

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

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA METABOLİK
SENDROM VARLIĞININ HASTALARIN FONKSİYONEL
DURUMUNA OLAN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Şahizer AYAS**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Arzu KAYA**

**ELAZIĞ
2023**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Arif GÜLKESEN

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Arzu KAYA _____ **Danışman**

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve yaklaşımlarını her zaman örnek aldığım, tez çalışmamın planlanması ve tamamlanmasında yakın destek olan tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Arzu KAYA'ya, eğitime katkılarından dolayı Prof. Dr. Gürkan AKGÖL'e, Doç. Dr. Arif GÜLKESEN'e ve Dr. Öğr. Üyesi Gökhan ALKAN'a,

İhtisasımın ilk yıllarında hastaya yaklaşımı öğrendiğim değerli uzman arkadaşlarım Uzm. Dr. Engin APAYDIN'a, Uzm. Dr. A. Ukbe BAYKUT'a, Uzm. Dr. Gökçe BAŞKAN KÜÇÜKER'e, Uzm. Dr. Mehmet KÜÇÜKER'e, Uzm. Dr. Canan GÜR'e, Uzm. Dr. Mahmut ÇAKILLI'ya, Uzm. Dr. M. Cihan AKÇA'ya, Uzm. Dr. M. Şahin ELBASTI'ya ve Uzm. Dr. Semra DİNÇ'e, Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim Dr. Muhammed KORKMAZ'a, Dr. Emine YILDIRIM USLU'ya, Dr. Ebru İLERİ'ye, Dr. İlknur AKKUŞ'a, Dr. Hande Nur ATAK'a, Dr. Cemile Didem ÖZDEMİR ÖZKAN ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum diğer asistan arkadaşlarıma,

Klinikte birlikte çalışmaktan zevk duyduğum hemşirelerimiz, fizyoterapistlerimiz, personellerimiz ve sekreterlerimize,

Desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, yol arkadaşım, kıymetli eşim Uzm. Dr. Orhan AYAS'a ve biricik oğlum Emir Asaf AYAS'a

Bitmeyen fedakarlıkları ile hep yanımda olan haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili annem Şengül BOŞNAK, babam Bekir BOŞNAK'a ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şahizer AYAS

ÖZET

Fibromiyalji sendromu (FMS); kas iskelet sisteminde yaygın ağrı, yorgunluk, uyku bozuklukları ve kognitif disfonksiyonla karakterize kronik seyirli bir hastalıktır. Metabolik sendrom (MetS), genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle, abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi gibi komponentleri içeren metabolik bir disfonksiyonu ifade eder. FMS etyolojisinde rol oynadığı düşünülen merkezi ağrı modülasyonunun anormal düzenlenmesi, düzensiz hipotalamik-hipofiz-adrenal aks ve immünolojik duyarlılık gibi mekanizmaların obezite ve metabolik sendrom gelişiminde de sebep olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, FMS tanılı kadın hastalarda metabolik sendrom varlığının, hastaların ağrı ve yorgunluk düzeyleri, fonksiyonel durumları, anksiyete ve depresyon düzeyleri ile kognitif semptomlar üzerine olası etkisini araştırmak aynı zamanda metabolik sendrom parametrelerinin FMS'nin semptomları ve fonksiyonel sonuçları ile ilişkisinin olup olmadığını incelemek amaçlanmıştır.

Çalışmaya, FMS tanısı alan 80 kadın hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri yapıldı. Hastaların kan basınçları sfingometre, el kavrama kuvveti elektronik el dinamometresi, parmak tutma gücü ise pinçmetre yardımıyla ölçüldü. Hastaların ağrısı vizüel analog skalası (VAS), fonksiyonel durumu fibromiyalji etki anketi (FEA), yorgunluk düzeyleri yorgunluk şiddet ölçeği (YŞÖ), duygu durumları Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) ve Modifiye Yorgunluk Etki Skalası (MYES), uyku bozukluğu Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI), yaşam kalitesi Short Form-36 (SF-36) ile değerlendirildi. Tanı ve ayırıcı tanımlar için, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), c-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF), tam kan sayımı, biyokimyasal ve hormonal (tiroid stimulan hormon, parathormon) tetkikleri gibi rutin bakılan laboratuvar test sonuçlarına ulaşıldı.

Çalışmamızda, VAS ile ölçülen ağrı metabolik sendromu olan grupta çok daha yüksek skorlara sahipti. Ayrıca, FEA ortalama skoru ve yaşam kalitesi değerlendirilmesinde kullanılan SF-36'nın enerji-canlılık dışındaki tüm alt grup skorları MetS+ grupta anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$). YŞÖ ortalaması MetS+ grupta yüksekti ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. MYES kognitif fonksiyon subskalası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde MetS+ grupta yüksek olup ($p<0,05$), kan glukoz düzeyi ile anlamlı pozitif korelasyonu mevcuttu. HADÖ

skorlarında anksiyete düzeyleri açısından gruplar arası fark anlamlıyken ($p<0,05$), depresyon düzeyleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. HADÖ puanı ile metabolik sendrom skoru arasında pozitif anlamlı korelasyon da saptandı. Kötü uyku kalitesi açısından her iki grup arasında fark yoktu. Metabolik sendrom tanılı grupta, kilo artışı ile ağrı VAS değerleri arasında ve yine vücut kitle indeksi (VKİ) ile hastaların yaygın ağrı skorları arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

Metabolik sendrom varlığı, FMS'li hastalarda semptomların kötüleşmesinde bir faktör olarak karşımıza çıkabilir. Çalışmamızda MetS+ gupta fonksiyonelliğin, yaşam kalitesinin, kognitif fonksiyonların, emosyonel ve psikolojik durumun daha kötü etkilendiği görülmüştür. Fibromiyalji sendromunda hastalığı olumsuz etkileyen metabolik sendromun birlikte olabileceğinin dikkate alınması ve metabolik sendromu önleyici ve tedavi edici tedbirlerin alınması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji Sendromu, Metabolik Sendrom, Yaşam kalitesi, Kronik Ağrı

ABSTRACT

THE EFFECT OF THE PRESENCE OF METABOLIC SYNDROME ON THE FUNCTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH FIBROMYALGIA SYNDROME

Fibromyalgia syndrome (FMS); It is a chronic disease characterized by widespread pain, fatigue, sleep disorders and cognitive dysfunction in the musculoskeletal system. Metabolic syndrome (MetS) refers to a metabolic dysfunction that includes components such as abdominal obesity, insulin resistance, hypertension and dyslipidemia under the influence of genetic and environmental factors. Mechanisms such as abnormal regulation of central pain modulation, irregular hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immunological sensitivity, which are thought to play a role in the etiology of FMS, are also thought to be responsible for the development of obesity and metabolic syndrome. In this study, it was aimed to investigate the possible effects of the presence of metabolic syndrome on pain and fatigue levels, functional status, anxiety and depression levels, and cognitive symptoms in female patients with FMS, as well as to examine whether metabolic syndrome parameters are related to the symptoms and functional results of FMS.

Eighty female patients diagnosed with FMS were included in the study. Height, weight and waist circumference measurements were made for all patients. The blood pressures of the patients were measured with the help of sphygmometer, hand grip strength with electronic hand dynamometer and finger grip strength with pinchmeter. Patients' pain visual analog scale, functional status fibromyalgia impact questionnaire, fatigue levels, fatigue severity scale, mood Hospital Anxiety and Depression Scale and Modified Fatigue Impact Scale, sleep disorder Pittsburgh Sleep Quality of life Index (PUKI), quality of life was assessed with Short Form-36. Routine laboratory test results such as erythrocyte sedimentation rate (ESR), c-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), complete blood count, biochemical and hormonal (thyroid stimulating hormone, parathormone) tests were obtained for diagnosis and differential diagnosis.

In our study, pain measured by VAS had much higher scores in the group with metabolic syndrome. In addition, the mean score of fibromyalgia impact questionnaire and all subgroup scores of SF-36 used in the evaluation of quality of life, except energy vitality, were significantly higher in the MetS+ group ($p < 0.05$). The mean of fatigue severity scale was higher in the MetS+ group, but the difference was not statistically significant. Modified Fatigue Impact Scale cognitive function subscale was statistically significantly higher in the MetS+ group ($p < 0.05$), and there was a

significant positive correlation with blood glucose level. While the difference between the groups in terms of anxiety levels in Hospital Anxiety and Depression Scale scores was significant ($p<0.05$), the difference was not statistically significant in terms of depression levels. A positive significant correlation was also found between Hospital Anxiety and Depression Scale score and metabolic syndrome score. There was no difference between the two groups in terms of poor sleep quality. In the metabolic syndrome group, there was a positive correlation between weight gain and pain VAS values, and again between body mass index (BMI) and generalized pain scores of the patients.

The presence of metabolic syndrome may be a factor in worsening symptoms in patients with FMS. In our study, it was observed that functionality, quality of life, cognitive functions, emotional and psychological state were affected worse in the MetS+ group. It is recommended to take into account that metabolic syndrome, which adversely affects the disease, may coexist in fibromyalgia syndrome and to take preventive and therapeutic measures for metabolic syndrome.

Keywords: Fibromyalgia Syndrome, Metabolic Syndrome, Life Quality, Chronic Pain

İÇİNDEKİLER

DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Fibromiyalji Sendromu	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Tarihçe	1
1.1.3. Epidemiyoloji	1
1.1.4. Etiyopatogenez	2
1.1.4.1. Nöroendokrin Faktörler	2
1.1.4.2. Genetik faktörler	3
1.1.4.3. Santral Sensitizasyon ve Ağrı Modülasyon Bozukluğu	3
1.1.4.5. Santral ve Periferik Sinir Sistemi Değişiklikleri	4
1.1.4.6. Otonom Sistem Disfonksiyonu	5
1.1.4.7. İmmünolojik Faktörler	5
1.1.4.8. Uyku Bozuklukları	6
1.1.4.9. Psikolojik Faktörler	6
1.1.4.10. Çevresel Faktörler	6
1.1.5. Klinik Bulgular	7
1.1.6. Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları	8
1.1.7. Tanı	9
1.1.8. Ayırıcı Tanı	12
1.1.9. Tedavi	13
1.1.9.1. Farmakolojik Tedavi Yöntemleri	14
1.1.9.2. Trisiklik Antidepresanlar	15
1.1.9.3. Serotonin-Nöradrenalin Geri Alım İnhibitörleri	15
1.1.9.4. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri	16

1.1.9.5. Antikonvülzanlar	16
1.1.9.6. Opioidler	17
1.1.9.7. Miyorelaksanlar	17
1.1.9.8. Non-farmakolojik Tedavi Yöntemleri	17
1.1.9.9. Prognoz	20
1.2. Metabolik Sendrom	20
1.2.1. Tanım	20
1.2.2. Epidemiyoloji	20
1.2.3. Patogenez	21
1.2.4. Tanı Kriterleri	21
1.2.5. Tedavi	23
1.2.6. Hipotezler ve amaç	24
2. GEREÇ VE YÖNTEM	25
2.1. Hasta Seçimi	25
2.2. Klinik Değerlendirme	26
2.2.1. Hastaların Fiziksel Değerlendirmeleri	26
2.2.2. Hastaların Ağrı Düzeylerinin Değerlendirilmesi	27
2.2.3. Hastaların Fonksiyonel Durumlarının Değerlendirilmesi	27
2.2.4. Hastaların Psikolojik Durumları ve Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi	28
2.3. İstatiksel Analizler	29
3. BULGULAR	30
4.TARTIŞMA	37
5. KAYNAKLAR	47
6. EKLER	65
7. ÖZGEÇMİŞ	74

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. ACR 2010 FMS Tanı Kriterleri	11
Tablo 2. FMS Tanı Kriterleri (ACR 2016)	12
Tablo 3. EULAR-2016 farmakolojik tedavi önerileri	15
Tablo 4. EULAR 2016 non-farmakolojik tedavi önerileri	17
Tablo 5. Dünya Sağlık Örgütü Metabolik Sendrom Kriterleri	22
Tablo 6. NCEP/ATP III Metabolik Sendrom Kriterleri	23
Tablo 7. IDF Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	23
Tablo 8. Grupların yaş, boy, kilo ve VKİ dağılımı	30
Tablo 9. Grupların medeni durum özellikleri	30
Tablo 10. Menopoz durumu	30
Tablo 11. Sigara alışkanlığı	31
Tablo 12. Grupların aile öyküsü dağılımı	31
Tablo 13. Hastalık değerlendirme parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması	31
Tablo 14. Grupların tansiyon değerleri	31
Tablo 15. Gruplarda el kavrama gücü, parmak tutma gücü	32
Tablo 16. FMS'ye Eşlik Eden Semptom ve Bulguların Karşılaştırılması	32
Tablo 17. Grupların FEA, MYES, YŞÖ ve HADÖ skorları karşılaştırılması	33
Tablo 18. SF-36 yaşam kalitesi anket skorlarının karşılaştırılması	33
Tablo 19. Grupların kronik yorgunluk sendromu ve PUKİ skorları karşılaştırması	34
Tablo 20. Kan tetkikleri sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması	34
Tablo 21. MetS+ grupta metabolik sendrom ilişkili parametreler ile FEA, MYES subgrupları ve YŞÖ arasındaki korelasyonlar	34
Tablo 22. MetS+ grupta metabolik sendrom ilişkili parametrelerin HADÖ anksiyete ve depresyon puanları ile korelasyonları	35
Tablo 23. MetS+ grupta metabolik sendrom ilişkili parametrelerin SF-36 alt grupları ile korelasyonu	35
Tablo 24. MetS+ grupta hastanın ağrı VAS skorları ve yaygın ağrı skorunun kilo ve VKİ ile korelasyonları	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. 1990 ACR Kriterlerine Göre Hassas Noktalar

10



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ANA	: Antinükleer Antikor
APA	: Antipolimer Antikor
ATP III	: Adult Treatment Panel III
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CPK	: Kreatin Fosfokinaz
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRP	: C-Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
FEA	: Fibromiyalji Etki Anketi
FMS	: Fibromiyalji Sendromu
HADÖ	: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HPA	: Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGF-1	: Insulin-like Growth Factor-1
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
MAS	: Miyofasiyal Ağrı Sendromu
MetS-	: Metabolik Sendrom Mevcut Olmayan Grup
MetS+	: Metabolik Sendrom Mevcut Olan Grup
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MYES	: Modifiye Yorgunluk Etki Skalası
NCEP	: National Cholesterol Education Program
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
PMR	: Polimiyalji Romatika
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SF-36	: Short Form-36
SNRI	: Serotonin Norepinefrin Gerilim İnhibitörleri

SSRI	: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri
SŞÖ	: Semptom Şiddet Ölçeği
TAT	: Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi
TCA	: Trisiklik Antidepresanlar
TEKHARF	: Türk Erişkinlerde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği
TENS	: Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimulasyonu
TRH	: Tirotropin Salgılayan Hormon
VAS	: Visual Analog Skala
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YAI	: Yaygın Ağrı İndeksi

1. GİRİŞ

1.1. Fibromiyalji Sendromu

1.1.1. Tanım

Fibromiyalji sendromu (FMS); kas iskelet sisteminde yaygın ağrı, yorgunluk, uyku bozuklukları ve kognitif disfonksiyonla karakterize kronik seyirli bir hastalıktır. Hastalarda sıklıkla iritabl bağırsak sendromu, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik problemler de görülür (1).

1.1.2 Tarihçe

1843 yılında Froriep hastalığı kasta belirli anatomik noktalarda ağrı ile seyreden romatizmal bir hastalık olarak tanımlamış, 1904 yılında ise Sir William Gowers fibrozit tanımı ile hastalığın fibröz dokudaki inflamasyondan kaynaklandığını ileri sürmüştür (2). "Fibromiyalji" terimi 1970'li yılların ortalarında Smythe ve Moldofsky tarafından ağrılı noktalar olarak bilinen aşırı hassas bölgelerin tanımlanması sonrası ortaya atılmıştır (3). 1990 senesinde American College of Rheumatology (ACR) tarafından FMS sınıflandırma kriterleri tanımlanmıştır (4). Ancak, yıllar içinde bu kriterlerin FMS'nin ağrı dışı semptomlarını tanımlamada yetersiz kalması nedeniyle yeni sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir.

1.1.3. Epidemiyoloji

Fibromiyalji sendromu osteoartrit sonrası ikinci sık görülen romatizmal hastalıktır (5). Prevalans kullanılan tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte genel popülasyonda %2 olduğu kabul edilmektedir (6). Ülkemizde 2008'de Diyarbakır'da yapılmış bir çalışmada Fibromiyalji prevalansı %8,8 olarak bulunmuştur (7). Fibromiyalji sendromu genel olarak orta yaşlı kadınlarda görülür ancak, çocuk, ergen ve yaşlıları da etkileyebilmektedir (8). Hastalık 50 yaş üzerinde, düşük sosyoekonomik ve eğitim düzeyi varlığında, kırsalda yaşayanlarda ve obezlerde daha yüksek prevalansta bulunmuştur (9).

1.1.4. Etyopatogenez

Fibromiyalji sendromunun etyolojisi henüz net bir şekilde açıklanamamış olmakla beraber, hastalığın multifaktöryel sebeplerle oluştuğu görüşü hakimdir. Hastalığın etyolojisinde santral ve otonom sinir sistemi disfonksiyonu, genetik, immünolojik nöro-humoral ve otonom disfonksiyon, uyku problemleri ve psikiyatrik faktörler üzerinde durulmuştur.

1.1.4.1.Nöroendokrin Faktörler

Fibromiyalji sendromlu hastalarda stres düzeyinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olması FMS'nin stres ilişkili bir hastalık olarak kabul edilmesine sebep olmuştur. Hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aks, vücudun strese karşı oluşturduğu fizyolojik yanıtın oluşum merkezidir. Bu sebeple son yıllarda FMS'li hastalarda, HPA aksında meydana gelen değişimleri araştıran çalışmalar yapılmıştır. Bozulmuş bir sirkadiyen ritimle ilişkili özellikle akşamları yüksek kortizol seviyelerine (10-11) ek olarak bu hastalarda hem bazal hem de stres ilişkili adrenokortikotropik hormon (ACTH) değerlerinde artış olduğu gösterilmiştir (12-13). Bu durumun büyük olasılıkla kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) kronik hiposekresyonunun bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (14). Muhtemelen bu değişimler fibromiyalji vakalarında gözlenen düşük 5-HT seviyeleri ile bağlantılıdır, çünkü serotoninergic liflerin HPA aks fonksiyonunu düzenlemede etkili olduğu bilinmektedir (12). Fibromiyalji bireylerin yaklaşık üçte birinin kontrol gruplarından daha düşük Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur (15). Yine büyüme hormonu (BH) sekresyonunda özellikle geceleri olan bir azalma çalışmalarda gösterilmiştir. Bu azalmanın muhtemel iki sebebi olabileceği düşünülmektedir. İlk olarak, BH uykunun 4. evresinde salgılanır ve bu faz fibromiyaljiden etkilenen hastalarda bozuktur. İkinci olarak, bu hastalarda ACTH tarafından indüklenen ve bir GH inhibitörü olan yüksek somatostatin seviyeleri vardır (16). BH'nun düşük sekresyonu hastalarda halsizlik, egzersiz intoleransı ve kas güçsüzlüğü ile ilişkili bulunmuş ve bu nedenle FMS etyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir (17).

Hastalarda normal olmayan tiotropin salgılayan hormon (TRH) stimülasyon testleri ve hipotiroidi bulguları olsa da bu hastalarda tiroid hormon seviyeleri genellikle normaldir (18). Yine fibromiyalji sendromun kadın cinsiyette daha sık

görülmesi etyolojide cinsiyet hormonlarının etkili olabileceğini akla getirmiştir. Fakat yapılan çalışmalarda genel olarak FSH, östradiol, LH, progesteron ve FSH seviyeleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (19). Başka bir çalışmada ise progesteron ve testosteronun hasta tarafından bildirilen ağrı şiddetindeki günlük değişikliklerle ilişkili olduğu, östrodiolün ise etkisiz olduğu bulunmuştur (20). Ağrı, tüm seks hormonlarının düşük seviyelerde olduğu adet döneminde en yüksek seviyede bulunmuş, bu sonuç, kronik ağrısı olan kadınların adet döneminde daha yüksek ağrı duyarlılığı gösterdiğine dair görüşleri doğrular niteliktedir (21).

1.1.4.2. Genetik faktörler

Genetik faktörlerin fibromiyalji etyolojisinde kesin kanıtlanmış olmamakla birlikte etkili olduğu düşünülmektedir. Çeşitli çalışmalarda ailesinde FMS olan bireylerde sıklığın artmış bulunması bu görüşü güçlendirmektedir. Yapılan bir çalışmada hastaların birinci derece akrabalarında, genel popülasyona kıyasla FMS gelişme riski 13,6 kat daha sık bulunmuştur (22). Dopaminerjik serotoninerjik ve katekolaminerjik sistem gen polimorfizmeleri etyolojide düşünülmektedir (23). Serotonin taşıyıcı gende tek nükleotit polimorfizmi fibromiyalji hastalarında daha sık bulunmuştur (24). Yine ilgili olduğu tahmin edilen diğer genler, katekol-O-metiltransferaz geni (25-26), dopamin reseptör geni D4 (27) ve HLA bölgesidir (28). Yine birçok farklı çalışmada fibromiyaljiyle ilişkili olabileceği düşünülen genler üzerinde durulmuştur. Bununla birlikte, FMS çok faktörlü bir hastalık olduğundan, farklı varyantların haplotiplerini ve kombinasyonlarını incelemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

1.1.4.3. Santral Sensitizasyon ve Ağrı Modülasyon Bozukluğu

Fibromiyalji patofizyolojisinde ana mekanizma olarak kabul edilen santral sensitizasyon stimülasyona artan tepki olarak tanımlanır (29). Santral sensitizasyon, spontan sinir aktivitesinin, genişlemiş alıcı alanların ve primer afferent lifler tarafından iletilen artırılmış uyaran yanıtlarının bir sonucudur (30). Primer afferent lifler aksiyon potansiyelini spinal kordun arka boynuzuna iletir. Buradan eksitator aminoasitler (glutamat, aspartat) ve substans P salınır. Bu nörotransmitterler aracılığı ile ağrı merkezi sinir sistemine taşınır. Ağrılı uyarının şiddetli ve uzun olması halinde

postsinaptik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri uyarılır ve postsinaptik nitrik oksit (NO) üretimi artar. NO presinaptik eksitator aminoasit salınımını artırır. Neticede nöronlar aşırı uyarılabilir hale gelir bu duruma wind-up fenomeni denir (31). Ağrılı bir uyarandan sonra, aynı yoğunluktaki sonraki uyaranlar daha güçlü olarak algılanır; bu durum fizyolojik olsa da fibromiyaljik hastalarda artmıştır (32). Santral sensitizasyon FMS’de hiperaljezi ve allodini ile kendini göstermektedir. Bir çalışmada, FMS tanılı hastalarda kontrol grubu ile aynı düzeyde ağrı yanıtı oluşturmak için gereken uyaran şiddetinin %50 daha az olduğu bulunmuştur (33).

Serotonin (5-HT) ağrının modülasyonunda önemli bir role sahiptir. Ağrı modülasyonunu, Substance P salınımını düzenleyerek sağlamaktadır. Çalışmalarda FMS hastalarının serotonin seviyeleri beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serumda düşükken, substance P seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür. Bu durumun ağrı, anksiyete, uyku bozukluğu ve depresyon ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (34).

Yunus ve ark. fibromiyalji sendromunun da içinde bulunduğu ortak özellikleri olan bir grup hastalığa ‘Santral Sensitizasyon Sendromu’ adını vermişlerdir. Bu grupta miyofasiyal ağrı sendromu, huzursuz bacak sendromu, premenstrüel sendrom, kadın üretral sendromu, dismenore, irritabl barsak sendromu post-travmatik stres bozukluğu, gerilim tipi baş ağrısı, temporamandibular eklem bozuklukları yer almaktadır.

1.1.4.5. Santral ve Periferik Sinir Sistemi Değişiklikleri

Fonksiyonel nöro-görüntüleme yöntemleri, fibromiyalji sendromu patogeneğinde santral sinir sisteminin rol oynadığını desteklemektedir. Çeşitli çalışmalarda, fibromiyaljik hastalarda amigdala, singulat korteks ve hipokampusta gri madde kaybı olduğu gösterilmiştir (35). Yine Kuchinas ve ark., (36) FMS tanılı hastalarda kontrol grubuna kıyasla Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)’de gri maddede daha fazla atrofi olduğunu saptamışlardır. FMS’li hastalarda kognitif fonksiyonda görülen azalmanın sebebinin bu atrofi olabileceği düşünülmüştür.

Sungren ve ark. fibromiyalji tanılı hastalarda sağ talamusta azalmış bir sinyal aktivitesi gösterdi ve bu azalma, daha kötü ağrı skoru ile başvuran hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı (37). Owen çalışmasında, bilateral insula, sekonder somatosensoriyel korteks, singulat korteks, kontralateral primer somatosensoriyel korteks ve ipsilateral talamusta anormal aktivasyonlar raporlamıştır

(38). Hernandez, fibromiyaljik hastalarda bilateral talamusta azalmış bölgesel kan akımı buldu (39).

FMS'nin santral bir ağrı bozukluğu olduğu düşünülse de, birçok çalışma FMS'li hastalarda periferik sistemde de değişiklikler olduğunu göstermiştir. Kaslarda vasküler düzensizlik (40), oksidatif strese yetersiz yanıt (41), kutanöz dokularda artmış IL-1 düzeyi, kaslarda artmış P maddesi ve kas liflerinin DNA fragmentasyonları (42) gibi muhtemel sebeplerin hastalığın patofizyolojisinde rol oynadığından şüphelenilmektedir. Yapılan bir çalışmada trapez kası biyopsisinde FMS hastalarının kontrol grubuna kıyasla ATP, ADP ve fosfokreatinin düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğu saptanmıştır (43).

1.1.4.6. Otonom Sistem Disfonksiyonu

Yapılan çalışmalarda, fibromiyalji sendromlu hastalarda sempatik sistemin hiperaktif, parasempatik sistemin ise hipoaktif olduğu ancak stres altında artması beklenen sempatik sistem cevabının ise yetersiz kaldığı görülmüştür. İrritabl barsak sendromu, ortostatik hipotansiyon, ekstremitelerde sübjektif şişlik, parestezi, raynaud benzeri bulgular, ağrılı menstrual siklus ve baş ağrısı gibi semptomların otonomik sinir sistemin disfonksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir (34).

1.1.4.7. İmmünolojik Faktörler

Fibromiyaljinin, otoimmün hastalıklarla yaygın birlikteliği etyolojide immünolojik faktörlerin de etkili olabileceği düşüncesine sebep olmuştur. İnterlökinler (IL-1, IL-6) ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi proinflamatuvar sitokinlerin, nosiseptörleri aktive edip duyarlı hale getirebilmesi, insanlarda ağrıya neden olabilmesi ve hayvanlarda hiperaljeziyi tetikleyebilmesi kronik kas ağrısı oluşumunda rol oynayabileceğini akla getirmektedir. Bu sitokinlerin başka bir potansiyel kaynağı yağ dokusudur; birçok çalışma, obez bireylerde yaygın veya multifokal ağrının daha yaygın olduğunu ve obez hayvanların gelişmiş nosiseptif yanıtlar gösterdiğini öne sürmektedir. Bu sitokinlerin inflamasyona sebep olarak santral ve periferik sensitizasyon yoluyla ağrının modülasyonunda bozukluklar ortaya çıkardığı sanılmaktadır (44). FMS ile antipolimer antikorlar (APA'lar) arasındaki ilişkiyi

araştıran çalışmaların sonuçları tartışmalı bulunmuş ve APA'ların teşhis için bir belirteç olarak kullanılamayacağı görüşüne varılmıştır.

1.1.4.8. Uyku Bozuklukları

Fibromiyaljili hastalarda uyku bozuklukları çok sık görülür, hastalar özellikle dinlendirmeyen uykudan yakınır. Hastaların %75 kadarında gece uyku bölünmesi, insomnia ve hipersomnia bildirilmiştir (23). FMS'de uyku esnasında anormal paternlerin varlığı ilk kez Moldofsky ve ark. tarafından saptanmıştır. Uykunun non-REM döneminde FMS'li hastalarda hızlı aktiviteli alfa dalgaları oluşur ve yavaş aktiviteli delta dalgalarına karışır. Bu paterne “alfa-delta uykusu” denir (45). Bu anormalliğin; yaygın ağrı, hassas nokta, dinlendirmeyen uyku ve psikolojik problemlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (46). Uyku bozuklukları ile fibromiyalji arasındaki ilişki henüz tam anlaşılamamış olup, daha iyi tanımlayabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

1.1.4.9. Psikolojik Faktörler

Fibromiyalji sendromu psikiyatrik bir hastalık olmamakla birlikte psikolojik faktörler ağrının önemli bir bileşenidir. Çeşitli araştırmalara göre, FMS hastalarında psikiyatrik komorbiditelerin prevalansı belirli alt popülasyonlarda %60'a kadar ulaşmaktadır. Fibromiyaljide psikiyatrik durumların prevalansı, diğer romatizmal hastalıklara kıyasla daha yüksektir (47). İlişkili en yaygın bozukluklar anksiyete, panik bozukluklar, somatizasyon bozukluğu, distimi, travma sonrası stres bozukluğu ve depresyondur (48). Özellikle depresif semptomların varlığında ağrı, hiperaljezi ve allodininin anlamlı yüksek düzeyde olduğu bulunmuştur. Psikolojik durumların tedavisi FMS kliniğinde düzelme sağlamakla birlikte semptomların tamamen ortadan kalkmasını sağlamamaktadır (49). Fibromiyalji sendromunda psikolojik faktörlerin varlığı ağrı şiddetini arttıran bir sebeptir ancak psikolojik faktörlerin ağrının sebebi mi yoksa sonucu olarak mı ortaya çıktığı net değildir.

1.1.4.10. Çevresel Faktörler

Fibromiyalji sendromunun, kalıtsal yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı sanılmaktadır. Çevresel faktörlerin yarattığı stresin fibromiyalji sendromunun ortaya çıkışı ile fibromiyalji sendromu semptom ve

bulgularının alevlenmesi üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmalar da yapılmaktadır. Etkenler arasında; viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, fiziksel travmalar, kazalar, cinsel istismar öyküsü, boşanma, obezite ve düşük sosyoekonomik düzey sayılabilir.

1.1.5. Klinik Bulgular

Fibromiyalji sendromunda ağrı temel semptom olup beraberinde birçok farklı sistemi ilgilendiren bulgular görülür.

Ağrı: Fibromiyalji hastalığında ağrı, kronik (>3 ay) ve yaygın vücut ağrısı şeklinde tanımlanır. Ağrı hastalar tarafından yanıcı, sızlayıcı, batıcı, kemirici tarzda tariflenebilir. Boyun-omuz çevresi, bel-kalça ağrısı sık başvuru sebebi olsa da, ağrı genelde yaygın hassasiyet şeklindedir. Bununla beraber ağrı, bir bölgeye lokalize değildir, dermatomal ya da miyotomal dağılım göstermez. Allodini (ağrısız uyarılarla ağrı oluşması), hiperaljezi (hafif şiddette ağrılı uyarılarla şiddetli ağrı yanıtı) ve nöropatik ağrı hastalarda görülebilir (50). Ağrı; psikolojik stres, sıcaklık değişimleri, nem, ağır egzersiz ve yolculuk gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir.

Yorgunluk: Hastaların %75-90'ında görülen halsizlik ya da yorgunluk ağrıdan sonraki ikinci en sık şikayettir. Yorgunluk hastalarda ağrının önüne geçecek derecede önemli olmaktadır (49). Yorgunluk fiziksel aktiviteler ile artar ve günlük yaşam aktivitelerinde ciddi fonksiyon kaybına sebep olabilir (4). Bu nedenle fibromiyalji sendromlu hastalarda yorgunluğun etkileri ve şiddeti açısından değerlendirme mutlaka yapılmalıdır.

Tutukluk: Fibromiyalji sendromunda görülen tutukluk sadece eklemlerle sınırlı olmayıp tüm vücutta yaygın şekilde hissedilir. Tutukluk özellikle sabahları belirginleşme eğilimindedir. Hastaların %83'ünde 15 dakikayı geçen sabah tutukluğu insidansı bildirilmiştir (51).

Uyku Bozukluğu: Fibromiyalji hastalarında uyku bozukluğu oldukça yaygın görülür. Hastaların %75 kadarı uyku bozukluğundan yakınır. Sabah yorgunluğu, uykudan uyanmakta zorluk uyku bozukluğunun en önemli göstergeleridir. Hastaların uyku süre ve kalitesi kötü olmasa dahi hastalar yeterince dinlenememekten şikayet ederler.

Paresteziler: Hastalarda ağrıya parestezik yakınmalar da eşlik edebilir. Şikayetler iğnelenme uyuşma, karıncalanma şeklinde tarif edilir ve hastaların bir kısmında bu semptomlar çok şiddetli olmasına rağmen, sinir iletim çalışmalarında anormal bir durum izlenmez (52).

Subjektif Şişlik Hissi: Hastaların neredeyse yarısı kadarında özellikle ekstremitelerde daha yoğun hissedilen eklem ve yumuşak dokularda şişlik yaygın görülen bir şikayettir.

Psikiyatrik ve Kognitif Fonksiyon Bozuklukları: FMS'li hastaların yaklaşık %30-40 kadarında psikolojik problemler gözlenir. Anksiyete bozukluğu ve depresyon bu hastalarda sık görülmektedir. Yine bu hastaların kognitif fonksiyonları değerlendirildiğinde uygun yaştaki kontrollere kıyasla performanslarının daha düşük olduğu görülmektedir. Hastalarda hafıza problemleri, konsantrasyon güçlüğü gibi kognitif fonksiyondaki bozulmalar fibro-fog olarak isimlendirilmiştir. Kognitif semptomlar uyku bozukluğu, anksiyete, depresyon ve endokrin sistem problemi varlığında artış göstermektedir. Ek olarak yeni çalışmalar insülin direncinin de yine bu hastalarda kognitif bozulmada bir risk etmeni olabileceğini desteklemektedir (53).

Diğer Semptomlar: Hastalarda baş ağrısı, ağız-göz kuruluğu, reynaud fenomeni, ortostatik hipotansiyon, taşikardi atakları, mitral valv prolapsusu, tinnitus ve vestibuler yakınmalar, kronik yorgunluk sendromu, atipik göğüs ağrısı, vazomotor rinit, alerjik şikayetler, livedo retikülaris, temporamandibuler eklem patolojileri, irritabl barsak sendromu, huzursuz bacak sendromu, primer dismenore, kadın üretral sendrom, intersitisyel sistit ve çoklu kimyasal duyarlılığı FMS ile beraber görülebilmektedir (49-54). Ayrıca FMS, romatoid artrit, ankilozan spondilit, sjögren sendromu ve sistemik lupus eritematozus gibi çeşitli romatizmal hastalıklarla birlikte görülebirlirler (2).

1.1.6. Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları

Fibromiyaji sendromunda fizik muayenede en önemli bulgu yaygın hassas noktaların varlığıdır. Pozitif hassas nokta muayenesinde hastalara dört kilogramlık basınçla palpasyon uygulandığında hastanın ağrı duyduğunu belirtmesi gerekmektedir. Klinik pratikte doğru miktarda basınç, baş parmak ile bastırıldığında tırnak kökünde beyazlaşma oluşturan basınca eşdeğer kabul edilir (4). Hassas noktalar

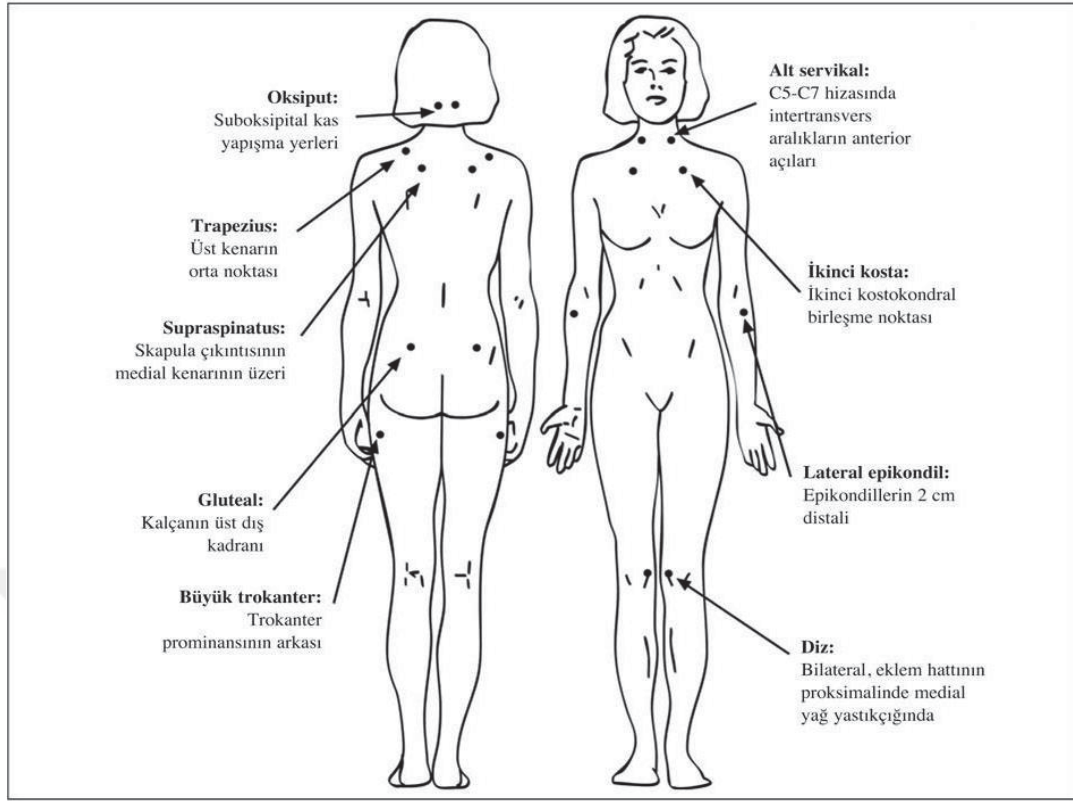
1990 ACR sınıflandırma kriterlerinde 18 nokta olarak tanımlanmıştır. Daha sonraki ACR kriterlerinde hassas nokta yerini vücut bölgelerinde ağrı varlığının değerlendirilmesine bırakmıştır. Hastaların, ayırıcı tanılara yönelik detaylı nörolojik ve romatolojik muayeneleri yapılmalıdır. Radyografik incelemeler, eşlik eden ek patoloji varlığında istenebilir, rutin tanıda yeri yoktur.

Fibromiyalji sendromuna spesifik laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte tam kan sayımı ve biyokimya, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, tiroid fonksiyon testleri ilk aşamada istenebilecek tetkiklerdir. Ayırıcı tanıda şüphe olması durumunda RF ve ANA testleri istenebilir. FMS’de ANA pozitifliği sağlıklı popülasyondan farklı değildir.

1.1.7. Tanı

Fibromiyalji sendromu tanısında günümüzde altın standart sayılabilecek bir yöntem henüz bulunmamaktadır. Hastalarda kliniğin değişkenlik göstermesi, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin normal olması tanıyı güçleştirmektedir. Fibromiyalji sendromu tanısı hikaye, fizik muayene ve sınıflandırma kriterleri kullanılarak konmaktadır. Günümüzde mevcut tanı kriterleri uzman görüşleri baz alınarak oluşturulmuştur.

Fibromiyaljinin sendrom olarak tanımlanmasından sonraki ilk sınıflandırma kriterleri 1990’da ACR tarafından önerilmiştir. 1990 ACR kriterlerine göre 3 aydan uzun süren yaygın ağrı varlığı ile 18 hassas noktanın en az 11’inde pozitiflik olmasıyla FMS tanısı koyulabilmektedir (bkz. Şekil 1). Fibromiyalji sendromu tanısı için iki kriterin varlığı gereklidir, ayrıca başka bir hastalığın olması tanıyı dışlatmaz. ACR 1990 kriterlerinin özgünlüğü %81,1, duyarlılığı %88,4 olarak bildirilmiştir.



Şekil 1. 1990 ACR Kriterlerine Göre Hassas Noktalar

Ancak hastaların %25'lik kısmında 18 hassas nokta duyarlılığının bulunmaması, kriterlerin hastalık şiddetini göstermeyişi, takipte kullanılamaması ve bilişsel bozukluk, yorgunluk, uyku bozukluğu gibi semptomların yer almaması sebebiyle 2010 yılında ACR yeni tanı kriterlerini yayınlamıştır (bkz. Tablo 1)

2010 ACR kriterlerinde, hassas nokta muayenesi olmazken, ağrının değerlendirildiği Yaygın Ağrı İndeksi (YAI) ile somatik semptomlar, kognitif, uyku ve yorgunluk gibi bulguların sorgulandığı Semptom Şiddet Ölçeği'ni (SŞÖ) içeren kriterler güncellenmiştir. Yaygın ağrı indeksi önceki bir hafta içinde hastanın ağrı hissettiği alan sayısını gösterir. Hastalarda YAI ile birlikte yorgunluğun derecesi, dinlenmeden uyanma ve kognitif problemleri kapsayan semptom şiddet ölçeği kullanılarak skorlama yapılır. Yine hastalarda ilişkili somatik semptomların sayısı sorgulanarak derecelendirilir (55). ACR 2010 kriterleri, 2011 yılında modifiye edilmiştir. 2010 kriterlerinde bulunan doktor değerlendirmesindeki somatik semptomların yerine, hasta tarafından değerlendirilebilen 3 yeni semptom eklenmiştir.

Bu semptomlar son 6 ay içerisinde baş ağrısı, karın ağrısı ve depresyon olarak tanımlanmıştır (55).

Tablo 1. ACR 2010 FMS Tanı Kriterleri

Kriterler
Aşağıdaki 3 koşulun karşılanması durumunda hasta FMS tanı kriterlerini karşılar: 1- YAI ≥ 7 ve SŞÖ skoru ≥ 5 ya da YAI 3-6 ve SŞÖ skoru ≥ 9 2- Semptomların en az 3 aydır benzer düzeyde var olması 3- Hastada ağrıyı açıklayacak başka bir bozukluğun olmaması
YAI: Geçen hafta boyunca hastanın kaç bölgesinde ağrı vardı? (Skor 0-19 arasında olacaktır).
Omuz kuşağı sol, Kalça sol, Çene sol, Sırt, Omuz kuşağı sağ, Kalça sağ, Çene sağ, Bel, Üst kol sol, Üst bacak sol, Göğüs, Boyun, Üst kol sağ, Üst bacak sağ, Karın, Alt kol sol, Alt bacak sol, Alt kol sağ, Alt bacak sağ,
SŞÖ Skoru: Yorgunluk- Dinlendirmeyen Uyku- Kognitif Semptomlar Yukarıda belirtilen 3 semptomun her biri için, aşağıdaki ölçek kullanılarak son haftadaki şiddet seviyesi belirlenir.
0: Problem yok 1: Hafif veya ılımlı problem, genellikle ılımlı veya arada bir olan 2: Orta, hatırı sayılır problem, genellikle mevcut ve / veya orta düzeyde 3: Yaygın, sürekli, yaşamı rahatsız eden sorunlar
Genel olarak somatik semptomlar göz önünde bulundurularak, hastada hangisinin olduğu tespit edilir*
0: Semptom yok 1: Az sayıda semptom var 2: Orta sayıda semptom var 3: Çok sayıda semptom var
*Dikkate alınabilecek somatik belirtiler: irritabl barsak sendromu, karın ağrısı ve kramplar, üst karında ağrı, ishal, kabızlık, iştahsızlık, bulantı, kusma, oral ülserler, tat bozukluğu, yorgunluk, ateş, hafıza problemleri, baş ağrısı, nöbet, kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, uyuşma, karıncalanma, baş dönmesi, tinnitus, işitme güçlüğü, uyku problemleri, depresyon, sinirlilik, bulanık görme, ağız kuruluğu, göz kuruluğu, kaşıntı, hırıltılı solunum, Raynaud fenomeni, göğüs ağrısı, göğüste yanma, nefes darlığı, döküntü, ürtiker, güneş hassasiyeti, kolay morarma, saç dökülmesi, sık idrara çıkma, ağrılı idrar yapma ve mesane spazmları
SŞÖ skoru: 3 semptomun (yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, kognitif semptomlar) şiddeti ve genel olarak somatik semptomların yaygınlığının (ciddiyetinin) toplamıdır. Toplam skor 0-12 arasındadır.

Benett ve ark. tarafından 2013 yılında, ağrılı daha fazla alanın sorgulandığı ve semptomların daha geniş bir yelpazede değerlendirildiği ACR Alternatif Tanı Kriterleri yayınlanmıştır. Ağrı yerleşim skoru 28 bölgeden oluşur ve hastanın son bir haftada ağrı hissettiği bölgeleri değerlendirirken, semptom etkilenme sorgulaması 10 maddeden oluşmaktadır. Modifiye 2010 kriterlerine kıyasla duyarlılığı yakın özgüllüğü ise daha yüksektir (56).

FMS hastalarının tanısında altın standart yöntem olmaması ve jeneralize ağrısı bulunmayan hastaların yanlış sınıflandırılması nedeniyle tanı kriterleri 2016 yılında yeniden güncellenmiştir (bkz. Tablo 2). Bu kriterlere göre tanı için hastada jeneralize ağrı olması gerekmektedir. Jeneralize ağrı 5 bölgeden en az 4'ünün ağrılı olması olarak

tanımlanmıştır. Yine semptomların en az 3 aydır var olması şartı aranmaktadır. Başka bir tanı varlığında ise FMS tanısını dışlanmamaktadır. Bu yeni kriterlerin duyarlılığı %86, özgüllüğü ise %90 olarak değerlendirilmiştir (57).

Tablo 2. FMS Tanı Kriterleri (ACR 2016)

Kriterler				
Aşağıdaki 3 koşulun sağlanması durumunda ACR 2016 FMS kriterleri karşılanır				
1- YAI ≥ 7 ve SŞÖ ≥ 5 veya YAI 4-6 SŞÖ ≥ 9				
2- Jeneralize ağrı: 5 bölgenin en az 4'ünde ağrı olması				
3- Semptomların en az 3 aydır var olması				
4- Başka bir tanının varlığı FMS tanısını dışlatmaz				
YAI: Geçen hafta boyunca hastaların ağırlı olan bölgeleri kaydedilir. Kaç bölgede ağrı olduğu sorulur (0-19 puan)				
1. Bölge (Sol üst)	2. Bölge (Sağ üst)	3. Bölge (Aksiyel)	4. Bölge (Sol alt)	5. Bölge (Sağ alt)
• Çene*	• Çene *	• Boyun	• Kalça	• Kalça
• Omuz kuşağı	• Omuz kuşağı	• Sırt	• Üst bacak	• Üst bacak
• Üst kol	• Üst kol	• Bel	• Alt bacak	• Alt bacak
• Alt kol	• Alt kol	• Göğüs*		
		• Karın*		
* Karın, göğüs ve çene jeneralize ağrı tanımına dahil edilmez.				
Son 1 hafta içinde belirtilen ağırlı 19 bölge değerlendirilir ve toplam ağrı indeksi 0-19 arasında skorlanır.				
SŞÖ: Yorgunluk-Dinlendirmeyen Uyku-Bilişsel Semptomlar				
Yukarıda belirtilen 3 semptomun her biri için, aşağıdaki ölçek kullanılarak son bir haftadaki şiddet seviyesi belirlenir (0-9 puan)				
0: Problem yok				
1: Hafif veya ılımlı problem, genellikle ılımlı veya arada bir olan				
2: Orta, genellikle mevcut olan ve / veya orta düzeyde				
3: Yaygın, sürekli, hayatı etkileyen sorunlar				
Son 6 ay içinde aşağıdaki semptomları yaşadınız mı? (Evet 1, hayır 0) (0-3 puan)				
• Baş ağrısı,				
• Alt karın bölgesinde ağrı ya da kramplar,				
• Depresyon				
Toplam SŞÖ skoru 0-12 puan aralığındadır.				
Fibromiyalji Semptom Skoru (FSS): YAI ile SŞÖ toplamıdır (0-31 puan) .				

Revizyon kriterleri sayesinde hekimin saptadığı bulgular ile hastaların anketleri birlikte değerlendirilmekte bu sayede tanıdaki yanlışlıklar en düşük seviyeye indirilmektedir.

1.1.8. Ayırıcı Tanı

Fibromiyalji sendromunda semptomlar hastalığa spesifik olmadığından tanı birçok hastalıkla karışabilir bu sebeple ayırıcı tanı yapılması önemlidir. Ayrıca başka bir hastalık varlığının FMS tanısının dışlanmasına neden olmadığı unutulmamalıdır. Romatoid artrit (RA), Polimiyalji romatika (PMR), sistemik lupus eritematozis,

spondiloartrit ve Sjögren Sendromu gibi romatizmal hastalıkların başlangıç bulguları jeneralize ağrı ve yorgunluk olabilmektedir. FMS ile ayırıcı tanıda spesifik klinik bulgular, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri yardımcı olmaktadır (58). Romatoid artrit tanılı hastaların %15,7'sinde FMS birlikteliği saptanmıştır. RA ve FMS birlikteliğinde hastalarda aktivite değerlendirilmesinin zorlaştığı ve DAS 28 skorunun yüksek tespit edildiği bir çalışmada gösterilmiş olup, uygun tedavi altında kontrol sağlanamayan hastalarda FMS ile birliktelik düşünülmelidir (59). Polimiyaljiya romatika (PMR), kalça ve omuz kuşağında ağrı, sabah tutukluluğu, güçsüzlük ve yorgunluk gibi FMS benzeri semptomlar ile ayırıcı tanıda akla getirilmesi gereken inflamatuvar bir hastalıktır. PMR'de hassas noktaların bulunmaması, artmış sedimantasyon ve steroide olan cevapla FMS'den ayırımı yapılabilir (60).

FMS'de gözlenen yaygın ağrı, parestetik şikayetler, yorgunluk gibi semptomlar hipotiroidizmde de gözlenir. İnflamatuvar miyozitlerde gözlenen kas güçsüzlüğü ve yorgunluk benzer bulgular olsa da bu hastalarda ağrı genellikle görülmemektedir. FMS'den şüphelenilen hastaların laboratuvar tetkiklerinde TSH, kreatin fosfokinaz (CPK) ve diğer kas enzimleri, ESH ve CRP değerlerinde anormallik ile EMG ve kas biyopsisinde patoloji oluşu ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır.

Vitamin D düzeyinin ciddi düşüklüğünde görülen, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, kas güçsüzlüğü ve uyku problemleri gibi semptomlar FMS ile karışmasına sebep olmaktadır. Fibromiyalji sendromundan şüphelenilen hastalarda D vitamini eksikliği akılda tutulmalıdır (61).

FMS, miyofasiyal ağrı sendromu (MAS), kronik yorgunluk sendromu, depresyon, anemi, diyabetes mellitus, hiperparatiroidizm, periferik nöropatiler, Multipl Skleroz ve Myastenia Gravis gibi bazı nörolojik hastalıklar, maligniteler ve nadiren jeneralize osteoartritle de karışabilmektedir. Ayrıca HIV, Lyme hastalığı ve hepatitler sırasında veya hastalık sonrasında yine FMS benzeri semptomlar görülebilmektedir (62).

1.1.9. Tedavi

FMS hastalarında tamamen iyileşme sağlayan bir tedavi günümüzde bulunmamaktadır, o nedenle tedavide amaç; semptomların şiddetinin azaltılması, yaşam kalitesinde artış ve fonksiyonelliğin iyileştirilmesidir (8). FMS'de ilk basamak

tedavide hangi seçeneğin daha üstün olduğuna dair kesin veri henüz yoktur. Çalışmalar, ilaç tedavisine ek ilaç dışı yöntemlerin birlikte uygulanmasının daha uygun bir tercih olduğunu destekler yöndedir. Hastalık semptomları kişiler arasında farklılıklar gösterdiğinden tedavi hastaya ve semptomlara göre planlanmalıdır (63).

FMS tedavisinde standardize bir yöntem olmayışı nedeni ortaya çıkan karışıklığı gidermek için Amerikan Ağrı Derneği 2005 yılında (American Pain Society-APS-2005), Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği 2007 yılında (European League Against Rheumatism- EULAR-2007) ve “Association of the Scientific Medical Societies in Germany 2008’de (AWMF-2008)” ve Kanada 2012 yılında kanıta dayalı tedavi klavuzları yayınlamışlardır. Son olarak 2016 yılında EULAR 2007 yılında yayınladığı tedavi şemasını revize ederek yeni bir tedavi rehberi yayınlamış olup EULAR-2016’da ilaç tedavilerini ilaç dışı tedavilerden daha yüksek kanıt düzeyi ile önermiştir. Farmakolojik tedavi metodları, EULAR’a göre en güçlü kanıt düzeyi ile önerilirken, APS ve Alman klavuzlarında ise farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri en güçlü kanıt düzeyi ile önerilmektedir (64). İlaç seçiminde de klavuzlar arasında kanıt düzeyleri açısından farklılıklar bulunmaktadır. Klinik pratikte ilaç ve ilaç dışı tedavi metodları beraber kullanılmakta, FMS’yi lokal bir kas hastalığı olarak değil, sistemik bir hastalık olarak değerlendiren protokoller kabul görmektedir (65). Farmakolojik tedavide amaç hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. Tedaviye, hastanın katılımı da sağlanarak ağrı, yorgunluk, depresyon, uyku bozukluğu, anksiyete ve diğer komorbiditelere göre düzenlenmelidir.

1.1.9.1. Farmakolojik Tedavi Yöntemleri

Fibromiyalji sendromunda farmakolojik tedavi, hastanın öne çıkan semptom ve bulguları göz önüne alınarak seçilmelidir. Tedavinin olası yan etkileri ve hasta intoleransı göz önünde bulundurularak tedaviye düşük dozda ve tek ilaçla başlanıp, doz yavaş yavaş titre edilmelidir (66). Tedavi boyunca hasta düzenli aralıklarla takibe çağırılmalı, tedaviye olumlu yanıt varlığında 6 ay devam edilmesi uygun görülmektedir. İlaça ara verilmesi düşünülüyorsa 6 aylık tedavi sonunda düşünülmalıdır (67). Hastalara, ağrı düzeylerinde %30-50’lik bir düzelme gözlemlenmelerinin tedavi başarısı olarak anlamlı olduğunu belirtmek gerekir (63). Fibromiyalji sendromunda etkinliği farklı derecelerde kanıtlanmış medikal ajanlar

trisiklik antidepresanlar (TCA), serotonin norepinefrin gerialım inhibitörleri (SNRI), siklobenzaprin, selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI), tramadol ve antikonvulzanlar (pregabalin, gabapentin) olarak sıralanabilir (68). FDA tarafından FMS tedavisinde kullanılmak üzere onaylanan 3 ilaç, duloksetin (60-120 mg/gün), milnasipran (50-100 mg/gün) ve pregabalin (300-450 mg/gün)' dir.

Tablo 3. EULAR-2016 farmakolojik tedavi önerileri

Duloksetin-milnasiprin (SNRI)	Kanıt düzeyi-Ia zayıf öneri
Pregabalin	Kanıt düzeyi-Ia zayıf öneri
Amitriptilin	Kanıt düzeyi-Ia zayıf öneri
Tramadol	Kanıt düzeyi-Ib zayıf öneri
Siklobenzapirin	Kanıt düzeyi-Ia zayıf öneri

1.1.9.2. Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresan grubunun bir üyesi olan amitriptilin FMS tedavi klavuzlarında öneriler arasında yer alan bir ilaçtır. Etki mekanizması tam bilinmemekle beraber çalışmalarda serotonin ve norepinefrin geri alım inhibisyonu ile etkili olduğu gösterilmiştir. Amitriptilinin yorgunluk üzerine hafif, ağrı, genel iyilik hali ve uyku bozukluğu üzerinde ise orta derecede etkili olduğu gösterilmiştir (69). Özellikle uyku kalitesi üzerine belirgin etkili olduğu bilinmektedir (70). Analjezik etki antidepresan dozundan bağımsız 10-50 mg gibi düşük dozlarda oluşmaktadır. Daha yüksek dozlarda analjezik etkinin azaldığı görülmüş olup, 25 mg/gün dozda yeterli cevap alınamayan hastalarda doz artırımı önerilmez (65). Yan etkiler arasında ağız kuruluğu, sedasyon, görme bulanıklığı, konstipasyon, idrar retansiyonu, ortostatik hipotansiyon ve aritmiler yer alır.

1.1.9.3. Serotonin-Nöradrenalin Gerialım İnhibitörleri

Etkilerini, ağrı modülasyonunda önemli 2 nörotransmitter olan 5-HT ve noradrenalin geri alımını inhibe ederek gösterirler (71). Bu grupta FMS tedavisinde kullanılan iki ilaçtan duloksetin 2008'de, milnasipran ise 2009 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (72).

Duloksetinin ağrı üzerine etkisi, depresyon üzerine olan etkisinden bağımsızdır. Hasta toleransı açısından başlangıç dozu olarak 30 mg önerilmektedir. 60

mg'ın etkin doz olduğu bildirilmiş ve 120 mg doza çıkılmasının ilave olumlu bir etki oluşturmadığı gösterilmiştir (73). Sık rastlanan yan etkiler bulantı, iştahsızlık, ağız kuruluğu, sersemlik, konstipasyon, ve hiperhidrozistir. Serotoninerjik sendrom ve karaciğer yetmezliği çok ender yan etkilerdendir (74).

Milnasipran, noradrenalin daha fazla olmak üzere, noradrenalin serotonin geri alım inhibisyonu yapmaktadır. Ayrıca, hafif düzeyde NMDA reseptör antagonisti etkiye de sahip bir ilaçtır. FMS tedavisinde, günlük 100-200 mg şeklinde bölünmüş 2 doz şeklinde önerilmektedir. Ağrı ve yorgunluk üzerine etkili, uyku ve depresyon üzerine etkileri tartışmalıdır. Bulantı, konstipasyon ve baş ağrısı sık görülen yan etkilerdendir (75).

1.1.9.4. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin FMS tedavisindeki etkileri tartışmalıdır. SSRI grubundan fluoksetin ve paroksetinin ağrı, uyku bozukluğu ve yorgunluk üzerine etkisi tartışmalı olsa da depresyon üzerine plasebodan daha üstün olduğu gösterilmiştir (76). FMS tedavisinde ilk basamak ilaç olmayıp FMS'de gözlenen anksiyete ve depresyonun tedavisinde kullanılabilir. FMS tedavisinde, TCA, SNRI ve antikonvülzanlardan sonra ikinci basamak tedavide düşünülebilir (77).

1.1.9.5. Antikonvülzanlar

FMS tedavisinde kullanılan pregabalin ve gabapentin, antikonvülzan ilaçlar arasında olup ve kalsiyum kanal $\alpha 2-\delta$ ligantıdır (78). Pregabalin nöradrenalin, glutamat ve P maddesi gibi nörotransmitterlerin salınımını modüle ederek analjezik etki gösterir. 2007 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Minimal etkin doz 150 mg, maksimal doz 600 mg olacak şekilde FMS tedavisinde önerilen günlük doz 450 mg'dır (79). Yapılmış çalışma sonuçlarında ağrı skorlarında anlamlı azalmaya ek uyku, yorgunluk ve yaşam kalitesi skorlarında da düzelme olduğu gösterilmiştir (73). Nadir gözlenen ancak akılda tutulması gereken bir başka yan etkisi de periferik ödemdir (77). Hastalarda en sık gözlenen yan etkiler sersemlik hissi, uyku hali, ağızda kuruluk, kilo artışı, konsantrasyon zorluğu olup, bu yan etkilerin altı ay kullanımla giderek azaldığı bildirilmiştir (78).

Gabapentin de FMS tedavisinde kullanılan bir diğer antikonvülzan ilaçtır. N tipi kalsiyum kanalları üzerinden etkili olup, sinaptik aralıkta GABA

konsantrasyonunu artırır. Hasta tolerabilitesi yüksek, yan etkileri azdır. Yapılmış bir çalışmada gabapentinin, günlük 1200–2400 mg aralığı dozlarda kullanımı sonucunda ağrıda önemli azalma sağladığı ancak uyku üzerine etkisinin düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak yeterli sayıda veri olmadığı için, EULAR tedavi önerilerinde yer almamaktadır.

1.1.9.6. Opioidler

Güçlü opioidlerin FMS tedavisinde kullanımını destekleyen yeterli veri bulunmadığından kullanılmaları önerilmemektedir. Kısmen zayıf etkili bir opioid olan tramadol aynı zamanda serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu özelliğinde de sahiptir. Tramadol ile kombine asetaminofen kullanımının değerlendirdiği bir çalışmada, plaseboya kıyasla ağrı skorlarında anlamlı iyileşme saptanmıştır (80).

1.1.9.7. Miyorelaksanlar

Siklobenzaprinin, 10 mg’lık gece dozuyla başlanıp, 30 mg’a çıkarıldığı bir çalışmada, ağrı, uyku problemleri ve yorgunluğun azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (78).

1.1.9.8. Non-farmakolojik Tedavi Yöntemleri

Non-farmakolojik tedavide amaç hastanın fonksiyonlarını ve aktivite düzeyini yükseltmektir. Klavuzlarda önerilen kanıt düzeyi en yüksek ilaç dışı tedaviler, hasta eğitimi, bilişsel davranış terapisi, egzersiz ve tamamlayıcı ve alternatif tedavi yaklaşımlarıdır (8). Bu yöntemlerle sağlanan iyilik halinin uzun süreli devam ettiği gösterilmiştir, ancak klinik pratikte bu yöntemlere ulaşım, hastanın sağlayacağı uyum ve devamlılık gibi etkenler tedavinin başarılı olmasında sınırlayıcı olmaktadır.

Tablo 4. EULAR 2016 non-farmakolojik tedavi önerileri

• Aerobik ve güçlendirme egzersizleri	Kanıt düzeyi-Ia, güçlü öneri
• Multi-komponent tedavi	Kanıt düzeyi-Ia, zayıf öneri
• Bilişsel davranış terapisi	Kanıt düzeyi-Ia, zayıf öneri
• Meditasyon tedavileri(yoga, tai chi, qigong) ve dikkat temelli stres azaltma	Kanıt düzeyi-Ia, zayıf öneri
• Akupunktur ve hidroterapi	Kanıt düzeyi-Ia, zayıf öneri

Hasta Eğitimi: Fibromiyalji sendromu tanısının konmasıyla, hastaya hastalık konusunda eğitim mutlaka yapılmalıdır. Tedavide ilk basmağı hasta eğitimi oluşturur (78). Ağrıları nedenli sık doktor başvurusu olan ve ağrılarını açıklayacak uygun cevabı elde edememiş hastalarda anksiyete düzeyi artmakta ve doktora güven sorunu oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda, hastalığı konusunda yeterli düzeyde bilgi sahibi olan hastalarda depresyonun daha az görüldüğü, ağrının azaldığı ve yaşam kalitesinin arttığı gösterilmiştir. Hastalara, FMS'nin kronik seyirli bir hastalık olduğu, hayatı tehdit etmediği ve şikâyetlerinin tedavi ile azalacağı ancak tamamen kaybolmayacağını anlatmak tedavide başarıyı arttırmaktadır. Tedavi planlanlamada hastaların aktif görev alması sağlanmalıdır (81).

Egzersiz: Kronik ağrılı hastalıkların tedavisinde egzersiz yaygın kullanılan bir yöntem olup, çalışmalarda fonksiyonellik, aktivite ve genel sağlık üzerine olan pozitif etkileri gösterilmiştir. FMS hastalarında fiziksel fonksiyonların kısıtlanması sık karşılaşılan bir durumdur bu sebeple hastalara kas gücü, endurans ve direnci artıracak gerginliği azaltacak egzersizlerin verilmesi önemlidir. Egzersiz ayrıca kan akımı ve endorfin seviyesinin yükselmesini sağlayarak analjezi, uyku bozukluğu, depresyon ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler göstermektedir (82). Egzersiz seçiminde hangi egzersizin daha yararlı olduğunu gösteren kanıtlar yeterli olmayıp, egzersiz programları hastanın özel durumları göz önünde bulundurularak planlanmalı, şiddeti kademeli arttırılarak hasta toleransına göre düzenlenmelidir. Hekimler ağrı ve diğer semptomları azaltmada etkili olması nedeniyle tedavide en sık aerobik egzersizleri tercih etmektedir. Yürüme, koşu, dans, yüzme ve bisiklet sık önerilen aktivitelerdendir. Aerobik egzersiz programları en az haftada 3 defa 30 dakika şeklinde planlanmalıdır. Çalışmalarda aerobik egzersizlerin, germe ve güçlendirme egzersizleri ile kombinasyonlarını içeren programlar değerlendirilmektedir. Kılavuzlar tedaviye önce germe egzersizleriyle başlanmasını önermektedir. Güçlendirme egzersizleri izotonik veya izometrik olarak verilebilmektedir (83).

Bilişsel Davranış Terapisi (BDT): Bilişsel davranış terapisi bir psikoterapi şekli olup, bilişsel-davranış tedavilerinin bir kombinasyonudur. Hastaların olumsuz düşünce yapılarını, problemlerle başa çıkabilecek şekilde yeniden düzenleyerek hastada olumlu duygu ve davranışların kazanımını amaçlayan bir tedavi şeklidir. Çalışmalar, BDT'nin depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik sorunların tedavisine

anlamalı destek sağladığını göstermektedir. FMS’de medikal tedavinin BDT ile kombine uygulanması özellikle psikiyatrik komorbiditesi olan hastalarda tedavi başarısını arttırmaktadır (81). BDT ile hastalarda, anksiyetenin azaltılmasına yönelik olumsuz düşünceleri uzaklaştırma metodları, gevşeme teknikleri, uyku bozukluklarını düzeltmeye yönelik yaklaşımlar, kronik yaygın ağrı ile baş edebilme metodlarının öğrenilmesi amaçlanır (84).

Fizik Tedavi Uygulamaları: Fibromiyalji tedavisinde fizik tedavi ajanları, diğer tedavi metodları ile birlikte semptomların azaltılması, fiziksel fonksiyonun iyileştirilmesi ve ruhsal iyilik halinin sağlanmasını hedeflemektedir. Birçok çalışmada özellikle, akut atak dönemlerinde uygulanmasının semptomatik rahatlama sağladığı gösterilmiştir. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), fonksiyonel elektrik stimülasyonu, lazer, iyontoforez gibi elektroterapi ajanları kullanılmaktadır. Yine ultrason, derin ısıtıcı etkisiyle FMS’de kaslarda kan dolaşımını ve hücre zarı düzeyinde madde geçişini düzenleyerek onarıma yardımcı olmaktadır. Çalışmalarda, ultrason ve TENS’in birlikte uygulanması ile uyku problemleri üzerinde iyileştirici etki olduğu gösterilmiştir (85). Fizik tedavi ajanları, kas tonusunda ve ağrıda azalma etkisi ile hastaların egzersize ve diğer tedavilere olan uyumunu artırarak ikincil bir kazanç da sağlamaktadır. Kullanımda olan fizik tedavi ajanlarının çoğu FMS tedavisinde de kullanılabilir.

Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi (TAT): FMS, kronik ağrı ile seyreden bir hastalık olması sebebi ile hastaların yaşam kalitesini ciddi düzeyde etkilemektedir. Semptomların çeşitliliği ve patogenezin multifaktoriyel oluşu FMS tedavisine multidisipliner bir yaklaşımı gerekli kılmaktadır. Hayat tarzı değişiklikleri, non-farmakolojik tedavi yöntemleri, uyku sorunları ve psikolojik durumu iyileştirici farmakolojik tedavilerin kombinasyonu önerilmektedir. Farmakolojik tedavinin uzun dönem kullanım gerekliliği, hastaları tatmin edecek düzeyde yanıt alınamayışı, ilaç yan etkilerinin gözlenmesi gibi sebeplerle son yıllarda FMS’li hastalarca non-farmakolojik yöntemlere olan ilgi artmaktadır. Uluslararası Sağlık Enstitüsü bu uygulamaları 5 grupta sınıflamıştır; alternatif tıp yöntemleri (akupunktur, geleneksel Çin tıbbı, ayurveda), biyolojik temelli terapiler (fitoterapi, nutrisyonel destek), enerji terapileri (Reiki, terapotik dokunma ve manyetik terapi), manipülasyon teknikleri (şiropraksi, masaj ve osteopati), beden-zihin uygulamaları (meditasyon, gevşeme,

biofeedback ve hipnoterapi gibi). Akupunktur ağrı ve yorgunluk üzerine etkili bulunmuş, bazı fitoterapotik ajanlar, nutrisyonel destek ürünleri ve masaj dışındaki uygulamaların etkinliği konusunda yeterli kanıt elde edilememiştir (81).

1.1.9.9. Prognoz

Hastalar FMS tanısı aldıktan sonra yaşamları boyunca aralıklı da olsa şikayetleri devam etmektedir. Erken tanı almış, genç ve egzersiz uyumu iyi olan hastalarda daha iyi prognoz olduğu bilinmektedir. Başlangıçta ağrının şiddetli oluşu ve çok sayıda anatomik bölgeyi içermesi, eşlik eden psikiyatrik problem varlığı gibi durumlar prognozun kötü olacağına işaretir (86).

1.2. Metabolik Sendrom

1.2.1. Tanım

Metabolik sendrom (MetS), genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle, abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon, ve dislipidemi gibi bileşenleri içeren bir metabolik disfonksiyonu ifade eder. Literatürde, sendrom X, polimetabolik sendrom, uygarlık sendromu ve insülin direnci sendromu gibi farklı terimlerle de ifade edilmektedir (87). Sendrom ilk kez 1988 yılında Gerald M. Reaven tarafından ‘Sendrom X’ adıyla tanımlanmıştır. Sendrom X, obezite, dislipidemi, insülin direnci, diyabetes mellitus ve hipertansiyon ile karakterizydi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1998 senesinde sendromu oluşturan kriterleri tanımlamış ve MetS olarak adlandırmıştır. DSÖ, MetS bileşenleri ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi vurgulamış ve tanı için insülin direnci varlığını ilk şart olarak tanımlamıştır. İnsülin direncine ek diğer bileşenlerin en az ikisinin varlığı tanı kriteri olarak belirlenmiştir (88).

1.2.2. Epidemiyoloji

Sedanter yaşam tarzı, yüksek kalorili beslenme ve obezite neticesinde metabolik sendrom sıklığı son yıllarda artış göstermiştir. Önemli bir halk sağlığı sorunu olan metabolik sendromun görülme sıklığı ülkelere ve etnik özelliklere, kullanılan kriterlere, yaş ve cinsiyete göre değişmekle birlikte, tüm dünyada bir artış göstermekte ve erişkin popülasyonun %20 ile %30’unu etkiler hale gelmiştir. Ülkemizde 2012 yılında yapılmış TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalıkları ve

Risk Faktörleri) çalışması verilerine göre 40 yaş üzeri MetS görülme sıklığı %52,9 olarak bulunmuştur. Ayrıca MetS sıklığının, yaşla birlikte artış gösterdiği saptanmıştır (89). Ülkemizde 2013 senesinde yapılmış diğer bir çalışmada ise MetS prevalansı National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATPIII) kriterlerine göre %36,6, International Diabetes Foundation (IDF)'a göre %44.0 olarak bulunmuştur. Her iki kritere göre de kadınlarda (%41,8-%49,8) erkeklere (%30,3-%37,0) kıyasla MetS oranı daha yüksek saptanmıştır (90).

1.2.3. Patogenez

Metabolik sendromu oluşturan bileşenlerin tamamının patogenezini açıklayabilecek genetik, çevresel veya enfeksiyöz bir faktör henüz tanımlanamamıştır. MetS patogenezinden sorumlu olduğu düşünülen faktörler arasında, obezite, insülin direnci, vasküler, hepatik ve immünolojik sebepler sayılabilir. Postmenapozal dönem, sigara, düşük sosyo-ekonomik düzey, karbonhidrattan zengin beslenme, sedanter yaşam tarzı metabolik sendrom sıklığını arttıran nedenlerdendir (91). MetS'da temel sorun var olan insülin direncidir. İnsülin direnci, insülin hormonuna karşı biyolojik ortaya çıkan bozulmayı ifade eder. Periferik dokularda glukoz kullanımı azalırken karaciğerde glukoz yapımı artar bu iki durum hiperglisemiye sebep olur. Pankreasta β hücre sayısı yeterli ise hiperinsülinemi ile direnç aşılabılır, ancak zamanla pankreas artan ihtiyacı karşılayamaya yetemez ve diyabet ortaya çıkar. Karaciğerde artmış glukoz üretiminin sonucu olarak lipojenik yol aktive olur ve trigliseritlerin üretimi artar.

İnsülin direnci neticesinde sempatik aktivitede artış olur. Bunun etkisi ile trombosit kaynaklı büyüme faktörü üretiminde artış ve damar düz kasında proliferasyon, böbrekte sodyum tutulumu ve adipositlerden salınan bazı adipokinlerle kan basıncında yükselme görülür (92).

1.2.4. Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom tanısında kullanılan tanımlanmış farklı kriterler mevcuttur. 1998 yılında DSÖ, 2001 yılında NCEP/ATPIII ve 2005 yılında ise IDF etnik gruplara göre değişen değerlerin tanımlandığı bir klavuz yayınlamıştır. Ülkemizde ise 2005 senesinde Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMĐ) bir metabolik sendrom tanı kılavuzu açıklamıştır. Bu klavuz; insülin direncini içeren

1998 DSÖ metabolik sendrom tanı kriterleri ile, 2005 IDF metabolik sendrom kılavuzundan esinlenerek oluşturulmuştur (93).

DSÖ MetS tanı kriterleri klinik kullanımının zorluğu ve maliyet etkin olmaması gibi nedenlerle toplumu taramaya uygun değildir. NCEP-ATP III kriterlerinin DSÖ tanı kriterine göre kullanım kolaylığı olması sebebiyle daha sık tercih edilmiştir. İnsülin direnci, mikroalbuminüri ve oral glukoz tarama testi gibi kriterlere gerek olmadan tanı koyulabilir olması NCEP-ATP III kriterlerinin ön plana çıkarmıştır.

Uluslararası Diyabet Federasyonu 2005’de farklı etnik gruplara göre tanımlanmış değerleri içeren, abdominal obezitenin öneminin vurgulandığı MetS tanı kriterlerini açıklamıştır.

Tablo 5. Dünya Sağlık Örgütü Metabolik Sendrom Kriterleri

1. Aşağıdakilerden en az biri
• İnsülin direnci • Bozulmuş glukoz toleransı • Aşikar DM
2. Aşağıdakilerden en az ikisi
• Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mm/Hg veya antihipertansif ilaç kullanmak) • Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl kadında < 39 mg/dl) • Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel kalça oranı erkekte > 0,90 kadında > 0,85) • Mikroalbuminüri (idrarda albumin atılımı > 20 mcg/dakika veya albumin/kreatin oranı >30 mg/g)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi **HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein

Tablo 6. NCEP/ATP III Metabolik Sendrom Kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçü olmalıdır
• Hiperglisemi (kan şekeri ≥ 110 mg/dl olması) • Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mm/hg) • Hipertrigliseridemi (Trigliserid ≥ 150 mg/dl) • Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl kadınlarda < 50 mg/dl) • Abdominal obezite (bel çevresi erkeklerde > 102 cm kadınlarda bel çevresi > 88 cm)

Tablo 7. IDF Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

• Abdominal obezite (Etnik gruplara göre belirlenmiş bel çevresi değeri) ve
Aşağıdaki kriterlerden en az ikisi
• Hipertrigliseridemi (Trigliserid ≥ 150 mg/dl) • Düşük HDL (erkek <40 mg/dl kadın <50 mg/dl) • Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mm/hg) • Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl veya tip 2 Diyabet

1.2.5. Tedavi

Metabolik sendromun önlenmesi ve tedavisinde, riskli bireyleri erken saptamak, bilinçlendirmek ve yaşam tarzı değişiklikleri konusunda eğitmek, obezitenin kontrolü ve fiziksel aktivitenin artırılması temel hedefler olmalıdır. Hastalar, kilo kaybı konusunda motive edilmeli ve uygun diyet önerileri verilmelidir. Doymuş yağ ve kolesterolden kısıtlı, kompleks karbonhidratları içeren, meyve ve sebzeden zengin ve hipertansiyonu olanlarda tuz kısıtlı diyet modelleri önerilmektedir. Vücut ağırlığında %5-10 kadarlık azalma ile HDL seviyelerinin yükseldiği, trigliserit düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı bilinmektedir. Sigara kullanımının bağımsız bir risk faktörü olarak MetS riskini arttırıp, lipid profilini bozduğu bilinmektedir (94).

Düzenli yapılan egzersizin insülin direncini azalttığı, lipid profilini düzelttiği, kan basıncını düşürdüğü ve kardiyovasküler riskleri azalttığı kanıtlanmıştır (95). Egzersizin insülin direnci üzerine etkisi 24- 48 saatte belirginleşir, 3-5 günde kaybolur. Egzersizin insülin duyarlılığına olan etkisinin devamı için günlük en az 30 dakika ve imkan varsa her gün egzersiz yapılmalıdır. Hastalar yürüyüş ve koşu gibi orta şiddette hafif aerobik egzersizler tavsiye edilebilir. Hastalara ilave kuvvetlendirme egzersizleri de kontrendikasyon yok ise eklenmelidir (96) Ayrıca, kuvvetlendirme egzersizlerinin, özellikle abdominal ve visceral yağ dokusunun mobilize olmasını sağladığı da bilinmektedir (97).

Kan basıncı, dislipidemi ve glukoz intoleransındaki hafif yükseklikler yaşam tarzı değişiklikleri ile genellikle kontrol altına alınır, başarı sağlanamayan hastalarda medikal tedaviler gerekir (98).

1.2.6. Hipotezler ve amaç

FMS genel popülasyona kıyasla kilolu veya obez kişiler arasında daha yaygındır. FMS etyolojisinde rol oynadığı düşünülen merkezi ağrı modülasyonunun anormal düzenlenmesi, düzensiz hipotalamik-hipofiz-adrenal aks ve immünolojik duyarlılık gibi mekanizmaların obezite ve metabolik sendrom gelişiminde de sebep olduğu düşünülmektedir (99). Obezite, fibromiyalji şiddetini, genel yaşam kalitesini, yorgunluğu ve fiziksel işlev bozukluğunu olumsuz yönde etkileyen, ağırlaştırıcı bir komorbid durum olarak kabul edilebilir. Son veriler, özellikle fiziksel olarak aktif olmayan obez hastalarda, fibromiyalji gelişme riskinin arttığını göstermiştir (100). Uyku bozuklukları da yine MetS gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (101). FMS hastalarında görülen kognitif disfonksiyonun oluşmasında metabolik sendromun da bir komponenti olan insülin direncinin rol alabileceği gösterilmiştir. Fibromiyalji sendromlu hastalarda metabolik sendrom varlığı kliniklerde gözlemlenmiş bir durumdur, ancak fibromiyaljinin obezite ve fiziksel hareketsizlikten bağımsız tek başına bir metabolik sendrom risk faktörü olabileceğine dair kanıtlar içeren bir çalışmada, fibromiyaljisi olan kadınların ve belki de etiyolojisi bilinmeyen diğer kronik ağrı sendromları olan hastaların, metabolik sendrom açısından klinik olarak takip edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (102).

Bu çalışmanın amacı, FMS tanılı kadın hastalarda metabolik sendrom varlığının, hastaların ağrı ve yorgunluk düzeyleri, fonksiyonel durumları, anksiyete ve depresyon düzeyleri ile kognitif semptomlar üzerine olası etkisini araştırmak, aynı zamanda metabolik sendrom parametrelerinin FMS semptomları ile ilişkisi olup olmadığını incelemektir. Bununla birlikte, FMS veya diğer kronik ağrı durumları ile metabolik sendrom arasındaki ilişki hakkında çok az şey bilinmektedir. Literatürde bu konuda mevcut kısıtlı sayıda çalışma olduğundan literatüre katkıda bulunmayı hedefledik.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (FTR) polikliniği ve FTR-Romatoloji polikliniklerine şubat 2023 ile haziran 2023 tarihleri arasında 3 aydan uzun süredir devam eden yaygın ağrı sebebiyle başvuran ve 2016 ACR Fibromiyalji tanı kriterlerine göre FMS tanısı alan 80 kadın çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın onayı, fakültemiz bünyesinde bulunan Etik Kurul tarafından verildi. Öncelikle her hastaya, çalışmanın amacı ve uygulanacak prosedür hakkında bilgi verildi ve çalışmaya katılmayı onaylayan hastalara, araştırma detaylarını içeren aydınlatılmış onam formu (Ek-1) imzalatılarak izinleri alındı. Okur-yazar olmayanlara yüksek sesle okunarak detaylar anlatıldı sonrasında imzalı müsaadeleri alındı. Hastalar tek araştırmacı tarafından çalışmaya dahil edilip, detaylı anamnez ve klinik muayeneler yine aynı hekim tarafından yapıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1) ACR 2016 Fibromiyalji Tanı Kriterlerine göre fibromiyalji tanısı almak
- 2) 18-60 yaş arasında olmak

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- 1) 18 yaşından küçük ya da 60 yaşından büyük olmak
- 2) Kognitif açıdan iletişim kurulamayacak hastalar
- 3) Çalışma zamanında akut ya da kronik klinik açıdan karışıklığa yol açacak hastalığı olanlar (malignite, fraktür, inme, organ yetmezliği vs.)
- 4) Gebelik durumu
- 5) Kontrol altında olmayan diyabet dışı endokrin hastalıklar (Tiroid, Paratiroid vs.)
- 6) Sistemik inflamatuvar romatizmal hastalığın olması (Romatoid artrit, Ankilozan spondilit vs.)

Çalışmaya alınan her hastanın önce yaş, cinsiyet, boy, kilo gibi temel özellikleri, medeni hali, menopoz durumu, eğitim durumu, ilk şikayetlerinin başlama süresi, tanı süresi, sigara-alkol alışkanlığı, geçirilmiş cerrahi öyküsü, eşlik eden hastalık öyküsü, kullandığı ilaçlar, aile öyküsü, egzersiz kapasiteleri, hekime ilk başvuru şikayetleri, fibromiyaljiye eşlik eden semptomların varlığı (yorgunluk, tutukluk, eklem ağrısı, dinlendirmeyen uyku, sikka kompleksi, kadın üretral sendrom gibi) kaydedildi.

Romatoloji ve FTR polikliniklerimizde Fibromiyalji Sendromu düşünölen hastaların değeriendirme, ayırıcı tanı ve takipleri için eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), c-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF), tam kan sayımı, biyokimyasal ve hormonal (tiroid stimölan hormon, parathormon) tetkikleri gibi laboratuvar testlerine rutin olarak bakılmakta olup bu sonuçlara hastaların dosyalarından ulaşıldı ve son bir ay içerisinde yapılmış tetkikler değeriendirmeye alındı.

2.2. Klinik Değeriendirme

2.2.1. Hastaların Fiziksel Değeriendirmeleri

Tüm hastaların boy, kilo ölçümleri ve bu ölçümler neticesinde beden kitle indeksleri (BKI: Ağırlık (kg)/Boy(m)²) hesaplandı. Vücut ağırlığı (ayakkabı, çorap ve kıyafetler çıkarılarak) elektronik bir baskül ile ölçöldü, bel çevresi ise ekspirasyon sonunda alt kaburga hizası ile iliak kanatın orta noktasından ölçöldü. Kan basınçları hastalar oturur pozisyonda sağ koldan ve 5 dakika dinlenme sonrasında sfingometre ile ölçöldü.

Tüm fibromiyalji tanıli katılımcılarda metabolik sendrom varlığı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III) kriterleri'ne göre değeriendirilip kaydedildi.

El kavrama kuvveti ölçümünde elektronik el dinamometresi (Electronic Hand Dynamometer (HS-005), China), parmak tutma gücü ise manuel pinchmetre (Sammons Preston, Inc. Bolingbrook, IL 60440-4989) ile “kg” biriminde değeriendirildi. Kavrama ve tutma gücü ölçümlerinde Amerikan El Fizyoterapistleri Birliği'nin standart test pozisyonları kullanıldı. El kavrama kuvveti ölçümleri; hasta oturur pozisyonda, kol adduksiyonda, önkol 90° fleksiyonda ve nötral pozisyonda, el bileği 0°-30° ekstansiyon ve 0°-15° ulnar abduksiyon pozisyonunda iken yapılacaktır. Hastalardan maksimum kuvvetle istemli kavrama yapmaları istendi (103-104).

Parmak tutma gücü ise hastalar oturur pozisyonda kol adduksiyonda, önkol 90° fleksiyonda ve nötral pozisyonda iken yapılacaktır. Hastadan pinçmetrenin üst kısmını başparmağının ucu ile alt kısmını işaret parmağının radial tarafı ile tutarak tüm kuvvetiyle pinçmetreye basması istendi (105-106).

2.2.2. Hastaların Ağrı Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Visüal analog skala kullanılarak hastanın ve doktorun ayrı ayrı global ağrı değerlendirmesi yapıldı.

Visual Analog Skala (VAS): Hastaların ağrı düzeyini belirlemede VAS ağrı skoru kullanıldı (EK 2). 0-10 cm'lik çizelgede hastaya, hiç ağrı hissetmeme 0, hissedilen en şiddetli ağrı 10 olarak açıklandı ve hastadan ağrı şiddetini çizelgeye işaretlemesi istendi. İşaretlenen nokta sonrasında milimetrik cetvelle ölçülerek kaydedildi (107).

2.2.3. Hastaların Fonksiyonel Durumlarının Değerlendirilmesi

Hastaların fonksiyonel açıdan değerlendirilmesi fibromiyalji etki anketi (FEA), yorgunluk şiddet ölçeği (YŞÖ) ve modifiye yorgunluk etki skalası (MYES), uyku kaliteleri ise Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKI) kullanılarak değerlendirildi.

Fibromiyalji Etki Anketi (FEA): Çalışmada hastaların fonksiyonelliğini değerlendirmek için FEA kullanıldı (Ek-3). Burchardt ve arkadaşları tarafından FMS hastalarının fonksiyonel durumunu değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (108). Sarmer ve ark. tarafından ülkemize özgü geçerlilik ve güvenilirliği 2000 yılında yapılmıştır (109). Hasta tarafından doldurulabilmeye uygun olan fibromiyalji etki anketi basit bir testtir. Bu ölçek hastanın fiziksel fonksiyonu, işe gidememe, kendini iyi hissetme durumu, işte zorlanma derecesini, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluk derecesi, tutukluluk, anksiyete ve depresyon gibi semptomlarını sorgulayan 10 kategoride sorular içerir. Her başlığın en yüksek skoru 10 puan olup, maksimum toplam skor 100 puandır. Puan arttıkça hastanın engellilik hali artmaktadır. Bir FMS hastasının ortalama puanı 50 iken, ciddi etkilenimi olan hastalar 70 ve üzeri puan almaktadır (108).

Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ): Hastaların yorgunluk derecelerini değerlendirmek amacıyla yorgunluk şiddet ölçeği kullanıldı (Ek-4). YŞÖ, Krupp ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Gencay ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Ölçekte hastalara yorgunluk düzeyini değerlendiren 9 soru sorulur. Hastalardan her soruya 1 (kesinlikle katılmıyorum) ve 7 (kesinlikle katılıyorum) arasında bir puan değerlendirmesi yapması istenmektedir.

YŞÖ'den alınabilecek en düşük puan 9, en yüksek ise 63 puan olabilmektedir (110-111).

Modifiye Yorgunluk Etki Skalası (MYES): Modifiye yorgunluk etki skalası yorgunluğun değerlendirilmesinde kullanılan bir ölçek olup 21 sorudan oluşmaktadır (Ek-5). Ölçek fiziksel fonksiyon subskalası, kognitif fonksiyon subskalası ve psiko-sosyal fonksiyon subskalası olmak üzere üç ayrı alt bölüm içerir. Cevaplar her madde için 0 ile 4 puan arasında değerlendirilir. Skor modifiye yorgunluk subskalalarında ayrı ayrı toplanır. Toplam skor 0-84 arasında bir değerdir. Puanın yükselmesi yorgunluk şiddetinin arttığını gösterir. MYES'in dört farklı Avrupa ülkesinde değerlendirildiği bir araştırmada, kültürler arası geçerliliği gösterilmiş ve araştırmalarda kullanılabileceği önerilmiştir (112).

Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği (PUKI): Hastaların uyku kalitesi değerlendirmesinde PUKI kullanıldı (Ek-6). Pittsburgh uyku kalitesi indeksi, 1989'da Buysse ve arkadaşları tarafından uyku kalitesi değerlendirmesi amacıyla geliştirilmiştir (113). Ölçek 24 sorudan oluşmakta olup subjektif uyku kalitesi, uyku latans, süre ve verimliliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğunun değerlendirildiği 7 alt başlıktan oluşmaktadır. 24 sorunun 19'u hastanın kendinin değerlendirdiği sorulardır. Son 5 soru, yatak partneri veya oda arkadaşı tarafından cevaplanır ve puanlamaya dahil edilmez. Her madde son bir ayda sıklık seviyesine göre 0-3 puan arasında puanlanmaktadır. Toplam skor 0-21 arasında bir değer olup, skorun yükselmesi kötü uyku kalitesini ve uyku bozukluğunun yüksek seviyede olduğunu gösterir. Toplam PUKI skoru 5 ve üzerinde olması iyi ve kötü uyku ayrımının yapılmasında %89,6 duyarlılık ve %86,5 özgünlük değerlerine sahiptir. Ölçeğin ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği Ağargün ve arkadaşları tarafından 1996 senesinde yapılmıştır (114).

2.2.4. Hastaların Psikolojik Durumları ve Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi

Hastaların psikolojik durumları Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) ile yaşam kaliteleri ise Short form-36 (SF-36) ölçeği kullanılarak değerlendirildi.

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ): Hastaların anksiyete ve depresyon düzeylerini belirlemede Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği kullanıldı (Ek-7). HADÖ, Zigmond ve Snaith tarafından 1983 yılında geliştirilmiştir. HADÖ, ayaktan tedavi alan hastalarda depresyon ve anksiyetenin değerlendirilmesinde güvenilir bir ölçek olarak bilinmektedir (115). Ölçek 14 sorudan oluşur ve bunların 7 tanesi anksiyete, diğer 7 tanesi ise depresyon belirtilerini sorgulamaktadır. Sorular 0-3 puan arasında puanlanmaktadır. Depresyon ve anksiyetenin her birinden 0 ile 21 arası puan alınabilmektedir. 0-7 puan arası normal kabul edilirken, 8-10 puan arası bir duygudurum bozukluğu varlığını düşündürür. 11 ve üzeri puanların ise olası duygudurum bozukluğuna işaret ettiği belirtilmektedir (116). HADÖ Türkçe geçerlik ve güvenirlik değerlendirmesi Aydemir ve ark. tarafından 1997’de yapılmıştır.

SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği (Short Form-36): Çalışmada hastaların yaşam kalitesi değerlendirmesinde SF-36 kullanıldı (Ek-8). Genel sağlık durumu ile ilişkili yaşam kalitesini sorgulayan SF-36 ölçeği, 8 ayrı kategoride toplamda 36 soru içermektedir (117). Sağlıklı popülasyonda ve farklı hastalıklarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlılığı, emosyonel rol kısıtlılığı, enerji/canlılık/vitalite, sosyal işlevsellik, ruhsal sağlık, ağrı ve genel sağlık algısı SF-36 da değerlendirilen parametrelerdir. Her bölüm 0-100 puan aralığında kendi içinde puanlanmaktadır, en kötü sağlık durumu 0 ve en iyi sağlık durumu 100 olarak değerlendirilir. Türkiye’de geçerlilik ve güvenirliği Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (118).

2.3. İstatiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirmelerin tümü SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler parametrik veya nonparametrik istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı değerler sayı, yüzde, ortalama±standart sapma ile belirtildi. Gruplar arası karşılaştırmada kategorik değişkenler için ki kare testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında T testi yerine Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için non-parametrik bir test olan Spearman korelasyon testi uygulandı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamıza, dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun, 80 FMS tanılı gönüllü kadın hasta dahil edilmiştir. Hastalar metabolik sendrom kriterlerini karşılama durumlarına göre iki grupta incelendi. Hastaların 46 (57,5%) tanesi metabolik sendrom negatifken, 34 (42,5%) tanesi tanı kriterlerini karşılayacak şekilde gruplandı. Gruplar arasında yaş ve boy ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Metabolik sendrom tanısı olan (MetS+) grupta kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları metabolik sendrom olmayan (MetS-) gruptan yüksekti ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların yaş, boy, kilo ve VKİ dağılımı

Parametreler	MetS+ (n=34)	MetS- (n=46)	P
Yaş (yıl)	47,76±8,12	45,50±9,50	0,164
Boy (cm)	157,7±15,13	161,02±4,7	0,365
Kilo (kg)	82,38±17,11	71,39±11,84	0,000*
VKİ (kg/m ²)	27,60±4,57	31,20±3,99	0,000*

*P<0.05, VKİ: Vücut kitle indeksi

Metabolik sendromu olan ve olmayan grup arasında medeni durum açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9)

Tablo 9. Grupların medeni durum özellikleri

Parametreler	MetS+ (n=34)	MetS- (n=46)	P
Medeni hal			
Evli	32(%45,7)	38(%54,3)	p=0,177
Bekar	2 (%20)	8(%80)	

Her iki grup arasında menopoz durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Menopoz durumu

Parametreler	MetS+ (n=34)	MetS- (n=46)	P
Premenopoz	19 (%39,6)	29 (%60,4)	p=0,518
Postmenopoz	15 (%46,9)	17 (%53,1)	

İki grup arasında sigara alışkanlığı açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Sigara alışkanlığı

Parametreler	MetS+ (n=34)	MetS- (n=46)	P
Sigara var	6(%33,3)	12(%66,7)	p= 0,372
Sigara yok	28(%45,2)	34(%54,8)	

Fibromiyalji aile öyküsü, MetS + grupta 16 hastada, MetS- hasta grubunda 34 hastada mevcuttu. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların aile öyküsü dağılımı

Parametreler	MetS+ (n=34)	MetS- (n=46)	P
Aile öyküsü			p=0,014*
Var	16 (%47)	34(%74)	
Yok	18 (%53)	12(%26)	

*p<0,05

Semptomların başlangıç süresi (yıl) ve tanı üzerinden geçen zaman (yıl), hastaların ve doktorun hastalık şiddetini değerlendirdiği VAS skorları tablo 13’de verilmiştir. Gruplar arasında şikayetlerin başlangıç süresi ve tanı sonrası zaman açısından anlamlı fark saptanmazken, VAS ile değerlendirilen global ağrı skorları (hastanın değerlendirdiği ve doktorun hastayı değerlendirdiği) açısından anlamlı istatistiksel fark bulundu.

Tablo 13. Hastalık değerlendirme parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametreler	MetS+ (n=34)	MetS- (n=46)	P
Şikayetlerin başlangıç süresi (yıl)	9,03±7,14	7,35±6,63	0,183
Tanı süresi(yıl)	3,83±5,03	3,34±5,17	0,146
Hastanın VAS değeri (cm)	7,15±0,87	6,40±0,91	0,001*
Doktor VAS değeri (cm)	6,73±1,04	5,67±0,80	0,000*

VAS: Vizüel ağrı skoru

* p<0.05

Sistolik ve diyastolik tansiyon ortalama değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir istatistiksel fark görüldü (Tablo 14).

Tablo 14. Grupların tansiyon değerleri

Parametreler	MetS+ (n=34)	MetS- (n=46)	P
Sistolik tansiyon(mm hg)	126,76±17,75	111,09±10,16	0,000*
Diyastolik tansiyon(mm hg)	80,59±10,28	72,17±5,74	0,000*

*P<0,05

El kavrama gücü ve parmak tutma gücü değerlendirmelerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 13).

Tablo 15. Gruplarda el kavrama gücü, parmak tutma gücü

Parametreler	MetS+ (n=34)	MetS- (n=46)	P
El kavrama gücü (sağ)	56,32±13,39	56,09±12,99	0,630
El kavrama gücü (sol)	55,15± 12,46	51,63±12,65	0,318
Parmak tutma gücü (sağ)	16,74±5,26	15,50±4,80	0,229
Parmak tutma gücü (sol)	16,38±5,65	15,39±4,71	0,493

Her iki grupta gözlenen FMS'ye eşlik eden semptom ve bulgular tablo 14'te ayrıntılı şekilde gösterilmiştir. Parestezi şikayeti MetS+ grupta 32 kişide (n=34), MetS- grupta ise 39 (n=46) kişide mevcuttu. Parestezi açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı. Parestezi dışı bulgular açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.

Tablo 16. FMS'ye Eşlik Eden Semptom ve Bulguların Karşılaştırılması

Parametreler		MetS+ (n=34)	MetS- (n=46)	P
Sabah tutukluğu	Var	26 (%41,3)	37(%58,7)	0,668
	Yok	8 (%47,1)	9 (%52,9)	
Subjektif şişlik hissi	Var	29 (44,6)	36 (%55,4)	0,426
	Yok	5 (%33,3)	10(%66,7)	
Dinlendirmeyen uyku	Var	31 (%43,1)	41 (%56,9)	1,000
	Yok	3(%37,5)	5(%62,5)	
Baş ağrısı	Var	26(%38,2)	42(%61,8)	0,066
	Yok	8(%66,7)	4(%33,3)	
Parestezi	Var	32 (%45,1)	39(%54,9)	0,028*
	Yok	2 (%22,2)	7(%77,8)	
Yorgunluk	Var	33(%42,9)	44(%57,1)	1,000
	Yok	1(%33,3)	2(%66,7)	
Üretral sendrom	Var	14 (%37,8)	23 (%62,2)	0,612
	Yok	20(%46,5)	23(%53,5)	
İrritabl bağırsak	Var	20(%40,0)	30(%60,0)	0,559
	Yok	14(%46,7)	16(%53,3)	
Depresyon	Var	8(%44,4)	10(%55,6)	0,850
	Yok	26(%41,9)	36(%58,1)	
Sikka kompleksi	Var	27(%45,8)	32(%54,2)	0,322
	Yok	7(%33,3)	14(%66,7)	

*p<0,05

Her iki gruba ait Fibromiyalji etki anketi (FEA), Modifiye yorgunluk etki skalası (MYES) ve subskalaları, yorgunluk şiddet ölçeği (YŞÖ), Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği (HADÖ) ortalama değerleri tablo 15'de gösterilmiştir. FEA, MYES

kognitif fonksiyon subskalası, MYES total ve HADÖ anksiyete ortalamaları arasında iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık görüldü.

Tablo 17. Grupların FEA, MYES, YŞÖ ve HADÖ skorları karşılaştırılması

Parametreler	MetS+ (n=34)	MetS- (n=46)	P
FEA	60,53±9,38	55,59±7,74	0,004*
MYES_fiziksel fonksiyon subskalası	25,00±5,06	24,43±3,74	0,340
MYES_kognitif fonksiyon subskalası	30,74±6,42	26,72±6,91	0,008*
MYES_psiko-sosyal fonksiyon subskalası	5,79±1,77	5,89±1,68	0,609
MYES_Total skor	61,50±11,86	57,04±10,35	0,039*
YŞÖ	6,20±0,80	5,92±0,90	0,075
HADÖ_Ansiyete	12,15±3,69	9,61±3,22	0,002*
HADÖ_Depresyon	11,26±3,41	10,02±3,63	0,186

*p<0.05

Grupların SF-36 yaşam kalitesi anket değerleri tablo 18’da ayrıntılı şekilde gösterilmiştir. Her iki grup arasında enerji- canlılık hariç tüm alt parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Tablo 18. SF-36 yaşam kalitesi anket skorlarının karşılaştırılması

Parametreler	MetS+ (n=34)	MetS- (n=46)	P
SF-36 Alt Grupları			
Fiziksel fonksiyon	47,94±14,73	57,28±14,93	0,022*
Fiziksel kısıtlanma	26,47±19,41	47,28±15,12	0,000*
Emosyonel kısıtlanma	35,25±24,50	60,35±20,06	0,000*
Enerji-canlılık	30,29±13,87	35,87±12,49	0,136
Emosyonel iyilik hali	45,34±14,23	53,43±10,94	0,006*
Sosyal fonksiyon	32,72±16,29	45,37±16,52	0,001*
Ağrı	26,26±12,04	34,61±11,11	0,003*
Genel sağlık Algısı	30,15±14,17	43,80±16,51	0,000*

*p<0.05

Yorgunluk şiddet ölçeği skoruna göre 6.1 ve üzeri değerler kronik yorgunluk sendromu olarak kabul edilmekte olup gruplar arasında kronik yorgunluk sendromu varlığı istatistiksel olarak MetS+ grupta anlamlı olarak yüksekti. Grupların PUKI sonucuna göre uyku kaliteleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19. Grupların kronik yorgunluk sendromu ve PUKI skorları karşılaştırması

Parametreler		MetS+ (n=34)	MetS- (n=46)	P
Kronik yorgunluk sendromu	Var	28 (%50,9)	27 (%49,1)	0,024*
	Yok	6 (%24)	19 (%76)	
PUKI	Uyku kalitesi iyi	24 (%46,2)	28 (%53,8)	0,368
	Uyku kalitesi kötü	10 (%35,7)	18 (%64,3)	

*p<0.05

Hastalarda rutin bakılan kan tetkikleri laboratuvar sonuçları Tablo 20’de ayrıntılı gösterilmiştir. Her iki grup arasında trigliserit, HDL, platelet, AST ve glukoz değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü.

Tablo 20. Kan tetkikleri sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması

Parametreler	MetS+ (n=34)	MetS- (n=46)	P
ESH (mm/saat)	23,47±14,92	20,11±11,16	0,389
CRP (mg/L)	3,71±1,51	3,54±1,39	0,442
RF (IU/ml)	9,53±2,36	9,09±1,75	0,384
Total kolesterol (mg/dl)	210,68±50,35	194,52±42,77	0,471
Trigliserit (mg/dl)	208,47±122,17	114,09±52,23	0,000*
HDL (mg/dl)	53,53±12,5	65,43±12,84	0,000*
LDL (mg/dl)	127,91±40,76	123,61±22,78	0,992
Hemoglobin (g/dl)	13,50±1,24	13,28±1,07	0,163
Beyaz küre (WBC) (10 ³ /mm ³)	7,42±1,61	6,87±2,00	0,129
Platelet	311,32±47,34	284,85±64,28	0,017*
Parathormon (ng/l)	67,94±23,89	63,85±29,56	0,237
TSH (Mu/L)	2,39±1,48	2,22±1,05	0,815
Serbest T3 (pg/ml)	3,09±0,51	3,01±0,61	0,887
ALT (U/L)	22,09±12,19	19,87±9,43	0,221
AST (U/L)	21,82±10,08	18,28±10,13	0,045*
CK (U/L)	75,32±31,93	69,07±30,33	0,181
Üre (mg/dl)	28,53±7,40	26,28±6,94	0,191
Üre (mg/dl)	28,53±7,40	26,28±6,94	0,191
Kreatinin (mg/dl)	0,65±0,14	0,63±0,10	0,658
Glukoz (mg/dl)	114,44±47,27	86,04±10,86	0,000*

*p<0.05

Tablo 21. MetS+ grupta metabolik sendrom ilişkili parametreler ile FEA, MYES subgrupları ve YŞÖ arasındaki korelasyonlar

		Metabolik sendrom skoru	Sistolik tansiyon	Diastolik tansiyon	Trigliserid	HDL	LDL	Glukoz
FEA	r	,189	,238	-,034	,064	-,142	-,227	,133
	p	,283	,175	,849	,721	,422	,196	,452
MYES_fiziksel	r	,004	,087	,001	-,135	-,030	-,055	,302
Fonksiyon subskalası	p	,982	,625	,995	,447	,866	,757	,082
MYES_kognitif	r	,057	-,045	-,117	-,130	-,126	-,014	,445
Fonksiyon subskalası	p	,751	,799	,508	,463	,479	,937	,008*
MYES_psikososyal	r	,263	-,005	-,023	-,065	-,166	-,195	,119
Fonksiyon subskalası	p	,133	,976	,896	,715	,350	,269	,504
MYES_Total	r	,097	-,038	-,062	-,147	-,113	-,099	,412*
	p	,587	,833	,727	,406	,526	,579	,016*
Yorgunluk şiddet ölçeği	r	,003	,230	-,070	-,286	-,039	-,284	,143
	p	,987	,191	,695	,101	,825	,103	,419

*p<0.05

Tablo 22. MetS+ grupta metabolik sendrom ilişkili parametrelerin HADÖ anksiyete ve depresyon puanları ile korelasyonları

		Metabolik sendrom skoru	Sistolik tansiyon	Diastolik tansiyon	Trigliserid	HDL	LDL	glukoz
HADÖ Anksiyete	r	,469	,019	-,135	,300	-,245	-,187	,254
	P	,005*	,913	,445	,084	,162	,290	,148
HADÖ Depresyon	r	,475	-,064	-,187	,157	-,223	-,335	-,003
	P	,004*	,721	,290	,375	,206	,053	,988

*p<0.05

Tablo 23. MetS+ grupta metabolik sendrom ilişkili parametrelerin SF-36 alt grupları ile korelasyonu

		Metabolik sendrom skoru	Sistolik tansiyon	Diastolik tansiyon	Trigliserid	HDL	LDL	glukoz
SF-36 fiziksel fonksiyon	r	-,266	,199	,329	,025	,167	,183	-,130
	p	,129	,259	,058	,890	,347	,300	,462
SF-36 fiziksel kısıtlanma	r	-,147	,358	,395	,361	,091	,338	-,062
	p	,408	,038*	,021*	,036*	,608	,051	,729
SF-36 emosyonel kısıtlanma	r	-,149	,196	,154	,322	,178	,099	-,196
	p	,400	,266	,386	,063	,313	,579	,267
SF-36 enerji-canlılık	r	-,273	,191	,204	-,058	,442	,247	,013
	p	,118	,279	,247	,743	,009*	,159	,940
SF-36 emosyonel iyilik	r	-,131	-,069	,149	,179	,168	,266	-,072
	p	,460	,696	,399	,311	,341	,128	,686
SF-36 sosyal fonksiyon	r	-,256	,017	,292	,135	,181	,300	,045
	p	,145	,924	,094	,447	,305	,085	,802
SF-36 ağrı	r	-,126	,016	,143	-,043	,167	,283	-,145
	p	,477	,928	,419	,809	,346	,105	,412
SF-36 genel sağlık algısı	r	-,337	,013	,086	-,042	,355	,437	-,080
	p	,051	,941	,628	,815	,040*	,010*	,653

*p<0.05

Tablo 24. MetS+ grupta hastanın ağrı VAS skorları ve yaygın ağrı skorunun kilo ve VKİ ile korelasyonları

		Hasta VAS	Yaygın ağrı Skoru
Kilo	r	,0352	,295
	p	,041*	,090
VKİ	r	,230	,350
	p	,192	,042*

*p<0.05

4.TARTIŞMA

Fibromiyalji sendromu; yaygın ağrı, belirli lokalizasyonlarda hassasiyet, yorgunluk, uyku problemleri, bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve psikolojik sorunlarla seyreden bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (71). FMS kliniklerde ikinci sıklıkta görülen romatizmal hastalıktır (5). FMS'nin etiyopatogenezi henüz tam açıklanamamıştır. Etyolojide; santral ve otonom sinir sistemi disfonksiyonu, nörotransmitter anormallikleri, hormonal sebepler, immünolojik ve genetik etmenler, çevresel ve psikiyatrik faktörler suçlanmaktadır (119). FMS'de semptomların altında yatan asıl mekanizma henüz bilinmediğinden, tedavide amaç semptomları kontrol altında tutmaktır.

Metabolik sendrom, temelde insülin direnci varlığı ile santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozukluklarla seyreden ölümcül bir endokrinopati (120). Önemli bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkan metabolik sendromun sıklığı coğrafi ve etnik özelliklere, kullanılan tanı kriterlerine, yaş ve cinsiyet özelliklerine göre değişiklik göstermekle beraber, global bir artış eğiliminde olup, birçok ülkede erişkin yaştaki popülasyonun %20-%30'unun etkileyen bir pandemi olarak değerlendirilmektedir (121, 122).

Metabolik sendrom genetik özelliklerden ziyade çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Bu sebeple temel yaklaşım, yaşam tarzı değişiklikleri olmalıdır. Tedavide amaç, diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişiminin önüne geçmektir. Hastaya göre düzenlenmiş uygun diyet ve egzersiz programı ile kilo kaybı sağlanması sendromu oluşturan tüm bileşenlere iyileştirici yönde etki sağlar.

FMS genel popülasyona kıyasla kilolu veya obez kişiler arasında daha yaygındır. FMS etyolojisinde rol oynadığı düşünülen merkezi ağrı modülasyonunun anormal düzenlenmesi, düzensiz hipotalamik-hipofiz-adrenal aks ve immünolojik duyarlılık gibi mekanizmaların obezite ve metabolik sendrom gelişiminde de sebep olduğu düşünülmektedir (99). Fibromiyalji sendromlu hastalarda metabolik sendrom varlığı kliniklerde gözlemlenmiş bir durumdur, ancak fibromiyaljinin obezite ve fiziksel hareketsizlikten bağımsız bir faktör olarak metabolik sendroma neden olabileceğine dair kanıtlar içeren bir çalışmada, fibromiyaljisi olan kadınların ve belki

de etiyolojisi bilinmeyen diğer kronik ağrı sendromları olan hastaların, metabolik sendrom açısından klinik olarak takip edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (102).

Bu çalışmada amaç, FMS tanılı kadın hastalarda metabolik sendrom varlığının, hastaların ağrı ve yorgunluk düzeyleri, fonksiyonel durumları, anksiyete ve depresyon düzeyleri ile kognitif semptomlar üzerine olası etkisini araştırmak aynı zamanda metabolik sendrom parametrelerinin FMS'nin semptomları ve fonksiyonel sonuçları ile ilişkisinin olup olmadığını incelemektir. Bununla birlikte, FMS veya diğer kronik ağrı durumları ile metabolik sendrom arasındaki ilişki hakkında çok az şey bilinmektedir. Literatürde bu konuda mevcut kısıtlı sayıda çalışma olduğundan literatüre katkıda bulunmayı hedefledik.

FMS sıklığı kullanılan tanı kriterlerine göre %2-8 arasında farklılık göstermektedir (123). FMS iki cinsiyette de görülen bir hastalık olsa da, kadınlarda 9-10 kat daha sık rastlanmaktadır. Çalışmamızda cinsiyete bağımlı etiyolojik sebeplerin dışlanması, gruplar arası homojenliğin sağlanması ve FMS tanısının erkeklere kıyasla kadın hastalarda çok daha sık olması gibi nedenlerle hastaların tamamı kadınlardan seçilmiştir. Literatürde FMS'li hastalarda yaşam kalitesi ve ilişkili durumların incelendiği bazı çalışmalar sadece kadın hastaların seçildiği örnek çalışmalardır (124-125-126).

FMS, her yaş ve cinsiyette görülebilmekle beraber en sık 40-60 yaş arası kadınları etkilemektedir. Çalışmamızda MetS+ grupta yaş ortalaması $47,76 \pm 8,12$, MetS- grupta $45,50 \pm 9,50$ idi. Her iki grup ortalama değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark olmayıp literatürle uyumluydu (tablo 8).

Fibromiyalji sendromunda aşırı kilolu olma eğiliminin daha yüksek olduğu bilinmektedir. FMS'de yüksek kilolu hastaların oranını (%70-76) olarak bildiren literatür çalışmaları mevcuttur (127). Bizim çalışmamızda VKİ ortalama değerleri MetS+ grupta $31,20 \pm 3,99$, MetS- grupta $27,60 \pm 4,57$ olarak görüldü (tablo 8). Ortalama değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup metabolik sendrom kriterlerini karşılayan grupta yüksekti. Ayrıca MetS+ grupta kilo ile hastanın ağrısını belirttiği VAS değerleri arasında pozitif anlamlı bir ilişki görüldü ($p=0.041$). Yine VKİ değerleri ile hastaların yaygın ağrı skorları arasında da bir korelasyon saptandı ($p=0.042$) (tablo 24). Çakit ve ark. yaptığı bir çalışmada, obez FMS hastalarında semptom şiddet skorunun obez olmayan FMS hastalarından daha yüksek olduğunu

bulmuşlardır ($p = 0.015$). Ayrıca VKİ ile semptom şiddet skoru anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmuştur (128). Yine aynı çalışmada obez bireylerde olmayanlara kıyasla yaygın ağrı skoru daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Bu çalışmada VKİ ile yaygın ağrı skoru arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur ($p < 0.001$). Yunus ve arkadaşlarının çalışmasında VKİ ortalaması $27,84 \pm 6,40$ olarak bulunmuş ve VKİ değeri yüksek hastaların hastalık aktivitelerinin de daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. (129). Bizim çalışmamızda, semptom şiddet skoru ve yaygın ağrı skoru değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı. MetS+ grupta VKİ ile semptom şiddet skoru arasında ilişki saptanmazken, yaygın ağrı skoru ile pozitif korelasyon mevcuttu ($p=0,042$)

FMS’de, yaygın ve kronik ağrı ana semptom olarak karşımıza çıkmaktadır. Ağrı bazı hastaların günlük aktivitelerini, mesleğini ve yaşam kalitesini etkileyecek kadar şiddetli olmaktadır. O sebeple hastalarda ağrı düzeyini belirlemek hastaların takibinde ve tedavi başarısının izlenmesinde önem arz etmektedir. Çalışmamızda hastaların ağrı düzeyinin belirlenmesinde VAS kullanılmıştır. MetS+ grupta VAS değeri $7,15 \pm 0,87$ iken MetS- grupta $6,40 \pm 0,91$ olarak bulundu. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (tablo 13). FMS’de VAS ağrının değerlendirilmesinde sıkça kullanılmakta olup, literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. Türkyılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında, VAS ortalama değeri $7,9 \pm 1,8$ olarak bulunmuş olup bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir (130). Kişiler arasında birçok farklılık gösteren ağrının objektif şekilde ölçümü zordur. Ağrı algısındaki kişisel farklılıklar olguların sosyal ve kültürel özellikleri ağrı şiddetinde farklı sonuçlar ortaya çıkarır. Bu da literatürde farklı VAS değerleri oluşunu açıklamaktadır. Bizim hastalarımızda VAS ile ölçülen ağrı metabolik sendromu olan grupta çok daha yüksek skorlara sahipti. Bu sonuca göre fibromiyalji hastalarında metabolik sendrom varlığının hastaların ağrısı üzerine olumsuz etki ettiğini söyleyebiliriz.

Bizim çalışmamızda metabolik sendrom parametrelerini etkileyebilecek ve metabolik sendromun gelişimi açısından risk oluşturabilecek karıştırıcı faktörlerde sigara alışkanlığı ve menopoza varlığı açısından iki grup arasında fark yoktu ve gruplar homojendi. Laboratuvar tetkik sonuçlarından trigliserit, platelet sayısı, AST ve açlık kan glukozu değerleri MetS+ grupta, HDL ise MetS- grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Fibromiyalji sendromu etyopatogenezinde kesin kanıtlanmamış olmakla beraber genetik yatkınlık da suçlanmaktadır. Ailesinde FMS tanısı mevcut bireylerde, hastalık sıklığının normal popülasyona göre 8 kat arttığı bilinmektedir. Bu durum genetik yatkınlığın hastalığın gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir (131). Ailesel geçişle ilgili yapılmış bir çalışmada; rastgele seçilmiş 30 FMS hastası ile bunların 1. dereceden akrabaları (ebeveyn, çocuk ve kardeşler) incelenmiş ve FMS görülme oranını kadınlarda %41, erkeklerde %14 olarak saptanmıştır (132). Pellegrino ve arkadaşlarının çalışmasında ise FMS hastalarının akrabalarının (ebeveyn ve kardeş) %52'sinde FMS semptom ve bulguları tespit edilmiştir (133). Bizim çalışmamızda da tüm FMS hastalarının %62,5'inde aile öyküsünün olduğunu yani yakın akrabalarında da FMS tanısının olduğunu gördük. MetS+ grupta fibromiyalji aile öyküsü istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha azdı ($p=0.014$) (tablo 12). Loevinger'in kronik ağırlı kadın bireylerde metabolik sendrom varlığını araştırdığı çalışmasında FMS'li kadınların ve belki de etiyojisi bilinmeyen diğer kronik ağırlı sendromları olan hastaların, metabolik sendrom açısından klinik olarak takip edilmesi gerektiğini belirtmiştir (102).

Esansiyel hipertansiyon oluşumunda temel sebep genellikle insülin direncidir. İnsülin, santral sempatik aktivite artışı sağlayarak renal su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla hipertansif etki oluşturur. Ancak, bu etki fizyolojik şartlarda oluşturduğu periferik vazodilatasyonun hipotansif etkisiyle dengelenir. İnsülin direnci mevcudiyetinde periferik vazodilatör etkiye de direnç geliştiğinden vazopressör etkinin baskınlığı sonucu hipertansiyon geliştiği düşünülmektedir (93). Çalışmamızda MetS+ grupta sistolik ve diastolik tansiyon değerleri yüksek olarak görüldü. İki grup arasında sistolik ve diastolik tansiyon ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$) (tablo 14). Daha önce yapılan çalışmalarda, FMS tanılı hastalarda, eşlik eden komorbid hastalıkların ilk sırasında kardiyovasküler hastalıklar, ikinci olarak ise endokrin hastalıklar yer almıştır (134-135). Başka bir çalışmada ise komorbid hastalık birlikteliği olan FMS hastalarında komorbid hastalığın etkili tedavisi ve hastalık durumlarının stabil tutulmasının, FMS'nin görülme sıklığını azaltacağı vurgulanmıştır (136). Aynı şekilde biz de FMS ile takip edilen hastaların ek komorbid durumlarının sorgulanmasının, etkin tedavi almayan hastaların ilgili branşlara yönlendirilmesinin ve komorbid hastalığın kontrol altında tutulmasının

FMS'deki tedavi başarısına büyük anlamda katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Ayrıca FMS'de özellikle metabolik sendromu olan hastalarda hayati tehdit oluşturan kardiyovasküler komorbid durumların da olabileceğini göz önünde bulundurmalıyız.

FMS'li hastalarda kronik yaygın ağrıya, yorgunluk, sabah tutukluğu, ekstremitelerde subjektif şişlik, parestetik yakınmalar, baş ağrısı, baş dönmesi, irritabl barsak ve mesane sendromları, huzursuz bacak sendromu gibi belirti ve semptomlar sıklıkla eşlik eder (137), ve en sık görüleni ise yorgunluktur (138-139). 2596 hastayla yapılmış geniş çaplı bir çalışmada, sabah tutukluğu, uyku bozukluğu ve yorgunluk sıklıkla tanımlanmıştır (140). Başka bir çalışmada ise hastalarda yorgunluk, uyku bozukluğu, sabah tutukluğu, baş ağrısı ve parestezi şikayetleri sıklıkla saptanmıştır (141). Çalışmamızda, sabah tutukluğu, subjektif şişlik hissi, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk, üretral sendrom, irritabl barsak, depresyon ve sikka kompleksi açısından gruplar arası anlamlı fark bulunamadı. Yani metabolik sendrom varlığının FMS'de görülen semptomların sıklığı üzerine bir etkisi yoktu. Ancak sadece parestezi sıklığı MetS+ grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldi (tablo 16). Literatürde yakın zamanda yapılmış çalışmalarda metabolik sendrom komponentlerinin periferik nöropati gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (142-144). İnsülin direnci metabolik sendromun temelini oluşturmaktadır. Nöronlarda insülin direncine bağlı nöronal hasar oluştuğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (145,146). Hastalarda prediyabetik dönemde nöropatinin başladığı düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar ise prediyabetik dönemin de öncesinde nöropatinin başladığını öne sürmüş ve çalışmalarında genellikle metabolik sendrom üzerinde durmuşlardır. Çin'de yapılmış bir çalışmada metabolik sendrom, insülin direnci ve nöropati ilişkisi incelenmiştir, 2035 katılımcı ile gerçekleştirilen bu çalışmada metabolik sendrom kriterlerini karşılayan hastalarda periferik nöropati sıklığı metabolik sendromu olmayanlardan daha yüksek saptanmıştır (147). Çalışmalarda, diyabet tanılı hastalarda obezite varlığının nöropati gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (148). Yine Isomaa ve ark, Costa ve ark da DM tanılı hastalarda metabolik sendrom varlığında nöropati sıklığının artış gösterdiğini belirtmişlerdir (149-150). Bizim çalışmamızda da metabolik sendrom olan hastalarda parestetik şikayetler daha sık bildirilmiş fakat nöropatinin tanısı açısından elektrofizyolojik test yapılmamıştır. Özellikle MetS olan FMS hastalarında periferik nöropati riskinin artabileceği göz önünde bulundurulmalı ve erken tanı ve

tedavisi açısından dikkat edilmelidir. Sonuç olarak FMS tanılı hastaların takibinde metabolik sendromun özellikle insülin direnci ve obezite varlığının nöropati ile ilişkili olduğu, etkin bir tedavi ile ileride gelişebilecek nöropati kaynaklı problemlerin önüne geçilebileceği unutulmamalıdır.

FMS'de yaygın kronik ağrı, hastaların fonksiyonel durumlarını ve yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkiler. FEA, hastaların fonksiyonelliğini, fiziksel semptomlarını ve psikolojik durumlarını değerlendirmek için geliştirilmiştir. Biz de çalışmamızda hastaların fonksiyonel etkilenim düzeylerini değerlendirmede FEA'yı kullandık. FMS hastalarının ortalama puanı 50 iken, ciddi etkilenimi olan hastalar 70 ve üzeri puan almaktadır (108). Türkiye'de yapılan bir çalışmada FMS'li hastalarda ortalama FEA skoru 57 (151), Campos ve arkadaşlarının çalışmasında 68,59, geniş çaplı başka bir araştırmada ise FEA skoru ortalaması 63,41 olarak saptanmıştır (151,152). Bizim çalışmamızda MetS+ grupta ortalama FEA skoru $60,53 \pm 9,38$ iken MetS- grupta $55,59 \pm 7,74$ olarak bulundu. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,004$) (Tablo 17). Metabolik sendrom ilişkili parametreler ile FEA arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda hastaların yaşam kalitesi değerlendirmesinde ise SF-36 ölçeği kullanıldı. Enerji- canlılık dışındaki diğer SF-36 alt grupların tümünde iki grup arasında anlamlı bir farklılık görüldü (tablo 18). Enerji- canlılık skoru ile HDL düzeyi arasında pozitif bir ilişki saptandı. Bu veriler bize FMS tanılı hastalarda metabolik sendrom varlığının yaşam kalitesini negatif yönde etkilediğini göstermektedir. FMS hastalarında tedavi planlanırken metabolik sendrom varlığı da göz önünde bulundurularak gerekli incelemeler yapılmalı, metabolik sendrom ve komponentlerinin de önlenmesi ve/veya tedavi edilmesi yoluna gidilmelidir. Aksi halde izole fibromiyalji tedavisinin hastaların yaşam kalitesinde istenen düzeyde bir iyileşme sağlamada yetersiz kalabileceği unutulmamalıdır.

Yorgunluk fibromiyalji sendromunda en sık rastlanan şikayetlerden olup hastaların işlevselliğini ve hayat kalitesini ciddi düzeyde etkileyen bir durumdur. Çok merkezli bir çalışmada yorgunluk sıklığı %78 (4), White ve arkadaşlarının çalışmasında ise %77 olarak bulunmuştur (153). Çalışmamızda hastalarda yorgunluk değerlendirmesinde Yorgunluk Şiddet Ölçeği kullanıldı. YŞÖ skoru MetS+ grupta ortalama $6,20 \pm 0,80$, MetS- grupta ise $5,92 \pm 0,90$ olarak bulundu. MetS+ grupta yorgunluk şiddet skoru ortalaması yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı

değildi (tablo 17). YŞÖ toplam skorunun $>6,1$ olması halinde hastada kronik yorgunluk sendromu mevcut olarak değerlendirilmektedir. Maloney ve arkadaşlarının, metabolik sendrom ve kronik yorgunluk sendromu arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, metabolik sendrom komponentlerinin sayısı ile kronik yorgunluk sendromu arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulmuşlardır. Aynı çalışmada; her ek metabolik sendrom faktörünün, kronik yorgunluk sendrom riskini %37 oranında arttırdığı da raporlanmıştır (154). Biz de çalışmamızda her grupta kronik yorgunluk sendromu varlığını inceledik. MetS+ grupta 28 hastada ($n=34$), MetS- grupta ise 27 ($n=46$) hastada KYS mevcuttu ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuçlar bize metabolik sendromu olan FMS hastalarında kronik yorgunluk sendromunun daha sık eşlik edebileceğini ve sonuçta FMS hastalarında metabolik sendrom varlığının daha fazla yorgunlukla ilişkili fonksiyonel kayıplara neden olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda, metabolik sendrom komponentleri ile YŞÖ arasında herhangi bir korelasyon saptanamadı (tablo 21), biz bu durumun hasta sayısının kısıtlı olması nedeni olabileceğini düşünmekteyiz. İlişkili mekanizmaların netleştirilmesi adına daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada hastalarda yorgunluğun değerlendirilmesinde modifiye yorgunluk etki skalasından da yararlanıldı. Ölçek fiziksel fonksiyon subskalası, kognitif fonksiyon subskalası ve psiko-sosyal fonksiyon subskalası olmak üzere üç ayrı alt bölümden oluşmakta olup kognitif değerlendirmeye olanak sağlaması açısından önemlidir. FMS hastalarında kognitif muayene çoğunlukla yeterli düzeyde yapılmamaktadır. Fibromiyalji sendromlu hastalarda bilişsel fonksiyonların, aynı yaştaki kontrollere kıyasla daha düşük olduğu bilinmektedir. 86 FMS hastasının katılımı ile yapılan bir çalışmada, hastaların %95'inde kognitif disfonksiyon rapor edilmiştir (155). Konsantrasyon bozukluğu ve hafıza problemleri ile ilgili bu duruma 'fibro-fog' da denilmektedir. Yapılan bir çalışmada çeşitli nöropsikolojik testler kullanarak hasta ve kontrol grupları arasında bilişsel işlev düzeyindeki farklar araştırılmış olup, FMS hastalarının incelenen parametrelerin neredeyse tamamında daha kötü performansa sahip oldukları görülmüştür. Aynı çalışmada, FMS kohortunda daha yüksek VKİ'nin güncelleme, değiştirme, karar verme ve planlama yeteneklerinde daha düşük performansla ilişkili olduğu da bulunmuştur (156).

Çalışmamızda iki grup arasında MYES kognitif fonksiyon subskalası açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu görüldü ($p=0,008$) (tablo 17). Ayrıca kan glukoz düzeyi ile MYES kognitif fonksiyon subskalası arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, diğer metabolik sendrom parametreleri ile herhangi bir anlamlı ilişki bulunmadı (tablo 21). Literatürde, insülin direncinin kognitif disfonksiyonda risk faktörü olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiş olup bu durum bizim bulduğumuz sonucu destekler niteliktedir. Fava ve arkadaşlarının 96 fibromiyalji tanıılı hastada insülin direnci ile bilişsel bozukluk arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada hafıza kaybı olan gruptaki hastaların hafıza kaybı olmayan gruptakilere göre VKİ, anksiyete skorları, bel kalça oranları, açlık insülin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Hafıza kaybı olan gruptaki hastaların %79'unda insülin direnci mevcutken, hafıza kaybı olmayan grupta ise oran %29 olarak raporlanmıştır. Yine aynı çalışmada hafıza kaybı ile HOMA-IR indeksi arasında korelasyon saptanmıştır (157). Bizim çalışmamızda hastalarda insülin direnci bakılmayıp, sadece açlık glukoz düzeyleri çalışıldı. Çalışmamızda, glukoz düzeyi ile kognitif puanlar arasında saptadığımız ilişki bize dolaylı olarak insülin direncinin FMS hastalarında kognitif fonksiyonları olumsuz etkilediğini, ancak insülin direncinin ve bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde daha kapsamlı ve geniş katılımlı çalışmaların yapılması gerekliliğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda fiziksel fonksiyon ve psiko-sosyal fonksiyon subskalası iki grupta da benzerdi ancak total MYES skoru MetS+ grupta yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,039$). Bu bulgulara göre metabolik sendromun FMS hastalarında gözlenen fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunduğu söylenebilir.

Fibromiyalji sendromunda anksiyete ve depresyon sık görülmekte ve genellikle de ciddi seyretmektedir (158). Hastalarda depresyon, anksiyete bozukluğu ve posttravmatik stres bozukluğu sıklığı artmıştır (159). Bir çalışmada, fibromiyalji tanıılı hastaların anksiyete düzeyleri kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuş ve anksiyete düzeyinin fibromiyalji semptomlarının artmasına sebep olduğu gösterilmiştir (160). Başka bir çalışmada ise FMS tanıılı hastalar ve kontrol grubunda sırasıyla anksiyete %87,5 ve %23,6, depresyon %72,5 ve %5 olarak saptanmıştır (161). Çalışmamızda hastaların anksiyete ve depresyon düzeylerini belirlemede Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği kullanıldı. Hem anksiyete hem de depresyon

skorları MetS+ grupta yüksekti. Anksiyete düzeyleri açısından gruplar arası fark anlamlıyken ($p=0,002$), depresyon düzeyleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (tablo 17). HADÖ puanı ile metabolik sendrom skoru arasında pozitif anlamlı korelasyon da saptandı (tablo 22). Bu bulgulara göre MetS varlığının FMS'li hastalarda anksiyete ve depresyonu artırdığı söylenebilir. Ayrıca anksiyete ve depresyon semptomları ön planda olan FMS'li hastaların takip ve tedavilerinin yeterli ve etkili bir şekilde yapılabilmesi için metabolik sendrom varlığının dikkate alınması gerekir. Anksiyete ve depresyonun fibromiyalji ile sık birlikteliği ve hastaların yaşam kalitesi üzerine negatif etkileri nedeniyle hastaların takibinde dikkatli olunmalı ve gerekli hallerde psikiyatri görüşü alınmalıdır. Aynı zamanda FMS hastalarında metabolik sendrom önleyici tedbirlerin alınmasında hastaların hem psiko-sosyal düzeyleri hem de yaşam kaliteleri üzerine olumlu etki yapacağı kanaatindeyiz.

Uyku bozuklukları, FMS'li hastalarda artmış sıklıkta görülmektedir. FMS'de özellikle dinlendirmeyen uyku en sık rastlanan şikayetlerdendir. White ve arkadaşlarının 100 FMS hastasının katılımı ile yaptıkları çalışmada uyku bozukluğu sıklığını %92 oranında bildirmişlerdir (161). Ağrı uyku kalitesini etkiler; kötü uyku kalitesi ise ağrı eşiğini düşürerek kısır bir döngü oluşturur. Literatürde metabolik sendrom ve uyku kalitesi üzerine yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Hung ve arkadaşlarının çalışmasında MetS tanılı bireylerde daha düşük uyku kalitesi olduğu gösterilmiştir (162). Ülkemizde MetS tanılı 63 birey ile yapılan bir çalışmada ise uyku kalitesi ile MetS parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış (163), yine Amerika'da yapılmış bir çalışmada uyku kalite ve süresinin MetS varlığıyla ve herhangi bir MetS komponenti ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır (164).

Bu çalışmada hastalarda uyku kalitesini değerlendirme ölçeği olarak Pittsburgh uyku kalitesi indeksi kullanıldı. Beşin üzeri puanları kötü uyku kalitesi, beş ve altı puanları ise iyi uyku kalitesi olarak sınıfladık. Kötü uyku kalitesi MetS+ grupta 24 kişide ($n=34$), MetS- grupta ise 28 kişide ($n=46$) mevcuttu. MetS+ grupta daha yüksek oranda kötü uyku kalitesi vardı, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (tablo 19).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamız nispeten az sayıda ve sadece kadın FMS hastaların katılımı ile gerçekleştirildi. Ayrıca çalışmamızda kontrol grubu olmayıp tamamı FMS tanılı hastalardan oluşmaktaydı. Bu sebeple erkek

hastaların da çalışmaya dahil edildiği ve kontrol grubunu da içeren daha geniş hasta katılımlı çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Bu çalışma ile metabolik sendromun fibromiyalji hastalarının hastalık şiddeti, yaşam kalitesi, fonksiyonel ve emosyonel durumu üzerine olan etkisini çeşitli değerlendirme ölçekleri kullanılarak detaylı olarak araştırdık. Bulgularımız bize metabolik sendromun fibromiyaljideki rolünün hastalığa bağlı özelliklerin ve metabolik faktörlerin birlikteliği ile açıklanabileceğini düşündürdü. Hem metabolik sendromda hem de FMS’de sıklıkla görülen obezitenin yanı sıra diğer metabolik faktörlerin FMS’deki hastalığı kötüleştirici olası rolünün ortaya konması tedavide izlenecek yolların belirlenmesi açısından önemlidir. Fibromiyalji hastalarında kardiyovasküler problemlere yol açması nedeniyle metabolik sendrom önemli bir morbidite nedenidir ve göz ardı edilmemelidir.

Sonuç olarak bu çalışmada fibromiyalji sendromu olan hastalarda metabolik sendrom varlığının daha fazla ağrıya, daha yüksek vücut kitle indeksine, hipertansiyona ve yorgunluğa neden olduğu ayrıca metabolik sendromu olan hastalarda fonksiyonelliğin, yaşam kalitesinin, kognitif fonksiyonların, emosyonel ve psikolojik durumun daha kötü etkilendiği görülmüştür.

Fibromiyalji hastalarında metabolik sendromun sık görülmesinin hastalığın bir sonucu mu yoksa sebebi mi olduğunun net olarak bilinmemesine karşın metabolik sendroma ait klinik görünümünün tedavi edilmesi veya önlenmesinin fibromiyaljiyi düzelttiği bilinmektedir. Bu nedenle FMS’de hastaları hem ölümcül sonuçları olabilen kardiyovasküler hadiselerden korumak hem de fibromiyaljinin etkili bir şekilde tedavi edilebilmesi için metabolik sendromun önlenmesinin oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu bulgulara dayanarak fibromiyalji sendromunda hastalığı olumsuz etkileyen metabolik sendromun birlikte olabileceğinin dikkate alınması ve metabolik sendromu önleyici ve tedavi edici tedbirlerin alınması önerilir.

5. KAYNAKLAR

1. Hauser W, Ablin J, Fitzcharles MA, Littlejohn G, Luciano JV, Usui C, et al. Fibromyalgia. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15022
2. Yunus MA. Fibromiyalgiya, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder and psychogenic pain. Arthritis Allied Cond. 12th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993:1383–1401.
3. Smythe, HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the “fibrositis” syndrome. Bull. Rheum. Dis. 1977;28:928–931.
4. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis Rheumatism: Official J American College of Rheumatology. 1990;33(2):160-172.
5. Ata AM, Çetin A. Fibromiyalji Tanımı, Epidemiyolojisi. Türkiye Klin. J. PM&R-Special Top. 2015;8;1-4.
6. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Ann Rheum Dis. 2017;76(2):318-328.
7. Turhanoglu AD, Yilmaz Ş, Kaya S, Dursun M, Kararmaz A, Saka G. The epidemiological aspects of fibromyalgia syndrome in adults living in turkey: a population based study. J Musculoskeletal Pain. 2008;16(3):141-147.
8. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. 2012 Canadian Guidelines for the Diagnosis and Management of Fibromyalgia Syndrome: executive summary. Pain Res Manag. 2013;18(3):119-126.
9. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. Curr Pain Headache Rep 2013; 17(8): 356.

10. Ferraccioli G, Cavalieri F, Salaffi F, Fontana S, Scita F, Nolli M, Maestri D. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain). *J Rheumatol.* 1990;17(7):869-873.
11. McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1989;19:154-7.
12. Neeck G. Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol Suppl.* 2000;113:8-12.
13. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28(2):389-404.
14. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1993;20(3):469-474.
15. Bennett RM, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM. Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1997;24(7):1384-1389.
16. Jones KD, Deodhar P, Lorentzen A, Bennett RM, Deodhar AA. Growth hormone perturbations in fibromyalgia: a review. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(6):357-379.
17. Bagge E, Bengtsson BA, Carlsson L, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia-a preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol.* 1998;25(1):145-148.
18. Garrison RL, Breeding PC. A metabolic basis for fibromyalgia and its related disorders: the possible role of resistance to thyroid hormone. *Med Hypotheses.* 2003;61(2):182-189.

19. Akkus S, Delibas N, Tamer MN. Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatology* 2000; 39: 1161-1163.
20. Schertzing M, Wesson-Sides K, Parkitny L, Younger J. Daily Fluctuations of Progesterone and Testosterone Are Associated With Fibromyalgia Pain Severity. *J Pain*. 2018;19(4):410-417.
21. Hellström B, Anderberg UM. Pain perception across the menstrual cycle phases in women with chronic pain. *Perceptual and Motor Skills*. 2003;96:201–211.
22. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 944–952.
23. Buskila D. Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(5): 242-247.
24. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, Ackenheil M. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(11):2482-2488.
25. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, Koeppe RA, Stohler CS, Goldman D. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 2003;299(5610):1240-1243.
26. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşchirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2003;23(3):104-107.
27. Buskila D, Cohen H, Neumann L, Ebstein RP. An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Mol Psychiatry*. 2004;9(8):730-731.

28. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1999;26(2):408-412.
29. Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. *J Rheumatol*. 1992;19(6):846-850.
30. Staud R, Smitherman ML. Peripheral and central sensitization in fibromyalgia: pathogenetic role. *Curr Pain Headache Rep*. 2002;6(4):259-266.
31. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci* 2001; 24(8): 450-455.
32. Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 2001;91(1-2):165-175.
33. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; 46(5): 1333-1343.
34. Ay S. Fibromiyalji Sendromunun Patogenezi. *Turkiye Klinikleri J PM &R-Special Topics* 2015;8(3):5-9.
35. Burgmer M, Gaubitz M, Konrad C, Wrenger M, Hilgart S, Heuft G, Pfeleiderer B. Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosom Med*. 2009;71(5):566-573.
36. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neuroscience*. 2007;27(15):4004-4007.
37. Sundgren PC, Petrou M, Harris RE, Fan X, Foerster B, Mehrotra N, Sen A, et al., Diffusionweighted and diffusion tensor imaging in fibromyalgia patients: a prospective study of whole brain diffusivity, apparent diffusion coefficient, and

fraction anisotropy in different regions of the brain and correlation with symptom severity. *Acad Radiol.* 2007;14(7):839-846.

38. Owen DG, Bureau Y, Thomas AW, Prato FS, St Lawrence KS. Quantification of pain-induced changes in cerebral blood flow by perfusion MRI. *Pain.* 2008;136(1-2):85-96.
39. Nebel MB, Gracely RH. Neuroimaging of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(2):313-327.
40. Katz DL, Greene L, Ali A, Faridi Z. The pain of fibromyalgia syndrome is due to muscle hypoperfusion induced by regional vasomotor dysregulation. *Med Hypotheses.* 2007;69(3):517-525.
41. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O, Ardicoglu O, Yildizhan H. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int.* 2006;26(7):598-603.
42. Staud R. Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):208.
43. Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Medicine.* 2009; 122(12): 22-30.
44. Rodriguez-Pintó I, Agmon-Levin N, Howard A, Shoenfeld Y. Fibromyalgia and cytokines. *Immunol Lett* 2014; 161(2): 200-203.
45. Sarıkaya S, Özdolap Ş. Eklem dışı romatizmal hastalıklar. Kutsal YG, editör. *Temel Geriatri*.1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2007: 871-882.
46. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and NonREM sleep disturbance in patients with “fibrositis syndrom” and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975; 37(4): 341-351.

47. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, Gracely RH, Clauw DJ. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2916-2922.
48. Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, et al. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. *Psychosomatics.* 1999;40(1):57-63.
49. İnancıcı F. Fibromiyalji sendromu. Beyazova M, Kutsal YG, (editörler). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 2. Baskı.* Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2011: 2365-2377
50. Offenbaecher M, Ackenheil M. Current trends in neuropathic pain treatments with special reference to fibromyalgia. *CNS Spectr.* 2005;10(4):285-297.
51. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Alciati A, Casale R, Bazzichi L, Carignola R, et al. Symptoms and signs in fibromyalgia syndrome. *Reumatismo.* 2008;60(1):15-24.
52. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1988;15:1271-1273.
53. Koca T. Fibromiyaljide Kognitif Disfonksiyon. *AKTD.* 2015; 24(1): 105-118.
54. Clauw DJ. Fibromyalgia. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology.* 4th ed. Philadelphia: Mosby, 2008:701-702.
55. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(5):600–610
56. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, et al. Criteria for the Diagnosis of Fibromyalgia: Validation of the Modified 2010 Preliminary ACR Criteria and the Development of Alternative Criteria. *Arthritis Care Res* 2014; 10:1002

57. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RL, Mease PJ, et al. 2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319-329.
58. Coşkun NC. Fibromiyalji Sendromunda Klinik, Tanı, Ayırıcı Tanı. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2015;8(3):15-21.
59. Coury F, Rossat A, Tebib A, Letroublon MC, Gagnard A, Fantino B, et al. Rheumatoid arthritis and fibromyalgia: a frequent unrelated association complicating disease management. *J Rheumatol*. 2009;36(1):58-62.
60. Aytür YK. Fibromiyalji sendromu. Ataman Ş, Yalçın P, (editörler). *Romatoloji*. 1 st ed. Ankara: Medikal-Nobel Tıp; 2012:755-775.
61. Von Känel R, Müller-Hartmannsgruber V, Kokinogenis G, Egloff N. Vitamin D and central hypersensitivity in patients with chronic pain. *Pain medicine*. 2014;15(9):1609-1618.
62. Goldenberg DL. Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *Am J Medicine*. 2009;122(12):14-21.
63. Ablin J, Fitzcharles M-A, Buskila D, Shir Y, Sommer C, Häuser W. Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013.
64. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Program for national disease management guidelines. *Report of Methods* 2010;(4)
65. Evcik D. Fibromiyalji tanı ve tedavi önerileri. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği*, 2018.

66. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(6):353-365.
67. 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):532-543
68. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31(3):206-219.
69. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67(4):536-541.
70. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. *Current Pain Headache Reports*. 2016;20(4):25.
71. Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. *Biomedicines*. 2017;5(2):20.
72. Hauser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome a systematic review. *Eur J Pain*. 2010;14(1):5-10.
73. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(3):499-511.
74. 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 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008;136(3):432-444.
75. Choy EH, Mease PJ, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Crits-Christoph P, Walker DJ, et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with

fibromyalgia: pooled analysis of data from five clinical trials. *Clinical Rheumatology*. 2009;28(9):1035-1044.

76. Walitt B, Urrutia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Hauser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6): Cd011735.
77. Häuser W, Walitt B, Fitzcharles MA, Sommer C. Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome *Arthritis Res Ther* 2014;16(1):201.
78. Sindel D, Saral İ, Esmailzadeh S. Fibromiyalji Sendromunda Uygulanan Tedavi Yöntemleri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2012;58:136-142.
79. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic Drugs For Neuropathic Pain and Fibromyalgia. *JAMA* 2014;312(2):182-183.
80. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Medicine*. 2003;114(7):537-545.
81. Genc A. Fibromiyalji Sendromunda Nonfarmakolojik Tedavi Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2015;8(3):36-44.
82. Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Peloso PM, Barber KA. Exercise for fibromyalgia: a systematic review. *J Rheumatol*. 2008;35(6):1130-1144.
83. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. *Handbook Clinical Neurology*. 2014;119:513-527.
84. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitivebehavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev*. 2006;26(1):17-31.
85. Külçü DG, Gülşen G. Fibromiyalji Sendromlu Bir Grup Hastada Fizik Tedavi Programının Uykusuzluk Şiddeti Üzerine Etkisi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2009;55(2):64-67.

86. Bringhurst FR DM, Krane SM, Kronenberg HM, (Çev.: Akçay T, Çeviri edit: Biberoğlu K.). Kemik ve mineral metabolizması bozuklukları. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 17. Edisyon. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2013:2365-2377.
87. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, et al. Metabolik Sendrom Kılavuzu. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara: Tuna Matbaacılık, 2009
88. Oda E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. Acta Diabetol. 2012;49(2):89-95.
89. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, Çakmak HA, et al. TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2013;41(5):373-378.
90. Gundogan K, Bayram F, Gedik V, Kaya A, Karaman A, Demir O, et al. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. Arch Med Sci. 2013;9(2):243-253.
91. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2003;163:427-436.
92. Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. Diabetes. 1997;46:9-13.
93. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Metabolik Sendrom Kılavuzu, 2009.
94. Slagter SN, van Vliet-Ostaptchouk JV, Vonk JM, Boezen HM, Dullaart RP, Kobold AC, et al. Associations between smoking, components of metabolic syndrome and lipoprotein particle size. BMC Med 2013;11:195.

95. Amati F, Dubé JJ, Alvarez-Carnero E, Edreira MM, Chomentowski P, Coen PM, et al. Skeletal muscle triglycerides, diacylglycerols, and ceramides in insulin resistance: another paradox in endurance-trained athletes? *Diabetes* 2011; 60(10): 2588-2597.
96. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014: 943162.
97. Seo DI, So WY, Ha S, Yoo EJ, Kim D, Singh H, et al Effects of 12 weeks of combined exercise training on visfatin and metabolic syndrome factors in obese middle-aged women. *J Sports Sci Med* 2011;10(1):222-226.
98. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365: 1415-1428.
99. Ursini F, Naty S, Grembiale RD. Fibromyalgia and obesity: the hidden link. *Rheumatol Int* 2011;31:1403-1408.
100. Mork PJ, Vasseljen O, Nilsen TI. Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag health study. *Arthr Care Res (Hoboken)* 2010; 62(5):611–617
101. Wilson JF. Is sleep the new vital sign? *Ann Intern Med* 2005;142:877-880.
102. Loevinger BL, Muller D, Alonso C, Coe CL. Metabolic syndrome in women with chronic pain. *Metabolism* 2007;56:87-93.
103. Demirel P. El Antropometrik Ölçümleri ve El Kavrama Kuvvetinin Farklı Spor Branşlarında Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Zonguldak: Karaelmas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2005.
104. Ekimler Süslü F. El Osteoartritinin Postmenopozal Kadınların El Kuvveti, El Fonksiyonları, İnce El Becerileri ve Günlük Yaşam Aktiviteleri Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, 2008.

105. Narin S. , Demirbüken İ. , Özyürek S. , Eraslan U. Dominant El Kavrama Ve Parmak Kavrama Kuvvetinin Önkol Antropometrik Ölçümlerle İlişkisi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2009; 23(2): 81-85.
106. Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip and pinch strength: normative data for adults. Arch Phys Med Rehabil. 1985; 66(2): 69-74.
107. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. Pain 1983; 17(1): 45-56.
108. Bennett R. The Fibromyalgia impact questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. Clin Exp Rheumatol 2005; 23(5): 154–162.
109. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the fibromyalgia impact questionnaire. Rheumatol Int 2000; 20(1): 9–12.
110. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol 1989; 46(10): 1121-1123.
111. Gencay-Can A, Can SS. Validation of the Turkish version of the fatigue severity scale in patients with fibromyalgia. Rheumatol Int 2012; 32(1): 27-31.
112. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. Multiple Sclerosis 2005; 11: 76–80.
113. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 1989; 28: 193–213.
114. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliliği ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 1996; 7(2): 107-115.

115. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370.
116. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:29.
117. Demiral Y, Ergor G, Unal B, Semin S, Akvardar Y, Kivircik B, Alptekin K. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health*. 2006;6:247-252.
118. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N. Kısa Form-36 (SF-36)'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999;12:102-106.
119. Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, Atzeni F, Batticciotto A, Di Franco M, Casale R, Sarzi-Puttini P. One year in review 2016: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(96):145-149.
120. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
121. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 629-636.
122. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 295-300.
123. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014; 311(15):1547-1555.

124. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol* 1995; 22(1): 151-156.
125. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Flüß E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. 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): 568-575.
126. Özcan D, Aras M, Köseoğlu BF, Güven ŞŞ. Fibromiyalji sendromlu kadın hastalarda yaşam kalitesi ve ilişkili durumlar. *Türk Osteoporoz Derg.* 2013;19;42–427.
127. Homann D, Louzada FM, Góes SM, Roizenblatt S, Lopes AL, de Oliveira AR, Leite N. Acylated ghrelin: a potential marker for fibromyalgia? *Eur J Pain* 2013; 17: 1216-1224.
128. Çakit MO, Çakit BD, Genç H, Pervane Vural S, Erdem HR, Saraçoğlu M, Karagöz A. The Association of Skinfold Anthropometric Measures, Body Composition and Disease Severity in Obese and Non-obese Fibromyalgia Patients: A Cross-sectional Study. *Arch Rheumatol.* 2017;33(1):59-65.
129. Yunus MB, Arslan S, Aldag JC. Relationship between body mass index and fibromyalgia features. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(1):27-31.
130. Turkyilmaz AK, Kurt EE, Karkucak M, Capkin E. Sociodemographic characteristics, clinical signs and quality of life in patients with fibromyalgia. *The Eurasian Journal of Medicine* 2012; 44: 88-93.
131. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmagenomics.* 2007;8:67-74.
132. Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol* 1997;24:941–944.

133. Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A. Familial Occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;70:61–633.
134. Walitt B, Nahin RL, Katz RS, Bergman MJ, Wolfe F. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the 2012 National Health Interview Survey. *PloS One* 2015;10(9):e0138024.
135. Gerwin RD. Myofascial and visceral pain syndromes: visceralsomatic pain representations. *J Musculoskeletal Pain* 2002; 10: 165-75.
136. Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH. Fibro Collaborative. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 457-464.
137. Laurence A, Bradley, Alarcon GS. Miscellaneous Rheumatic Diseases. In: Kopman WJ, Moreland LW, editors. *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins; 2005:1869–910.
138. Sivas FA, Başkan BM, Aktekin LA, Çınar NK, Yurdakul FG, Özoran K. Fibromiyalji hastalarında depresyon, uyku bozukluğu ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Turk J Phys Med Rehab*. 2009;55:8–12.
139. Leblebici B, Turhan N, Adam M, Çetin N, Bağış S. Geriatrik popülasyonda fibromiyalji sendromu. *Turk J Rheumatol*. 2009;24:6–9.
140. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorder*. 2007; 8:27
141. Gürer G, Şendur ÖF. Fibromiyaljili hastalarımızın klinik özellikleri ile bulgular arasındaki korelasyonlar. *Rheumatism*. 2006;21:41–44
142. Visser NA, Vrancken AF, van der Schouw YT, van den Berg LH, Notermans NC. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2013;36:817–822.
143. Lee RH, Dellon AL. Insulin resistance. Does it play a role in peripheral neuropathy? *Diabetes Care* 1999;22:1914–1915.

144. Smith AG, Singleton JR. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complicat* 2013;27:436–442.
145. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001;44:1973–1988.
146. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012;11:521–534.
147. Han L, Ji L, Chang J, Wen J, Zhao W, Shi H, et al. Peripheral neuropathy is associated with insulin resistance independent of metabolic syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2015;7:14.
148. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H, Mathieu C, Colin IM. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab.* 2009;35(3):206-213.
149. Costa LA, Canani LH, Lisboa HR, Tres GS, Gross JL. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21(3):252–255.
150. Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskinen MR, Groop L. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2001;44(9):1148–1154.
151. Campos RP, Vázquez Rodríguez MI. Health-related quality of life in women with fibromyalgia: clinical and psychological factors associated. *Clin Rheumatol.* 2012;31(2):347-355.
152. Jones KD, Mist SD, Casselberry MA, Ali A, Christopher MS. Fibromyalgia Impact and Mindfulness Characteristics in 4986 People with Fibromyalgia. *Explore (NY).* 2015;11(4):304-309.

153. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario: the London Fibromyalgia Epidemiology Study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 76-83.
154. Maloney EM, Boneva RS, Lin JM, Reeves WC. Chronic fatigue syndrome is associated with metabolic syndrome: results from a case-control study in Georgia. *Metabolism*. 2010;59(9):1351-1357.
155. Leavitt F, Katz RS, Mills M, Heard AR. Cognitive and dissociative manifestations in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol*. 2002;8:77-84.
156. Muñoz Ladrón de Guevara C, Fernández-Serrano MJ, Reyes Del Paso GA, Duschek S. Executive function impairments in fibromyalgia syndrome: Relevance of clinical variables and body mass index. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196329.
157. Fava A, Plastino M, Cristiano D, Spano A, Cristofaro S, Opipari C et al. Insulin resistance possible risk factor for cognitive impairment in fibromyalgic patients. *Metab Brain Dis*. 2013;28:619-627.
158. Alves B, Zakka TM, Teixeira MJ, Kaziyama HH, Siqueira JT, Siqueira SR. Depression, sexuality and fibromyalgia syndrome: clinical findings and correlation to hematological parameters. *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 74: 863-868.
159. Buskila D, Cohen H. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11(5): 333-338.
160. Gürbüz, C, Deveci H, Karadağ, A. Fibromiyaljili Hastaların Anksiyete Düzeylerinin İncelenmesi. *Sempozyum* 2011; 32: 32–39.
161. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario: the London Fibromyalgia Epidemiology Study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 76-83.

162. Hung HC, Yang YC, Ou HY, Wu JS, Lu FH, Chang CJ. The association between self-reported sleep quality and metabolic syndrome. *PLoS One*. 2013;8(1):e54304.
163. Parildar H. Sleep Disorders, Daytime Sleepiness and Depression in Metabolic Syndrome. *Eur J Family Med* 2014; 3(1):15-20.
164. Kazman JB, Abraham PA, Zeno SA, Poth M, Deuster PA. Self-Reported Sleep Impairment and the Metabolic Syndrome Among African Americans. *Ethnicity & Disease*, 2012; 22(4): 410–415.



6. EKLER

Ek 1. Aydınlatılmış onam formu örneği

(Araştırmacının/Hekimin Açıklaması)

‘Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda Metabolik Sendrom Varlığının Hastaların Fonksiyonel Durumuna Etkisi’ isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu araştırma kapsamında size herhangi bir girişim yapılmayacaktır ancak; size ait bazı bilgiler elde etmek istediğimiz için izniniz almak amacı ile bu form hazırlanmıştır. Size ait bu bilgilerin, kimliğiniz açıklanmamak kaydı ile bilimsel amaçla kullanımını onaylar iseniz bu formu imzalamanız istenecektir.

Fibromiyalji özellikle sırt, boyun, omuz ve kalçalarda belirgin olmak üzere yaygın kas, eklem ağrısı, yorgunluk, sabah tutukluğu ile karakterize kronik (süreğen) bir kas iskelet sistemi hastalığıdır. Her yaşta ve her iki cinsten görülebilmekle birlikte en sık 30-60 yaşlar arasında ve kadınlarda erkeklerden fazla görülmektedir. Metabolik sendrom (MS), insülin direnci sendromu ve Sendrom X olarak da adlandırılan, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diyabetes mellitus (DM), dislipidemi, hipertansiyon (HT) ve KAH gibi metabolik hastalıkların varlığı ile karakterize sistemik bir endokrinopatidir. Fibromiyalji bazen metabolik sendrom ile birlikte görülebilmektedir. Biz bu çalışmamızda polikliniklerimize gelen fibromiyalji hastalarında metabolik sendrom sıklığını ve metabolik sendrom varlığının fibromiyalji hastalarının fonksiyonel durumuna, yaşam kalitesine ve duyu durumuna olan etkilerini araştıracağız.

Araştırmayı kabul eden hastalar Dr. Şahizer AYAS tarafından muayene edilecek boy, kilo, bel çevresi, el ve parmak kavrama güçleri ve üst koldan tansiyon ölçümlerine bakılacak ve hastalar ağrılarının bölgesi, süresi ve ağrılarına eşlik eden diğer şikayetler açısından sorgulanacaktır. Tüm hastalara ağrılarının şiddetine ve fibromiyalji sendromunun kendilerini nasıl etkilediğine yönelik anket doldurtulacaktır. Eğer bu çalışmaya katılacak olursanız hastalığınız nedeni ile yapılan rutin(alışılmış) tetkik ve tedavi işlemlerinize ek olarak VAS Skoru, Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği, Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), Modifiye Yorgunluk Etki Skalası, Pittsburgh uyku kalite indeksi (PUKI), Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) ile değerlendirileceksiniz. Size herhangi bir girişim yapılmayacaktır. Bu nedenle herhangi bir risk oluşmayacağını düşünüyoruz ancak; araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zarar durumunda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır.

Rutin poliklinik testlerini içeren (tam kan sayımı, kan sedimentasyon değerleri, serum CRP, açlık glukoz, ALT, AST, kreatinin, TSH, HDL, LDL, Trigliserid ve Total kolesterol) değerlerine hasta dosyalarından ulaşıp kaydedilecektir.

Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Dr.Şahizer AYAS tarafından Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra bu araştırmaya katılımcı olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam bu araştırma sırasında da hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine özenle dikkat edileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin dikkatle korunacağına dair bana yeterli güven verildi. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu olursa herhangi bir saatte Dr.Şahizer AYAS'ı 04242333555 no'lu Fırat Üniversitesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Fizik Tedavi polikliniği numarasından arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda olmadığımı, istemezsem katılmayabileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Katılmayı reddettiğim takdirde, bu durumun tıbbi bakımına ve hekimimle olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılı olarak anladım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer almaya karar verdim. Bu konuda yapılan daveti gönüllü olarak kabul ediyorum.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Ek 2. Visual Analog Skala (VAS)

Ağrı Yok

Ağrı çok şiddetli



Ek 3. Fibromiyali Etki Anketi (FEA)

Fibromiyali Etki Anketi The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

1 Aşağıdaki aktiviteleri yapabiliyor musunuz?

		Daima	Çoğunlukla	Ara sıra	Hiçbir zaman
a	Alışveriş yapmak	☐	☐	☐	☐
b	Çamaşır yıkamak	☐	☐	☐	☐
c	Yemek hazırlamak	☐	☐	☐	☐
d	Bulaşıkları (tabak, kazan vs.) elde yıkamak	☐	☐	☐	☐
e	Elektrik süpürgesi ile halı süpürmek	☐	☐	☐	☐
f	Yatakları düzenlemek	☐	☐	☐	☐
g	Birkaç yüz metre yürümek	☐	☐	☐	☐
h	Arkadaş/akraba ziyareti yapmak	☐	☐	☐	☐
i	Bahçe işleri yapmak	☐	☐	☐	☐
j	Araba kullanmak	☐	☐	☐	☐
k	Merdiven çıkmak	☐	☐	☐	☐

Toplam Skor:

$[(a+b+\dots+k) / 10 \times 3.33]$

2

Son bir hafta içinde kendinizi kaç gün iyi hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

3

Geçen hafta boyunca kaç gün fibromiyalji nedeniyle iş yapamaz duruma geldiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

4

İşe gittiğiniz zaman, ev işlerinizi yaparken ağrı ve diğer yakınmalar iş yapmanızı ne kadar engelledi?

Engellemedi 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Engelledi

5

Ağrınızın düzeyi ne kadardı?

Yoktu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Fazlaydı

6

Ne kadar yorgunsunuz?

Yorgun değilim 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Yorgunum

7

Sabahları kalktığınızda kendinizi nasıl hissediyorsunuz?

Dinlenmiş 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Yorgun

8

Sabah tutukluğunuz ne kadar?

Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Tutuk

9

Kendinizi ne kadar sinirli ve gergin hissediyorsunuz?

Sakin 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Sinirli

10

Kendinizi ne kadar hüznü, çökkün, morali bozuk veya depresif hissediyorsunuz?

Hiç 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok

Ek 4. Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ)

Yorgunluk Şiddet Ölçeği The Fatigue Severity Scale (FSS)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Bugün de dahil olmak üzere son bir hafta içinde ne derecede yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz. Lütfen tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz. Size en uygun rakamın olduğu bölgeyi işaretleyiniz

Puanlamaya Ait İfadeler		
1. Kesinlikle katılmıyorum	3. Katılmama eğilimindeyim	5. Katılma eğilimindeyim
2. Katılmıyorum	4. Kararsızım	6. Katılıyorum
		7. Kesinlikle katılıyorum

1	Yorgun olduğum zaman motivasyonum azalır.	Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
2	Egzersiz yapmak beni yoruyor.	Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
3	Kolay yorulurum.	Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
4	Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler.	Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
5	Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur.	Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
6	Yorgunluğum fiziksel fonksiyonumu sürdürmeme engel olur.	Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
7	Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmemi etkiler.	Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
8	Yorgunluk beni yetersiz bırakan en önemli 3(üç) şikâyetten biridir.	Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
9	Yorgunluk işimi, aile veya sosyal yaşamımı etkiler.	Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	

Krupp LBI, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD (1989) Arch Neurol. 1989 Oct;46(10):1121-3

<2,8; Yorgunluk yok | >6,1; kronik yorgunluk sendromu

Ek 5. Modifiye Yorgunluk Etki Skalası (MYES)

Modifiye Yorgunluk Etki Skalası, ölçeğin uygulandığı gün de dahil olmak üzere aşağıda listelenmiş olan açıklamaları referans alarak geçen bir ay içinde ne kadar yorgunluk sorunu yaşadığınızı sormaktadır.

Her soru için uygun yanıtı yuvarlak içine alınız. (0 sorun yok, 4 çok büyük sorun)

1. Kendimi daha az uyanık hissediyorum.
2. Uzun süre dikkatimi toplamakta zorluk çekiyorum.
3. Net bir şekilde düşünemediğimi hissediyorum.
4. Daha sakar ve dağınığım.
5. Daha fazla unutkan olduğumu hissediyorum.
6. Fiziksel aktiviteleri düzenlemekte daha dikkatli olmalıyım.
7. Fiziksel efor gerektiren herhangi bir işi yapmaya daha az istekliyim.
8. Sosyal etkinliklere katılmak için daha az istek duyuyorum.
9. Yorgunluk evimin dışında yolculuk yapmamı zorlaştırıyor.
10. Fiziksel gücümü uzun süre korumakta zorluk çekiyorum.
11. Karar vermekte güçlük çekiyorum.
12. Düşünmeyi gerektiren herhangi bir şeyi yapmak için kendimi daha az motive olmuş hissediyorum.
13. Kaslarım olması gerekenden çok daha zayıf.
14. Fiziksel rahatsızlığım arttı.
15. Düşünmeyi gerektiren görevleri tamamlamayı daha az başarıyorum.
16. Evde veya işte iş yaparken düşüncelerimi organize etmek zor geliyor.
17. Fiziksel aktivite gerektiren görevleri tamamlamayı daha az becerebiliyorum.
18. Düşüncemin yavaşladığını hissediyorum.
19. Konsantre olmakta güçlük çekiyorum.
20. Fiziksel aktivitelerimi kısıtlamak zorundayım.
21. Daha sık aralıklarla veya daha uzun süreyle dinlenmek zorunda kalıyorum.

Ek 6. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKI)

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKi)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.

Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

- 1 Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____
- 2 Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? _____ dakika
- 3 Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____
- 4 Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat
- 5 Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	☐	☐	☐	☐
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyanıyorsunuz	☐	☐	☐	☐
c	Tuvalete gittiniz	☐	☐	☐	☐
d	Rahat bir şekilde nefes alı veremediniz	☐	☐	☐	☐
e	Aşırı derecede üşüdünüz	☐	☐	☐	☐
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	☐	☐	☐	☐
g	Kötü rüyalar gördünüz	☐	☐	☐	☐
h	Ağrı duydunuz	☐	☐	☐	☐
i	Diğer nedenler	☐	☐	☐	☐
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	☐	☐	☐	☐
- 6 Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

☐	Çok iyi	☐	Oldukça iyi	☐	Oldukça kötü	☐	Çok kötü
--------------------------	---------	--------------------------	-------------	--------------------------	--------------	--------------------------	----------
- 7 Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?

☐	Hiç	☐	Haftada 1'den az	☐	Haftada 1 - 2 kez	☐	Haftada 3'ten çok
--------------------------	-----	--------------------------	------------------	--------------------------	-------------------	--------------------------	-------------------
- 8 Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

☐	Hiç	☐	Haftada 1'den az	☐	Haftada 1 - 2 kez	☐	Haftada 3'ten çok
--------------------------	-----	--------------------------	------------------	--------------------------	-------------------	--------------------------	-------------------
- 9 Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

☐	Hiç problem oluşturmadı	☐	Bir dereceye kadar problem oluşturdu
☐	Yalnızca çok az bir problem oluşturdu	☐	Çok büyük bir problem oluşturdu
- 10 Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

☐	Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok	☐	Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
☐	Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var	☐	Partner aynı yatakta
- 11 Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkta yaşadığınızı sorun.

	Haftada →	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok
a	Gürültülü horlama	☐	☐	☐	☐
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	☐	☐	☐	☐
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	☐	☐	☐	☐
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	☐	☐	☐	☐
e	Diğer huzursuzluklarınız:	☐	☐	☐	☐

Ek 7. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ)

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS))

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1. Kendimi gergin "patlayacak gibi" hissediyorum.

- | | |
|---|---|
| ☐ 3 Çoğu zaman | ☐ 1 Zaman zaman, bazen |
| ☐ 2 Birçok zaman | ☐ 0 Hiçbir zaman |

2. Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- | | |
|---|--|
| ☐ 1 Aynı eskisi kadar | ☐ 2 Yalnızca biraz eskisi kadar |
| ☐ 0 Pek eskisi kadar değil | ☐ 3 Hiçbir zaman |

3. Sanki kötü bir şey olacaktı gibi bir korkuya kapılıyorum.

- | |
|---|
| ☐ 3 Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli |
| ☐ 2 Evet, ama çok da şiddetli değil |
| ☐ 1 Biraz, ama ben pek endişelendimiyorum |
| ☐ 0 Hayır, hiç de öyle değil |

4. Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- | | |
|---|---|
| ☐ 0 Her zaman olduğu kadar | ☐ 2 Kesinlikle o kadar değil |
| ☐ 1 Şimdi peko kadar değil | ☐ 3 Artık hiç değil |

5. Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- | | |
|---|---|
| ☐ 3 Çoğu zaman | ☐ 1 Zaman zaman, çok sık değil |
| ☐ 2 Birçok zaman | ☐ 0 Yalnızca bazen |

6. Kendimi neşeli hissediyorum.

- | | |
|---|---------------------------------------|
| ☐ 3 Hiçbir zaman | ☐ 1 Bazen |
| ☐ 2 Sık değil | ☐ 0 Çoğu zaman |

7. Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi rahat hissediyorum.

- | | |
|---------------------------------------|---|
| ☐ 3 Kesinlikle | ☐ 2 Sık değil |
| ☐ 1 Genellikle | ☐ 0 Hiçbir zaman |

8. Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

- | | |
|--|---|
| ☐ 1 Hemen hemen her zaman | ☐ 3 Bazen |
| ☐ 2 Çok sık | ☐ 0 Hiçbir zaman |

9. Sanki içim pır pır ediyormuş gibi birtedirginliğe kapılıyorum.

- | | |
|---|--|
| ☐ 0 Hiçbir zaman | ☐ 2 Oldukça sık |
| ☐ 1 Bazen | ☐ 3 Çok sık |

10. Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- | |
|--|
| ☐ 3 Kesinlikle |
| ☐ 2 Gerekli kadar özen göstermiyorum |
| ☐ 1 Pek o kadar özen göstermeyebilirim |
| ☐ 0 Her zamanki kadar özen gösteriyorum |

11. Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

- | | |
|---|--|
| ☐ 3 Gerçekten de çok fazla | ☐ 1 Çok fazla değil |
| ☐ 2 Oldukça fazla | ☐ 0 Hiç değil |

12. Olacakları zevkle bekliyorum.

- | |
|---|
| ☐ 0 Her zaman olduğu kadar |
| ☐ 1 Her zamankinden biraz daha az |
| ☐ 2 Her zamankinden kesinlikle daha az |
| ☐ 3 Hemen hemen hiç |

13. Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- | | |
|---|--|
| ☐ 3 Gerçekten de çok sık | ☐ 1 Çok sık değil |
| ☐ 2 Oldukça sık | ☐ 0 Hiçbir zaman |

14. İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

- | | |
|-------------------------------------|--|
| ☐ 3 Sıklıkla | ☐ 2 Pek sık değil |
| ☐ 1 Bazen | ☐ 0 Çok seyrek |

Mavi renkli kutu içinde şıklan olan sorular anksiyete, turuncu renkli altı çizgili şıklan olan sorular depresyon skorlarını verir.
0-7 puan: normal ||| 8-10 puan: sınırdan ||| 11 ve üstü anormal

Toplam Puan: Depresyon Anksiyete

Acta psychiatr. scand. 1983; 67:164-170 A. S. Zigmond and R. P. Snaith

SF-36 (Kısa Form 36)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Size en uygun yanıtı verin.

B1 1) Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

Mükemmel	Çok iyi	İyi	Orta	Kötü
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

B2 2) Bir yıl öncesi ile karşılaştığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesinden	Çok daha iyi	Biraz iyi	Hemen hemen aynı	Biraz daha kötü	Çok daha kötü
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6

Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

B3

	Evet, Çok Kısıtlı	Evet, Biraz Kısıtlı	Hayır, Hiç Kısıtlı Değil
3) Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler	☐ 1	☐ 2	☐ 3
4) Bir masayı çekmek, elektrik süpürmesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler	☐ 1	☐ 2	☐ 3
5) Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak	☐ 1	☐ 2	☐ 3
6) Birkaç kat merdiven çıkmak	☐ 1	☐ 2	☐ 3
7) Bir kat merdiven çıkmak	☐ 1	☐ 2	☐ 3
8) Eğilmek, diz çökmek, çömelmek, diz çökmek	☐ 1	☐ 2	☐ 3
9) Bir kilometreden fazla yürümek	☐ 1	☐ 2	☐ 3
10) Birkaç yüz metre yürümek	☐ 1	☐ 2	☐ 3
11) Yüz metre yürümek	☐ 1	☐ 2	☐ 3
12) Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek	☐ 1	☐ 2	☐ 3

Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

B4

	Evet	Hayır
13) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	☐ 1	☐ 2
14) Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz?	☐ 1	☐ 2
15) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	☐ 1	☐ 2
16) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor - çaba sarf ettiniz mi?)	☐ 1	☐ 2

Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

B5

	Evet	Hayır
17) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	☐ 1	☐ 2
18) Arzu ettiğinizden daha az işi mi tamamlayabildiniz?	☐ 1	☐ 2
19) İşinizle veya diğer aktivitelerinizle ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı?	☐ 1	☐ 2

SF-36 (Kısa Form 36) Sayfa-2

B6

20) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi
☐₁

Çok Az
☐₂

Orta Derecede
☐₃

Epeyce
☐₄

Çok Fazla
☐₅

B7

21) Son 4 hafta içinde vücudunuzda ne kadar ağrı oldu?

Hiç Olmadı
☐₁

Çok Az
☐₂

Hafif
☐₃

Orta
☐₄

Çok
☐₅

Pek Çok
☐₆

B8

22) Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi
☐₁

Biraz etkiledi
☐₂

Orta Derecede
☐₃

Epey Etkiledi
☐₄

Çok Etkiledi
☐₅

Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için, sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

B9

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
23) Kendinizi yaşam dolu olarak hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
24) Çok sinirli biri oldunuz mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
25) Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
26) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
27) Çok enerjik oldunuz mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
28) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
29) Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
30) Mutlu, sevinçli bir insan oldunuz mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
31) Yorgunluk hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆

B10

32) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

Sürekli
☐₁

Çoğu zaman
☐₂

Bazen
☐₃

Ara sıra
☐₄

Hiç bir zaman
☐₅

Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

B11

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
33) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
34) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
35) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
36) Sağlığım mükemmeldir.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅