalara FIQ testi uygulandı. FIQ testi Burchardt ve arkadaşları tarafından FMS hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Bu test ile hastalardan ağrılarının günlük yaşamlarını ne derece etkilediğini puanlaması sorularla istendi. Alışveriş yapmak, yemek yapmak, yürüyüş yapmak, çamaşır bulaşık yıkamak gibi günlük yaşam işleri tek tek sorgulandı. Depresyon, anksiyete, moral bozukluğu sorgulandı. 1.sorunun ortalaması 3,33 ile çarpıldı. 2. Soru iyilik halini gösterdiği için 7 den çıkarıldı 1,43 ile çarpıldı.3. soru skoru 1,43 ile çarpıldı. 4. Soru skorlarının toplamı ile ilk 3 sorunun çarpılmış skor sonuçları toplanarak sonuç skor elde edildi. 0-38 arası hafif, 39-58 orta, 59 üzeri şiddetli etkilenim olarak değerlendirildi ( Ek-4).

Hastaların sonuçları istatistiki olarak analiz edildi. Normal kilolu fibromiyaljili hastalar ve obez fibromiyaljili hastalar karşılaştırıldı. Tanımlayıcı değişkenler ortalama±standart sapma/ortanca, minimum, maksimum olarak sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı analitik yöntemler(Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk) ile incelendi. Normal dağılım gösteren numerik değişkenler T-Test ile kıyaslandı. Normal dağılım göstermeyen numerik değişkenler Mann-Whitney U testi ile kıyaslandı. Kategorik değişkenler Chi-Square Pearson ve Fisher Exact Test ile değerlendirildi. Değişkenler arası korelasyon testleri normal dağılanlarda Pearson korelasyon testi ile normal dağılmayanlarda Spierman korelasyon testi ile yapıldı.  $P<0.05$  ve  $r>0.3$ ,  $r<-0,3$  anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR VE SONUÇLAR:

Çalışmaya 80 fibromiyaljili kadın hasta alındı. 40 fibromiyaljili normal kilolu kadın hasta, 40 tane fibromiyaljili obez kadın hasta dahil edildi. Normal kilolu fibromiyaljili hastaların yaş ortalaması  $42,43 \pm 8,3$ 'tü. Obez fibromiyaljili hastaların yaş ortalaması  $45,23 \pm 6,6$ 'tü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Olguların demografik özellikleri aşağıda 6.1 ve 6.2 nolu tablolarda sunulmuştur.

**Tablo 6. 1. Normal kilolu fibromiyalji sendromlu grubun demografik özellikleri**

<b>Normal kilolu hastalar</b>		<b>n=40</b>
Hasta yaşı(ortalama±sd/ortanca)(min-maks)		42.43±8.3/42.20(25-55)
Meslek n(%)		
	Çalışmıyor	25(62.5)
	Yorucu olmayan iş	9(22.5)
	Yorucu iş	6(15)
Sistemik hastalık n(%)		
	Yok	32(80)
	1 kronik hastalık	6(15)
	>1 kronik hastalık	2(5)
Sigara var/yok n(%)		6(15)/ 34(85)
Alkol var/yok n(%)		1(2.5)/39(97.5)
VKİ(ortalama±sd/ortanca)(min-maks)		23.79±1.57/24.6(18.6-24.9)
Semptom süresi(ay)(ortalama±sd/ortanca)(min-maks)		34.18±42.5/12.00(3-180)

**Tablo 6.2. Obez fibromiyalji sendromlu grubun demografik özellikleri**

<b>Obez hastalar</b>	<b>n=40</b>
Hasta yaşı(ortalama±sd/ortanca(min-maks))	45.23±6.6/46.50(30-55)
Meslek n(%)	
Çalışmıyor	34(85)
Yorucu olmayan iş	3(7.5)
Yorucu iş	3(7.5)
Sistemik hastalık n(%)	
Yok	27(67.5)
1 kronik hastalık	10(25)
>1 kronik hastalık	3(7.5)
Sigara var/yok n(%)	5(12.5)/35(87.5)
Alkol var/yok n(%)	0(0)/40(100)
VKI(ortalama±sd/ortanca)(min-maks)	34.04±4.83/32.20(30-51.1)
Semptom süresi(ay)(ortalama±sd/ortanca)(min-maks)	38.48±40.5/24.00/(3-120)

Tüm hastalarda bakılan nöropatik ağrı değerlendirmelerinde LANSS skalasında ortalama değer 13,2 iken, DN4 skalasında ortalama değer 5,6, FIQ skoru ortalaması 63,8 şeklindeydi. Hastaların LANSS skalasına göre %56,2 sinde, DN4 skalasında ise %78,7 sinde nöropatik ağrı var olarak bulundu (Tablo 6.3 ve 6.4).

Normal kilolu fibromiyaljili hastaların ve obez fibromiyaljili hastaların demografik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İki grup arası demografik özelliklerin kıyaslandığı 6. 5 nolu tablo aşağıda sunulmuştur.

**Tablo 6.3: Tüm hastaların ortalama skala sonuçları ortalama değerleri**

	<b>Tüm hastalar n=80</b>
Yaygın ağrı indeksi (mean±sd)	12,8±3,8
Semptom şiddet skalası(mean±sd)	8,6±2,3
LANSS (mean±sd)	13,2±5,9
DN4(mean±sd)	5,6±2,6
FIQ (mean±sd)	63,8±12,4

**Tablo 6.4.: Tüm hastaların skalaların sınıflamalarının yüzdeleri**

		<b>Tüm hastalar n=80</b>
LANSS	Nöropatik ağrı var n(%)	45(56,3)
	Nöropatik ağrı yok n(%)	35(43,8)
DN4	Nöropatik ağrı var n(%)	63(78,8)
	Nöropatik ağrı yok n(%)	17(21,3)
FIQ	Hafif n(%)	2(2,5)
	Orta n(%)	24(30)
	Şiddetli n(%)	54(67,5)

**Tablo 6.5. Normal kilolu ve obez fibromiyalji sendromlu hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması. \* P<0.05**

	Normal kilolu grup		P değeri
	n=40	Obez grup n=40	
Yaş(ortalama±sd/ortanca)	42.43±8.3/42.20	45.23±6.6/46.50	0.101
(min-maks)	(25-55)	(30-55)	
Meslek %			0.068
Çalışmıyor	62.5	85	
Yorucu olmayan iş	22.5	7.5	
Yorucu iş	15	7.5	
Sistemik hastalık %			0.444
Yok	80	67.5	
1 kronik hastalık	15	25	
>1 kronik hastalık	5	7.5	
Sigara var/yok (%)	15/ 85	12.5/37.5	0.745
Alkol var/yok n(%)	2.5/97.5	0/100	0.237

İki grup arasında hassas nokta sayıları, yaygın ağrı indeksi, semptom şiddet skalası, semptom süresi, DN4 skalası, LANSS skalası, FIQ skalası, VAS istirahat ve VAS hareket skorları kıyaslandı. P<0.05 anlamlı kabul edildi. Bakılan sonuçlarda iki grup arasında nöropatik ağrı değerlendirmesi olan LANSS skorları arasında anlamlı fark görüldü. 12 üzeri skorlama nöropatik ağrı var olarak değerlendirilmişti. Normal kilolu grubun LANSS skoru ortalaması 11.78±5.85 iken obez grubun LANSS skoru ortalaması 14.7±5.82 şeklinde bulundu. LANSS sınıflaması arasında da anlamlı fark mevcuttu. Normal kilolu grubun %42,5'inde LANSS skalasında nöropatik ağrı var iken, obez FMSli hastaların %70'inde nöropatik ağrı var şeklinde çıkmıştı. DN4 skalası sonuçlarına baktığımızda obez grubun %85'inde nöropatik ağrı var şeklinde iken normal kilolu hastaların %72,5'unda nöropatik ağrı var şeklindeydi. Ancak DN4 skorlarında iki grup arasında anlamlı fark yoktu. İki grup arası istatistiki analiz aşağıda 6. 6 ve 6. 7 nolu tablolarda sunulmuştur.



**Tablo 6.6. Normal kilolu fibromiyalji sendromlu hastaların ve obez fibromiyalji sendromlu hastaların semptom, bulgu ve skala sonuçlarının karşılaştırılması, \* p<0.05**

	<b>Normal kilolu grup n=40</b>	<b>Obez grup n=40</b>	
	Ortalama±sd/ortanca	Ortalama±sd/ortanca	
	(min-maks)	(min-maks)	<b>p değeri</b>
<b>Hassas nokta</b>			
sayısı	13.83±2.74/14.00(11-18)	13.18±2.51/12.00(11-18)	0.249
<b>Yaygın ağrı</b>			
indeksi	12.55±3.88/12.00(5-19)	13.05±3.86/14.00(6-22)	0.566
<b>Semptom</b>			
şiddet skalası	8.9±2.56/9.00(3-12)	8.30±2.21/8.00(3-12)	0.178
VASistirahat	6.53±1.97/7.00(1-10)	6.53±1.55/6.00(3-9)	0.965
VAS hareket	6.23±1.91/6.00(2-9)	6.38±2.19/7.00(1-10)	0.539
LANSSskoru	11.78±5.85/11.00(0-24)	14.7±5.82/16.00(0-24)	<b>0.032*</b>
FIQskoru	64.83±15.77/64.50(21-96)	62.84±8.05/63.50(48-78)	0.479
DN4 skoru	5.2±2.92/5.50(0-10)	6.13±2.31/6.00(1-10)	0.121
<b>Alt ekstremitte</b>			
<b>hassas nokta</b>			
sayısı	3.78±1.92/4.00(0-6)	4.35±1.67/4.00(0-6)	0.178
<b>Alt ekstremitte</b>			
<b>yaygın ağrı</b>			
indeksi	4.18±1.59/4.00(0-6)	4.63±1.69/5.00(0-6)	0.178

**Tablo 6.7. Normal kilolu ve obez fibromiyaljili hastaların değerlendirmelerinin kategorizasyonun karşılaştırılması, \* p<0.05**

	Normal kilolu grup n=40	Obez grup n=40	P değeri
FIQ sınıflama n(%)			0.338
Hafif	2(5)	0(0)	
Orta	11(27.5)	13(32.5)	
Şiddetli	27(67.5)	27(67.5)	
DN4 sınıflama n(%)			0.172
Var	29(72.5)	34(85)	
Yok	11(27.5)	6(15)	
LANSS sınıflama n(%)			<b>0.013*</b>
Var	17(42.5)	28(70)	
Yok	23(57.5)	12(30)	
Bel ağrısı n(%)			0.775
Var	32(80)	33(82.5)	
Yok	8(20)	7(17.5)	

Yaşam kalitesi için bakılan FIQ skorlarında iki grup arasında anlamlı fark görülmedi. Totalde bakıldığında %67,5 ile en sık şiddetli FIQ skorlarına sahip hastalar olduğunu gördük.

Çalışmada bakılan değişkenlerin aralarında korelasyon durumlarına bakıldı. LANSS ve DN4 skalaları arasında anlamlı derecede korelasyon saptandı. Yeni tanı kriterlerinde mevcut olan yaygın ağrı indeksi skorları ile hassas nokta sayıları arasında anlamlı korelasyon saptandı. Ek olarak VAS hareket skorları ile hassas nokta sayıları, VAS istirahat skorları ile FIQ skorlaması, semptom şiddet skalası ile FIQ skorları da korele bulundu. Korelasyon analizleri 6.5 nolu tabloda sunulmuştur,  $r>0.3$ ,  $r<-0,3$  ve  $p<0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

**Tablo 6.8. Değişkenlerin birbirleri ile korelasyonlarının değerlendirilmesi, \* $r > 0.3$   
\*\*  $p < 0.05$**

	R/P	LANSS	DN4	FİQ	VASist	VAShar	Yaygın Ağrı indeksi	VKİ
LANSS	R	1	<b><u>0.661*</u></b>	0.282	0.098	0.216	0.268	0.184
	P	0.00	<b><u>0.00**</u></b>	0.011	0.388	0.054	0.016	0.103
DN4	R	<b><u>0.661*</u></b>	1	0.189	0.073	0.054	0.255	0.117
	P	<b><u>0.00**</u></b>	0.00	0.093	0.52	0.633	0.02	0.3
FİQ	R	0.282	0.189	1	<b><u>0.302*</u></b>	0.198	0.271	0.186
	P	0.011	0.093	0	<b><u>0.006**</u></b>	0.078	0.015	0.098
VASist	R	0.098	0.073	<b><u>0.302*</u></b>	1	0.144	0.131	0.031
	P	0.388	0.52	<b><u>0.006**</u></b>	0	0.204	0.247	0.785
VAShar	R	0.216	0.054	0.198	0.144	1	0.163	0.028
	P	0.054	0.633	0.078	0.204	0	0.148	0.806
Semptom süresi	R	0.132	0.154	0.2	0.082	0.205	<b><u>0.407*</u></b>	0.083
	P	0.242	0.172	0.075	0.471	0.068	<b><u>0.00**</u></b>	0.464
Hassas nokta								
sayısı	R	0.228	0.231	0.297	0.089	<b><u>0.405*</u></b>	<b><u>0.445*</u></b>	0.166
	P	0.042	0.039	0.007	0.435	<b><u>0.00**</u></b>	<b><u>0.00**</u></b>	0.142
Semptom şiddet								
skalası	R	0.134	0.192	<b><u>0.308*</u></b>	0.073	0.04	0.248	0.095
	P	0.236	0.087	<b><u>0.005**</u></b>	0.52	0.722	0.027	0.402
VKİ	R	0.184	0.117	0.186	0.031	0.028	0.125	1
	P	0.103	0.3	0.098	0.785	0.806	0.270	0

## 5. TARTIŞMA:

Fibromiyalji sendromu yaygın ağrı, uykusuzluk ve beraberinde karın ağrısı, baş ağrısı, unutkanlık, mide şikayetleri gibi birçok somatik semptomun eşlik ettiği kronik bir hastalıktır (1) (3). Nöropatik ağrı somatosensoriyel sistemdeki bir lezyon veya fonksiyonel bozukluk sonucu oluşan ağrı olup; patogeneizde periferik ve santral kaynaklı mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (120) (133). FMS'nin patogenezinde santral sensitizasyon mekanizmalarının devreye girdiğini destekleyen çalışmalar mevcuttur (4) (32) (51) (77). Obez kişilerde ağrı algısının değiştiğini ve nöropatik ağrının daha sık olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir (18) (156). FMS'li hastalarda eşlik eden obezitenin nöropatik ağrıya etkisini araştıran çalışmaların aksine FMS hastalarında obezitenin sık görüldüğünü bildiren birçok çalışma mevcuttur (148) (149) (166). Biz bu çalışmamızda FMS hastalarında nöropatik ağrı düzeyini araştırarak bu hastalarda eşlik eden obezitenin nöropatik ağrı, fibromiyalji semptomları ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini inceledik.

Fibromiyalji patogenezinde santral sensitizasyonunun önemli olduğu görülmüş, hiperaljezi, allodini gibi semptomların varlığı fibromiyalji sendromunun bir santral ağrı olduğu ve nöropatik ağrı olarak değerlendirilmesi gerektiği görüşünü desteklemiştir (10) (125). Staud ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada periferik travmaların, hasarların veya hastada var olan metabolik sorunların santral sensitizasyon gelişmesinde etiyolojik rol oynayabileceği düşünülmüştür (136). EULAR'ın son FMS tedavi önerilerinde de nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan gabapentin, pregabalin, serotonin geri alım inhibitörleri, serotonin-nöradrenalin gerilim inhibitörlerinin de yeralıyor olması yine bu görüşü destekler niteliktedir (82). FMS'li hastalarda ağrının işlenmesinde değişiklikler olduğu ve nöropatik ağrı mekanizmalarındaki gibi düşük şiddette uyarıların bile ağrı şeklinde hissedildiğini destekleyen çalışmalar mevcuttur (51) (125). Ayrıca Meeus ve Nijs'in yaptığı bir çalışmada FMS'de serotonin ve nöradrenalinin azaldığı gösterilmiştir (134). İnhibitör yollardaki nörotransmitter etkisinin azalması ile bir disinhibisyon oluşuyor olabileceği düşünülmektedir (135). Serotonin ve nöradrenalin, spinal kordda inen ağrı yolları üzerine inhibisyon yapmaları nedeniyle endojen analjezikler olarak görülmektedir (35) (167). Bu sebeple de inen ağrı yollarındaki inhibisyonun

bozulması ve disinhibisyon gelişmesi de FMS'li hastalarda nöropatik ağrı gelişiminde rol oynuyor olabilir (135).

Genel toplumda nöropatik ağrı prevalansının %1,6 ile %8,2 arasında değiştiği ve giderek bu oranların arttığı bildirilmektedir (5) (168). Nöropatik ağrı değerlendirmesinde kullanılan birçok skala olmakla birlikte LANSS (160) (161), DN4 (162) (163), Pain Detect (169), Mc-Gill (170) skalaları güvenilirlikleri kanıtlanmış skalalardır. Biz çalışmamızda LANSS ve DN4 skalalarını kullandık. FMS hastalarında da nöropatik ağrının değerlendirilmesinde bu ölçekler sıklıkla kullanılmaktadır. Martinez-Levin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 20 FMS ve 20 RA hastasında LANSS skalasında duyuşal semptomların yüzdelerine bakılmış, dizestezi, termal, paroksizmal, otonomik semptomların FMS grubunda sırasıyla %95, %90, %90,%35 iken RA grubunda %30, %20, %15, %10 şeklinde anlamlı olarak farklı olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada hassas noktaların sempatik ganglionların yoğun olduğu boyun bölgesinde fazla olması nedeniyle hassas noktaların allodini noktaları olabileceğini düşünmüşlerdir (171). Giske ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lokalize ve yaygın kas ağrısı olan 98 hastaya LANSS ve Mc-Gill nöropatik ağrı değerlendirmeleri uygulanmış ve 39 FMS kriterini karşılayan hasta grubunda LANSS skoru ortalaması 9,5 bulunmuş olup diğer ağrılı gruplara göre sonuç anlamlı daha yüksek çıkmıştır. Ayrıca LANSS ile ağrı şiddeti, ağrı süresi ve depresyon korele bulunmuştur (172). Bizim çalışmamıza baktığımızda toplam 80 FMS'li hastada LANSS skalasına göre %56,2 sinde, DN4 skalasına göre ise %78,7 sinde nöropatik ağrı olduğu görülmüştür. LANSS skoru ortalamalarına baktığımızda  $13,24 \pm 5,9$  olduğunu DN4 skorlarının ortalamasının ise  $5,6 \pm 2,6$  olduğunu gördük. LANSS ve DN4 skorları ile ağrı şiddeti ve FIQ ile ölçtüğümüz yaşam kalitesi skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Gauffin ve arkadaşlarının Pain Detect skalası kullanarak yaptıkları çalışmalarında 158 FMS hastası elektrofizyolojik testlerle nöropatik ağrısı olan ve olmayan olarak iki gruba bölünmüş nöropatik ağrılı grupta Pain Detect skorları anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Totalde de 158 hastanın %34'ünde nöropatik ağrı saptanmıştır. Bununla birlikte Pain Detect ve FIQ skorları da korele bulunmuştur (173). Türkiyede 150 FMS ve 42 kronik yaygın ağrılı hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada FMS'li grupta LANSS skoru ortalaması  $6,34 \pm 4,3$  çıkmış olup kronik yaygın ağrılı gruba göre ( $2,13 \pm 2,6$ ) anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Ayrıca hassas nokta sayısının

artması ile ağrı şiddeti ve nöropatik ağrı oranı ilişkilendirilmiştir (174). Bizim çalışmamızda hassas nokta sayısı ile nöropatik ağrı ilişkili değildi.

Obezite ve kronik ağrı birbiri ile ilişkili olup toplumda oldukça sık görülen sorunlardır (148) (149). Obezitede ağrı temel olarak mekanik stres ve proinflatuar süreç şeklinde iki ana başlıkta toplanabilir. FMS'li hastalarda obezitede yükün artmasına bağlı mekanik sebepler, yağ dokusundan salınan kimyasal mediatörler, hareketin azalmasına bağlı oluşan kilo-hareketsizlik kısır döngüsü, depresyonun daha sık oluşu buna bağlı ağrı algısının artması, obstriktif uyku apnesi gibi uyku problemlerinin fazla olması suçlanan sebepler arasındadır (125) (140). Obezlerde artmış nöropatik ağrıdan yağ dokusunun metabolik olarak aktif olması suçlanmıştır (145) . Bu yağ dokusu proinflatuar sitokinler ve adipokinler salgılar ve düşük dereceli bir inflamasyon varmış gibi çalışır. Buna bağlı IL ve CRP seviyelerinde artış görülebilir (175) (176). İnflatuar mediatörlerin bu şekilde artması obezitede ağrı şeklinde kliniğe yansıyabilir. Yapılan bir çalışmada FMS'li hastaların CRP seviyeleri ile VKİ'leri anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (176). Proinflatuar sitokinler hiperaljezik durumla ilişkili bulunmuştur. Yağ dokudan salınan sitokinler, histamin, prostaglandinler sinir sistemindeki ağrı algısını değiştirmektedir (177). Obez FMS'li hastalarda daha fazla proinflatuar sitokin salındığı görülmüştür (166). Hayvan çalışmalarında da proinflatuar sitokinlerin santral sensitizasyonda rol alıyor olabileceği ve kalıcı hiperaljezi yapabileceği gösterilmiştir (178) (179). Miscio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nondiyabetik obez hastalar ile obez olmayan hastalar kıyaslanmış, parmaklara termal uyaran verilmiş, obez hastalar anlamlı derecede daha düşük ağrı eşiğine sahip bulunmuştur (158). Başka bir çalışmada obez sıçanlarda endojen opioid sistemde defekt olduğu görülmüştür (180). Bir başka çalışmada farelere leptin verilmiş ve bu deneyde farelerin ağrı eşiklerinin düştüğü görülmüştür (181). Hozumi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada International association for Study of Pain(IASP)'in nöropatik ağrı kriterlerine (122) uyan 49 hastada nöropatik ağrı şiddeti ölçülmüş ve normal kilolu, obez olarak grup ikiye bölünmüştür. Neuropathic Pain Symptom Inventory(NPSI) ile nöropatik ağrı şiddeti ölçülmüş, çalışma sonucunda obez grupta anlamlı şekilde nöropatik ağrı şiddeti daha fazla çıkmıştır (18). Başka bir çalışmada postoperatif dönemde mekanik yüklenmeden bağımsız olan migren ağrısının daha sık olduğu da görülmüştür (157). Biz çalışmamızda obezitenin FMS hastalarındaki nöropatik ağrı üzerine etkisini ölçmeyi amaçladık. Bu amaçla obez ve normal kilolu şeklinde demografik olarak

benzer gruplarımızı karşılaştırdığımızda obez FMS'li hastaların %70'inde LANSS skalasına göre nöropatik ağrı olduğunu, ortalama değerin obezlerde 14,7 olduğunu, normal kilolu FMS hastalarında ise %42,5 oranında nöropatik ağrı olduğunu ve ortalama değerin 11,78 olduğunu gördük. İki grup arası anlamlı fark saptandı. DN4 skalasının nöropatik ağrı değerlendirilmesinde kullanıldığı çalışmalara batığımızda DN4 skalasının santral sinir sistemi lezyonu olan kronik ağrılı hastalarda %83 sensitivitesi ve %90 spesifitesi olduğu gösterilmiştir (182). Diz osteoartritli hastalarda yapılan bir çalışmada Pain Detect skalasına göre %66,7 DN4 skalasına göre ise %46,7sinde nöropatik ağrı saptanmıştır (183). DN4 skalası sonuçlarına baktığımızda ise iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bunun yanında çalışmamızda obez fibromiyalji sendromlu hastalarla normal kilolu fibromiyalji sendromlu hastalar arasında VAS ile değerlendirdiğimiz istirahat ve gece ağrısı şiddeti açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

FMS hastalarında yaşam kalitesini değerlendirme amacıyla FIQ skalası oldukça sık kullanılmaktadır. FMS'li hastalarda yaşam kalitesi skorları normal popülasyona göre (184) (185) ve diğer hastalıklara göre (186) (187)düşük olarak bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda FMS hastalarında yaşam kalitesi skorlarını oldukça düşük bulduk. Hastalarımızın %67,5'inin yaşam kalitesi skorları FIQ şiddet sınıflamasına göre şiddetli etkilenim göstermekteydi. FIQ skorları ile hassas nokta sayısı, ağrı şiddeti, obezite arası ilişki gösterilen çalışmalar olmakla birlikte (188) (189) bizim hastalarımızda FIQ skorlarıyla semptom şiddet skalası(SŞS) arasında anlamlı ilişki saptandı. Diğer klinik parametreler ile FIQ arasında anlamlı ilişki yoktu. FMS hastalarında obezitenin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği birçok çalışma ile gösterilmiştir (11) (190) (148). Biz çalışmamızda obez ve normal kilolu FMS hastalarının yaşam kalitesi skorlarını karşılaştırdığımızda anlamlı fark bulamadık.

FMS'li hastalarımızda VKİ ile hassas nokta sayısı, yaygın ağrı indeksi, semptom şiddet skalası, alt ekstremitte hassas nokta sayısı ve alt ekstremitte yaygın ağrı indeksi gibi klinik parametreler arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. VKİ ile hassas nokta sayısı arasında anlamlı ilişki bulunduğu çalışmalar olmakla birlikte (19) (191); bizim çalışmamızda VKİ ile hassas nokta sayısı arasında bir ilişki saptanamamıştır.

Çalışmaya dahil ettiğimiz tüm FMS hastalarımız 1990 ACR klasifikasyon ve 2010 ACR yeni tanı kriterlerinin her ikisini karşılamaktaydı. Bu hastalarda yaygın ağrı indeksi skorları ile hassas nokta sayıları birbiri ile korele bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda FMS'li hastaların yarısından fazlasında LANSS skalasına göre nöropatik ağrı mevcuttu. Obez fibromiyalji sendromlu kadın hastalarda normal kilolu fibromiyalji sendromlu kadın hastalara göre anlamlı şekilde nöropatik ağrı daha sık bulundu. DN4 skalasına göre de fibromiyalji sendromlu hastalarda nöropatik ağrı yüksek oranlarda görüldü. Ancak DN4 anketinde obez FMS'li hastalar ile normal kilolu FMS'li hastalar arasında belirgin bir fark bulunamadı. Sonuç olarak fibromiyalji sendromlu kadın hastalarda klinikte nöropatik ağrı değerlendirmelerinin uygulanabileceği, tedavi seçimini etkileyebileceği, özellikle obez hastalarda bu açıdan daha dikkatli olmanın gerekli olduğu düşünülmüştür. Gelecekte fibromiyalji sendromlu hastalarda obezite nöropatik ağrı ilişkisini daha detaylı inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.



## KAYNAKÇA

1. Kurtaiş YA. Fibromiyalji Sendromu. İçinde: Ataman Ş, Yalçın P (editörler). Romatoloji. Ankara, MN Medikal Nobel Tıp Kitabevi, 2012:755-776.
2. Şendur ÖF, Kahvecioğlu F. Ağrılı kas sendromları. İçinde: Oğuz H (editör). Tıbbi Rehabilitasyon. Ankara, Nobel Tıp Kitabevi, 2015:1011-24.
3. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P et al. The American College Of Rheumatology 1990 Criteria For The Classification of Fibromyalgia. Arthritis of Rheum. 1990;33(2):160-172.
4. İnancı F. Fibromiyalji Sendromu. İçinde: Beyazova M, Kutsal YG (editör). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi. 2011:2365-77.
5. Kılıç E, Özgöçmen S. Fibromiyalji ve Nöropatik Ağrı. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, 2012, Cilt 5, 1: 11-18.
6. Henriksson C, Gundmark I, Bengtsson A, Ek AC. Living with fibromyalgia. Consequences for everyday of life. Clin J Pain. 1992;8(2):138-44.
7. Uğurlu H, Ordahan B. Fibromyalji. İçinde: Arasıl T, Duruöz T, Dinçer K, Uğurlu H, Şenel K. Romatoloji (çeviri editörleri). Rheumatology. Clauw D. Cilt 1, Ankara, Rotatıp Kitabevi, 2011: 701-711.
8. Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenetic mechanism. Neuroimmunomodulation, 1997;4:134-153.
9. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. Semin Arthritis Rheum 2007;36:339-356.
10. Bradly LA. Pathophysiological mechanisms of fibromyalgia and its related disorders. J Clin Psychiatry 2008;69(2):6-13.
11. Gota C, Kaouk S, Wilke WS. Fibromyalgia and Obesity: The Association between body mass index and disability, depression, history of abuse, medications, and comorbidities. J Clin Rheumatology. 2015 ;21(6):289-95.
12. Okifuji A, Fare BD. The association between chronic pain and obesity. J Pain Res . 2015;14(8): 399-408.
13. Aparicio VA, Segura-Jiménez V, Alvarez-Gallardo IC, Estévez-López F, Camiletti-Moirón D, Latorre PA, Delgado-Fernández M, Carbonell-Baeza A. Are

there differences in quality of life, symptomatology and functional capacity among different obesity classes in women with fibromyalgia? The al-Ándalus project. *J Rheumatology Int.* 2014 ;34(6):811-21.

14. Aparicio VA, Ortega FB, Carbonell-Baeza A, Gatto-Cardia C, Sjöström M, Ruiz JR, Delgado-Fernández M. Fibromyalgia's key symptoms in normal-weight, overweight and obese female patients. *J Pain manag. Nurs.* 2013;14(4):268-76.

15. Bjersing J, Erlandsson M, Bokarewa MI, Mannerkorpi K. Exercise and obesity in fibromyalgia: beneficial roles of IGF-1 and resistin? *J Arthritis Res Ther.* 2013; 15(1):34.

16. Liu J, Guo M, Zhang D, Cheng S-Y, Liu M, Ding J, Scherer PE, Liu F, and Lu XY. Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant-like activity. *Proc Natl Acad Sci .* 2012; 109(30): 248-253.

17. Lu XY, Kim CS, Frazer A, Zhang W: Leptin: a potential novel antidepressant. *J Proc Natl Acad Sci.* 2006; 103(5): 1593-1598.

18. Huzumi J, Sumitani M, Matsubayashi Y, Abe H, Oshima Y, Chikuda H, Takeshita K, Yamada Y. Relationship between neuropathic pain and obesity. *J Pain research and management.* 2016 doi: 10.1155/2016/2487924.

19. Mc Kendall MJ, Haier RJ. Pain sensitivity and obesity. *Psychiatry Res.* 1983;8(2): 119-125.

20. Özcan O, İrdeseli J, Fibromyalji. Kas iskelet sistemi ağrıları. İçinde: Sivrioğlu K(editör) İstanbul. Nobel&güneş kitabevi 2005:187-195.

21. İnanıcı F, Yunus MB. History of fibromyalgia: Past to present. *Curr Pain Headache Reports.* 2004;8(5):369-378.

22. Hench PK. Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum* 1976;19:1081-1089.

23. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American Collage Of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res,* 2010; 62(5):600-610.

24. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristic of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):19-28.

25. Topbaş M, Çakırbay H, Güleç H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(2):140-144.
26. The prevalence of fibromyalgia in the general population- a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010 and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(2):568-75.
27. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, Starck LO, Keck PE. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):944-52.
28. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, de Jonge S, Krüger M, Engel RR, Färber L, Pongratz DE, Ackenheil M. The T102C polymorphism of the 5-HT<sub>2A</sub>-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999;6(5):433-9.
29. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, Ackenheil M. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum.* 1999;42(11):2482-2488.
30. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(9):518-27.
31. Price D, Staud R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2005; 75:22-28.
32. Staud R. New Insights into the Pathogenesis of Fibromyalgia Syndrome: Important Role of Peripheral and Central Pain mechanisms. *Current Rheumatology Reviews*,2007;113-121.
33. Ferraccioli G, Cavalieri F, Salaffi F, Fontana S, Scita F, Nolli M, Maestri D. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain). *Journal of Rheumatology* 1990; 17(7): 869-873.
34. Vaerøy H, Helle R, Førre O, Kåss E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain.* 1988 ;32(1):21-6.
35. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *J Arthr Rheum.* 1992; 35(5): 550–556.
36. Jegede AB, Gilbert C, Tulkin SR. Muscle characteristics of persons with fibromyalgia syndrome. *NeuroRehabilitation.* 2008;27:219-223.

37. Moldofsky H, Inhaber NH, Guinta DR, Alvarez-Horine SB. Effects of sodium oxybate on sleep physiology and sleep/wake-related symptoms in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2010; 37(10): 2156-2166.
38. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med*. 1975;37(4):341-51.
39. Benggston A, Henriksson KG, Larsson J. Reduced high energy phosphate levels in the painful muscle of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986;29(7):817-21.
40. Kirmayar LJ, Robbins JM, Kapusta MA, Somatization and depression in fibromyalgia syndrom. *Am J Psychiat*. 1988;145(8):950-54.
41. Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, Kuck J, Leslie V, Masur D, Wagner M, Waid R, Zisook S. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia: a multicenter investigation. *Psychosomatics*. 1999; 40 (1): 57-63.
42. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia : a review. *Joint bone spine*. 2008;75(3):273-9.
43. Yunus MB, İnanıcı F. Fibromyalgia syndrome: clinical features, diagnosis, and biopathophysiologic mechanisms. In: Rachlin ES, Rachlin IS (Eds). *Myofascial pain and fibromyalgia. Trigger Point Management*. Mosby, St. Louis. 2002,3-31.
44. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol*. 1989;1962-71.
45. Chakrabarty S, Zoorob R. Fibromyalgia. *Am Fam Physician*. 2007;(76):247-54.
46. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS (eds). 3rd edition. *Rheumatology*. 2003: 701-12.
47. Moldofsky H. The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. *Joint Bone Spine*. 2008;75:397-402.
48. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1988;15(8):1271-3.
49. National Fibromyalgia Guideline Advisory Panel. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag* 2013;18(3):119-26.

50. Ablin JN, Amital H, Ehrenfeld M, Aloush V, Elkayam O, Langevitz P, Mevorach D, Mader R, Sachar T, Amital D, Buskila D; Israeli Rheumatology Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of the fibromyalgia syndrome. *Harefuah*. 2013;152(12):742-751.
51. Bradley LA, Alarcón GS, Aaron LA, Martin MY, Alberts KR, Sotolongo A. Abnormal pain perception in patients with fibromyalgia: comment on the article by Bendtsen et al. *Arthritis Rheum*. 1997;40(12):2275-7.
52. Coşkun NC. Fibromiyalji Sendromunda Klinik, Tanı, Ayırıcı Tanı. *Turkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2015;8(3): 15-21.
53. Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011;86(5):457-64.
54. Harden RN, Revivo G, Song S, Nampiaparampil D, Golden G, Kirincic M, Houle TT. A critical analysis of the tender points in fibromyalgia. *Pain Med* 2007;8(2):147-56.
55. Wolfe F. Stop using the American College of Rheumatology criteria in the clinic. *J Rheumatol*. 2003;30(8):1671-2.
56. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, Deodhar A, Kaell A, Bonafede P, Chino A, Jones KD. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(9):1364-73.
57. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, Mease PJ, Russell AS, Russell IJ, Walitt B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 ;46(3):319-329.
58. Yunus M.B. Research in Fibromyalgia and Myofascial Pain Syndromes: Current Status, Problems and Future Directions. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 1993;(1): 23-47.
59. Berker E. Miyofasyal ağrı sendromu ve tedavisi. *Romatoloji ve Tıbbi Rehabilitasyon Dergisi*. 1997;8(2):121-124.
60. Kayhan Ö. Ağrı serisi Fibromiyalji. Ankara, Hekimler yayın birliği. 1995.
61. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. Klippel JH, Dieppe PA, Arnett FC (editors). *Rheumatology*. 4nd ed. St. Louis. Mosby, 2000: 1–12.
62. Uğurlu H, Arasıl T. Fibromiyalji. Arasıl T (ed). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar*. Güneş Kitapevi 2012.

63. Wolfe F. and The Vancouver Fibromyalgia Consensus Group: The fibromyalgia syndrome, a consensus report on fibromyalgia and disability; *J.Rheumatol*,1996; 23(3): 534-39.
64. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Case Definition Study Group. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953-959.
65. Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and chemical sensitivities. *Arch Intern Med* 1994;154(18):2049-2053.
66. Yunus MB., Masi A.T. 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.
67. Cruz BA, Catalan-Soares B, Proietti F. Higher prevalence of fibromyalgia in patients infected with human T cell lymphotropic virus type I. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2300-3.
68. Matsui T, Shimada K, Ozawa N, Hayakawa H, Hagiwara F, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006; 33 (12): 2369-71.
69. Coury F, Rossat A, Tebib A, Letroublon MC, Gagnard A, Fantino B, Tebib JG. Rheumatoid arthritis and fibromyalgia: a frequent unrelated association complicating disease management. *J Rheumatol*. 2009; 36 (1):58.
70. Martinez JE, Febraz MB, Sato EI, Atra E. Fibromyalgia versus Rheumatoid Arthritis, longitudinal comparison of the quality of life. *J.Rheumatol*. 1995;22(2): 270-4.
71. Wolfe F, Petri M, Alarcon GS, Goldman J, Chakravarty EF, Katz RS, Karlson EW. Fibromyalgia, systemic lupus erythematosus (SLE) and evaluation of SLE activity. *J Rheumatol*. 2009; 36(1):82.
72. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, Russell IJ, Yunus MB.. Disability status of persons with fibromyalgia *J.Rheumatol*. 1997; 24(6):1171-8.
73. Lendigham J, Doherty S, Doherty M. Primary fibromyalgia a syndrome- an outcomestudy. *British J. Of Rheumatology*. 1993; 32(2): 139-142.
74. Borg-Stein J. Treatment of fibromyalgia, myofascial pain and related disorders. *Phys Med Rehabil Clin*. 2006; 17(2):491-510.

75. Goldenberg DL. What is the future of fibromyalgia ? *Rheum Dis Clin North.* 1996; 22(2): 393-406.
76. Bennett RM. Multidisciplinary group programs to treat fibromyalgia patients. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996; 22(2): 351-367.
77. Boissevan M. D, Mc Cain G. Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, I. Medical and pathophysiological aspects. *Pain.* 1991;45(3): 227-38.
78. Häuser W, Ablin J, Perrot S, Fitzcharles MA. Management of fibromyalgia: practical guides from recent evidence-based guidelines. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(1):47-56.
79. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children. Glenview (IL): American Pain Society (APS). 2005;292(19):2388-95.
80. Carville SF, Arendt-Nielsen L, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2008; 67(4): 536-541.
81. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome-a systematic review. *Eur J Pain.* 2010;14(1):5-10.
82. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2017 ;76(2):318-328.
83. Nicassio PM, Radojerevic V, Weismen MH, Schuman C, Jung K, Schoenfiel SM, Knoll. Cognitive and Behavioral, Interventions for Fibromyalgia, *J. Rheumatol,* 1997;24(10):200-7.
84. Burckhardt CS, Mannerkorpi K, Hedenberg L, Bjelle A. A randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. *J Rheumatol.*1994;21(4):714-720.
85. Akkus S. Fibromiyalji. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. 1. Baskı. Yuce Yayım, 2002: 777-789.
86. Martin L, Nutting A, MacIntosh BR, Edworthy SM, Butterwick D, Cook J. An exercise program in the treatment of FM. *J. Rheumatol.* 1996; 23(6):1050-1053.
87. Brosse AL, Sheets ES, Lett HS, Blumental JA. Exercise and the treatment of clinical depression in adults: Recent findings and future directions. *Sports Med,* 2002; 32(12): 741-60.

88. Gowans SE, Hueck A. Effectiveness of exercise in management of fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16(2): 138-42.
89. Bennett RM, Burckhardt CS, Clark SR, O'Reilly CA, Wiens AN, Campbell SM. Group treatment of fibromyalgia: A 6 month outpatient program. *J.Rheumatol*. 1996; 23(3):521-528.
90. Rooks DS. Fibromyalgia treatment update. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19(2): 111-17.
91. McDowell CP, Cook DB, Herring MP. The Effects of Exercise Training on Anxiety in Fibromyalgia Patients: A Meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2017 Apr 18. doi: 10.1249/MSS.0000000000001290 (Epub ahead of print).
92. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009; 35(2): 393-407.
93. Holdcraft LC, Assefi N, Buchwald D. Complementary and alternative medicine in fibromyalgia and related syndromes. *J Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(4): 667-83.
94. Von Troschkel J, Selbmann HK, Encke A. Health services research and guidelines--from the Association of the Scientific Medical Societies' (AWMF) perspective. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*. 2006;100(8):597-602.
95. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman HA. Randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *ArthritisRheum*. 1986;29(11):1371-1377.
96. Goldenberg DL, Bruckhardt C, Crofford L. Management of Fibromyalgia syndrome. *JAMA*. 2004; 292(19):2388-2395.
97. Carette J, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, Edworthy SM, Baron M, Koehler BE, Fam AG et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double blind, placebo controlled clinic trial. *Arthritis Rheum*. 1994;37(1): 32-40.
98. Arnold LM, Keck Jr PE, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta analysis and review. *J Psychosomatics*. 2001; 41(2): 104-13.
99. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(3):499-511.
100. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Üçeyler N, Sommer C. The Role of Antidepressants in the Management of Fibromyalgia Syndrome A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs* 2012; 26 (4): 297-307.



101. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al. A double blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorders. *J Arthritis and Rheumatism*, 2004; 50(9): 2974-84.
102. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, Walker DJ, Chappell AS, Arnold LM. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008;136(3):432-44.
103. Derry S, Gill D, Phillips T, Moore RA. Milnacipran for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*.2012;3:CD008244.
104. Straube S, Derry S, Moore RA, Paine J, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia-responder analysis from individual patient data. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2010; 11:150.
105. Siler AC, Gardner H, Yanit K, Cushman T, McDonagh M. Systematic review of the comparative effectiveness of antiepileptic drugs for fibromyalgia. *J Pain*. 2011;12(4): 407-415.
106. Argoff C. Pregabalin is effective in reducing fibromyalgia pain. *Evid Based Me*. 2017;22(2):70-71.
107. Arnold LM. Strategies for managing fibromyalgia. *Am J Med*. 2009;122(12):31-43 .
108. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic Drugs For Neuropathic Pain and Fibromyalgia. *JAMA*. 2014;312(2):182-3.
109. Dworkin RH, Corbin AE, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1264-73.
110. Tzellos TG, Toulis KA, Goulis DG, Papazisis G, Zampeli VA, Vakfari A, Kouvelas D. Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: a systematic review and a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(6):639-656.
111. Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *J Int J Clin Pharmacol*. 1998; 18: 13-9.
112. Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, Hewitt DJ, Jordan DM, Rosenthal NR. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum*. 2005;53(4): 519-27.

113. Clauw DJ. Fibromyalgia: A clinical review. JAMA. 2014;311(15):1547-55.
114. Schaible HG, Richter F. Pathophysiology of pain. Langenbecks Arch Surg. 2004;389(4):237-243.
115. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Pain Management In: Clinical Anesthesiology. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds), 3. ed., New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002:309-358.
116. Byers MR, Bonica JJ. Peripheral pain mechanisms and nociceptor plasticity. In: Bonica's management of pain. Loerzer JD ed. 3. ed. Lipincott Williams and Wilkins. 2001:27-72.
117. Ertekin C. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisinde. Yegül İ ed. Yapım Matbaacılık, 1996:1-18.
118. Fink WA. The pathophysiology of acute pain. Emerg Med Clin North Am. 2005;23:277-284.
119. Kösehasanoğulları M. Fibromyalji sendromunda nöropatik ağrının değerlendirilmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı . Uzmanlık tezi. İzmir, 2013.
120. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment. Lancet Neurology 2010;9(8):807-19 .
121. Merskey H, Bogduk N, et al. International Association for the Study of Pain. IASP pain terminology. Classification of Chronic pain (2nd edition). IASP Press, Seattle. 1994:209-214.
122. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dotrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and grading system for clinical and research purposes. J Neurology. 2008; 70 (18): 1630-5.
123. Scadding J. Neuropathic pain. Curr Opin Neurol. 2001 Oct;14(5):641-7.
124. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism, and management. J Lancet 1999;353(9168): 1959-64.
125. Evcik D. Fibromiyalji Sendromu Nöropatik Ağrı mıdır? Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics. 2015;8(3):10-4.
126. Blumberg H, Hanig W. Discharge patterns of afferent fibers from a neuroma. Pain. 1984;20(4):335-353.
127. Bozkurt M, Nas K. Nöropatik ağrı mekanizmaları. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Dergisi, 2012, Cilt 5, 1: 1-5.

128. Berker E, Lökomotor sistemde ağrı mekanizmaları ve ağrı ile hareketin etkileşmesi. İçinde: Beyazova M, GKutsal Y(editör). Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon. Ankara. Güneş Tıp Kitabevi. 2011, cilt 1, 291-305.
129. Truni. A, Cruccu G. Pathophysiological mechanism of neuropathic pain. *J Neurol Sci.* 2006;27(2):179-82.
130. Myers RR. 1994 ASRA Lecture. The pathogenesis of neuropathic pain. *Regional Anesthesia* 1995;20(3):173-184.
131. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall E. Peripheral nevre injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature.* 1992;355(6355):75-78.
132. Herrero JF, Laid JM, Lopez-Gorcia JA. Wind-up of Spinal Cord Neurons and PainSensation. *Progress in Neurobiology.* 2000;61(2):169-203.
133. Berker E. Nöropatik ağrı ve fizyopatolojik mekanizmalar. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2005;51(Özel Ek A):1-5.
134. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(4):465-73.
135. Maletic V, Raison CL. Neurobiology of Depression, Fibromyalgia and Neuropathic Pain. *J Frontiers in Bioscience.* 2009; 14: 5291-5338.
136. Staud R, Craggs JG, Perlstein WM, Robinson ME, Price DD. Brain Activity Associated With Slow Temporal Summation of C-fiber Evoked Pain in Fibromyalgia Patients and Healthy Controls. *Eur J Pain.* 2008; 12(8):1078-1089.
137. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science.*2000;288(5472):1765-1769.
138. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of brain? *J Neurosci* 2007;27(15):4004-4007.
139. WHO Expert Committee. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series no. 854. Geneva: WHO, 1995.
140. McVinnie DC. Obesity and pain. *British Journal of Pain.*2013;7(4): 163–170.
141. Ursini F, Naty S, Grembiale DR. Fibromyalgia and obesity: the hidden link. *Rheumatol Int .* 2011; 31(11):1403–1408.
142. Blüher M, Fasshauer M, Tonjes A, Kratzsch J, Schon MR, Paschke R. Association of IL-6, CRP, IL-10 and adiponectin plasma concentration with

measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *J Exp clin endocrinol diabetes*. 2005;113(9): 534-537.

143. Vuolteenaho K, Koskinen A, Moilanen E. Leptin a link between obesity and osteoarthritis. applications for prevention and treatment. *Basic clin pharmacol toxicol*. 2014;114(1):103-108.

144. Pereira –santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* . 2015;16(4):341-349.

145. Okifuji A, Hare B. The association between chronic pain and obesity. *Journal of pain research*. 2015; 8:399-408.

146. Christensen R, Astrup A, Bliddal H .Weight loss: the treatment of choice for knee osteoarthritis? A randomized trial.*Osteoarthritis Cart*. 2005;13(1):20–27.

147. Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, Weissfeld LA. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1994; 139(2):119–129.

148. Okifuji A, Donaldson GW, Barck L, Fine PG. Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood and sleep. *J Pain*. 2010;11(12): 1329-1337.

149. Yunus MB, Arslan S, Aldag JC. Relationship between body mass index and fibromyalgia features. *Scand J Rheumatol*. 2002; 31(1):27–31.

150. Fred-Jiménez RM, Arroyo-Ávila M, Mayor ÁM, Ríos I, Vilá LM. Clinical Manifestations Associated with Overweight/Obesity in Puerto Ricans with Fibromyalgia Syndrome. *J Obes*. 2016;2016:1379289. doi: 10.1155/2016/1379289. Epub.

151. Hawley DJ, Wolfe F, Cathey MA . Pain, functional disability, and psychological status: a 12-month study of severity in fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1988; 15(10):1551–1556.

152. Hudson JI, Pope HG Jr. The relationship between fibromyalgia and major depressive disorder. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996; 22:285–303.

153. Lowe JC, Yellin J, Honeyman-Lowe G. Female fibromyalgia patients: lower resting metabolic rates than matched healthy controls. *Med Sci Monit*. 2006; 12(7):282–289.

154. Bennett RM, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM. Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1997;24(7):1384–1389.

155. Zahorska-Markiewicz B, Zych P, Kucio C. Pain sensitivity in obesity. *Acta Physiol Pol.* 1988; 39(3):183–187.
156. Ramzan I, Wong BK, Corcoran GB. Pain sensitivity in dietary-induced obese rats. *Physiol Behav.* 1993; 54(3):433–435.
157. Bond DS, Vithiananthan S, Nash JM, Thomas JG, Wing RR. Improvement of migraine headache in severely obese patients after bariatric surgery. *Neurology.* 2011; 13(76):1135-1138.
158. Miscio G, Guastamacchia G, Brunani A, Priano L, Baudo S, Mauro A. Obesity and peripheral neuropathy risk: a dangerous liaison. *J Peripher Nerve Syst.* 2005;10(4): 354-358.
159. Fredy M. The graphic rating scale. *Journal of educational psychology.* 1923;14: 83-102.
160. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain.* 2001; 92(1-2): 147-157.
161. Yucel A, Senocak M, Kocasoy Orhan E, Cimen A, Ertas M. Results of the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *The Journal of Pain.* 2004;5(8):427-32.
162. D Bouhassira, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005;114(1-2):29-36.
163. Çevik I, Sarioglu U, Ay S, Evcik D. A Comparison of the DN4 and LANSS Questionnaire in the Assessment of Neuropathic pain: Validity and Reliability of the Turkish Version of DN4. *J Pain.* 2010; 11(11): 1129-1135.
164. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol.* 1991;18(5):728-33.
165. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int.* 2000; 20(1):9-12.
166. Okifuji A, Bradshaw DH, Olson C. Evaluating obesity in fibromyalgia: neuroendocrine biomarkers, symptoms, and functions. *Clin Rheumatol.* 2009; 28(4):475–478.
167. Schwarz MJ, Spath M, Muller-Bardorff H, Pongratz DE, Bondy B, Ackenheil M. Relationship of substance P 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. *J Neurosci Lett.* 1999;259:196–198.

168. Kahraman KP, Tanrıdağ T. Nöropatik ağrı nedenleri. Tan E ,editör. Nöropatik ağrı. 1. baskı.İstanbul: Nobel tıp kitabevleri;2009:69-85.
169. Freynhagen R, Baron R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. Pain-Detect: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(10):1-10.
170. Melzack R. The Mc-gill pain questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain.* 1975; 1(3): 277-99.
171. Martinez-Lavin M, Lopez S, Medina M, Nava A. Use of the leeds assessment ofneuropathic symptoms and signs questionnaire in patients with fibromyalgia. *SeminArthritis Rheum.* 2003;32(6):407-411.
172. L.Giske, Erik Bautz-Holter, Leiv Sandvik, Roe C. Relationship Between Pain andNeuropathic Symptoms in Chronic Musculoskeletal Pain. *Am. Academy of PainMed.* 2009;10(5):910-917.
173. Gauffin J, Hankama T, Kautiainen H, Hannonen P, Haanpää M. Neuropathic Pain and use of PainDetect inpatients with Fibromyalgia: a cohort study. *BMC neurology.* 2013;13:21.
174. Pamuk ÖN, Yepil Y, Çakır N. Factors That Affect the Number of Tender Points in Fibromyalgia and Chronic Widespread Pain Patients Who Did not Meet the ACR 1990 Criteria for Fibromyalgia: Are Tender Points a Reflection of Neuropathic Pain? *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(2):130-134.
175. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Jr Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest .* 2003; 112(12): 1796-1808.
176. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin invest.* 2003; 112(12): 1785-1788.
177. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth.* 1995; 75: 125–131.
178. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK, Ji RR. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factoralpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J Neurosci.* 2008;28(20):5189-94.
179. Dina OA, Green PG, Levine JD . Role of interleukin-6 in chronic muscle hyperalgesic priming. *Neuroscience.* 2008;152:521–525
180. Roane DS, Porter JR. Nociception and opioid induced analgesia in lean and obese Zucker rats. *J Physiol Behav.* 1986;38(2): 215-218.

181. Kutlu S, Canpolat S, Sandal S, Ozcan M, Sarsilmaz M, Kelestimur H. Effects of central and peripheral administration of leptin on pain threshold in rats and mice. *Neuro Endocrinol Lett.* 2003; 24(3–4):193–196.
182. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassire D, Diaz S et al. Validity and reliability of spanish version of the DN4 questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health qual life outcomes.* 2007;5:66 .
183. Aşkın A, Özkan A, Tosun A, Seçil Ü, İnaç F. Quality of life and functional capacity are adversely affected in osteoarthritis patients with neuropathic pain. *Kaohsiung J Med Sci.* 2017;33(3):152-158.
184. Marques AP, Ferreira EA, Matsutani LA, Pereira CA, Assumpção A. Quantifying pain threshold and quality of life of fibromyalgia patients. *Clinical rheumatology.* 2005; 24(3): 266-271.
185. Çiğdem B, Yesim SA, Yesim K. Primer fibromiyalji sendromlu hastalarda yaşam kalitesi. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1999;5:241–5.
186. Tuzun EH, Albayrak G, Eker L, Sözüy S, Daşkapan A. A comparison study of quality of life in women with fibromyalgia and myofascial pain syndrome. *Disability and Rehabilitation.* 2004; 26(4): 198-202.
187. Rombaut L, Malfait F, De Paepe A, Rimbaut S, Verbruggen G, De Wandele I, Calters P. Impairment and impact of pain in female patients with Ehlers-Danlos syndrome: A comparative study with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology.* 2011; 63(7): 1979-1987.
188. Dunki PR, Taylor AG, McConnell GG, Alfano AP, Conaway MR. Responsiveness of fibromyalgia clinical trial outcome measures. *J Rheumatol.* 2000 ; 27(11): 2683-91.
189. Senna MK, Sallam RA, Ashour HS, Elarman M. Effect of weight reduction on the quality of life in obese patients with fibromyalgia patients with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol.* 2012;31(11):1591-7.
190. Bjersing J, Erlandsson M, Bokarewa MI, Mannerkorpi K. . Exercise and obesity in fibromyalgia: beneficial roles of IGF-1 and resistin. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):34.
191. Zhang Y, Zhang S, Gao Y, Tan A, Yang X, Zhang H et al. Factors associated with the pressure pain threshold in healthy Chinese men. *Pain Med.* 2013;14(9): 1291-1300.

**EK-1: Vizüel analog skala (VAS):**

**İstirahat:**

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10.

Ağrısız

En şiddetli ağrı

**Hareket:**

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10

Ağrısız

En şiddetli ağrı





## **EK-2: LANSS NÖROPATİK AĞRI SKALASI (Leeds Assessment of Neuropathic symptoms and Signs)**

### **A)AĞRI ANKETİ**

Aşağıdaki soruları yanıtlarken:

Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızın nasıl olduğunu düşünün,

Yapılan tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam uyup uymadığını belirtin.

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

a. HAYIR- Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum. (0)

b. EVET- Bunları yoğun olarak hissediyorum. (5)

2) Ağrılı bölgede cildinizin normalden farklı bir renk ve görünümü var mı? Bu görünüm benekli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.

a. HAYIR- Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor. (0)

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

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

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

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

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

a. HAYIR- Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor. (0)

b. EVET- Sıklıkla böyle hissediyorum. (2)

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

a. HAYIR- Böyle bir farklılık hissetmiyorum. (0)

b. EVET- Sıklıkla böyle hissediyorum. (1)

## B)DUYU DEĞERLENDİRMESİ

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

a. HAYIR- İki bölgede duyu normal. (0)

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

2) PİN-PRİCK Eşik Değerinde Değişiklik (PPT) : Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23g (mavi) bir iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde hafifçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır. Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his/duygu varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PTT) veya çok ağrılı bir his (düşük PTT), PTT değişmiştir. Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi arttırılır ve inceleme tekrarlanır.

a. HAYIR- İki bölgede de eşit his/ duygu/ algılama. (0)

b. EVET- Ağrılı bölgede PPT farklı his /duygu/ algılama. (3)

PUANLAMA: Toplam puanı elde etmek için, duyu tanımlamalar ve değerlendirmelerin parantez içindeki puanları toplanır.

TOPLAM PUAN (en çok 24) :

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

Eğer toplam puan  $\geq 12$  ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaktadır.



### EK-3: DN-4 NÖROPATİK AĞRI DEĞERLENDİRMESİ

Hasta ile görüşme:

Soru 1: Ağrı aşağıdaki bir veya daha fazla özelliğe sahip mi?

- |                       |      |       |
|-----------------------|------|-------|
| 1. Yanma              | Evet | Hayır |
| 2. Ağrılı soğuk hissi | Evet | Hayır |
| 3. Elektrik çarpması  | Evet | Hayır |

Soru 2: Ağrı, aynı bölgede aşağıdaki yakınmalardan bir veya daha fazlasıyla ilişkili mi?

- |                 |           |       |
|-----------------|-----------|-------|
| 4. Karıncalanma | Evet      | Hayır |
| 5. İğnelenme    | Evet..... | Hayır |
| 6. Hissizlik    | Evet      | Hayır |
| 7. Kaşınma      | Evet      | Hayır |

Hasta muayenesi:

Soru 3: Ağrı fizik muayenenin yapıldığı bir alana lokalize ve aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasını açığa çıkarıyor mu?

- |                         |      |       |
|-------------------------|------|-------|
| 8. Dokunma hipoestezisi | Evet | Hayır |
| 9. İğne hipestezisi     | Evet | Hayır |

Soru 4: Ağrılı bölgede ağrıya neden olabiliyor veya arttırabiliyor mu?

- |               |      |       |
|---------------|------|-------|
| 10. Fırçalama | Evet | Hayır |
|---------------|------|-------|

#### EK-4: FİBROMİYALJİ ETKİ ANKETİ (FIQ)

Soru 1. Geçtiğimiz hafta içinde aşağıdaki aktiviteleri ne sıklıkta gerçekleştirebildiğinizi belirtin. Bu aktivitelerden normal zamanlarda da yapmadıklarınız için yapmam şikkını işaretleyin.

	Her zaman	Sık sık	Nadiren	Hiç Yapmam
	0	1	2	3
Alışveriş yapmak				
Yemek yapmak				
Elde bulaşık yıkamak				
Makineyle halı süpürmek				
Yatak toplamak				
Orta mesafe yürümek				
Misafirlğe gitmek				
Bahçe işi yapmak				
Araba sürmek				
Merdiven çıkmak				
Çamaşır makinesinde çamaşır yıkamak				

Soru 2. Geçtiğimiz haftanın kaç günü kendiniz iyi hissettiniz? (0-7 gün arası işaretleyin)

0 1 2 3 4 5 6 7

Soru 3. Fibromiyalji rahatsızlığı yüzünden geçtiğimiz hafta kaç gün işlerinizden uzak kaldınız (ev işleri dahil) ?

0 1 2 3 4 5 6 7

Soru 4. Aşağıdaki her soruyu geçtiğimiz hafta yaşadıklarınıza ve hissettiklerinize göre cevaplayın.

A. Çalışmalarınızı (ağır işler dahil) ağır ve diğer fibromiyalji şikayetleriniz ne ölçüde etkiledi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç etkilemedi

Çok etkiledi

B. Ağrınız ne derecede şiddetliydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ağrı olmadı

Çok şiddetliydi

C. Ne kadar yorgundunuz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yorgun değilim

Çok yorgunum

D. Sabah kalktığınızda kendinizi nasıl hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

İyi dinlenmiş uyandım

Çok yorgun uyandım

E. Sabah sertliğiniz ne kadar şiddetliydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç olmadı

Çok şiddetliydi

F. Sinirliliğiniz ya da anksiyeteniz ne düzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç olmadı

Çok gergindim

G. Depresyonunuz veya moral bozukluğunuz ne düzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç olmadı

Çok fazlaydı