



**T.C. İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ**  
**PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUS TANILI ADÖLESANLARDA**  
**FİBROMİYALJİ SIKLIĞI**

**Dr. Gizem GÜVENER**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

İSTANBUL/2020





**T.C. İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ**  
**PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİP 1 DİYABETES MELLİTUS TANILI ADÖLESANLARDA**  
**FİBROMİYALJİ SIKLIĞI**

**Dr. Gizem GÜVENER**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Adem KARBUZ**  
**Yardımcı Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Soner SAZAK**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

İSTANBUL-2020

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.FİBROMİYALJİ SENDROMU.....	3
2.1.1.TANIMLAMA.....	3
2.1.2.ETİYOPATOGENEZ.....	4
2.1.3. KLİNİK BULGULAR ve TANI.....	7
2.1.4.TEDAVİ.....	11
2.1.4.1. FARMAKOLOJİK TEDAVİLER.....	12
2.1.4.2.NONFARMAKOLOJİK TEDAVİLER.....	15
2.1.5.JUVENİL FİBROMİYALJİ.....	17
2.2.TİP 1 DİYABET.....	19
2.2.1.TANIMLAMA.....	19
2.2.2.ETİYOPATOGENEZ.....	21
2.2.4. KLİNİK BULGULAR.....	24
2.2.5.TANI.....	25
2.2.6.KOMPLİKASYONLAR.....	26
2.2.7.TEDAVİ.....	28
2.3.FİBROMİYALJİ SENDROMU VE TİP 1 DİYABET.....	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4.BULGULAR.....	35
5.TARTIŞMA.....	41
6.SONUÇLAR.....	45
7.KAYNAKLAR.....	46

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve becerilerimi arttırmamda katkısı olan manevi desteğini ve tezim için yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Adem Karbuz'a, mesleki deneyimlerinden her zaman faydalandığım, bilgisi ve tecrübeleriyle örnek oluşturan, tez çalışma ve araştırma sürecinde her daim yanımda olan Uzm. Dr. Soner Sazak'a, tezimin planlanması, geliştirilmesi ve takibinde yardımlarını esirgemeyen, her daim samimi ve örnek kişiliği ile yol gösteren Uzm. Dr. Diğdem Bezen'e, asistanlık sürecimdeki çalışmalarımda teşvik edici ve destekleyici tavrı ile örnek oluşturan sayın hocam Doç. Dr. Ahmet İrdem'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, desteklerini her zaman arkamda hissettiğim Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniği çok değerli hocalarım ve uzmanlarıma,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, destekleriyle ve sevgileriyle güven nedir hissettiren, her zaman sırtımı yaslayabileceğim sevgili dostlarım, eşkıdemlerim Dr. Belen Ateş'e, Dr. Ece Kurul Demirbaş'a, Dr. Safa Mete Dağdaş'a ve Dr. Melis Aydın Mut'a,

Pozitif ve omuz omuza çalışma ortamı sağlayan, ekip ruhuyla birbirimizi desteklediğimiz tüm asistan ve çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen, sevgisi ve sonsuz güveni ile yanımda olan canım ailem, annem Müzeher Güvener'e, babam Nihat Güvener'e ve kardeşim Serdar Güvener'e

Sonsuz teşekkürlerimle...

## KISALTMALAR

- ACR:** Amerikan Romatoloji Koleji  
**AKŞ:** Açlık Kan Glukozu  
**BDT:** Bilişsel Davranışçı Terapi  
**COMT:** Catechol-O-Methyl Tranferase  
**DM:** Diyabetes Mellitus  
**FMS:** Fibromiyalji Sendromu  
**GH:** Growth Hormon  
**HLA:** Human Leukocyte Antigen  
**HPA:** Hipotalamo-pitüiter-adrenal aks  
**JFM:** Juvenil Fibromiyalji Sendromu  
**SNRI:** Selektif Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri  
**SSRI:** Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri  
**TAD:** Trisiklik Antidepresanlar  
**WBC:** Lökosit  
**CRP:** C-Reaktif Protein  
**ESH:** Eritrosit Sedimantasyon Hızı  
**ICA:** Anti-İslet (adacık) Hücresi Antikoru  
**IAA:** Anti-Insulin Antikoru  
**Anti-GAD:** Antiglutamik Asid Dekarboksilaz Antikoru  
**IA-2:** İnsülinoma-2 İlişkili Antikor  
**ZnT8:** Adacık Hücre Çinko Taşıyıcısına Karşı Antikor  
**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi  
**HGB:** Hemoglobin  
**HTC:** Hematokrit  
**MCV:** Ortalama Eritrosit Hacmi  
**PLT:** Platelet (trombosit)  
**HbA1c:** Hemoglobin A1c  
**T4:** Tiroksin  
**TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon

## TABLO LİSTESİ

TABLO 1: FMS TANI KRİTERLERİ ACR 1990 .....	8
TABLO 2: FMS TANI KRİTERLERİ ACR 2010 .....	9
TABLO 3: FMS'DE TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	11
TABLO 4: FMS'DE UYGULANAN EĞİTİM PROGRAMLARI VE İÇERİKLERİ .....	16
TABLO 5: ÇOCUK VE ADOLESAN YAŞ GRUBUNDA DM TİPLERİNİN ÖZELLİKLERİ .....	20
TABLO 6: AİLE ÜYELERİNDE TİP 1 DM VARLIĞI VE RİSKİ İLİŞKİSİ.....	21
TABLO 7: TİP 1 DM GÖRÜLEN OTOANTİKORLAR VE GÖRÜLME SIKLIKLARI .....	22
TABLO 8: DM VE FİBROMİYALJİLİ HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	31
TABLO 9. OLGU VE KONTROL GRUPLARININ YAŞ VE FİZİKSEL ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI .....	35
TABLO 10. OLGU VE KONTROL GRUPLARININ CİNSİYET, TIBBİ VE AİLE ÖYKÜLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI .....	36
TABLO 11. OLGU VE KONTROL GRUPLARININ FİBROMİYALJİ SIKLIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI .....	36
TABLO 12. OLGU GRUBU HASTALARIN LABORATUVAR DEĞERLERİNİN DAĞILIMI.....	37
TABLO 13. OLGU GRUBU HASTALAR İÇERİSİNDE FİBROMİYALJİ VARLIĞINA GÖRE YAŞ VE FİZİKSEL ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI .....	38
TABLO 14. TÜM HASTALAR İÇERİSİNDE FİBROMİYALJİ VARLIĞINA GÖRE CİNSİYET, AİLE ÖYKÜSÜ VE TIBBİ ÖYKÜLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	39
TABLO 15. OLGU GRUBU HASTALAR İÇERİSİNDE FİBROMİYALJİ VARLIĞINA GÖRE CİNSİYET, AİLE ÖYKÜSÜ VE TIBBİ ÖYKÜLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	40

## ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1. FİBROMİYALJİ TANI ORANLARI .....	37
---	----



## ÖZET

**Amaç:** Fibromiyalji Sendromu (FMS), hassas noktaların varlığı, yaygın ağrı ve kaslarda hassasiyet, yorgunluk ile karakterize klinik bir tablodur. Diyabetes Mellitus (DM) olgularında da kas-iskelet sistemi sorunlarının daha yaygın görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada 11-18 yaş arasındaki Tip 1 DM tanısı almış olgularda FMS sıklığını saptamayı ve büyüme ve gelişme takibine gelen sağlıklı çocuklara oranla bu hasta grubunda fibromiyaljinin görülme sıklığının saptanması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Endokrin Polikliniği'nde yapıldı. Çalışmaya Tip 1 DM tanılı 69 olgu ve kontrol grubu olarak büyüme takibine gelen 69 sağlıklı çocuk dahil edildi. Çalışma tanımlayıcı ve kesitsel bir araştırmadır. Kriterleri karşılayan adölesanlar çalışmaya dahil edilerek ACR 2010 kriterlerine göre sorgulandı ve olgu grubunun verileri retrospektif olarak dosyalarından taranarak kaydedildi. İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık %95 güven ile  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamız yaşları 11 ile 18 yaşları arasında değişen 78'si (%56,5) kız, 60'ı (%43,4) erkek toplam 138 kişi ile yapılmıştır. Olgu ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları  $14,1\pm 1,9$  (minimum 11, maksimum 18) olarak saptanmıştır. ACR 2010 kriterlerine göre değerlendirilen olgu ve kontrol gruplarının 16 (%11,6)'sinin fibromiyaljisi olduğu saptanmıştır. Olgu grubu arasından 7'sinin (%10,1), kontrol grubu arasından ise 9'unun (%13) fibromiyaljisi olduğu saptanmıştır.

Olgu ve kontrol gruplarında 1'inin (%0,7) prepubertal, 137'sinin (%99,3) pubertal olduğu saptanmıştır. 6'sinin (%4,3) son bir yılda psikiyatriste gittiği, 5'inin (%3,6) psikiyatrik ilaç kullandığı, 12'sinin (%8,7) ailesinde psikiyatrik öyküsü olduğu, 11'inin (%8,0) ailede romatizmal hastalık öyküsü olduğu, 7'sinin (%5,1) ailesinde kas ağrısı öyküsü olduğu, 27'sinin (%19,6) anne babasının akraba olduğu saptanmıştır.

Olgu grubundaki FMS tanısı almış ve almamış olguların yaş, HbA1c, lökosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, MCV, CRP, ESH, T<sub>4</sub>, TSH değerleri karşılaştırılmıştır. Tartı sds değerleri arttıkça Tip 1 DM'li olgularda fibromiyalji tanı sıklığı artmaktadır.

HbA1c'de fibromiyalji varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca FMS varlığı açısından VKİ değerleri istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

**Sonuç:** Çalışmamızda Tip 1 DM'li olgularda FMS prevalansı artışı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca tartı ve FMS ilişkisine bakıldığında kilo kontrolüyle FMS prevalansı ve semptomlarının şiddetinin azalabileceği düşünülmüştür ve bu konu hakkında ileri çalışmalar yapılması önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Fibromiyalji, Tip 1 Diyabetes Mellitus, Kas-iskelet sistemi



## ABSTRACT

**Aim:** Fibromyalgia Syndrome (FMS) is a clinical situation characterized by fatigue, tender points, widespread pain and tenderness in muscles. It has been reported that musculoskeletal system problems more common in patients with Diabetes Mellitus (DM). In this study, it was aimed to determine the frequency of FMS in patients diagnosed with Type 1 DM between the ages of 11-18 and to determine the frequency of fibromyalgia in this patient group compared to healthy children who followed up growth and development.

**Materials and Methods;** This study was done in Istanbul Medical Science University, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital, Pediatric Endocrine Polyclinics. The study included 69 patients with Type 1 DM and as control group of 69 healthy children who followed the growth. This study is descriptive and cross-sectional research. Adolescents meeting the criteria were included in the study and questioned according to ACR 2010 criteria and the data of the patients were retrospectively scanned and recording. IBM SPSS Statistics 22.0 program was used for statistical analysis and calculations. Statistical significance was accepted as  $p < 0.05$  with %95 confidence.

**Results:** A total of 138 patients, 78 (56,5%) girls and 60 (43,4%) boys, aged between 11 and 18 years, were included in our study. The mean age of the patients and control group was  $14.1 \pm 1.9$  (minimum 11, maximum 18). Between the patients and control group evaluated according to the ACR 2010 criteria, 16 (11.6%) of them were found to have fibromyalgia. It was determined that 7 (10,1%) of the case group and 9 (13%) of the healthy control group had fibromyalgia.

It was determined that 1 (0.7%) patient was prepubertal, 137 (99.3%) patients were pubertal, 6 (4.3%) patients went to the psychiatrist in the recent year, 5 (3.6%) patients were using psychiatric medication, 12 (8.7%) patients had a family history of psychiatric disease, 11 (8.0%) patients had a family history of rheumatic disease, 7 (5.1%) patients had a family history of muscle pain, 27 (19.6%) patients' parents were relatives to each other.

Age, weight sds values, HbA1c, leukocyte, hemoglobin, hematocrit, platelet, MCV, CRP, ESR, T<sub>4</sub>, TSH values of patients with and without FMS diagnosis were compared. As the weight sds values increase, the frequency of diagnosis of fibromyalgia increases in patients with Type 1 DM. No statistically significant difference was found between presence of fibromyalgia

in patients with HbA1c values . In addition, there were no statistically significant difference between BMI values of the patients and presence of FMS.

**Conclusions:** In our study, there weren't statistically significant difference between Type 1 DM and FMS prevalence of the patients. Also, when we look at the relationship between weight and FMS, it is considered that the prevalence of FMS and its symptoms can decrease with weight control, and further studies are recommended on this subject.

**Keywords:** Fibromyalgia, Type 1 Diabetes Mellitus, Musculoskeletal System



# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji Sendromu (FMS), etyolojisi tam olarak bilinmeyen, hassas noktaların varlığı, yaygın ağrı ve kaslarda hassasiyet, yorgunluk ile karakterize kas-iskelet sisteminin kronik ağrılı, spesifik laboratuvar bulgusu olmayan klinik bir tablosudur (1,2). Hastalarda yaygın vücut ağrısının yanında yorgunluk, halsizlik, isteksizlik, uyku bozuklukları, sabah tutuklukları, göğüs ağrısı, temporomandibüler eklemden disfonksiyon, irritabl barsak semptomları, bilişsel disfonksiyon, otonom disfonksiyonu, nöroendokrin bulgular gibi şikayetler de görülebilir (3). Görülme sıklığının %0,5-5,8 olduğu ve kadınlarda erkeklerden daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (4). 25-55 yaşlarında ve kadınlarda daha siktir. Yaşla birlikte prevalans artar. Çocuklarda görülme sıklığını araştıran çalıştırmalarda ise sonuçlar; %1,2 ile %6,2 aralığındadır (5). Juvenil Fibromiyalji Sendromu (JFM) sıklıkla 13-15 yaşlarında ve kız çocuklarında daha fazla görülmektedir (6).

Fibromiyalji Sendromu (FMS) etyopatogenezi net bilinmemekle birlikte genellikle merkezi duyarlılaşma olarak ifade edilen bir ağrı bozukluğu olarak ifade edilmektedir (7). Ayrıca sendromun görülmesinde genetik, psikolojik, biyokimyasal, hormonal ve immünolojik faktörlerin etkili olduğu da ileri sürülmektedir (8,9).

Fibromiyalji Sendromu (FMS) tanısı için Amerikan Romatoloji Koleji (American College of Rheumatology- ACR) 1990 yılında kriterler oluşturmuştur. Bu kriterlerle, FMS tanısında standardizasyon sağlanmış ve geniş kullanım imkânları bulunmuştur. Ancak hastalarının yaklaşık %25'inin ACR 1990 kriterlerini karşılamaması, bu kriterlerin tanı konulan hastalarda hastalık şiddetini gösteren bir belirtecinin olmaması ve hastalığın takibinde de kullanılamaması üzerine 2010 yılında ACR yeni tanı kriterlerini açıklamıştır (2,10).

Diyabet Mellitus, insülin sekresyonunda ya da insülin etkisindeki eksiklikler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, devamlı tıbbi bakım gerektiren, kronik seyirli, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (11). Tüm diyabet hastalarının %5-10'unun Tip 1 DM hastası olduğu ifade edilmektedir. Çocukluk çağında ise diyabet vakalarının %95'inden fazlası mutlak insülin yetersizliği ile karakterize edilen Tip 1 DM'dir (12,13).

Çocukluk çağında görülen diyabetin etyopatogenezinde genetik bir geçişin olmadığı ifade edilmesine karşın, bazı çalışmalarda Tip 1 DM'de görülen bazı genetik faktörlerin bazı aile üyelerinde daha sık görüldüğü belirtilmiştir (14). Ayrıca Tip 1 DM'li kişilerin %80-90'ında DM otoantikorları pozitifdir (15). Otoimmünite sonucunda pankreasın beta hücrelerinin harabiyeti ve ortamdaki diğer sitokinlerin pankreasın beta hücrelerinden insülin sekresyonunu azaltmaları sonucunda %80-90 harabiyet görülmesiyle klinik semptomlar görülmektedir (16).

Çocukluk yaş grubunda diyabet tanısı, semptomların akut başlaması nedeniyle kolaylıkla konabilmektedir. Bu semptomlar; poliüri (aşırı idrara çıkma), polidipsi (aşırı su içme), noktüri (gece aşırı idrara çıkma), çok yemek yemeye rağmen kilo kaybı, ağız kuruluğu, halsizlik, yorgunluk, deri, idrar yolu enfeksiyonları, vulvovajinit, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma, kaşıntı, ciltte kuruma ve bulanık görmedir (17).

Obezite prevalansının artmasıyla birlikte Tip 1 DM'li çocuklarda tanı sırasında Beden Kitle İndeksi (BKİ) >85.persantil olabilmekte, kısmi insülin direnci de görülebilmektedir. JFM'li hastaların da sıklıkla aşırı kilolu veya obez olduğu söylenebilir ayrıca DM ve metabolik sendromla ilişkisinden söz edilebilmektedir (15,18).

Patogenez tam olarak anlaşılmasa da kas-iskelet sistemi sorunları DM hastalarında daha yaygın görüldüğü bildirilmektedir. Ayrıca diyabetik hastalarda ve diyabet kontrolü zayıf olan hastalarda daha çok fibromiyalji tanısı konulduğu ifade edilmektedir (19,20).

Bizde çalışmamızda 11-18 yaş arası Tip 1 DM tanısı almış olgularda FMS sıklığını saptamayı ve büyüme ve gelişme takibine gelen sağlıklı çocuklara oranla bu olgu grubunda fibromiyaljinin görülme sıklığını saptamayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.FİBROMİYALJİ SENDROMU

#### 2.1.1.TANIMLAMA

Fibromiyalji Sendromu (FMS), yaygın görülen kronik ağrı ve spesifik anatomik bölgelerde palpasyonla tespit edilen hassas noktalarla karakterize, çoğu kez uyku bozukluğu, yorgunluğun da eşlik ettiği muskuloskeletal multisistemik, etiyojisi bilinmeyen nonartiküler, kronik romatizmal hastalıktır (21–23). Zor yaşam şartları ve çalışma koşullarının vermiş olduğu zorluklar sonucundaki stresle gelişebilen FMS, artık neslimizin hastalığı haline gelmiştir. Günümüzde dikkat dağınıklığı ve motivasyon eksikliğine sebep olarak iş kalitesini azaltan, verimliliği azaltarak iş gücü kaybına neden olan ve yüksek tedavi maliyetleri gerektiren bir sağlık problemidir (4).

Fibromiyalji Sendromu (FMS) görülme sıklığı %0,5-5,8 arasında görülmekte ancak sosyoekonomik ve eğitim seviyesi azaldıkça sıklık da artmaktadır. FMS yaş ilerledikçe daha fazla görülmektedir ve en sık 40-60 yaş arasındadır. Prevalans, kadınlarda erkeklere göre 4-9 kat daha fazladır (4). Temel risk etkenleri kadın olmak, düşük eğitim ve düşük gelir düzeyine sahip olmak, boşanmak olarak gösterilmektedir (23,24). Çocuklarda fibromiyalji sıklığının araştırıldığı çalışmalarda ise sonuçlar %1,2 ile %6,2 aralığında bildirilmiştir (5,25).

Yüz sene öncelerine kadar “nörastenî” ve benzeri kelimelerle tanımlanmış olan tabloyu Gowers’ın 1904’te “fibrositis” olarak ifade etmesi ile “fibromiyalji” terimine giden yol başlamıştır. 1975’de ise Moldofsky ve çalışma arkadaşları nonREM evresindeki uyku bozukluğunu tanımlamışlar ve fibrositiste merkezi sinir sistemi tutulumunun da görülebileceğini iddia etmişlerdir (26). Birkaç sınıflandırma kriteri daha önerilmiş olsa da Amerikan Romatoloji Koleji (American College of Rheumatology- ACR) 1990 yılında Fibromiyalji Sendromu tanımını yaparak araştırmalara temel olan ve yaygın olarak kullanılan kriterleri kabul etmiştir (2). FMS, ACR 1990 kriterlerine göre tanısı rahat konulabilen, tedavisi multifaktöriyel ve zorlu bir sendrom olmuştur (27). ACR 1990 tanı kriterleri, hastalara ön tanı koyabilmek, klinik tanıya uyum sağlayabilmek, araştırmalara hasta grupları toplayabilmek için epidemiyolojik çalışmalar açısından uygun ve yeterlidir. Buna karşın hastalarda yaygın ağrı görülmesinin haricinde tipik olmayan göğüs ağrısı, temporomandibüler eklemden disfonksiyon, irritabl barsak semptomları ilk ve baskın şikâyet olabilir. Uyku bozukluğu, yorgunluk, bilişsel

disfonksiyon, otonom disfonksiyonu, nöroendokrin bulgular gibi ağrı dışında da şikayetler görülebilir. Bu semptomlardan biri hastada baskın olabileceği gibi bunların üst üste binmesi ile ağrı şikayeti geri planda kalabilir (3). FMS'li hastalarda farklı ağrı toleransı olması ve hastaların başa çıkabilme yetenekleri sebebiyle klinik tabloda farklı düzeyler görülebilir (27). Sonuçta ACR 1990 kriterleri FMS alt gruplarının ayrılmasında, ağrı dışındaki yakınma ve semptomların ön planda olabileceği hallerde ve kişiselleştirilmiş tedavide yeterli olmaması sebebiyle 2010 yılında yeniden değerlendirilmiş ve yaygın ağrı indeksi ve semptom şiddeti skorlarını içeren yeni tanı kriterleri belirlenmiştir (10).

Fibromiyalji Sendromu (FMS) tanısı koymak için hastalığa özgü bir laboratuvar veya görüntüleme yöntemi yoktur. Yaygın hassas noktaların varlığı, tek fizik muayene bulgusu ve tanı kriteridir (2,28,29). Bu hastalıkta en önemli ögenin yaygın ağrı olarak görülmesine karşın, çoğunlukla kişinin günlük hayatını olumsuz etkileyen halsizlik, sabah yorgunluğu, uyku bozukluğu, baş ağrısı ve parestezi gibi semptomların ağrıyla birlikte olmasıdır (28,29).

### **2.1.2.ETİYOLOGENEZ**

Fibromiyalji Sendromu (FMS)'nin prevalansı yüksek olmasına rağmen, etiopatogenezi kesin bilinmemektedir (21). Sıklıkla merkezi duyarlılaşma (7) adı altında sınıflandırılan bir ağrı bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Merkezi duyarlılaşma, sinaptik iletimde aktiviteye bağlı değişikliklerin yol açtığı merkezi nosiseptif devrelerin hipereksitabilitesinin olduğu karmaşık bir olgudur. Bu artan duyarlılaşma, nosiseptif olmayan uyarıların bile ağrılı olarak algılandığı ve zararlı uyarıların algısının abartıldığı nörotransmitterler, iyon kanalları ve sinyal yollarındaki değişiklikleri içerir (30). Fibromiyaljideki hassas noktaların merkezi duyarlılaşmaya bağlı hiperaljeziyi temsil ettiğini gösteren kanıtlar vardır (31).

Fibromiyalji Sendromu'na; migren, gerginlik, baş ağrıları, temporomandibular eklem bozukluğu ve irritabl barsak sendromu gibi periferik ağrı durumları da eşlik eder. Bununla birlikte FMS, nöroendokrin ve otonom sistem disfonksiyonu, bazı enfeksiyonlar, fiziksel ve duygusal travmalar, cerrahi girişim sonucu ve genetik olarak yatkın kişilerde de görülebilir. Akut ya da kronik olarak yaşadığı ortam, fizyolojik, psikolojik, emosyonel stresler gibi tetikleyici faktörlerden de etkilenir (32). Birinci dereceden akrabalarında FMS tanısı olan

hastalarda fibromiyalji görülme sıklığının sekiz kat daha fazla bulunmasıyla ailevi birikimi belirten diğer araştırmalar genetik geçişi düşündürmektedir (33,34).

Beyindeki fonksiyonel aktiviteye bakan son çalışmalar, akut ağrının somatosensoriyel, insüler ve singulat kortikal alanları aktive ettiğini, kronik ağrının ise prefrontal ve limbik kortikal alanları aktive ettiğini göstermiştir. Kronik ağrıda aktif olan beyin alanları, akut nosisepsiyona daha az dahil olan, ancak duygulara ve öz değerlendirmeye daha fazla dahil olan bölgeler gibi görünmektedir. Ek olarak, beyin çeşitli bölgelerindeki gri madde yoğunluğu, hacim veya kalınlığında bölgesel azalma, anatomik ve fonksiyonel bağlantı değişiklikleri kronik ağrı paternlerinin farklı olmasına sebep olur (35). Ayrıca kronik ağrının etkili bir şekilde tedavi edilmesinin bu yapısal ve fonksiyonel anormallikleri tersine çevirebileceği ve insanlarda normal beyin fonksiyonunu geri kazandırabileceği gösterilmiştir (36).

Genetik olarak duyarlı bir bireyde, bazı çevresel faktörlerin fibromiyaljinin klinik fenotipini ortaya çıkarabileceği görülmektedir. Periferik ağrı noktaları, genetik olarak yatkın bireylerde fibromiyaljinin karakteristik özelliği olan merkezi duyarlılığı temsil eder (37). Bir takım epidemiyolojik çalışmalarda bazı genlerin fibromiyaljide genetik yatkınlığı oluşturduğu gösterilmiştir.

Son çalışmalar FMS'de ailesel sıklığa ve gen poliforfizmine dikkat çekmektedir. Sendromun etiopatogenezinde güçlü bir ailesel sıklığın yanında dopaminerjik, serotoninerjik ve katekolaminerjik sistemlerde gen polimorfizminin rolü olduğunu belirten veriler gösterilmiştir. Bunlar; serotonin 5-HT<sub>2A</sub> reseptörü, dopamin 4 reseptör, serotonin transporter ve Catechol-O-Methyl Transferase (COMT) gen poliformizmleridir (25,38,39). Ayrıca FMS ile HLA doku grupları arasında bir ilişki saptanmıştır (40). Ancak tüm bu polimorfizmlerin FMS'ye özgü olmadığı ve diğer fonksiyonel/somatik hastalıklarda da görülebildiği ifade edilmektedir (41).

Çalışmalar sonucunda katekolamin metabolizmasındaki COMT enzim geninde tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ile Val-158-Met genotipi görüldüğü belirtilmektedir (39,42). Bu genotipin FMS'de sıklıkla görüldüğü ve sonuçta katekolamin metabolizmasının bozulduğu belirtilmiştir. Bu durumda katekolaminler yeterli miktarda katalize edilememekte ve endorfinlerin mu reseptörleriyle ilişkisi bozulmaktadır. Val-158-Met genotipi taşıyan bireylerde ağrı duyarlılığında artış görülmektedir (43).

Fibromiyalji Sendromu (FMS) gelişmesinde bazı enfeksiyöz etkenler ( EBV, hepatit C, parvovirus ve Lyme hastalığının etkeni gibi bazı enfeksiyöz ajanlar) de suçlu görülmüştür fakat bu enfeksiyöz ajanların FMS'e neden olduğu çalışmalarda gösterilememiştir (25).

Psikolojik stresin kronik ağrılı durumlara ve FMS'ye öncülük edebileceğini öngören birçok araştırma vardır. FMS ile psikolojik stres arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada psikolojik distres ve somatizasyon ile hassas nokta arasında bir ilişki gösterilmiştir (44). Bu bozuklukların görülmesinde anne baba yokluğu, çocukluk çağındaki olumsuz tecrübelerin rol oynayabileceği düşünülmüştür. Savaş sonrası askerlerde normalden daha sık FMS görülmesi, yoğun stresin hastalığın ortaya çıkmasında önemli olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (45).

Morfolojik araştırmalarda görülen hassas noktadaki hafif nonspesifik metabolik değişiklikler, MR spektroskopisi gibi daha gelişmiş uygulamalarla gösterilememiştir. FMS'de ağrı, defektif sempatik kontrole ve kaslardaki aşırı gerginliğe bağlanmış, buna karşın EMG'de herhangi bir bozukluk saptanamamıştır. Sonuçta yapılan ilk çalışmalarda saptanan bazı patolojilerin fibromiyaljiye özgü değil, hastaların sedanter yaşam tarzlarına bağlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (25).

Moldofsky fibromiyalji görülen hastalarda uykunun non-REM dönemindeki delta dalgalarına alfa dalgaları eklendiğini tespit etmiştir. Ancak fibromiyaljili hastaların tümünde bu EEG sonuçları yoktur. Ayrıca diğer kronik ağrı görülen hastalarda da non-REM bozukluğu EEG bulgusu görülmektedir. Moldofsky'nin çalışmalarında non-REM uykusu döneminde alfa dalgaları bozukluğunun görüldüğü sağlıklı erkeklerde basınç-ağrı eşiği ölçümlerinde FMS'li hastalarınkine benzeyen sonuçlar elde etmiş, fakat diğer çalışmalarda bu sonuçlar bulunamamıştır (46). Uykunun non-REM döneminde salgılanan Growth Hormon (GH) FMS tanılı hastaların bazısında eksiktir (25,26).

Hipotalamo-pitüiter-adrenal aks (HPA) fonksiyonunun araştırıldığı çalışmalarda da bozukluklar saptanmıştır. Bunlar; akşamları kortizol düzeyinde görece yükselme, plazma kortizol diüurnal ritminde bozulma, %30 kadar hastada deksametazon testinde anormalleşme ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol miktarında düşme olmasıdır (47,48). CRH ile stimüle edildiğinde aşırı ACTH salgınır ancak kortizolde uygun artış gözlenemez (49). Tiroid hormon seviyeleri normaldir, fakat stimülasyon sonrası tiroid hormon salgılanması sağlıklı kişilerin değerlerinden düşük bulunmuştur (50). GH kontrollerde düşük saptanmış ve stimülasyon

sonrası salgılanması daha az olarak bulunmuştur (51). Sempatik hiperaktivite, parasempatik hipoaktivite, çeşitli uyaranlara karşı sempatik yanıtta azalma gibi otonom sinir sistemi bozuklukları da FMS’de sık görülmektedir. Ancak bu bozukluklara kronik ağrıya sebep olan diğer birçok durumda da rastlanabilmektedir (25).

Ağrılı uyarının merkezi sinir sisteminde işlenmesinde P maddesi (Substans P), ağrının algılanmasını kolaylaştırarak, norepinefrin ve serotonin ise ağrının algılanmasını inhibe etmektedir. FMS’li hastaların serebrospinal sıvısında P maddesi miktarlarında artış belirlenmiştir (52). Serumda serotonin ve prekürsörü L-triptofan seviyeleri ve beyin omurilik sıvısında ana metaboliti 5-HIAA normalden az miktarda saptanmıştır (53,54). 3 metoxy-4hydroxyphenethylene (MPHG) Norepinefrinin temel metabolitidir ve serobrospinal sıvıda düşük miktarlardadır (53). Bu gibi çalışmaların sonucunda FMS’de ağrının işlenmesini kolaylaştıran ve baskılayan nörotransmitterler arasında bir dengesizlik olduğu düşünülmektedir. Nöropeptid anomalisi sonrasında ağrısız uyaranların ağrılı olarak algılandığı ve ağrılı uyaranların daha şiddetli olarak algılandığı öne sürülmektedir (55).

### **2.1.3. KLİNİK BULGULAR ve TANI**

Temel belirti ve semptomlar uzun süre devam eden, yaygın kas iskelet sistemi ağrısı ve belirli yerlerde hassas noktalar olmasıdır. Sabah tutukluğu, yorgunluk, subjektif yumuşak dokularda şişlik hissi, uyku bozukluğu, karıncalanma, pareteziler, zihinsel bozukluklar, güçsüzlük, baş dönmesi, migren, dismenore gibi bulgular görülebilmektedir. FMS’li hastalarda normalde ağrısız olan uyarılarda ağrı görülmesi veya hafif ağrılı uyarılarda beklendiğinden daha şiddetli ağrı ortaya çıkması gibi patolojiler görülebilmektedir (25,56).

Hassas noktalar ve kronik yaygın kas iskelet ağrısı fibromiyaljinin en önemli muayene bulgusudur. Başlangıçta FMS tanı kriterlerinin bir parçası olan yumuşak doku hassas noktaları, lokalize patolojiden ziyade merkezi sinir sistemi ağrı düzensizliğini temsil etmektedir. Vücudun pek çok bölgesi sağlıklı bireylere oranla daha hassas olmakla beraber, ACR kriterlerinde diğer bölgelere nazaran daha ağrılı olan 18 hassas nokta belirlenmiştir (57). FMS’de ağrı vücudun hem sağında hem solunda hem alt hem üst vücut yarısında ve aksiyel bölgenin de dahil olduğu bölgelerde, kronik (>3 ay) olarak görülür. Ağrı geniş bir alanda hissedilir ve hasta sınırlarını net olarak ifade edemez. Fizik muayenede 18 hassas noktadan (tender point) 11’inin pozitif bulunmasıyla karakterize edilen bir hastalıktır. Hassas nokta, üzerine yaklaşık 4 kilogram’lık

(kg) bir basınç uygulandığında, hastanın ağrıdan şikayet ettiği anatomik bölge olarak tanımlanmaktadır. Bu noktalar alt servikal, oksiput, trapezius, supraspinatus, lateral epikondil, ikinci kosta, gluteal, büyük trokanter ve diz medialinde yer alır (2,56).

**Tablo 1: FMS tam kriterleri ACR 1990**

1. Yaygın görülen ağrı öyküsünün varlığı  
Yaygın ağrının görüldüğünün kabul edilebilmesi için vücudun sağında ve solunda, belin üst ve alt kısmında olması gereklidir. Ayrıca, boyun, göğsün ön duvarı, torakal veya lomber omurgada ağrı gibi aksiyel iskelet ağrısı olmalıdır.
2. Bilinen 18 hassas noktadan 11'inde parmakla palpasyon yapıldığında ağrı olması  
Oksiput: Bilateral, suboksipital kas insersiyonlarında  
Alt servikal: Bilateral, C5-C7 intertransvers aralığının önünde  
Trapez: Bilateral, üst sınırın orta noktasında.  
Supraspinatus: Bilateral, origolarda, spina skapula üzerinde, spina iç kenarına yakın  
İkinci kosta: Bilateral, ikinci kostokondral bileşkede, bileşkenin üst yüzeyinin lateralinde.  
Lateral epikondil: Bilateral, epikondillerin 2 cm. distalinde.  
Gluteal: Bilateral, kasın ön kıvrımında kalça üst dış kadranında.  
Büyük trokanter: Bilateral, trokanterik çıkıntının posteriorunda.  
Diz: Bilateral, medial yağ yastıkçığında, eklem çizgisi proksimalinde.  
Palpasyon, yaklaşık 4 kg bir güç kullanılarak yapılmalıdır. Bir noktanın ağrılı sayılabilmesi için palpasyonun ağrılı olduğunun söylenmesi gereklidir.
3. İki kriterin de karşılandığı hastalar FMS olarak kabul edilirler. En az 3 aydır devam eden ağrı olmalıdır. Ayrıca ikinci bir kinik bozukluk tanıyı ekarte ettirmemektedir.

(57)

**Tablo 2: FMS tanı kriterleri ACR 2010**

<b>Kriterler</b>			
1. Yaygın vücut ağrı indeksi 7 veya üzerine ve semptom şiddeti skalası 5 veya üzerinde olan hastalar ya da yaygın vücut ağrı indeksi 3-6 arasında ve semptom şiddeti skalası 9 veya üzerinde olması			
2. Semptomların en az 3 aydır aynı düzeyde olması			
3. Ağrıyı açıklayacak başka bir hastalığın olmaması			
<b>Teşhis</b>			
1. Yaygın vücut ağrı indeksi: son hafta boyunca ağırlı vücut bölgelerinin sayısı saptanır. (Skor 0-19 aralığındadır)			
Omuz kuşağı bilateral	Kalça bilateral	Çene bilateral	Sırt
Üst kol bilateral	Uyruk bilateral	Göğüs	Bel
Ön kol bilateral	Bacak bilateral	Karın	Boyun
2. Semptom şiddeti skalası			
Yorgunluk			
Sabah dinlenmemiş uyanma			
Zihinsel semptomlar			
Genel somatik semptomlar			
Bu bulguların her birinin son hafta boyunca seviyeleri 0-3 arasında puan verilerek 0-12 arasında skor belirlenir.			

(10)

Genel Somatik semptomlar: kas ağrısı, irritabl bağırsak sendromu, yorgunluk, problemi düşünme ya da hatırlama güçlüğü, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karında ağrı/kramp, uyuşma/karınalanma, baş dönmesi, insomnia, depresyon, kabızlık, üst karında ağrı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, Raynaud fenomeni, kurdeşen/şerit, kulak çınlaması, kusma, mide yanması, oral ülserler, tat duyusunda kayıp/azalma, nöbetler, göz kuruluğu, nefes darlığı, iştah kaybı, döküntü, güneşe duyarlılık, işitme güçlükleri, kolay morarma, saç kaybı, sık işeme, ağırlı işeme ve mesane spazmlarıdır (10).

Fibromiyalji Sendromu (FMS)'nda hassas noktaların palpasyonundan sonra bölgede hiperemi, deri ve derialtı dokusunun sıkıştırılması ile hassasiyet olabilmektedir. %70-80 hasta

grubunda sabahları daha yoğun olmak kaydıyla tüm gün süren bir yorgunluk vardır ancak genel bir yorgunluk olmasına rağmen kas gücünde kayıp olmamaktadır. Öğleden sonra yaklaşık 1-2 saat sürebilen yorgunluğun görülmediği bir zaman dilimi olabilmektedir. Bunların dışında FMS’li hastaların önemli bir kısmı aynı zamanda kronik yorgunluk sendromu kriterlerini de karşılamaktadırlar (58). Yaklaşık %80 hastada uykuya dalarken güçlük çekme ve geceleri sık sık uyanma gibi uyku bozuklukları olduğundan şikâyet etmektedirler. Ayrıca uykudan sonra dinlenemediklerini, sabahları yorgun bir şekilde uyandıklarını ve kalkmakta zorluk yaşadıklarını ifade etmektedirler. Hastaların büyük kısmında vücudun herhangi bir yerinde özellikle de ekstremitelerde olmak üzere karıncalanma, uyuşma gibi parestezik şikâyetler bulunmaktadır. Başlıca el ve kol eklemlerinde ve yumuşak dokularda şişlik FMS’li hastaların sık görülen şikâyetleridir (25).

Fibromiyalji Sendromu (FMS) tanısı almış hastalarda eşlik eden irritabl barsak sendromu, kronik baş ağrısı, huzursuz bacak sendromu, temporomandibüler disfonksiyon, kronik yorgunluk sendromu, irritabl mesane sendromu, post travmatik stres bozukluğu, anksiyete, depresyon gibi tabloların eşlik etmesine sıklıkla rastlanmaktadır. Bu hastalıklar günümüzde Santral Sensitizasyon Sendromları olarak değerlendirilmektedir (59).

Hudson’un ortak bir sebep nedeniyle görüldüğünü düşündüğü fibromiyalji, major depresif bozukluk, migren ve irritabl barsak sendromunu “affektif bozukluk spektrumu” tanımıyla ifade etmiştir (60). Ayrıca FMS’li hastalarda “ağrıya eğilimli kişilik” olarak adlandırılan kişilik özelliğine sık rastlanmaktadır (61). Depresyon, panik bozukluğu, anksiyete, post-travmatik stres bozukluğu, somatizasyon gibi emosyonel bozukluklar, akut şiddetli veya sürekli mental stres, güçlüklerle başa çıkmada yetersizlik gibi durumlar FMS semptomlarını şiddetlendirmektedir (25).

Fibromiyalji sendromunda, uyku düzeni bozukluğu, aşırı fiziksel aktivite veya aktivite eksikliğine bağlı dekondisyon, fiziksel travma, soğuk ve nemli hava, ergonomik olmayan iş koşulları, skolyoz, eklem hipermobilitesi, bacak kısılığı, kas iskelet sistemi deformiteleri gibi sebeplerle şikâyetlerde artış görülebilir (25).

Fibromiyalji Sendromu (FMS) tanısı koymak için spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Kan ve idrar tetkiklerinde bir bozukluk saptanamamaktadır. Ağrılı bölgelerin radyolojik tetkiklerinde de herhangi bir patoloji görülmemektedir. Ancak, birlikte bulunan veya ayırıcı

tanıda göz önüne alınması gereken hastalıkların tanınabilmesi için ESH, hemogram, protein elektroforezini de içeren rutin biyokimyasal tetkikler, tiroid tarama testleri ve hastanın mevcut şikayetlerine göre gerekli diğer laboratuvar tetkikleri istenmelidir (25).

Fibromiyalji Sendromu (FMS) ayırıcı tanısında kronik yaygın ağrı nedenleri olan romatizmal, nörolojik, psikiyatrik, infeksiyöz, endokrin nedenler ve maligniteler göz önünde bulundurulmalıdır. Polimiyaljia romatika, sistemik lupus eritematozus, ankilozan spondilit, romatoid artrit, osteoartritler gibi romatizmal hastalıklar FMS ile karıştırılabilmektedir. Miyopatiler, myastenia gravis, periferik nöropatiler, multipl skleroz, tuzak nöropatileri gibi nörolojik bozukluklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hipotiroidi gibi bazı endokrin hastalıklarda da fibromiyaljiye benzer yaygın ağrılı tablolar görülmektedir. Eş zamanlı başka bir sisteme ait hastalığın var olması fibromiyaljiyi ortadan kaldırmamaktadır ancak bu hastalıkların belirlenmesi tedavi açısından önemlidir (25).

#### 2.1.4.TEDAVİ

Fibromiyalji Sendromu (FMS)'nda tedavi modalitelerinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur. Tedavileri farklı olmakla birlikte bazı hekimlere göre FMS'nin etkili bir tedavisi yoktur (62). American Pain Society (APS), European League Against Rheumatism (EULAR) ve Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) FMS için tedavi rehberleri oluşturmuşlardır (63).

**Tablo 3: FMS'de tedavi yöntemleri**

APS	EULAR	AWMF
Aerobik egzersiz	Amitriptilin	Aerobik egzersiz
Multidisipliner tedavi	Tramadol	Multidisipliner tedavi
BDT	Antikonvülzanlar	BDT
Amitriptilin	SSRI	Amitriptilin
Siklobenzaprin	SNRI	

SSRI: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri, SNRI: Serotonin Norepinefrin Gerilim İnhibitörleri, BDT: Bilişsel-davranışsal tedavi

### 2.1.4.1. FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

Farmakolojik tedavide, tanının doğrulanıp depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu gibi komorbiditelerin tespit edilmesi önceliktir (64,65). Dikkat gerektiren bir diğer nokta ise görülebilecek ilaç intoleransını göz önünde bulundurarak tedaviye düşük dozlarda ve monoterapi şeklinde başlanıp, dozun yavaş yavaş titre edilmesidir. En uygun ve faydalı olan ise farmakolojik tedavinin bireyin semptom ve bulgularına göre düzenlenmesidir (66,67).

Fibromiyalji Sendromu (FMS) tedavisinde ağrı kesiciler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kas gevşeticiler, antidepresanlar ve anti epileptikler kullanılabilirler. Antidepresanlar arasında en çok kullanılan ve üzerinde en çok araştırma yapılanı trisiklik antidepresanlardır (TAD örn., Amitriptilin). Siklobenzaprin, tramadol, serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI örn., Duloksetin ve milnasipran), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI örn., Fluoksetin) ve nöropatik ağrıda kullanılan  $\alpha 2\delta$ -ligand antikonvülzanlar (pregabalin, gabapentin) diğer sık kullanılan tedavi ajanlarıdır (67–69).

Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar ve opioidler dahil olmak üzere çoğu analjezik, fibromiyaljili hastalarda ağrıyı azaltmada etkisizdir. Fibromiyaljiyle ilişkili ağrı esas olarak merkezi duyarlılaşmadan kaynaklanır ve bu nedenle opioid tedavisine cevap vermez. Bu, opioidlerin birçok olumsuz yan etkisinin yanı sıra yanlış kullanım, saptırma ve kötüye kullanım endişeleriyle birleştiğinde, bu sendromun tedavisinde opioidlerin yeri olmadığını açıkça ortaya koymaktadır (70).

**Tramadol:** Bir çalışmada, tramadol'un 400 mg/gün kullanılmasıyla ağrı kontrolü yeterli şekilde olmazken, 12 hafta süren 650 mg asetaminofen ve 75 mg tramadol kombinasyonu ile yapılan çift kör randomize kontrollü çalışmanın sonucunda FMS'li bireylerin %35'inde ağrı şikayetlerinde %50'den fazla azalmanın görüldüğü belirtilmiştir (71). FMS'de parasetamol ve tramadol gibi basit ağrı kesici ve zayıf opioidlerin tedavide kullanılması önerilmekte ancak NSAİİ ve güçlü opioidlerin kullanılması önerilmemektedir (4).

**Siklobenzaprin:** Bir miyorelaksan olan siklobenzaparin kullanılan çalışmalarda başlangıçta 10 mg gece dozu artırılıp 30 mg'a çıkarılmış ve FMS'de ağrı, sabah tutukluğu, uyku bozukluğu ve yorgunluğun azaltılmasında etkili olduğu ifade edilmektedir (4).

**Trisiklik antidepresanlar (TAD):** Ağrı kesici etkileri sinir uçlarında serotonin ve norepinefrinin geri alımını inhibe eder. Günümüze kadar TAD'ların kullanıldığı randomize kontrollü çalışmalarda, özellikle amitriptilin etkinliği ile ilgili güçlü kanıtlar edinilmiştir. Hastaların %25- 45'inde yorgunluk şikayetlerinde hafif; ağrı şiddeti, uyku bozukluğu şikayetleri ve genel iyilik durumunda orta derecede düzelme görüldüğü belirtilmiştir (68,72,73). Tedavide ilk seçenek olarak önerilen ilaçlardan biri Amitriptilin'dir ve gece yatmadan 25-50 mg/gün kullanımı önerilmektedir (72). TAD'lar ağrının azaltılmasında ve uykunun iyileştirilmesinde etkilidirler. Genel olarak, antidepresan olarak kullanılan seviyelerinin altındaki dozlarda bile etkilidirler. Bu durumda tek başına ruh durumundaki değişimlerin tedavi mekanizması olmadığını göstermektedir (74). Uykuya başlamada güçlük çekme öncül problem olduğunda, düşük dozlarda (10-50 mg) amitriptilin veya nortriptilin gibi TAD'lar kullanılmalıdır. Bu ilaçlar ayrıca uzun süren kas-iskelet ağrısı, baş ağrısı ve irritabl barsak sendromu bulgularının azaltılmasında da faydalıdırlar (75).

**Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri ve Selektif Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI'lar ve SNRI'lar):** Randomize kontrollü çalışmalar sonucunda SSRI'ların FMS tedavisinde faydalı olduğu bulunmuştur (73). SNRI'lar uyku, bilişsel fonksiyon, dikkat, anksiyete ve inen ağrı inhibisyonu üstünde etkili olan norepinefrin ve serotoninin geri alınmasını inhibe etmektedirler (76). SSRI'lardan Fluoksetin 20-80 mg/gün doz olarak kullanılmaktadır. SNRI grubundan olan Duloksetin'in ağrı üzerindeki etkisi duygudurum üzerine olan etkilerinden bağımsızdır. İlaç dozlarının bölünmüş şekilde uygulanmasıyla tek doz olarak uygulanması arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ve ilaca 30 mg/gün'le başlanması ve 60 mg/gün veya 120 mg/gün'lük dozlarla kullanılması tavsiye edilmektedir (71). Milnasipran ile yapılan bir araştırmada ise 125 FMS'li hastada 100 mg/gün tek veya ikiye bölünmüş dozlar şeklinde uygulanması sonrasında hastaların %75'inde ağrı azalma ve fiziksel fonksiyonlarda artma görülmüştür. Tedavide önerilen doz aralığı 100-200 mg/gün'dür ve uygulamaya 12,5 mg/gün ile başlanıp bir hafta sonunda 100 mg/gün'e çıkarılması önerilmektedir (66).

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve selektif norepinefrin geri alım inhibitörleri (SSRI ve SNRI)'nin erişkinlerde sıklıkla birlikte olan depresyon ve anksiyetenin yanı sıra ağrıyı azalttığı gösterilmiştir. Bunun ne kadarının fibromiyaljili çocuklar için geçerli olduğu belirsizdir (77). Çocuklar ve ergenler için SSRI'lar ve SNRI'lar için bir uyarı vardır, çünkü bazı

hastalar intihar düşüncesi ve davranışı ile depresyonda kötüleşme yaşamıştır. Bu ilaçları alan pediatrik hastalar bu komplikasyonlar açısından dikkatle izlenmelidir (74).

**Gabapentin veya pregabalin:** Antiepileptik ajanların, özellikle ağrısı antidepresanlarla yetersiz kontrol edilen hastalarda kullanıldığını belirtmişlerdir. FMS’de plaseboya oranla 1800 mg/gün kullanılmasının daha etkili olduğu belirtilmiştir. Bu ajanlar fibromiyaljinin ağrı bileşenini azaltmada yardımcı olabilirler (78).

Tedavide ilk seçenek olarak kullanılan pregabalinle yapılan çalışmalarda ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluğu şikayetlerinin düzeldiği ve yaşam kalitesinin arttığı ifade edilmiştir (71). 450 mg/gün olarak kullanılan dozun ağrının şiddetinin azaltılmasında 150 mg/gün veya 300 mg/gün uygulanmaya oranla daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 300 mg/gün ve 450 mg/gün olarak kullanılan dozlar uyku kalitesi, yorgunluk ve genel değerlendirme parametreleri üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir (79).

Randomize klinik çalışmalarda gabapentin ve pregabalin gibi gama amino-bütirik asit (GABA) agonistleri, fibromiyaljili yetişkinlerde ağrıyı azaltmaya yardımcı olur. Hem gabapentin hem de pregabalin fibromiyaljili çocuklarda ve ergenlerde kullanılır ve bazı hastalarda ağrıyı azaltmada etkilidir (78).

**Alternatif ve tamamlayıcı tıp:** Fibromiyaljide ağrıyı ele almak için tamamlayıcı ve alternatif stratejilerin sistematik olarak gözden geçirilmesi sonucunda, fibromiyaljili hastalarda ağrıyı hafifletmede geleneksel Çin akupunkturunun kullanımını destekleyen kanıtların zayıf olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, çocuklardaki veriler, tedaviden sonra rahatsızlığın arttığını bildiren az sayıda kronik ağrısı olan bireylerle yapılan bir çalışma ile sınırlıdır (80).

66 yetişkin fibromiyalji hastasının randomize çalışması, tai chi uygulayan hastalarda 12 hafta boyunca haftada iki kez tai chi uygulayan hastalarda, tai chi egzersiz programı uygulamayanlara kıyasla daha fazla iyileşme göstermiştir (81). Yetişkinlerde yapılan çeşitli denemeler meditatif hareket terapilerinin (qigong, tai chi ve yoga) uyku bozuklukları, yorgunluk, depresyon ve yaşam kalitesinin kısıtlamalarını azaltabildiğini göstermiştir (82). Çocuklardaki kullanımı ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (74).

Doktorlar, psikologlar ve rehabilitasyon uzmanlarını içeren ve hasta eğitimi ile birlikte farmakolojik, bilişsel-davranışsal tedavi ve fiziksel müdahalelerin bir kombinasyonunu sunan multidisipliner bir yaklaşım, fibromiyaljili hastaların tedavisinde en etkilidir. Özellikle depresyon ve anksiyete, uyku bozuklukları ve ağrı gibi fibromiyaljiye eşlik eden hastalıkları tedavi etmek için ilaçlar eklenebilir (74).

Yeni ilaçların kullanılması için Holman ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, dopamin agonisti Pramipeksol'ün 14 hafta boyunca kullanılmasıyla ağrı skorlarında belirgin bir düzelme olduğu belirtilmiştir (83). Russell'ın çalışmasındaki 118 hastaya, sekiz hafta boyunca her gece 4,5 ve 6 gr gamma aminobütirik asit (GABA) prekürsörü olan gamma hidroksibütirat (sodyum oksibat) verilmiş ve her iki grup hastada da uyku kalitesi, ağrı ve fonksiyonel skorlarda düzelme görülmüştür (84).

#### **2.1.4.2.NONFARMAKOLOJİK TEDAVİLER**

**Egzersiz:** FMS'de yapılan birtakım egzersizin hastaların şikayetlerini azalttığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda aerobik, güçlendirme, germe, gevşeme egzersizleri ile akustik egzersizlerin etkinlikleri araştırılmış ve egzersiz yapmanın tedavide etkili olduğu gösterilmiştir (85).

FMS'de egzersizin temel amaçları stresin azaltılması, postürün düzeltilmesi, dayanıklılığın artırılmasıdır (4). Günümüzde düşük yoğunluklu aerobik egzersizler ve diğer tedavi yöntemleriyle birlikte verilebilen egzersizler FMS tedavisinde tavsiye edilmektedir (86).

Bisiklet, yüzme veya su aerobik egzersizleri gibi düşük etkili aerobik aktiviteler, her hastanın ihtiyacını karşılamak için başlatılır ve kişiselleştirilir. Aktivite seviyesi başlangıçta düşük bir seviyeye ayarlanmalıdır, çünkü çoğu hasta fiziksel olarak dekondisyona girmiştir ve birçoğu ağrı ve egzersiz için toleransı arttırmıştır. En fazla yararı elde etmek için günlük aerobik egzersiz yapmanın gerekliliğini vurgulamak önemlidir. Kademeli kardiyovasküler fitness eğitimi ile fizik tedavi kursu, çocukların ve ergenlerin optimal aktivite rejimini geliştirmelerine yardımcı olabilir. Kanıtlar, bu tür egzersiz yönetiminde özel uzmanlığa sahip klinisyenler tarafından yönlendirildiğinde daha yoğun egzersiz programlarının etkili olduğunu göstermektedir (87).

**Eğitim:** Tanı konulduktan sonra tedavide birincil olarak, hastaya hastalıkla ilgili yanlış beklenti ve bilginin giderilmesi için bilgi verilmeli ve FMS'nin yaşamı tehdit eden bir hastalık olmadığı anlatılmalıdır. Hastanın bilgisi ve kooperasyonu tedaviye yanıtta oldukça önemlidir. Kronik ağrı durumlarında başvuru alan tedavilerin çoğunda ağrı ve diğer semptomların kontrol edilmesinin geliştirilmesini hedefleyen davranışsal eğitim, bilişsel-davranışsal eğitim veya sadece eğitim programları bulunmaktadır (86).

**Tablo 4: FMS'de uygulanan eğitim programları ve içerikleri**

Teorik Bilgi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FMS'nin semptomları hakkında bilgilendirme</li> <li>• Egzersizin ve ağrı ile başa çıkabilme stratejilerinin öneminin anlatılması</li> <li>• Ağrıda etkili olan psikososyal faktörlerden bahsedilmesi</li> <li>• Farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi yaklaşımlarının anlatılması</li> </ul>
Eğitim Toplantıları	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ağrıyla başa çıkma stratejilerinin uygulama teknikleri</li> <li>• Hedef belirleme ve işlerin önem sırasına göre düzenlenmesi</li> <li>• Davranışsal strateji geliştirilmesi</li> </ul>
Pratik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teorik bilgiyi pratikle bütünleştirebilme</li> </ul>
Uygulama	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergonomik şekilde iş yapabilme yeteneğinin kazanılması</li> <li>• Günlük hayattaki sorunlarla başa çıkma becerisinin kazanılması</li> <li>• Progresif kas relaksasyonu, derin nefes egzersizleri gibi rahatlama yöntemleri</li> <li>• Egzersiz uygulamaları ve önemi</li> <li>• Hedef belirlenmesinin öğretilmesi</li> <li>• Ağrı modifiye edici becerilerin geliştirilmesi</li> </ul>

(86)

**Fizik Tedavi Modaliteleri:** FMS'nin akut alevlenme dönemlerinde sıcak uygulama ve kriyoterapi gibi fizik tedavi modalitelerinin uygulanması tavsiye edilmektedir. Yapılan araştırmalarda etkinliklerine dair kanıtlar düşük düzeydedir ve genellikle germe ve kas tonusunun azaltılması için kullanılmaktadırlar. Sıcak, soğuk ve elektroterapi gibi yöntemler ağrının modifiye edilerek hastaların egzersize uyumunu arttırmak için kullanılırlar (4).

**Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT):** BDT, yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Rehberlerin büyük kısmında tedavide ilk seçenek olarak tavsiye edilmektedir (4). BDT prensibine göre negatif duygular, hastanın inanç sistemi tarafından şekillenen düşüncenin fonksiyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır (88).

Bilişsel davranışçı terapi (BDT)'nin multidisipliner tedavi yaklaşımındaki etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, bir grup egzersiz, eğitim programları ve farmakolojik tedavi alırken, diğer bir grup ise bu yöntemlere ek olarak BDT almış, sonuçta BDT'nin multidisipliner tedavinin etkinliğinde kısmen de olsa artış sağladığı belirtilmiştir (89).

### 2.1.5. JUVENİL FİBROMİYALJİ

Juvenil fibromiyalji'nin (JFM) nedeni tam olarak bilinmemektedir. Kriterlerinin Yunus ve Masi tarafından ilk kez 1985'te önerildiği çocukluk çağı fibromiyaljisi, anksiyete veya stres gibi nedenlerle görülebilen ağrı modülasyonunu içerir (90). Genellikle 13-15 yaşlarında başlar ve kızlar daha fazla etkilenir. Genetik yatkınlığın etkisi bilinmemektedir (6). JFM sendromunun doğal seyri hakkında, özellikle de tedavi edilmezse, çok az şey bilinmektedir (74). Fibromiyaljinin de diğer kronik hastalıklar gibi, yaşam kalitesi üzerinde önemli etkileri olabilir (91) ve özellikle bu yaş grubunda uyku bozukluğunun daha sık görüldüğü bildirilmektedir (6).

Yaygın ağrı ve hassas noktalara ek olarak, fibromiyaljinin diğer yaygın özellikleri yorgunluk, baş ağrısı, depresif ruh hali ve rahatsız uykudur. Juvenil fibromiyalji yetişkin fibromiyaljisinden daha az çalışılmış olmasına rağmen, klinik özelliklerin benzer, ancak bazı önemli farklılıklar olduğu açıktır (92,93). Örneğin, fibromiyaljinin ayırt edici özelliği olan yaygın ağrının (%93) yanı sıra, uyku bozukluğu (%96), çocuklarda görülen fibromiyaljide erişkinlere göre oldukça yaygın bir semptomdur. En sık bildirilen bir sonraki semptom baş ağrısı (%71), genel yorgunluk (%62) ve sabah sertliğidir (%53) (94). 10 yaşından önce başlamış hastalığı olan çocuklarda fibromiyaljiyi 10 yaş üstü çocuklarla karşılaştıran bir başka çalışmada klinik özelliklerin benzer olduğu, ancak sertlik, subjektif eklem şişmesi, karın ağrısı ve tekerlekli sandalyede ilk başvuru daha küçük çocuklarda daha sık bulunmuştur. Tanıda semptomların başlaması için geçen ortalama süre, küçük çocuklarda muhtemelen daha az tanıma ve ifade edebilme nedeniyle çok daha uzundu (95).

Fibromiyaljili hastalar, diğer romatolojik hastalıkları olan pediyatrik hastalardan daha fazla ağrı ve yorgunluk, kanserli çocuklara kıyasla da daha fazla yorgunluk bildirmiştir. Bu sonuçlar hastalığın, etkilenen çocuklar üzerindeki önemli etkilerini göstermektedir (74).

Hastalarda psikolojik sıkıntılar çoğu kez tekrar eden bir durumdur (96). Psikolojik değerlendirme ve bilişsel-davranışçı terapi gibi terapiler, ağrı ve disfonksiyon ile çocuğun başa çıkma stratejileri geliştirmesine yardımcı olabilir (97).

Juvenil fibromiyalji, yetişkin fibromiyaljisinden daha iyi bir prognoz taşımaktadır. Yapılan bir çalışmada 30 aylık takip döneminde çocukların %73'ünün artık fibromiyalji kriterlerini karşılamadığı bildirilmektedir (98). Siegel *ve ark.* tarafından yapılan bir başka takip çalışmasında ise (94) fibromiyaljili çocukların çoğunun 2-3 yıllık takipte düzeldiği bildirilmiştir. Primer depresyonun sık görüldüğü fibromiyaljili erişkinlerin aksine ergenlerde depresif ruh halinin birincil depresyondan ziyade reaktif olduğu yani ağrıya ve sakatlığa bağlı görüldüğü bildirilmiştir (98,99).

Prospektif yapılan bazı çalışmalarda ise, çocuk fibromiyaljisi tanısı alan çocukların ve ergenlerin çoğunun erken erişkinlikte semptomlar yaşamaya devam ettiğini göstermektedir. Bir çalışma, çocukluk veya ergenlik çağında çocuk fibromiyaljisi tanısı konan 48 genç yetişkinin yaklaşık yüzde 60'ının ortalama 3,67 yıl sonra yaygın ağrı, zayıf uyku ve yorgunluk yaşamaya devam ettiğini bildirmiştir (100).

Çocuk primer fibromiyaljisinin tedavisine deneyimli bir klinisyen tarafından tanının doğrulanması ile başlanmalıdır. Tanıda ACR kriterleri veya Yunus tarafından önerilen tanı kriterleri kullanılmaktadır (6). Daha sonra hastalığın merkezi duyarlılaşmayla ilgili, kronik fakat genellikle ilerleyici olmayan bir durum olduğu eğitime odaklanarak hasta ve ailesi ile gözden geçirilmelidir. Mevcut başka bozukluklar varsa (örn. Depresyon, huzursuz bacak sendromu, uyku apnesi, kronik baş ağrıları, irritabl bağırsak sendromu veya hipermobilité sendromu gibi kas-iskelet ağrısının diğer nedenleri), bunlar tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir (101).

Juvenil fibromiyaljili hastalarda egzersiz için düşük tolerans göz önüne alındığında, bazı çalışmalar aerobik egzersize başlamadan önce yürüyüş, duruş, güç ve dengeyi iyileştirmek için özel olarak hazırlanmış kuvvet antrenmanı programlarını değerlendirmeye başlamıştır (101).

Hastaya Bilişsel-davranışçı terapi (BDT), ideal olarak ağrı tedavisi konusunda eğitilmiş bir çocuk sağlığı psikoloğu tarafından sağlanır (87). Tedavi, okula dönme, başa çıkma ve problem çözme stratejilerini kolaylaştırma ve ağrı modülasyonunu iyileştirmek için kendi kendini düzenleme tekniklerini öğrenme de dahil olmak üzere daha uyarlanabilir davranış rutinleri oluşturmak için davranışsal müdahaleleri içermelidir.

Rehabilitasyon ve BDT yerine veya bunlara ek olarak farmakoterapi alan juvenil fibromiyaljili hastaların yüzdesi hakkında spesifik veri yoktur. Ne yazık ki, en uygun, kanıta dayalı tedavi olmasa bile, kapsamlı pediatrik ağrı tedavi merkezlerinin eksikliği vardır. Bununla birlikte, yetişkinlerde faydalı etkiler gösteren ajanlar çocuklarda kullanılmıştır fakat; bazen etkili bazen etkisiz olduğu görülmüştür. Depresyon, ağrı, uyku bozukluğu veya diğer ilişkili semptomlar yukarıda tartışılan diğer önlemlerle yeterince tedavi edilmezse ilaçlar kullanılır. Juvenil fibromiyaljili hastalarda en sık kullanılan ilaçlar, semptomların ve hasta/aile tercihine bağlı olarak seçim yapılan bir antiepileptik veya trisiklik antidepressandır (74).

## **2.2.TİP 1 DİYABET**

### **2.2.1.TANIMLAMA**

Diyabetes Mellitus (DM) uzun dönemde ciddi komplikasyonlara yol açan, insülin sekresyonunda veya etkisindeki yetersizlik sonucunda ortaya çıkan, belirgin biyokimyasal özelliği hiperglisemi olan, kronik seyirli endokrin ve metabolik bir hastalıktır (102). Tüm diyabet hastalarının %5-10'unun Tip 1 DM hastası olduğu ifade edilmektedir (12). Amerikan Diyabet Birliği'nin sınıflamasındaki diyabet türlerinin hepsi (Tip 1 DM, Tip 2 DM, monojenik diyabet ve sekonder sebeplere bağlı DM olmak üzere 4 temel grup, gestasyonel DM hariç) çocukluk döneminde de görülmekle birlikte bu dönemdeki diyabet vakalarının %95'inden fazlasını mutlak insülin yetersizliği ile karakterize olan Tip 1 DM oluşturmaktadır (13). Ancak diyabet sınıflandırması hastanın izlem döneminde de değerlendirilmeli, farklı seyir gösterebilen DM'li çocuklarda tiplendirme yapılırken yanlışlıklar olabileceği akılda bulundurulmalıdır (103).

<b>Tablo 5: Çocuk ve Adolesan Yaş Grubunda DM Tiplerinin Özellikleri</b>			
	<b>Tip 1 Diyabet</b>	<b>Tip 2 Diyabet</b>	<b>Monojenik Diyabet</b>
<b>Genetik</b>	Poligenik	Poligenik	Monogenik
<b>Başlangıç Yaşı</b>	6ay- erken yetişkinlik	Sıklıkla Pubertal (veya sonrası)	Sıklıkla postpubertal
<b>Klinik Prezantasyon</b>	Sıklıkla hızlı, akut	Değişken	Değişken
<b>Otoimmünite</b>	(+)	(-)	(-)
<b>Ketozis</b>	Sık	Sık değil	nadir
<b>Obezite</b>	Toplum sıklığında	Sıklıkla	Toplum sıklığında
<b>Akantozisnigrikans</b>	(-)	(+)	(-)
<b>Diyabetlilerde sıklığı</b>	>%90	<%10	%1-4

(15)

Daha önce “juvenil başlangıçlı diyabet” ve “insüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM)” olarak adlandırılan Tip 1 DM’e çocukluk çağında sıklıkla rastlanılmaktadır. İnsülin üretiminde görevli pankreasın, T-hücrelerin aracılık ettiği beta hücrelerinin otoimmün ya da non-otoimmün sebeplerle harabiyeti sonucunda görülebilen insülojeni ve hiperglisemiye sebep olan kronik bir hastalıktır (104,105). Hassas kişilerde T ve B hücreleri aracılığıyla immün sistemin anormal aktive edilmesi sonucunda gelişen bir insulitis tablosudur (106,107). Ancak şimdiye kadar Tip 1 DM gelişiminde dominant veya resesif geçişten bahsedilmemiştir (107).

Diyabetes mellitus çocukluk döneminin en sık görülen kronik hastalıklarından biridir ve son yıllarda diyabetin çocuk ve ergenlerde görülme oranı tüm dünyada artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar hastalığın yaygınlığının ülkemizde de diğer ülkelerde olduğu gibi giderek artmakta olduğunu bildirmektedir (108). Tip 1 DM tanısı konan hastaların  $\frac{3}{4}$ ’ünü 18 yaş altı çocuk ve adolesanlar oluşturmaktadır (104). Dünyada 20 yaş altı 1.106.200 Tip 1 diyabetli olduğu, her yıl 132.600 kişinin yeni tanı aldığı düşünülmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2017 Türkiye raporunda 18 yaş altı Tip 1 DM’li sayısının 25.669 ve insidans hızının ise 10.7/100.000 olduğunu belirtmiştir (109). Hastalığın en sık görüldüğü yaş grubu 7–15 yaş arasındadır ve bu yaşın giderek 5’in altına düştüğü bildirilmektedir (16,110). Beş yaş civarındaki genel prevalansın 1/1430 olduğu saptanırken 16 yaşındaki prevalansın 1/360 olduğu saptanmıştır (16,111).

## 2.2.2.ETİYOPATOGENEZ

Toplumlar arasında ailelerde diyabet öyküsü sıklığı değişiklik göstermekle birlikte yaklaşık 1200 hastanın olduğu bir çalışmada aile öyküsü varlığının; MODY’de %90, Tip 2 DM’de %61 ve Tip 1 DM’de %19 olduğu belirtilmiştir (15). Çocukluk çağında görülen diyabetin açık bir genetik geçişinin olmadığı ifade edilmesine rağmen, Tip 1 DM’de görülen bazı genetik faktörlerin bazı aile üyelerinde daha sık görüldüğü belirlenmiştir (14). Tip 1 DM tanılı bir hastanın birinci dereceden akrabalarında DM gelişme riski 15–20 kat daha yüksektir (107,112). İkizlerde yapılan çalışmalarda genetik ve çevresel etmenlerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (113). Annesinde Tip 1 DM olan çocuklarda diyabet görülme riski %2 olarak bildirilirken babasında diyabet olan çocuklarda görülme riski %7 olarak ifade edilmektedir (107,114).

**Tablo 6: Aile üyelerinde Tip 1 DM varlığı ve riski ilişkisi**

Ailede Diyabetli Birey	Tip 1 DM Riski
Ailede diyabet öyküsü yok	%0,4
Anne Tip 1 DM	%2-4
Baba Tip 1 DM	%5-8
Anne ve baba Tip 1 DM	%30
Tip 1 DM kardeş	%5
Tip 1 DM ikiz eşi (Dizigotik)	%6-10
Tip 1 DM ikiz eşi (Monozigotik)	%30-50

(115)

Tip 1 DM’li kişilerin %80-90’ında DM otoantikörleri pozitifdir ve bu grup Tip 1aDM, antikor negatif olan grup ise Tip 1bDM olarak adlandırılmaktadır. Otoantikor pozitifliğinin zaman geçtikçe azalabildiği, Tip 1bDM tanılı hastaların da ilerleyen zamanlarda antikorlarında pozitifleşme (IAA hariç) olduğu bildirilmektedir. Özellikle Anti-GAD olmak üzere %1 düzeylerinde otoantikor pozitifliği sağlıklı popülasyonda da görülebileceği için Tip 1 DM tanısında spesifite ve sensitivitenin artması adına daha çok antikor bakılması önerilmektedir. En az iki pozitifliğin tanı için yeterli olabileceği bildirilmektedir. Otoantikor düzeylerinin tanıdan itibaren sürenin ilerlemesiyle negatifleşmekle birlikte anti-GAD ve IA2’nin, ICA’ya göre daha uzun süre (11 yıla kadar) pozitif kaldığını belirten araştırmalar da vardır. IAA

düzeylerinin mutlaka insülin başlanmadan önce bakılması gerekmektedir. Ancak IAA pozitifliğinin insülin tedavisi alan bir hastada tanı için bir önemi yoktur (15).

<b>Otoantikör</b>	<b>Tanı anında görülme sıklığı (%)</b>
Anti-islet (adacık) hücresi antikoru (ICA)	70-80
Anti-Insulin antikoru (IAA)	40-50
Antiglutamik asid dekarboksilaz antikoru (Anti-GAD)	70
İnsülinoma-2 ilişkili antikör (IA-2)	50-60
Adacık hücre çinko taşıyıcısına karşı antikör (ZnT8)	60-80

(115)

Tip 1 DM’de genetik yatkınlıktan ve koruyuculuktan sorumlu HLA (human leukocyte antigen) genleri, 6p21 kromozomda yer alan major histokompatibilite kompleksine (MHC) lokalize bölgelerdir (16,107,116). Bu bölgeler tip 1 DM gelişimindeki yatkınlığın %45-60’ından sorumlu tutulmaktadır (107,117). Bu genlerin Tip 1 DM gelişim patogenezindeki fonksiyonları tam olarak anlaşılammıştır. Tip 1 DM gelişiminde HLA genlerinin önemli işlevleri olduğu kadar DM’den koruyucu işlevleri de vardır. HLA-DR2 geninin koruyucu özelliği mevcut iken HLADR3/DR4 pozitifliğinin Tip 1 DM gelişimini tetikleyici olabileceği iddia edilmektedir (107,113).

Tip 1 DM hastalarında otoimmün süreç dört aşamada gerçekleşmektedir;

- 1- çevresel etmenlere maruz kalınması,
- 2- T hücrelerinin uyarılması,
- 3- T hücrelerinin farklılaşması,
- 4- Beta hücrelerinin harabiyeti (16).

Normal bir metabolik kontrol için açlık ve tokluk dönemlerinde normal insülin salınım paterni görülmesi gerekmektedir. Tip 1 DM, mutlak insülin eksikliği ile karakterize “insüline bağımlı diyabet mellitus” olarak da tanımlanmaktadır. Tip 1 DM’de pankreasın  $\beta$  hücrelerinin otoimmün hasarı sonucunda insülin üretiminde süregelen, yavaş progresyonlu kaybına bağlı olarak insülin sekresyonu azalmaktadır. Fakat, hücresele immün cevabın tip 1 DM gelişmesindeki görevi halen tartışmalıdır (115).

İnsülin sekresyonundaki azalma, otoimmün nedenlerle görülen Tip 1 DM'de iki mekanizma ile olmaktadır. İlki pankreasın beta hücrelerinin harabiyeti iken diğeri ortamdaki sitokinlerin pankreasın beta hücrelerinden insülin sekresyonunu azaltmalarıdır (16).

Pankreasta mevcut bulunan adacık hücrelerinin %80-90'nın haraplanmasıyla diyabetin klinik semptomları görülmektedir (16,118). Hiperglisemi, yağ ve kas dokularının glukozun hücre içine alamaması, enerjiye dönüştürememesi veya depolayamaması sonucu gelişmektedir. Genetik yatkınlığı olan kişilerde, çevresel faktörlerin genetik faktörlerle etkileşim göstermesiyle tetiklenme sonucunda görülür. Ancak hastalığın tek bir etkenle veya fizyopatolojik mekanizmalarla açıklanması zordur. Ayrıca DM'ye yatkın olan kişilerde otoimmün hasarın başlangıcından, aşikâr diyabetin görülmesine kadar geçen vakit uzun süreler alabilir (16,107,115,119).

İnsulopeni gelişen hastalarda karaciğerde glikojenolizis ve glikoneojenezis artar ve AKŞ'nin yükselmesine neden olmaktadır (12,120). Hiperglisemi renal sınırı (>180 mg/dl) aştığında glukozüri görülür, osmotik diürez etkisiyle de dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği oluşmaktadır (107). Dehidratasyonun artmasıyla ve elektrolit dengesizliğinin ilerlemesiyle fizyolojik stres meydana gelir ve insülin antagonisti olan (glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin) hormonların artmasına ve metabolik dekompanzasyonun daha da zorlaşmasına sebep olmaktadır. İnsülin karşıtı hormonların artmasıyla lipid sentezi azalır ve lipoliz hızlanarak serum total lipid, kolesterol, trigliserid ve serbest yağ asitlerinde artışa neden olurlar. İnsülin eksikliği ve glukagonun artışının etkileri sonucunda serbest yağ asitleri artar, periferik glukoz kullanılamaz ve keton üretimi artar. Oluşan keton ürünleri periferik kullanım kapasitesi ve renal atılma kapasitesini aşınca ketoasidoza sebep olmaktadır (120).

Çevresel faktörler tip 1 DM patogenezinde önemli rolü olan otoimmünitenin başlamasında, süpresyonunda veya immünitenin progresyonundaki değişimlere etki etmektedirler (107,121). Muhtemel çevresel etmenlerden en önemlileri; hijyen, diyet ve toksinlerdir. Genetik yatkınlığı olan kişilerde tip 1 DM gelişmesi çevresel faktörlere maruz kalma sıklığına ve süresine bağlıdır (118).

Tip 1 DM çevresel ve ırksal faktörlerden etkilendiği gibi mevsimsel faktörlerden de etkilenmektedir. Dünyanın, güney ve kuzey yarım küresindeki ülkelerde sonbahar ve kış

aylarında tip 1 DM epidemisi sıklığının arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, mevsimsel faktörler özellikle adolesan yaş grubunda tip 1 DM gelişimi için önemli bir etken olduğu belirlenmiştir (16).

Yaşamın ilk yıllarında çoklu enfeksiyon geçirme sıklığının DM riskini azalttığı ifade edilirken, perinatal enfeksiyonların sıklığı artırdığı belirtilmektedir (16,122,123). Günümüzde yapılan çalışmalarda DM ile viral enfeksiyon ilişkisi için en çok bilinen hastalık konjenital rubella enfeksiyonudur. Bu hastalarda tip 1 DM görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (107,119,121). Enterovirüs ailesinden Coxsackie B3 ve Coxsackie B4'ün, CMV, Rubella ve Kabakulak virüslerinin pankreasın beta hücrelerinde enfeksiyona sebep oldukları bilinse de bu enfeksiyonların tip 1 DM gelişmesindeki etiyolojik rolü açıklanamamıştır (16,122).

#### **2.2.4. KLİNİK BULGULAR**

Başlıca belirtileri; poliüri (aşırı idrara çıkma), polidipsi (aşırı su içme), noktüri (gece aşırı idrara çıkma), çok yemek yemeye rağmen kilo kaybı, ağız kuruluğu, halsizlik, yorgunluk, deri, idrar yolu enfeksiyonları, vulvovajinit, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma, kaşıntı, ciltte kuruma ve bulanık görmedir (17).

Çocukluk dönemi diyabetinin klinik gidişi prediyabet, diyabetin ortaya çıkışı, kısmi remisyon (balayı) ve total diyabet evresi olarak 4 evrede sınıflandırılmaktadır (107). Çocukluk yaş grubunda diyabet tanısı, semptomların akut başlaması nedeniyle kolaylıkla konabilmektedir. Ancak bazen başlangıç bulguları hafif olup aile tarafından fark edilmeyebilir. Çocuk ve adolesan yaş grubunda DM'nin en sık başvuru şikayetleri poliüri, polidipsi, halsizlik, kilo kaybı ve yorgunluktur (110). DM'nin diğer bir klasik semptomu olan polifajiyle, çocukluk çağında ketozisin anoreksik etkisi nedeniyle sıklıkla rastlanmaktadır (121). DM tanısı almış hastalarda, ana kalori kaynağı olan glukozun büyük bir çoğunluğu idrar yolu ile kaybedilmesi sonucunda ve lipolizin artmasına bağlı olarak subkutan yağ dokusunda azalma görülmekte ve kilo kaybına neden olmaktadır. (16,107).

## 2.2.5.TANI

Çocuk ve adolesanlar yaş grubunda diyabet tanısı kan şekeri ölçümleri ve klinik bulgularla konur. Poliüri, polidipsi, noktüri, enuresis, çok yemesine rağmen kilo kaybı gibi hiperglisemi semptomları olan kişiler için glukometre ile kan şekeri ölçümü yapılması pratik bir uygulamadır ancak DM tanısı konulabilmesi için laboratuvarında venöz kanda glukoz düzeylerinin ölçülmesi gerekmektedir (15). Ölçümlere göre;

- Rastgele bakılan kan glukozu 200 mg/dl ve üstü bulunması ayrıca hipergliseminin klasik bulgularının bulunması tanı koydurur.

Ayrıca klinik bulguları olmayan kişilerde DM tanısı konulurken aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin olması gerekmektedir (12,15):

- Açlık kan şekeri  $\geq 126$  mg/dl olarak bulunması veya
- Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dl olarak bulunması (1,75 gr/kg max 75gr glukoz yüklenmeli) veya
- HbA1c  $\geq 6,5$  saptanması.

Tip 1DM ve Tip 2 DM Ayırıcı Tanısı (15):

Diyabet tanısı alan bir çocukta aşağıdaki durumlar varlığında Tip 2 DM tanısı düşünülmelidir:

1. BKİ >85.persantil
2. Tanı yaşı >10 yaş (genellikle puberte sonrası)
3. Ailede Tip2 DM öyküsünün sık olması
4. Akantozis nigrikans görülmesi
5. İnsülin direnci semptomlarının bulunması (dislipidemi, hipertansiyon, hepatosteatoz)
6. Otoantikör (-)'liği (2 veya daha çok bakılan sonuçlarına göre)
7. Yüksek C-peptid düzeyleri bulunması

Obezite prevalansının artmasıyla birlikte Tip 1 DM'li çocuklarda tanı sırasında BKİ >85.persantil olabilmekte, kısmi insülin direnci de görülebilmektedir. Bu çocuklarda diyabet otoantikörlerinin pozitif saptanması ve balayı dönemi sonrası insülin gereksinimlerinin yüksek olması tanıyı destekleyen durumlardır (15).

Hiperglisemi semptomları yokluğunda diyabet tanısı aynı testin ertesi gün tekrarı ile doğrulanmalıdır. İki test (örn: açlık plazma glukozu ve HbA1c) birlikte yapılabilir ve sonuçları diyabet tanısı ile uyumlu ise ek tetkik yapılmasına gerek yoktur (15).

Tip 1 DM mutlak insülin yetmezliğine neden olan pankreatik beta hücrelerinin hasarı ile karakterizedir. Genellikle otoimmün hasar söz konusudur (Tip 1aDM). Tanıda serum sıvısında adacık hücre antikoru (ICA) veya diğer (anti glutamik asit dekarboksilaz- GAD65, insülin ve tirozin fosfataz, insülinoma ilişkili protein 2 -IA-2, çinko transporter-ZnT8) antikörlerin ölçülmesi faydalı olabilir. Pozitif sonuç elde edilmesi immün aracılı ya da Tip 1aDM'yi göstermektedir. (124). Ancak otoantikor yokluğunda Tip 1 DM dışlanmaz. Mutlak insülin eksikliği olan bazı hastalarda otoimmünite ya da diğer beta hücre defektleri bulunmaz, bunlar idiyopatik veya tip1bDM olarak adlandırılmaktadır (125).

Bu gibi belirtiler yaşayan kişilere yapılacak olan kan tetkiklerinde açlık ve tokluk kan glukozu ölçülmektedir. Tip 1DM'de hem açlık hem de tokluk kan glukozu normal değerlerin üzerinde saptanmaktadır. Kan glukoz düzeyi açlık  $\geq 126$  mg/dL, tokluk  $\geq 200$  mg/dL üzeri olduğunda diyabet teşhisi konulmaktadır (17).

Ayrıca yapılacak olan kan testleri arasında tüm diyabet türlerinde olduğu gibi Tip 1 DM tanısında en önemli gösterge glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyidir (12). DM'nin tanısında kan glukoz düzeyinin yüksek olmasının yanı sıra HbA1c değerlerindeki değişim referans alınmaktadır. Ölçümden önceki ortalama 3 aylık glukoz kontrolünü yansıtmakta olan HbA1c ölçümü için aç veya tok olması gerekmemektedir (126).

Tip 1 DM'li hastalar Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, Çölyak hastalığı, vitiligo, otoimmün hepatit, myastenia gravis ve pernisiyöz anemi gibi ototimmün bozukluklara sağlıklı bireylere oranla daha yatkındırlar (125).

## **2.2.6.KOMPLİKASYONLAR**

Kanda glukoz düzeylerinin uzun süre olarak yüksek (hiperglisemi) seyretmesi, diyabetik problemlere yol açar. DM'nin uzun dönem klinik izleminde metabolik kontrolün sağlanamamasıyla mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar görülmektedir. Ancak makrovasküler komplikasyonlar çocuk yaş grubunda özellikle de 30 yaş altında nadir

görülmektedir (127). Altta yatan otoimmün disregülasyon, tedavi rejimi ve hipergliseminin süresi, endokrin (otoimmün tiroidit ve adrenalitis) ve endokrin dışı (eklem hareket kısıtlılık sendromu, pubertal gecikme, boy kısalığı, hepatomegali, cilt komplikasyonları vb.) patolojilerin görülme sıklığını artırmaktadır (118,121). Kronik komplikasyonların görülmesinde en önemli etken metabolik kontrolün optimal düzeyde sağlanamamasıdır (12).

Tip 1 DM'de uzun dönemde meydana gelebilen mikrovasküler komplikasyonlar; retinopati, nefropati ve nöropatidir (121,128). Prepubertal evrede, özellikle de 12 yaştan küçüklerde görülme sıklığı düşük olmasına karşın, puberte evresinden sonra ve tanı konulmasından itibaren 5 yıl sonraki dönemde metabolik kontrolün sağlanmasıyla ilgili olarak mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığının artış gösterdiği belirtilmektedir. Mikrovasküler komplikasyonların önlenmesinde en önemli rol glisemik kontrolün sağlanması olmasına karşın, DM'nin süresi, yaş, aile öyküsü, sigara, dislipidemi ve hipertansiyon da diğer önemli faktörlerdendir (128).

Çocuk ve adolesan yaş grubundaki Tip 1 DM'li hastalarda sık görülen mikrovasküler komplikasyonlardan biri diyabetik retinopatidir (127). Metabolik kontrolün sağlanmasıyla birlikte, retinopatinin başlaması geciktirilmekte veya başlamış olan retinopatinin ilerlemesi durdurulmaktadır (118). Oftalmologlar tarafından konulan diyabetik retinopati tanısı için, pupillerin dilate edilmesi sonrasında fundoskopik muayene yapılır. Retinopati, proliferatif veya proliferatif olmayan (pamuk atılmış görüntüsü, yumuşak veya sert eksüda) karakterde olabilir. Proliferatif retinopati görülen hastalarda görme kaybı riski daha yüksektir (129).

Diyabetik nöropatinin çocukluk ve adolesan yaşlarda görülmesi nadir bir durumdur. Bu yaş grubundaki metabolik kontrolü kötü olan hastalarda bulgular daha çok genç erişkin dönemde görülmektedir. Çoğunlukla da distal aksonal polinöropatiye bağlı semptomlar gözlemlenmektedir. Yavaş ve ilerleyici bir durumdur. Miyelinize ve non-miyelinize küçük ve büyük sinir fibrilleri bu durumdan etkilenir. Duyusal hasarla ilgili bulgular motor bulgulardan daha belirgindir. Bu hastalarda eldiven-çorap tarzı duyu kaybı ön plandadır ve semptomlar geceleri daha belirgin olur. Önemli klinik bulgular; ağrı (derin veya yüzeysel),sızı, yanma, uyuşma, karıncalanma, kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinde azalma ve atrofidir (130).

Adolesan hastalarda tanı anından yaklaşık 2 yıl sonra, prepubertal hastalarda ise tanıdan 5 yıl sonra diyabetik nefropati açısından tarama yapılması tavsiye edilmektedir. Gelişebilecek

nefropatinin en erken klinik bulgusu mikroalbuminüri görülmesidir. Mikroalbuminüri; hiperglisemi, ateşli hastalıklar veya egzersizden etkilenebildiği için 3-6 aylık sürede en az 2-3 kere pozitiflik saptanmalıdır. 24 saatlik idrarda  $\geq 30$  mg/gün ( $\geq 20$  µg/dakika) albumin saptanmasına mikroalbuminüri,  $\geq 300$  mg/gün ( $\geq 200$  ug/dakika) olarak saptanmasına ise makroalbuminüri (klinik albuminüri) denilmektedir (128).

Lipoatrofi; insülinin enjekte edildiği bölgelerde görülebilen cilt altı yağ dokusunun kaybedilmesi ile tanımlanan bir lezyondur. Hastaların yaklaşık olarak %3'ünde görülebilmektedir. Aynı bölgeye tekrar tekrar insülin enjekte edilmesi ve uzun süre aynı iğne ucunun kullanılması sonucu gelişebilmektedir. Enjeksiyon bölgelerinde tekrarlanan travmalarına sekonder gelişebilen ve cilt altı yağ dokusunun hipertrofisi ile tanımlanan lokalize reaksiyon ise lipohipertrofilerdir. Enjekte edilen bölgelerde yeterli rotasyon yapılmaması sonucunda görülür. Aynı bölgeye enjeksiyon uygulanması sonucunda büyüme faktörleri serbest kalarak, dokuda sertleşmeye neden olabilmektedir (121).

## **2.2.7.TEDAVİ**

Çocuk ve adölesan yaşlarda görülebilen DM'nin oluşum mekanizması, tedavi yaklaşımı ve izlem kriterleri erişkin yaşlardaki diyabetten farklılıklar gösterebilmektedir (131,132). Semptomlar, immünolojik bozuklukların ortaya çıkışından aylar hatta yıllar sürebilen bir prodromal dönemi takip eden süreçte ortaya çıkabilmektedir. (107,119). Diyabet sürekli izlem gerektiren kronik bir hastalıktır ve başarılı bir şekilde yönetilebilmesi için eğitim kilit rol oynamaktadır (133).

Tip 1 DM'de mutlak insülin eksikliği olduğu için tedavinin temelinde eksojen olarak verilen insülinle bu eksikliğin yerine getirilmesi vardır. Dış kaynaklı insülin enjeksiyonunun yapılmaya başlanmasıyla mortal seyreden hastalıklar arasında kabul edilen Tip 1 DM kronik hastalıklar grubuna alınmıştır (17). Bu kronik hastalığı yönetmek için hedef; hiperglisemi, hipoglisemi, nokturnal (gece) hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz gibi akut komplikasyonlardan korunarak kronik komplikasyonları geciktirmek veya önlemektir (134).

Tip 1 DM Tedavi Hedefleri (135)

- Glukoz seviyesinin regülasyonunu sağlamak,

- Akut ve kronik komplikasyonları önleyebilmek ve varolan kronik komplikasyonların ilerlemesini durdurabilmek,
- Büyüme ve gelişmenin fizyolojik sınırlar içerisinde olmasını sağlamak,
- Gebelikte gelişebilecek anne ve fetus ile ilgili komplikasyonların önüne geçmek,
- Enfeksiyon geçirme sıklığını ve hastalığın şiddetini azaltmak,
- Hastanın hayat kalitesini artırmak amaçlanmaktadır.

Bu hedeflere ulaşabilmek için; T1 DM hastalarının glisemik kontrollerinin sağlanmasında temel kural: İnsülin, beslenme ve fiziksel aktivite arasında bir dengenin kurulmasıdır (14).

#### Tip 1 DM'de Hasta Takip Kriterleri (135)

- Hastanın en az 1-3 ay sürelerle takibi yapılmalıdır.
- Günlük sorunlar iletişime geçilerek en kısa sürede çözüme kavuşturulmalıdır.
- Hipoglisemi atakları açısından hastanın dikkatle izlemi yapılmalıdır.
- HbA1c 3 aylık kontrollerle bakılmalıdır ve kişisel değişiklik grafikleri hazırlatılmalıdır.
- Tıbbi beslenme tedavisi (TBT), karbonhidrat sayımı, egzersiz süresi ve sayısı her randevuda kontrol edilmelidir.
- Yılda bir TSH kontrolü yapılmalıdır.

#### Tip 1 DM'ta İnsülin Tedavi İlkeleri (135)

- Bazal insülinler açlık; bolus insülinler ise tokluk kan şekerini kontrol eder. Bu sebeple öğün öncesinde açlık kan glukozu (AKŞ) yüksek gelirse bazal; öğün sonrasında tokluk kan glukozu (TKŞ) yüksek gelirse, bolus insülin dozunda ayarlama yapılmalıdır.
- Bir öğünde bolus insülin değişimi yapılacaksa genellikle en çok 2 ünite artış veya azalış yapılacak şekilde olmalıdır. Özel durumlarda (akut hiperglisemi vb.) gerekli değişimler yapılabilir.
- Kan glukoz sonuçlarına göre insülin doz ayarı en az üç günlük takip sonrası yapılmalıdır.
- Yüksek kan glikoz değerleri olan hastaların öncesinde hipoglisemileri olup olmadığı da araştırılmalıdır.
- AKŞ'si 80 mg/dl'nin altında olan hastalarda bolus insülin dozu azaltılarak uygulanmalıdır.

Regülasyonun sağlanmasından sonraki 2-4 hafta içerisinde insülin dozunda azalma yapılması gerekeceği unutulmamalıdır. Yeni tanı alan Tip 1 DM'lilerde bu döneme balayı dönemi denilmektedir ve bu dönemde insülin ihtiyacı azalır da insülin tedavisi bırakılmamalıdır (135).

### **2.3.FİBROMİYALJİ SENDROMU VE TİP 1 DİYABET**

Juvenil fibromiyalji (JFM), yaygın kas-iskelet ağrısı ve fiziksel işlev bozukluğu ile ilişkili kronik bir durumdur (136). Ayrıca çeşitli romatizmal ve bulaşıcı hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (137). Bu hastalığın etiyolojisi ve patogenezi bilinmemektedir ve hiçbir faktör JFM'nin tüm semptomlarına neden olmaz (138). Metabolik etiyoloji açısından, JFM'li hastaların sıklıkla aşırı kilolu veya obez olduğu söylenebilir ayrıca DM ve metabolik sendromla ilişkisinden söz edilebilir (18).

Patogenez tam olarak anlaşılmamasına rağmen, kas-iskelet sistemi sorunları DM hastalarında da yaygındır (19). Metabolik bir hastalık olan DM bağ dokusunu çeşitli şekillerde etkiler. DM'li hastalarda diyabetik osteoartropati, osteoporoz, nöropatik eklemler, Dupuytren kontraktürü, omuz periartriti ve hiperostoz ve kalsifik periartrit dahil birçok romatizmal hastalık tanımlanmıştır. FM de bu kas-iskelet sistemi problemlerinden biridir (139–141). Ayrıca diyabetik hastalarda ve diyabet kontrolü zayıf olan hastalarda daha yaygın fibromiyalji bildirilmektedir (20).

Diyabetes mellitus ve kronik ağrı, ortak biyolojik faktörlere sahip olabilir; yüksek bradikinin ve interlökin-6 seviyeleri ve ayrıca kinin reseptörlerinin artışı [B1 veya B2 reseptörleri], B1 ve B2 reseptörleri aracılığıyla etki gösteren sitokinler FM ve DM patogenezinde rol almaktadır (142).

Yanmaz ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada DM ve fibromiyalji sendromu tanımlı hastalarda semptomlar tablo 8'de karşılaştırılmıştır (19).

**Tablo 8: DM ve Fibromiyaljili Hastaların Karşılaştırılması**

SEMPTOMLAR	%
Kronik yaygın ağrı	17/100
Uyku bozukluğu	16/94
Yorgunluk	16/94
Baş ağrısı	15/88
Sabah sertliği	13/76.5
Şişmiş parmaklar	11/65
Uriner urgency	9/53
Parestezi	10/83
İrritabl bağırsak	12/71
Raynaud fenomeni	6/35.3

Birçok çalışmada DM'li hastalarda fibromiyalji sendromu prevalansı tahmin edilmeye çalışılmıştır. Tishler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DM hastalarının %17'sinde ve sağlıklı olanların sadece %2'sinde FMS teşhis edilmiştir (20). Diğer araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda da hastaların %18'inde Tip 2 DM ile FMS saptanmıştır (19). Bununla birlikte, çocuklarda JFM ve Tip 1 DM arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş fakat doğrulamak adına daha fazla gözlem yapılmalıdır (143).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 11 Mayıs-11 Haziran 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Hastalıkları Endokrin Polikliniğinde takip edilen Tip 1 DM tanılı 69 olgu ve kontrol grubu olarak büyüme takibine gelen 69 sağlıklı çocuk ile gerçekleştirildi.

Olgu grubunun yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, puberte durumu, Tip 1 DM tanı alma yaşı, psikiyatrik bozukluk, son 3 ayda ağır egzersiz veya travma, ailede psikiyatrik romatolojik hastalık veya kas ağrısı, akraba evliliği sorgulandı ve ACR 2010 fibromiyalji tanı kriterlerine göre fibromiyalji tanısı konanlar çocuk romatoloji polikliniğine yönlendirildi. Poliklinik kontrolü sırasında Tip 1 DM tanılı olguların son bir yıldır HbA1c, hemogram, sedim, CRP, sT4, TSH verileri hastanın retrospektif olarak hasta dosyalarından taranarak olgu formuna kaydedildi.

Kontrol grubu için yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, puberte durumu, psikiyatrik bozukluk, son 3 ayda ağır egzersiz veya travma, ailede psikiyatrik romatolojik hastalık veya kas ağrısı, akraba evliliği sorgulandı ve ACR 2010 fibromiyalji tanı kriterlerine göre fibromiyalji tanısı konan hastalarda çocuk romatoloji polikliniğine yönlendirildi.

Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) 2010 kriterleri:

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

Yaygın ağrı indeksi (Wide spread pain index-WPI):

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

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

Semptom şiddeti ölçeği (Symptom severity scale-SSS):

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

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

0-hiç sorun olmadı

1-hafif derecede sorun, genellikle hafif veya aralıklı

2-orta önemli derecede sorun, sıklıkla mevcut ve/veya orta derecede

3-ciddi yaygın, sürekli, yaşamımı etkileyecek derecede bir sorun

Hastanın son 6 ay içinde aşağıdakilerden kaç tane vardı?

- Karnın alt tarafında ağrı kramp
- Depresyon
- Baş ağrısı

Semptom şiddeti (SS) ölçeği skoru, 3 semptomun (yorgunluk, yenilenmemiş uyanma, bilişsel semptomlar) şiddetinin ve mevcut maddeli semptomların sayısının toplamıdır. Nihai puan 0 ile 12 arasındadır.

Dahil Edilme Kriterleri:

Çalışma grubu:

- Tip 1 diyabetes mellitus tanısı olan kan glukoz düzeyleri 80-200 mg/dl arasında olan olgular (otoantikörlerinin pozitif olması),
- Bir yıllık HbA1c değerleri 6.5-7.5 arasında olması
- Ek hastalığı olmaması
- Çalışma için aile rızası alınmış ve aile onam belgesi imzalatılmış olması.
- Son 1 yılda düzenli kontrollere gelmesi,
- olguların 11-18 yaş arası olması olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubu:

- Sağlıklı 11-18 yaş arası olması,
- Çalışma için aile rızası alınmış ve aile onam belgesi imzalatılmış olması.
- Ek hastalığı olmaması
- Sağlam ocuk polikliniğine büyüme izlemine gelen sağlıklı ocuklar

Hariç Tutulma Kriterleri:

Çalışma grubu:

- 11 yaş altı, 18 yaş üstü olanlar
- Kontrollere düzenli gelmeyenler
- Rızası alınmamış olanlar
- Ek hastalığı olanlar (lyak, otoimmün hastalık vs.)

Kontrol grubu:

- 11 yaş altı, 18 yaş üstü olmak
- Rızası olmayanlar,
- Kronik hastalığı olanlar, akut enfeksiyonu olanlar, otoimmün hastalığı olanlar

### **İstatiksel Analiz:**

Çalışmamızın verileri SPSS 22.0 paket istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Hasta grubunda her iki kontrolde ölçülen değerlerin arasındaki farklılıklar “student T test” kullanılarak karşılaştırılacaktır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanılacaktır. İstatistiksel olarak  $p > 0,05$  anlamsız,  $p < 0.05$  değerini anlamı kabul edilecektir.

## 4.BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 11 ile 18 yaşları arasında değişen 78'i (%56,5) kız, 60'ı (%43,4) erkek toplam 138 kişi dahil edildi. Olgu ve kontrol gruplarını yaş ortalamaları  $14,1\pm 1,9$  (minimum 11, maksimum 18) olarak saptanmıştır.

Olgu grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş, tartı, tartı sds, boy, boy sds, vücut kitle indeksi (VKİ), VKİ sds değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Olgu ve kontrol gruplarının toplam yaş ve fiziksel özelliklerin ortalama ve medyan değerleri Tablo 9'de verilmiştir.

**Tablo 9. Olgu ve kontrol gruplarının yaş ve fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması**

	Sağlıklı		Tip 1 diyabetli		Toplam		P
	ort±ss	medyan	ort±ss	medyan	ort±ss	(Min-Max)	
<b>Yaş</b>	14,0±1,7	14.2	14,1±2,0	14.3	14,1±1,9	(10,2-18)	0,706
<b>Tartı</b>	55,2±13,8	52.0	51,4±15,0	51.0	53,3±14,4	(22-92)	0,138
<b>Tartı sds</b>	1,04±0,6	0.9	1,0±0,9	0.8	1,0±0,8	(0-3,97)	0,460
<b>Boy</b>	160,4±10,5	160.0	157,1±13,2	159.00	158,8±12,0	(124-186)	0,140
<b>Boy sds</b>	0,89±0,1	0.8	0,9±1,0	0.7	0,9±0,8	(0,05-6,14)	0,341
<b>VKİ</b>	21,23±3,8	20.5	20,3±4,0	20.0	20,8±3,9	(10,9-32)	0,154
<b>VKİ sds</b>	1,06±0,64	1.0	1,0±0,8	0.9	1,0±0,7	(0,02-4,16)	0,464

\*Mann Whitney U

Olgu ve kontrol gruplarının 1'inin (%0,7) prepubertal, 137'sinin (%99,3) pubertal olduğu saptanmıştır. 6'sının (%4,3) son bir yılda psikiyatriste gittiği, 5'inin (%3,6) psikiyatrik ilaç kullandığı, 12'sinin (%8,7) ailesinde psikiyatrik öyküsü olduğu, 11'inin (%8,0) ailede romatizmal hastalık öyküsü olduğu, 7'sinin (%5,1) ailesinde kas ağrısı öyküsü olduğu, 27'sinin (%19,6) anne babasının akraba olduğu saptanmıştır.

Olgu ve kontrol grupları cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Olgu ve kontrol grupları arasında puberte, tıbbi öykü (son bir yılda psikiyatriye gitme, psikiyatrik ilaç kullanımı, son üç ayda ağır egzersiz ya da travma),

ailede hastalık öyküsü (psikiyatrik hastalık, romatizmal hastalık, kas ağrısı) ve akraba evliliği oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 10).

**Tablo 10. Olgu ve kontrol gruplarının cinsiyet, tıbbi ve aile öykülerinin karşılaştırılması**

			Sağlıklı n(%)	Tip 1 diyabetli n(%)	x <sup>2</sup>	p
<b>Cinsiyet</b>	Kız		39(50,0)	39(50,0)	0,002	0,999
	Erkek		30(50,0)	30(50,0)		
<b>Puberte</b>	Pubertal		69(100)	68(98,55)	-	0,500*
	Prepubertal		0(0)	1(1,45)		
<b>Tıbbi öykü</b>	<b>Son 1 yılda psikiyatriye gitme</b>	Var	3(4,35)	3(4,35)	-	0,660*
		Yok	66(95,65)	66(95,65)		
	<b>Psikiyatrik ilaç kullanımı</b>	Var	3(4,35)	2(2,9)	-	0,500*
		Yok	66(95,65)	67(97,1)		
	<b>Son 3 ayda ağır egzersiz veya travma</b>	Var	0(0)	0(0)	-	-
		Yok	69(100)	69(100)		
<b>Ailede hastalık öyküsü</b>	<b>Psikiyatrik</b>	Var	6(8,7)	6(8,7)	-	0,618*
		Yok	63(91,3)	63(91,3)		
	<b>Romatizmal</b>	Var	5(7,25)	6(8,7)	0,099	0,500**
		Yok	64(92,75)	63(91,3)		
	<b>Kas ağrısı</b>	Var	4(5,8)	3(4,35)	-	0,500*
		Yok	65(94,2)	66(95,65)		
<b>Akraba evliliği</b>	Var		12(17,39)	15(21,74)	0,414	0,520**
	Yok		57(82,61)	54(78,26)		

\* Fisher's Exact Test, \*\*Ki kare testi

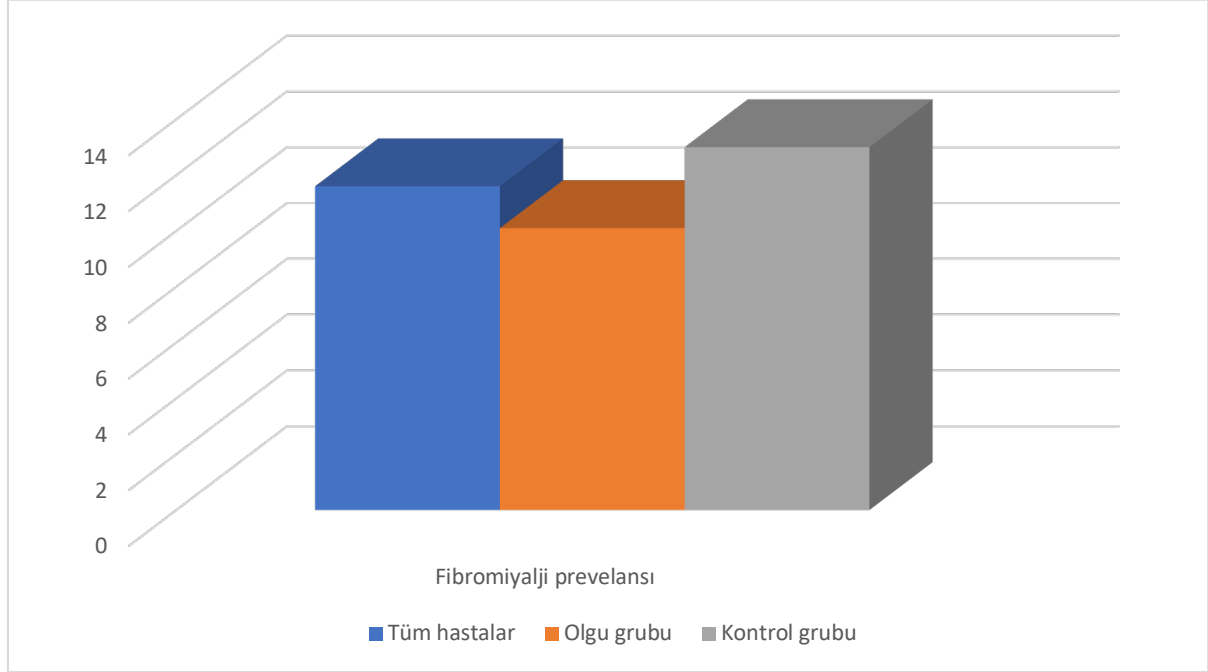
Olgu ve kontrol grupları fibromiyalji tanı oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 11).

**Tablo 11. Olgu ve kontrol gruplarının fibromiyalji sıklıklarının karşılaştırılması**

		Sağlıklı n(%)	Tip 1 diyabetli n(%)	x <sup>2</sup>	p
<b>Fibromiyalji</b>	Var	9(13,04)	7(10,14)	0,238	0,596
	Yok	60(86,96)	62(89,86)		

\*Ki kare

Çalışmamıza dahil edilen olgu ve kontrol grubu ACR 2010 kriterlerine göre değerlendirildiğinde 16 (%11,6) kişinin fibromiyaljisi olduğu saptanmıştır. Olgu grubu incelendiğinde 7'sinde (%10,1), kontrol grubunun 9'unda (%13) fibromiyaljisi olduğu saptanmıştır (Şekil 1).



**Şekil 1. Fibromiyalji tanı oranları**

Tip 1 diyabet tanılı olgu grubu hastaların tanı yaşı, HbA1c, lökosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, MCV, CRP, eritrosit sedimentasyon, T<sub>4</sub>, TSH değerleri ortalama, medyan, minimum ve maksimum değerleri tablo 12’te verilmiştir.

**Tablo 12. Olgu grubu hastaların laboratuvar değerlerinin dağılımı**

	Ortalama±standart sapma	Medyan	(Minimum-Maksimum)
<b>Tanı yaşı</b>	11,01±2,48	10.80	(2,5-16,5)
<b>HbA1c</b>	7,26±0,22	7.30	(6,8-7,5)
<b>WBC</b>	7,41±2,28	7.10	(3,2-21)
<b>HbG</b>	13,51±1,22	13.40	(7,6-15,9)
<b>HTC</b>	40,71±3,26	40.70	(27,7-46)
<b>MCV</b>	82,76±4,92	84.00	(61,3-93,2)
<b>PLT</b>	275,91±52,14	267.00	(153-451)
<b>CRP</b>	2,61±4,32	1.20	(0,2-26)
<b>SEDİM</b>	18,03±12,19	14.00	(4-57)
<b>T<sub>4</sub></b>	8,21±1,18	8.50	(0,7-11,3)
<b>TSH</b>	2,57±1,66	2.10	(0,7-9,8)

Tip 1 diyabet tanılı olgular içerisinde fibromiyalji varlığı ile tartı sds değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,008). Fibromiyalji tanısı alan olguların tartı sds ortalamasının fibromiyalji tanısı almayan gruptan fazla olduğu saptanmıştır. Fibromiyalji varlığı ile yaş, tanı yaşı, boy ve VKİ değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 13).

**Tablo 13. Olgu grubu hastalar içerisinde fibromiyalji varlığına göre yaş ve fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması**

	Fibromiyalji var		Fibromiyalji yok		z	p
	ort±ss	medyan	ort±ss	medyan		
<b>Yas</b>	15,24±1,69	15.20	14,06±2,08	14.25	-1,4661	0,144
<b>Tanı yaşı</b>	11,56±2,27	12.20	10,95±2,51	10.80	-0,607	0,544
<b>Tartı</b>	56±8,93	55.00	50,94±15,52	49.00	-0,984	0,325
<b>Tartı sds</b>	1,15±0,95	1.00	0,32±0,25	0.30	-2,644	<b>0,008</b>
<b>Boy</b>	163,29±7,8	163.00	156,5±13,59	158.00	-1,522	0,128
<b>Boy sds</b>	0,81±0,55	0.91	0,99±1,09	0.73	-0,050	0,960
<b>VKİ</b>	20,97±3,13	20.80	20,31±4,13	19.80	-0,656	0,512
<b>VKİ sds</b>	0,69±0,6	0.55	1,09±0,84	0.97	-1,362	0,173
<b>HbA1c</b>	7,31±0,15	7.20	7,25±0,22	7.30	-0,629	0,530
<b>Wbc</b>	8±1,49	8.02	7,35±2,36	7.00	-1,332	0,183
<b>Hbg</b>	13,24±0,89	13.00	13,54±1,25	13.40	-0,985	0,325
<b>Htc</b>	40,41±2,88	40.40	40,75±3,32	40.95	-0,497	0,619
<b>Mcv</b>	84,42±1,35	84.50	82,6±5,11	84.00	-0,801	0,423
<b>Plt</b>	305,86±31,79	319.00	272,53±53,07	264.00	-1,918	0,055
<b>Crp</b>	5,59±9,08	1.90	2,27±3,4	1.05	-1,869	0,062
<b>Sedim</b>	18,71±15,78	13.00	17,95±11,88	14.00	-0,189	0,850
<b>T4</b>	7,96±3,81	7.90	8,11±2,19	8.55	-0,867	0,233
<b>Tsh</b>	2,87±2,64	1.50	2,54±1,55	2.12	-0,527	0,598

\*Mann Whitney U

Olgu ve kontrol gruplarının fibromiyalji varlığına göre cinsiyet, puberte durumu, son bir ayda psikiyatristte gitme, psikiyatrik ilaç kullanma, son 3 ayda ağır egzersiz veya travma, ailede psikiyatrik romatolojik hastalık veya kas ağrısı, akraba evliliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 14).

**Tablo 14. Olgu ve kontrol grupları içerisinde fibromiyalji varlığına göre cinsiyet, aile öyküsü ve tıbbi öykülerinin karşılaştırılması**

Tüm			Fibromiyalji var n(%)	Fibromiyalji yok n(%)	x <sup>2</sup>	p
Cinsiyet	Kız		11(68,75)	67(54,91)	3,745	0,065**
	Erkek		5(31,25)	55(45,09)		
Pubertal	Pubertal		16(100)	121(99,18)	-	0,884*
	Prepubertal		0(0)	1(0,82)		
Tıbbi öykü	Son 1 yılda psikiyatriste gitme	Var	2(12,5)	4(3,28)	-	0,144*
		Yok	14(87,5)	118(96,72)		
	Psikiyatrik ilaç kullanımı	Var	2(12,5)	3(2,46)	-	0,103*
		Yok	14(87,5)	119(97,54)		
	Son 3 ayda ağır egzersiz veya travma	Var	0(0)	0(0)	-	-
		Yok	16(100)	122(100)		
Ailede hastalık öyküsü	Psikiyatrik	Var	1(6,25)	11(9,02)	-	0,582*
		Yok	15(93,75)	111(90,98)		
	Romatizmal	Var	2(12,5)	9(7,38)	-	0,373*
		Yok	14(87,5)	113(92,62)		
	Kas ağrısı	Var	1(6,25)	6(4,92)	-	0,587*
		Yok	15(93,75)	116(95,08)		
Akraba evliliği	Var		5(31,25)	22(18,03)	-	0,117*
	Yok		11(68,75)	100(81,97)		

\* Fisher's Exact Test, \*\*Ki kare testi

Tip 1 diyabet tanılı olgu grubunun fibromiyalji varlığına göre cinsiyet, puberte durumu, son bir ayda psikiyatristte gitme, psikiyatrik ilaç kullanma, son 3 ayda ağır egzersiz veya travma, ailede psikiyatrik romatolojik hastalık veya kas ağrısı, akraba evliliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 15).

**Tablo 15. Olgu grubu içerisinde fibromiyalji varlığına göre cinsiyet, aile öyküsü ve tıbbi öykülerinin karşılaştırılması**

			<b>Fibromiyalji var n(%)</b>	<b>Fibromiyalji yok n(%)</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>		Kız	6(85,71)	33(53,23)	0,128*
		Erkek	1(14,29)	29(46,77)	
<b>Pubertal</b>		Pubertal	7(100)	61(98,39)	0,899*
		Prepubertal	0(0)	1(1,61)	
<b>Tıbbi öykü</b>	<b>Son 1 yılda psikiyatriye gitme</b>	Var	1(14,29)	2(3,23)	0,278*
		Yok	6(85,71)	60(96,77)	
	<b>Psikiyatrik ilaç kullanımı</b>	Var	1(14,29)	1(1,61)	0,194*
		Yok	6(85,71)	61(98,39)	
	<b>Son 3 ayda ağır egzersiz veya travma</b>	Var	0(0)	0(0)	-
		Yok	7(100)	62(100)	
<b>Ailede hastalık öyküsü</b>	<b>Psikiyatrik</b>	Var	0(0)	6(9,68)	0,513*
		Yok	7(100)	56(90,32)	
	<b>Romatizmal</b>	Var	0(0)	6(9,68)	0,513*
		Yok	7(100)	56(90,32)	
	<b>Kas ağrısı</b>	Var	1(14,29)	2(3,23)	0,278*
		Yok	6(85,71)	60(96,77)	
<b>Akraba evliliği</b>		Var	1(14,29)	14(22,58)	0,523*
		Yok	6(85,71)	48(77,42)	

\* Fisher's Exact Test

## 5.TARTIŞMA

Juvenil Fibromiyalji, yaygın eklem dışı kas-iskelet sistemi ağrısı ve hassas noktalar ile karakterize edilen idiyopatik kronik ağrı sendromudur. Sendrom yorgunluk, halsizlik, uyku bozuklukları, irritabl barsak hastalıkları gibi çeşitli semptomların görülebildiği bir hastalıklar bütünüdür (144). En sık orta yaşlarda görülmesine rağmen her yaşta görülebilmekte ve kızlar erkeklere oranla daha fazla etkilenmektedirler (145). ACR 1990'da en az 3 aydır süren yaygın vücut ağrısı ve 18 hassas anatomik noktadan en az 11'inde palpasyonla hassasiyet saptanmasını FMS sınıflandırma kriterleri olarak bildirilmiştir (2). ACR 2010'da ise yeni kriterler tanımlanarak FMS tanısını koymada belirlenen bölgelerde ağrı ve ağrının şiddetinin belirlenmesi önem kazanmaktadır (10). Eski tanı kriterleri de halen FMS tanısı konulmasında yaygın olarak kullanılmaktadır ancak bizim çalışmamızda ACR 2010 fibromiyalji tanı kriterleri kullanılarak hastalar sorgulanmıştır.

Diyabetes Mellitus uzun bir zaman diliminde ciddi komplikasyonlara yol açabilen, insülin sekresyonunda veya etkisinde yetersizlikle ortaya çıkan, kronik seyirli endokrin ve metabolik bir hastalıktır (102). DM, genel popülasyonun %8'inden fazlasını etkileyen metabolik bir hastalıktır ve karmaşık metabolik bozuklukları kas-iskelet sisteminde çeşitli değişikliklere neden olabilmektedir. DM ile ilişkili kemik ve eklem değişiklikleri hiperostoz, osteoartrit ve osteoartropatiyi gibi hastalıkları içerir (146). Yumuşak doku tutulumu da DM'de gösterilmiştir ve ellerin küçük eklemlerini içeren kontraktürlerin varlığı ile karakterize edilen omuz ve diyabetik el sendromunun kalsifik periartriti ile kendini gösterebilmektedir (147). Çocukluk dönemindeki diyabet vakalarının %95'inden fazlasını mutlak insülin yetersizliği ile karakterize olan Tip 1 DM oluşturmaktadır (13). Tip 1 DM, İnsülin üretiminde görevli pankreasın, T-hücrelerin aracılık ettiği beta hücrelerinin otoimmün ya da non-otoimmün sebeplerle harabiyeti sonucunda görülebilen insülopeni ve hiperglisemiyle seyreden kronik bir hastalıktır (105). Tip 1 DM'li kişilerin %80-90'ında DM otoantikörleri pozitifdir (15). Çocuk ve adölesan yaş grubunda DM'nin en sık başvuru şikayetleri poliüri, polidipsi, halsizlik, kilo kaybı ve yorgunluktur (110). DM metabolik bir hastalıktır ve karmaşık metabolik bozuklukları kas-iskelet sisteminde çeşitli değişikliklere neden olur (143). Patogenezi tam olarak anlaşılmamasına rağmen, kas-iskelet sistemi sorunları DM hastalarında da yaygın görülmektedir (19).

Çalışmamızda 11-18 yaş arasındaki Tip 1 DM tanısı almış olgularda yaş, cinsiyet, tartı, boy, VKİ gibi sosyodemografik verilerle birlikte ve aile öyküsü ve tıbbi öykülerine göre FMS sıklığının saptanması ve büyüme ve gelişme takibine gelen sağlıklı çocuklara oranla bu olgu grubunda fibromiyaljinin görülme sıklığının saptanması amaçlandı.

Çalışmamız 11-18 yaş arasındaki 138 kişi ile yapılmış olup, olgu ve kontrol grubundaki toplam FMS tanılı kişi sayısı 16 (%11)'dir. Olgu grubu incelendiğinde 7'sinin (%10,1), kontrol grubunun 9'unun (%13) fibromiyaljisi olduğu saptanmıştır. Hem Tip 1 DM hem de FMS tanılı olgulardan 6'sı (%85,7) kız, 1'i (%14,3) erkek hastadır. 7 hastanın tamamı da pubertaldir. Olgu grubundaki hastalardan %85,7'sinin son 1 yıl içinde psikiyatriye gitme öyküsü ve psikiyatrik ilaç kullanımı yoktur. Yine bu hastalarının tamamının ailesinde psikiyatrik ve romatizmal hastalık öyküsü yoktur. %14,3'ünün ise ailesinde kas ağrısı öyküsü mevcuttur.

Literatürde FMS ve DM ilişkisini ortaya koymaya çalışan çalışmalar dikkat çekmektedir. Ghaly ve arkadaşlarının 2012 yılındaki çalışmaları Mısır'da Tip 1 DM tanılı olgularda JFM sıklığını araştıran ilk çalışma olarak nitelendirilmektedir. Yetişkinlerle yapılan araştırmalarla benzer sonuçlar elde edilen çalışmada Tip 1 DM olgularında (%13) sağlıklı kontrollere (%2) kıyasla JFM prevalansında artış saptanmıştır (143). Tishler ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmaya 100 yetişkin DM tanılı (45 olgu Tip 1 DM, 55 olgu Tip 2 DM) olgu ve 50 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. DM hastalarının 17'sinde (%17) ve kontrol grubundan sadece 1 kişide (%2) istatistiksel olarak anlamlı bir farkla ( $p=0,008$ ) FMS tanısı konulmuştur. FM prevalansı açısından Tip 1 ve Tip 2 DM arasında fark saptanmamıştır (%18 ve %15,5) (20). DM, glikoz ve kronik kas-iskelet sistemi şikayetleri arasındaki ilişkiyi inceleyen büyük ölçekli bir çalışmada da 60 yaşın altındaki kişilerde DM'li veya DM olmayan bireyler arasındaki kronik yaygın kas-iskelet sistemi şikayetleri prevalansında belirgin fark saptanmıştır (148). 2011 yılındaki bir başka çalışmada da Tip 1 ve Tip 2 DM'li olgularda fibromiyalji prevalansı incelenmiştir. Sonuçta da DM'li olguların %18'inde FMS bulunmuştur ve DM'li olgularda FMS prevalansının arttığı bildirilmiştir (19). Patucchi'nin 2003 yılında yaptığı araştırmada obezite tanılı 27, Tip 2 DM'li 88, Tip 1 DM'li 6 olgu incelenmiştir. Bu hastalarda FMS prevalansı %9 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak da obezite, diabetes mellitus ve fibromiyalji arasında belirgin bir klinik ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (149). Bizim çalışmamızda 69 Tip 1 DM tanılı olgunun 7 (%10)'sinde ve yine 69 sağlıklı kontrol grubunun 9 (%13)'unda fibromiyalji bulunmuş ve bu iki grup arasında fibromiyalji tanı oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Araştırmaların çoğunda DM tanılı olgulardan FMS tanısı konanların daha çok kadın hastalar olduğu belirtilmiştir. Ghaly'nin (2012) 62 Tip 1 DM tanılı olgudan 8'ine fibromiyalji tanısı konmuş, bu olgulardan 7 (%87,5)'sinin kız olduğu belirtilmiştir (143). Tishler'in yetişkinlerle yaptığı çalışmadaki DM tanılı 17 olguda fibromiyalji tanısı da konulmuş ve bu çalışmada da istatistiksel açıdan anlamlı bir farkla kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenmişlerdir (iki erkek ve 15 kadın) (20). Yanmaz ve arkadaşlarının çalışmasındaki Tip 2 DM'li olguların %18'inde ( $n = 17$ ) FMS bulunmuştur. Tip 1 DM'li olan olguların ise hiçbirine FMS tanısı konulmamıştır. Tip 2 DM ve FMS tanısı almış tüm olguların kadın olduğu belirtilmiştir (19). Bizim çalışmamızda Tip 1 DM'li 1 erkek ve 6 kız hastada FMS tanısı konulmuştur. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Olgu grubumuzdaki FMS tanısı almış ve almamış hastaları karşılaştırdığımızda yaş, tartı, boy değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diğer çalışmalarda da anlamlı bulunmamıştır. Örneğin; Mısır'da yapılan çalışmada Tip 1 DM'li olgularda JFM'li Tip 1 DM hastaları ile FMS olmayan Tip 1 DM olguları arasında ve Yanmaz'ın yetişkinlerle yaptığı çalışmasında da olgu grupları arasında yaş, ağırlık, boy, DM tanı süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (19,143).

Bennett ve arkadaşları internet bazlı bir çalışmalarında 2596 FMS tanılı kişiyi taradıklarında, olguların %70'inde VKİ>25 kg/m<sup>2</sup>, %43'ünde ise VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> olarak tespit etmişlerdir (150). Yunus ve arkadaşları (2002) FMS ve VKİ arasındaki ilişkiyi araştıran ilk raporu yayınlamışlardır. FMS tanılı iki yüz on bir kadın olgunun analiz edildiği çalışmada FMS ve VKİ arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur (151). Okifuji'nin 2009 yılındaki çalışmasında obezite prevalansı genel popülasyona (%30) kıyasla FMS tanılı olgularda (%50) daha yüksek oranda bulunmuştur. FMS ile obezitenin birlikteliğini değerlendirirken en çok hassas nokta ile obezite arasındaki ilişki vurgulanmıştır. Çalışma sonuçlarını değerlendirdiklerinde ise obezitenin kronik ağrı için bir risk faktörü olduğunu, bununla ilgili olarak visseral ağrıların arttığını ve ağrıya bağlı parametrelerin ve ağrı sıklığının arttığını vurgulamışlardır (152). Mc Kendall ve Haier de obez kişilerde obez olmayanlara göre ağrıya karşı hassasiyetin yüksek olduğunu belirtmişlerdir (153). Nilsson'un çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilerek kronik yaygın ağrılı olguların sağlıklı kontrollerden daha yüksek VKİ değerine sahip olduğu ve VKİ arttıkça ağrı ve hassasiyette de artış olabileceği gösterilmiştir (154). Araştırmalarda kilo yönetiminin FMS olgularının tedavisinin önemli bir yönü olabileceği

vurgulanmaktadır. Shapiro ve arkadaşları kilo kaybına yönelik yapılan tedavi yöntemlerinin FMS semptomlarında da azalmaya neden olduğunu saptamışlardır (155). Bizim çalışmamızda da olgu grubundaki Tip 1 DM'li hastaların fibromiyalji varlığı açısından VKİ'lerinin ortalama değerlerini karşılaştırdığımızda FMS saptananlarda 20,97 kg/m<sup>2</sup> ve FMS saptanmayanlarda 20,31kg/m<sup>2</sup> değerleri elde edildi ve bu verilerde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak tartı standart deviasyonları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Tip 1 DM ve JFM tanılı olguların tartı sds'si fibromiyalji saptanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Bazı çalışmalarda diyabetes mellitus olgularındaki fibromiyalji ile diyabetin uzun süreli (2-3 aylık) kontrolünü değerlendirmek için kullanılan yüksek HbA1c seviyeleri arasında bir ilişki olduğu ifade edilmektedir. Tishler ve ark. FM'li DM olgularında HbA1c düzeylerinin FM tanısı olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirtilmiş (sırasıyla %9.2 ± 1.1'e karşı, %6.4 ± 1.5) ve DM'nin alt gruplarında da (Tip 1 ve Tip 2 DM) bu farklılıkların değişmediği ifade edilmiştir (20). Yanmaz'ın çalışmasında ise olgu grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla HbA1c değerleri FMS tanılı DM'li olgu için %8.11 ± 0.33, sadece DM tanısı olan olgu %7.57 ± 1.55) (19). Bizim çalışmamızda da olgu grubundaki HbA1c seviyeleri karşılaştırılmış FMS tanılı olgulardaki HbA1c ortalama değeri %7,31 gelirken FMS tanısı konulmamış olgulardaki HbA1c ortalama değeri %7,25 olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki HbA1c değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

## 6.SONUÇLAR

Diyabetes mellitus'lu olgularda FMS'nin saptanması oldukça önemlidir. Çünkü birçok doktor kas ağrılarını ve kas sertliğini sadece diyabet ile ilişkilendirebilir. DM olgularında nöropatiye sekonder daha fazla miyalji görüldüğünü düşünebilir. Ancak hassas noktaların varlığı, yorgunluğun ve uyku bozukluklarının klinik bulguları diyabetli olgularda FMS tanısını desteklemektedir.

Fizik muayenede herhangi bir doktor tarafından konulabilecek FMS tanısı terapötik açıdan önemlidir. Diğer çalışmalarda diyabetin kontrolünün daha iyi sağlanmasıyla FMS insidansı ve semptomların şiddeti arasında korelasyon olabileceği ifade edilmiştir. Bu nedenle, DM ile ilişkili komplikasyonlar değerlendirildiğinde fibromiyalji tanısı da düşünülmelidir.

Çalışmamızda Tip 1 DM'li olgularda FMS prevalansı artışı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca tartı ve FMS ilişkisine bakıldığında kilo kontrolüyle FMS prevalansı ve semptomlarının şiddetinin azalabileceği düşünülmüştür ve bu konu hakkında ileri çalışmalar yapılması önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Wilke WS. New developments in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: say goodbye to tender points. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(6):345-52.
2. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, vd. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1990;33(2):160-72.
3. Jain AK, Carruthers BM, van de Sande MI, Barron SR, Donaldson CS, Dunne JV, vd. Fibromyalgia syndrome: Canadian clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols—a consensus document. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 2003;11(4):3-107.
4. Sindel D, Saral İ, Esmailzadeh S. Fibromiyalji Sendromunda Uygulanan Tedavi Yöntemleri. *Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi*. 2012;
5. Clark P, Burgos-Vargas R, Medina-Palma C, Lavielle P, Marina FF. Prevalence of fibromyalgia in children: a clinical study of Mexican children. *J Rheumatol*. 1998;25(10):2009-14.
6. Bağıs S. Fibromiyaljide Klinik Bulgular ve Tanı. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation / Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. Nisan 2008;54(2):12-4.
7. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*. 2016;338:114-29.
8. Buskila D, Neumann L. Genetics of fibromyalgia. *Current pain and headache reports*. 2005;9(5):313-5.
9. Späth M. Current experience with 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in fibromyalgia. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2002;28(2):319-28.
10. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, vd. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*. 2010;62(5):600-10.
11. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu [Internet]. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2019. Erişim adresi: [http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl\\_gruplar/20190819095924-2019tbl\\_gruplar9e6fbbc8c2.pdf](http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_gruplar/20190819095924-2019tbl_gruplar9e6fbbc8c2.pdf)
12. CİVİL T. Tip 1 Diyabette Fiziksel Aktivite ve Karbonhidrat Dengesi. *Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Spor Bilimleri Dergisi*. 2(2):23-32.
13. Tanyeri F. Diabetes mellitusun sınıflandırılması ve prevalansı. *Aktüel tıp dergisi*. 1996;7:500-3.
14. Swift PGF. ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Zeist, Netherlands: Medforum. 2000;53-8.
15. Haliloğlu B, Aycan Z. Diyabet tiplendirilmesinde zorluklar ve ayırıcı tanıda yardımcı yöntemler in: çocukluk çağı diyabeti tanı ve tedavi rehberi. ulusal çocuk diyabet grubu Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği. 2018;
16. Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2004. p.1947-72.
17. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Diyabet Programı 2015-2020, Ankara, 2014.
18. Çağlayan Turk A, OKAN S, OZEL S, Musmul A, Bağlıcakoglu M, SAHİN F. The frequency of

fibromyalgia in female patients with impaired fasting blood glucose: Cross-sectional study. ANKARA MEDICAL JOURNAL. 20(2):426-34.

19. Yanmaz MN, Mert M, Korkmaz M. The prevalence of fibromyalgia syndrome in a group of patients with diabetes mellitus. *Rheumatology international*. 2012;32(4):871-4.
20. Tishler M, Smorodin T, Vazina-Amit M, Ramot Y, Koffler M, Fishel B. Fibromyalgia in diabetes mellitus. *Rheumatology international*. 2003;23(4):171-3.
21. Linares M del CU, Ruiz-Pérez I, Pérez MJB, de Labry-Lima AO, Hernández-Torres E, Plazaola-Castaño J. Analysis of the impact of fibromyalgia on quality of life: associated factors. *Clinical Rheumatology*. 2008;27(5):613-9.
22. Wolfe F, Cathey MA. Prevalence of primary and secondary fibrositis. *The Journal of rheumatology*. 1983;10(6):965-8.
23. Çetin N, Yalbuzağ ŞA, Cabioşlu MT, Turhan N. Fibromiyalji Sendromunda Yaşam Kalitesi Üzerine Etkili Faktörler. *Turkish Journal of Rheumatology*. 2009;24(2).
24. Farooqi A, Gibson T. Prevalence of the major rheumatic disorders in the adult population of north Pakistan. *British journal of rheumatology*. 1998;37(5):491-5.
25. Dönmez A, Erdoğan N. Fibromiyalji sendromu. *Klinik Gelişim*. 2010;22(3):60-4.
26. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with " fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosomatic medicine*. 1975;
27. Berker E. Fibromiyalji Sendromunda Fizyopatolojik Mekanizmalar. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2007;53(2):36-40.
28. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. İçinde: *Seminars in arthritis and rheumatism*. Elsevier; 1981. s. 151-71.
29. Campbell SM. Is the tender point concept valid? *The American journal of medicine*. 1986;81(3):33-7.
30. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3):S2-15.
31. Sörensen J, Bengtsson A, Bäckman E, Henriksson KG, Bengtsson M. Pain analysis in patients with fibromyalgia: effects of intravenous morphine, lidocaine, and ketamine. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1995;24(6):360-5.
32. Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomedica-Ateneo Parmense*. 2007;78(2):88.
33. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, vd. Family study of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(3):944-52.
34. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis research & therapy*. 2006;8(5):218.
35. Apkarian AV. The brain in chronic pain: clinical implications. *Pain management*. 2011;1(6):577-86.
36. Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, Hatami-Khoroushahi Z, Fallatah S, Ware MA, vd. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *Journal of Neuroscience*. 2011;31(20):7540-50.
37. Borg-Stein J. Management of peripheral pain generators in fibromyalgia. *Rheumatic Disease Clinics*.

2002;28(2):305-17.

38. Offenbaecher M, Bondy B, Jonge SD, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, vd. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1999;42(11):2482-8.
39. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatology international*. 2003;23(3):104-7.
40. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(2):408-12.
41. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The Genetics of Fibromyalgia Syndrome *Pharmacogenomics*. 2007;8:67-74.
42. Ablin JN, Cohen H, Buskila D. Mechanisms of disease: genetics of fibromyalgia. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2006;2(12):671-8.
43. Martinez-Lavin M, Ramos-Kuri M, Hernandez F, Rivera M, Amezcua L, Vintimilla J, vd. Exploring a genomic basis for fibromyalgia's dysautonomic nature: Catechol-O-methyl transferase val-158-met polymorphism. İçinde: *Arthritis and Rheumatism*. wiley-liss div john wiley & sons inc, 111 river st, hoboken, NJ 07030 USA; 2004. s. S249-S249.
44. McBeth J, Macfarlane GJ, Benjamin S, Morris S, Silman AJ. The association between tender points, psychological distress, and adverse childhood experiences: a community-based study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1999;42(7):1397-404.
45. Clauw DJ. Fibromyalgia. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME; eds. *Rheumatology* 4th ed. New York Mosby Pr; 2007:701-711.
46. Older SA, Battafarano DF, Danning CL, Ward JA, Grady EP, Derman S, vd. The effects of delta wave sleep interruption on pain thresholds and fibromyalgia-like symptoms in healthy subjects; correlations with insulin-like growth factor I. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(6):1180-6.
47. McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 1989;19:154-7.
48. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, vd. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1994;37(11):1583-92.
49. Griep EN, Boersma JW, De Kloet ER. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *The Journal of Rheumatology*. 1993;20(3):469-74.
50. Neeck G, Riedel W. Hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;876(1):325-39.
51. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burekhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1992;35(10):1113-6.
52. Vaerøy H, Helle R, Førre Ø, Kåss E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain*. 1988;32(1):21-6.
53. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in

- fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1992;35(5):550-6.
54. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *The Journal of rheumatology*. 1992;19(1):90-4.
55. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *İçinde: Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier; 1999. s. 385-98.
56. Helmann DB, Stone HJ. Fibromyalgia. *Current Consult*. 2006;1:2110-9.
57. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1995;38(1):19-28.
58. White K, Speechley M, Harth M, Østbye T. Co-existence of chronic fatigue syndrome with fibromyalgia syndrome in the general population: a controlled study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2000;29(1):44-51.
59. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *İçinde: Seminars in arthritis and rheumatism*. Elsevier; 2007. s. 339-56.
60. Hudson JI, Hudson MS, Pliner LF, Goldenberg DL, Pope Jr HG. Fibromyalgia and major affective disorder: a controlled phenomenology and family history study. *Am J Psychiatry*. 1985;142(4):441-6.
61. Blumer D, Heilbronn M. The pain-prone disorder: a clinical and psychological profile. *Psychosomatics*. 1981;22(5):395-402.
62. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? *İçinde: Seminars in arthritis and rheumatism*. Elsevier; 2008. s. 353-65.
63. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome—a systematic review. *European journal of pain*. 2010;14(1):5-10.
64. Kasper S. The psychiatrist confronted with a fibromyalgia patient. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2009;24(S1):S25-30.
65. Oh TH, Stueve MH, Hoskin TL, Luedtke CA, Vincent A, Moder KG, vd. Brief interdisciplinary treatment program for fibromyalgia: six to twelve months outcome. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2010;89(2):115-24.
66. Ormseth MJ, Eyler AE, Hammonds CL, Boomershine CS. Milnacipran for the management of fibromyalgia syndrome. *Journal of pain research*. 2010;3:15.
67. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *Jama*. 2004;292(19):2388-95.
68. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *General hospital psychiatry*. 2009;31(3):206-19.
69. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *Jama*. 2009;301(2):198-209.
70. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, vd. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Annals of internal medicine*. 2015;162(4):276-86.
71. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain.

- Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2007;21(3):499-511.
72. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, vd. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(4):536-41.
  73. Smith HS, Harris R, Clauw D. Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. *Pain physician*. 2011;14(2):E217-45.
  74. Kimura Y, Walco G. Fibromyalgia in children and adolescents: Treatment and prognosis overview. *Uptodate*. 2019;
  75. Saps M, Youssef N, Miranda A, Nurko S, Hyman P, Cocjin J, vd. Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1261-9.
  76. Fitzcharles M-A, Yunus MB. The clinical concept of fibromyalgia as a changing paradigm in the past 20 years. *Pain research and treatment*. 2012;2012.
  77. Arnold LM, Bateman L, Palmer RH, Lin Y. Preliminary experience using milnacipran in patients with juvenile fibromyalgia: lessons from a clinical trial program. *Pediatric Rheumatology*. 2015;13(1):27.
  78. Arnold LM, Schikler KN, Bateman L, Khan T, Pauer L, Bhadra-Brown P, vd. Safety and efficacy of pregabalin in adolescents with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and a 6-month open-label extension study. *Pediatric Rheumatology*. 2016;14(1):46.
  79. Straube S, Derry S, Moore RA, Paine J, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia-responder analysis from individual patient data. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2010;11(1):150.
  80. Zeltzer LK, Tsao JC, Stelling C, Powers M, Levy S, Waterhouse M. A phase I study on the feasibility and acceptability of an acupuncture/hypnosis intervention for chronic pediatric pain. *Journal of pain and symptom management*. 2002;24(4):437-46.
  81. Wang C, Schmid CH, Rones R, Kalish R, Vinh J, Goldenberg DL, vd. A randomized trial of tai chi for fibromyalgia. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(8):743-54.
  82. Langhorst J, Klose P, Dobos GJ, Bernardy K, Häuser W. Efficacy and safety of meditative movement therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology international*. 2013;33(1):193-207.
  83. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2005;52(8):2495-505.
  84. Russell IJ, Perkins AT, Michalek JE, Group OS-26 FSS. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(1):299-309.
  85. Gowans SE, dehueck A. Effectiveness of exercise in management of fibromyalgia. *Current opinion in rheumatology*. 2004;16(2):138-42.
  86. Mannerkorpi K, Henriksson C. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2007;21(3):513-34.
  87. Law EF, Palermo TM, Walco GA. The making of a pediatric pain psychologist: education, training and career trajectories. *Pain management*. 2012;2(5):499-507.

88. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheumatic Disease Clinics*. 2009;35(2):393-407.
89. Lera S, Gelman SM, López MJ, Abenoza M, Zorrilla JG, Castro-Fornieles J, vd. Multidisciplinary treatment of fibromyalgia: does cognitive behavior therapy increase the response to treatment? *Journal of psychosomatic research*. 2009;67(5):433-41.
90. Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis Rheum*. Şubat 1985;28(2):138-45.
91. Varni JW, Burwinkle TM, Limbers CA, Szer IS. The PedsQL™ as a patient-reported outcome in children and adolescents with fibromyalgia: An analysis of Omeract domains. *Health and quality of life outcomes*. 2007;5(1):9.
92. Calabro JJ. Fibromyalgia (fibrositis) in children. *The American journal of medicine*. 1986;81(3):57-9.
93. Buskila D. Pediatric fibromyalgia. *Rheumatic Disease Clinics*. 2009;35(2):253-61.
94. Siegel DM, Janeway D, Baum J. Fibromyalgia syndrome in children and adolescents: clinical features at presentation and status at follow-up. *Pediatrics*. 1998;101(3):377-82.
95. Eraso RM, Bradford NJ, Fontenot CN, Espinoza LR, Gedalia A. Pediatric rheumatology Fibromyalgia syndrome in young children: onset at age 10 years and younger. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25:639-44.
96. Reid GJ, Lang BA, McGrath PJ. Primary juvenile fibromyalgia. Psychological adjustment, family functioning, coping, and functional disability. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1997;40(4):752-60.
97. Miyamae T, Chiba Y, Kato I, Tani Y, Yamanaka H. Neurodevelopmental disorders associated with juvenile fibromyalgia. *Pediatrics International*. 2018;60(11):1034-5.
98. Buskila D, Neumann L, Hershman E, Gedalia A, Press J, Sukenik S. Fibromyalgia syndrome in children--an outcome study. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(3):525-8.
99. Buskila D. Fibromyalgia in children--lessons from assessing nonarticular tenderness. *The Journal of rheumatology*. 1996;23(12):2017.
100. Kashikar-Zuck S, Parkins IS, Ting TV, Verkamp E, Lynch-Jordan A, Passo M, vd. Controlled follow-up study of physical and psychosocial functioning of adolescents with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatology*. 2010;49(11):2204-9.
101. Kashikar-Zuck S, Tran ST, Barnett K, Bromberg MH, Strotman D, Sil S, vd. A qualitative examination of a new combined cognitive-behavioral and neuromuscular training intervention for juvenile fibromyalgia. *The Clinical journal of pain*. 2016;32(1):70.
102. Ertuğrul S, Yılmaz E, Aydın M, Taşkın E, Özcan K. Çocukluk çağında diyabetes mellitus Tip 1. *Sendrom*; 2006.
103. Muratoğlu Şahin N. Diabet Tanımı in: ÇOCUKLUK ÇAĞI DİYABETİ TANI VE TEDAVİ REHBERİ. ULUSAL ÇOCUK DİYABET GRUBU Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği. 2018;
104. American Diabetes Association. Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. 2018.
105. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, vd. Type 1 diabetes

- mellitus. Nature reviews Disease primers. 2017;3(1):1-17.
106. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. The Lancet. 2001;358(9277):221-9.
107. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatric Clinics. 2005;52(6):1553-78.
108. Yılmaz MB, Kılıçkap M, Abacı A, Barçın C, Bayram F, Karaaslan SDD, vd. Türkiye’de diabetes mellitus epidemiyolojisinin zamana bağlı değişimi: Bir sistematik derleme ve meta-analiz. Turk Kardiyol Dern Ars. 2018;46(7):546-55.
109. GÜRKAN KP, BAHAR Z. Tip 1 Diyabetli Adölesanların Evde Bakımının Sağlığı Geliştirme Modeline Göre Yapılandırılması.
110. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 diyabet. Bursa Uludağ Üniversitesi Dergileri Güncel Pediatri / The Journal of Current Pediatrics. 2007;5(1).
111. Saka H.N. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). Pediatrik Endokrinoloji. 1. Baskı. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2003. p.415-55.
112. Morales A.E, She J.X, Schatz D.A. Genetics of Type 1 Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). Pediatric Endocrinology. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.403-10.
113. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS. Genetics of type 1A diabetes. Recent progress in hormone research. 2001;56:69-89.
114. Hämaläinen A-M, Knip M. Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes. Current diabetes reports. 2002;2(4):347-53.
115. Demirbilek H. Patofizyoloji ve klinik in: çocukluk çağı diyabeti tanı ve tedavi rehberi. ulusal çocuk diyabet grubu Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği. 2018;
116. Group EAS. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. The Lancet. 2000;355(9207):873-6.
117. Buzzetti R, Quattrocchi CC, Nisticò L. Dissecting the genetics of type 1 diabetes: relevance for familial clustering and differences in incidence. Diabetes/metabolism reviews. 1998;14(2):111-28.
118. Norris A.W, Wolfsdorf J.I. Diabetes Mellitus. In: Brook G.D.C, Clayton P.E, Brown RS, Savage M.O (eds). Clinical Pediatric Endocrinology. 5 edition. Massachusetts (USA): Blackwell Publishing Ltd; 2005. p.436-91.
119. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth GS. Pathophysiology of insulin-dependent diabetes. Pediatric endocrinology. 2004;1:411-26.
120. Sperling M.A. Diabetes Mellitus. In: Sperling M.A (eds). Pediatric Endocrinology. 2nd edition. Pennsylvania (USA): Saunders Elseiver Science; 2002. p.323-66.
121. Rosenbloom AL. Diabetes in the child and adolescent. Pediatric Endocrinology. 2003;
122. Larsson K, Elding-Larsson H, Cederwall E, Kockum K, Neiderud J, Sjöblad S, vd. Genetic and perinatal factors as risk for childhood type 1 diabetes. Diabetes/metabolism research and reviews. 2004;20(6):429-37.
123. Blom L, Nyström L, Dahlquist G. The Swedish childhood diabetes study. Diabetologia. 1991;34(3):176-81.

124. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2014;37(7):2034-54.
125. Uygur MM, DG Y. Diyabet Tanısı ve Sınıflandırılması. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics*. 2017;3(3):120-9.
126. Wong C-H, Chiang Y-C, Wai JPM, Lo F-S, Yeh C-H, Chung S-C, vd. Effects of a home-based aerobic exercise programme in children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of clinical nursing*. 2011;20(5-6):681-91.
127. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 diyabetin uzun dönem izlemi. *Bursa Uludağ Üniversitesi Dergileri Güncel Pediatri / The Journal of Current Pediatrics*. 2008;6(3).
128. Glastras SJ, Mohsin F, Donaghue KC. Complications of diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1735-53.
129. Chiarelli F, Mohn A, Tumini S, Trotta D, Verrotti A. Screening for vascular complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Hormone Research in Paediatrics*. 2002;57(Suppl. 1):113-6.
130. Poulaki V, Miller JW. Diabetic Retinopathy. In: Mantzoros C (eds). *Obesity and Diabetes*. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press Inc; 2006.p.291-318.
131. Karşıdağ K, Satman İ, Yılmaz M. Tip 1 Diyabetiklerde Depresyon Sıklığı. *Klinik Gelişim Dergisi*. 1993;8(2).
132. Dedebaş F. Tip 1 Diyabetli Adolesanların Diyabete İlişkin Görüşlerinin Saptanması. *Yayımlanmamış Mezuniyet Tezi*. 2003;
133. Datye KA, Moore DJ, Russell WE, Jaser SS. A review of adolescent adherence in type 1 diabetes and the untapped potential of diabetes providers to improve outcomes. *Current Diabetes Reports*. 2015;15(8):51.
134. Bingöl NK. Kısa ve hızlı etkili insülin kullanan tip 1 diyabetlilerde karbonhidrat sayma yönteminin kan şekeri regülasyonu üzerindeki etkilerin incelenmesi. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü*; 2013.
135. Türkdiab diyabet tanı ve tedavi rehberi. ulusal diyabet konsensus grubu türkiye diyabet vakfı. 2017;
136. Degotardi PJ, Klass ES, Rosenberg BS, Fox DG, Gallelli KA, Gottlieb BS. Development and evaluation of a cognitive-behavioral intervention for juvenile fibromyalgia. *Journal of pediatric psychology*. 2006;31(7):714-23.
137. Buskila D, Shnaider A, Neumann L, Zilberman D, Hilzenrat N, Sikuler E. Fibromyalgia in hepatitis C virus infection: another infectious disease relationship. *Archives of Internal Medicine*. 1997;157(21):2497-500.
138. Fava A, Plastino M, Cristiano D, Spanò A, Cristofaro S, Opiari C, vd. Insulin resistance possible risk factor for cognitive impairment in fibromyalgic patients. *Metabolic brain disease*. 2013;28(4):619-27.
139. Horowitz SH (1993) Diabetic neuropathy. *Clin Orth Rel Res* 296: 78–85.
140. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1999) Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 22 [Suppl 1]: S5–S19.
141. Dennis GJ. Rheumatic manifestations of endocrine disease. In: Yanmaz MN, Mert M, Korkmaz M. The prevalence of fibromyalgia syndrome in a group of patients with diabetes mellitus. *Rheumatol Int*. 2012; 32:871-4.
142. Calixto JB, Medeiros R, Fernandes ES, Ferreira J, Cabrini DA, Campos MM. Kinin B1 receptors: key G-protein-coupled receptors and their role in inflammatory and painful processes. *British journal of pharmacology*. 2004;143(7):803-18.

143. Ghaly M, Hefny M, Ashour Y, Atwa H. Prevalence of Juvenile fibromyalgia among children with type1 diabetes mellitus in Ismailia-Egypt. *Ann Pediatr Rheumatol.* 2012;1:222-6.
144. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia—a review. *Joint Bone Spine.* 2008;75(3):273-9.
145. Adib N, Davies K, Grahame R, Woo P, Murray KJ. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? *Rheumatology.* 2005;44(6):744-50.
146. Forgacs SS. Diabetes mellitus and rheumatic disease. *Clinics in rheumatic diseases.* 1986;12(3):729-53.
147. Renard E, Jacques D, Chammas M, Poirier JL, Bonifacj C, Jaffiol C, vd. Increased prevalence of soft tissue hand lesions in type 1 and type 2 diabetes mellitus: various entities and associated significance. *Diabete & metabolisme.* 1994;20(6):513-21.
148. Hoff OM, Midthjell K, Zwart J-A, Hagen K. The association between diabetes mellitus, glucose, and chronic musculoskeletal complaints. Results from the Nord-Trøndelag Health Study. *BMC Musculoskelet Disord.* 02 Aralık 2008;9:160.
149. Patucchi E, Fatati G, Puxeddu A, Coaccioli S. [Prevalence of fibromyalgia in diabetes mellitus and obesity]. *Recenti Prog Med.* Nisan 2003;94(4):163-5.
150. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC musculoskeletal disorders.* 2007;8(1):27.
151. Yunus MB, Arslan S, Aldag JC. Relationship between body mass index and fibromyalgia features. *Scandinavian journal of rheumatology.* 2002;31(1):27-31.
152. Okifuji A, Bradshaw DH, Olson C. Evaluating obesity in fibromyalgia: neuroendocrine biomarkers, symptoms, and functions. *Clin Rheumatol.* Nisan 2009;28(4):475-8.
153. McKendall MJ, Haier RJ. Pain sensitivity and obesity. *Psychiatry Res* 1983;8:119– 25.
154. Nilsson PM, Kandell-Collén A, Andersson HI. Blood pressure and metabolic factors in relation to chronic pain. *Blood pressure.* 1997;6(5):294-8.
155. Shapiro JR, Anderson DA, Danoff-Burg S. A pilot study of the effects of behavioral weight loss treatment on fibromyalgia symptoms. *Journal of Psychosomatic Research.* 01 Kasım 2005;59(5):275-82.