



T.C.

YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU KADIN HASTALARDA
HİPERMOBİLİTE VE YAŞAM KALİTESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif ŞİMŞEK

Ankara, 2017

T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

FİBROMİYALJİ SENDROMLU KADIN HASTALARDA
HİPERMOBİLİTE VE YAŞAM KALİTESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif ŞİMŞEK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU

Ankara, 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilimsel ve manevi desteğini gördüğüm ve bu tez çalışmasının oluşturulmasında büyük katkıları bulunan değerli hocam Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU'na saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimci, yönetici kişiliği ve güler yüzü ile her zaman desteğini hissettiren Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Selami AKKUŞ'a, klinik bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yetişmemde büyük emeği olan, mesleki ve insani değerlerini her zaman örnek alacağım hocalarım Prof. Dr. Nebahat SEZER ve Prof. Dr. Lale AKTEKİN'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında değerli yardım ve desteklerini esirgemeyen Doç.Dr. Berat Meryem ALKAN'a ve Yrd. Doç. Dr. Fatma Gülçin URAL'a en içten şekilde teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım, pek çok şey paylaştığım Dr. Ayşe Gülşen UYAR ve Dr. Songül KESKİN'e ve aynı çalışma ortamında olmaktan mutluluk duyduğum başta Dr. Ezgi AYDIN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde her aşamada en büyük paya sahip olan, destek, ilgi ve sevgilerini benden esirgemeyen ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, çok sevdiğim anneme ve babama teşekkür ederim.

Dr. Elif ŞİMŞEK

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-------------|
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET..... | vi |
| ABSTRACT..... | vii |
| KISALTMALAR | viii |
| TABLolar DİZİNİ | x |
| RESİMLER DİZİNİ | xi |
| I. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| II. GENEL BİLGİLER..... | 2 |
| 1. FİBRomİYALJİ SENDROMU | 2 |
| 1.1. Tanım..... | 2 |
| 1.2. Tarihçe | 2 |
| 1.3. Epidemiyoloji | 3 |
| 1.4. Etyopatogenez | 4 |
| 1.5. Klinik Belirtiler | 6 |
| 1.6. Tanı..... | 7 |
| 1.7. Fizik Muayene Bulguları..... | 7 |
| 1.8. Laboratuvar İncelemeleri Ve Görüntüleme Yöntemleri..... | 8 |
| 1.9. Sınıflama-Tanı Kriterleri | 10 |
| 1.10. Ayırıcı Tanı | 15 |
| 1.11. Tedavi | 20 |
| 2. HİPERMOBİLİTE..... | 28 |
| 2.1. Epidemiyoloji | 28 |
| 2.2. Etyopatogenez | 29 |
| 2.3. Klinik..... | 30 |
| 2.4. Tanı..... | 34 |
| 2.5. Ayırıcı Tanı | 37 |
| 2.6. Tedavi | 39 |
| III. MATERYAL- METOT | 41 |

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| V. TARTIŞMA VE SONUÇ | 51 |
| KAYNAKLAR | 56 |
| EK | 70 |



ÖZET

Giriş ve Amaç: Fibromiyalji Sendromu(FMS), nedeni tam bilinmeyen, kronik yaygın ağrı, yorgunluk, uyku bozuklukları, kognitif disfonksiyon gibi birçok semptomla karakterize kompleks bir hastalıktır. Hipermobilitate, eklemlerin artmış hareket açıklığı ile karakterizedir ve kronik ağrı etyolojisinde önemli rol oynar. Bu çalışma ile fibromiyalji sendromlu hastalarda ve sağlıklı kontrollerde hipermobilitate sıklığını belirlemek, hipermobilitenin fibromiyaljili hastalarda yaşam kalitesine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışma grubumuzu Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, 18-60 yaş aralığında fibromiyalji tanısı alan 50 gönüllü kadın hasta ve 50 sağlıklı kadın kontrol oluşturdu. Fibromiyalji tanısı American Collage of Rheumatology (ACR) 1990 ve 2010 sınıflama kriterlerine göre konuldu. Hastalar hipermobilitate için Beighton skoru; yaşam kalitesi için Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) ile değerlendirildi.

Bulgular: İki grup arasında yaş ve BMI (Body Mass Index) skorları arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların %16'sında FMS'ye eşlik eden hipermobilitate bulundu. Fibromiyalji grubunun FEA skorları kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Fibromiyalji ve kontrol gruplarında hipermobilitate oranları arasında anlamlı fark yoktu. FEA skoru hassas nokta sayısı, semptom şiddeti skalası ve VAS (Vizüel Analog Skala) istirahat ile pozitif koreleydi. Tüm grupta Beighton skoru yaş ile negatif koreleydi. Fibromiyalji hastalarında hipermobilitate olan ve olmayan hastaların yaşam kalitesi skorları arasında anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Fibromiyaljili hastalar ile sağlıklı kontroller arasında hipermobilitate oranları benzerdi. Hipermobilitate ile fibromiyalji arasında bir ilişki saptanmamış olup, fibromiyalji hastalarında hipermobilitenin yaşam kalitesine anlamlı bir etkisi bulunamamıştır.

ABSTRACT

Objectives: Fibromyalgia syndrome is a complex disease with an unknown etiology, that is characterized by many symptoms such as chronic pain, fatigue, sleep disturbances, cognitive dysfunction. Hypermobility is characterized by increased range of motion of the joints and plays an important role in chronic pain etiology. This study aimed to determine the frequency of hypermobility in patients with fibromyalgia syndrome and healthy control group and to investigate the effect of hypermobility on the quality of life in fibromyalgia patients.

Materials And Methods: Our research group consisted of fifty female patients with fibromyalgia syndrome and fifty healthy female control subjects, between ages 18-60. Subjects were picked from voluntary patients applied to the Ankara Atatürk Training and Research Hospital Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic. The diagnosis of fibromyalgia was made according to the American Collage of Rheumatology (ACR) classification criteria of 1990 and 2010. Beighton hypermobility scoring and Fibromyalgia Impact Questionnaire for quality of life (FIQ) were used to evaluate hypermobility and quality of life of the subjects respectively.

Results: Age and BMI (Body Mass Index) scores were not significantly different between the two groups. 16% of the FMS patients had coexisting hypermobility. The FIQ scores of the fibromyalgia group were significantly higher than the control group. There was no significant difference in hypermobility rates between fibromyalgia and control groups. The FIQ score was positively correlated with the number of tender points, symptom severity scale, and VAS (Visual Analogue Scale) resting. In all groups, Beighton score was negatively correlated with age. There was no significant difference between the quality of life scores of fibromyalgia patients with hypermobility and fibromyalgia patients without hypermobility

Conclusions: Hypermobility rates were similar between fibromyalgia patients and healthy controls. There was no relationship between hypermobility and fibromyalgia, and there was no significant effect of hypermobility on quality of life in patients with fibromyalgia.

KISALTMALAR

FMS: Fibromiyalji Sendromu

ACR: American Collage of Rheumatology

ESR: Eritrosit Sedimentation Rate

CRP: C- Reaktif Protein

RF: Romatoid Faktör

ANA: Anti- Nükleer Antikor

ACA: Antikardiyolipin Antikorlar

NMDA: N-methyl-D-aspartate

EEG: Elektroensefalografi

TKS: Tam Kan Sayımı

CK: Kreatinin Kinaz

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

CRH: Kortikotropin Releasing Hormon

FIQ : Fibromyalgia Impact Questionnaire

FEA: Fibromiyalji Etki Anketi

TSA: Trisiklik antidepresanlar

OI: Osteogenesis Imperfecta

MFS: Marfan Sendromu

EDS: Ehler Danlos Sendromu

BEHS: Benign Eklem Hiper mobilite Sendromu

SSS: Santral Sinir Sistemi

DM: Diabetes Mellitus

MM: Multip Myeloma

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

KTS: Karpal Tünel Sendromu

PNP: Polinöropati

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

APS: American Pain Society

EULAR: European League Against Rheumatism

AWMF: Association of the Scientific Medical Societies in Germany

VAS: Vizüel Analog Skala



TABLolar DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1. Fibromiyalji ACR 1990 Sınıflama Kriterleri . | 10 |
| Tablo 2. Fibromiyalji ACR 2010 Tanı Kriterleri | 12 |
| Tablo 3. 2013 Fibromiyalji Alternatif Tanı Kriterleri | 14 |
| Tablo 4. Fibromiyalji Sendromunun Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gereken Hastalıklar | 19 |
| Tablo 5. Benign Eklem Hiper mobilite Sendromu'nda Görülen Semptomlar | 31 |
| Tablo 6. Benign Eklem Hiper mobilite Sendromu(BEHS) ile Birlikte Görülebilen Kas-İskelet Sistem Bulguları. | 31 |
| Tablo 7. BEHS ile Birlikte Görülebilen Hastalıklar. | 33 |
| Tablo 8. Beighton Kriterleri | 35 |
| Tablo 9. Brighton Kriterleri. | 36 |
| Tablo 10. Hiper mobilite Anketi | 37 |
| Tablo 11. Fibromiyalji Sendromlu kadın hastaların demografik, klinik, yaşam kalitesi ile ilgili verileri | 45 |
| Tablo 12. Kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri | 46 |
| Tablo 13. Hasta-kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması | 47 |
| Tablo 14. Hasta-kontrol grubunda FEA skoru, hiper mobilite ve Beighton skorlarının karşılaştırılması | 48 |
| Tablo 15. FMS'li hastalarda hiper mobil olan ve olmayanlarda demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması | 49 |
| Tablo 16. Hastalarda FEA ve Beighton skorlarının demografik ve klinik özelliklerle korelasyonu | 50 |

RESİMLER DİZİNİ

| | |
|--|-----------|
| Resim 1. Deri Laksisite Testi..... | 33 |
| Resim 2. Beighton skorunda bakılan manevralar | 35 |



I. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji Sendromu(FMS) kronik yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, multipl somatik ve bilişsel problemlerle karakterize klinik bir sendromdur. Prevalansı kullanılan tanı kriterlerine göre %2-8 arasında belirtilmiştir. FMS'nin etyolojisi bilinmemekte ve patofizyolojisi tam olarak açıklanamamaktadır (1) (2).

Hipermobilite , sinoyal eklemlerin artmış hareket açıklığı ile karakterizedir (3). Hipermobilite; Marfan Sendromu(MFS), Ehler Danlos Sendromu (EDS), Benign Eklem Hipermobilite Sendromu (BEHS) gibi kalıtsal bağ dokusu hastalıklarına, bazı metabolik ve genetik hastalıklara eşlik edebildiği gibi, sıklıkla izole bir klinik durum olarak da ortaya çıkabilir (4) (5).

Çalışmalarda genel popülasyonda yetişkinlerdeki hipermobilite prevalansı %3-%22 arasında değişmektedir (6) (7). Eklem instabilitesi ve aşırı kullanım lezyonlarına bağlı olarak eklem ve omurga ağrıları görülebilir. Hipermobilite kronik ağrının major nedenlerinden biri olarak bilinmektedir (8).

FMS ve Hipermobilite' nin, kronik ağrı etyolojisinde önemli bir yeri vardır. Her iki klinik antite de toplumda yaygın görülmesine karşın, hipermobilite konusu ihmal edilebilmekte, hastalar yanlış tanı ve tedavilere maruz kalabilmektedir.

Fibromiyalji ve hipermobilite arasındaki ilişkiyi gösteren çeşitli çalışmalar vardır (9) (10) (11).

Bu çalışma ile fibromiyalji sendromlu hastalarda ve sağlıklı kontrollerde hipermobilite sıklığını belirlemek ve hipermobilitenin fibromiyaljili hastalarda yaşam kalitesine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Fibromiyalji sendromunun hipermobilite ile birlikte görülmesi bu hasta grubundaki yaşam kalitesini etkileyebilir. Bu ilişkinin bilinmesi, bu hastalıklara yaklaşım açısından yol gösterici olabilir.

II. GENEL BİLGİLER

1. FİBROMİYALJİ SENDROMU

1.1. TANIM

Fibromiyalji Sendromu, kronik yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, multipl somatik ve bilişsel semptomlarla karakterize klinik bir sendromdur (1).

1.2. TARİHÇE

Fibromiyalji ilk olarak 19. yüzyılda tanımlanmaya başlanmıştır. İlk olarak, bu hastalığın romatizmal bir durum ve kasta ağrılı noktalarla beraber olduğu Frieriep tarafından 1843'te tarif edilmiştir. 1904'te Sir William Gowers, kas ağrıları ve kas romatizmalarının fibröz dokudaki inflamasyondan kaynaklandığını ileri sürmüştü ve fibrozit terimini kullanmıştır. Smythe 1972'de ağrı ve hassas nokta tanımını yapmış ve modern Fibromiyalji tanımının önünü açmıştır. 1976 yılında Kahler Hench fibrozit teriminin yanlış kullanıldığını, hastalıkta inflamatuvar bir süreç bulunmadığını, bu nedenle fibrozit terimi yerine fibröz doku(fibro-) ve kasta (miyo-) ağrı(-algia) anlamına gelen fibromiyalji teriminin daha doğru olacağını vurgulamıştır. 1981 yılında ilk kontrollü klinik çalışma Yunus tarafından yayınlanmış ve sonrasında 1990 American Collage of Rheumatology (ACR) klasifikasyon kriterlerinin yayınlanmasına öncülük etmiştir (12).

1990 yılında ise Wolfe'un önderliğinde, ACR çok merkezli kriter komitesi tarafından yaygın ağrı ve 18 hassas noktanın tanımlandığı sınıflama kriterleri belirlenmiştir (13) (Tablo 1). 1990'lı yıllarda Fibromiyalji Sendromu(FMS)'nin etyopatogenezinde santral sensitizasyonla giden mekanizmalarla ilgili hipotezler geliştirilmeye başlanmış, 2000'lerde araştırmacılar FMS'yi periferik patoloji temelinde açıklamaya çalışmaktan vazgeçmişler ve temel sorunun santral sinir sistemi sensitizasyonu ile ilgili olduğu görüşünde birleşmişlerdir (12) (14).

2010 yılında ACR tarafından 1990 kriterlerinden farklı olarak hastalığın yorgunluk, uyku, bilişsel ve somatik problemlerini de içeren yeni kriterler yayınlanmıştır (15) (Tablo 2).

2011 yılına gelindiğinde hastaların kendi bildirimleri ile değerlendirildiği modifiye 2010 ACR kriterleri yayınlanmıştır. Burada ek olarak hastaların son 6 aydır olan baş ağrısı, karın ağrısı- kramp, depresyon ciddiyeti değerlendirilir. Bu kriterler anket veya klinik çalışmalarda kullanılmakla birlikte klinik tanı için kullanılmazlar (16).

2013'te ağrı açısından daha fazla alanın sorgulandığı ve hastaların semptomlarının daha geniş bir aralıkta derecelendirildiği ACR alternatif tanı kriterleri yayınlanmıştır (17) (Tablo 3). Semptomları ve ağrılı bölgeleri en az 3 aydır bulunan, ağrı bölge skoru ≥ 17 olan, semptom etki anket skoru ≥ 21 olan hastalar FMS olarak değerlendirilir. Modifiye 2010 kriterlerine ek olarak çevresel hassasiyet, dokunmaya duyarlılık ve tutukluk da sorgulanmaktadır. Yapılan çalışmada Modifiye 2010 kriterlerinin sensitivitesi %83.5, spesifitesi %67.2 iken; 2013 alternatif tanı kriterlerinin sensitivitesi %80.7 spesifitesi %79.6 olarak bulunmuştur (17).

1.3. EPİDEMIYOLOJİ

Prevalansı kullanılan tanı kriterlerine göre %2-8 arasında değişmektedir (2). 1990 ACR kriterlerine göre yapılan çalışmada kadınlarda %3-5, erkeklerde %0.5-1.6 sıklığında görülmektedir. Erkeklerde daha az görülmesi hassas noktaların erkeklerde daha az olması ve aslında mevcut olandan daha az tanı konmasına bağlanmaktadır (18).

Türkiye'de 20-64 yaş grubunda 1930 kadın üzerinde yapılan bir tarama çalışması sonucunda FMS prevalansı %3.6 bulunmuştur (27). Prevalans yaşla artmaktadır. En dramatik artış 5-6. dekat arasındadır ve bu yaş grubunda görülme sıklığı %7.5-10'dur (19).

1990, 2010 ve modifiye 2010 kriterleri karşılaştırılarak yapılan bir çalışmada FMS prevalansı sırasıyla %1.7, %1.2, %5.4 olarak, kadın/erkek oranı sırasıyla 13.7, 4.8, 2.3 olarak bulunmuştur (20).

Yapılan çalışmalar FMS prevalansının yaşla birlikte arttığını, en sık 40-60 yaş arasında görüldüğünü ve 50-79 yaş arasında %7.5-10'lara kadar yükseldiğini göstermektedir (21) (22). Prevalansı 70 yaşına kadar artıp sonrasında hafifçe düşme göstermektedir (18).

Genel polikliniklere başvuran hastaların %5-6'sı, romatoloji polikliniklerine başvuranların ise %10-20'si FMS'li hastalardan oluştuğu tespit edilmiştir (23).

2016 yılında yapılan bir sistematik derlemeye göre prevalansı genel toplumda %0.2- 6.6, kadınlarda %2.4- 6.8 olarak belirtilmiştir (24).

1.4. ETYOPATOGENEZ

Fibromiyaljinin etyolojisi bilinmemekte ve patofizyolojisi tam olarak açıklanamamaktadır. Psikolojik stres, cerrahi operasyon, trafik kazası gibi fiziksel stres, Lyme hastalığı, Epstein Barr Virüs, parvovirüs gibi enfeksiyonların hastalığı tetiklediği öne sürülmüştür (25).

Bu sendromda nöroendokrin ve otonom disfonksiyonun patogeneizde rol aldığı ve genetik olarak predispoze kişilerin çevresel, fiziksel, psikolojik streslere maruz kalmaları ile FMS geliştiği düşünülmektedir (26) (27).

FMS'li hastalarda ağrıya karşı duyarlılığın artması Santral Sinir Sistemi (SSS)'deki değişikliklere ve santral sensitizasyona bağlanmaktadır (28). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile fibromiyaljili olgularda somatosensoriyel primer ve sekonder korteks, insula, putamen ve serebellum gibi alanlarda artmış yanıt bulunmuştur (29).

Hastalar düşük seviyede basınç, sıcak gibi normalde ağrı oluşturmayan uyarınları ağrılı olarak algılar. İnen analjezik aktivitede azalma hastaların yaygın ağrı hissetmesinde en önemli sebeptir. Beyinden medulla spinalise kadar uzanan ve arka kökten giren periferel ağrılı uyarınlı kontrol eden bu yolak anterior singulat korteks, amigdala ve frontopolar korteksten başlamaktadır (25).

Yapılan çalışmalarda opioid reseptörlerinin periferde arttığı, beyinde azaldığı, substans-P'nin BOS' ta arttığı bulunmuştur (30) (31). Sağ posterior insulada GABA seviyesi artmış, sağ anterior insulada GABA seviyesi düşmüştür. Bu durum düşük

ađrı eřiđiyle iliřkilendirilmiřtir (32). İnositol dūzeyi sađ amigdala ve talamusta yūksək oranda bulunmaktadır ve daha fazla ađrı, yorgunluk ve depresif semptomlara neden olmaktadır (33).

Çalışmalarda uyku bozukluğunun prevalansı %70-99 arasında bildirilmektedir (34) (35) (36). Uyku problemleri ve kas-iskelet ağrıları arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamakla beraber, uyku kalitesindeki azalmanın ağrı hassasiyetini arttırdığı bilinmektedir (37). Hastalar genellikle uykuya dalmakta sorun yaşadıklarından ve sık sık uyanarak uykularının bōlūndūđunden yakınrlar. Bu durum hastaların sabahları dinlenmemiş olarak uyanmalarına neden olur. FMS'li hastaların elektroensefalografilerinde (EEG), uyku sırasında anormal paternlerin olduğu ilk kez Moldofsky ve ark. tarafından gōsterilmiřtir (38). Normalde uykunun non-REM denilen 4. periyodunda, saniyede 1-2 dalganın gōrūlmesi gerekmektedir. FMS'li hastalarda ise bu dōnemin, saniyede 10-12 dalgalık bir alfa dalga akımıyla bōlūndūđu saptanmıştır. Bu anormal patern alfa EEG non-REM anomalisi olarak isimlendirilir ve gōreceli olarak hızlı alfa dalgalarının daha yavaş olan delta dalgaları üzerine sūperpoze olması ile karakterizedir. FMS'ye eşlik eden uyku bozukluğuna alfa-delta uykusu denir (38) (39).

FMS bir çok stres formu ile bađlantılıdır ve bu nedenle vūcudun strese reaksiyonunda önemli bir yol olan hipotalamik-pitūiter-adrenal (HPA) aks aktivitesindeki deđiřiklikler arařtırılmıř ve bu aksta sorunlar olduđu gōzlenmiřtir (40). Çeřitli çalıřmalar; bozulmuř sirkadyen ritimle ilgili olarak, özellikle akřamları yūkselmiř kortizol dūzeylerini gōstermiřtir (41). Bu hastalarda CRH (kortikotropin releasing hormon)'nın kronik hiposekresyonunun bir sonucu olarak, hem bazalde hem de strese cevap olarak yūksək ACTH (Adrenokortikotropik hormon) hormon dūzeyleri gōsterilmiřtir (42). Bu deđiřiklikler muhtemelen FMS'de gōzlenen dūřük serotonin seviyeleri ile iliřkilidir çūnkū seratonerjik lifler HPA aks fonksiyonunu dūzenlerler (43).

Fibromiyaljide ailesel bir yatkınlık olduđunu destekleyen çalıřmalar vardır. FMS ve RA olan hastaların yakınlarını inceleyen çalıřmalar FMS'nin aynı ailede gōrūlme olasılıđının daha yūksək olduđunu gōstermiřtir (44). Genetik faktōrlerin rolū olduđu aile, ikiz ve molekūler genetik çalıřmaları ile gōsterilmiřtir. FMS hastalarının birinci derece yakınlarında da ađrı eřiđinin dūřük olduđu gōzlenmiřtir

(45). FMS olanların birinci derece yakınlarında hastalık 8 kat daha fazla görülmektedir. Çeşitli genler sorumlu olsa da direk FMS ile ilişkili gen bulunamamıştır. COMT polimorfizmi FMS' de ağrı ve depresyondan sorumlu tutulmuştur (46) (47).

Fibromiyalji gelişimine psikiyatrik sorunlar da etki ediyor gibi görülmektedir. Psikiyatrik durumların prevalansı, fibromiyaljik hastalarda diğer romatolojik hastalıklardan daha yüksektir (48). İlişkili olduğu en yaygın bozukluklar anksiyete, somatizasyon, distimi, panik bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu ve genel depresyondur (49) (50). Depresyon fibromiyalji ile diğer kas iskelet sistemi hastalıklarına göre daha sık birliktelik gösterir ve seratonin sistemindeki disfonksiyon rol oynayabilir (51).

1.5. KLİNİK BELİRTİLER

FMS'nin en belirgin semptomu olan ağrı genellikle simetriktir. Tek lokalizasyonda, çoğunlukla da boyun ve omuzlarda başlar ve sonrasında tüm vücuda yayılır. Hissedilen ağrı yanıcı, yakıcı, keskin, zonklayıcı, derinden gelen, karıncalanma tarzında veya bunların kombinasyonu şeklinde tarif edilebilir (52).

Bazı FMS'li hastalar vücutlarının her tarafının ağrıdığını ifade ederken, diğer bazı hastalar ise vücutlarının farklı birçok bölgesindeki ağrıdan yakınabilirler. Hastaların büyük bir kısmı kas ağrısı ifade etmelerine karşın, bazı hastalar eklemlerini işaret ederler. Ağrı şiddeti günler ve haftalar içinde değişkenlik gösterir, bazı hastalarda ağrı, sabah ve akşamları artmaktadır. Ağrı mevsimsel değişiklikler, uzun süreli inaktivite, ağır egzersiz, uyku bozukluğu, enfeksiyon,soğuk ve stres ile artabilir (53).

Yorgunluk FMS'de ön planda görülen bir klinik semptomdur (54). Yorgunluk fiziksel aktivite ile artar ve günlük yaşam aktivitelerinde önemli derecede işlev kaybına neden olur (13). Hastaların doktora en sık başvuru sebepleri arasındadır. Orta veya yüksek şiddetli yorgunluk FMS'li hastaların yaklaşık %75-90'ında görülmektedir (55). Sabah yorgunluğu uyku kalitesinin en önemli göstergelerindedir. Mevsim dönümlerinde daha belirgindir. Hastalar yataklarından kalkamadıklarını ve dayak yemiş gibi kalktıklarını ifade ederler (56).

FMS'li hastalar sıklıkla uyku bozukluğundan yakınır (57) (58). En sık görülen uyku bozukluğu uykuyu başlatmakta ya da idame ettirmekte güçlükten ziyade gün içerisinde fonksiyon kaybına neden olan dinlendirici olmayan uykudur (59) (60). Kronik ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk ve kognitif disfonksiyonun birbiri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Genellikle sabah görülen tutukluk FMS'de yaygındır. Yalnız ellerde değil tüm vücutta hissedilir (61). Bennet ve ark'nın 2569 fibromiyalji hastası ile yaptığı bir taramada ise ilk dört semptom arasında sayılmış ve en az ağrı ve uyku bozukluğu kadar hayat kalitesini etkilediği belirtilmiştir (62).

FMS'ye en sık eşlik eden semptomlar yorgunluk, uyku bozukluğu ve sabah tutukluğudur. Değişik oranlarda görülen diğer semptomlar; baş ağrısı, irritabl barsak sendromu, subjektif şişlik hissi, dermatomal olmayan parestezi, psikolojik bozukluklar, dismenore, sık idrara çıkma, göğüs ağrısı, çene ağrısı, karın ağrısı, raynaud fenomeni, sicca semptomları, deride hiperaljezi, retiküler deri renk değişikliği, hipermobilité sendromu, huzursuz bacak sendromu, mitral valv prolapsusu ve belirgin fonksiyonel yetersizliktir (63). Fibromiyalji sendromlu hastalarda depresyon ve anksiyete bozukluk görülme sıklığı artmıştır (64).

1.6. TANI

Fibromiyalji Sendromu tanısı hastalığın klinik özelliklerine göre konur. Tanıda öykü ve fizik muayene temel köşe taşlarıdır. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri diğer olası hastalıkların dışlanmasında kullanılır (65) (66).

1990 yılından bu yana tüm dünyada tanı için ACR kriterleri kullanılmaktadır.

Fibromiyalji ile beraber ko-morbid durumların bulunabileceği ve başka bir hastalık bulunmasının fibromiyalji tanısını dışlamayacağı da göz önünde bulundurulmalıdır (67).

1.7. FİZİK MUAYENE BULGULARI

FMS'li hastalarda fizik muayenede eklemlerde şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hareketlerde kısıtlanma yoktur. Hastalarda çok belirgin bir yorgunluk, bitkinlik

olmasına karşın, kas gücü normaldir. Yine parestezi görülmesine rağmen nörolojik muayene normaldir (68).

FMS’de en tipik fizik muayene bulgusu; digital palpasyonla saptanan multipl hassas noktalar (Tablo 1). Ağrı eşliğinin düşmesi ile beraber yaygın ağrının ortaya konulabilmesi için hassas nokta tanımı ortaya konmuştur. Klinik olarak her ne kadar 2010 ve 2011 ACR tanı kriterlerine hassas nokta muayenesi dahil olmasa da Kanada ve İsrail rehberlerinde hassas nokta muayenesinin yapılmasının yararlı olduğu bildirilmiştir (69) (70).

Hassas noktalar; FMS hastalarının vücutlarında bası uygulandığında ağrı oluşturulabilen bölgeleri ifade etmektedir. Bu noktalara uygulanan sıkı palpasyon FMS hastalarında ağrı oluştururken, diğer tip kronik ağrılı hastalarda ağrı oluşturmamaktadır. Bu noktalar genellikle kasta veya kas-tendon birleşme yerinde bulunmaktadır. FMS’li hastada bir bölgenin pozitif hassas nokta olarak tanımlanabilmesi için, o noktaya 4 kg’lık bir basınçla bastırıldığında hastanın ağrı hissetmesi gereklidir (71) (72). Parmak palpasyonu esnasında pratik olarak muayene eden kişinin tırnak yatağının beyazlaşması yaklaşık 4 kg’lık basınç uygulandığı anlamına gelir (73). Muayene sırasında zaman zaman ağrılı noktaların sırasını değiştirerek ağrı oluşturmeyen kontrol noktaları (ön kolun dorsal distal 1/3’lük kısmı, ayak dorsal 3. metatarsal bölge, el baş parmağının tırnağı ve alnın ortası) da kontrol edilmelidir (72) (13).

1.8. LABORATUAR İNCELEMELERİ VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

FMS’de tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, biyokimya profili (kas enzimleri dahil), tiroid fonksiyon testleri ve romatoid faktör gibi rutin biyokimyasal testler, histolojik, elektromiyografik ve konvansiyonel radyolojik çalışmalar genel olarak normaldir. FMS’de spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Bu nedenle laboratuvar ve radyolojik araştırmalar FMS tanısında çok yol gösterici olmayıp, primer olarak diğer hastalıkların ayırıcı tanısına yardımcı olmaktadır (74).

İlk değerlendirmede anemi, hipotiroidi, diabetes mellitus (DM), inflamatuvar artritler, sistemik enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, multipl myelom (MM) ve lösemi gibi malignitelerin ayırıcı tanısının yapılabilmesi için tam kan sayımı (TKS),

eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), Tiroid Stimulan Hormon (TSH) düzeyi, açlık glukozu, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi standart biyokimyasal testler mutlaka istenmelidir. Kas tutulumu gösteren inflamatuvar ve metabolik nedenlerin dışlanması açısından kreatin kinaz (CK) gibi kas enzimleri, kas krampları ve uyuşmanın eşlik ettiği durumlarda ise magnezyum (Mg), Ca ve B12 vitamin düzeyleri istenebilir (75).

Sistemik konnektif doku kliniği yoksa romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikora (ANA) bakılmamalı, ancak gözle görülür inflamasyon varlığında romatolojik hastalıklara spesifik parametrelere bakılmalı ve Lyme hastalığı araştırması yapılmalıdır. ANA, FMS'li hastaların %10'unda pozitif olsa da, yaş, cinsiyet ve ırk eşitlenmiş sağlıklı kontrollerde de benzer sıklıkta pozitif olabilmektedir. Sağlıklı kontrollerle yapılan diğer çalışmalarda Anti ds-DNA, ENA, proinflamatuvar sitokinler, antikardiolipin Ig G ve M sonuçları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (74) (76) (77) (78).

Malignite şüphesi varsa protein elektroforezi ve mikroskopik değerlendirme yapılabilir (76).

Eşlik eden artrit, diskopati gibi bir durum yoksa veya başka bir hastalık düşünülüyorsa radyografik incelemeler, BT, MR ve sintigrafik yöntemlere gerek yoktur. FMS'de ağrılı bölgelerin radyolojik incelemelerinde herhangi bir patolojiye rastlanmamaktadır. Geçmeyen ve şüphe uyandıran kardiyolojik şikayetlerin değerlendirilmesinde ileri yöntemler olarak elektrokardiyografi (EKG), holter monitorizasyonu, miyopati ve tuzak nöropatileri tespit edebilmek için EMG ve primer uyku bozukluklarından şüphe edilen durumlarda ise uyku çalışmaları yapılabilmektedir. İnflamatuvar veya metabolik miyopati düşündüren klinik bulgu olmadıkça biyopsiye gerek yoktur. Uykuda çekilen EEG'de görülen patolojik bulgu ve nöroendokrin testler şu anda tanısal test olarak kullanılmamaktadır (79).

1.9. SINIFLAMA-TANI KRİTERLERİ

Tablo 1. Fibromiyalji ACR 1990 Sınıflama Kriterleri (13).

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

Dijital palpasyon yaklaşık 4 kg ile yapılmalıdır. Bir noktanın ağırlı sayılması için hasta palpasyonunun ağırlı olduğunu söylemelidir. 'Hassas' ifadesi ağırlı olarak kabul edilmez (13).

Her iki kritere uyan hastalar fibromiyalji olarak kabul edilir. İkinci bir klinik bozukluğun varlığı fibromiyalji tanısını ekarte ettirmez (13).

Bu kriterlerin FMS tanısında oldukça yüksek duyarlılık (%88.4) ve özgüllükleri (%81.1) olduğu tespit edilmiştir (80).

Hassas nokta muayenesi sırasında hastaya verilecek bilgi, bu noktalara uygulanacak basıncın şiddeti ve süresi standardize edilmemiştir ve "hassasiyet"

terimi yeterli bir şekilde tanımlanmamıştır. Ayrıca, ACR kriterleri sendroma eşlik eden yorgunluk, uyku bozukluğu, bilişsel ve ruhsal bozuklukları dikkate almamaktadır. Bu tanı kriterlerinin gereğinden sık ya da az tanı konulmasına sebep olması, ağrı dışındaki semptomların göz önünde bulundurulmaması ve hassas nokta muayenesinin klinikte kullanımının zorluğu yeni kriterlerin gerekliliğini ortaya koymuştur (81). Bu sebeple 2010 yılında ACR klinik uygulamada alternatif metod olabilecek, hassas noktaların olmadığı ve semptom şiddeti ölçeğini içeren yeni kriterler yayınlamıştır (15). Bu yeni tanı kriterlerinde en temel özellik, hastanın yakınmalarının şiddeti ve vücudun belirli bölgelerindeki ağrının ayrıntılı sorgulanmasıdır. Wolfe ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada ACR 2010 tanı kriterleri, sadece ACR 1990 sınıflandırma kriterleri temel alındığında vakaların % 88.1'ini, ACR 1990 kriterleri ve klinisyen görüşünün her ikisi de temel alındığında ise % 82.6'sını doğru şekilde tanımlamıştır. Bu yeni tanı kriterlerinde hassas nokta muayenesine gerek duyulmamaktadır. Semptom şiddet skalası ise şu anda veya daha önceden fibromiyalji tanısı alan veya kriterlerin uygulanamadığı hastalarda, hastaların semptomlarının şiddetinin değerlendirilmesini sağlamaktadır (15).

Tablo 2. Fibromiyalji ACR 2010 Tanı Kriterleri (15)

1) Yaygın ağrı indeksi (Widespread pain index-WPI):

Hastanın geçen haftaki ağrısının, aşağıdaki bölgeler dikkate alınarak kaç bölgede olduğunun skorlanması(0-19 arasında)

| | | | | |
|----------|-------------|-----------|-----------|-------|
| Sağ çene | Sağ üst kol | Sağ kalça | Sağ bacak | Karın |
| Sol çene | Sol üst kol | Sol kalça | Sol bacak | Sırt |
| Sağ omuz | Sağ ön kol | Sağ uyluk | Boyun | Bel |
| Sol omuz | Sol ön kol | Sol uyluk | Göğüs | |

2) Semptom şiddeti ölçeği (Symptom severity scale-SSS):

- Yorgunluk
- Düşünme veya hatırlama ile ilgili sıkıntı
- Dinlenmeden uyanma

A) Bu 3 yakınmanın her birinin son 1 haftaki şiddetinin aşağıdaki skala kullanılarak skorlanması

0 hiç sorun olmadı

1 hafif derecede sorun, genellikle hafif veya aralıklı

2 orta önemli derecede sorun, sıklıkla mevcut ve/veya orta derecede **3 ciddi** yaygın, sürekli, yaşamımı etkileyecek derecede bir sorun

B) Sahip olunan somatik semptomların* puanlanması

0 hiç semptom yok

1 birkaç semptom var

2 semptomların yarısı/yarıya yakını mevcut

3 semptomların çoğu mevcut

***Somatik semptomlar:** Kas ağrısı, huzursuz barsak sendromu, yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karın ağrısı/krampı, hissizlik/uyuşma, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, kabızlık, mide ağrısı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, güneşe hassasiyet, duyma problemi, çabuk morarma, saç dökülmesi, bulanık görme, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, raynaud fenomeni, kulak çınlaması, kusma, mide yanması, ağız ülserleri, tat almada değişiklik/kayıp, nöbet, nefes darlığı, iştah kaybı, döküntü, sık idrara çıkma, mesane spazmları, idrar yaparken ağrı, ürtiker

Semptom şiddeti ölçeği (SSS) skoru: Yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, dinlenmeden uyanma semptom şiddeti skorlarının sahip olunan somatik yakınma skoruyla toplamı.

[A + B (a+b+c)] (0-12 arasında puanlama)

Fibromiyalji tanısı için hasta aşağıdaki 3 kriteri karşılamalıdır:

- Yaygın ağrı indeksi (WPI) ≥ 7 ve semptom şiddeti ölçeği (SSS) skoru ≥ 5 veya WPI = 3-6 ve SSS skoru ≥ 9
- Semptomlar en az 3 aydır benzer düzeyde olmalı.
- Hastada ağrıyı açıklayabilecek başka bir durum olmamalı.

2011 yılında, aynı araştırmacılar 2010 ACR kriterlerini modifiye etmişlerdir. Amaç, epidemiyolojik araştırmalarda kullanmak üzere, hekim verisine ihtiyaç duymadan, tamamen hasta ifadesine dayalı kriterleri oluşturmaktır. 2010 yılı FMS tanı kriterlerinde yer alan ve hekim tarafından değerlendirilen somatik semptomların yerine, hastanın kendisinin değerlendirdiği üç spesifik semptom eklenmiştir. Bu semptomlar, son altı ay içinde hissedilen başağrısı, karın alt bölgesinde ağrı ya da kramp ve depresyondur. Böylece yaygın ağrı indeksi (0-19) puan ve değiştirilmiş semptom şiddet ölçeği (0-12) puan, toplamda 0-31 arasında değişen FMS semptom ölçeği oluşturulmuştur. Ölçek puanı 13 ve daha büyük olduğunda FMS tanısı konulur (16).

2011 tanı kriterlerinin duyarlılığı %83, özgünlüğü %67 ve tanısal uyumluluğunun %74 olduğu gözlenmiştir (17).

Hekimlerin tanı koyma sürecinde dışarıda bakılması, sadece hastaların anket doldurması ile tanı koymaya çalışmak, ölçek spesifitesindeki düşüklük, yalancı pozitiflik oranının yüksek olması ve FMS'yi dışlama tanısı olarak kullanılması gibi dezavantajlar yeni arayışlara itmiştir. Bennet ve ark. 2013 yılında 28 ağrılı alanın ve 10 subjektif semptomun sorgulandığı alternatif kriterler geliştirmişlerdir (16) (17) .

Tablo 3. 2013 Fibromiyalji Alternatif Tanı Kriterleri (17)

| | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------------------------|--|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Semptomlar ve ağrı yerleşiminin en az son 3 aydır devam ediyor olması | | | | | | | | | | | |
| Ağrı yerleşim skoru ≥ 17 | | | | | | | | | | | |
| Semptom etkilenme skoru ≥ 21 ise | | | | | | | | | | | |
| --Diğer ağırlı hastalıklar ya da bununla ilişkili semptomlar fibromiyalji tanısını dışlamaz. | | | | | | | | | | | |
| Ağrı Yerleşim Skoru | | | | | | | | | | | |
| Aşağıda belirtilen 28 alanın her biri için geçtiğimiz 7 gün içinde devamlı ağrı hissettiklerinizi işaretleyiniz. Toplam skor 0 ile 28 arasında olacaktır. | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Boyun | <input type="checkbox"/> Sol sırt | <input type="checkbox"/> Sağ el bileği | <input type="checkbox"/> Sol uyluk | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Sağ çene | <input type="checkbox"/> Sağ bel | <input type="checkbox"/> Sol el bileği | <input type="checkbox"/> Sağ diz | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Sol çene | <input type="checkbox"/> Sol bel | <input type="checkbox"/> Sağ el | <input type="checkbox"/> Sol diz | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Orta-sırt | <input type="checkbox"/> Sağ omuz | <input type="checkbox"/> Sol el | <input type="checkbox"/> Sağ ayak bileği | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Göğüs-ön | <input type="checkbox"/> Sol omuz | <input type="checkbox"/> Sağ kalça | <input type="checkbox"/> Sol ayak bileği | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Orta-bel | <input type="checkbox"/> Sağ kol | <input type="checkbox"/> Sol kalça | <input type="checkbox"/> Sağ ayak | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Sağ sırt | <input type="checkbox"/> Sol kol | <input type="checkbox"/> Sol uyluk | <input type="checkbox"/> Sol ayak | | | | | | | | |
| Semptom Etkilenme Skorlaması (SES) | | | | | | | | | | | |
| Ağrı | Ağrı yok | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Dayanılmaz ağrı |
| Enerji | Çok fazla enerji | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Enerji yok |
| Tutukluk | Tutukluk yok | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Şiddetli tutukluk |
| Uyku | Dinlenmiş uyanma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Çok yorgun kalkma |
| Depresyon | Depresyon yok | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Şiddetli depresyon |
| Hafıza Problemleri | İyi hafıza | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Çok kötü hafıza |
| Anksiyete | Anksiyete yok | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Çok anksiyete |
| Dokunmaya Duyarlılık | Duyarlılık yok | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Çok duyarlı |
| Denge Problemleri | Denge bozukluğu yok | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Ciddi denge bozukluğu |
| Yükses ses, parlak ışık, koku ve soğuğa duyarlılık | Duyarlılık yok | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Aşırı duyarlılık |

Soruların her biri için son 7 günde sıkça hissedilen belirtilerin şiddetini en iyi ifade eden tek kutu işaretlenir. Toplam puan 0-100 arasında değişir. SES puanın hesaplamak için toplam skor ikiye bölünür (Tablo 3).

2013 kriterlerinin duyarlılığı %81, özgünlüğü %80 ve tanısallığı %80 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca 2011 tanı kriterlerinde yalancı pozitiflik oranı %35 iken, 2013 tanı kriterlerinde %25'e düşmüştür. 1990 ACR kriterleri ile kıyaslandığında erkek prevalansının arttığı görülür. 2011 tanı kriterlerine göre duyarlılığı benzer, ancak özgünlüğü daha iyidir. 2011 tanı kriterlerine kıyasla bir başka avantajı, soruların son 7 günlük tek zaman dilimini sorgulamasıdır. Ancak, 1990 ACR kriterlerinde yer alan hassas noktaların tamamen devre dışı bırakılması, yanlış tanı ve gereğinden fazla sık tanı oranını arttırmıştır (17).

1.10. AYIRICI TANI

Yaygın ağrı ve yorgunluk birçok romatizmal ve romatizma dışı hastalıkta görülen bulgulardır. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 4' te gösterilmiştir.

Miyofasiyal ağrı sendromu, kronik yorgunluk sendromu, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE), osteoartrit, polimiyaljiya romatika ve miyozitis gibi romatizmal hastalıklar depresyon, hipotiroidi ve nöropatiler ayırıcı tanıda düşünülmalıdır. Hassas noktalar dışında fizik muayene bulgusunun olmaması, tüm laboratuvar ve görüntüleme incelemelerinin normal olması nedeniyle FMS hastalarına yanlışlıkla psikiyatrik hastalık tanısı konulabilmektedir. Bu nedenle somatoform bozukluğun ve psikojenik ağrının ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

En sık karşılaşılan ve ayırıcı tanıya gidilen durum miyofasiyal ağrı sendromudur (MAS). MAS, istirahatle ve hareketle var olan uzamış bölgesel ağrı olarak tanımlanır. Kas içerisinde palpe edilebilen bant şeklinde tetik noktalarla karakterizedir. Tetik noktalar iskelet kası içerisinde bölgesel yayılan ağrı ve lokal seyirme cevabı oluşturan gergin bantlar şeklinde tanımlanır. Daha çok vücudun üst yarısında görülürler. Bu bantlarda yapılan EMG çalışmalarında spontan elektriksel aktivite olarak adlandırılan elektromiyografik deşarjlar gösterilmiştir. FMS'deki

hassas noktalarda ise herhangi bir palpe edilebilen doku değişikliği yoktur ve vücudun alt ve üst yarısında yer alan spesifik noktalar şeklindedir. MAS görülme sıklığı açısından kadın/erkek oranı eşittir. FMS’de ise bu oran 10 olarak bildirilmiştir. MAS’da ağrı FMS’nin aksine yaygın değil lokalizedir ve lokal tedaviye (iskemik kompresyon, soğuk sprey, kuru iğneleme, lokal anestezi enjeksiyonu, germe gibi) yanıt alınır. MAS’lı hastalarda yorgunluk, uyku bozukluğu ve depresyon gibi yakınmalar genellikle görülmez (74). MAS, gerilim tipi baş ağrısı, idiyopatik bel ve boyun zorlanmaları, tekrarlayan gerilme sendromları, mesleki aşırı kullanım sendromu, kümülatif travma bozuklukları, işle ilgili kas iskelet bozuklukları ve temporomandibular eklem (TME) sendromu gibi diğer ortak bölgesel ağrı bozukluklarını içerebilir (82).

MAS’ın fibromiyalji ile çakıştığı durumlar olabilir (83) (84). Yapılan bir çalışmada bölgesel hassasiyet, MAS’lı hastalarda daha sık olmakla birlikte, FMS’li hastalarda da saptanmış, yine tetik noktalar ve gergin bantlar her iki hastalıkta da görülmüştür (85).

Ayrıca poliartiküler tutulumlu osteoartrit (OA), diskojenik ve radiküler ağrı ve tendinit gibi durumlarda ayırıcı tanısı gerekebilir (74).

Osteoartrit(OA), orta yaşlı bayanlarda interfalangeal eklemleri etkileyebilir. Bu durum aynı zamanda FMS’nin de bir bulgusu olabilir. Özellikle de daha ileri yaşlarda omurga, kalça, diz ve akromioklaviküler eklem OA’sının duruma ilave olabileceği göz önüne alınırsa FMS ile daha fazla karışabileceği unutulmamalıdır. OA, FMS’ye göre daha yaşlı popülasyonda ortaya çıkar. Radyografik olarak tipik dejeneratif değişiklikler saptanır. Eklem şişliği ve deformitelere yol açabilir. Yine OA’da analjezik, steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar ve steroid uygulamalarına yanıt alınır (74).

Diskojenik ve radiküler ağrıda; ağrının hem omurgada olması hem de ekstremitelere doğru yayılması yaygın ağrı ile karışabilir. Disk patolojisine bağlı ağrılar daha akut ve şiddetlidir. Radiküler ağrı mevcudiyeti, sinir kökü basısı göstereceği için, nörolojik muayene bulgusu saptanabilir. Parestezik şikayetler daha siktir. Ağrının omurga hareketleriyle ilişkisine bakılmalıdır. Fizik muayene bulguları ve görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır (74).

Polimiyaljiya romatika (PMR), FMS ile karışabilecek inflamatuvar bir durumdur. Proksimal omuz ve kalça kuşağında ağrı, sabah ve uzamış inaktivite sonrası tutukluk ile karakterizedir. Güçsüzlük ve yorgunluk sık olarak görülür. Ancak, PMR'de tutukluğun ağrıya göre daha belirgin olması, genellikle hassas noktaların olmaması, artmış sedimentasyon hızı ve kortikosteroide alınan yanıt kolaylıkla FMS'den ayrılmasını sağlar (86).

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer hastalık Sistemik Lupus Eritematosus (SLE); multisistem tutulumlu otoimmün bir hastalıktır. SLE ve FMS bir çok spesifik olmayan semptomun birlikte görülebilmesi, her ikisinin de genç ve orta yaşlı bayanlarda daha sık görülmesi ile birbirine kolayca karışabilecek iki patolojidir. SLE'li hastaların %22'sinin FMS kriterlerini tamamladıkları, bu hastaların SLE aktivite ölçümlerinde farklılık göstermedikleri ancak daha yüksek düzeyde dizabilite gösterdikleri bildirilmiştir. SLE'de en sık görülen semptomlar, artrit ve artralji, raş ve yorgunluğu da içeren yapısal semptomlardır. Bunun yanında FMS'de beklemediğimiz plevral ve perikardiyal, santral sinir sistemi ve renal tutulumuna ait semptom ve bulgular saptanabilir. SLE'de çift sarmal DNA antikor (Anti-ds DNA) ve antikardiyolipin antikor (ACA) pozitifliği, sitopeni, ESH yüksekliği ve proteinüri saptanabilir. Ayrıca SLE'de steroid ve immunsupresif tedaviye yanıt alınır (87).

FMS'li hastalarda ellerde artralji ve uzamış sabah tutukluğu görülebilir ve bu durumda erken RA ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. RA, sistemik, inflamatuvar artrit ile karakterizedir. RA tipik olarak el ve ayakların küçük eklemlerini tutar, simetrik eklem tablosu gösterse de erken dönemde yaygın ağrı görülebilir. RA'lı hastaların %15.7'sinde eş zamanlı FMS bildirilmiştir. RA'da fizik muayenede artrite ait şişlik, ısı artışı ve hassasiyet saptanabilir. RA'lı hastaların %80-90'ında Romatoid Faktör (RF) pozitifliği saptanır. ESH ve C reaktif protein (CRP) yüksekliği saptanabilir. Yine erken RA'da anti-siklik sitrulinize peptid (anti CCP) yüksekliği ayırıcı tanıda yardımcıdır (88). RA ve fibromiyaljili hastaların gözlemsel bir çalışmada, fibromiyalji varlığı RA değerlendirmesini zorlaştırır ve DAS 28 (Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis) skoru ile ölçülen hastalık aktivitesinin fazla görünmesine yol açar (89).

Hipermobilite ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken, normalden fazla eklem laksitesi ile karakterize bir hastalıktır. Bazı hastalarda kas iskelet sistemi ağrılarında hatta tetik noktalarda hassasiyete neden olabilir. Hipermobil hastalarda yaygın veya bölgesel kas ve eklem şikayetlerinin yanı sıra hasta uyku bozukluğu ve tetik noktalarda hassasiyet tespit edilmesi sonucunda hastalar yanlışlıkla FMS tanısı alabilirler (10) (90) (91). Beighton kriterlerine (92) bakılması ayırıcı tanıda önemlidir. Yaygın vücut ağrısına sahip olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %16'sında hipermobilite bildirilmiştir (93).

İnflamatuvar miyopatiler yaygın vücut ağrısına neden olabilirler, ancak daha tipik olarak ağrısız kas güçsüzlüğü ön plandadır. Polimiyozit ve dermatomiyoziti içeren bu hastalıklar simetrik, proksimal kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. Miyaljiiler gözlenebilir, ancak ciddi hassasiyet genellikle gözlenmez; eğer mevcutsa bile bu hastalığın başlangıç dönemleri ile sınırlıdır. Anamnez, kas gücü muayenesi, laboratuvarında akut faz reaktanları ve kas enzimlerinde yükselme, EMG ve kas biyopsilerinde patoloji tespit edilmesi ayırıcı tanıda yardımcıdır (74).

Multipl skleroz ve miyastenia graviste yorgunluk ve egzersiz sonrası kas yorgunluğu FMS'yi düşündürülebilir. Her iki durumda da yaygın ağrı pek sık görülmez (74).

Kronik yorgunluk sendromu (KYS) ile FMS çok benzerlik göstermektedir (94). Günümüzde KYS tanısı da klinik özelliklere göre konur, hastalığın temel özelliği kişiyi engelleyen kronik yorgunluktur. Fibromiyalji sendromu olan hastaların %20-70'inde KYS, KYS olanların da %35-75'inde FMS olduğu gösterilmiştir (95).

Psikojenik kökenli ağrısı olan hastalar depresyon, nevroz ve sosyal uyum bozuklukları gibi ilave ruhsal problemlere sahiptir. Ağrının yeri belirsiz ve gezicidir, zaman içinde değişir. Hastalar her türlü dokunmaya ani ve abartılı geri çekmelerle cevap verirler ve belirtileri analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlarla değişmez. Psikojenik ağrıda semptomlar değişkendir, belirgin hassas nokta yoktur. FMS'de ise ağrı lokalizasyonları bellidir. Belirtiler iklim şartlarına göre değişim gösterir. Hafif palpasyon ile ağrı oluşmaz (74).

Tablo 4. Fibromiyalji Sendromunun Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gereken Hastalıklar

| | |
|---|--|
| Romatizmal Hastalıklar SLE Sjögren Sendromu Polimiyozit/dermatomiyozit Ankilozan Spondilit Polimiyalji Romatika | Nörolojik Hastalıklar Nöropatiler (KTS, PNP) Servikal radikülopati Multiple skleroz Myastenia Gravis |
| Metabolik Hastalıklar Hipotiroidi Diabetes Mellitus Anemiler Kronik Enfeksiyonlar (Brusella, Hepatit C, AIDS) Maligniteler (MM, Metastatik solid tümörler, lösemi) Hiperparatiroidizm Osteomalazi | Kronik ağrı ile giden durumlar Miyofasiyal ağrı sendromu Epikondilit, Bursit, Tendinit Poliartiküler osteoartrit Servikal ve lomber spondilozlar Hipermobilite sendromları |

SLE: Sistemik lupus eritematozus, RA: Romatoid artrit, KTS: Karpal Tünel Sendromu,

PNP: Polinöropati, AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome, MM: Multiple Myeloma

1.11. TEDAVİ

Hasta ve doktor açısından FMS tedavisi zor bir hastalıktır. Fibromiyalji sendromunun tedavisinde ana hedef ağrıyı azaltmak, eşlik eden semptomlarla başa çıkmak ve çok yönlü tedavi yaklaşımları ile fonksiyonu artırmaktır. Hastalarda birçok semptom ve eşlik eden durum bir arada bulunduğu için multidisipliner yaklaşım tedavide esastır (96). FMS sadece farmakolojik olarak tedavi edilebilecek bir hastalık değildir. Hasta eğitimi, psikoterapi, bilişsel davranış tedavileri, fiziksel tıp uygulamaları, egzersiz, hidroterapi ve medikal tedavi başlıca tedavi yöntemleridir. Her hasta ayrı değerlendirilip, var olan semptom grubuna göre, kanıtlar eşliğinde bireye özgü tedavi planlanmalıdır (97) (98).

Fibromiyalji sendromunun tedavisinde ortaya çıkan bu karışıklığı giderebilmek için Amerikan Ağrı Derneği (American Pain Society-APS-2005) (99), EULAR (European League Against Rheumatism-2007) (100) ve Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF-2008) (101) ve Kanada (2012) kanıta dayalı tedavi rehberleri yayınlamışlardır (102). Son olarak da EULAR fibromiyalji ile ilgili tedavi rehberinde güncelleme yapmıştır (103). Tüm tedavi rehberlerinde önerilen hastanın eğitilmesidir (104).

Farmakolojik tedavi yöntemleri EULAR rehberinde en güçlü düzeyde kanıt derecesi ile önerilirken, APS ve Alman rehberlerine göre ise non farmakolojik tedavi yöntemleri (kognitif davranışsal tedavi, aerobik egzersiz, multikomponent tedavi) en güçlü kanıt düzeyi ile ön plana çıkmıştır. Alman rehberinde farmakolojik yöntemler arasında güçlü kanıt derecesi ile önerilen tek ajan amitriptilin olmuştur. Antikonvülzanlar (pregabalin, gabapentin) ve SNRI (duloksetin, milnasipran) Kanada rehberinde güçlü düzeyde kanıt ile önerilirken, aynı durum Alman rehberinde geçerli değildir (105) (106) (101) (102) (107).

Farmakolojik tedavide önerilen tedavi şeklinin hastanın öne çıkan semptom (yorgunluk, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu) ve bulgularına göre düzenlenmesidir. Yaşam kalitesi ve genel sağlık durumu mutlaka sorgulanmalıdır ve verilen ilaca olumlu yanıt varsa tedaviye devam edilmelidir (107). Tedavinin başında ortaya çıkabilecek yan etkiler ve ilaç intoleransı göz önüne alarak tedaviye düşük dozlarda ve monoterapi şeklinde başlayıp, dozu yavaş yavaş titre etmek gerekmektedir (102) (108). Tedavi süresince hasta düzenli takip edilmelidir. İlaça

olumlu klinik yanıt alınması durumunda, 6 ay devam edilmeli, ancak bu süre sonunda ilaca ara verilmesi düşünülmelidir (109).

FMS'de kanıtlanmış farmakolojik ajanlar trisiklikantidepresanlar (TSA), serotonin norepinefrin gerialım inhibitörleri (SNRI), α 2 δ -ligand antikonvulzanlar (pregabalin, gabapentin), selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI) ve tramadol'dur (110). Kanada rehberine göre, antikonvülzanlar (pregabalin) ve SNRI'lar (duloksetin) güçlü düzeyde kanıt ile önerilmektedir ancak, bu ilaçların etkisinin de orta düzeyde olduğu bildirilmiştir (102). Bunun aksine Alman rehberinde ise zayıf kanıt düzeyinde önerilmektedir, çünkü Avrupa'da FMS tedavisinde bu ilaçların onayı bulunmamaktadır (101). İlaçlar konusunda rehberlerdeki farklılıklar o ülke için ilacın onay ve ödeme koşullarının farklı olmasına ve hasta beklentileri başta olmak üzere kültürel özelliklerdeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (109). Ekonomik maliyet ve hasta beklentisi göz önüne alındığında; amitriptilin Almanya'da kronik ağrı için onay almış tek ilaç olup, Kanada'da ise sadece mantıklı görünen bir tedavi seçeneği olarak kabul görmüştür (109). Kanada rehberi tüm antidepresan ilaçların hastanın özellikle psikolojik distressi varsa kullanılabileceğini, güçlü kanıt düzeyi ile önermektedir (102). Rehberlere bakıldığında, güçlü opioidlerin kullanımı önerilmemektedir (101) (107).

Farmakolojik tedaviyi esas alan Kanada rehberlerinde bile farmakolojik tedavi yöntemlerinin tek başına etkilerinin kısıtlı olduğu ve non farmakolojik yöntemlerden aerobik egzersiz, relaksasyon teknikleri ve stres yönetimi başta olmak üzere kognitif davranışsal terapinin de beraberinde olması gerektiği vurgulanmıştır (102).

Fibromiyalji sendromu tedavisinde FDA tarafından FMS farmakolojik tedavisi için onaylanan 3 ilaç, duloksetin (60-120 mg/gün), pregabalin (300-450 mg/gün) ve milnasipran (50-100 mg/gün)'dir. Pek çok iyi planlanmış, kontrollü çalışma tarafından etkinlikleri gösterilmiştir (111) (112) (113) (114).

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

A. Antidepresanlar

Fibromiyalji sendromunda kullanılan SNRI grubundan duloksetin ve milnasipran, TSA grubundan ise Amitriptilin'dir (115).

Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte uyku, dikkat, bilişsel fonksiyon, anksiyete ve inen ağrı yolağı (inhibitör yolak) üzerinde etkili olan serotonin ve norepinefrinin geri alımını inhibe etmektedirler. Ağrının modülasyonu noradrenalin ve serotonin nörotransmisyonu yoluyla opioid, adrenerjik, serotonin, GABA ve NMDA reseptörler üzerinden gerçekleşmektedir. Bunun sonucunda periferal nosiseptörlerde hassasiyet (periferal sensitizasyon) azalır; inen inhibitör ağrı yolaklarının etkinliği artar, santral sensitizasyon azalır (116).

Serotonin-Nöradrenalin Geri Alım İnhibitörleri

Duloksetin 2008 yılında ve milnasipran ise 2009 yılında FDA tarafından FMS farmakolojik tedavisi için onaylanmış ilaçlardır (101).

Duloksetin dengeli bir serotonin noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de prelinik çalışmalarda, duloksetinin nöronal serotonin ve norepinefrin geri alımı üzerinde güçlü, dopamin geri alımında zayıf inhibisyon yaptığı görülmüştür (115).

Ağrı üzerine etkisi (inen serotonerjik inhibitör yolak üzerinden), depresyon üzerine olan etkiden (santral etki) bağımsızdır. Bu nedenle, FMS gibi depresif bozuklukların %25-40 oranında komorbid olarak görüldüğü sendromlarda etkilidir. 60 mg'lık günlük dozun etkin doz olduğu bildirilmiştir ve 120 mg/günlük dozda ilave olumlu bir etkiye rastlanmamıştır (117). Tolerans için 30 mg'lık dozla başlanması önerilmektedir. En sık rastlanan yan etkiler bulantı, ağız kuruluğu, sersemlik, kabızlık, iştah azalması ve hiperhidrozistir. Serotoninerjik sendrom ve karaciğer yetmezliği çok nadir yan etkilerdir (118).

Milnasipran, selektif serotonin noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Tedavide önerilen doz aralığı 100-200 mg/gün'dür . Bir sistematik derlemede, FMS hastalarının çok az bir kısmında orta derecede etkin olduğu ve ciddi yan etkilerin görülebildiği, yan etkiler nedeniyle de ilaç bırakma oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (119).

Trisiklik Antidepresanlar

Amitriptilin tedavide birinci seçenek olarak önerilen ilaçlar arasındadır ve yatmadan önce kullanımı önerilmektedir (120). 10 mg amitriptilin gibi düşük dozların gece yatmadan 1-3 saat önce verilmesiyle tedaviye başlanır. Doz, 2 haftadan sonra artırılabilir. Doz artışı 2 haftalık aralarla 5 mg olacak şekilde yapılabilir. Eğer başarılı olursa birkaç ay boyunca tedaviye devam edilir. Başarısızsa 4-6 haftalık bir süreden sonra tedavi kesilir. Amitriptilinin ağrı, uyku bozukluğu, hasta ve hekime göre global değerlendirme ve manuel hassas nokta skoru açısından plasebo ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) göre belirgin şekilde üstün olduğu saptanmıştır (121) (122) (123) (124).

Amitriptilinin yan etkileri; ağız kuruluğu, konstipasyon, sıvı retansiyonu, kilo alma, konsantrasyon güçlüğü, halsizlik ve sersemliktir (74).

Duloksetin, milnasipran ve amitriptilinin birebir karşılaştırmalı çalışması halen yoktur ancak, bu üç antidepresan ilacın etkinliğinin karşılaştırıldığı bir meta analizin sonuçlarına göre; etkinlik açısından bakıldığında; amitriptilin ağrı, yorgunluk üzerine hafif, uyku üzerine orta derecede etkili, yaşam kalitesi üzerine etkisiz bulunmuştur. Duloksetin yaşam kalitesi, ağrı ve uyku üzerine hafif etkili, yorgunluk üzerine etkisiz bulunmuştur. Milnasipran ağrı, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerine anlamlı derecede etkili, uyku üzerine etkisiz bulunmuştur (109).

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü

Genel olarak FMS tedavisinde standart antidepresan dozu kullanılır. Farmakolojik olarak bazı TSA'lara benzer şekilde serotonin ve NE geri alımını inhibe ederler, bu analjezik etkilerini artıran bir özelliktir. TSA'lardan farklı olarak diğer reseptör sistemlerinde anlamlı aktivite göstermezler, bu nedenle yan etkileri daha azdır. Özellikle duygudurum üzerine etkileri belirgindir (125). FMS tedavisinde, SNRI, TSA ve antikonvülzanlardan sonra ikinci basamakta düşünülmelidir (126).

B. Antikonvülzanlar

Antikonvülzanlar arasından pregabalın ve gabapentin FMS tedavisinde kullanılan ilaçlardır ve kalsiyum kanal $\alpha 2$ - δ ligantıdırlar (120).

Pregabalin

Voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının $\alpha 2-\delta$ alt ünitesine bağlanır, depolarizasyon esnasında Ca akımını azaltır ve glutamat, nöradrenalin, P maddesi salınımını azaltır. Bu durum, hayvan modellerinde pregabalinin analjezik, antikonvülzan ve anksiyolitik etkisini açıklayabilir (127). Etkisinin çabuk başlaması (1-3 gün içinde başlar), lineer farmakokinetiğin olması (tüm dozlarda yüksek biyoyararlanımının olması) avantajlarıdır. Böbreklerden %98 oranında atıldığı için renal disfonksiyonda doz ayarlaması gereklidir. Sitokrom p450 enzimlerini etkilemez. Minimal etkin doz 150 mg, maksimal doz 600 mg'dır. Fibromiyalji sendromu için önerilen etkin doz 450 mg'dır (128) (129).

Çift-kör, plasebo kontrollü çalışma sonuçlarına göre, ağrı skorunda anlamlı azalmanın yanısıra yorgunluk, uyku ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi skorlarında düzelme olduğu bildirilmektedir (124).

Pregabalin tedavisinde analjezik etki bir hafta içerisinde başlamaktadır (129). 450 mg/gün'lük dozunun ağrı şiddetini azaltmada 150 mg/gün ve 300 mg/gün uygulamaya göre daha etkili olduğu, ayrıca 300 mg/gün ve 450 mg/gün dozlarının ise uyku kalitesi, yorgunluk ve genel değerlendirme parametreleri üzerinde etkinliği gösterilmiştir (128). En sık bildirilen yan etkiler sersemlik ve uyku hali, görmede bulanıklık, kilo alma, ağız kuruluğu, konsantrasyon güçlüğü olup, altı aylık takip süresiyle yapılan çalışmalarda bu yan etkilerin giderek azaldığı bildirilmiştir. Nadir görülen ancak iyi bilinmesi gereken diğer bir yan etkisi ise periferik ödemdir (126).

Gabapentin

GABA analogu ya da GABA reseptörleri üzerine direkt etkili bir ilaç değildir. Non veziküler GABA(gama amino bütirik asit; santral sinir sistemi inhibitör nörotransmitteri) salınımını arttırarak sinaptik aralıkta GABA konsantrasyonunu arttırır. N tipi Ca kanalları üzerinden etkilidir. Yan etkisi az, tolerabilitesi yüksektir. Minimal etkin doz 900 mg, maksimal 3600 mg'dır (130). Arnold ve ark. tarafından yapılan çalışmada, FMS'de 1800 mg/gün kullanımının plaseboya göre daha etkili olduğu bulunmuştur (131).

C. Basit Analjezikler, Steroid Olmayan Anti-İnflamatuar İlaçlar, Miyorelaksanlar, Kortikosteroidler

Günümüze kadar olan çalışmalarda çok sık reçetelenmelerine rağmen non-steroid antiinflatuar ilaçların (NSAİİ) tek başına etkinliğini gösteren veri bulunamamıştır (117).

Yine kortikosteroidlerle yapılan çalışmalarda, 20 mg prednizolon uygulaması plaseboya göre etkisiz bulunmuştur. Miyorelaksanlar-Siklobenzaprin ile yapılan çalışmalarda, 10 mg'lık gece dozuyla başlanıp doz arttırılarak 30 mg'a çıkarılmış ve FMS'de ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk ve sabah tutukluğunun azaltılmasında etkili bulunmuştur ancak kanıt düzeyleri henüz yetersizdir (106).

D. Opioidler

Güçlü Opioidler

Güçlü opioidlerin FMS tedavisinde analjezik olarak kullanımını destekleyen yeterli randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır ve tedavide kullanılmaları önerilmez (106).

Tramadol

Kısmen zayıf etkili opioid aktiviteye (μ -opioid reseptör), kısmen de serotonin-norepinefrin geri emilim inhibisyonu etkisine sahiptir. Fibromiyalji tedavisinde monoterapi ya da asetaminofenle kombine kullanılabilir (132). Ağrı yakınmaları için tramadol 50-400 mg/gün dozunda kullanılabilir (74).

Yapılan bir çalışmada, tramadolün 400 mg/gün'e çıkarılmasıyla ağrı kontrolünde yeterli etki sağlanamazken, 650 mg asetaminofen ve 75 mg tramadol kombinasyonu kullanılarak yapılan 12 haftalık çift kör randomize kontrollü çalışmanın sonucunda FMS'li hastaların %35'inde ağrıda %50'den fazla azalma saptanmıştır (124).

E. Kombinasyon Tedavileri

Duloksetin ve Pregabalin kombine edilebilir. Ancak Tramadol ile kombinasyon yapılmamalıdır. (106)

Mental durum değişikliği, otonomik hiperaktivite ve nöromüsküler anomaliler ile karakterize seratonin sendromu, tramadol ile seratonin geri alımını etkileyen antidepresanların birlikte kullanımında görülür (133).

F. Gelecekte Kullanılabilecek Diğer Farmakolojik Tedaviler

Kanabinoidler: Kanabinoidlerin FMS tedavisine kullanımı, hem kanıtların yetersiz oluşu hem de bağımlılık potansiyelinden ötürü tartışmalıdır ve Alman rehberine alınmamıştır (134).

Büyüme hormonu: Çalışmalar, antidepresan ve tramadol tedavilerine ilaveten verilebileceği yönündedir. Ancak ekonomik nedenler ve yan etki profili nedeniyle (karpal tünel sendromu, anemi) kullanımını kısıtlamaktadır (135).

Dopamin agonisti Pramipeksol, gamma aminobutirik asit (GABA) prekürsoru olan gamma hidroksibutirat (sodyum oksibat), benzodiazepin olmayan sedatifler (zolpidem, zopiklon), antipsikotik ajan olan levopromazin gibi ilaçlarla çeşitli etkiler elde edilmiştir ancak, bu çalışmalar kısa dönemli ve küçük örneklem gruplarını içermektedir (136).

Botanik yağlar, melatonin, magnezyum, S-adenozin metiyonin (SAME), GH, dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS), nikotinamid adenin dinükleotid-H (NADH), 5-hidroksitriptofanın etkinliğini gösteren çalışmalar zayıf kalitede olup tedavide önerilmemektedirler (120).

NON FARMAKOLOJİK TEDAVİ

A. EĞİTİM

Fibromiyalji tedavisindeki en önemli faktör hasta eğitimidir. Hastaya rahatsızlığının ne olduğunun anlatılması ve güveninin kazanılması birinci koşuldur. Hastalığının gerçek olduğu ve ağrısının gerçekten dayanılmaz olabileceği söylenmelidir. Bununla birlikte hayatını tehdit etmeyen ve kozmetik bir problem yapmayan bir hastalık olduğunu bilen hastalar tedavi yaklaşımlarına yardımcı olmakta ve iş birliği yapmaktadırlar. Hastanın, kendisinin çevresi tarafından eleştirilen, hastalığı kabul edilmeyen bir sinir hastası değil, değişik nedenleri olabilen bir romatizmal hastalığa sahip olduğu ve aynı yakınmalarla tedavi gören çok sayıdaki

hasta grubunun bir üyesi olduğunu bilmesi, tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkilemektedir. Eşler başta olmak üzere ailenin de hastalık hakkında bilgilendirilmesi faydalıdır (137).

B. EGZERSİZ

FMS’de kas gücü ve dayanıklılığında azalma saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda aerobik, güçlendirme, germe, gevşeme egzersizleri ile akuatik egzersizlerin etkinlikleri araştırılmış ve egzersizin FMS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (138) (139).

FMS’de egzersizin temel amaçları stresin azaltılması, bozulmuş postürün düzeltilmesi, dayanıklılığın artırılması ve kardiyovasküler enduransın restorasyonudur (140) (141).

FMS’de egzersiz programları bireysel olarak düzenlenmeli, hastanın egzersiz kapasitesinin altında başlanmalı ve kademeli artırılarak hastanın tolerans durumuna göre düzenlemeler yapılmalıdır (142).

C. BİLİŞSEL-DAVRANIŞSAL TEDAVİ

Bilişsel - Davranışsal Tedavi (BDT) iki ana başlık altında yapılmaktadır. Bilişsel tedavide duygu-durum ve davranışı etkileyen maladaptif düşünceler modifiye edilmeye, düşüncedeki hata (katastrofizim, negatif olayları büyütme gibi) düzeltilmeye, daha realistik düşünce sistemi yerleştirilmeye çalışılıp hastaların ağrı şiddetini azaltmak ve fonksiyonunu arttırmak hedeflenirken davranışsal tedavide ise düşünce ve duygudurum arka plana atılarak davranış değiştirme teknikleri ile negatif ve pozitif zorlamalar uygulayarak maladaptif davranış değiştirilmeye çalışılmaktadır. Hastanın aktivite düzeyini arttırarak egzersize teşvik etmek gibi davranış aktivasyon teknikleri, aktivite hızını düzenleme, ağrıyla baş edebilme yeteneğini geliştirme, sekonder kazanca neden olan davranışları önleme, uyku hijyeni sağlama ve progresif kas relaksasyonu gibi gevşeme tekniklerini öğreterek davranışsal teknikler uygulanmaya çalışılmaktadır (143).

2. HİPERMOBİLİTE

Hipermobilite, eklemlerin normalin üzerinde hareket genişliğine sahip olması ile karakterize klinik bir durumdur (144) (145) (146). Hipermobilite; Marfan Sendromu (MFS), Ehler Danlos Sendromu (EDS), Benign Eklem Hipermobilite Sendromu (BEHS) gibi kalıtsal bağ dokusu hastalıklarına (KBDH), bazı metabolik ve genetik hastalıklara eşlik edebildiği gibi, sıklıkla izole bir klinik durum olarak da ortaya çıkabilir (147).

Eklem laksitesinin ilk tanımı 1916 yılında Finkelstein tarafından yapılmıştır (148). Hipermobilite sendromu ise ilk kez Kirk tarafından 1967 yılında eklem laksitesine, kas iskelet sistemine ait semptomların eşlik etmesi durumu olarak tanımlanmıştır (149).

Geçmiş yıllarda eklem hipermobilitesine semptomların eşlik etmesi durumu, eklem hipermobilite sendromu (EHS) veya hipermobilite sendromu (HS) olarak bilinirken , 1998 yılından sonra bu terminoloji, benign eklem hipermobilite sendromu (BEHS) olarak değiştirilmiştir (145) (146). Lokalize eklem laksitesi terimi ise herhangi bir eklem ya da birkaç eklemden oluşan hipermobiliteyi tanımlamak için kullanılmaktadır (150).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Ortak tanı kriterleri olmadığından ayrıca hipermobilite yaş, cinsiyet ve etnik kökene bağlı olarak değiştiğinden gerçek prevalansları bilinmemektedir. Hipermobilite sendromu sağlıklı bireylerin yaklaşık %0.6 ile %31.5'inde eklem ağrısı olmaksızın rapor edilmiştir (147) (151).

Kadınlarda erkeklere göre daha sık rastlanılır. Beyaz ırkla kıyaslandığında Asya ve Afrikalılarda hipermobilitenin prevalansı daha fazladır. Asya ırkında da Afrikalılara kıyasla daha siktir (152). Çocuklarda hipermobiliteye erişkinlere kıyasla daha sık rastlanır ve sıklığı kullanılan tanı kriterleri ve etnik popülasyona göre değişkenlik gösterir. Yaş ilerledikçe kollajen biyokimyasındaki değişikliklere bağlı olarak eklem bağ dokusu sertleşmekte ve eklem hipermobilitesi azalmaktadır (147).

2.2. ETYOPATOGENEZ

BEHS'nin etyopatogenezinde kollajen anomalisinin rol oynadığı konusunda görüşler çeşitli yayınlarda bildirilmiştir. Bu bağlamda kollajenin primer bozukluğuna ait klinik, biyokimyasal ve genetik deliller bulunmaktadır. BEHS'li hastaların cilt biyopsilerinin elektron mikroskopik incelemesinde, kollajen demetlerin yapılarında çarpıcı bozuklukların varlığı bu görüşü desteklemektedir (148).

Kollajen vücutta en fazla bulunan proteindir. Vücut kuru ağırlığının %30'unu oluşturur. Fibroblast, osteoblast, kondroblast gibi pek çok hücre tipi tarafından üretilir. Bir amino ve bir karboksi terminal uç içermektedir. Kollajeni glisin, prolin ve hidroksiprolin aminoasitleri meydana getirir (153).

Tip I kollajen, insan vücudundaki en yaygın kollajendir. Yüksek gerilme gücüyle tip I kollajen normal olarak tendon, ligaman, eklem kapsülü, deri, mineralize olmayan kemik ve sinir reseptörleri gibi konnektif dokularda bol miktarda bulunmaktadır. Tip III kollajen ise, tip I kollajenle benzer dokularda bulunmakla birlikte genellikle daha az orandadır. Ayrıca Tip III kollajen, tip I kollajenden farklı olarak vasküler sistem, deri ve akciğer gibi konnektif dokularda göreceli olarak daha fazla miktarlarda olduğu saptanmıştır (154). BEHS'si olan hastalarda, tip III kollajenin, tip III + tip I kollajene oranının artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Tip III ve Tip I kollajenin oranındaki bozukluk bu hastalarda görülen doku sertliği azalmasının nedeni olarak düşünülmektedir. Eklem yapılarındaki sertliğin azalması bu hastaların eklemlerindeki hipermobiliteye, diğer dokulardaki sertliğin azalması ise organlarda görülen prolapsusa neden olmaktadır (153).

Sinir dokusunu çevreleyen bağ dokusundaki gevşeklik bu hastalarda akroparesteziye yol açabilir. Eklemlerdeki yıpranmada derin duyu azalma sorumlu tutulmuştur (147).

BEHS'li hastaların deri biyopsisinin elektronmikroskopik incelemesinde, benzer yaş grubundaki sağlıklı kişilere kıyasla, sıkı kollajen fibril sayısında azalma, daha ince, zayıf ve dezorganize liflerin sayısında artma görülmüştür (147) (152). EDS'deki eklem çıkıkları ve ciltteki gevşekliğe tip I kollajendeki değişikliğin neden olduğu düşünülmüştür (152).

BEHS'da otozomal dominant paternde güçlü bir genetik geçiş vardır. Olguların %50'sinde birinci derece yakınlarında hipermobile ile ilişkili bozukluklar görülmüştür. Ailesel BEHS olanlarda özellikle fibrillin gen mutasyonu gösterilmiştir (155).

2.3. KLİNİK

Klinik özellikleri itibarı ile hiper mobil olgularda görülen yakınma ve lezyonlar çeşitli yoğunlukta olup tüm hayat boyunca tekrarlayan özellikte olabilir. BEHS' de görülen semptomlar Tablo 5'te özetlenmiştir. Bu hastalarda en sık gözlenen semptom ağrıdır. Ağrı, aşırı kullanım, doku hasarı, psikososyal bozukluk, santral ve kronik ağrı gibi değişen tarzlarda karşımıza çıkabilir. Hiper mobile kronik ağrının major nedenlerinden biri olarak bilinmektedir (8) (156).

Ağrı, genellikle bir veya daha çok eklemden görülen, günün ilerleyen saatlerinde artan, tekrarlayıcı, yaygın ve simetrik karakterdedir. En çok diz ve bel bölgesinde ağrı görülmektedir. Daha sonra sıklık sırasına göre omuz, topuk, dirsek, el, el bilekleri, boyun, sırt, ayak bilekleri, ayak ve baldır bu bölgeleri takip etmektedir (157).

Fiziksel aktivite ve egzersiz ağrıyı tetikler veya şiddetlendirebilir. Alt ekstremitelerde ağrısı BEHS'nin çocuklarda en sık görülen bulgusudur (158). BEHS'li çocuklarda ağrı sıklıkla büyüme ağrıları veya benign paroksizmal nokturnal bacak ağrıları şeklinde de olabilir (159). Bu ağrılar genellikle gün içerisinde yapılan aşırı fiziksel aktiviteyi takiben, geceleri uyku sırasında görülür ve uykudan uyandıracak kadar şiddetli olabilir. Ancak hastalar genellikle sabah yataktan kalktıklarında ağrılarının olmadığını ifade ederler. Bu semptomlar sıklıkla masaj ve basit analjeziklere yanıt verir (159). Tipik olarak çocuklukta birçok eklemden görülen ağrı kendi kendini sınırlarken, ileri dönemde kronik bir hal alabilir ve daha sonra erişkinlikte süreklilik kazanabilir. Hiper mobil kişilerde bağ dokusunun fragilitesi nedeniyle, travma ile yaralanma olasılığının ve aşırı kullanım lezyonlarının, hiper mobil olmayan kişilerden daha fazla olması bu hasta grubunda kronik ağrı oluşmasına zemin hazırlar (160). Stres fraktürleri nedeniyle oluşan travmatik sinovit de bir diğer ağrı nedeni olarak kabul edilir (161).

Tablo 5. Benign Eklem Hiper mobilit e Sendromu'nda Görülen Semptomlar

| | |
|--------------------|-------------------|
| yorgunluk | anksiyete |
| miyalji | parestezi |
| denge bozuklukları | kolay yaralanma |
| artralji | konstipasyon |
| baş ağrısı | arpıntı |
| büyüme ağrısı | stres inkontinans |
| kas krampları | |

Tablo 6. Benign Eklem Hiper mobilit e Sendromu ile Birlikte Görülebilen Kas-İskelet Sistem Bulguları

| Akut | Kronik |
|--------------------------------|---------------------------------------|
| Sprain | Yumuşak doku lezyonları |
| Menisküs yırtılması | Fibromiyalji |
| Dislokasyon Subluksasyon | Kondromalazi patella |
| Travmatik artrit | Osteoartrit |
| Fraktür | Sinir kompresyon bozuklukları(KTS) |
| Sakroiliak eklem instabilitesi | Temporamandibuler eklem disfonksiyonu |
| | Pes planus |

Eklem ligamanlarının artmış laksitesisi ligamanların kolay yaralanmasına yatkınlık oluşturduğundan hiper mobil kişilerde subluksasyon, dislokasyon normal populyasyondan daha sık görülmektedir (162) (163) (164). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, eklem hiper mobilitesi olan bireylerin eklemlerinde propriyosepsiyon duyusunun azalmış olduğunu göstermekte ve hiper mobil eklemlerin duysal geri bildiriminin bozuk olduğu; bu nedenle daha fazla travmaya maruz kaldıkları düşünülmektedir (155).

Ayrıca hiper mobil kişilerde yumuşak dokuların daha az dirençli olmasından dolayı ligaman ve kas yırtıkları, epikondilit, plantar fasit gibi tendon yapışma yeri

lezyonları artmış sıklıkta görülebilmektedir. Bu nedenle bir hastada, rekürren sprain öyküsü, minimal bir travma ile oluşan yumuşak doku yaralanması, dislokasyon, sublüksasyon, herniler, kolay berelenme, TME krepitasyonu öykülerinin bulunması, öncelikle hipermobilitiyi akla getirmelidir. Hiper mobil kişilerde lumbal disk patolojileri, pars interartikularis defektleri, spondilolistezis artmış sıklıkta görülebilmektedir (164) (165). BEHS ile birlikte görülebilen Kas-İskelet sistemi bulguları Tablo 6’da gösterilmiştir.

Hiper mobilitate ile ilişkili rekürren sublüksasyon, kalçada klik sesi, asetabular displazi, konjenital kalça displazisi gibi kalça problemleri ile karşılaşılabilmektedir (166). Eklemlerde klik sesi el eklemlerinde, temporomandibuler eklemden ve özellikle omurgada görülmektedir (167).

Sprain, sublüksasyon ve dislokasyon hiper mobil kişilerde daha sık görülmesine rağmen, bu akut yaralanma ile oluşan doku hasarının miktarı eklem artmış laksitesine bağlı olarak azalmış olabilmektedir. Örneğin, hiper mobil ve akut patellar dislokasyonu olan hastalarda kondral yaralanma ve avulsiyon fraktürü insidansı sadece %33 iken, bu insidans hiper mobil olmayanlarda %80 olarak saptanmıştır (168).

BEHS’li olgularda artmış mobilitate, değişen nöromusküler refleksler ve azalmış eklem pozisyon hissi ile eklemleri travmaya karşı savunmasız bırakır (163) (169). BEHS’li olgular sağlıklı kişilere göre, ekstansiyonda hareket açıklığının son noktasında, eklemlerini lokalize etmede zorlanırlar. Buna bağlı olarak bu hastalarda denge problemleri ve düşme riski artmış olarak görülmektedir (170).

BEHS’li hastalarda sinir kompresyon bozukluklarının sıklığında artış olduğu rapor edilmiştir. 114 BEHS’li hastanın %57.9’unda akroparestezinin , %31.6’sında karpal tünel sendromu, %14’ünde tarsal tünel sendromu tespit edilmiştir. Ayrıca parestezi insidansı kadınlarda erkeklerden daha yüksek olarak bulunmuştur (171).

BEHS’de deri sıklıkla uzayabilir ve normalden daha yumuşak olarak gözlenir. Deri katlanabilirliği ve elastisitesi Resim 1’de görüldüğü gibi el sırtından tutup çekilerek değerlendirilebilir.

BEHS ile birliktelik gösterebilen çeşitli hastalıklar Tablo 7’de özetlenmiştir.



Resim 1. Deri Laksisite Testi

Tablo 7. Benign Eklem Hiper mobilite Sendromu ile Birlikte Görülebilen Hastalıklar

| |
|---|
| Sinir kompresyon bozuklukları (karpal tünel sendromu, tarsal tünel sendromu) |
| Torasik outlet sendromu |
| Mitral valv prolapsusu |
| Pelvik taban yetmezliği (stres inkontinans, uterin prolapsus, sistosel, rektosel) |
| Spinal anomaliler (spina bifida, sakralizasyon, lumbalizasyon, skolyoz) |
| Yumuşak doku romatizması (tendinit, epikondilit, bursit) |
| Osteoartrit, dejeneratif spondiloz |
| Anksiete, panik bozukluk, depresyon |
| Fibromiyalji |
| Spinal Stenoz |

2.4. TANI

Semptomlar çocukluk çağlarından itibaren başlayan ağrı olup, büyüme ağrıları ve benign paroksizmal gece ağrısı şeklinde tanımlanabilir. Ağrılar sırtta ve dizlerde siktir. BEHS'li bireylerin bale ve jimnastik gibi esneklik gerektiren alanlarda yetenekli olduğu öyküde yer alabilir.

Kolay yaralanma veya minimal travma ile yaralanmaya yatkınlık, yara iyileşmesinde gecikme, skar oluşumunda zayıflık öyküde sorulabilir. Özgeçmiş sorgusunda ailede BEHS ilişkin benzer tabloların olması, sistemik sorguda BEHS ait semptom ve bulguların (ürogenital, vasküler, nörolojik vb) saptanması tanıda yardımcıdır. Lokal anesteziye yetersiz yanıt olabildiği için sorguda dışı anksiyetesi veya doğumla ilgili ağrılar sorgulanabilir (152).

Eklem hipermobilitesinin tanısını koymada oldukça fazla sayıda değerlendirme yöntemi geliştirilmiştir.

Hipermobilite Tanısında Kullanılan Ölçüm ve Yöntemler

Eklem hipermobilitesinin tanımlanmasında kullanılmak üzere ilk kez 1964'te Carter ve Wilkinson bir tanı kriter seti oluşturmuştur (172). Daha sonra bu kriterlerin modifikasyonu sonucu 1973 yılında Beighton kriterleri oluşturulmuştur (92). Beighton kriterleri Grahame ve arkadaşları tarafından revize edilerek BEHS tanısında kullanılan 1998 Brighton kriterleri oluşturulmuştur. Hipermobilite tanısında günümüzde en sık kullanılan değerlendirme yöntemi Beighton kriterleri, BEHS söz konusu ise ise Brighton kriterleridir (92) (173).

Beighton tanı kriterleri, kolay uygulanabilirliği ve eklemleri simetrik değerlendirmesi nedeniyle kabul görmüştür. Ayrıca uygulamasının pratik olması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalar için en uygun skorlama yöntemidir (174). Beighton kriterleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Beighton Kriterleri

| | | |
|--|---|---|
| 5. Metakarpal eklemin dorsifleksiyonu >90° | 1 | 1 |
| Başparmağın pasif olarak ön kol iç yüzüne değdirilmesi | 1 | 1 |
| Dirseğin hiperekstansiyonu > 10° | 1 | 1 |
| Dizin hiperekstansiyonu > 10° | 1 | 1 |
| Ayakta ve dizler ekstansiyonda iken el ayasının yere değdirilmesi | 1 | |
| Total Skor | 9 | |



Resim 2. Beighton skorunda bakılan manevralar

Beighton skoru, beş manevranın (Resim 2) uygulanması ile puanlanan ve toplam dokuz puan içeren kolay bir skorlama yöntemidir. İlk dört madde tüm ekstremitelerde simetrik olarak değerlendirilir ve yapılabilen her hareket için bir puan verilir. Sadece beşinci madde bir puan olarak değerlendirilir, daha sonra alınan tüm puanlar toplanır ve toplamda dokuz puan üzerinden değerlendirme yapılır. Dört ve üzeri skor pozitifliğinde hipermobilitenin bulunduğu düşünülür (Tablo 8).

Beighton kriterlerinin çeşitli ülkeler için geçerliliği gösterilmiştir. Ancak vücutta sadece birkaç bölgeyi değerlendirdiği ve hipermobilitenin derecesini göstermediği için çeşitli yazarlar tarafından rutin kullanımı eleştirilmektedir (175). Grahame ve arkadaşları tarafından BEHS'yi tanımlamada Beighton kriterlerinin

revize edilmesi ile elde edilen ve daha geniş kapsamlı bir değerlendirme olan “1998 Brighton” kriterleri geliştirilmiştir (173).

Brighton ölçeğinde, Beighton skorunun dört ve üzeri olmasının yanı sıra, dörtten fazla eklemde üç aydan uzun süren artralji de major kriter olarak yer almıştır. Ek olarak eklem dışı klinik bulgu ve sendromlar da minör kriterler olarak belirtilmiştir. Brighton tanı kriterleri Tablo 9’da verilmiştir. Tanı için 2 major veya 1 major+2 minör veya 4 minör veya 1.derece akrabalarda 2 minör kriter gerekmektedir (173).

Tablo 9. Brighton Kriterleri

| |
|---|
| <p>Major kriterler</p> <ol style="list-style-type: none">1. Beighton skorunun 4/9 veya daha büyük olması2. 4 veya daha fazla eklemde 3 aydan daha uzun süren artralji <p>Minor kriterler</p> <ol style="list-style-type: none">1. Beighton skorunun 1, 2 veya 3/9 (50 yaşın üzerinde ise 0, 1, 2 veya 3) olması2. Üç eklemde artralji veya bel ağrısı veya spondiloz, spondilolistezis3. Birden fazla eklemde dislokasyon, subluksasyon4. Üç veya daha fazla yumuşak doku lezyonu (epikondilit, tenosinovit, bursit)5. Marfanoid görünüm (uzun boylu, ince, uzun kollu; üst ekstremité/alt ekstremité 0,89’den daha az, araknodaktili)6. Deride strialar, hiperektansiyon yeteneği, ince deri veya anormal skarlaşma7. Göz kapağı düşüklüğü veya miyopi8. Variköz venler veya herni veya uterin/rektal prolapsus |
|---|

Hipermobilite Anketi

Hakim ve Grahame tarafından oluşturulan ve beş maddeden oluşan basit bir anket hastaların değerlendirilmesinde kolaylıkla kullanılabilir (176). Tablo 10'da gösterilen hipermobilite anketindeki beş sorudan iki veya daha fazla soruya olumlu cevap verenler, hipermobil olarak kabul edilmektedir. Hipermobilite anketinin sensitivitesi %80–85, spesifitesi %80–90 olarak tespit edilmiştir (177).

Tablo 10. Hipermobilite Anketi

Dizleri bükmesizin avuç içlerinizi şu an ya da geçmişte yere değdirebildiniz mi?
Başparmağınızı ön kolunuza şu an ya da geçmişte değdirebildiniz mi?
Çocukken vücunuzu değişik şekillere sokarak arkadaşlarınızı eğlendirdiniz mi veya bacaklarınızın biri önde diğer arkada oturabildiniz mi?
Çocukken veya 2. dekatta birden daha sık kez omuz ya da diz kapağı dislokasyonu geçirdiniz mi?
Çok fazla hareket edebilen ekstremiteleriniz olduğunu düşünüyor musunuz?

2.5.AYIRICI TANI

Hipermobilite, birçok hastalığın klinik bulguları arasında yer alması nedeniyle Osteogenesis imperfecta (OI), Marfan (MFS) ve EDS gibi hastalıklar ile karışabilir.

Klinik olarak örtüşen bu üç sendrom grubunun birbirinden ayırt edilmesi deneyimli klinisyenler için bile zor olabilmektedir. Üç hastalık grubunun çok sayıdaki ortak özelliğinden biri eklem hipermobilitesidir. Diğer önemli ortak özellikleri marfanoid habitus ve cilt bulgularıdır. Eklem hipermobilitesi merkeze

alınarak düşünülduğünde, sık rastlanan bu üç sendrom şu şekilde sınıflandırılabilir (178).

I. BEHS: Eklem hipermobilitesi çok belirgindir ve genellikle (ama her zaman değil) kas-eklem yakınmaları ya da özgül olmayan şikâyetler (ağrılar, yorgunluk gibi) eşlik etmektedir.

II. EDS: Eklem hipermobilitesine ön planda cilt bulguları eşlik etmektedir.

III. MFS : Eklem hipermobilitesine ön planda marfanoid habitus eşlik etmektedir.

Ehlers–Danlos sendromu, eklem laksitesisi, mor renkli “papyraceous” skarlar, deri hiperelastisitesi ve yaralanmaya yatkınlık oluşturan deri frajilitesini içeren bağ dokusu hastalığıdır. BEHS’e benzer olarak EDS’de otosomal dominant geçişli olup kollajen defektleri içerir. EDS’nin birçok farklı tipi bulunmaktadır, en sık görülen tipler EDS tip I, tip II ve tip III’dür. BEHS, EDS’nin ılımlı bir varyasyonu olarak bilinmekte; eklem ağrısı, belirgin hipermobilité, ılımlı ekstraartiküler tutulum, skar olmaksızın ılımlı deri değişiklikleriyle EDS tip III (hipermobil tip)’e yakından benzemektedir (177) (179).

Marfan sendromu tanısı olan hastalarda, sıklıkla ailesel öykünün yanı sıra kardiyak ve göz bulguları da mevcuttur. MFS’de BEHS’den farklı olarak marfanoid görünüm, uzun boy, araknodaktili, miyopi ve lens dislokasyonu gibi bulgular daha sık görülmektedir.

Osteogenesis imperfecta, kollajen defektleri ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalarda mavi sklera, multipl fraktür, deformitelere yol açan kemik frajilitesi, tipik bulgular arasındadır. Bu hastalarda BEHS’de olduğu gibi osteopeni de görülmektedir.

Juvenil kronik artrit (JKA) hipermobilité ile ilişkili olabilmektedir. Ancak sistemik semptomların bulunması nedeniyle hipermobilité’den kolaylıkla ayırt edilebilmektedir (177).

Ayrıca Down sendromu gibi genetik bozukluklarda, homosistinüri gibi metabolik bozukluklarda da hipermobilité görülebilmektedir (180).

2.6. TEDAVİ

BEHS olan bireylerde ortaya çıkan sorunlar genellikle uzun sürelidir ve beraberinde psikososyal bozukluklar eşlik ettiği için tedavileri zordur. Tedavi planı hastaya özgün olmalıdır. Tedavide temel hedefler;

- 1- Hiper mobil eklemler dahil tüm eklemlerin normal eklem hareket açıklığına (EHA) geri kazanımı
- 2- Etkili ve yeterli hareket paternlerinin, hiper mobil açıklık da dahil, tüm eklem hareket açıklığı boyunca yeniden düzenlenmesi (bu düzeltme hareket disfonksiyonunu önleme ve stabilitenin kazanımını içerir)
- 3- Eğitim, güven kazanımı, öneriler ve problem çözümü
- 4- Genel kondüsyonun düzeltilmesi şeklinde sıralanabilir (181).

A. EĞİTİM

Hiper mobil kişilere hekim tarafından sağlanabilecek en önemli tedavi eğitimidir. BEHS'li olgularda, ergonomi ve vücut mekaniği konusunda eğitimin, sırt ağrısı insidansını azaltabileceği öne sürülmüştür. Örneğin, spinal hiper mobilitesi olan ve sedanter işlerde çalışanlarda, sırt ağrısı insidansının çok yüksek olduğu rapor edilmiştir (182).

BEHS'li kişilerde de eklem korumasına yönelik eğitimin, ağrıyı, travmatik yaralanmayı ve peşinden gelişen dejeneratif hastalıklara yatkınlığı azaltabileceği gösterilmiştir (183). Bu olgulara durumlarını kötüleştirmeyecek tarzda aktivite, spor ve iş seçimi için tavsiyelerde bulunmak gerekmektedir. BEHS'lilerde problemleri eklem koruması için çeşitli splint, breys ve bantlama yöntemlerinin kullanımı yararlıdır (184).

B. YAŞAM ŞEKLİ DEĞİŞİKLİKLERİ

Günlük yaşamda yakınmaları artıran ve azaltan faktörler tespit edilmelidir. Egzersiz programları önerilmeli, kilonun normal tutulması önerilerek eklemlerde kas ve ligaman desteğinin iyi olması sağlanmalıdır.

BEHS'li hastalara uygulanacak temel egzersizler güçlendirici ve proprioepsiyonu arttırıcı egzersizlerdir. Bu egzersizlerin, gevşek ligamanların üzerine olumlu bir etkisi olmamakla birlikte ilgili eklemleri çevreleyen kasların güçlendirilmesi amacıyla yapılması önerilmektedir (184) (185).

Sahin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada BEHS'li hastaların bir bölümüne sekiz hafta boyunca proprioseptif egzersiz yaptırılmış ve sonuçlar egzersiz yaptırılmayan BEHS'li grupla karşılaştırılmış. Egzersiz yapan grubun VAS (vizüel analog skala) skorlarında belirgin azalma saptanmıştır. Sonuç olarak proprioepsiyon egzersizleri BEHS'li hastalarda ağrının azalmasına ve fonksiyonel durumun düzelmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir (186).

Egzersiz programı uygulanırken özellikle erken evrede verilen egzersizlerin ağrıya neden olmamasına dikkat edilmeli ve egzersizler ağrı eşiğinde uygulanmalıdır.

Hastalar yürüme, oturma, ayakta durma, merdiven inip çıkma ve ev işi gibi normal aktivitelerle kas gücünü arttırabilecekleri konusunda cesaretlendirilmelidir. Hastalara düşük şiddetli aerobik yürüyüş programları, bisiklete binme ve su içi egzersizler önerilebilir.

III. MATERYAL- METOT

Bu çalışmaya, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi (A.Y.B.Ü) Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine 1 Haziran 2016- 1 Ekim 2016 tarihleri arasında başvuran, 18-60 yaş aralığında, FMS tanılı 50 kadın hasta ve 50 sağlıklı kontrol alınmıştır.

Ağrı ve bulgularını etkileyecek kronik hastalığı (inflamatuvar romatolojik hastalık, tiroid hastalığı gibi), akut ağrılı durumu, 1 hafta içinde analjezik, NSAİ, antidepresan- anksiyolitik kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışma için Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi (A.Y.B.Ü) Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmış olup, tüm katılımcıların yazılı onamları da toplanmıştır.

Bu kriterlere göre seçilen hastaların sosyodemografik özellikleri; sırasıyla yaş, medeni durum ve sistemik hastalıkları sorgulanarak kaydedilmiştir. Tüm hastalardan ayrıntılı anemnez alınarak detaylı fizik muayeneleri gerçekleştirilmiştir.

FMS tanısı ACR'nin 1990 tanı kriterlerine göre konuldu (Tablo 1). 1990 kriterleri için, spesifik 18 noktadaki hassasiyet, baş parmakla yaklaşık 4kg'lık basınç uygulanarak değerlendirilmiş ve yaygın ağrısı olan hastada, 18 noktadan 11'inde hassasiyet ve ağrı olması durumunda FMS tanısı konulmuştur.

Aynı hastalar ayrıca, 2010 tanı kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Bu kriterlerde fizik muayene gerekmemektedir. En az üç aydır yaygın ağrısı olan hastada; Yaygın Ağrı indeksi (YAI) ve Semptom Şiddet Skalası (SSS) değerlendirilmiştir (Tablo 2).

Yaygın Ağrı İndeksi (YAI); son bir haftadan fazla süredir ağrı yakınması olan bölgelerin sayısıdır. Omuz kuşağı (sağ/sol), üst kol (sağ/sol), ön kol (sağ/sol), kalça (sağ/sol), uyluk (sağ/sol), bacak (sağ/sol), çene (sağ/sol), göğüs, abdomen, sırt, bel ve boyun olmak üzere 19 bölge ağrı açısından sorgulanmış ve hasta ağrıyan yerlerin toplamına göre 0-19 puanlık YAI bölümünden, her ağrıyan bölge 1 puan olacak şekilde puan almıştır.

Semptom Şiddet Skalası (SSS) ile hasta son bir haftadan uzun süredir olan semptomların şiddetine göre değerlendirilmiştir. Semptomlar; yorgunluk, yorgun uyanmak, bilişsel problemler ve somatik semptomlar olmak üzere 4 bölümde

incelenmiştir. Her bölümde var olan semptomların şiddetine göre; 0: sorun yok, 1: hafif/ara sıra, 2: orta dereceli/sıklıkla, 3: şiddetli/devamlıolarak değerlendirilmiştir. Somatik semptomlar da benzer şekilde; 0: semptom yok, 1: az sayıda semptom, 2: orta sayıda semptom, 3: çok sayıda semptom olarak değerlendirilmiştir. Somatik semptomlar olarak hastaya; kas ağrısı, iritabl barsak, hafıza sorunları, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karın ağrısı/kramp, uyuşma/karıncaşma, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, kabızlık, bulantı, asabiyet, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş basması, saç dökülmesi, sık idrara gitme, ağrılı idrar yapma, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, raynaud fenomeni, kulak çınlaması, ürtiker, kusma, midede ekşime, yanma, oral ülser, tat duyusunda azalma/değişme, göz kuruluğu, nefes darlığı, iştah kaybı, raş, güneşe hassasiyet, işitme güçlüğu, kolay morarma gibi fibromiyaljide görülebilen semptomlar sorulmuş ve hasta semptom sayısına göre 0-3 aralığında puan almıştır. Bulgu semptom yok (0 puan), 1-10 bulgu az sayıda semptom (1 puan), 11-20 bulgu orta sayıda semptom (2 puan), 21-37 bulgu çok sayıda semptom (3 puan) olarak değerlendirilmiştir. Olgu SŞS'deki 4 bölüm toplamında 0-12 puan aralığı üzerinden değerlendirilmiştir.

Olgu YAİ ve SŞS'de aldığı puana göre değerlendirilmiştir. Yaygın ağrı indeksi (YAİ) ≥ 7 ve Semptom Şiddet Ölçeği (SŞS) ≥ 5 veya YAİ= 3-6 ve SŞS ≥ 9 olması durumunda FMS tanısı konulmuştur.

Bu iki tanı kriteri ile FMS tanısı alan hastalarda hipermobilitte ve yaşam kalitesi değerlendirilmesi yapılmıştır. Hipermobilitte değerlendirmesi için Beighton kriterlerine bakılmıştır. Yaşam kalitesi Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) (187) ile değerlendirilmiştir. Tüm hastaların 1990 tanı kriterlerinde yer alan ağrılı bölge lokalizasyonları (18 hassas nokta üzerinden) ve sayısı kaydedilmiştir. 2010 tanı kriterlerinde yer alan YAİ sorgulamasındaki ağrıyan vücut bölgeleri (19 vücut bölgesi üzerinden) ve sayısı kaydedilmiştir. SŞS'de bulunan yorgunluk, yorgun uyanma, bilişsel ve somatik semptomların derecesi (0-3 puan üzerinden) belirtilmiş ve somatik semptomlarda belirtilen bulgular, her hasta için var/yok şeklinde kaydedilmiştir.

KULLANILAN ÖLÇEKLER

Fibromiyalji Etki Anketi

Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), fibromiyaljide fiziksel fonksiyonu ve sağlık durumunu değerlendiren spesifik bir ölçektir (Ek 1). 1991 yılında Burckhardt ve ark. (188) tarafından geliştirilen bu ölçek, 2005'te Bennett (189) tarafından yeniden düzenlenmiştir. Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2000'de Sarmer ve ark. (187) tarafından yapılmıştır. FEA, 10 madde içerir.

Sorgulamada ilk madde alışveriş yapma, çamaşır yıkama, yemek yapma, yatak düzeltme, elle bulaşık yıkama, elektrik süpürgesi ile halı süpürme, birkaç blok yürüme, arkadaş/akraba ziyareti, bahçe işleri, araba kullanma ve merdiven çıkma şeklindeki 11 adet günlük yaşam aktivitesinin, 0-3 üzerinden değerlendirildiği bir skalayı içerir. Cevaplar 0: her zaman 1: çoğu zaman 2: ara sıra 3: asla şeklinde Likert tipi skala ile ölçülür.

İkinci madde geçen hafta boyunca hastanın kendisini iyi hissettiği gün sayısını belirlerken, üçüncü madde hastanın hastalık nedeniyle geçen hafta boyunca işe gidemediği ya da ev işlerini yapamadığı gün sayısını sorgular. Diğer yedi madde ise; geçen hafta süresince hastaların ağrı şiddeti, iş yapabilme düzeyleri, yorgunluk, uyku sonrası dinlenmiş olma hali, tutukluk, anksiyete ve depresyon durumlarını VAS ile değerlendirmeye yöneliktir .

Toplam FEA skoru maksimum 100'dür. Yüksek skorlar düşük fonksiyonellik düzeyini gösterir.

FEA'nın birinci komponentinde yer alan alışveriş yapmak, çamaşır yıkamak, yemek yapmak, yatak düzeltmek gibi 11 adet günlük yaşam aktivitesi, likert skalasıyla 0-3 üzerinden değerlendirildi. Elde edilen toplam skor, hastaların yanıt verdiği madde sayısına bölünerek ortalama skor elde edildi. Bu ortalama skor, normalizasyon sağlamak amacıyla 3.33 ile çarpıldı.

Hastalara geçen hafta boyunca kendilerini iyi hissettikleri gün sayısı (0-7) soruldu. Hastanın kendisini iyi hissettiği gün sayısı hastalıktan etkilenme şiddeti ile ters orantılı olduğu için 0=7, 7=0 olarak skorlandı. Skor, normalizasyon sağlamak amacıyla 1.43 ile çarpıldı. Hastaların geçen hafta boyunca ağrı ve diğer semptomlardan dolayı kaç gün işe gidemediği, ev işlerini yapamadığı soruldu. Belirtilen gün sayısı normalizasyon sağlamak amacıyla 1.43 ile çarpıldı.

Katılımcılar hipermobilite'nin varlığına yönelik olarak muayene edildi. Eklem hipermobilite tanısı Beighton tanı ölçütlerine (Tablo 9) göre belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizlerinde SPSS programı kullanılmıştır. Fibromiyalji sendromlu kadınlar ve sağlıklı kadın kontroller karşılaştırıldı. Demografik veriler ve klinik semptomların görülme sıklığı deskriptif yöntemle analiz edildi. 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 testi ile değerlendirildi. Değişkenler arası korelasyon testleri normal dağılanlarda Pearson korelasyon testi ile normal dağılmayanlarda Spearman korelasyon testi ile yapıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, $p<0.05$ iken; $r>0.3$, $r<-0.3$ istatistiksel olarak ilişkili kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışma, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 50 fibromiyalji sendromlu kadın ve 50 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılmıştır.

Hastaların genel özellikleri Tablo 12’ de özetlenmiştir.

FMS’li hastaların yaş ortalaması 43.8±8.9 yıl ve BMI ortalaması 27.4±4.6 kg/m² olarak saptandı. Hastaların %40’ının ek sistemik hastalıkları vardı. Hastaların %16’sında FMS ye eşlik eden hipermobilité bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Fibromiyalji Sendromlu kadın hastaların demografik, klinik, yaşam kalitesi ile ilgili verileri

| | | |
|---------------------------------|--|------------------|
| Yaş(yıl) * | 43.8 ±8.9 | 44(20-59) |
| BMI(kg/m²) * | 27.4±4.6 | 27.6 (17.7-37.7) |
| Sigara kullanımı** | 15 (30) | |
| Medeni durum** | Evli 41(82) Bekar 9(18) | |
| Sistemik Hastalık ** | Yok 30(60) Var 20(40) | |
| Semptom süresi(yıl)* | 4.2±3.8 | 2(1-15) |
| Hassas nokta sayısı* | 14.5±2.7 | 14(11-18) |
| Yaygın ağrı indeksi* | 13.9±2.8 | 14(8-19) |
| Semptom şiddet skalası * | 8.9±1.8 | 9(5-12) |
| VAS istirahat * | 6.1±1.7 | 6(2-9) |
| VAS hareket* | 6.3±2.12 | 7(1-10) |
| FEA skoru* | 41.5±19 | 42.8(10.5-88.2) |
| Hipermobilité** | 8 (16) | |

*ortalama ±sd, ortanca(min-max) **n(%), n=50 ; **BMI:** Body Mass Index, **VAS:**Vizüel analog skala, **FEA:** Fibromiyalji Etki Anketi

Kontrol grubunun genel özellikleri Tablo 13'te özetlenmiştir.

Kontrol grubunun yaş ortalaması 42.3 ± 7.9 yıl ve BMI ortalaması 27.1 ± 10.3 kg/ m² olarak saptandı. Kontrol grubunun %12'sinde ek sistemik hastalık vardı (Tablo 12).

Tablo 12. Kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

| | ortalama \pm sd / n(%) n=50 | ortanca (min-max) |
|------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| Yaş(yıl) | 42.3 \pm 7.9 | 40.5 (26-60) |
| BMI(kg/m²) | 27.1 \pm 10.3 | 27.2(22-30.8) |
| Sigara kullanımı | 8 (16) | |
| Medeni durum | | |
| Evli | 39(78) | |
| Bekar | 11(22) | |
| Sistemik Hastalık | | |
| Var | 6(12) | |
| Yok | 44(88) | |
| FEA skoru | 25.4 \pm 10.3 | 23.4(10.5-47.5) |
| Hipermobilite | 5(%10) | |
| Beighton skoru | 0.7 \pm 1.7 | |

BMI: Body Mass Index, **FEA:** Fibromiyalji Etki Anketi

Kontrol grubunun sistemik hastalık oranı hasta grubundan belirgin olarak düşüktü ($p<0,001$). İki grup arasında yaş ve BMI skorları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta-kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması

| | | Fibromiyalji | Kontrol | p değeri |
|-------------------------------|-------|--------------|-------------|----------|
| | | ortalama±sd | ortalama±sd | |
| Yaş (yıl) | | 43.76±8.86 | 42.32±7.89 | 0.367 |
| BMI (kg/m²) | | 27.40±4.64 | 27.09±10.27 | 0.660 |
| Sigara kullanımı | | 15 (30) | 8(16) | 0.096 |
| Medeni Durum | Evli | 41(82) | 39(78) | 0.617 |
| | Bekar | 9(18) | 11(22) | 0.617 |
| Sistemik Hastalık | Var | 20(40) | 6(12) | <0.001* |
| | Yok | 30(60) | 44(88) | <0.001* |

BMI: Body Mass Index * $p<0.05$

Fibromiyalji ve kontrol gruplarında yaşam kalitesi ile ilgili ölçülen FEA skorları arasında anlamlı fark vardı. Fibromiyalji grubunun FEA skorları kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Fibromiyalji ve kontrol gruplarında hipermobilitate oranları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta-kontrol grubunda FEA skoru, hipermobilitate ve Beighton skorlarının karşılaştırılması

| | Fibromiyalji ortalama±sd /n(%) | Kontrol ortalama±sd /n(%) | p değeri |
|------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----------|
| FEA skoru | 41.48±18.95 | 25.38±10.27 | <0,001* |
| Hipermobilitate | 8(%16) | 5(%10) | 0.081 |
| Beighton skoru | 0.9±1.8 | 0.7±1.7 | 0.45 |

FEA: Fibromiyalji Etki Anketi * p<0.05

FMS'li kadın hastalarda hiper mobil olan grupta yaş ve semptom şiddet skalası hiper mobil olmayan gruba göre daha düşüktü ($p<0.05$). FMS'li kadın hastalarda hiper mobil olan ve olmayan grupta FEA skorları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 15).

Tablo 15. FMS'li hastalarda hiper mobil olan ve olmayanlarda demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

| | Hiper mobilite var, n=8 ortalama±sd | Hiper mobilite yok, n=42 ortalama±sd | p değeri |
|-------------------------------|--|---|----------|
| Yaş | 37.1±10.4 | 45.1±8.3 | 0.047* |
| BMI | 25.9±4.5 | 27.7±4.7 | 0.327 |
| Semptom süresi | 1.9±0.9 | 4.6±4 | 0.21 |
| Hassas nokta sayısı | 13.6±2.3 | 14.7±2.7 | 0.274 |
| Yaygın ağrı indeksi | 12.9±2 | 14.1±3 | 0.26 |
| Semptom şiddet skalası | 7.4±1.7 | 9.1±1.7 | 0.016* |
| VAS istirahat | 5.9±1.8 | 6.1±1.7 | 0.68 |
| VAS hareket | 5.9±2.2 | 6.4±2.1 | 0.57 |
| FEA skoru | 54±8.2 | 58.2±9.7 | 0.081 |

BMI: Body Mass Index, **VAS:** Vizüel analog skala, **FEA:** Fibromiyalji Etki Anketi

* $p<0.05$

FEA skoru hassas nokta sayısı, semptom şiddeti skalası ve VAS istirahat değeri ile pozitif koreleydi ($p<0.05$) (Tablo 16).

Beighton skoru yaş ile negatif koreleydi ($p<0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hastalarda FEA ve Beighton skorlarının demografik ve klinik özelliklerle korelasyonu

| | r/p değeri | FEA skoru | Beighton skoru |
|--------------------------------|------------|-----------|----------------|
| Yaş | r | 0.014 | 0.35 |
| | p | 0.88 | <0.001* |
| BMI | r | -0.22 | -0.27 |
| | p | 0.82 | <0.001 |
| Semptom süresi | r | 0.80 | -0.175 |
| | p | 0.57 | 0.22 |
| Hassas nokta sayısı | r | 0.318 | -0.96 |
| | p | 0.025* | 0.50 |
| Yaygın ağrı indeksi | r | 0.27 | -0.58 |
| | p | 0,052 | 0.68 |
| Semptom şiddeti skalası | r | 0.58 | -0.21 |
| | p | <0.001* | 0.14 |
| VAS istirahat | r | 0.56 | -0.007 |
| | p | <0.001* | 0.95 |
| VAS hareket | r | 0.031 | -0.10 |
| | p | 0.83 | 0.47 |
| FEA | r | 1 | 0.073 |
| | p | | 0.47 |

BMI: Body Mass Index, **VAS:** Vizüel Analog Skala, **FEA:** Fibromiyalji Etki Anketi

* $p<0.05$ ve $r>0.3$ veya $p<0.05$ ve $r< -0.3$

V. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışma ile fibromiyalji sendromlu hastalarda ve sağlıklı yetişkinlerde hipermobilitate sıklığını belirlemek, hipermobilitenin fibromiyalji hastalarında yaşam kalitesine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Fibromiyalji, kronik yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, multipl somatik ve bilişsel problemlerle karakterize klinik bir sendromdur (1). Yapılan çalışmalar FMS sıklığının yaşla birlikte arttığını ve en sık 40-60 yaş arasında görüldüğünü göstermektedir (21) (22). Çalışmamızdaki fibromiyalji hastaları da 18-60 yaş arasında olup, yaş ortalamaları 43.76 ± 8.9 olarak bulunmuştur.

Hipermobilitate, eklemlerin normalin üzerinde hareket genişliğine sahip olması ile karakterize klinik bir durumdur (147). Eklem stabilizasyonunun bozulması subluksasyon dislokasyon, erken artroz gelişimi gibi eklem patolojilerine yol açar. Hipermobil kişilerde yumuşak dokular daha az dirençli olmasından dolayı ligaman ve kas yırtıkları, epikondilit, plantar fasit gibi tendon yapışma yeri lezyonları artmış sıklıkta görülebilmektedir. Eklem dışı dokularda ise kollajen bağ doku yetersizliğine bağlı klinik bulgular (deride kolay yaralanma ve gevşeklik, pitoz, variköz venler, ürogenital prolapsus, mitral valv prolapsusu, umbilikal herni) ortaya çıkabilir (152).

Hipermobilitenin kas iskelet sistemi hastalıklarına yatkınlığı artırdığı bilinmektedir. Hipermobilitenin yumuşak doku romatizmalarına predispozan olduğu ile ilgili çalışmalar vardır ve bu hastalar daha çok tendinit, bursit, fasiit, artropati gibi yumuşak doku romatizmaları tanılarını almaktadırlar (11) (190). Hipermobilitate FMS'li hastalarda kronik yaygın ağrı mekanizmasına katkıda bulunuyor gibi düşünülmüştür (10).

Son yıllarda, diğer kalıtsal bağ dokusu hastalıklarından ayırt etmek için sendromun isimlendirilmesinde Benign Eklem Hipermobilitate Sendromu (BEHS) tanımlaması tercih edilmektedir. Görülme sıklığı yaş, etnik köken ve coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte % 5-38 arasında değişmektedir (191). Özellikle genç yaş ve kadın cinsiyette daha fazla görülür (145). Ülkemizde Seçkin ve ark. lise çağı çocuklarında yaptıkları eklem hipermobilitesi prevalans çalışmasında oranı %11.7 olarak, cinsiyetlere göre dağılıma bakıldığında erkeklerde %7.2,

kızlarda %16.2 prevalans saptamışlardır (192). Bizim çalışmamızda da, 42.3 ± 7 yaş ortalamasına sahip kadın sağlıklı kontrollerin %10'unda hipermobilitate vardı.

BEHS'ye bir çok semptom ve hastalık eşlik edebilir. Bunlardan yumuşak doku romatizmaları, fibromiyalji, osteoartrit, sinir kompresyon bozuklukları sık eşlik eden kas iskelet sistemi hastalıklarındandır (164). Literatürde BEHS'ye eşlik eden diğer hastalıklarla ilgili çok sayıda yayın olmasına rağmen FMS ve BEHS'nin bir arada görülmesi ile ilgili yayın sayısı azdır. Bir çalışmada hipermobilitate tanısı alan 20 olgudan 3'ünde fibromiyalji teşhis edilmiştir (193). Hudson ve arkadaşları romatoloji kliniklerine gelen 378 hastanın 50'sinde (%13.2) hipermobilitate tespit etmişlerdir. Hiper mobil tespit edilenlerin çoğunun fibromiyalji sendromlu hastalar olduğunu, çok az kısmının inflamatuvar artrit ile beraber olduğunu belirtmişlerdir (194). Fibromiyalji ve kronik yaygın ağrı, hem çocuk hem de erişkin popülasyonda altta yatan ligaman laksitesisi ile ilişkili bulunmuştur. Hiper mobil hastalarda kas yorgunluğu ve tekrarlayıcı minör yaralanmaların oluşumu FMS'nin başlangıcına katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (195).

Acasusu-Diaz ve arkadaşları çalışmalarında FMS'li hastaların %27.3'ünde hipermobilitate tespit etmişler, hipermobilitate ve fibromiyaljiyi ilişkili bulmuşlardır buna dayanarak fibromiyalji patogenezinde hipermobilitenin öncü rol aldığını öne sürmüşlerdir (196). Benzer şekilde Kirk ve arkadaşları da 24 hipermobiliteli olgularının 5'inde yaygın ağrı yakınması olduğunu bildirmişler ve fibromiyaljiye yol açan predispozan mekanik faktörlerden birinin de hipermobilitate olabileceğini belirtmişlerdir (197).

Randomize kontrollü bir çalışmada, 88 FMS hastasında hipermobilitate olup olmadığına bakılmış, hipermobilitate birlikteliği %8 oranında bulunmuştur. Fibromiyalji tanısı alan hastalar ve kontrol grubunda hipermobilitate oranının birbirine benzer olduğu, FMS ve BEHS'nin birbiri ile ilişkisi olmayan farklı iki hastalık olduğu ancak yaygın ağrı yakınması olmasına rağmen ACR kriterlerini tam olarak doldurmayan hastalarda hipermobilitate oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (198). Bir diğer çalışmada ise, FMS'li hastaların %5.8'inde, kontrol grubunun ise %2.9'unda BEHS teşhis edilmesine rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (199). Benzer olarak çalışmamızda fibromiyalji hastalarının %16'sında, sağlıklı kontrollerin %10'unda hipermobilitate vardı, fakat fibromiyaljili

hastalar ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sendur ve arkadaşlarının, fibromiyaljili Türk hastalarda hipermobilitate prevalansına baktığı çalışmalarında, FMS ve hipermobilitate birlikteliği diğer çalışmalardan farklı olarak, belirgin ölçüde yüksek bulunmuştur. Çalışmalarında 118 FMS'li kadın (ortalama yaş 47.69±10.9) ve 118 sağlıklı kadın (ortalama yaş 46.08±10.85) karşılaştırılmış ve FMS grubunda hipermobilitate %46 olarak tespit edilirken, sağlıklı grupta bu oran %28 olarak bulunmuştur. İki grup arasında bu fark anlamlı olarak belirtilmiştir (200).

Fibromiyaljili hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmede çeşitli ölçekler kullanılmakta ve bu ölçeklerin kullanımı; hastaların ihtiyaçlarının tanımlanması, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve takip edilmesi açısından önem taşımaktadır. Son yıllarda, kısa olması, uygulama ve skorlama kolaylığı ve sensitivitesi nedeniyle Fibromiyalji etki anketi (FEA), FMS hastalarında en yaygın kullanılan ölçek durumuna gelmiştir. Fibromiyalji etki anketi (FEA), fibromiyaljide fiziksel fonksiyonu ve sağlık durumunu değerlendiren spesifik bir ölçektir (187)(Ek 1). FMS'li hastalarda hipermobilitenin yaşam kalitesine etkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızda hipermobilitate varlığının yaşam kalitesi üzerine etkisi FEA kullanılarak araştırıldı. FMS'li hastalarda hipermobil olan veya olmayan gruplarda FEA skoru benzerdi. FEA ile Beighton skoru arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Buna göre hipermobilitenin FMS'li hastalarda yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi gözlenmemiştir.

Sağlıklı popülasyonda hipermobilitenin yaşam kalitesini nasıl etkilediğine dair yapılan bir çalışmada; sağlıklı popülasyona göre azalmış yaşam kalitesi tespit edilmiştir (201). Bir diğer çalışmada da hipermobilitate ile ilişkili ağrı, düşük yaşam kalitesi ile korele bulunmuştur (202).

Fibromiyaljili hastalarda yaşam kalitesi ile ilgili bir çok çalışma mevcuttur (203) (204) (205). Önceki çalışmalar, FMS'li hastalarda yaşam kalitesinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu göstermiştir (205) (206). Başka bir çalışmada FMS'li hastaların yaşam kalitesi SF-36 (Short Form-36) ile değerlendirilmiş ve fiziksel rol, enerji ve ağrı alt gruplarında zayıf puanlar elde edilmiştir (207). Fibromiyalji, RA ve EDS-HT(hipermobilitate tip)'nin fonksiyonel durumlarının

karşılaştırıldığı bir çalışmada; EDS-HT ve FMS'de ağrının günlük yaşama etkisi RA hastalarından daha kötü saptanmıştır (208). Çalışmamızda aynı zamanda fibromiyaljili hastalarda yaşam kalitesini kontrol grubuyla karşılaştırdık. Fibromiyalji grubunun FEA skorları kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ve FMS'nin yaşam kalitesini negatif yönde etkilediği tespit edilmiştir. Aynı zamanda FEA skoru hassas nokta sayısı, semptom şiddet skalası ve VAS istirahat ile pozitif ilişkili olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda FMS hastalarında hipermobilitenin yaşam kalitesine etkisinin yanında ağrı düzeyi, hassas nokta sayısı, yaygın ağrı indeksi parametrelerine etkisi incelenmiştir. Hiper mobil grupta ağrı düzeyi, hassas nokta sayısı, yaygın ağrı indeksi hiper mobil olmayan FMS'li grupla benzerdi. Verilerimize göre, hiper mobillitenin eşlik etmesinin FMS'li hastalarda bu klinik parametreleri olumsuz etkilemediği anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda FMS'li hastalarda yorgunluk, sabah dinlenmemiş uyanma, bilişsel semptomlar ve genel somatik semptomlar semptom şiddet skalası ile değerlendirildi. FMS ve hiper mobilite birlikteliği olan grupta semptom şiddet skalası değerleri hiper mobilite birlikteliği olmayan fibromiyaljili hastalara kıyasla daha düşüktü. Bu durum hiper mobil grubun daha genç yaşta olmasından kaynaklanmış olabilir. Hiper mobilite genç yaş ve kadın cinsiyette daha fazla görülmektedir (209). Çalışmamızda, Fibromiyalji hastalarında hiper mobil olan grupta yaş ortalaması 37.1 ± 10.4 'tü ve hiper mobil olmayan fibromiyalji hastalarına göre anlamlı daha düşüktü. Bu çalışmada aynı zamanda hastalardaki hiper mobilite ile yaş arasındaki ilişkiyi de değerlendirdik. Beighton skoru genç yaş grubunda daha yüksek tespit edildi.

Her ne kadar çalışmamızda FMS hastalarında hiper mobilitenin yaşam kalitesine ek bir olumsuzluk getirmediği saptanmış olsa da; FMS tek başına yaşam kalitesini kötü etkilemektedir. Öte yandan bu iki durumun kronik ağrı başta olmak üzere benzer semptomatolojiye sahip olması yanlış tanıya sebep olabilmektedir. Hiper mobil hastalarda kronik ağrı; ligamanlardaki aşırı laksisite, eklemlerde propriosepsiyon mekanizmasının bozulmuş olması, tekrarlayan travmalara bağlanmaktadır (194) (210). Ayrıca hiper mobil kişilerde bölgesel kas-eklem şikayetlerinin yanı sıra uyku bozukluğu ve tetik noktalarda hassasiyetin olması

sonucunda hastalar yanlışlıkla FMS tanısı alabilirler (90) (91). Bu sebeple fibromiyalji tanısı almış olan hastalarda hipermobilitenin değerlendirilmesi, hipermobilitate tespit edilen hastaların, hipermobiliteden kaynaklanan daha fazla yaralanmanın önlenmesi için bilinçlendirilmesi, kasların güçlendirilmesi ile problemlere erken çözümler sağlanabilir.

Çalışmamızın geniş yaş aralığında yapılmış olması; ileri yaşta hipermobilitenin dejeneratif değişikliklere bağlı gizlenmiş olma ihtimali olsa da, FMS'nin sık görüldüğü yaş grubu olması nedeni ile kısıtlılık değildir. Aksine FMS'de hipermobilitenin prevalansını gösteren her iki cinsiyeti de içeren, daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, FMS'nin etyolojisinde rolü kesin olarak gösterilemeyen hipermobilitenin, fibromiyalji ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda; kontrol grubuyla hasta grubu arasında hipermobilitate varlığı bakımından anlamlı bir fark saptanmadı. Fibromiyalji yaşam kalitesini olumsuz etkilemesine karşın; hipermobilitate yaşam kalitesine ek bir negatif faktör olarak gözükmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Ata A, Çetin A. Fibromiyalji Tanımı, Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics. 2015; 8(3): 1-4.
2. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. Curr Pain Headache Rep 2013;17(8):356.
3. Rowe DW, Shapiro JR. Heritable Disorders of Structural Proteins. Kelley WN, Haris ED (eds). Textbook of Rheumatology. Fourth Edition. Saunders Company, Philadelphia 1993: 1567-92.
4. Cherpel A, Marks R. The benign joint hypermobility syndrome. New Zealand Journal of Physiotherapy 1999; 27(3): 9–22.
5. Russek L. Hypermobility syndrome. Physical Therapy 1999; 79(6): 591–7.
6. Silverman S, Constine L, Harvey W. Survey of joint mobility and in vivo skin elasticity in London schoolchildren. Annals of the Rheumatic Diseases 1975; 34: 177–180.
7. Seckin U, Tur BS, Yilmaz O, et al. The prevalence of joint hypermobility among high school students. Rheumatology International 2005; 25: 260–263.
8. Grahame R. Pain, distress and joint hyperlaxity. Joint Bone Spine 2000; 67: 157–163.
9. Sendur OF, Gurer G, Bozbaş GT. The frequency of hypermobility and its relationship with clinical findings of fibromyalgia patients Clinical Rheumatology 2007;26(4):485-7.
10. Holman AJ. Is hypermobility a factor in fibromyalgia? J Rheumatol 2002;29:396-398.
11. Ofluoglu D, Gunduz OH, Kul-Panza E. Hypermobility in women with fibromyalgia syndrome. Clin Rheumatol 2006;25:291–293.
12. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. Curr Pain Headache Rep 2004;8(5):369-78.
13. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1990;33(2):160-72.
14. Kadetoff D, Kosek E. Evidence of reduced sympatho-adrenal and hypothalamic-pituitary activity during static muscular work in patients with fibromyalgia. J Rehabil Med. 2010;42(8):765-72.
15. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(5):600-10.

16. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2011; 38(6): 1113-1122.
17. Bennett RM, Friend R, Marcus D, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(9):1364-73.
18. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):19-28.
19. Topbaş M, Çakırbay H, Güleç H, et al. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2005; 34 (2): 140-4.
20. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, et al. 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.
21. Forbes D, Chalmers A. Fibromyalgia: revisiting the literature. *J Can Chiropr Assoc*. 2004;48(2):119-31.
22. Jones GT, Nicholl BI, McBeth J, et al. Role of road traffic accidents and other traumatic events in the onset of chronic widespread pain: Results from a population-based prospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(5): 696-701.
23. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(3):403-25.
24. Marques AP, et al. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Revista brasileira de reumatologia*. 2016.
25. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(9):518-27.
26. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia - a review. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):273-9.
27. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics*. 2007;8(1):67-74.
28. Staud R, Craggs JG, Perlstein WM, et al. Brain Activity Associated With Slow Temporal Summation of C-fiber Evoked Pain in Fibromyalgia Patients and Healthy Controls. *Eur J Pain* 2008;12:1078-1089.
29. Gracely RH, Petzke F, Wolfe JM. Functional Magnetic Resonance Imaging Evidence of Augmented Pain Processing in Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46:1333-1343.

30. Salemi S, Aeschlimann A, Wollina U, et al. Up-regulation of deltaopioid receptors and kappa-opioid receptors in the skin of fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum* 2007;56(7):2464-6.
31. Russell IJ, Orr MD, Littman B, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37(11):1593-601.
32. Foerster BR, Petrou M, Edden RA, et al. Reduced insular γ -aminobutyric acid in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2012; 64:579.
33. Valdés M, Collado A, Bargalló N, et al. Increased glutamate/glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: a magnetic resonance spectroscopy study. *Arthritis Rheum* 2010;62(6):1829-36.
34. Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Med* 2009: 22-30.
35. Moldofsky H, Inhaber NH, Guinta DR, et al. 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.
36. Theadom A, Cropley M. Dysfunctional beliefs, stress and sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Med.* 2008;9(4):376-81.
37. Przekop P, Haviland MG, Morton KR, et al. Correlates of perceived pain-related restrictions among women with fibromyalgia. *Pain Med* 2010;11(11):1698-706.
38. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, et al. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975;37(4):341-51.
39. Moldofsky HK. Disordered sleep in fibromyalgia and related myofascial facial pain conditions. *Dent Clin North Am.* 2001;45(4):701-13.
40. Crofford LJ. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2002;31(1): 1-13.
41. Ferraccioli G, Cavalieri F, et al. 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.
42. Griep EN, Boersma JW, et al. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *The Journal of rheumatology.* 1993; 20(3): 469-474.
43. Neeck G. Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology.* 2000; 29(113): 8-12.

44. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 218.
45. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 944.
46. Kato K, Sullivan PF, Evengård B, et al. Importance of genetic influences on chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1682-6.
47. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, et al. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2003; 23(3):104-7.
48. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis & Rheumatism*. 2003; 48(10) : 2916-2922.
49. Katon W, Sullivan M, Walker E. Medical symptoms without identified pathology: relationship to psychiatric disorders, childhood and adult trauma, and personality traits. *Annals of Internal Medicine*. 2001; 134 (9): 917-25.
50. Epstein SA, Kay G, Clauw D, et al. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia: a multicenter investigation. *Psychosomatics*. 1999; 40 (1): 57-63.
51. McBeth J, Silman AJ. The role of psychiatric disorders in fibromyalgia. *Current Rheumatology Reports*. 2001; 3 (2): 157-64.
52. Goldenberg DL. Fibromyalgia. Klippel JH, Dieppe PA (eds). *Rheumatology*, London Mosby. 1994; 5 (16): 1-12.
53. Tan Akıncı A. Fibromiyalji bir nöropatik ağrı mıdır? Tan E.(ed). *Nöropatik Ağrı*. Ankara Nobel Matbaacılık. 2009:153-67.
54. Chakrabarty S, Zoorob R. Fibromyalgia. *Am Fam Physician* 2007;(76):247-54.
55. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC. Fibromyalgia in men: Comparison of clinical features primary fibromyalgia syndrome: A controlled and blinded study. *J Rheumatol* 1989;(16):97-101.
56. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS (eds). 3rd edition. *Rheumatology*. 2003: 701-12.
57. 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.
58. Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *The American journal of the medical sciences*. 1998; 315:367-76.
59. Ohayon MM. Prevalence and correlates of nonrestorative sleep complaints. *Arch Intern Med*. 2005;165:35-41.
60. Moldofsky H. The significance, assessment, and management of nonrestorative sleep in fibromyalgia syndrome. *CNS Spectr*. 2008;13(3 Suppl 5):22-6.

61. Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia syndrome and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol* 1997;24(5):941-94.
62. Bennett RM, Jones J, Turk DC, et al. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:27.
63. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions: A textbook of rheumatology*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2001; 1812-44.
64. Hudson JI, Hudson MS, Pliner LF, et al. Fibromyalgia and major affective disorder: a controlled phenomenology and family history study. *Am J Psychiatry* 1985; 142(4):441-6.
65. Lesley M, Arnold MD, Daniel J, et al. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. *Mayo Clinic Proceedings* 2011;86(5):457-64.
66. Yunus MB. A comprehensive medical evaluation of patients with fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28(2):201-17.
67. Coşkun NC. Fibromiyalji Sendromunda Klinik, Tanı, Ayırıcı Tanı. *Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics*. 2015; 8(3): 15-21.
68. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1988;15(8):1271-3.
69. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, et al. 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.
70. Ablin JN, Amital H, Ehrenfeld M, et al; Israeli Rheumatology Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of the fibromyalgia syndrome. *Harefuah* 2013;152(12):742-751.
71. Bradley LA, Alarcón GS, Aaron LA, et al. Abnormal pain perception in patients with fibromyalgia: comment on the article by Bendtsen et al. *Arthritis Rheum*. 1997;40(12):2275-7.
72. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, et al. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum*. 1981;11(1):151-71.
73. Yunus MB, İnanıcı F, Aldag JC, Mangold RF. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. *J Rheumatol* 2000; 27: 485-90.
74. Uğurlu H, Arasıl T. Fibromiyalji. Arasıl T (ed). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar*. Güneş Kitapevi 2012.
75. İnanıcı F. Fibromiyalji sendromu. Beyazova M, Kutsal YG (ed). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 2.baskı. Ankara Güneş Tıp Kitabevleri: 2011: 2365-77.

76. Bennett RM. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35(2):215-32.
77. Brady DM, Schneider MJ. Fibromyalgia syndrome: a new paradigm for differential diagnosis and treatment. *J Manipulative Physiol Ther* 2001;24(8):529-41.
78. Russell IJ, Raphael KG. Fibromyalgia syndrome: presentation, diagnosis, differential diagnosis, and vulnerability. *CNS Spectr* 2008;13(3 Suppl 5):6-11.
79. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. Klippel JH, Dieppe PA(eds) *Rheumatology*. Mosby London. 1998; vol1, 15:1-12.
80. Harden RN, Revivo G, Song S, et al. A critical analysis of the tender points in fibromyalgia. *Pain Med* 2007;8(2):147-56.
81. Wolfe F. Stop using the American College of Rheumatology criteria in the clinic. *J Rheumatol* 2003;30(8):1671-2.
82. Borg-Stein J. Treatment of fibromyalgia, myofascial pain and related disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2006; 17 (2): 491.
83. Tunks E, McCain GA, Hart LE et al. The reliability of examination for tenderness in patients with myofascial pain, chronic fibromyalgia and controls. *J Rheumatol* 1995; 22 (5): 944.
84. Lucas N, Macaskill P, Irwig L et al. Reliability of physical examination for diagnosis of myofascial trigger points: a systematic review of the literature. *Clin J Pain* 2009; 25 (1): 80.
85. Tunks E, McCain GA, Hart LE, et al. The reliability of examination for tenderness in patients with myofascial pain, chronic fibromyalgia and controls. *J Rheumatol* 1995;22(5):944-52.
86. 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.
87. Wolfe F, Petri M, Alarcón GS et al. Fibromyalgia, systemic lupus erythematosus (SLE) and evaluation of SLE activity. *J Rheumatol* 2009; 36(1):82.
88. Matsui T, Shimada K, Ozawa N, et al. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33 (12): 2369-71.
89. Coury F, Rossat A, Tebib A, et al. Rheumatoid arthritis and fibromyalgia: a frequent unrelated association complicating disease management. *J Rheumatol* 2009; 36 (1):58.
90. Finsterbush A, Pogrund H. The Hypermobility Syndrome: Musculoskeletal Complaints in 100 Consecutive Cases of Generalized Joint Hypermobility. *Clinical orthopaedics and related research*. 1982; 168: 124-127.
91. Goldman JA. Fibromyalgia and hypermobility. *The Journal of rheumatology*. 2001; 28(4): 920.

92. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Annals Rheumatic Diseases* 1973; 32: 413–7.
93. Karaaslan Y, Haznedaroglu S, Ozturk M. Joint hypermobility and primary fibromyalgia: a clinical enigma. *J Rheumatol* 2000; 27 (7): 1774-76.
94. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994;121(12):953-9.
95. Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med* 1994;154(18):2049-53.
96. Yunus MB, Masi AT: Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb, Movement Disorder and Psychogenic Pain. *Arthritis and allied Condition*. 1992; 12: 1383.
97. Boissevan MD, Mc Cain GA: Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, I. Medical and pathophysiological aspects. *Pain* 1991; 45: 227-38.
98. Bennett RM. Multidisciplinary group programs to treat fibromyalgia patients. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22(2):351-67.
99. Buckhardt CS, et al. Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children. Glenview (IL): American Pain Society (APS); 2005.
100. Carville SF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008; 67(4): 536-541.
101. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome-a systematic review. *Eur J Pain* 2010;14(1):5-10.
102. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Golden berg DL, et al. 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag* 2013;18(3):119-26.
103. Macfarlane GJ, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017 Feb;76(2):318-328.
104. Ablin J, Fitzcharles MA, Buskila D, et al. Treatment of Fibromyalgia Syndrome: Recommendations of Recent Evidence-Based Interdisciplinary Guidelines with Special Emphasis on Complementary and Alternative Therapies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
105. Oncu J. Fibromiyalji Sendromunda Farmakolojik Tedavi. *Turkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics*, 2015; 8(3): 28-35.
106. Clauw DJ. Fibromyalgia: A clinical review. *JAMA*. 2014;311(15):1547-55.
107. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

(AWMF) Program for national disease management guidelines. Report of Methods 2010.

108. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, et al. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(6):353-65.

109. Häuser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(3):532-43.

110. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31(3):206-19.

111. Crofford LJ1, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, 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.

112. Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C, Detke MJ, D'Souza DN, Spaeth M. A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Int J Gen Med* 2008;1:91-102.

113. Clauw DJ, Mease P, Palmer RH, Gendreau RM, Wang Y. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clin Ther* 2008; 30(11):1988-2004.

114. Nüesch E, Häuser W, Bernardy K, Barth J, Juni P. Comparative efficacy of pharmacological and nonpharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(6):955-62.

115. 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.

116. Chan HN, Fam J, Ng BY. Use of antidepressants in the treatment of chronic pain. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38(11):974-9.

117. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(3):499-511.

118. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. 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.

119. Derry S, Gill D, Philips T, Moore RA. Milnacipran for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane review. www.update-software.com.

120. Sindel D, Saral İ, Esmailzadeh S. Fibromiyalji Sendromunda Uygulanan Tedavi Yöntemleri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2012;58:136-42.

121. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004; 292 (19): 2388-95.
122. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (4): 536-41.
123. Howard S Smith, MDI Richard Harris, et al. Fibromyalgia: An Afferent Processing Disorder Leading to a Complex Pain Generalized Syndrome. *Pain Physician* 2011; 14: 217-45.
124. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2007; 21 (3): 499-511.
125. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002; 112 (3): 191-97.
126. Häuser W, Walitt B, Fitzcharles MA, Sommer C. Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome *Arthritis Res Ther* 2014;16(1):201.
127. Bellato E, Marini E, Castoldi IF, et al. Fibromyalgia Syndrome: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Pain Research and Treatment* 2012.
128. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic Drugs For Neuropathic Pain and Fibromyalgia. *JAMA* 2014;312(2):182-3.
129. Dworkin RH, Corbin AE, 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.
130. Kelly KM. Gabapentin; antiepileptic mechanism of action. *Neuropsychobiology* 1998; 38(3):139-44.
131. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE Jr. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebocontrolled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007;56(4): 1336-44.
132. 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.
133. F. Llinares-Tello, S. Escrivá-Moscardó, et al. "Possible serotoninergia syndrome associated with coadministration of paroxetine tramadol" *Medicina Clinica*. 2007; 128.
134. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D: Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain* 2008;9(2):164-73.
135. Cuatrecasas G, Gonzalez MJ, Alegre C, Sesmilo G, Fernandez-Solà J, Casanueva FF, et al. High prevalence of growth hormone deficiency in severe fibromyalgia syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9): 4331-7.

136. Younger J, Noor N, McCue R, Mackey S: Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis Rheum* 2013;65(2):529-3.
137. Akkus S. Fibromiyalji. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. 1. Baskı. Yuce Yayım, 2002: 777-789.
138. de Hueck A. Effectiveness of exercise in management of fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 138-42.
139. Rooks DS. Fibromyalgia treatment update. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 111-17.
140. Sindel D, Ketenci A. Fibromiyalji. Fibromyaljide diğer tedavi yaklaşımları. Gokce Kutsal Y, editor. *Modern Tıp Seminerleri* 2001; 16: 45-56.
141. Vierck CJ. A mechanism-based approach to prevention of and therapy for fibromyalgia. *Pain Res Treat* 2012.
142. Zinnuroglu M, et al. Nonpharmacologic and Multidisciplinary Treatment of Fibromyalgia Syndrome. *Turkiye Klinikleri Journal of Immunology Rheumatology-Special Topics*, 2009, 2(2) : 59.
143. 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: 393-407.
144. Rowe DW, Shapiro JR. Heritable Disorders of Structural Proteins. Kelley WN, Haris ED, Ruddy S, Sledge CB. (eds.) *Textbook of Rheumatology*. Fourth Edition. Saunders Company, Philadelphia 1993: 1567-92.
145. Grahame R. Hypermobility and hypermobility syndrome. Keer R, Grahame R (eds). *Hypermobility syndrome recognition and management for physiotherapists*, London, Butterworth-Heinemann. 2003; 1:1–14.
146. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol* 2000; 27: 1777–1779.
147. Russek L. Hypermobility syndrome. *Physical Therapy* 1999; 79(6): 591–7.
148. Grahame R. Hypermobility syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA. (eds) *Rheumatology*. Mosby-Year Book Europe Limited Lynton House, London. 1994; 5(18): 1-6.
149. Kirk JA, Ansell BM, Bywaters EGL. The hypermobility syndrome: musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility. *Ann Rheum Dis* 1967; 26: 419– 425.
150. Sahin S, Kavuncu V. Hipermobilité Sendromu. *Romatizma dergisi* 2001; 16: 169-76.

151. Beighton PH, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 413-417.
152. Simmondsa JV, Keer RJ. Hypermobility and the hypermobility syndrome. *Manual Therapy* 2007; 12: 298-309.
153. Handler CE, Child A, Light ND, Dorrance DE. Mitral valve prolapse, aortic compliance, and skin collagen in joint hypermobility syndrome. *Br Heart J.* 1985; 54: 501– 508.
154. Prockop DJ, Kivirikko KI. Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy. *Annu Rev Biochem.* 1995; 64: 403– 434.
155. Simpson MMR. Benign Joint Hypermobility Syndrome: Evaluation, Diagnosis, and Management. *JAOA* 2006; 106: 531-536.
156. Sacheti A, Szemere J, Bernstein B et al. Chronic pain is a manifestation of the Ehlers– Danlos syndrome. *Journal of Pain and Symptom Management* 1997; 14: 88– 93.
157. El-Shahaly HA, El-Sherif AK. Is the benign joint hypermobility syndrome benign? *Clin Rheumatol.* 1991; 10: 302–307.
158. Murray KJ. Hypermobility disorders in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20(2): 329-51.
159. Maillard S, Murray KJ. Hypermobility syndrome in children. In: KeerR, Grahame R, editors. *Hypermobility syndrome: recognition and management for physiotherapists.* Edinburgh: Butterworth-Heinemann; 2003 (4):33-50.
160. Bridges AJ, Smith E, Reid J. Joint hypermobility in adults referred to rheumatology clinics. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1992; 51: 793–6.
161. McCormack M, Grahame R, Briggs J. Joint laxity and the benign joint hypermobility syndrome in student and professional ballet dancers. *Journal of Rheumatology* 2004; 31: 173– 178.
162. Grahame R. Joint hypermobility clinical aspects. *Proc roy Soc Med.* 1971; 64: 32-34.
163. Jassie EF, Owen DS, Sagar KB. The benign hypermobility joint syndrome. *Arthritis Rheum.* 1980; 23: 1053-1056.
164. Grahame, R; Hakim, AJ. Hypermobility. *Current Opinion in Rheumatology* 2008; 20(1): 106-110.
165. Henney M, Brotherton H, Child AH, Humphries S, Grahame R. Segregation analysis of collagen genes in two families joint hypermobility syndrome. *Br J Rheumatol.* 1992; 31: 169-174.
166. Adib N, Davies K, Grahame R, Woo P & Murray KJ. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? *Rheumatology(Oxford.)* 2005; 44: 744–750.

167. Murray KJ. Hypermobility disorders in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20(2): 329-51.
168. Stanitski CL. Articular hypermobility and chondral injury in patients with acute patellar dislocation. *Am J Sports Med.* 1995; 23: 146–150.
169. Wolfe F, Smythe HA. and Yunus MB. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee, *Arthritis Rheum* 1990; 33:160–172.
170. Hall MG, Ferrell WR, Sturrock RD, et al. The effect of the hypermobility syndrome on knee joint proprioception. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 121–125.
171. El-Shahaly HA, El-Sherif AK. Is the benign joint hypermobility syndrome benign? *Clin Rheumatol.* 1991; 10: 302–307.
172. Carter C, Wilkinson J. Persistent joint laxity and congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 1964; 46: 40–45.
173. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol* 2000; 27: 1777–1779.
174. Larsson LG, Baum J, Mudholker GS, Kollia GD. Hypermobility: prevalence and features in a Swedish population. *British Journal of Rheumatology* 1993; 32: 116–9.
175. Jane V. Simmonds; Rosemary J. Keer. Hypermobility and the hypermobility syndrome. *Manual Therapy* 2007; 12: 298–309.
176. Hakim A, Grahame R. A simple questionnaire to detect hypermobility: an adjunct to the assessment of patients with diffuse musculoskeletal pain. *International journal of clinical practice.* 2003; 57(3): 163-166.
177. Everman DB, Robin NH. Hypermobility syndrome. *Pediatr Rev.* 1998; 19: 111–117.
178. Hakim A.J. and Grahame R. Joint hypermobility, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17 2003: 989–1004.
179. Adib N, Davies K, Grahame R, Woo P & Murray KJ. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? *Rheumatology(Oxford.)* 2005; 44: 744–750.
180. Simpson MR. Benign Joint Hypermobility Syndrome: Evaluation, Diagnosis, and Management. *JAOA* 2006; 106: 531-536.
181. Keer R, Butler K. Physiotherapy and occupational therapy in the hypermobile adult. Hakim A, Keer R, Grahame R (ed). *Hypermobility, fibromyalgia and chronic pain.* Churchill Livingstone, Elsevier, London. 2010: 143-161.
182. Larsson LG, Mudholkar GS, Baum J, Srivastava DK. Benefits and liabilities of hypermobility in the back pain disorders of industrial workers. *J Intern Med.* 1995; 238: 461– 467.

183. Nordenskiöld U. Evaluation of assistive devices after a course in joint protection. *Int J Technol Assess Health Care*. 1994; 10: 293–304.
184. Biro F, Gewanter HL, Baum J. The hypermobility syndrome. *Pediatrics*. 1983; 72(5): 701–6.
185. Hall MG, Ferrell WR, Sturrock RD, et al. The effect of the hypermobility syndrome on knee joint proprioception. *Br J Rheumatol*. 1995; 34: 121–125.
186. Sahin N, Baskent A, Cakmak A, Salli A, Ugurlu H, Berker E. Evaluation of knee proprioception and effects of proprioception exercise in patients with benign joint hypermobility syndrome. *Rheumatol Int*. 2008; 28(10): 995-1000.
187. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatology international*. 2000; 20(1): 9-12.
188. Burckhardt CS, et al. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J rheumatol* 1991; 18(5): 728-733.
189. Bennet R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clinical and experimental rheumatology*. 2005; 23(5): 154.
190. Hudson N, Starr MR, Esdaile JM, Fitzcharles MA (1995) Diagnostic association with hypermobility in rheumatology patients. *Br J Rheumatol* 34(12):1157–1161.
191. Jessee EF, Owen DS, Sagar KB. The benign hypermobile joint syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. 1980; 23(9): 1053-1056.
192. Seçkin U, Sonel B, Yilmaz O, Yağcı I, Bodur H, Arasil T. The prevalence of joint hypermobility among high school students. *Rheumatol Int* 2005; 25: 260-263.
193. Bridges AJ, Smith E, Reid J. Joint hypermobility in adults referred to rheumatology clinics. *Annals of the rheumatic diseases*. 1992; 51(6): 793-796.
194. Hudson N, Fitzcharles MA, Cohen M, Starr MR, Esdaile JM. The association of soft-tissue rheumatism and hypermobility. *Br J Rheumatol* 1998; 37:382–386.
195. Murray KJ. Hypermobility disorders in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006; 20(2): 329-51.
196. Acasuso Diaz M, Collantes Estevez E. Joint hypermobility in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res* 1998; 11(1):39-42.
197. Kirk JA, Ansell BM, Bywaters EG. The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1967; 26(5): 419-425.
198. Karaaslan Y, Haznedaroglu S, Ozturk M. Joint hypermobility and primary fibromyalgia: a clinical enigma. *The Journal of rheumatology*, 2000; 27(7) : 1774-1776.

199. Keskin D, Borman P, Bodur H. Fibromyaljili hastalarda benign eklem hipermobilitate sendromu. *Fiziksel Tıp*. 2004; 7 (1): 19-22.
200. Sendur OF, Gurer G, Bozbas GT. The frequency of hypermobility and its relationship with clinical findings of fibromyalgia patients. *Clinical rheumatology*. 2007; 26(4) : 485-487.
201. Johannessen EC, et al. Shoulder function, pain and health related quality of life in adults with joint hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome-hypermobility type. *Disability and rehabilitation*. 2016; 38(14): 1382-1390.
202. Bovet C, Carlson M, Taylor M. Quality of life, unmet needs, and iatrogenic injuries in rehabilitation of patients with Ehlers–Danlos Syndrome hypermobility type/Joint Hypermobility Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2016; 170(8):2044-51.
203. Pagano T, Matsutani LA, Ferreira EAG, et al. Assessment of anxiety and quality of life in fibromyalgia patients. *São Paulo Medical Journal*. 2004; 122(6): 252-258.
204. Tuzun EH, Albayrak G, Eker L, et al. A comparison study of quality of life in women with fibromyalgia and myofascial pain syndrome. *Disability and Rehabilitation*. 2004; 26(4): 198-202.
205. 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.
206. Çiğdem B, Yesim SA, Yesim K. Primer fibromiyalji sendromlu hastalarda yaşam kalitesi. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1999;5:241–5.
207. Sahin N, Atik A, Dogan E. Clinical and demographic characteristics and functional status of the patients with fibromyalgia syndrome. *Northern Clinics of Istanbul*. 2014; 1(2): 89.
208. Rombaut L, Malfait F, et al. 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.
209. Wahezi DM, Ilovite N, Adam HM. Joint problems and hypermobility. *Pediatrics in Review*. 2009; 30(5) : 187-189.
210. Scott D, Bird H, Wright V. Joint laxity leading to osteoarthritis. *Rheumatology*. 1979; 18(3) : 167-169.

EK

EK 1: Fibromiyalji Etki Anketi (FEA)

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

Her zaman(0) Sık sık(1) Nadiren(2) Hiç Yapmam(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 kalktığımızda 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