

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

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA PLAZMA AMİNOASİT
PROFİL DÜZEYİ VE ULTRASON ELASTOGRAFİ
VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ezgi TEMEL AFŞAR

DANIŞMAN
Dr.Öğr. Üyesi Kudret Cem KARAYOL

ŞANLIURFA

2020

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

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA PLAZMA AMİNOASİT
PROFİL DÜZEYİ VE ULTRASON ELASTOGRAFİ
VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ezgi TEMEL AFŞAR

DANIŞMAN
Dr.Öğr. Üyesi Kudret Cem KARAYOL

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 29/11/2019 tarih ve 19312 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Kudret Cem KARAYOL'a, eğitimim boyunca değerli katkılarının yanı sıra bilgi ve deneyimleri ile her zaman destek olan Anabilim Dalı Başkanımız Dr. Öğr. Üyesi Serap SATIŞ'a ve Dr. Öğr. Üyesi Alparslan YETİŞGİN'e,

Tezimin oluşturulmasındaki katkı ve özverilerinden dolayı değerli hocalarım Radyoloji Anabilim Dalında Dr. Öğr. Üyesi Sunay Sibel KARAYOL'a ve Biyokimya Anabilim Dalında Doç. Dr. İsmail KOYUNCU'ya,

Tez çalışmam boyunca yardımını ve desteğini esirgemeyen, istatistik çalışmalarımı büyük bir özveri ve sabırla yapan sevgili arkadaşım Dr. Şule ALLAHVERDİ'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca yardım ve dostluklarını esirgemeyen birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım ile kliniğimiz hemşire, fizyoterapist, tekniker, sekreter ve personellerimize,

Bugünlere gelmemde şüphesiz en büyük paya sahip, tüm hayatım boyunca yanımda veya uzakta ama hep kalbimde benimle birlikte olan sevgili annem Nilüfer TEMEL, babam Celal TEMEL ve kardeşim Direncan TEMEL'e,

Yolculuğumun her an'ında yanımda tüm desteği ve sevgisiyle bana eşlik eden, hayat arkadaşım Burak AFŞAR'a

İçten teşekkür, sevgi ve saygılarımla...

Dr. Ezgi TEMEL AFŞAR

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİN	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
RESİMLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fibromiyalji Sendromu	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Etyopatogenez	5
2.1.5. Klinik Özellikler	15
2.1.6. Sınıflandırma	19
2.1.7. Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları	20
2.1.8. Tanı	21
2.1.9. Ayırıcı Tanı	27
2.1.10. Tedavi	28
2.1.10.1. Farmakolojik Tedavi	30
2.1.10.2. Non- Farmakolojik Tedavi	34
2.2. Ultrason Elastografi	39
2.2.1. Ultrason Elastografi Teknikleri	40
2.2.3. Sonoelastografinin Kas İncelemelerindeki Yeri	42
2.3. Aminoasitler	43
2.3.1. Aminoasitlerin Sınıflandırılması	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	53
3.1. Hastalar ve Kontrol Grubunun Oluşturulması	53

3.1.1. Hasta Grubu	53
3.1.2. Kontrol Grubu	54
3.2. Değerlendirme	54
3.2.1. Demografik Verilerin Değerlendirilmesi	54
3.2.2. Klinik Verilerin Değerlendirmesi	54
3.2.3. Serbest Aminiasit Profilinin İncelenmesi	56
3.2.4. Ultrason ile Değerlendirme (Shear-Wave Elastografi)	57
3.3. İstatistiksel Analiz	58
4. BULGULAR	59
4.1. Olgu Örnekleri	64
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ	72
7. KAYNAKLAR	73
8. EKLER	93
Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	93
Ek-2: Vizüel Analog Skala (VAS)	95
Ek-3: Fibromiyalji Etki Anketi	96
Ek-4: Etik Kurul Kararı	97
Ek-5: Turnittin Raporu	98

Tablo-1: Santral Sensitizasyon Sendromları	9
Tablo-2: FMS’de Görülen Semptomlar ve Sıklıkları	16
Tablo-3: FMS’ye Eşlik Eden Sendromlar ve Sıklıkları	16
Tablo-4: Fibromiyalji Sendromunun Sınıflandırılması	19
Tablo-5: ACR-1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri	22
Tablo-6: ACR-2010 Fibromiyalji Tanı Kriterleri	23
Tablo-7: ACR-2013 FMS Tanı Kriterleri	25
Tablo-8: ACR 2016 FMS Tanı Kriterleri	26
Tablo-9: FMS Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gereken Hastalıklar	28
Tablo-10: Tedavi Defterine Göre FMS Farmakolojik Tedavisi	29
Tablo-11: Eular 2016 FMS İlaç Dışı Tedavi Önerileri	35
Tablo-12: Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	53
Tablo 13: Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	54
Tablo-14: Katılımcıların Demografik Özellikleri	59
Tablo-15: Hasta Grupta VAS (Vizüel Analog Skala) ve FEA (Fibromiyalji Etki Anketi)	60
Tablo-16: Aminoasitlerin Analiz Tablosu	60
Tablo-17: Shear Wave Elastografi Verilerinin Elastikiyet (kPa) Açısından Analizi	62
Tablo-18: Shear Wave Elastografi Verilerinin Makaslama Hızı (m/sn) Açısından Analizi	63
Tablo-19: Hasta Grup Arasında VAS Değerlerine Göre Serbest Aminoasitlerin İstatiksel Analizi	64

Şekil-1: ACR 1990 Kriterlerine Göre FMS’de Tanımlanan Hassas Noktalar	22
Şekil-2: Gerilim Elastografinin Şematik Görünümü	41
Şekil-3: Shear Wave Elastografi Çalışma Prensibi Şematik Görünümü	42
Şekil-4: Aminoasitlerin Yapısı ve Vücuttaki Görevleri	44
Şekil-5: Standart Aminoasitler	45
Şekil-6: LC-MS / MS Analiz Parametreleri	57
Şekil-7: LC-MS/ MS Analiz Parametreleri Pik Görüntüsü	57



Resim-1: 45 yaşındaki sağlıklı gönüllünün sol trapez kasının 3 farklı noktadan m/sn ve kPa cinsinden ultrason elastografi ölçümleri	64
Resim-2: 35 yaşındaki fibromiyalji sendromlu kadın hastanın sol rhomboid kasının 3 farklı noktadan m/sn ve kPa cinsinden ultrason elastografi ölçümleri	65



KISALTMALAR ve SİMGELER

c	: Shear Wave Hızı
E	: Doku Elastisitesi
kPa	: KiloPascal
m/sn	: Metre/ Saniye
ρ	: Doku Dansitesi
ACR	: American Collage of Rheumatology
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ANA	: Antinükleer Antikor
APS	: Amerikan Ağrı Derneği
ARFI	: Akustik Radyasyon Force Impuls
AWMF	: Association of the Scientific Medical Societies in Germany
AYS	: Ağrı Yerleşim Skoru
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BDT	: Bilişsel Davranışsal Terapi
CGRP	: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
COMT	: Katekol-O-metil-Transferaz
CRP	: C reaktif protein
EEG	: Elektroensefalografi
EMG	: Elektromyelografi
EULAR	: Avrupa Romatizma Derneği
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FEA	: Fibromiyalji Etki Anketi
FMS	: Fibromiyalji Sendromu
GABA	: Gama aminobütirik asit
GE	: Gerilim (Kompresyon) Elastografi
GH	: Büyüme Hormonu
HIIA	: 5-hidroksiindolasetik asit
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HN	: Hassas Nokta
HPA	: Hipotalamo-pituiter-adrenal

IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL	: İnterlökin
İBS	: İrritabl Bağırsak Sendromu
MAS	: Miyofasiyal Ağrı Sendromu
MR	: Manyetik Rezonans
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NADH	: Nikotinamid Adenin Dinukleotid Hidrojen
NMDA	: N-Metil D-Aspartik Asit
NNT	: Number Needed to Treat
NO	: Nitrik Oksit
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PMR	: Polimiyaljia Romatika
RA	: Romatoid Artrit
REM	: Hızlı Göz Hareketleri
SES	: Semptom Etkilenme Skoru
SNRI	: Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri
SOAİ	: Steroid Olmayan Antiinflatuar İlaçlar
SSRI	: Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
SIS	: Semptom Yoğunluk Ölçeği
SPECT	: Bilgisayarlı Tek Foton Emisyon Tomografi
SŞS	: Semptom Şiddet Skalası
SW	: Shear-Wave
SWE	:Shear Wave Elastografi
TAT	: Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi
TE	: Transient Elastografi
TENS	: Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimulasyonu
TSA	: Trisiklik Antidepresanlar
TSH	: Tiroid StimüleEdici Hormon
TRH	: Tirotiropin Salgılayıcı Hormon
UE	: Ultrason Elastografi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YAI	: Yaygın Ağrı İndeksi

ÖZET

Fibromiyalji Hastalarında Plazma Aminoasit Profil Düzeyi ve Ultrason Elastografi Verilerinin Değerlendirilmesi

Dr. Ezgi TEMEL AFŞAR

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Bu çalışma ile fibromiyalji sendromu (FMS) tanılı hastalarda plazma aminoasit seviyeleri ile trapez ve rhomboid kaslarında ultrason elastografi ile elde edilen verilerin sağlıklı bireylerle karşılaştırılması, FMS tanısında bu belirteçlerin kantitatif bir yöntem olarak kullanılıp kullanılamayacağı, semptomlarla ilişkisi ve hastalığın tedavisinde plazma serbest aminoasitlerin önemini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne başvuran 18-55 yaş arası 50 kadın FMS hastası ve hasta gruba yaş ile uyumlu 47 sağlıklı kadın dahil edildi. Hasta grupta hastalık şiddeti Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), ağrı şiddeti ise Vizüel Analog Skala (VAS) ile değerlendirildi. Her iki gruptan alınan plazma örneklerinin serbest aminoasit profili LC-S/MS ile analiz edildi. 50 hasta ve 47 sağlıklı gönüllünün sağ-sol olmak üzere üst trapez kası ile rhomboid majör kası shear-waveelastografi yazılımına sahip Siemens ACUSON S3000 cihazının 9L4 lineer probu ile longitudinal planda 3 ayrı noktadan ölçümleri yapıldı. m/sn ile kPA cinsinden değerler elde edilerek ortalamaları alındı.

Bulgular: Hasta grupta plazma sistein ($p=0.000$), glutamin ($p= 0.030$), glisin ($p=0.000$), serin ($p= 0.024$), etanolamin ($p= 0.027$), norvalin ($p= 0.000$) ve arjijinosüksinikası ($p= 0.001$) seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Hasta grupta anserin ($p=0.014$) ve orto-fosforiletanolamin ($p= 0.014$) seviyeleri ise kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük tespit edildi. Hasta grubun sağ rhomboid majör ve sol rhomboid majör kasının ultrason elastografi

ölçümlerinde elastikiyeti (kPa) ve makaslama hızı (m/sn) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.005$). Her iki grubun trapez kaslarında ise istatistiksel olarak fark saptanmadı. VAS skoru ile plazma aminoasit değerleri karşılaştırıldığında ağrı şiddeti açısından hafif etkilenmiş grupta, diğer gruplara kıyasla plazma alanin ($p= 0.009$), ornitin ($p = 0.038$), tireonin ($p = 0, 011$), valin ($p = 0.039$), sarkozin ($p= 0.003$) seviyeleri istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu. Bu gruplar arasında shear-waveelastografi verileri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: FMS hastalarında kontrol gruba göre plazma serbest aminoasit profili ile rhomboid kasa ait Shaer-WaveElastografi ölçümlerinde farklılık saptanmıştır. Bu farklılıklar, FMS etyopatogenezinin aydınlatılmasında ve tedavisinde yol gösterici olabilir. Aminoasit konsantrasyonlarının ve son yıllarda kas iskelet sistemi sorunlarında önemli yer edinen ultrasonografik incelemelerden olan Shear-WaveElastografi'nin, FMS tanı ve tedavi takibinde daha yaygın kullanabilmesi için ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji Sendromu, Serbest Plazma Aminoasit Profili, Shear-WaveElastografi

ABSTRACT

Evaluation of Plasma Amino Acid Profile Level and Ultrasound Elastography Data in Fibromyalgia Patients

Ezgi TEMEL AFŞAR, MD

Specialty Thesis, Department Of Physical Medicine and Rehabilitation

Objective: The aim of this study was to compare the plasma amino acid levels in patients diagnosed with fibromyalgia syndrome (FMS) and the data obtained by ultrasound elastography in trapezius and rhomboid muscles with healthy individuals, whether these markers can be used as a quantitative method in the diagnosis of FMS, the relationship between symptoms and the importance of plasma free amino acids in the treatment of the disease.

Materials and Method: 50 female patients aged 18-55 who applied to the Physical Medicine and Rehabilitation Outpatient Clinic of Harran University Medical Faculty Education and Research Hospital and 47 healthy women compatible with age were included in the study. Disease severity was evaluated with Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) and pain severity was assessed with Visual Analogue Scale (VAS) in the patient group. The free amino acid profile of plasma samples from both groups was analyzed by LC-S / MS. 50 patients and 47 healthy volunteers were measured right and left upper trapezius muscle and rhomboid major muscle from 3 different points on the Longitudinal plan with 9L4 linear probe of Siemens ACUSON S3000 with shear-wave elastography software. Values in kPa were obtained with m / s and averaged.

Results: In the patient group, plasma cysteine ($p = 0.000$), glutamine ($p = 0.030$), glycine ($p = 0.000$), serine ($p = 0.024$), ethanolamine ($p = 0.027$), norvalin ($p = 0.000$) and argininoosuccinic acid ($p = 0.001$) levels were significantly higher than the control group. Anserin ($p = 0.014$) and ortho-phosphoryl ethanolamine ($p = 0.014$) levels were significantly lower in the patient group compared to the control group. The elasticity (kPa) and shear rate (m / sec) of the

right rhomboid major and left rhomboid major muscle of the patient group were statistically significantly higher than the control group ($p < 0.005$). No statistically significant difference was detected in the trapezius muscles of both groups. When the VAS score and plasma amino acid values were compared, in the slightly affected group in terms of pain severity, plasma alanine ($p = 0.009$), ornithine ($p = 0.038$), threonine ($p = 0.011$), valine ($p = 0.039$), sarcosine ($p = 0.003$) levels were statistically significantly higher than other groups. There was no statistically significant difference between these groups in terms of shear-wave elastography data.

Conclusion: In FMS patients, there was a difference in plasma free amino acid profile and Shear-Wave Elastography measurements of the rhomboid muscle compared to the control group. These differences may guide the elucidation and treatment of FMS etiopathogenesis. Further studies are required to make Shear-Wave Elastography, which is one of the amino acid concentrations and ultrasonographic examinations that have taken an important place in musculoskeletal problems in recent years, more widely used in FMS diagnosis and treatment follow-up.

Key Words: Fibromyalgia Syndrome, Free Plasma Aminoacid Profile, Shear-Wave Elastography

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS); nedeni tam olarak bilinemeyen, kas-iskelet sisteminde yaygın ağrı, spesifik anatomik bölgelerde hassasiyetin olduğu ve beraberinde uyku bozukluğu, yorgunluk, kognitif fonksiyonlarda bozukluk, depresyon, anksiyete ve birçok somatik semptomun eşlik ettiği kronik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (1). FMS her yaş ve cinsiyette tanı konulan bir hastalık olsa da en sık 20-50 yaş arasında görülmektedir. Görülme sıklığı kadınlarda erkeklerden yaklaşık 4-9 kat daha fazladır (2, 3).

Amerikan Romatoloji Derneği (American Collage of Rheumatology: ACR)'nin 1990 yılındaki hastalığın sınıflama kriterlerinde yaygın ağrı ve hassas noktalar varken; 2010 yılında ağrıyla birlikte halsizlik, sabahları yorgun uyanma, bilişsel fonksiyonlarda bozukluk gibi diğer somatik belirtilerin de eklenmesiyle yeni tanı kriterleri belirlenmiştir (4).

FMS etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörler, immünolojik mekanizmalar, santral teoriler (uyku bozuklukları, nöropeptid ve nörohormonal anormallikler, santral sensitizasyon, merkezi sinir sistemi (MSS) biyokimyasında değişiklikler) ve periferik teoriler (kas ve kas işlevinde bozukluk, otonomik disfonksiyon) yer almaktadır (5). Daha önceki çalışmalar ağrı iletiminde serbest aminoasit düzeyleri ve metabolizmalarının etkili olacağını bildirmiştir (6). Santral sinir sisteminde ağrının algılanmasını substans P düzeyleri arttırırken; serotonin ve norepinefrin ise azaltır. Yapılan bazı çalışmalarda serum triptofan düzeyi araştırılmıştır (7). Triptofan serotonin prekürsörü olup kan-beyin bariyerini geçen bir aminoasittir. FMS'li hastalarda serum triptofan seviyeleri kontrol grubuna göre düşük tespit edilmiştir (8). Serotonin ağrının algılanması, iştah, duygudurum, libido, kognitif durum ve özellikle Non-REM uykunun modülasyonundan sorumlu bir nörotransmitterdir. Santral ve periferik sinir sisteminde ağrı modülasyonunu; ağrı oluşumunda etkili substans P düzeylerini azaltarak düzenler. FMS hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) serotonin ve prekürsörü olan L-triptofan, dopamin ve norepinefrin düzeylerinin azaldığı; glutamat ve substans P ile serotoninmetaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit (HIAA) düzeylerinin ise arttığı görülmüştür (9). Böylece serotonin seviyelerindeki azalma ile substans P düzeyleri yeterince baskılanamayıp bireylerde somatik şikayetler, depresyon, uyku kalitesinde ve ağrı eşiğinde azalma görülür (10). Yapılan çalışmalarda serum triptofanı dışında, serotonin, alanin, histidin, lizin, prolin, serin ve treonin aminoasit düzeylerinin de düşük olduğu görülmüştür (8). Bazı araştırmacılar FMS'de kas metabolizmasında özellikle enerji metabolizması ve protein sentezinde etkili olan dallı zincirli

aminoasitlerin (lösin, izolösin, valin) de etkisi olabileceğini ve FMS'lilerde gözlenen semptomlara yol açabileceğini bildirmişlerdir. Son zamanlarda uyarıcı aminoasitlerden olan glutamatın da kronik migren ağrısı ve primer fibromiyalji olmak üzere birçok alanda ağrıdan ve sensitizasyon mekanizmalarından sorumlu olabileceği gösterilmiştir. Larson ve arkadaşlarının FMS hastalarında yaptığı bir çalışmada; fibromiyaljili hastaların BOS'unda kontrollere kıyasla eksitatör aminoasitlerin seviyelerinde belirgin bir fark gözlenmezken, arjinin, taurin, glisin aminoasitleri ile FMS hastalarındaki hassas noktaları arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiştir (6).

Ultrason elastografi (UE); dokunun anatomisinden çok doku elastisitesini görselleştirmek için geliştirilmiş, subjektif bir yöntemdir. Bu sebeple son yıllarda elastografi konusunda önemli araştırmalar yapılmış olup, Shear-Wave Elastografi (SWE) yöntemi diğer yöntemlere göre daha güvenilir, objektif ve tekrarlanabilir özellikte bulunmuştur (11). Elastisite; bir dokunun basınç altında deforme olabilme ve basınç ortadan kalktığında ise eski haline gelebilme yeteneğine verilen addır. Gerçek zamanlı ve doğrudan yapılan kas sertliği ölçümleri, akut kas iskelet sistemi yaralanmaları ile kronik miyofasiyal ağrı gibi akut ve kronik kas iskelet sistemi patolojilerinin tanı-tedavi ve takiplerde destek sağlamaktadır (12). Kas biyopsileri de kasın mikroskopik yapısı hakkında ayrıntılı bilgi vermesine rağmen invaziv bir işlem olması sebebiyle tarama programlarında kullanışlı bir yöntem değildir. Oysa UE, bu yöntemlerdeki kısıtlamalardan etkilenmeden gerçek zamanlı ve doğrudan ölçümler yapılmasını sağlayarak patolojilerin tanı ve tedavisinde önemli yer almaktadır (13, 14).

Bu çalışmada amacımız; fibromiyalji sendromlu hastalarda serbest plazma aminoasit düzeylerinin ölçümü ile yaygın ağrı patogenezindeki ilişkinin aydınlatılması ve semptom şiddetleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Ayrıca hastaların trapez ve rhomboid kaslarındaki potansiyel doku değişikliklerinin US elastografi aracılığıyla değerlendirilerek, plazma aminoasit profil düzeylerinin kas elastisitesi üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Böylece fibromiyalji sendromunun tanı ve/veya etyolojisi ile hastalığın tedavisinde aminoasit profilinin önemi belirlenecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji Sendromu

2.1.1. Tanım

Fibromiyalji sendromu (FMS); sebebi tam olarak bilinmeyen ve kas iskelet sisteminde yaygın ağrı, spesifik anatomik bölgelerde hassasiyetin olduğu ve beraberinde uyku bozukluğu, yorgunluk, kognitif fonksiyonlarda bozukluk, depresyon, anksiyete ve birçok somatik semptomun eşlik ettiği kronik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (1).

Amerikan Romatoloji Derneği (American Collage of Rheumatology: ACR)' nin 1990 yılındaki hastalığın sınıflama kriterlerinde yaygın ağrı ve hassas noktalar varken; 2010 yılında ağrıyla birlikte halsizlik, sabahları yorgun uyanma, bilişsel fonksiyonlarda bozukluk gibi diğer somatik belirtilerin de eklenmesiyle yeni tanı kriterleri belirlenmiştir (4).

Fibromiyalji sendromu semptomları ve patofizyolojisi göz önüne alındığında santral sensitizasyon sendromları arasında yer almaktadır. Santral sensitizasyon tabiri, birçok faktörün etkisiyle santral sinir sisteminde genel bir ağrı reaktivasyonunu ifade etmektedir (15).

2.1.2. Tarihçe

FMS'nin Hipokrat zamanından bu yana var olduğu bilinmekte olup ilk tanımı 1843 yılında Froriep tarafından yapılmıştır. 1850'li yıllarda kaslarda basıya hasasiyetin fazla olup; beraberinde enflamasyonun eşlik etmediği ve bunlara ek olarak uyku problemleri ile yorgunluğun da sık rastlandığı bildirilmiştir (1, 16) .

1904 yılında nörolog Sir William Gowers tarafından bu hastalıktaki şikayetlere fibröz dokudaki enflamasyonun sebep olduğu düşünülmüştür. Sonrasında patolog Stockman tarafından fibröz dokularda hiperplazi, fibroplast proliferasyonu, seröfibröz eksuda, damar duvarlarında kalınlaşma ve proliferasyon gibi ödematöz yapıların gösterilmesiyle “fibrozit” terimi kullanıma girmiştir (16, 17).

1968 yılında Trout bir makalesinde bu hastalığı bir sendrom olarak tanımlamış ve yaygın kas ağrısı, yorgunluk, uyku problemleri ve kasların belirli bölgelerinde hassasiyet gibi semptomlardan oluştuğunu belirtmiştir (16).

FMS'nin günümüzdeki gibi tanımlanması 1970'li yıllarda yapılmıştır. Smythe ve Moldofsky bu hastalığın periferikenflamasyon sebebiyle olmadığını, enflamatuvar olmayan süreçlerin ön planda olup belirli anatomik bölgelerde ağrı ve hassasiyetin neden olduğu vurgulanmıştır. Böylece günümüz fibromiyalji tanımlaması yapılmıştır. Fibromiyalji kelimesi ilk kez 1976 yılında Hench tarafından kullanılmış olup; fibromiyalji terimi fibro (fibröz doku), -miyo (kas) ve -algia (ağrı) kelimelerinden oluşmaktadır (18).

Bu gelişmelere rağmen kontrollü çalışmaların yetersiz olması sebebiyle 1981 yılında ilk kontrollü klinik çalışma Muhammed B. Yunus tarafından yapılmıştır. Yunus ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 50 hasta ve bu gruba benzer sosyodemografik özellikteki 50 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış; hasta grupta ağrı, yorgunluk ve uyku bozuklukları gibi hastalığa özgü yakınmaların ve hassas nokta sayısının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışma ile subjektif doku şişliği ve uyuşukluk şikayetleri de bu hastalığın bir bileşeni olarak ilk kez tanımlanmıştır. Baş ağrısı, migren ve irritabl bağırsak sendromu gibi yakınmaların sıklığı da yine kontrol grubuna kıyasla hasta bireylerde fazla bulunmuştur. Bu çalışmada elde edilen veriler sonucunda hastalığın “Fibromiyalji Sendromu” olarak kullanılması yaygınlaşmış, çok merkezli yapılan çeşitli karşılaştırmalı çalışmalarla fibromiyalji tanı kriterleri oluşturulmuştur (19).

1990'da ACR tarafından yaygın ağrı ve hassas noktaların ayrıntılı olarak tanımlandığı FMS sınıflandırma kriterleri yayınlanmış ve 1992 yılında da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) FMS'yi bir hastalık olarak tanımıştır (1).

Klinik pratikte tanı koymanın zor olması ve hekimlerce hassas noktaların belirlenmesindeki zorluklar da göz önüne alınarak 2010 yılında ACR tarafından hassas noktaların olmadığı, “Yaygın Ağrı Skalası” ve “Somatik Semptom Skalası” gibi semptom şiddet skorlarını içeren yeni tanı kriterleri belirlenmiştir (4). 2013 yılında Benett ve arkadaşları bu kriterlere alternatif olarak ağrı skoru ve semptom-etki sorgulamasının olduğu yeni tanı kriterleri geliştirmiştir (20).

2.1.3. Epidemiyoloji

FMS her yaş ve cinsiyette tanı konulan bir hastalık olsa da en sık 30-50 yaş arasında görülmektedir. Görülme sıklığı kadınlarda erkeklerden yaklaşık 4-9 kat daha fazladır (2, 3). Çocuk ve yaşlılarda hastalığa ilişkin özellikler erişkin grupla benzerdir. Beyaz ırkta siyah ırka göre daha sık gözlenmektedir (16, 21).

FMS romatolojik hastalıklardan biri olan osteoartritten sonra en sık görülen ikinci hastalıktır. FMS'nin prevalansı dahiliye kliniklerinde %5-7, aile hekimliği kliniklerinde %2 iken romatoloji kliniklerinde ise %10-20 oranında görülür (16). FMS prevalansı ABD'de %2 kadınlarda %3,4 / erkeklerde %0,5), Kanada'da %3.3 (kadınlarda %4,9 /erkeklerde%1,6) oranında görülmüştür (22). Türkiyede Trabzon ilinde 20-64 yaş arası 1930 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada bu oran %3.6 olarak bulunmuştur (23). Prevalans yaşla birlikte artmakta olup en fazla artış 5-6. dekatlarda görülmektedir. Bu yaş grubunda görülme sıklığı %7.5-10'dur. Hastaların sosyoekonomik düzeyi ve eğitim seviyesi düştükçe görülme sıklığı da artmaktadır (22, 24). McNall ve arkadaşları gelir seviyesi, eğitim düzeyi, vücut kitle indeksi (VKİ) ile sigara ve alkol kullanımının fibromiyalji ile ilişkisini araştırdığı bir çalışmada; düşük gelir düzeyli bireylerde ve VKİ>30 olanlarda fibromiyaljinin daha fazla bulunduğunu bildirmişlerdir. Sigara ve alkol kullanmayan kadınlarda ise hastalığın görülme sıklığı düşük saptanmıştır (21).

2.1.4. Etyopatogenezi

FMS'nin etyopatogenezi uzun yıllar araştırılmış olup tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın etyopatogenezi genetik ve çevresel faktörler ile periferik ve santral mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir (5).

Genetik faktörler; FMS etyopatogenezi tam olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte genetik yatkınlık önemli rol oynar. Arnold ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, FMS'li hastaların birinci derece yakınlarında romatoidartritli hasta yakınlarına kıyasla yaklaşık 8,5 kat daha fazla FMS tanısı almış ve bu kişilerde daha fazla sayıda hassas noktaların olduğu görülmüştür (5). FMS hastaları ve aile bireyleri arasında ayrıca irritabl barsak sendromu (İBS), migren, temporomandibular eklem bozuklukları ve düşük ağrı eşiği benzer bulunmuştur (25).

Fibromiyalji etyopatogenezinde ailevi yatkınlık ve genler sorumlu tutulsa da fibromiyaljiye spesifik bir gen bulunamamıştır. Yunus ve arkadaşları yaptığı çalışmada, insan lökosit antijeni (HLA) ile FMS arasında bir ilişki olabileceğini belirtmişlerdir (26). Burda CD ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise FMS'lilerin %67'sinde, sağlıklı grubun ise %30'unda DR4 antijeni bulunmuştur. Ayrıca bu hastalarda histokompatibilite (MHC) antijeni arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (27).

Bazı antidepresan ilaçların FMS semptomlarını azalttığı ve hastaların serumlarında sağlıklı bireylere oranla serotonin düzeylerinin düşük saptanması üzerine serotonin ve katekolamin yolları ile ilgili genlerin etyopatogenezele ilişkili olabileceği düşünülmüştür (5). Katekol-O-metiltransferaz (COMT) geninde tek nükleotit poliformizmi ile Val-158-Met genotipi görülmüş olup; fibromiyalji sendromunda bu genotipe sık rastlanması sebebiyle katekolamin metabolizmasının bu hastalarda bozuk olabileceği belirtilmiştir (28). Böylece tam olarak metabolize edilemeyen katekolaminler, endorfinlerin 'mü' reseptörleriyle ilişkisini bozarak ağrıya neden olurlar. Yapılan çalışmalarda ayrıca serotonin 5-HT reseptör polimorfizminin de FMS li hastalarda daha fazla oranda bulunduğu bildirilmiştir (5). SCL6A4 gen bölgesindeki (serotonin transportundan sorumlu) polimorfizm FMS'li hastalarda gösterilmiştir (29). Yapılan birçok çalışma serotonin, dopamin ve katekolamin yollarındaki gen polimorfizminin FMS'nin etyopatogenezinde önemli olduğunu vurgulamaktadır (5).

Çevresel faktörler; FMS'de de birçok hastalıkta olduğu gibi çevresel faktörler genetik zemin varlığında tetikleyici rol oynar. Enfeksiyonlar, travma, fiziksel ve psikososyal stres hastalığın oluşumunda önemlidir.

Çeşitli viral enfeksiyonların FMS ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Epstein Barr Virüsü, HIV, Hepatit C, parvovirüs B19, Coxackie virus, Borrelia Burgdorferi sonrası FMS vakaları görülse de bu enfeksiyonlar kronik yorgunluk sendromu ile daha ilişkili bulunmuştur (5, 30). Fibromiyalji hastalarının büyük bir kısmında mevcut şikayetlerin grip benzeri bir hastalıktan sonra başladığı görülmüştür. Bu sebeple FMS'de enfeksiyonun direkt etkisinden ziyade patogeneze immün süreci etkileyerek rol aldığı düşünülmüştür.

FMS'nin fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası hastaların %14-24'ünde başladığı bildirilmiştir. Özellikle boyun ve göğüs bölgesindeki travmaların ağrıya yol açtığı görülmüştür (31). Fiziksel travmanın C liflerinde, Substans P seviyelerini arttırarak santral ağrı

yolaklarını harekete geçirdiği öne sürülmüştür (32). Yetişkinlerde alt ekstremitelerde fraktürleri, ayak bileği ve servikal travmaların sonraki bir yıl içinde FSM gelişme riskini 10 kat arttırdığı saptanmıştır (33). Yaralanma sonrasında meydana gelen uyku problemleri, yaralanma bölgesindeki ağrı ve merkezi sinir sisteminde nöroplastisite de bu düşünceleri destekler niteliktedir (34, 35). Servikal bölgede görülen Whiplash sendromlu hastaların %22'sinde yaygın vücut ağrısı ve ilerleyen zamanlarda FMS geliştiği de gözlenmiştir (36, 37).

Nörokimyasal ve nöroendokrin değişiklikler; Yapılan çalışmalarda, hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aksındaki fonksiyon bozukluğu ile karakterize nöroendokrin disregülasyonun FMS etyopatogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (38, 39). Hipotalamustan salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormon, hipofizin ön bölümünden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasını stimüle eder. ACTH ise adrenal bezleri uyararak kortizol salınımı sağlar. Kortizol plazma seviyesi ise diurnal ritm gösterip sabah saatlerinde en fazladır. Yapılan çalışmalarda FMS'li hastalarda kortizolün idrarla atılımının azaldığı, diurnal ritmin bozulduğu, ACTH uyarısına rağmen adrenal cevapta azalma sonucu serum kortizol seviyelerinin sabah normal veya hafif düşük; akşam saatlerinde ise artmış olduğu saptanmıştır. Bu faktörlerin ağrıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (40). Crafford ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; FMS'li hastalarda sağlıklı gruba kıyasla CRH testine kortizol yanıtının azaldığı, diurnal ritmin bozularak glukokortikoid düzeylerinde sirkadiyen dalgalanmanın olmadığı gösterilmiştir. İdrar ve plazma kortizol düzeylerinin akşam saatlerinde farklılık göstermesi HPA aks fonksiyon bozukluğundan; CRH uyarısına rağmen plazma düşük kortizol seviyeleri ise adrenal cevaptaki yetersizlikten kaynaklanmaktadır (39).

HPA'nın diğer bir hormonu olan büyüme hormonu (GH) ise Non-REM uykunun 4.fazında salınır. Periferik etkilerini ise karaciğerde insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) salınımını arttırarak gösterir. Landis ve arkadaşları, FMS'lilerde GH ve IGF-1 serum düzeylerinin uyku esnasında düşük olduğunu göstermişlerdir (41). FMS'li hastalarda GH ve IGF-1 plazma seviyelerindeki bu düşüklük; FMS'de görülen yorgunluk, kas mikrotravmalarına yol açarak egzersiz kapasitesinde azalma ve uyku bozuklukları gibi birçok semptom ile ilişkilendirilmiştir (7) .

FMS'de hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı da bozulduğundan, hastalarda tirotropin salgılayıcı hormona (TRH) cevaben tiroid stimüleedici hormon (TSH) ve tiroid hormonlarının plazma seviyelerinde de düşüklük saptanmıştır (42). Böylece hipotiroidisi olan hastalarda FMS sıklığı artış göstermektedir.

FMS'nin çoğunlukla kadınlarda görülmesi; FMS etyopatogenezinde seks hormonlarının da etkili olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda; östrojen ile substans P ve serotonin arasında bir ilişkinin olduğu ve bu nörotransmitterlerin beyinde östrojen tarafından kontrol edildiği gösterilmiştir (43). İskelet kası miyoblastlarında da östrojen reseptörleri bulunmuştur (44). Tüm bu hipotezlere rağmen FMS hastalarında sağlıklı popülasyona göre seks hormonlarının serumdaki seviyelerinde farklılık saptanmamıştır (45).

FMS'de prolaktin hormonu da etyopatogeneizde rol oynar. Prolaktinde GH gibi geceleri salınmakta olup uykusuz kalan bireylerde serum prolaktin düzeyleri de düşük saptanmıştır (41). Yapılan araştırmaların bir kısmında FMS'lilerde serum prolaktin seviyelerinde artma olup hiperprolaktinematik kadınlarda hassas noktalardaki ağrı eşikleri de düşük bulunmuştur (46).

FMS'lilerde başlıca semptom olan ağrı mekanizmasında ayrıca çeşitli nörotransmitterler de sorumlu tutulmuştur. Ağrının oluşumunda ağrıyı stimüle eden ve inhibe eden nörotransmitterler arasında dengenin bozulduğu saptanmıştır. Böylece bu hastalarda hem 'hiperaljezi' olarak tanımlanan ağrılı uyarının şiddetli algılanma durumu hem de 'allodini' olarak tanımlanan ağrısız uyarıların dahi ağrılı olarak algılanmasından söz edilir (47).

Santral sinir sisteminde ağrının algılanmasını substans P düzeyleri artırırken; serotonin ve norepinefrin ise azaltır. Yapılan bazı çalışmalarda serum triptofan düzeyi araştırılmıştır (7). Triptofan serotonin prekürsörü olup kan-beyin bariyerini geçen bir aminoasittir. FMS'li hastalarda serum triptofan seviyeleri kontrol grubuna göre düşük tespit edilmiştir (8). Serotonin ağrının algılanması, iştah, duygudurum, libido, kognitif durum ve özellikle Non-REM uykunun modülasyonundan sorumlu bir nörotransmitterdir. Santral ve periferik sinir sisteminde ağrı modülasyonunu; ağrı oluşumunda etkili substans P düzeylerini azaltarak düzenler. FMS hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) serotonin ve prekürsörü olan L-triptofan, dopamin ve norepinefrin düzeylerinin azaldığı; glutamat ve substans P ile serotonin metaboliti olan 5-HIAA düzeylerinin ise arttığı görülmüştür (9). Böylece serotonin seviyelerindeki azalma ile substans P düzeyleri yeterince baskılanamayıp bireylerde somatik şikayetler, depresyon, uyku kalitesinde ve ağrı eşiğinde azalma görülür (10). Bu bulgular sonucunda FMS'nin tedavisinde bir dönem triptofan da denenmiş; fakat sadece uyku üzerinde iyileşme sağlanmış olup kas ağrıları ise artmıştır (48). Yapılan çalışmalarda trisiklik antidepresanların mekanizmaları tam anlaşılamamış olsa da serotonin geri alımını bloke ederek ağrının azaltılması ve uykunun düzeltilmesinde etkili oldukları gösterilmiştir (49, 50).

Santral sensitizasyon; FMS patogeneğinde önemli bir faktördür. Yunus ve arkadaşları etyolojilerinde santral sensitizasyonun ve ortak klinik bulguların olduğu ‘santral sensitivite sendromları’ adı altında bir hastalık grubu oluşturmuşlardır. Bu grup Tablo 1’de gösterilmiştir (15). FMS’nin bu hastalıklarla beraber görülme insidansı artmıştır.

Tablo-1: Santral Sensitizasyon Sendromları

Fibromiyalji sendromu
Miyofasiyal ağrı/ Bölgesel ağrı sendromu
Premenstrüel sendrom
Kadın üretral sendromu/ intertisyel sistit
Primer dismenore
Huzursuz bacak sendromu
Post-travmatik stres bozukluğu
Multipl kimyasal sensitivite sendromu
Gerilim tipi baş ağrısı / Migren
Periyodik bacak hareketi sendromu
Temporomandibular eklem bozuklukları

Santral sensitizasyonun tanımı; santral sinir sistemindeki nosiseptif nöronların normal ya da eşik değerin altındaki periferik uyarılara olan yanıt artışı şeklinde yapılmıştır. Kronik ağrının fizyopatolojisinde sensitizasyonun rolü önemlidir (51).

FMS’de nöropeptitlerle ilgili yapılan çalışmalarda ağrı modülasyonunun bozulduğu düşünülmektedir. FMS hastalarının beyin omurilik sıvılarında dynorphin A ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. Dinorfin A, CGRP ve substans P seviyelerindeki artış doku hasarından sonra ortaya çıkan santral sinir sistemindeki fonksiyon bozukluklarını açıklamaktadır. Böylece daha önceden zararsız olan stimülasyonların (düşük ısı, hafif dokunma gibi) ağrılı bir uyarı gibi algılanması olarak tanımlanan ‘allodini’ meydana gelmektedir. Hasar görmüş dokuda uyarılara duyarlı yeni aksonlar oluşur. Hasarlı sinirlerin ve dorsal boynuz nöronlarının spontan ateşlenmesi, SSS’de nöranal barajı arttırarak ağrı oluşumuna neden olur. Ayrıca hasarlanma sonrası dorsal boynuz nöronlarının eksitabilitelerinde artış gözlenmektedir. Bu

durum; mekanik, kimyasal ve termal uyaranlara daha fazla yanıt oluşturur. ‘Santral sensitizasyon’ olarak adlandırılan bu olay nörönalinputtaartışa sebep olur. Bu sürece nörönlardaki N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) reseptörlerinin eksitatör aminoasitlerce aktive olması ile substans P, CGRP, dinorfin gibi diğör maddeler de neden olmaktadır (52).

Ağrı; periferdeki reseptörlerin uyarılmasıyla oluşan depolarizasyon sonucu bu uyarının primer afferentler (A-delta ve C lifleri) ile omurilikte dorsal boynuz hücrelerine taşınmasıyla oluşur. Burada presinaptik bölgede voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının (VGCC) $\alpha 2\delta$ subüniti aktive olarak hücre içine kalsiyum girişi sağlanır. Böylece sinaptik boşluğa substans P ve glutamat salınır. Bu nöropeptidler postsinaptik nöronda NMDA reseptörlerine bağlanarak tekrar hücre içine Ca girişini ve ikinci duyusal nörönnün aktivasyonunu sağlar. Bu mekanizma ağrının iletimi ve algılanmasında önemlidir (53). Glutamat ve glisin gibi eksitatörler NMDA reseptör aktivitesini arttırır ve nitrik oksit (NO) sentezlenir. FMS’ lilerde yapılan çalışmalar ile glisin seviyelerinde kontrol grubuna göre artış saptanmıştır. Sentezlenen NO presinaptik alanı uyararak eksitatör aminoasitlerin sentezini arttırır. Böylece periferik nosiseptörlerde uyarılma eşiği düşürölüp hiperaljezi oluşur. Glutamat ayrıca dorsal nörönnar üzerinde inhibisyon etkisi olan GABAerjik nörönnarın NMDA reseptörlerine bağlanıp inhibe edici etkilerini azaltır. Sürekli glutamat sentezi de GABAerjiknörönnarda apoptoz yapıp disinhibisyona yol açar. Ayrıca eksitatör uyarım sonucu proinflamatuarsitokinler, nitrik oksit, prostoglandinler, serbest oksijen radikalleri, ATP, eksitatör aminoasitleri sentezler. Böylece hiperaljezi ve allodini oluşur (54).

FMS’lilerde dorsal boynuz hücrelerindeki fonksiyonel değişiklikleri açıklayacak kanıtların yeterli olmamasına rağmen, yapılan çalışmalarda yukarıda açıklanan nörönnal değişimlerle ilişkili olarak FMS hastalarında ağrının anormal algılandığı belirtilmiştir (55).

Otonomik Disfonksiyon; FMS’lilerde sağlıklı popölasyona kıyasla otonom fonksiyon testlerinde belirgin bozukluklar gösterilmiştir. Bu alanda yapılan çalışmalarda FMS’li hastaların akustik stimölasyon veya soğuk basınç testine sempatik sinir sistemi cevabında azalma olduğu tespit edilmiştir (56).

FMS’de sempatik aktivitede artma gözlenirken parasempatik aktivite ile stres karşısında sempatik yanıtta azalma görölür. Otonom fonksiyonlarında meydana gelen bu değişiklikler FMS’nin birçök semptomunu açıklamaktadır.

Noktürnal sempatik aktivite FMS'lilerde uyku kalitesinde bozulmaya sebep olabilir. Halsizlik, strese karşı sempatik yanıtta bozulma nedeniyle oluşabilir. Sempatik aktivitede artış ile de anksiyete, kuru ağız- kuru göz, Raynaud benzeri fenomen, irritabl barsak sendromu görülebilir. Ayrıca bu hastalarda sempatik aktivite artışına bağlı olarak kalp hızında da değişiklikler saptanmıştır (57). İstirahat kalp hızında artışın olması özellikle yaşlılarda denge kaybına sebep olarak düşme ihtimalini artırır (58). FMS'de kardinal bulgu olan ağrı da sempatik disfonksiyon kaynaklı oluşabilir. Sempatik aktivite artışıyla birlikte salınan katekolaminler nosiseptörlerin aktive olmasına neden olur. Katekolaminlerle ilgili yapılan çalışmalarda serum ve idrarla atılan katekolamin düzeyleri normal, nöropeptid Y düzeyleri ise azalmış saptanmıştır. Bir diğer çalışmada ise noradrenalin ve IL-6 'ya artmış yanıtın olduğu görülmüştür (59). Hastalarda görülen subjektif şişlik hissiyatı da otonomikdisfonksiyonla ilişkili olabilir (56).

İmmünolojik bozukluklar; bu konu ile ilgili literatürte birçok çalışma mevcuttur. Caro ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, FMS'lilerin %76'sında dermoepidermal birleşkede IgG depositlerinin olduğu gösterilmiş ancak bu durum diğer çalışmalarla desteklenememiştir (60).

Antinükleer antikor (ANA) açısından da farklı çalışmalar mevcuttur. Yunus ve arkadaşları tarafından ANA pozifliğinin FMS'li hastalarda sağlıklı bireylerden farklılık gösterdiği ve FMS'lilerde ağız kuruluğunun daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (61). Bir diğer çalışmada FMS'lilerdeki ANA pozitifliği ve titrasyon oranının hastalığın kliniğiyle ilişkili olmadığı söylenmiştir (62).

Sitokinlerin de son yıllarda FMS'ninpatofizyolojisi ve kliniğinde önemli rol aldığına dair çalışmalar mevcuttur. FMS'ninsitokinlerle olan ilişkisi ilk kez Wallece ve arkadaşları tarafından bahsedilmiştir. Kanser tedavisinde IL-2 alan hastaların FMS kliniğine benzer yakınmaları olması üzerine bu durumun sitokinlerle ilişkili olduğu söylenmiştir. Bunlar; IL-1 beta, IL1Ra, IL-2, IL-6, IL8, IL10, TNF- alfa, IFN- γ gibi sitokinlerdir (5, 63). Yapılan çalışmalarda IL-1 beta, IL-6, IL8 ve TNF- alfa gibi sitokinler nöronlarda inflamasyon yaparak santral ve periferik nöropatik ağrıya sebep olur (63). Bu proinflamatuvar sitokinler beyin ve omurilikteki glial hücrelerden salgılanıp merkezi sinir sisteminde ağrının oluşması veya düzeyinin artmasına neden olan sinyaller oluştururlar (64). Gür ve arkadaşları tarafından 81 FMS'li hasta ve 32 sağlıklı kontrolle yapılan bir çalışmada, FMS grubunda IL-2r ve IL-8 düzeyleri yüksek bulunmuş ve IL-8 düzeyi fazla olanlarda ağrı şiddeti de yüksek bulunmuştur (63). Wallace ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da IL-8

düzeyleri FMS'lilerde sağlıklı gruba oranla yüksek bulunmuştur (65). Wallace ve ark. Gelecekte antisitokin tedavilerin, FMS tedavisinde yer bulabileceğini söylemişlerdir (66).

Fibromiyalji hastalarında koenzim Q10 eksikliği, IL1 ve IL18 artışı mitokondriyel hastalıklara neden olabilmektedir (57). Bu hastalarda tedavide Q10 verilmesi ile interlökin seviyelerinde azalma ve semptomlarda iyileşme gözlemlenmesi üzerine FMS'de görülen inflamasyonda mitokondriyel fonksiyon bozukluğunun da etkili olabileceği düşünülmektedir.

Uyku bozuklukları; FMS'li hastalarda uyku paternlerinin bozulması yaygın vücut ağrısı ve sabah tutukluğuna yol açıp bu hastalarda sağlıklı gruba oranla daha çok depresif semptomlar görülmektedir (67). FMS'lilerin elektroensefalografilerinde (EEG), uyku sırasında anormal paternlerin olması ilk kez Moldofsky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada belirtilmiştir (68).

Sağlıklı kişilerde uyku siklusu 60-90 dakikalık non-REM (non-rapid eye movement) ile başlayıp sonrasında birbirini REM ve non-REM dönemleri izler. Non-REM, 4 evreden oluşur. Non-REM 4. evrede yavaş delta dalgaları hakim olup saniyede 1-2 dalganın görülmesi beklenirken, FMS'lilerde saniyede 10-12 dalgalık seri alfa akımları olduğu görülmüştür. Bu patern 'alfa-EEG non-REM anomalisi' olarak isimlendirilir. Bu paternde daha hızlı olan alfa dalgalarının daha yavaş olan delta dalgaları üzerine süperpoze olduğu gözlenmiştir. Uyku bozukluğuna da 'alfa-delta uykusu' adı verilmiştir (67). Araştırmacılar uyku problemleri yaşayan sağlıklı kişilerde de aynı EEG bulgusunu göstermiş olup bu bireylerde de duyarlılığın arttığını söylemişlerdir. Bazı araştırmacılar alfa-EEG non-REM paterninin FMS'ye spesifik olduğunu söylemişlerdir (68). Bunun aksine çoğu yazar bu anormal paterninsadece FMS'de görülmediğini, depresyon ve kronik ağrı sendromlarında da olabileceğini bildirmişlerdir (69).

FMS'li hastaların çoğu uykuya dalmakta güçlükten, sık sık uyanma ve dinlenmemiş olarak uyanmaktan dolayı şikayetçidirler (70). Bu hastalarda özellikle dinlendirici uykunun olmaması; yaygın ağrı ve yorgunluk gibi semptomlar ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda FMS'lilerin uyku esnasında uyanma sıklığı artmış bulunmuş ve bu durum apne-hipopne şeklindeki solunumsal patolojilerle de ilişkili bulunmuştur (71).

Kas işlevlerinde bozukluklar; FMS'li hastaların esas şikayetleri olan kas iskelet sistemindeki ağrıları açıklamak için kas dokularına yönelik günümüze kadar birçok araştırma yapılmış olup araştırmalar hala devam etmektedir. Bu araştırmalarda kaslarda yapısal ve

fonksiyonel bozukluklar olduğu öne sürölmüştür (5). Bengtsson ile arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; FMS'lilerin trapezius kasındaki hassas noktalardan yapılan biyopsilerde, ATP, adenoindifosfat ve fosfokreatin seviyelerinde azalma olduğunu ayrıca kasın strüktürel yapısında patolojik değışimler (dejenerasyon, rejenerasyon, inflamatuvar değışiklikler, kırmızı fibrillerde yırtık, güve yeniğı tipinde kas lifleri) olduğunu tespit etmişlerdir (72). Kaslardaki bu değışimlerin oluşmasında kasa yönelik tekrarlayan mikrotravmalar etken olabilir. Böylece bu hastalarda egzersiz sonrası kas ağrısı görölebilmektedir. Uzun süreli kas gerginliğı ve kasta oluşan iskeminin ağrı kliniğini açıklayabileceğine yönelik çalışmalar da mevcuttur. Bazı araştırmacılar FMS'lilerin hassas noktalarında oksijen yetersizliğini göstermişlerdir. Bu konuda Bennet ve arkadaşları egzersiz sırasında kastaki kan akımının FMS'lilerde sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir (73). Bu çalışmalara rağmen FMS'li hastaların kas biyopsilerinde belirgin fark saptanmamıştır. Başka bir çalışmada kas dokusu immüno histokimyasal ve moleküler yöntemlerle incelenmiş fakat sağlıklı grupla arasında substans P ve serotonin gibi nörotransmitterler bakımından fark görölmemiştir.

MR spektroskopinin kullanıldığı bir çalışmada başlangıçta FMS hastalarında iş kapasitelerinde azalma görölmüş olup çalışma ve dinlenme aşamalarında kas yapısındaki biyokimyasal değışimler arasında fark saptanmamıştır. Buna rağmen yapılan diğerk çalışmada hastaların quadriceps kasında dinlenme ve egzersiz esnasında ATP ile fosfokreatin değeriinde azalma ve oksidatif kapasitede düşüş olduğu saptanmıştır (74). Fakat bu bulguların sedanter yaşayanlarda da aynı şekilde olduğu görölmüştür. Nooregard ve arkadaşları ise MR aracılığıyla kas kesitleri ile kas gücü arasındaki ilişkiyi değerdendirmişler ve bunun sonucunda FMS'lilerin kas gücünde %30 oranında azalma saptamışlardır (75). Böylece kaslarda meydana gelen bu yapısal değışikliklerin FMS'ye özgü olmadığı daha çok hastalardaki sedanter yaşam stili, yorgunluk ve ağrıya sekonder olabileceğı üzerinde durulmuştur (76).

Jacobsen ve Danneskiold Samsøe yaptıkları çalışmada FMS'li haslarda kas dayanıklılığında azalmanın olduğu ve bunun sonucunda hastaların günlük aktivitelerinde buna bağılı olarak azalmaların olduğunu saptamışlardır. Bu durumun periferik ve santral kaynaklı olabileceğı öne sürölmüştür (77).

Svebak ve arkadaşları da EMG çalışmalarında bir farklılık saptamazken; Elert ve arkadaşları kontraksiyonlarda sağlıklı bireylere göre artmış elektromyelografik kas gerginliğı saptamışlardır (78, 79).

Yapılan alışmalar göstermektedir ki kas biyopsilerinde inflamasyondan ziyade lokal anoksi ve mikrosirkulasyonda azalma FMS'deki semptomları açıklamada daha önemlidir. Uyku problemleri, HPA aksının bozulması sonucu büyüme hormonu sentezinde azalmalar kasta meydana gelen mikrotravmaları arttırmaktadır (80, 81).

Psikolojik faktörler; FMS kliniğinde anksiyete, panik bozukluklar, somatizasyon, posttravmatik stres bozukluğu ve depresyon önemli yer tutar. Hastaların yaklaşık %30-60'ında bu bulgular grlebilir (82). Yunus ve arkadaşlarına göre FMS tamamıyla psikiyatrik bir bozukluk olmayıp psikiyatrik faktörler bu hastalarda ağrı şiddetini arttırabilir. FMS'lilerde görülen psikolojik sorunların ağrıya mı sebep olduğu ya da ağrı sonucunda mı olduğu tam olarak net değildir.

Depresyon semptomlarıolan FMS'lilerde daha şiddetli kronik ağrıları içeren somatik yakınmalar daha sık grlr. Ancak depresyon tanılı FMS'liler ile depresyon olmayan hastalar karışlaştırıldığında hassas nokta sayısı ve depresyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (83, 84).

FMS'de klinik semptomlar genellikle fiziksel travma, enfeksiyonlar, otoimmün patolojiler ve emosyonel problemler gibi bazı tetikleyici faktörlerden sonra ortaya çıkmaktadır (31, 85, 86). Yapılan kesitsel çalışmalarda çocukluk döneminde seksüel şiddet gören kişilerde görmeyenlere göre yaşamlarının ilerleyen zamanlarında kronik ağrı yakınmaları daha sık görülmüştür (87). FMS tanısı alanların sağlıklı popülasyon ile karışlaştırıldığında ise çocukluk döneminde daha fazla travmatik strese maruz kaldıkları tespit edilmiştir (88, 89).

FMS'lilerin %50'sinden fazlasında posttravmatik stres bozukluğu saptanmış olup semptomlar belli bir travmadan sonra başlamıştır (84). Bu kişilerde ağrı ve hastalığın diğer yakınmalarının derecesi de artış göstermektedir (90). Fakat posttravmatik stres bozukluğunun da FMS'ye sebep olan bir faktör m yoksa fibromiyalji hastalığının sonucunda mı olduğu net olarak anlaşılamamıştır (91).

Beyin yapılarındaki fonksiyonel bozukluklar; FMS'lilerde bu alanda yapılan gelişmeler daha çok talamus ve kaudat nükleus bölgelerindeki çalışmaları içerir. Mountz ve arkadaşlarının SPECT (Bilgisayarlı Tek Foton Emisyon Tomografi) ile yaptıkları bir çalışmada FMS'lilerde sağlıklı gruba göre talamus ve kaudat nükleus bölgelerinde kan akım miktarının azaldığı saptanmış ve bu durumun hastalardaki ağrı eşiğinin düşük olması ile ilişkili olabileceği söylenmiştir (92).

Spesifik beyin bölgelerindeki serebral kan akımındaki değerler buradaki sinaptik aktivite düzeyini göstermektedir.

Kwiatek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; talamusun sağ yarısı ve inferior tegmentum ile pontiste serebral kan akımı düşük saptanmışken, talamusun sol yarısı ve kaudat nükleuslarda belirli bir fark saptanmamıştır (93).

Gür ve arkadaşlarının SPECT çalışmasında da FMS'lilerin sağlıklı gruba göre kaudat nükleuslarında kan akımında artma gözlemlenirken; sağ parietal lobun superiorunda, gyrus rectus ve ponsta ise serebral kan akımında azalma tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada parietal kan akımındaki azlık ile hastalarda gözlemlenen sabah tutukluğu ve uyku problemleri şikayetleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (94).

FMS'li hastalar arasında çevresel uyarıların nörosensoriyel sistemde işlenmesinde de farklılıklar tespit edilmiştir. Gibson ve arkadaşları bu hastalarda ağrı eşiğinin düşük olduğunu ve ısı uyarılarına yüksek amplitüdlü serebral evok potansiyel cevabı oluştuğunu göstermişlerdir (95). FMS'lilerde ağrı eşiği düşük olmasına rağmen bu eşik düzeylerinde nöronal aktiviteler daha fazladır. Özetle FMS'li hastaların beyinsel aktivite ve uyarıların beyinde işlenmesinde sağlıklılara göre farklılıklar olduğu kabul edilmiştir.

2.1.5. Klinik Özellikler

Fibromiyalji sendromu sadece kas iskelet sistemini ilgilendiren bir hastalık olmayıp kas iskelet sistemi dışı bulguların da yoğun olarak görülebildiği bir hastalıktır. Uzun süreli yaygın vücut ağrısının en sık gözlenen ve karakteristik bir bulgu olması yanında FMS'de yorgunluk, sabahları dinlenmemiş olarak uyanma, sabah tutukluğu, uyku problemleri, dikkat eksikliği, anksiyete, depresyon, yumuşak dokuda subjektif şişlik hissi, ekstremitelerde uyuşma, soğukluk hissi, baş ağrısı, migren, irritabl kolon sendromu, dismenore, kuru göz ve kuru ağız, temporamandibulareklem rahatsızlıkları gibi birçok sistemi ilgilendiren oldukça farklı tipte semptomlar görülebilmektedir (26). FMS'deki klinik semptomlame yüzde olarak görülme sıklıkları Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Tablo-2: FMS’de Görülen Semptomlar ve Sıklıkları (26)

Semptom	Sıklık (%)
Çok sayıda anatomik bölgede ağrı	100
Sabah tutukluğu	76
Tüm vücutta sızı	62
Yumuşak dokularda subjektif şişlik	52
Halsizlik	87
Sabah yorgunluğu	75
Uyku bozukluğu	72
Kognitif disfonksiyon	61
Mental stres	61
Anksiyete	60
Sersemlik/ baş dönmesi	59
Parestezi	54
Baş ağrısı	54
Dismenore	43
Depresyon	37
Tinnitus	17
Kuru göz- kuru ağız	15
Raynaud benzeri bulgular	14

Tablo-3: FMS’ye Eşlik Eden Sendromlar ve Sıklıkları (26)

Semptom	Sıklık (%)
Premenstrüel sendrom	42
İrritabl bağırsak sendromu	38
Huzursuz bacak sendromu	31
Kadın üretral sendrom	15
Periyodik bacak hareketi bozukluğu	14
Temporomandibuler eklem disfonksiyonu	12

Ağrı: Fibromiyalji sendromunda ağrı en önemli ve karakteristik semptom olup yaygın ağrı olarak ifade edilen sağ-sol üst ve alt ekstremiteler ile aksiyel iskelette hissedilir. Hastalar daha çok boyun, sırt, bel, omuz çevresi, diz, kol ve bacak ağrısından şikayetçidirler (26). Hastalarda hiperaljezi ve allodini olabilir. Ağrının lokalizasyonu tam olarak yapılamayıp yanıcı, yakıcı, sızı şeklinde, derinden hissedilen, zonklayıcı tarzda farklı biçimlerde ya da bunların kombinasyonu şeklinde hissedilebilir. FMS kliniğindeki ağrı daha çok sabahları olup; sabah katılığı ile beraber görülür. Ağrı; ısı değişimleri, emosyonel stres, ağır egzersiz, fiziksel travma gibi çeşitli faktörlerden etkilenir (16). FMS'lilerin yaklaşık yarısı yumuşak dokuda subjektif şişlik ve ekstremitelerde uyuşmadan şikayetçidirler. Uyuşmalar; radikülopati ile benzerlik gösterse de EMG ile yapılan çalışmalarda patolojik bulgular genellikle saptanmaz (26).

Yorgunluk: Yorgunluk veya halsizlik ağrıdan sonra %75-90 oranında sık görülen bir semptom olup bazı hastalarda ağrıdan bile daha ön plandadır. Yorgunluk sabahın ilk saatlerinde fazla olup şiddeti fiziksel aktivitelerle artma eğilimindedir. Çoğu hasta halsizlik nedeniyle günlük aktivitelerini yapmakta dahi zorluk çeker. Bu durum hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkilemektedir (1).

Tutukluk: Ağrıdan sonra sık görülen tutukluk (katılık) hastaların yaklaşık % 75-85'ini etkiler. Hastalar katılığı özellikle sabah saatlerinde tüm vücutta yaklaşık bir iki saat süresince hissedebilirler. Tutukluk FMS, osteoartrit ve romatoid artrit (RA) gibi çeşitli hastalıklarda görülebilse de farklılıklar gösterir. FMS' de tutukluk RA'dan farklı olarak vücudun her bölgesinde yaygın bir şekildeyken, RA'da aktif artritli eklemlerde hissedilir. Osteoartritten farklı olarak da FMS'li hastalarda tutukluk bazen gün boyunca sürebilmektedir (19). Bennet ve arkadaşlarının 2596 FMS hastasını içeren bir çalışmada; sabah katılığının fibromiyaljili hastalarda görülen en önemli dört semptomdan biri olduğu ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen şikayetlerin başında geldiği bildirilmiştir (96).

Yumuşak Dokularda Subjektif Şişlik: FMS'lilerin yaklaşık %52'sinde yumuşak dokularda ve/veya eklemlerde şişlik hissi bulunur. Hastalar şişliği daha çok el ve ayaklarda olmak üzere vücudun hemen hemen her bölgesinde tarif edebilirler. Fakat yapılan muayenelerde objektif bir şişlik saptanmadığından genelde FMS hastalarında mevcut olan bu şişlik subjektif şişlik olarak değerlendirilir (19).

Uyku Bozukluğu: Hastaların yaklaşık %72'sinde uyku bozuklukları görülür. Geceleri sık sık uyanma, dinlendirmeyen uyku ve bunların sonucunda hastalar sabahları yorgun, dinlenmemiş olarak uyanmadan şikayetçidirler. Uyku problemleri hastalarda ağrı ve yorgunluğu daha çok arttırmakta olup birbirini tetikler ve kısır döngüye sebep olarak bireylerin yaşam kalitelerini olumsuz etkiler. Huzursuz bacak sendromu görülen hastalarda da uyku problemleri daha sık görülmektedir (16, 55).

Parestezi: Fibromiyalji hastalarının yaklaşık yarısında üst ve alt ekstremiteler ile gövdede uyuşma, karıncalanma, yanma gibi şikayetler mevcuttur. Nöropatik ağrıyı taklit etse de EMG çalışmalarında patolojik bulgu saptanmamıştır (26). Fakat parestezisi olanlarda nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan pregabalin ve gabapentin gibi ilaçların kullanımı sonucunda bu hastalarda semptomların gerilemesi üzerine FMS'nin nöropatik ağrı grubunda yer alabileceğini savunan görüşler de vardır (97).

Psikiyatrik ve Kognitif Bozukluklar: FMS'lilerin yaklaşık %30-40'ında anksiyete, stres, depresyon gibi psikiyatrik bulgular mevcuttur. 2002 yılında FMS ve RA'lı hastaların dahil edildiği bir çalışmada, anksiyete ve depresyon ile ağrı şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (98).

FMS'li hastalarda kognitif fonksiyon bozuklukları da sık görülür. Bu hastalarda 'fibrofog' olarak tanımlanan bilişsel işlev, hafıza ve zihinsel fonksiyonlarda bozukluğun yanı sıra unutkanlık da sık görülmektedir. Ayrıca bu hastaların zihinsel bulanıklaşma, sözel akıcılıkta bozulma, dikkat eksikliği, kelime ya da olay çağrışımlarında güçlük ile konuşmaları takip etme yetenekleri azalmıştır (99). Romatoloji kliniklerinde FMS'lilerin %76,4-82,5'inin kognitif fonksiyon bozukluklarının olduğu ve yaklaşık %50'sinin hafıza problemi yaşadığı belirtilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda diğer romatizmal hastalıklara kıyasla fibromiyalji hastalarında bu şikayetlerin yaklaşık 2.5 kat arttığı tespit edilmiştir (100).

FMS'ye Eşlik Eden Diğer Bozukluklar: Santral sensitivite sendromları içinde yer alan FMS'de; irritabl barsak sendromu, kadın üretral sendrom, sistit, primer dismenore, huzursuz bacak sendromu, temporomandibular eklem bozuklukları ve migren gibi santral sensitivitenin ön planda olduğu diğer bozukluklar da görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık %30'unda huzursuz bacak sendromu görülmekte olup uyku kalitesini olumsuz etkilemektedir. Ayrıca FMS'li kadınlarda sık idrara çıkma, dizüri, noktüri gibi kadın üretralsendromunu düşündürecek yakınmalar %15 oranında

görlür. Bu hastalarda alt karın ağrısı, mide bulantısı, kabızlık ishal gibi dışkılama bozuklukları da %38 gibi yüksek oranda görölmektedir (15).

Bunlara ek olarak; mitral valvprolapsusu, kaşıntı-kızarıklık gibi alerjik reaksiyonlar, kuru göz kuru ağız, dispne, seksüel fonksiyon bozuklukları, hipotiroidi, tendinit, fasiit, bursit gibi bulgular da görölebilmektedir (26). Fibromiyalji sendromu ayrıca RA, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus ve Sjögren sendromu gibi diğer romatolojik hastalıklarla da beraber görölebilir (16).

2.1.6. Sınıflandırma

Primer fibromiyalji ve sekonder fibromiyalji olarak 2 grupta incelenir. Primer FMS’de altta yatan herhangi bir sebep yokken; sekonder FMS’nin oluşumunda altta yatan bir patoloji mevcuttur. Primer FMS de kendi içinde gruplara ayrılır. Thieme, Giesecke, Müller ve arkadaşları tarafından çeşitli alt gruplarda yapılan sınıflandırmalar Tablo 4’te gösterilmiştir (101-103).

Tablo-4: Fibromiyalji Sendromunun Sınıflandırılması

Müller ve ark.

Ağrıya karşı duyarlılık artışı (psikolojik bozukluk olmadan)
FMS ve kronik ağrı kaynaklı depresyon
FMS ve eşlik eden depresyon
Somatizasyon bozukluğu kaynaklı FMS

Thieme ve ark.

Temel problem olan anksiyete bozukluğu
FMS ve psikiyatrik bozuklukların birlikte seyretmesi
FMS’ye eşlik etmeyen psikiyatrik bozukluklar

Giesecke ve ark.

Hassas noktalarda hafif derecede hassasiyet artışı ile birlikte orta düzeyde psikiyatrik bozukluklar
Hassas noktalarda orta derecede hassasiyet artışı ve ağır düzeyde psikiyatrik bozukluklar
Hassas noktalarda aşırı derecede hassasiyet artışı ve hafif düzeyde psikiyatrik bozukluklar

2.1.7. Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları

Fibromiyalji hastalarında kas iskelet sistemi muayenesi çoğunlukla normal olmakla beraber; hastaların fizik muayenelerinde en dikkat çekici bulgu 'hassas nokta' (HN) olarak adlandırılan belirli vücut bölgelerinde ağrıya ve basınca duyarlı bölgelerin varlığıdır (1, 4). FMS'lilerde çeşitli anatomik bölgelerde hassasiyet bulunsa da 1990 ACR sınıflandırma kriterlerince 18 hassas noktanın muayene edilmesi önerilmiştir. HN genellikle kas veya kas-tendon birleşiminde bulunur. Vücudun üst ve alt yarında sağ ile solda olmak üzere toplam 18 adet simetrik nokta olarak tanımlanıp bu bölgeler algometre ile yaklaşık 4 kg'lık basınç uygulandığında ağrı oluşması ile karakterizedir. Günlük pratikte 4.kg'lık basınç; baş parmağın sert bir zemine bastırıldığında tırnak yatağının beyazlamasına sebep olan basınç ile eşdeğerdir ve hastalar pratikte bu şekilde değerlendirilebilir. Hastada HN muayenesi öncelikle alın veya kolun ön yüzünde yapılarak basınç ve ağrı ayrımı yapılması sağlanır. Hastalardan hissettikleri ağrıya ise hafif, orta, şiddetli şekilde derecelendirilmeleri beklenir. Günümüzde FMS tanısını koymak için 18 hassas noktanın muayenesinde çıkan zorluklar ve farklılıklar sebebiyle klinik semptomlara yönelik tanıya ağırlık veren yeni kriterler geliştirilmiştir. Burada amaç HN'leri belirlemektense hastada mevcut olan yaygın ağrının gösterilmesidir (4). Fibromiyalji hastalarının bazılarında HN muayenesi esnasında ağrılı bölgeye basınç uygulandıktan sonra 'dermografizm' adı verilen bölgesel kızarıklık ve ödem oluşur. Hastalarda özellikle ekstremitelerin iç yüzünde ağ şeklinde mavi kırmızı noktalanmalar şeklinde livedo retikularise benzeyen lezyonlar ve nodül olarak isimlendirilen gergin bantlar, kas spazmları saptanabilir.

FMS'ye spesifik bir laboratuvar tetkiki olmayıp bu hastalarda kan tetkikleri, görüntüleme yöntemleri ve EMG incelemeleri genellikle normaldir. FMS hastalarında diyabet, tiroidfonsiyon bozuklukları, kas güçsüzlüğünün ön planda olduğu hastalarda kas hastalıkları, anemi, vitamin eksiklikleri ve malignite açısından hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein (CRP), TSH, açlık glukozu, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kreatinin kinaz, B12 ve D vitamini gibi kan tetkikleri istenebilir. Ayrıca diğer romatolojik hastalıklardan ayırıcı tanısında aktif eklem artriti, ısı artışı, eklem üzerinde kızarıklık gibi ayırıcı tanıya yönelik romatolojik muayeneler yapılmalı ve şüphe durumunda romatod faktör, ANA gibi ileri tetkikler istenmelidir (16). Yapılan bir çalışmada FMS hastalarında da %10 oranında ANA pozitifliği saptanmıştır.

FMS etyopatogenezi de açıklamak adına çalışmalar da Pozitron Emisyon Tomografi (PET), SPECT ve Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme teknikleri kullanılmıştır (93, 104).

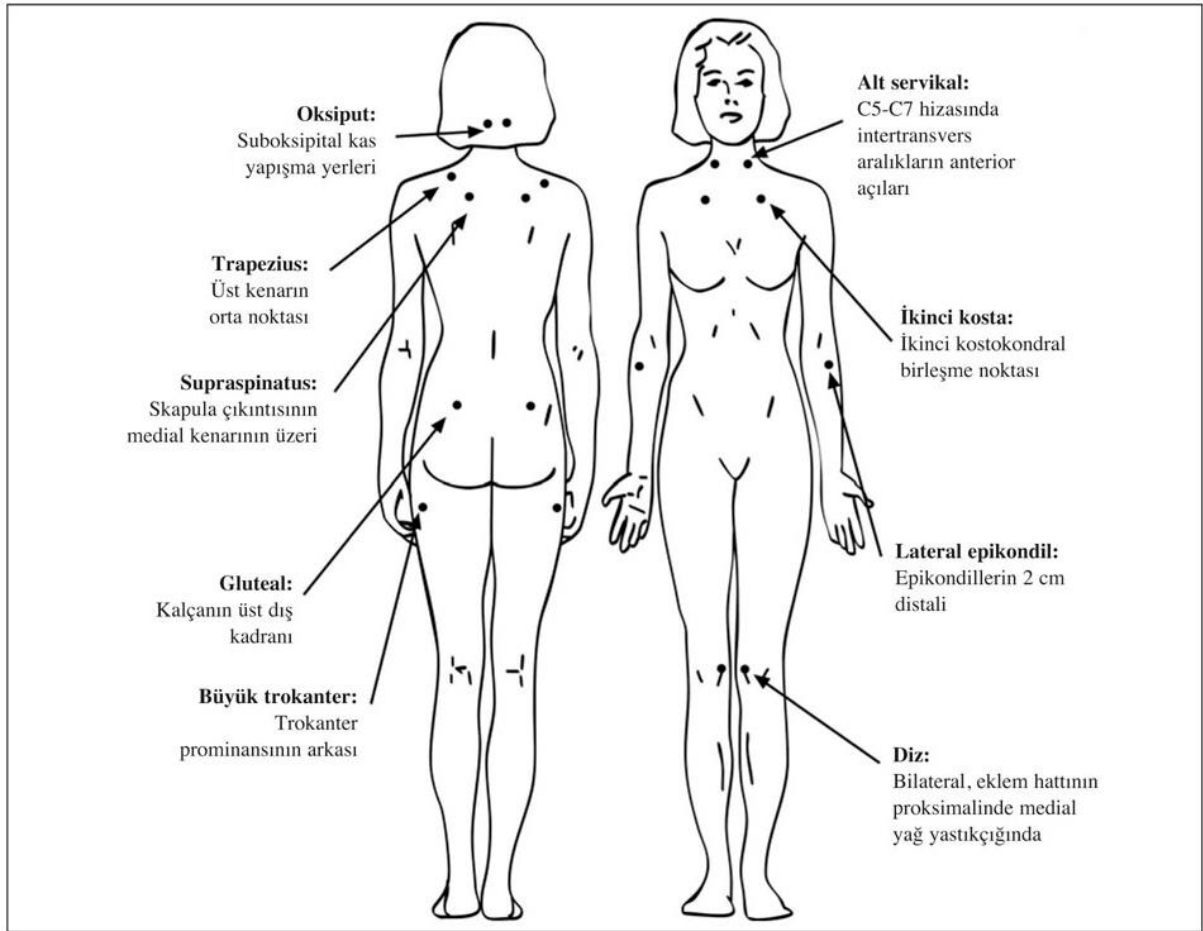
Bu tekniklerle FMS’li hastalarda serebral kan akımı ve ağrının işlenmesine yönelik sinyal değişiklikleri gibi bulgular saptansa da bu tekniklerin kullanımı sensitivite-spesifite ve maliyet etkinlik açısından günlük pratikte yaygın değildir.

FMS’li hastalarda yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasiteyi ölçmek amacıyla Fibromiyalji Etki Sorgulaması (FEA) ve semptomlara yönelik Semptom Yoğunluk Ölçeği (SIS) kullanılabilir.

2.1.8. Tanı

Fibromiyalji sendromuna özgü laboratuvar tetkiki, görüntüleme yöntemi olmaması üzerine günümüzde altın standart kabul edilebilecek tanı koyma yöntemi yoktur. FMS kliniğinin çok çeşitli olup birçok hastalığa benzemesi üzerine diğer hastalıklardan ayırıcı tanısı gerekir. FMS tanısı hekimin fizik muayene, ayırıcı tanı ve sınıflandırma kriterlerinden faydalanarak koyduğu klinik bir tanıdır.

İlk tanı kriterleri hastalığın sendrom olarak kabul edilmesinin ardından 1990 yılında ACR tarafından yayımlanmıştır. Bu kriterler özellikle en az 3 aydan uzun süredir var olan yaygın ağrı ve hassas noktaları içerir (Tablo 5 ve Şekil-1) (1). Hassas noktaların ideal sayısı tam olarak bilinmemekte olup bu konu üzerinde çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada en az 6 adet hassas noktanın olması tanı koyma açısından %80 sensitivite ve %87 spesifite gösterirken; hassas nokta sayısının en az 11 olduğu bir diğer çalışmada ise sensitivite %50, spesifite %95 olarak bulunmuştur.



Şekil-1: ACR 1990 Kriterlerine Göre FMS’de Tanımlanan Hassas Noktalar

Tablo-5: ACR-1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

Yaygın ağrı öyküsü: Ağrı en az 3 aydan fazla sürüyor olmalıdır. Ağrının yaygın olarak kabul edilebilmesi için; vücudun her iki tarafında (sağ-sol olmak üzere), bel bölgesinin üstünde ve altında olması ile birlikte aksiyel iskelet ağrısının da (boyun, göğüsün ön duvarı, torakal veya lomber omurgada ağrı) olması gerekmektedir.

Palpe edilen 18 hassas noktadan (HN) en az 11’inde ağrı olması: HN muayenesi için herhangi bir anatomik bölge parmakla palpe edilerek ağrı olup olmadığı sorulur. (Baş ya da işaret parmağı ile yaklaşık 4 kg’lık bir kuvvet uygulanır. Pratik olarak alın bölgesinin ortasına parmakla bastırıldığında tırnak altında beyazlık oluşturan kuvvet 4 kg’lık kuvvete eşdeğerdir.)

FMS tanısı: En az 3 aydır devam eden yaygın ağrı varlığı ve 18 hassas noktanın en az 11’inde hassasiyet olması ile konulur.

ACR 1990 kriterlerinin pratikte kullanımı; hassas noktaların tespitinde uygulanacak basıncın şiddet ve süresinin hekimlerce farklılık göstermesi ve hassasiyetin hastalar tarafından farklı tanımlanması üzerine tartışma konusu olmuştur. Ayrıca hastalıkta sadece ağrı ve belirli bölgelerde hassasiyet dışında uykusuzluk, yorgunluk, sabah katılığı, parestezi ve diğer birçok sistemi ilgilendiren bulguların da olması üzerine 2010 yılında ACR tarafından yeni kriterler oluşturulmuştur. 2010 ACR tanı kriterlerinde; hassas noktalar yer almazken yaygın ağrı indeksi (YAI) ve semptom şiddet skalası (ŞŞS) mevcuttur (Tablo 6). 2010 ACR tanı kriterleri ninsensitivitesi %83 iken spesifitesi %67 olarak saptanmıştır (4).

Tablo-6: ACR-2010 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

Yaygın ağrı indeksi (YAI) ≥ 7 ve semptom şiddet skalası (ŞŞS) ≥ 5 veya yaygın ağrı skalası 3-6 arası ve semptom şiddet skalası (ŞŞS) ≥ 9 Semptomların en az 3 aydır benzer şekilde devam etmesi Hastanın yakınmalarını açıklayacak başka bir hastalığının olmaması Hasta 3 kriteri de karşılamalıdır.				
Yaygın ağrı indeksi (YAI): 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 şiddet skalası (ŞŞS): Son bir haftadaki yorgunluk, bilişsel semptomlar, dinlenmiş olarak uyanmama gibi 3 semptomun toplamı ile genel somatik semptomların toplamı (0-12 arasında)				
-Yorgunluk -Bilişsel semptomlar -Dinlenmiş olarak uyanmama				
0: Semptom yok 1: Ara ara görülen, hafif düzeyde semptom 2: Daha sıklıkla görülen, orta düzey semptom 3:Yaygın görülen ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen şiddetli düzeyde semptom				
-Somatik semptomlar: Kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, yorgunluk, hafıza problemleri, uykusuzluk, depresif duygu durum, sinirlilik, baş ağrısı, baş dönmesi, irritabl bağırsak sendromu, karın ağrısı, ishal, kabızlık, mide bulantısı, kusma, midede yanma, oral ülserler, tat almada bozukluk, göğüs ağrısı, hırıltılı solunum, bulanık görme, kulakta çınlama, ağız-göz kuruluğu, kaşıntı, döküntü, Raynaud fenomeni, iştahsızlık, uyuşma, fotosensitivite, saç dökülmesi, idrara sık çıkma, ateş, nöbet				
0: Semptom yok 1: Az sayıda semptom (1-10 sayıda) 2: Orta sayıda semptom (11-24 sayıda) 3: Çok sayıda semptom (24 ve üzeri sayıda)				

2011 yılında ise 2010 tanı kriterleri tekrardan modifiye edilmiştir. Modifiye edilmesindeki amaç hastalığı hekimin tanımlamasından ziyade hastaların ifadesine dayalı tanı koymaktır. Bu sebeple somatik semptomları içeren semptom şiddet skalası değiştirilerek hastanın kendisinin değerlendirdiği başlıca 3 semptom eklenmiştir. Bu semptomlar; en az 6 aydır var olan baş ağrısı, karın ağrısı-kramp ve depresyondur. Hastalardan semptomların şiddetini hafif, orta, şiddetli şekilde derecelendirmeleri yerine evet (1 puan)/ hayır (0puan) şeklinde cevaplamaları istenmiştir. Böylece yaygın ağrı indeksine (0-19 puan) semptom şiddeti ölçeği (0-12 puan) eklenmesiyle 0-31 puan aralığında yeni 'FMS semptom ölçeği' düzenlenmiştir. FMS semptom ölçeği 13 puan ve üzeri FMS tanısını koydurur (105). 2011 yılında yapılan bu değişimle tanının erkek kadın cinsiyet gözetmeksizin daha kolay konulabileceği ve buna dayalı olarak FMS tanısı alan hastaların prevalansının artacağı öngörülmüştür. Fakat bu modifikasyonun tanı koyma açısından doğruluğu %74 ve spesifitesinin %64 gibi düşük bir oranda olması yeni çalışmalara yol açmıştır.

2013 yılında ise Benett ve arkadaşları tarafından 28 adet ağrılı alanın bulunduğu 'Ağrı Yerleşim Skoru' (AYS) ve 10 adet semptomun olduğu 'Semptom Etkilenme Sorgulanmasını' (SES) içeren yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur (Tablo7) (20). Bu kriterlerin oluşturulmasıyla FMS tanısını koyma ve ayırıcı tanısını yapmanın daha özgül olacağı belirtilmiştir. 2013 yılında oluşturulan kriterlerde özellikle son 7 gün içerisindeki ağrı ve semptomlar sorgulanmaktadır. 2010 yılındaki ACR kriterlerindeki 19 alandan farklı olarak bu bölgelere; el-el bilekleri, ayak-ayak bilekleri ve her iki diz eklenmiş, karın ağrısı sorgulamadan çıkartılmış ve sırt ile bel bölgeleri de 3 bölüme (sağ, sol, orta bölüm) ayrılmıştır. AYS bölümü 0-28 puan, SES bölümü de 10 semptomun her biri 10 puan üzerinden değerlendirilmek üzere toplam 0-100 puan arasında hesaplanarak toplam skor 2'ye bölünür. Bu kriterlere göre FMS tanı koymak için şikayetlerin 3 aydan uzun süredir var olması, AYS skorunun 17 ve üzerinde, SES skorunun ise 21 ve üzerinde olması yeterlidir. 2013 tanı kriterlerinin sensitivitesi %81, spesifitesi ve tanısal doğruluğu ise %80 olarak saptanmıştır.

Tablo-7: ACR-2013 FMS Tanı Kriterleri

Semptomlar ve ağrının en az 3 aydır devam etmesi

Ağrı yerleşim skoru ≥ 17

Semptom etkilenme skoru ≥ 21 ise

Diğer ağrılı hastalıklar ya da bununla ilişkili semptomlar FMS tanısını dışlamaz.

Ağrı yerleşim skoru (AYS)

Aşağıdaki 28 alanın her biri için son 7 gün içinde devamlı ağrı hissettiklerinizi işaretleyiniz.
(toplam skor 0-28 arasında olmalıdır.)

Boyun	Belin sol kısmı	Sağ el bileği	Sol uyluk
Göğüs	Belin sağ kısmı	Sol el bileği	Sağ diz
Sağ çene	Belin orta hattı	Sağ el	Sol diz
Sol çene	Sağ omuz	Sol el	Sağ ayak bileği
Sırtın sağ kısmı	Sol omuz	Sağ kalça	Sol ayak bileği
Sırtın sol kısmı	Sağ kol	Sol kalça	Sağ ayak
Sırtın orta hattı	Sol kol	Sağ uyluk	Sol ayak

Semptom etkilenme sorgulaması (SES)

Aşağıdaki 10 sorunun her biri için son 7 günde hissettiğiniz belirtilerin yoğunluğunu 0-10 arasında belirtiniz. Sonrasında toplamda 0-100 arası çıkacak skor ikiye bölünür.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Ağrı	Ağrı yok											Dayanılmaz ağrı
Enerji	Çok fazla enerji											Enerji yok
Tutukluk	Tutukluk yok											Şiddetli tutukluluk
Uyku	Dinlenmiş uyanma											Aşırı yorgun uyanma
Depresyon	Depresyon yok											Şiddetli depresyon
Hafıza problemleri	İyi hafıza											Çok kötü hafıza
Endişe	Endişe yok											Çok endişe
Dokunmaya duyarlılık	Duyarlılık yok											Çok duyarlı
Denge problemleri	Denge problemi yok											Ciddi denge problemi
Yüksek ses, Parlak ışık, Koku, Soğuğa Hassasiyet	Hassasiyet yok											Aşırı hassasiyet

Son olarak 2016 yılında Wolfe ve arkadaşları bölgesel ağrı sendromlarının birbiriyle karışmasını önlemek amacıyla FMS tanısını koymada 5 bölgeden en az 4'ünün ağrılı olmasını içeren 'jeneralize ağrı kriteri'nin olması gerektiğini savunmuşlardır. Böylece 2010 yılı ACR tanı kriterlerini revize ederek 2016 yılında yeni kriterleri yayınlamışlardır (Tablo 8). Bu revizyon kriterleri sayesinde doktorun tespit ettiği bulgular ve hastaların anketleri birleştirilmekte, böylece tanı koymadaki yanlışlıklar en aza indirilmektedir. 2016 revizyon kriterlerinin de sensitivitesi %86; spesifitesi %90 oranında saptanmıştır (106).

Tablo-8: ACR 2016 FMS Tanı Kriterleri

Yaygın ağrı indeksi (YAI) ≥ 7 ve semptom şiddet skalası (SSS) ≥ 5 veya yaygın ağrı skalası 4-6 arası ve semptom şiddet skalası (SSS) ≥ 9
Jeneralize ağrı: Belirlenen 5 bölgeden en az 4'ünde ağrı olması (çene, göğüs, abdomen dahil değil)
Semptomların en az 3 aydır devam etmesi
Diğer bir klinik tanının varlığı FMS tanısını dışlamaz.

Yaygın ağrı indeksi (YAI): (0-19)

Son 1 haftadır olan hastaların ağrılı bölgeleri kaydedilir ve skorlanır.

Sağ üst bölge	Sol üst bölge	Sağ alt bölge	Sol alt bölge	Aksiyel bölge
Sağ çene*	Sol çene*	Sağ kalça	Sol kalça	Boyun
Sağ omuz	Sol omuz	Sağ uyluk	Sol uyluk	Bel
Sağ üst kol	Sol üst kol	Sağ bacak	Sol bacak	Sırt
Sağ ön kol	Sol ön kol	Göğüs*		Karın*

* Jeneralize ağrı tanımına dahil değildir.

Semptom şiddet skalası (SSS): (0-12)

Son 7 gün içinde aşağıdaki semptomları yaşadınız mı?

- Yorgunluk
- Bilişsel semptomlar
- Dinlenmiş olarak uyanmama

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3:Şiddetli

Son 6 ay içinde aşağıdaki semptomları yaşadınız mı?

- Baş ağrısı
- Karında ağrı veya kramplar
- Depresyon

0: Hayır

1: Evet

Fibromiyalji şiddet ölçeği (FŞÖ): YAI + SSS

2.1.9. Ayırıcı Tanı

FMS' nin çok çeşitli semptom içermesi ve bu semptomların şiddetlerinin oldukça fazla olması sebebiyle inflamatuvar ve noninflamatuvar hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması gerekir. RA, ankilozan spondilit, polimiyalji romatika (PMR), sistemik lupus eritematozus gibi birçok romatizmal hastalığı taklit edebildiği gibi; disk hernisi, hipotiroidi, hiperparatiroidi, vitamin D eksikliği, nörolojik hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarla da karışabilir. Bu sebeple FMS tanısını koyarken görüntüleme yöntemleri ve kan tetkikleri kullanılarak ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir.

FMS kronik ağrı ve halsizliğin görüldüğü miyofasiyal ağrı sendromu (MAS) ve kronik yorgunluk sendromu ile sık karışır. MAS'da ağrı genellikle tek bir bölgede görülüp hassas nokta yerine tetik nokta kavramı kullanılırken; FMS'de çeşitli anatomik bölgelerde yaygın ağrı ve fizik muayenede hassas noktalar hakimdir. MAS ayrıca lokal bölge ağrısı olması sebebiyle iskemik kompresyon, tetik nokta enjeksiyonları gibi lokal tedavilere daha iyi yanıt verir (26). FMS'lilerinse yaklaşık %20-70'inde kronik yorgunluk sendromu görülür.

Sabah katılığıının ön planda olduğu daha çok orta yaş kadınlarda omuz-kalça kuşağı ağrısıyla görülen PMR; sabah katılığıının baskın semptom olması ve sedim yüksekliği ile FMS'den ayrılır.

İnflamatuvar ve metabolikmiyopatilergibi kas güçsüzlüğünün ön planda olduğu hastalıklar da kas enzimlerinin yüksek, EMG ve kas biyopsilerinde saptanan patolojik bulguların var olması ile fibromiyalji sendromundan ayrılır.

FMS'nin ayırıcı tanısında hekimin göz önünde bulundurması gereken hastalıklar Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: FMS Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gereken Hastalıklar

Romatizmal Hastalıklar
Romatoid Artrit
Sistemik Lupus Eritematosuz
Sjögren Sendromu
Polimiyozit/ Dermatomyozit
Ankilozan Spondilit
Polimiyalji Romatika
Nörolojik Hastalıklar
Nöropatiler (Karpal Tünel Sendromu, Polinöropati)
Servikal Radikülopati
Multiple Skleroz
Myastenia Gravis
Metabolik Hastalıklar
Hipotiroidi
Diabetes Mellitus
Anemiler
Kronik Enfeksiyonlar (Brusella, Hepatit C, AIDS)
Maligniteler (Multiple Myelom, Metastatik solid tümörler, Lösemi)
Hiperparatiroidizm
Osteomalazi / Vitamin D Eksikliği
Kronik Ağrı İle Giden Durumlar
Miyofasiyal Ağrı Sendromu
Epikondilit / Bursit / Tendinit
Poliartiküler Osteoartrit
Servikal ve Lumbar Spondilozlar
Hipermobilite Sendromları

2.1.10. Tedavi

Fibromiyalji sendromunun patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup buna yönelik çeşitli tedavi protokolleri denenmiştir. FMS toplumda sık görülen ve kişilerin yaşam kalitelerini

olumsuz etkileyerek iş gücü kaybına yol açan bir hastalıktır. Farmakolojik tedaviler açısından dünya genelinde kanıtların hala göreceli olması ve bazı ilaçların Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanırken bazılarının onaylanmaması tartışma konusu olmuştur. Fakat günümüzde FMS'nin sadece farmakolojik tedavi ile ele alınacak bir hastalık olmadığı; tedavi protokolünde non-farmakolojik tedavilerin (hasta eğitimi, bilişsel davranış tedavileri, fiziksel tedaviler gibi) de olması gereken sistemik bir hastalık olduğu görüşü yaygındır (16, 26).

FMS tedavisinde ortaya çıkan bu görüş ayrımlarını azaltmak amacıyla Amerikan Ağrı Derneği (American Pain Society APS-2005), Avrupa Romatizma Derneği (European League Against Rheumatism EULAR-2007) ve Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF-2008) ve Kanada (2012) kanıta dayalı tedavi rehberleri yayınlamış ve son olarak 2016 yılında EULAR tarafından revize edilmiştir. Bu rehberlerin ortak noktası tedavilerin hasta merkezli ve semptomlara yönelik olması; ilaç kullanımındaki kanıt düzeyleri arasında farklar bulunmaktadır. En güçlü kanıt düzeyi ile ifade edilen tedavi şekli; EULAR'a göre farmakolojik tedavi yöntemleri iken, APS ve Alman rehberlerine göre non-farmakolojik tedavilerdir. Alman rehberi tarafından farmakolojik tedavide amitriptilin tedavisinin kanıt düzeyi yüksekken; Kanada rehberinde pregabalin, gabapentin, duloksetin ve milnacipran tedavileri yüksek bulunmuştur. Tüm rehberlerde ortak olarak FMS tedavisinde güçlü opioidlerin kullanımı kanıt A düzeyinde önerilmemektedir (107, 108). Tedavi rehberleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo-10: Tedavi Defterine Göre FMS Farmakolojik Tedavisi

	Amerika (APS)		Almanya (AWMF)		Avrupa (EULAR)	
	Kanıt	Öneri	Kayıt	Öneri	Kayıt	Öneri
	düzeyi	gücü	düzeyi	gücü	düzeyi	gücü
Amitriptilin	1a	A	1a	B	1b	A
Antikonvülzanlar (Gabapentin, Pregabalin)	1a	A	1a	C	1b	A
SNRI (duloksetin, milnasipran)	1a	A	1a	B/C	1b	A
SSRI	1a	A	1a	C	1b	A
Tramadol	2a	C	Öneri yok		B1	A

FMS tedavisinde FDA tarafından 3 adet ilaç onay almış olup bunlar; serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) olan duloksetin (60-120 mg/gün) ve milnasipran (50-100 mg/gün) ile antikonvülzan olan pregabalindir (300-450 mg/gün). Özellikle kronik ağrı nörobiyolojisine yönelik bu ilaçlar hastalığın tedavisinde oldukça etkilidir. En son 2013 yılında Nüesche ve arkadaşları tarafından 14.982 hastanın dahil edildiği bir çalışmada SNRI ve pregabalinin tek başına olan faydalarının sınırlı olup; non-farmakolojik tedavi ile kombine edilmesinin FMS tedavisinde daha umut verici olduğu bulunmuştur (109).

FMS tedavisinde asıl amaç yaygın ağrı, uykusuzluk ve yorgunluk gibi semptomları azaltma ve/veya ortadan kaldırma ile hasta eğitimi olmalıdır. Hastalar hastalığın oluşumunu ve semptomların ilerlemesini provake edecek kafein, alkol, sigara gibi sağlığa zararlı maddelerden uzak durmaları ve düzenli egzersiz yapmaları konusunda bilgilendirilmelidir (108).

2.1.10.1. Farmakolojik Tedavi

Fibromiyalji sendromunun farmakolojik tedavisinde ilk yapılması gereken tanıyı doğrulayarak uykusuzluk, depresif duygu durum, anksiyete gibi semptomları tespit edip; sonrasında ise hastanın asıl şikayetlerine yönelik uygun tedavinin düzenlenmesidir.

FMS patofizyolojisinde ana unsur inflamasyon olmadığı için bu hastalar; diğer ağrılı durumlarda etkinliği yüksek olan basit analjezik, steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar (SOAİİ) ve steroid gibi ilaçlardan yeterince fayda görmemektedirler (110). Tedavide, oluşabilecek yan etkiler de göz önüne alınarak tekli tedavi şeklinde düşük dozlarla başlanıp; ihtiyaca göre dozun artırılması önerilir. Fibromiyalji tedavisinde etkinliği kanıtlanmış farmakolojik tedaviler; trisiklik antidepresanlar, SNRI, serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), $\alpha 2\delta$ -ligand antiepileptikler (pregabalin, gabapentin) ve tramadoldür (111).

Basit Analjezikler, Steroid Olmayan Anti-İnflamatuvar İlaçlar, Kortikosteroid ve Opioidler: Yapılan çalışmalarda SOAİİ'lerin tek başına kullanımının yetersiz olduğu, kortikosteroidlerle yapılan çalışmalarda ise 20 mg prednizolon kullanımının plaseboya göre etkisiz olduğu saptanmıştır.

Güçlü opioidlerin FMS tedavisinde kullanımı önerilmezken; etkisinin büyük kısmını μ -opioid reseptör üzerinden kısmen de serotonin-norepinefrin geri alımını inhibe ederek gösteren zayıf opioid grubundan olan ‘tramadol’ FMS tedavisinde monoterapi veya kombine şekilde kullanılabilir. 313 FMS hastasının incelendiği çalışmada; monoterapi olarak tramadol 400 mg/gün kullanımıyla ağrı kontrol altına alınamazken; 12 haftalık 650 mg parasetamol ile 75 mg tramadol kombine tedavisinin araştırıldığı bir çalışmada ise fibromiyaljili hastaların %35’inde ağrı şiddetinde yarisından fazla olacak şekilde düzelme saptanmıştır (112).

Miyorelaksanlar: Kas gevşetici olarak kullanılmasına rağmen trisiklik bir bileşik olan siklobenzaprin ise uyumadan önce 10 mg dozunda başlanır ve hastanın tolere edebilme durumuna göre günde maksimum 30 mg olacak şekilde dozu tedricen arttırılabilir. Yapılan çalışmalarda siklobenzaprinin ağrı, uyku problemleri, halsizlik ve sabah katılığı azaltıcı etkileri bulunsa da EULAR tarafından FMS tedavisinde kullanımı zayıf öneri şeklinde belirtilmiştir (111).

Trisiklik Antidepresanlar (TSA): FMS kliniğinde başlıca semptom olan yaygın vücut ağrısı, uyku bozuklukları ve halsizliğin düzeltilmesinde etkili ilaçlardır. TSA’ların etki mekanizması tam olarak bilinmese de yapılan çalışmalarda etkinliğini serotonin ve norepinefrin geri alımını inhibe ederek gerçekleştirdiği saptanmıştır. FMS tedavisinde kullanılan başlıca TSA amitriptilindir. Hastalarda tedavi esnasında antikolinerjik etkiler (ağız kuruluğu, kilo artışı gibi), ortostatik hipertansiyon ve uygunsuz ADH sendromu (hiponatremi) gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır (112).

Amitriptilin ile ilgili O’Malley ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizlerde hastaların %25-45’inde halsizlik şikayetlerinde hafif; ağrı ve uyku bozukluklarında orta derece olmak üzere iyileşme gözlenmiştir. Hauser ve arkadaşlarının yaptıkları metanalizlerde de amitriptilinin ağrı, uyku ve halsizlik şikayetlerindeki etkinliği desteklenmiştir (113). Amitriptilin uyumadan 1-2 saat önce 5-10 mg gibi düşük dozlarda başlanıp 15 günde bir 5 mg kadar dozu arttırılabilir. Günlük 25-50 mg dozunda kullanımı önerilmektedir (114). Sonuç olarak doz; etkinlik ve yan etki profili açısından hastaya yönelik olmalı ve mümkün olan en düşük dozda tutulmalıdır. TCA’lar kardiyovasküler, renal ve karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır (115).

Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI): SNRI grubunda yer alan duloksetin 2008 yılında; milnaspiran ise 2009’da FDA tarafından fibromiyaljinin farmakolojik tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır (108). Bu ilaçlar etkilerini ağrı modülasyonunda

oldukça etkili 2 nörotransmitterolan serotonin ve noradrenalinin geri alımını inhibe ederek gösterirler (116).

Duloksetin; FMS, diabetik polinöropati, inkontinans, yaygın anksiyete bozukluğu ve depresyon tedavisinde kullanılan dengeli bir SNRI'dır. Serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe ettiği gibi daha az oranda da dopamin geri alımını inhibe eder. Ağrı şikayetine olan etkisi depresyon tedavisindeki etkisinden bağımsızdır (114). FMS tedavisinde etkili duloksetin dozu EULAR tarafından 60 mg/gün olarak önerilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda 20-30 mg/gün duloksetin tedavisinin etkinliği gösterilemezken; 60 mg/gün ve 120 mg/gün tedavi dozlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada da tedavi etkinliği açısından aralarında belirgin bir fark saptanmamıştır (117). Dozların bölünmüş şekilde veya günde tek doz şeklinde kullanılması arasında belirgin fark olmasa da tedavinin tolerans açısından 30 mg/gün gibi düşük dozlarda başlanması önerilir. Plazma yarılanma ömrü 12 saat olup plazmada kararlı konsantrasyona tedavinin yaklaşık 3.gününde ulaşır; böylece diğer ilaçlara göre etkisi çabuk başlar. Yapılan çalışmalarda yan etki profiline %5 gibi az bir oranda rastlanmış olup, hastalarda mide bulantısı, ağız kuruluğu, sersemlik, konstipasyon ve iştahta azalma şeklinde görülmüştür. İleri evre böbrek yetmezliği (GFR<30 mL/dk) ve dar açılı glokomu olan hastalarda kullanımı önerilmez (118). Lipkovic ve arkadaşları tarafından yapılan duloksetin tedavisi alan 631 FMS'li hastanın olduğu bir çalışmada plaseboya kıyasla hastaların ağrı şikayeti ve günlük yaşam aktivitelerinde 12. haftadan sonra belirgin iyileşme gözlemlenmiştir (119).

Milnasipran; noradrenalin üzerindeki etkisi serotonin etkisinden 3 kat daha güçlüdür. FMS tedavisinde sabah ve akşam olmak üzere bölünmüş 2 dozda tok karna günlük 100-200 mg şeklinde alınması önerilmektedir. Tedaviye 12,5 mg şeklinde düşük dozda başlanıp tolerasyona göre 1 haftanın sonunda 100 mg/gün düzeyine çıkılması önerilir. Ancak yapılan son çalışmalarda yan etki profili sebebiyle ilaç bırakma oranının yüksek olduğu saptanmıştır (120). Yan etkiler; mide bulantısı, sersemlik, uyku problemleri, libido kaybı, çarpıntı hissi, kabızlık ve ağız kuruluğu şeklindedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir (26).

Venlafaksin; yüksek dozlarda hem serotonin hem noradrenalin geri alımını inhibe ederken; düşük dozlarda sadece serotonin geri alım inhibisyonu yapar. Randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 6 hafta boyunca 75 mg/gün dozunda venlafaksin tedavide verilmiş olup FMS'li hastaların ağrı şiddetinde azalma olduğu gözlenmesine rağmen; plasebo ile yapılan karşılaştırmada ise ilaç güvenlik profilinin oldukça kötü olduğu belirtilmiştir (121).

Antidepresanlardan duloksetin, milnasipran ve amitriptilin arasında karşılaştırmalı bir çalışma olmamasına rağmen yapılan meta analizlerde; amitriptilinin ağrı ve halsizlik üzerinde hafif, uykuya etkisinin orta ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik etkisinin ise oldukça az olduğu saptanmıştır. Ayrıca duloksetin tedavisi ağrıyı giderme ve uyku bozukluklarını iyileştirme ve bunun sonucunda yaşam kalitesini arttırmada milnasiprana göre üstünken; milnasipran ise yorgunluğu gidermede duloksetinden daha üstün bulunmuştur. NNT değerlerine bakıldığında ağrının %30 azalması için amitriptilinin NNT değeri; 3,54 (95% CI 2,74, 5,01), duloksetinin 8,21 (95% CI 5,91, 13,26), milnasipranın ise 10.96 (95% CI 8,27, 16,26) olarak hesaplanmıştır (4).

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI): SSRI grubu içinde yer alan fluoksetin ve paroksetinin yakın tarihli yapılan bir Cochrane çalışmasında FMS kliniğindeki ağrı, uyku bozukluğu ve yorgunluk şikayetlerinin plaseboya göre üstünlüğü açısından göreceli olsa da depresyona yönelik etkilerinin plaseboya göre daha üstün olduğu bulunmuştur (122). Bu sebeple FMS’de ikinci basamak tedavi sınıfında yer alıp TSA, SNRI ve antiepileptiklerden sonra gelir. Anksiyete ve depresif duygu durumun baskın olduğu FMS hastalarında kullanımı; fluoksetin için 20–40 mg/gün veya paroksetin için 20-40 mg/gün şeklindedir (123).

Antiepileptikler: FMS tedavisinde FDA onaylı ilaçlar arasında yer alan pregabalın ve gabapentin ağrı başta olmak üzere semptomların iyileştirilmesinde oldukça etkili ilaçlardır. Bu antiepileptiklerin ağrı mekanizmasına etkisi tam olarak anlaşılamasa da nöronal aktiviteyi sınırlandırıp inhibisyonu artırarak etkili olduğu düşünülmektedir (124).

Pregabalın; merkezi sinir sistemindeki presinaptik nöronların voltaj kapılı Ca^{++} kanal modülatörlerine bağlanarak kalsiyum akışını azaltıp glutamat, substans P ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin salınımını azaltarak etki gösterir. Böylece analjezik, antiepileptik ve anksiyolitik etkilerini gösterir (125). Etkisi 1-3 gün kadar kısa sürede başlayıp biyoyararlanımı ise %90’ın üzerindedir. Büyük çoğunlu renale yolla atıldığından böbrek disfonksiyonu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir. Minimal etkin doz 150 mg/gün iken maksimum günlük doz 600 mg şeklindedir. FMS tedavisinde ise önerilen günlük doz 450 mg’dır (126, 127). Yapılan çalışmalarda günlük 450 mg’lık dozun ağrıyı geçirmede 150-300 mg/gün kullanımına göre etkili olduğu, ayrıca 300-400 mg/gün kullanımlarının da uyku bozukluklarına, yorgunluk ve yaşam kalitesine etkili olduğu gösterilmiştir. Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada pregabalının yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku ve yaşam kalitesi üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. Cochrane veri

tabanındaki metaanalizlere göre de 8 haftalık pregabalin tedavisi verilen hastaların %7 ile %11'inde ağrı skorunun yarı yarıya azaldığı ve pregabalin için NNT değerinin 10 olduğu (450 mg/gün) bildirilmiştir (126). Pregabalinin yan etkileri arasında başlıca sersemlik ve uyku hali olmak üzere, kilo artışı, dikkat problemleri, ağız kuruluğu ve periferik ödem görülebilmektedir (128).

FMS tedavisinde etkili olan diğer antiepileptik ilaç olan gabapentin ise direk gamma aminobutirik asit (GABA) reseptörleri üzerinde etkili olmayıp N tipi kalsiyum kanalları üzerinden nonveziküler GABA salınımında artış yaparak etkisini gösterir (129). Etkin doz aralığı minimum 900 mg, maksimum ise 3600 mg/gündür (129, 130). Arnaold ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FMS tedavisinde gabapentinin günlük 1800 mg kullanımı plaseboya oranla etkin bulunmuştur (130).

Pregabalin, duloksetin ve milnasipran arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmada; 150-450 mg/gün pregabalin kullanan hastaların %43'ünde, 60-120 mg/gün duloksetin kullananların %49'unda ve günlük 100-200 mg milnasipran kullananların %61'inde ağrı skorunda %30 ve üzeri iyileşme saptanmıştır (131).

Diğer Farmakolojik Tedaviler: Dopamin agonisti pramipeksol, GABA prekürsoru gamma hidroksibutirat (sodyum oksibat), zolpidem ve zopiklon gibi sedatifler, antipsikotik ilaç olan levopromazin gibi çeşitli ilaçlar FMS tedavisinde denenip semptomlarda iyileşmeler saptansa da hem çalışmaların az olması hem de yeterli hasta üzerinde incelenememesi nedeniyle etkinlik ve güvenlik açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (132).

74 FMS hastasının incelendiği bir çalışmada tedavide GH uygulanmış olup hastaların semptomlarında anlamlı bir değişiklik olmadığı aksine uyku apne sendromu ve çeşitli tuzak nöropatilere sebep olacağı belirtilmiştir. Yine yapılan benzer çalışmalarda; melatonin, S-adenozin metiyonin, GH, dehidroepiandrosteron sülfat, nikotinamid adenin dinukleotid hidrojen (NADH), chlorella, 5-hidroksitriptofan gibi ajanlar FMS tedavisinde denenmiş fakat etkinliklerinin ve çalışmaların azlığı sebebiyle fibromiyalji tedavisinde önerilmemiştir (2).

2.1.10.2. Non- Farmakolojik Tedavi

Non-farmakolojik tedavide asıl amaç hastalarda ağrı şiddetinin azaltılarak, hastaların günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitelerinde artış sağlamaktır. Bu tedavi şeklinde en sık

kullanılan ve etkinlikleri kanıtlanmış olan 4 çeşit modalite olup bunlar; hasta eğitimi, bilişsel davranışsal terapi, egzersiz ile tamamlayıcı ve alternatif tıp şeklinde belirtilmiştir(Tablo 11)(3, 107).

Tablo-11: Euler 2016 FMS İlaç Dışı Tedavi Önerileri

Tedavi	Maliyet	Detaylar	Kanıt düzeyi	Yan etki
Eğitim	Düşük	Çok yönlü yaklaşımlar ile öz yönetim sağlanması	1A	
BDT	Düşük	Küçük gruplar halinde kademe Kademe ağırlı bazlı davranış terapileri	1A	Psikolojik müdahale olarak algılanıp, hasta tarafından kabul edilme zorluğu
Egzersiz	Düşük	En etkili aerobik egzersiz olup, germe ve kuvvetlendirme egzersizleri de olumlu etkilidir	1A	Başlangıçta semptomları arttırabilir
TAT	Değişken	Çoğu TAT modeli büyük örneklerde çalışılmamış	1A	Genellikle güvenli
BDT: Bilişsel Davranış Terapisi TAT: Tanımlayıcı ve Alternatif Tıp				

Hasta Eğitimi: FMS’li hastalar çeşitli semptomlarla hem tanı aşamasında hem de tanı konduktan sonraki tedavi sürecinde çeşitli branşlara başvurarak şikayetlerini anlatmaya ve daha da önemlisi anlaşılmaya çalışırlar. Tanının konmasındaki gecikmeler, semptomların şiddeti ve tedavilere dirençli olması da hastalardaki mevcut olan anksiyetenin daha artmasına sebep olarak bu tabloyu kısır döngüye sokar. Bu süreç içerisinde hastalara fibromiyalji sendromu hakkında bilgi verilmesi dahi mevcut anksiyetelerinin azalmasını sağlamaktadır. Bu sebeple hasta eğitimi önem taşımaktadır. Tanı konulmasının ardından hastaya hastalığı hakkında hastanın anlayacağı şekilde gerekli bilgiler verilmeli; hastalığın hayati tehlike içermediği, FMS’nin gerçek bir hastalık olup santral sinir sisteminde çeşitli nörotransmitter ve beyin kan akımındaki anormalliklerden kaynaklanabileceği anlatılmalıdır. Ayrıca hastalara FMS’nin kronik bir hastalık olduğu, semptomlarda iyileşme ve kötüleşme dönemlerinin olabileceği, verilecek mevcut tedavinin semptomları tamamen yok etmese bile azaltacağı yönünde hastalar bilgilendirilmelidir. Böylece

hastalarda farkındalık oluşturarak tedaviye uyumun ve klinik düzelmenin arttırılacağı amaçlanmıştır (133).

Burckhardt ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sadece hasta eğitimi uygulanan ya da eğitim ve egzersizin birlikte kullanıldığı hastalarda fiziksel aktivitelerde artış saptanmıştır (134).

Egzersiz: Egzersiz tedavisi ile özellikle kronik ağrılı durumlarda; hastalarda stresin azalması, postürün düzeltilmesi, kardiyak kapasitenin ve kas gücü ile enduransın arttırılması gibi pek çok alanda etki sağlanmaktadır. Egzersiz; serum beta endorfin seviyelerinde artma sağlarken, 5-HT reseptörler üzerinden de serotonin düzeyini değiştirerek etkisini gösterir.

Egzersiz programı kişiye özgü olarak hazırlanmalı ve şiddeti hastanın tolere etme durumuna göre kademeli olarak arttırılarak düzenlenmelidir (2). FMS'li hastalarda aerobik, güçlendirme, germe, gevşeme ve su içi egzersizlerin semptomların iyileşmesinde etkili olduğu saptanmıştır (2, 135). Son çalışmalarda düşük-orta yoğunluktaki egzersizlerin yüksek yoğunluklu egzersiz programlarına oranla daha etkili olduğu ve hastalarda bu iyileşme durumunun 6 ile 12 ay arasında devam ettiği gözlenmiştir (136, 137).

Aerobik egzersizler (yürüme, yüzme, bisiklet sürme, dans etme gibi) vücutta geniş kas gruplarının kullanıldığı uzun süreli, yoğunluğu düşük dinamik aktivitelerdir. Yapılan çalışmalarda; maksimum kalp hızının %55-90 olduğu, haftada 2 gün ve günlük 20 dakika yapılan aerobik egzersizin FMS'li hastalarda ağrı şiddetleri ile hassas noktalarında iyileşme, fonksiyonel kapasitede artma sağladığını göstermektedir (138, 139). 47 çeşit egzersiz tipinin incelendiği başka bir çalışmada ise; aerobik egzersiz programının FMS'lilerde ağrıda %35, fonksiyonel kapasitede %34 oranında iyileşmeye yol açabildiği saptanmıştır (140).

Güçlendirme egzersizi; FMS'de etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda kas gücünde artış, ağrıda azalma ve hastaların duydurumlarında düzelme sağladığı saptanmıştır. Çalışmalarda güçlendirme egzersizlerine düşük yoğunlukta başlanıp hastanın tolere etme durumuna göre arttırılarak devam edilmiş ve böylece kas gücünde artış sağlanmıştır (141, 142).

Germe egzersizleri ile ilgili FMS'li hastalarda yapılan çalışmalar az olup aerobik egzersizle karşılaştırıldığı çalışmalarda; ağrının azaldığı ve fiziksel aktivitelerde iyileşmenin gözlemlendiği fakat bu etkilerinin aerobik egzersize oranla daha az olduğu saptanmıştır (143).

Su içi egzersizler; başta sedanter yaşam tarzı olan ağırlı hastalarda semptomlarda azalma ve fonksiyonel kapasitede artış sağlamaktadır. Suyun kendi direnci aerobik egzersiz ve güçlendirme egzersizleri gibi etki yaparken kaldırma kuvvetinin oluşturduğu etki de kişilerin hareketleri yapmasını kolaylaştırır. Genelde hareketler tüm vücut şeklinde yapılırken bazen gevşeme terapileri de seanslara eklenebilmektedir (137). Evcik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada havuz ve ev içi egzersizler karşılaştırmış ve su içi egzersiz yapan grupta ağrının ve diğer semptomların daha fazla azaldığı ve bu etkilerin daha uzun sürdüğü gözlenmiştir (144).

Bilişsel Davranışsal Terapi (BDT): BDT bilişsel ve davranışsal terapilerin bir bileşimidir. Bilişsel terapi, bireylerin duygu ve davranışlarında değişikliklere yol açarak olumsuz düşünceleri değiştirebilmeyi; davranışsal terapi ise davranış değiştirme teknikleriyle davranış biçimini değiştirmeyi amaçlamaktadır. Metanalizlerde BDT yaygın anksiyete bozukluğu, depresyon gibi hastalıklarda etkiliyken son zamanlarda FMS tedavisinde de yaygın biçimde kullanılmaktadır (145).

FMS'li hastaların tedavisinde BDT yöntemi kullanılarak semptomlarla baş etme becerisinin kazandırılması, olumsuz düşüncelerin uzaklaştırılarak anksiyetenin azaltılması, gevşeme teknikleri, uyku problemlerini çözmeye yönelik yaklaşımlar ve yaygın ağrı ile başa çıkabilme yöntemlerinin öğrenimi amaçlanır. Ayrıca ağrıyı azaltma adına sedanter yaşam stili olan hastalarda davranış değişikliklerine yol açarak egzersiz yapmaları sağlanmakta böylece fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinde artış gözlenmektedir (146).

Fizik Tedavi Uygulamaları: FMS'li hastalarda özellikle akut dönemde fizik tedavi ajanları, kas tonusu ve ağrıda azalma sağlayarak uygulanacak egzersizlerin uygulanmasını arttırmakta hem de semptomların iyileşmesini sağlamaktadır.

Hassas nokta enjeksiyonu; FMS'de periferik ağrıyı oluşturarak santral sensitizasyonu tetikleyen hassas noktalara yapılarak, antinositif etkisiyle ağrının azalmasını sağlamaktadır (147).

Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), fonksiyonel elektriksel stimülasyon, iyontoforez ve lazer gibi elektroterapi yöntemleri de kas stimülasyonu ve periferik kan akımını artırma gibi etkileriyle ağrıda iyileşme sağlamaktadır. TENS'in fibromiyalji tedavisinde sadece bölgesel ağrıda kullanımı önerilmektedir (148).

Ultrason; derin ısıtıcı görevi olup hücresel membran geçirgenliğini artırarak kas kontraksiyonlarını, hücre içi enerji tüketimini düzenler ve kan dolaşımını artırarak dokuların onarımını sağlamaktadır. Külcü ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TENS ve ultrason tedavilerinin FMS'li hastalarda uyku problemlerinde etkili olduğu saptanmıştır (149).

Elektromanyetik alan tedavilerinin pulsatil düşük frekansta yapıldığında özellikle FMS hastalarında analjezik, antienflamatuar etkisi olduğu, kan dolaşımını düzelttiği saptanmış böylece ağrı, yorgunluk gibi birçok semptomda iyileşme gözlenmiştir (150).

Balneoterapi; fibromiyalji tedavisinde etkili olabilmesi için iki haftada en az 12 seans uygulanması önerilmektedir. Evcik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada balneoterapinin FMS tedavisinde etkili olduğu ve hastalarda iyilik durumunun uygulandıktan sonra yaklaşık 6 ay daha devam ettiği bildirilmiştir (151).

Biofeedback uygulaması, çeşitli görsel veya duyuşal uyarılar aracılığıyla bireyde daha önce vücudunda olmayan değışiklik ve/veya hislerin algılanmasını sağlayan bir yöntemdir. En sık EMG-Biofeedback kullanılmakta olup yapılan çalışmalarda fibromiyalji hastalarında ağrı şiddeti ile HN sayısında azalma olduğu gösterilmiştir (152).

Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi (TAT): FMS'li hastaların farmakolojik tedaviden yeterince fayda görmemeleri ve görülen yan etkiler, fizik tedavi uygulamaları ve egzersizlere hasta uyumunun yeteri kadar olmaması; bu hastaları çeşitli tedavilere yönlendirmiştir. Yapılan araştırmalarda FMS'lilerin TAT yöntemlerine başvurusunun genel topluma göre daha fazla olduğunu bildirmektedir (153).

TAT uygulamaları 3 ana grubu ayrılır (154). Bunlar;

Doğal Ürünler (şifalı bitkiler, magnezyum, kapsaisin, S-adenosil-L-metionin, çinko, selenyum, glutatyongibi vitamin/mineral besin takviyeleri)

Zihinsel ve Bedensel Uygulamalar (akupunktur, osteopati, karyopraksi, meditasyon, masaj, hipnoterapi gibi.)

Diğer TAT Yöntemleri (homeopati, geleneksel Çin tıbbı, Ayurveda uygulamaları gibi)

Wahner Rodler ve arkadaşlarının 300'e yakın fibromiyaljili hastanın olduğu bir çalışmada; hastaların %98'inin TAT yöntemlerine başvurduğu ve bunların %45'inin dua, %44'ünün masaj, %37'sinin karyopraksi, %35 C, %31 E, %25'inin B vitamini, %29'unun magnezyum ve %24'ünün ise yeşil çay kullandığını saptamışlardır (153).

APS ve Alman kılavuzunun FMS tedavi rehberinde akupunktur tedavisinin kanıt düzeyi sırayla II ve Ia iken; masaj ve hipnoterapinin kanıt düzeyi II ve IIb olarak belirtilmiştir. EULAR önerilerinde ise akupunktur gibi TAT uygulamaları kanıt düzeyi Ia şeklinde belirtilmektedir (108, 155).

2.2. Ultrason Elastografi

Ultrasonografi (US); yumuşak doku, kartilaj ile kemik yüzeyleri ile sıvı içerikli yapıların değerlendirilmesi amacıyla bu yapılardan yansıyan ultrasonik olarak adlandırılan yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanıldığı radyasyon riski taşımayan bir görüntüleme yöntemidir (156).

Son zamanlarda dokuların iç yapılarını değerlendirmek amacıyla çeşitli görüntüleme yöntemleri geliştirilmekte olup bu yöntemler sayesinde farklı uyaranlar aracılığıyla dokuların verdiği yanıtlar gösterilebilmektedir. Dokuların sertlik ve esnekliğini değerlendirmek amacıyla Mısır döneminden bu yana kullanılan palpasyon tekniği hem öznel bir değerlendirme olup hem de yer kaplayan lezyonların tespitinde her zaman yeterli olmamaktadır. Palpasyon tekniğine benzer olarak geliştirilen elastografi ise dokuların sertlik ve esnekliğini kalitatif ve kantitatif olarak belirleyen bir görüntüleme yöntemidir (157). Son yıllarda US ve MR elastografi kullanılmakta olup ultrason elastografinin (sonoelastografi) ise klinikte kullanımı daha yaygındır. İlk kez 1987'de Krouskop ve arkadaşları tarafından elastografinin dokuların yapısını göstermek için kullanılabileceği belirtilmiştir(158). Ultrason elastografi (UE) için elastografi özelliği bulunan B-mod ultrason cihazlarının kullanımı ise ilk kez 1991'de Ophir ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Dokuların üstüne uygulanan tekrarlayıcı basınç etkisiyle, sertliklerine göre verdikleri esneklik yanıtı ölçen ultrasonografi tabanlı bu yöntem ultrason elastografi adı verilir (159).

Elastisite; bir dokunun basınç altında deforme olabilme ve basınç ortadan kalktığında ise eski haline gelebilme yeteneğine verilen addır. Dokuların deformasyonu ile dokuların sertliği ters orantılıdır. Yani yumuşak dokular (yağ ve kas dokusu gibi) basınç altında daha fazla deforme

olurken, sert dokularda (fibröz veya kanser dokuları gibi) ise deformasyon oranı daha az görülmektedir.

Esneklik ölçümü en iyi Young tarafından belirlenmiş olup dokuların elastisitesinin ölçümünde Young modülü (Young'ın katsayısı) kullanılmaktadır. Young modülünde birim yüzeye uygulanan basınca 'stres' ve bunun sonucundan meydana gelen şekil değişikliğine ise 'zorlanma (strain)' denir. Stres ve strain arasındaki oran ise o yapının esneklik katsayısını vermektedir. Esneklik katsayısı ne kadar yüksekse o dokunun basınç altındaki şekil değişikliği de o kadar azdır. Bu bilgi monitörde renkler aracılığıyla veya kantitatif olarak gösterilir. UE sistemlerinin çoğunda mavi; sert, kırmızı; yumuşak ve yeşil ise ara form olarak kodlanır (157, 160).

Elastografi ilk olarak meme, prostat, karaciğer, pankreas, tiroid gibi organlarda ve lenf nodlarında kanseri tespit etme amacıyla kullanılmıştır. İlk kez 1990'ların başında kas iskelet sisteminin incelenmesinde kullanılmıştır (160).

2.2.1.Ultrason Elastografi Teknikleri

UE teknikleri; basıncın uygulanma şekline, dokuda yer değiştirme özelliklerine ve görüntü oluşturma yöntemlerine göre klinikte başlıca dört gruba ayrılır (157);

Gerilim (kompresyon) Elastografi (GE)

Akustik Radyasyon Force Impuls (ARFI)

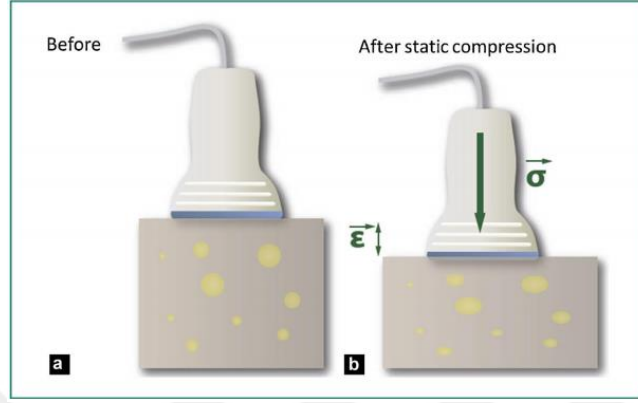
Shear Wave (Makaslama) Elastografi (SWE)

Transient Elastografi (TE)

Gerilim kompresyon elastografi yarı statik bir yöntemken; ARFI, SWE, TE ise dinamik ultrason elastografi yöntemleridir (161).

Gerilim (Kompresyon) Elastografi (GE): Klinikte en sık kullanılan UE yöntemidir. Bu yöntemle ultrason probuna ritmik hareketler veya vasküler pulsasyon, kas kontraksiyonu, solunum gibi fizyolojik hareketler uygulanarak dokuda aksiyel yer değiştirmeler ile deformasyon oluşturulur. Böylece kuvvet uygulamadan önce ve sonraki ekojenite karşılaştırılır. Doku elastisitesinin ölçümü renk kodlanması gibi nitel veya gerilim oranı ölçümü gibi nicel bir teknik ile gösterilmektedir. Nitel ölçümde; çoğunlukla sert dokular kırmızı, yumuşak dokular mavi ve ara form dokular ise sarı-

yeşil şeklinde kodlanır. Yer değiştirmenin ölçüldüğü gerinim oranında ise ölçülen dokunun gerinim (yer değiştirme) değeri çevre dokuların gerinim değerine oranlanır. GE’de uygulanan basıncın, okuların derinliğinin ve probun uygulanması gibi faktörlerin çeşitlik göstermesi dokuların yer değiştirme oranlarının birbirinden farklı olmasına sebep olabilir (157).



Şekil-2 : Gerilimelastografinin şematik görünümü (162)

Akustik Radyasyon Force Impuls (ARFI): GE’ye benzer bir yöntem olup burada dokuya dışarıdan basınç uygulamak yerine içeriden US probu ile yüksek enerjili-kısa süreli pulslar oluşturularak dokuda yer değişikliğine neden olunur. Bu yer değiştirmeler de referans görüntülerle karşılaştırılır. ARFI’da elastogramda yumuşak dokular parlak görünürken; sert dokular ise gri-siyah görünmektedir (160, 163).

Shear Wave (Makaslama) Elastografi (SWE): SWE tekniğinde dokuya prob tarafından ‘shear wave’ (SW) denilen akustik makaslama dalgaları gönderilerek dokuda oluşan shear (kırılma) dalgalarının hızı ölçülmektedir. Böylece shear wave hızı kullanılarak dokunun elastisitesi kantitatif olarak,

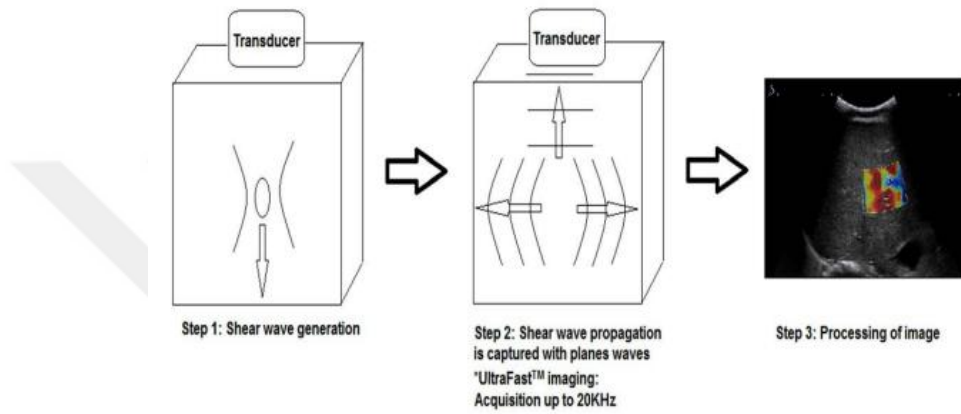
$E = \rho \times c^2$ formülü ile hesaplanabilmektedir (164).

$E = \rho \times c^2$ [Doku elastisitesi (kPa) = Doku dansitesi(kg/ m³) X SW hızı² (m/sn)]

Doku sertliği ile shear dalgalarının hızı arasındaki ilişki doğru orantılıdır. Shear dalgalarının hızı; longitudinal olarak hareket eden konvansiyonel ultrason dalgalarından 1000 kat daha yavaşken, attenüasyonları ise 10.000 kat daha hızlıdır. Bu yöntemin avantajları; verilerin

oldukça hızlı elde edilmesi, doku basısına gerek olmaması ve doku elastisitenin kantitatif bir şekilde ölçülmesidir (165).

Tiroid, submandibular bez, masseter, gastroknemius, supraspinatus gibi kaslar ve aşıl tendonu gibi birçok dokuda SWE için standartlar belirlenmiştir. GE’de doku sertliği göreceliyken; SWE ‘de mutlak sertlik değerleri ölçülür (166).



Şekil-3: Shear wave elastografi çalışma prensibi şematik görünümü (167)

Transient Elastografi (TE): SWE’nin bir çeşidi olup ondan farklı olarak incelenen dokuya dışarıdan titreşim uygulayan bir cihaz vardır. Bu sebeple TE’ye ‘vibrasyon elastografi’ de denmektedir. Dokudan yansıyan dalgaları öncül dalgalardan ayırmak için uygulanacak titreşimler kısa süreli titreşimlerdir. TE klinik pratikte daha çok karaciğer dokusunu incelemek amacıyla kullanılmaktadır (168).

2.2.3.Sonoelastografinin Kas İncelemelerindeki Yeri

İskelet kasları, kolay erişilebilir ve yüzeysel yerleşimli oldukları için ultrasonografik görüntülemelerle rahatça değerlendirilebilmektedir. Kas dokusunun sertliğini ölçmek amacıyla invaziv olmayan, kantitatif tekniklerin kullanımıyla sadece sertliğin mekanizması ve etkilerinin anlaşılması değil kastaki hasarı takiben tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi de amaçlanmaktadır. Literatürde kas dokularının elastisitesini ölçmeye yönelik birçok çalışma mevcuttur.

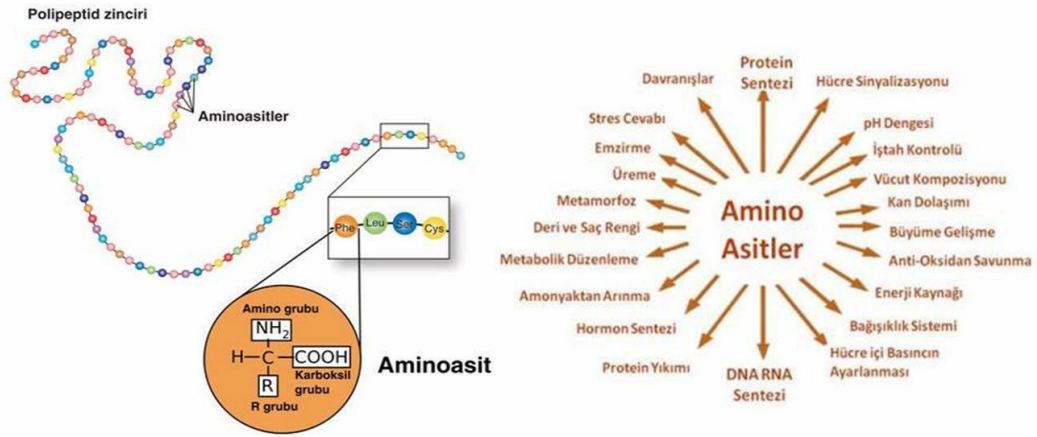
Botar-Jid ve arkadaşları; miyositli olgularda gerilim elastografisinin yararlı olabileceğini, enflamatuar miyositlerin tanı, evreleme ve takibinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir (169). Niitsu ve arkadaşları da egzersiz öncesi ve sonrası dirsek fleksör grup kaslarının sertlik düzeylerini karşılaştırdıkları bir araştırmada egzersiz sonrası kas sertliğinde artış saptamışlardır (170). Lacourpaille ve arkadaşları ise shear wave elastografiyi kullandığı Duchenne muskuler distrofinin (DMD) kas sertliği üzerindeki etkisini araştırdığı bir çalışmada DMD'li hastaların kas elastisitesinin sağlıklı popülasyona oranla daha yüksek olduğunu saptamıştır (171). Serebral palsili çocuklarda yapılan bir çalışmada UE aracılığıyla spastik kastaki elastisite değişimleri saptanarak botulinum enjeksiyonu açısından en doğru yerin bulunabileceği belirtilmiştir (172). Rotator kas hasarlanmaları ve yırtıklarının tanı ve evrelemesinde de UE'nin kullanılabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur (13).

Son yıllarda UE ile tetik noktaların değerlendirildiği çalışmalarda mevcuttur. Ballyns ve ark. SWE aracılığıyla tetik noktaların elastisitesini değerlendirdiği bir çalışmada, bu bölgelerde çevredeki normal dokuya göre heterojenitede artış saptamıştır (173). Sikdar ve arkadaşlarının ise TE tekniğini kullandığı bir çalışmada tetik noktalarda sağlıklı dokuya oranla doku sertliğine bağlı olarak düşük amplitüde titreşimler olduğu gösterilmiştir (174).

Bu gibi çalışmalar göstermektedir ki kas iskelet sisteminde elastografik incelemeler gün geçtikçe daha da önem kazanmaktadır. Bu tekniklerin kullanımının yaygınlaşması ile uygulama standartlarını belirleyen güncel kılavuzlara gereksinim artmıştır. Elastografinin geliştirilmesiyle birlikte hem kasların biyomekanik özellikleri belirlenecek hem de güvenilirlik, tekrar edilebilirlik ve tanı koyma açısından kas iskelet sistemi görüntülemesinde önemli bir yer edinecektir.

2.3. Aminoasitler

Proteinlerin yapı taşı (monomeri) olan aminoasitler yapılarında; α -karbon atomuna bağlı bir karboksil grubu, bir adet birincil amino grubu ve ayırt edici bir yan zincir ("R-grubu") içerirler. Aminoasitler kovalent peptid bağlarıyla birbirlerine bağlanarak vücutta önemli görevlere sahip olan protein makromoleküllerini oluştururlar (175).



Şekil-4: Aminoasitlerin yapısı ve vücuttaki görevleri (176)

Doğada 20 farklı aminoasit bulunmaktadır. Bitkiler tarafından bu aminoasitlerin tamamı üretilirken, insan ve hayvanlar bu aminoasitlerden sadece 12 tanesini vücut içinde üretir, 8'ini ise üretemediklerinden dışarıdan besin yoluyla almaları gerekmektedir. Bu aminoasitlere 'esansiyel aminoasit' denilmekte olup bunlar; valin, lösin, izolösin, treonin, lizin, metiyonin, triptofan ve fenilalanindir. Bazıları da vücutta sentezlenmelerine rağmen hastalık, büyüme ve gelişme gibi mevcut ihtiyacı karşılayamadıkları durumlarda besinsel olarak dışarıdan alınmaları gerekmektedir. Bu aminositlere de 'yarı esansiyel aminoasit' denilmekte olup bunlar; arjinin, tirozin ve histidinden oluşur. Diğer grubu oluşturan 'esansiyel olmayan aminoasitler' ise insan vücudunda sentezlenen aminoasitler olup bunlar; glisin, alanin, sistein, serin, aspartik asit, glutamik asit, prolin ve oksoprolindir (177).

2.3.1. Aminoasitlerin Sınıflandırılması

Aminoasitlerin 'standart aminoasitler' olarak bilinen 20 tanesi, DNA tarafından kodlanan ve sayı diziliş esnasında düz zincirde birbirlerine kovalent bağla bağlanarak proteinleri oluşturan aminoasitlerdir (178). Standart aminoasitlerin kısaltması üç harften oluşurken; tek harfli semboller şeklinde gösterilmektedir (Şekil 5) (179).

Amino asit	Kısaltma		Amino asit	Kısaltma	
Glisin	Gly	G	Treonin	Thr	T
Alanin	Ala	A	Sistein	Cys	C
Valin	Val	V	Metiyonin	Met	M
Lösin	Leu	L	Asparajin	Asn	N
İzolösin	Ile	I	Glutamin	Gln	Q
Prolin	Pro	P	Aspartat	Asp	D
Fenilalanin	Phe	F	Glutamat	Glu	E
Tirozin	Tyr	Y	Lizin	Lys	K
Triptofan	Trp	W	Arjinin	Arg	R
Serin	Ser	S	Histidin	His	H

Şekil-5: Standart aminoasitler

Bu aminoasitlerde bir karboksil grubu (-COOH) ve bir amino grubunun (-NH₂) bağlı olduğu karbon atomu 'α-karbon' atomu adı verilmektedir. Burada değişken olan R- grubu ise farklılaştıkça aminoasitler de çeşitlilik kazanır. Yani aminoasitler, birbirlerinden yan zincirdeki R grubunun yapı, büyüklük, elektrik yükü, suda çözünme gibi özellikler açısından farklılık gösterir ve bu farklılığa göre de sınıflandırılırlar. R grubunun polaritesi; nonpolar/hidrofobik, polar/hidrofilik şekilde, yük açısından pozitif veya negatif yüklü, yapısal olarak; alifatik, aromatik veya heterosiklik olacak şekilde farklılıklar gösterebilir. R yan grubunun polarite ve biyolojik pH'daki suda çözünürlüklerine göre de aminoasitler beş gruba ayrılmaktadır (178).

Nonpolar, alifatik R gruplu aminoasitler

Nonpolar, aromatik R gruplu aminoasitler

Polar fakat yüksüz R gruplu aminoasitler

Negatif yüklü R gruplu aminoasitler

Pozitif yüklü R gruplu aminoasitler

Nonpolar Alifatik R Gruplu Aminoasitler: Bu gruptaki aminoasitler; glisin, alanin, valin, lösin, izolösin, metiyonindir.

Glisin(Gly, G); basit yapıli esansiyel olmayan bir aminoasit olup özellikle santral sinir sisteminde iyonotropik reseptörler aracılığıyla klorürün hücre içine girişini etkileyerek inhibitör özellikli hem de glutamat ile birlikte NMDA reseptörünün pozitif modülatörü olarak etki gösteren bir nörotransmitterdir (180). Ağrının düzenlenmesi ve epileptik nöbetlerin engellenmesinde önemli rol oynar. Protein ve nükleik asit sentezi için gereklidir. Kalsiyum absorpsiyonunda yer almaktadır. Vücutta kreatinin sağlayıcısı olarak görev yaparak kastaki dejenerasyonu önler ve kas kütesinin

artmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca yağların sindiriminde rol oynayarak sindirim sistemi için de gerekli bir aminoasittir (181).

Alanin (Ala, A); plazmada yüksek seviyede bulunan ve proteinlerin büyük kısmının yapısından yer alan esansiyel olmayan bir glukoneojenik aminoasittir. Triptofan ve pridoksinin metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Pirüvatın indirgenmesiyle oluşan alanin, karaciğerdeki alanin-glukoz döngüsüyle aynı zamanda asit ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar. Beta alanin histidin ile birlikte karnosin sentezini arttırarak egzersiz sırasında kasta laksit asit birikimini engeller (182). Böylece yoğun fiziksel aktivite esnasında enerji sağlayarak kasların ve merkezi sinir sisteminin hasar görmesini engellemektedir (183). Antikor ve lenfosit üretimini sağlayarak bağışıklık sistemini güçlendirir. Ayrıca fareler üzerinde yapılan bir çalışmada glisin, alanin ve arjinin aminoasitlerinin kolesterol düşürücü etkisinin olduğu belirtilmiştir (180, 181).

Valin (Val, V); esansiyel bir aminoasit olup son derece hidrofobik yapıdadır. Genellikle proteinlerin iç kısmında yer alır. Valin; lösin ve izolösin ile birlikte ‘dallı zincirli aminoasitler’ olarak adlandırılmaktadır. Bu aminoasitler özellikle kas metabolizmasında önemli rolleri olup kaslarda aminoasit sentezine nitrojen sağlayıcısı olarak görev alırlar. Merkezi sinir sistemi ile kognitif fonksiyonlar ve bağışıklıkta önemli rol oynamaktadır. Fiziksel aktivite esnasında insülin sentezini uyarak kas hücrelerine glikoz girişini arttırıp böylece; kaslara enerji sağlayarak kasların hasar görmesini engeller ve kas rejenerasyonunusağlamaktadır (184). Özellikle yoğun egzersiz yapanlarda, koşucularda ve atletlerde kas metabolizması açısından önemli bir aminoasittir. Hepatit, siroz, hepatik ensefalopati gibi karaciğer hastalıklarının tedavisinde etkilidir (181).

Lösin (Leu, L),esansiyel bir aminoasit olup dallı zincirli aminoasitlerden biridir. İzolösin aminoasidi ile birbirinin izomeridir. Lösin protein sentezi dahil olmak üzere birçok metabolik olayda rol oynamaktadır. Kan glukozunun düzenlenmesinde, kas dokularının gelişimi ve onarımında, yara iyileşmesi gibi birçok durumda görev almaktadır. Metabolizmada bazı başlangıç faktörlerini (eIF4E, eIF4G) ve kas protein sentezinde önemli olan mTOR aktivasyonu ile ribozomal protein kinaz S6'nın (p70S6) translasyon başlangıcını düzenleyerek kas protein sentezini stimüle eder (185). Kas protein sentezinde tüm aminoasitler arasında en etkili aminoasitin lösin olduğu belirtilmektedir (186). Lösin, travma ve/veya stres sonrası kas proteinlerinin yıkımını engellemektedir. Çocuklarda büyüme gelişmeden, yetişkinlerde de daha çok azot dengesinden sorumludur (181, 187).

İzolösin (Ile, I), esansiyel, dallı zincirli bir aminoasit olup lösinin izomeridir. Diğer dallı zincirli iki aminoasite oranla kas protein sentezini; valinden daha güçlü, lösinden ise daha az oranda uyarır. Ayrıca kas içine glikoz girişini arttırarak enerjinin üretilmesinde önemli rol oynar (188). Ayrıca bağırsak, cilt, akciğerler gibi epitelyum dokudan üretilen ve anti mikrobiyal bir peptid olan beta defensinin sentezini arttırır (189, 190).

Metiyonin (Met, M), yapısında kükürt (-SH) içeren esansiyel bir aminoasit olup vücutta protein sentezinde başlangıç konumundaki aminoasittir. Metiyonin türevi olan S-adenozil metiyonin ise reaksiyonlarda metil grubu vericisidir. Metiyonin reaksiyonlarda sülfür verici olarak görev alıp karnitin, sistein ve taurin sentezinde rol almaktadır. Fosfatidilkolin ve fosfolipitlerin sentezinde de rol oynar. Ayrıca yağların yıkımından sorumludur. Yapısındaki kükürt sayesinde antioksidan mekanizmasında rol alarak hücre yaşlanması ve hasarlanmasını önlemektedir. Kurşun ve civa gibi metallerle şelasyon yaparak vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar. Karaciğerde lesitin sentezini arttırarak karaciğer yağlanması önler (191). Son çalışmalarda metiyoninin; depresyon, enfeksiyonlar, karaciğer hastalıkları ve kas ağrıları üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (181, 192).

Nonpolar, aromatik R gruplu Aminoasitler: Bu grup; fenilalanin, tirozin ve triptofan aminoasitlerinden oluşur.

Fenilalanin (Phe, F), aromatik yapılı esansiyel bir aminoasittir. Birçok protein ve enzimin yapısında bulunur. Vücutta tirozinden dönüştürülerek dopamin, noradrenalin, adrenalin, melanin ve tiroksinin yapısında bulunmaktadır. L-, D- ve DL- formları mevcut olup; L- formu vücutta en çok bulunan şeklidir. D- formu analjezik etkinliği olup, DL- formu da bu iki formun bileşimi şeklindedir. Fenilalanin yetersizliğinde; bilişsel fonksiyonlar ve hafıza problemleri, iştah, depresif duygu durum, anksiyete ve yorgunluk gibi birçok semptom görülebilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kronik ağrı ve depresyonun tedavi edilmesinde noradrenalin ve dopamin gibi sentezini uyardığı nörotransmitterler sayesinde etkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca ciltte melanin pigmentinin sentezini uyarak vitiligo tedavisinde de etkili olduğu saptanmıştır (193, 194).

Tirozin (Tyr, Y), dopamin, noradrenalin gibi nörotransmitterlerin öncülüdür. Vücutta fenilalanin oksidaz enzimi aracılığıyla fenilalaninden dönüştürülür. Tirozin bu nörotransmitterlerin plazma düzeylerini arttırarak ağrının giderilmesinde etkili olan enkefalinlerin de yapımında yer almaktadır. Tirozin aminoasidi depresyonun iyileşmesinde, anksiyete ve stresin azalmasında, narkolepsi ve kronik yorgunluğun tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Tirozin ayrıca tiroid

hormonlarının öncüsü olduğundan tirozin desteği, tiroid hormon ilaçlarının konsantrasyonunu arttırabilir (195). Melanin ve tiroksinin sentezlenmesinde de rol oynamaktadır (181).

Triptofan (Trp, W), esansiyel bir aminoasit olup vücutta birçok protein ve enzimin yapısında yer alır. Serotonin, melatonin gibi birçok nörotransmitterin yapı taşı olup ayrıca niasin (B3 vitamini) sentezinde de rol oynamaktadır. Serotonin özellikle depresif duygu durum, ağrı, uyku, iştah, bağırsak peristaltizmi, vücut sıcaklığı ve kan basıncı gibi birçok alanda modülatör etkisi olan bir nörotransmitterdir. Triptofan günümüzde; anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, uyku bozuklukları, fibromiyalji ve premenstrüel sendrom tedavisinde serotonin öncülü olarak kullanılmaktadır (196). Ayrıca huzursuz bacak sendromu ve çocukluk çağında hiperaktivitenin tedavisinde de kullanılabileceği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda migren tipi baş ağrısı olan hastalarda triptofan düzeylerinde dengesizlikler tespit edilmiş ve migrenin tedavisinde triptofandan yararlanılabileceği belirtilmiştir (197-199).

Polar Fakat Yüksüz R Gruplu Aminoasitler: Bu grup; serin, treonin, sistein, asparajin, glutamin aminoasitlerinden oluşmaktadır.

Serin (Ser, S), esansiyel olmayan bir aminoasit olup glisin, sistein gibi bazı aminoasitlerin öncülüdür. Serin aminoasidi özellikle merkezi sinir sistemi açısından önemli olup, NMDA reseptörlerinde glisinile birlikte bağlanma bölgesinin de olması sebebiyle periferik sinir sisteminin de düzenlenmesi açısından önemlidir (200). Ayrıca metabolizmada fosfolipit, pürin, pirimidin, kreatin ve porfirin sentezine yardımcı olarak RNA ve DNA işleyişinde, kas proteinlerinin sentezinde ve immünolojik sistemin düzenlenmesinde de rol almaktadır. Ayrıca tripsin ve kimotripsin gibi proteaz enzimlerinin aktif bölgesinde yer alır. Kas metabolizmasında kreatinin sağlayıcısı olarak görev alırken kas hasarın önlenmesi ve onarımını; antikor sentezinde rol alarak da bağışıklık sisteminin korunmasını sağlamaktadır. Serin; serotonin üretiminde yer alan triptofan için de kaynak oluşturmaktadır. Bu sebeple eksikliği sonucunda serotonin seviyelerinde azalma gözlemlenmiş ve bunun sonucunda bireylerde depresif duygu durum, şizofreni, nörodejeneratif hastalıklar, yorgunluk, uyku problemleri ve anksiyete görülmüştür. Yapılan çalışmalarda serin aminoasidinin plazmada düşük oranda bulunmasının kronik yorgunluk sendromu ve FMS'nin patofizyolojisinde etkili olabileceği belirtilmiştir (8, 201).

Treonin (Thr, T), esansiyel bir aminoasit olup başlıca merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler ve immün sistemde rol almaktadır. Özellikle yenidoğanlarda plazmada yüksek

seviyelerde bulunur. Timusbezi açısından immünostimülan olan treonin, immün savunmada etkili bir aminoasittir. Glisin ve serinin sentezinde rol alarak kollajen, elastin ve kas proteinlerinin oluşumunu sağlamaktadır. Ayrıca kemik ve diş minesinin yapısında da bulunur. Karaciğerde aspartik asit ve metiyonin aminoasitleri ile birlikte yağ metabolizmasını düzenleyerek lipid birikimini engellemektedir (181). Hauser ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, glisin sentezi için öncül madde olan treonin, multipl sklerozda spastisite üzerindeki etkinliği incelenmiş ve treonin aminoasidinin spastisitenin azalmasında etkili olabileceği belirtilmiştir (202).

Sistein (Cys, C), yapısında kükürt (-SH) bulunan esansiyel olmayan bir aminoasit olup protein sentezi, detoksifikasyon gibi vücutta çeşitli metabolik fonksiyonlarda görev almaktadır. Sistein beta keratin yapısında yer alarak saç, tırnakve deride bulunur. Kollajen yapımını arttırarak cilde esneklik sağlamaktadır. Antioksidan olan n-asetilsistein yapısındaki kükürt grubu sayesinde glutatyonun (glisin, sistein ve glutamik asitten oluşur) sentezine katkı sağlayarak immün sistemde koruyucu rol üstlenmektedir. Ağır metal zehirlenmesi, asetaminofen zehirlenmesi, kanserler, solunum sıkıntıları, sigara-alkol gibi maddelerin toksik etkileri gibi vücudun oksidatif stresten korunmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca sistein aminoasidi kas proteinleri ve lökositlerin yapılmasını sağlamaktadır (177, 181).

Asparajin (Asn, N), aspartat için metabolik bir prekürsör olup esansiyel olmayan bir aminoasittir. Vücutta gikoproteinler başta olmak üzere protein, enzim ve kas dokusunun sentezi için önemlidir. Özellikle sinir sisteminin inmetabolik kontrolünü, nöronal gelişim ve nöronlar arasındaki iletişimi sağlamaktadır. Yapılan çaişmalarda, yenidoğanlarda asparajin sentez bozukluklarının mikrosefali, epileptik nöbetler gibi ciddi sinir sistemi problemlerine yol açtığı bildirilmiştir (203). Asparajin amonyağın metabolize edilmesinde rol alarak karaciğer fonksiyonlarının korunmasında önemlidir. Diüretik etkisi de mevcuttur. Efor sonrası dayanıklılığı arttırılması ve yorgunluğun engellenmesinde önemlidir (181).

Glutamin (Gln, Q), yan zincirinde karboksamit grubu içeren esansiyel olmayan bir aminoasittir. Glutamikasite bir amonyak grubunun glutaminsentaz tarafından eklenmesiyle oluşur. Antioksidan olarak görev yapan glutatyonun ise öncülüdür. Yapısındaki amonyak, böbreklerden üre şeklinde atılabilirken aynı zamanda nükleik asitlerin sentezinde de kullanılmaktadır. Glutamin insan plazma ve kaslarında en fazla bulunan serbest aminoasittir. Merkezi sinir sisteminde uyarıcı ve inhibe edici nörotransmitterlerin (sırasıyla glutamat ve GABA) sentezlenmesini sağlayarak MSS fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Kan şekeri ve asit-baz regülasyonunu sağlar.

Metabolik asidozda glutaminden amonyum salınımı artarken, metabolik alkolozda azalır, böylece kan pH dengesini sağlamaktadır. İmmün sistemde ise lökositler için büyük bir enerji kaynağı olup enfeksiyonlardan korunmada etkilidir (204). Pürin-pirimidin sentezi ve amino gruplarının plazmada taşınmasında rol oynar. Büyük cerrahi operasyonlar, travma, stres gibi katabolik olaylarda özellikle ihtiyaç halinde artan glutamin takviyesi; negatif azot dengesini düzenler ve kas kaybını engellemektedir (204). 2015 yılında Kanada’da glutamin takviyesinin egzersiz sonrası kas ağrısına etkisinin incelendiği çift kör randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada; glutamin alan grupta kas ağrılarının daha az olduğu saptanmıştır (205).

Negatif Yüklü R Gruplu Aminoasitler: Bu grup; aspartat ve glutamat aminoasitlerinden oluşmaktadır (177).

Aspartat (Asp, D), diğer adı aspartik asit olup esansiyel olmayan bir aminoasittir. D-aspartat ve L-aspartat olmak üzere 2 formu mevcuttur. Negatif yüklü olup nükleotid sentezi, sitrik asit ve üre döngülerinde görev alır. RNA, DNA sentezinde hücre içine gerekli maddelerin taşınmasında önemlidir. Antikor oluşumunu uyarak immün sistemi koruyucu rol oynamaktadır. Kas iskelet sisteminde ise dayanıklılığı artırır ve yorgunluğun azaltılmasında etkilidir. Aspartik asitten; asparajin, arjinin, lizin, metiyonin, izolösin gibi aminoasitler de sentezlenir (181). Aspartat hafızada önemli rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada yaşlıların hipokampüsteki aspartat oranının gençlere göre daha az olduğu, buna paralel olarak yaşlılarda hafıza problemlerinin daha fazla yaşandığını belirtilmiştir (206). D-aspartik asit aynı zamanda nöronlarda uyarıcı özelliği olan bir nörotransmitterdir (207). D-aspartik asit testislerdeki Leydig ve Sertoli hücrelerindeki NMDA reseptörlerini de uyarak testosteron sentezini artırır (208). Adenohipofizde birikim yaparak gonadotropin salgılatıcı hormon, büyüme hormonu salgılatıcı hormon ve prolaktin salgılatıcı hormon gibi hormonların salınımını artırır (209).

Glutamat (Glu, E), diğer adı glutamik asit olup esansiyel olmayan bir aminoasittir. Glutamat, kas ve beyinde yüksek miktarda olmak üzere insan vücudunda en fazla bulunan aminoasitlerden biridir. Hücrelerde enerji üretimi ve protein sentezinde rol almaktadır. Glutamat sinir sisteminde ana eksitator bir nörotransmitter olup beyin gelişiminde, bilişsel fonksiyonlar, hafıza, öğrenme ve diğer beyinsel fonksiyonlarda görev alır (210). Yapılan çalışmalarda şizofreni, otizm spektrum bozukluğu ve major depresyon ile glutamat düşüklüğü arasında ilişkiler olduğu belirtilmiştir (211-213). MSS’de aşırı glutamat birikimi ise kalsiyum iyonlarının NMDA reseptörleri aracılığıyla hücre içine girip sinir hasarına yol açmasına ve sonucunda nörotoksisiteye

neden olmaktadır (214). Glutamat aynı zamanda glutamik asit dekarboksilaz enzimi aracılığıyla GABA'ya çevrilir. GABA da öğrenme, uyku problemleri ve kas kontraksiyonunda etkili olan inhibitör bir nörotransmitterdir (215). Sindirim sisteminde ise vagal sinir uyarısı ve serotonin sentezi aracılığıyla beyin-bağırsak bağlantısını kurar, bağırsak hareketlerini artırır (216). İmmün sistemde ise düzenleyici (regülatör) T hücrelerini uyarır ve nörodejeneratif hastalıklardan korunmada etkilidir (217). İskelet sisteminde osteoklastlara etki ederek osteoporoza karşı koruyucu etkileri mevcuttur (218). Kaslarda ise egzersiz sırasında enerji ve glutatyon üretiminde merkezi bir rol oynamaktadır (219). Glutamat reseptörleri ise ağrının algılanmasını arttırarak kronik ağrının oluşmasında etkilidir (220).

Pozitif Yüklü R Gruplu Aminoasitler: Bu grup; histidin, lizin, arjinin aminoasitlerinden oluşmaktadır (177).

Histidin (His, H),imidazol grubu içeren yarı esansiyel bir aminoasittir. L-histidin ve D-histidin olmak üzere 2 formu mevcuttur. Histidin; sinir sisteminde nöroprotektif etkili bir nörotransmitter de olan histamin ile karnosin biyosentezinde öncül moleküldür. Histaminin; bağışıklık sistemi ve alerjik reaksiyonlarda, gastrik sekresyon ve cinsel işlevlerde önemli rolleri vardır. Ayrıca histamin süpresör T hücrelerinde H2 reseptörlerine bağlanarak burayı aktive eder. Yapılan çalışmalarda romatoid artritli hastalarda serum histidin seviyelerinin az olduğu saptanmış ve bunun üzerine etki mekanizması aracılığıyla supresör T hücre aktivasyonunun tedavide etkinliği olabileceğine yönelik çalışmalar yapılmıştır (221). Histidin; yapısındaki imizadol sayesinde antioksidan, antiinflamatuvar ve antisekretuar özelliklere sahiptir. Ayrıca kan hücrelerinin üretiminde, dokuları radyasyon ve ağır metal maruziyetine karşı ortaya çıkan hücresel hasardan korumada etkilidir (222).

Lizin (Lys, K), bazik ve esansiyel aminoasitlerden biridir. Biyolojik aktif formu L-lizin olup kalsiyum emilimini artırır, karnitin sentezi ve kollajen oluşumunda rol alır. Böylece dokuların fonksiyonunu, büyüme ve gelişimini sağlar. Kollajen sentezinde görev alması sebebiyle kas, tendon, kıkırdak gibi bağ dokularının onarımına ve yara iyileşmesine katkıda bulunur. Karnitin sentezini arttırarak antihiperlipidemik etkisi sayesinde kalp damar hastalıklarından korunmada etkilidir. Kalsiyum emilimini arttırması sebebiyle de osteoporozdan korunmada etkili olduğu düşünülmektedir. Antimukozit etkisiyle özellikle radyasyon maruziyeti ve kemoterapi sonrası artan mukozitlerin azalması ve önlenmesinde etkilidir (223). MSS' de arjinin ile yarışmaya girerek arjininin beyinde birikip nitrik oksit sentezlemesini baskılar, böylece bilişsel fonksiyonları

iyileştirici etkisi mevcuttur (224, 225). Lizin; herpes simpleks virüsünün besin kaynağı olan arjininin analoğu olması sebebiyle virüsün arjinini kullanmasını engelleyerek virüsün replikasyonunu engeller. Böylece lizin herpes enfeksiyonlarına karşı koruyucu bir aminoasit olarak bilinmektedir (226, 227).

Arjinin (Arg, R), esansiyel bir aminoasit olup yapısındaki amin grubu sayesinde protein ve enzimlerin aktif bölgelerinde bulunmaktadır. L-arjinin ise biyolojik aktif formudur. Vücut için önemli bir aminoasit olan arjininin, büyüme-gelişme, MSS, immün ve kardiyovasküler sistem gibi birçok alanda önemli rolleri mevcuttur. Arjinin nitrik oksit sentaz enzimi aracılığıyla NO üretir ve NO'nun kardiyovasküler, immün sistem ve sinir sisteminde oldukça önemli rolleri vardır. NO vazodilatör etkisi sayesinde kan basıncının düşürülmesinde dolayısıyla hipertansiyon ve eşlik eden kalp damar hastalıklarında önemlidir (228). NO fizyolojik şartlarda nöron koruyucu olarak görev yaparken, yüksek dozlarda oksidatif strese neden olarak nörotoksik etki gösterir (229). Arjinin NO aracılığıyla aynı zamanda pankreatik beta hücrelerini koruyucu etkisinin yanında insülin sentezini de uyarak diyabete karşı koruyucudur (230). Kas iskelet sisteminde ise kan akışını artırır böylece oksijen tüketimini düzenler ve yorgunluğu geciktirir (231). Ayrıca uyku ve egzersiz sırasında büyüme hormonu sentezini arttırdığına yönelik çalışmalar da mevcuttur (232). Arjinin kreatin sentezinde rol oynayan aminoasitlerden biri olup hem üre siklusunda hem de nitrik oksit döngüsünde hücresel fonksiyonlarının düzeltilmesinde etkili poliamin türevi yapıların oluşmasını sağlamaktadır (233). Arjinin, arginin dekarboksilaz enzimi aracılığıyla beyinde sinyal molekülü olarak görev yapan özellikle bilişsel fonksiyon ve ağrı algılanmasıyla ilişkili olan 'agmatine' olarak bilinen 4-aminobütil guanidin molekülüne dönüştürülür (234, 235). Ayrıca lenfosit üretimini artırarak immün sistemde ve yaraların iyileşmesinde de önemli rol oynar (236).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Şubat 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda, Radyoloji Anabilim Dalı ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı işbirliğiyle yürütüldü. Çalışmamız için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.09.2019 tarihli 19/10/53 karar no'lu onay alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalara ve sağlıklı kontrollere çalışmamızın amacı ve yapılacaklar hakkında ön bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara ve sağlıklı kontrollere Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu dolduruldu (Ek-1). Çalışma boyunca Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi kurallarına uyuldu.

3.1. Hastalar ve Kontrol Grubunun Oluşturulması

3.1.1. Hasta Grubu

Çalışmamıza Şubat 2019 ile Aralık 2019 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne yaygın ağrı şikayetiyle ayaktan başvuran 18-55 yaş aralığında, 2010 ACR Tanı Kriterleri doğrultusunda FMS tanısı alan (yeni tanı konulan ve bilinen FMS tanılı olan) 50 kadın FMS hastası dahil edildi. Katılımcıların çalışmaya dahil olma kriterleri Tablo 12'de, dışlanma kriterleri ise Tablo 13'de belirtilmiştir.

Tablo-12: Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

-
- 1) 18-55 yaş arasında olmak
 - 2) 2010 ACR fibromiyalji tanı kriterlerini karşılamak
 - 3) Kadın olmak
 - 4) Çalışmaya katılmayı kabul etmek
-

Tablo 13: Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1) Sistemik hastalık öyküsü (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler, renal hastalıklar)
2) Malignite öyküsü
3) Aktif enfeksiyon varlığı
4) Nöromusküler hastalıklar
5) Otoimmün hastalıklar
6) Gebelik veya emzirme döneminde olanlar
7) Psikiyatrik hastalık öyküsü
8) Ultrason elastografi yapılacak sırt bölgesinde daha önce cerrahi öyküsü olanlar

3.1.2. Kontrol Grubu

Hasta grubu belirlendikten sonra; kontrol grup, hasta grupla benzer cinsiyet ve yaş aralığında olacak şekilde Harran Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine gelen 47 sağlıklı kadın olarak belirlendi. Bu grup FMS tanısı konmayan ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan sağlıklı kontrollerden oluşturuldu.

3.2. Değerlendirme

3.2.1. Demografik Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamıza katılan her iki gruba da çalışmanın amaçları göz önüne alınarak ad-soyad, yaş, meslek, medeni durum, hastalık süresi, ek hastalık varlığı ve kullanılan ilaçlar sorgulandı ve kaydedildi. Detaylı bir anamnez alınıp fizik muayeneleri yapıldı. Ayrıca hasta gruba yönelik yorgunluk, baş ağrısı, sabah katılığı, parestezi gibi semptomların varlığı, süresi ile ailede fibromiyalji öyküsü sorgulanarak cevapları kaydedildi.

3.2.2. Klinik Verilerin Değerlendirmesi

Çalışmamızda FMS hastalarına ilk muayenelerinde ağrı şiddetini ölçmeye yönelik Vizüel Analog Skala (VAS) ve hastaların fonksiyonel durumunu belirlemek amacıyla Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) dolduruldu.

Vizüel Analog Skala (VAS), hasta grubun ağrı şiddetini belirlemek amacıyla kullanıldı (Ek-2). VAS; ağrı düzeyini ölçmekte kullanılan ve tüm dünyada kabul görmüş, kolay uygulanabilen bir ölçektir. Sayısal olarak ölçülemeyen değerleri, sayısal hale dönüştürerek subjektif olan ağrı duyusunun değerlendirilmesini ve şiddetinin belirlenmesini sağlamaktadır. 10 santimetre uzunluğunda sabit, yatay bir çizginin her iki ucuna ölçülecek parametrelerin uç sınırları yazılarak hastanın kendi durumunu bu çizgi üzerinde işaretlemesi istenir. Çizginin başlangıç ucu 0: ‘ağrı yok’, diğer ucu 10: ‘çok şiddetli ağrı var’ şeklinde yazılarak birer santimetre aralıklarla her rakam bir santimetreye denk gelecek şekilde çizelge oluşturulur. Sonrasında hastadan o anki durumunu çizgi üzerinde işaretlemesi istenir. Ağrının olmadığı yerden hastanın işaretlediği alana kadarki olan yer hastanın ağrı şiddetini gösterir (237, 238). Bizim çalışmamızda; 0-3 puan hafif, 4-6 puan orta ve 7-10 puan ise şiddetli ağrı olarak belirlenmiştir (239).

Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), çalışmamızda FMS’li hastaların yaşam kalitesi ve fonksiyonel durumunu belirlemek amacıyla kullanıldı. FEA; Burckhardt ve arkadaşları tarafından geliştirilip, Türkçe versiyonunun geçerlilik ile güvenirlilik çalışmaları ise Sarmer ve ark. Tarafından yapılan FMS’li hastaların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir ölçektir (240). FEA, toplamda 10 sorudan oluşmaktadır. İlk soruda her biri 0-3 puandan oluşan (0: her zaman, 1: çoğu zaman, 2: ara sıra, 3: asla) 11 adet günlük yaşam aktivitesi (alışveriş yapmak, yemek hazırlamak, elde bulaşık yıkamak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, yatak düzenlemek, birkaç yüz metre yürümek, ziyaret etmek, bahçe işleri yapmak, araba kullanmak, merdiven çıkmak) sorgulanır. Diğer sorularda ise; son bir hafta içerisinde kendini iyi hissetme, iş yapamama durumu, ağrı düzeyi, yorgunluk, sabah katılığı, sabah yorgunluğu, anksiyete ve depresyon sorgulanmaktadır.

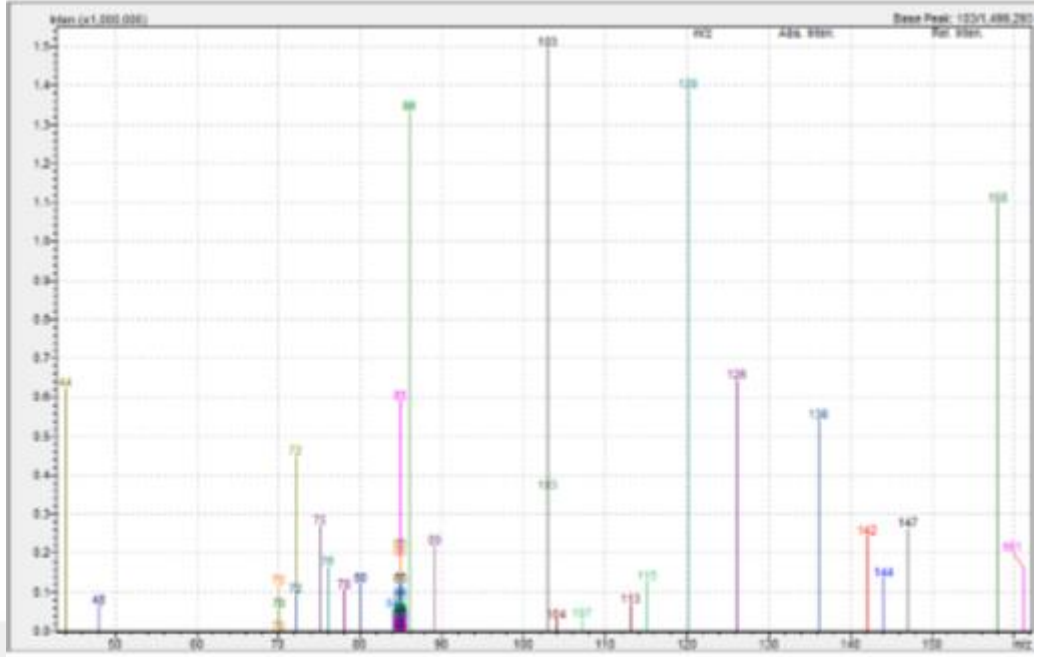
FEA’nın ilk sorusunda yer alan 11 adet günlük yaşam aktivitesi 0-3 arası puanlanır. Elde edilen toplam değer madde sayısı olan 11’e bölünüp, 3,33 ile çarpılarak normalize edilir. 2.soruda kişinin kendini iyi hissettiği gün sayısı ile hastalığın şiddeti ters orantılı olduğu için hastanın belirttiği gün sayısı 7’den çıkartılıp elde edilen sonuç 1,43 ile çarpılarak normalize edilir. 3.soruda ise son 1 hafta içinde FMS semptomları nedeniyle kişinin iş yapamadığı gün sayısı sorulur. Bu sayı da 1,43 ile çarpılarak normalize edilir. 4-10. sorular da işaretlenen sayıların toplamı diğer 3 sorunun çıkan sonuçlarıyla toplanarak total skor elde edilir. FEA’nın toplam skoru 100 olup; elde edilen yüksek değerler yaşam kalitesi ile fonksiyonel durumun düşük olduğunu göstermektedir.

3.2.3.Serbest Aminoasit Profilinin İncelenmesi

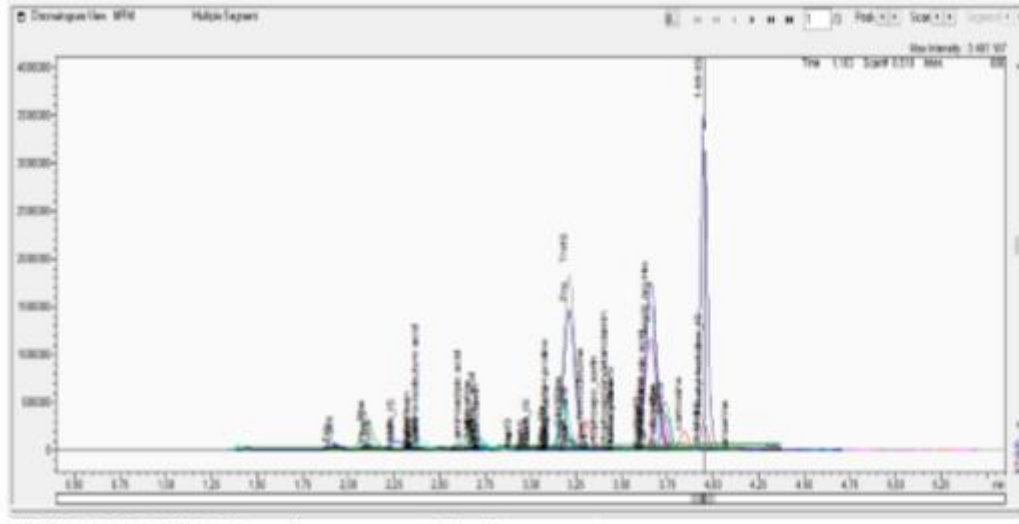
Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki kişilerden 8 saatlik açlık sonrası kan örnekleri edtalı tüplere alındı. Alınan örnekler buz aküsü ile biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı. Numuneler jel tüplerine alınarak 5000 rpm’de yaklaşık 10 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serumlar pipet yardımıyla ependorf tüplerine yerleştirildi. Her iki gruptan alınan numuneler hasta isimlerine göre tüplere sırasıyla numaralandırıldı ve numuneler çalışmanın başlayacağı güne kadar -80°C’de saklandı.

Serbest aminoasit çalışması için; numuneler -80°C’den çıkartılıp oda ısısına gelene kadar bekletildi. Serum örnekleri analizi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında JASEM aminoasit kiti kullanılarak yapıldı. Bu aşamada her 2 gruba ait serum numunelerine yönelik aşağıdaki basamaklar izlendi.

- 1) Hasta ve sağlıklı kontrollere ait numuneler numaralı steril ependorf tüplere 50µl alındı.
- 2) Elde edilen tüplerin üzerine aminoasit kitinde yer alan Internal Standart solüsyonundan 50µl eklendi.
- 3) Her bir numune dikkatli bir şekilde 5 saniye vortekslendi.
- 4)Vortekslenen tüplerin üstüne yine kit içinde bulunan Reagent-1 solüsyonundan 700µl eklendi.
- 5) Tüpler tekrar dikkatli bir şekilde 15 saniyevortekslendi.
- 6) Vortekslenen tüpler 5 dk 3000 rpm’de santrifüj edildi.
- 7) Santrifüj edildikten sonra özenle alınan örneklerin süpernatant kısmı steril bir pipet yardımıyla HPLC vial tüplerine aktarıldı.
- 8) Analiz için LC-MS/MS (Shimadzu 8045, Japan) cihazındaki HPLC kısmında bulunan tepsi bölümüne yerleştirilerek okutuldu.
- 9) Mobil faz olarak aminoasit kiti içerisindeki Mobil Faz-A ve Mobil Faz-B kullanıldı.
- 10) Kolon olarak Restek LC Columns kullanıldı.



Şekil-6: LC-MS / MS Analiz Parametreleri



Şekil -7: LC-MS/ MS Analiz Parametreleri Pik Görüntüsü

3.2.4.Ultrason ile Değerlendirme (Shear-Wave Elastografi)

Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontroller tek bir radyolog tarafından ultrasonelastografi ile değerlendirildi. İnceleme; yaklaşık 25°C'lik oda sıcaklığında, yarı karanlık US odasında, katılımcılar sedyede prone pozisyonunda yatar iken yapıldı. İncelemeler shear-wave elastografi yazılımına sahip Siemens ACUSON S3000 cihazının 9L4 lineer probu ile yapıldı. Kasların görüntülenmesi amacıyla ilk olarak B-mod görüntüleme gerçekleştirildi. Sonrasında B-mod görüntüleme yöntemiyle senkronize şekilde elastografi moduna geçildi. Bu yöntem ile dört farklı

(kayma dalgası hızı, kalite kontrolü, doku yer değiştirmesi ve kayma dalgası süresi) renk kodlu kantitatif ve kalitatif doku haritası oluşturarak, hasta ve sağlıklı grupta sağ-sol olmak üzere üst trapez kası ile rhomboid majör kası üzerine longitudinal planda prob konularak 3 ayrı noktadan ölçüm yapılarak m/sn ile kPA cinsinden değerler elde edildi ve bu değerlerin ortalamaları alındı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdan elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki bağımsız grubun değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla bağımsız grup değerlendirmelerinde ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler için de t-testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne yaygın ağrı şikayeti ile başvuran 2010 ACR Tanı Kriterleri doğrultusunda FMS tanısı alan 50 kadın hasta ile 47 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 97 kadın alındı.

Hasta grubun yaş ortalaması 38.94 ± 8.94 yıl olup 23 ile 55 yaş arasında dağılım gösterdi. Kontrol grubunun yaş ortalaması da 37.28 ± 9.06 yıl olup 22 ile 55 yaş arası dağılım gösterdi. Her iki grupta yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Hastaların 41'i (%82) evli, 9'u (%18) bekar; kontrollerin ise 34'ü (%72.3) evli, 13'ü (%27.6) bekar olarak kaydedilmiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Hasta ve kontroller, meslek dağılımları açısından incelendiğinde ise her iki grubun çoğunluğu ev hanımlarından oluşmaktaydı (Tablo 14).

Tablo-14: Katılımcıların Demografik Özellikleri

	HASTA (n: 50)	KONTROL (n:47)	p
Yaş (yıl) (ortalama $\pm$ SS)	38.94 $\pm$ 8.94	37.28 $\pm$ 9.06	0.328
Medeni Durum (n) (%)			
- Evli	41 (82)	34 (72.34)	0.259
- Bekar	9 (18)	13 (27.65)	
Meslek (n) (%)			
- Çalışan	20 (40)	23 (51.06)	0.378
- Ev Hanımı	30 (60)	24 (48.93)	

Çalışmaya alınan hasta grubun VAS ve FEA analizi Tablo 15'te gösterilmiştir. Hasta grubun VAS ortalaması 7.18 ± 1.53 olup; minimum değer 3, maksimum değer ise 10'du. Hasta grupta bakılan FEA skoru ortalama 66.64 ± 11.89 olup minimum 32, maksimum 89 olarak bulundu.

Tablo-15: Hasta Grupta VAS (Vizüel Analog Skala) ve FEA (Fibromiyalji Etki Anketi)

	Ortalama $\pm$ SS	Minimum - Maksimum
VAS	7,18 $\pm$ 1,53	3 – 10
FEA	66,67 $\pm$ 11,89	32 – 89

Hasta ve kontrol grubun plazma serbest aminoasit düzeyleri incelendiğinde; hasta grupta plazma sistein (p=0.000), glutamin (p= 0.030), glisin (p=0.000), serin (p= 0.024), etanolamin (p= 0.027), norvalin (p= 0.000) ve arjijinosüksinik asit (p= 0.001) seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Hasta grupta anserin (p=0.014) ve orto-fosforiletanolamin (p= 0.014) seviyeleri ise kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük tespit edildi. Sistationin seviyesine bakıldığında ise hasta grupta, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde düşüklük tespit edildi (p= 0.048). Çalışılan diğer aminoasitlerin gruplar arasında gösterdikleri dağılım farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 16).

Tablo-16: Aminoasitlerin Analiz Tablosu

	HASTA (n:50)			KONTROL (n:47)			p
	Median	Min.	Maks.	Median	Min.	Maks.	
1-MHIS	3.81	1.69	41.45	4.00	0.00	31.83	0.583
2-aminoadipik asit	0.00	0.00	2.40	0.00	0.00	4.19	0.582
3-MHIS	4.37	0.00	45.81	5.13	0.00	79.13	0.238
4-oh prolin	3.88	1.65	40.36	5.23	0.00	22.01	0.745
5-oh lizin	0.30	0.00	2.53	0.19	0.02	65.93	0.337
Alanin	473.23	198.47	1001.91	444.83	0.00	1001.22	1.000
Arjinin	92.61	15.26	250.08	85.74	13.82	205.89	0.337
Asparajin	67.37	30.59	115.75	60.05	0.00	141.94	0.359
Aspartik asit	14.77	3.23	35.69	18.18	2.45	47.18	0.212
Sitrulin	46.38	20.66	79.04	43.89	5.65	101.69	0.914
Sistein	28.59	6.67	69.83	11.54	1.25	478.26	0.000
Sistationin	0.27	0.03	0.92	0.39	0.00	67.23	0.048

Glutamin	874.07	419.54	1516.96	755.19	212.02	1829.78	0.030
Glutamik asit	62.59	21.21	212.94	55.08	0.00	159.98	0.145
Glisin	158.65	0.00	492.09	0.00	0.00	505.61	0.000
Histidin	43.82	24.89	272.74	48.87	0.00	111.63	0.453
Lizin	201.84	124.11	432.99	213.47	35.94	611.87	0.751
Metiyonin	33.93	20.38	73.22	36.26	0.00	72.09	0.960
Ornitin	122.69	45.93	250.12	113.86	0.00	222.62	0.307
Fenilalanin	91.64	51.74	245.39	87.68	0.00	178.49	0.493
Prolin	361.46	141.17	1014.70	323.42	0.00	1324.26	0.242
Serin	180.34	67.37	371.71	146.06	0.00	379.03	0.024
Taurin	56.06	17.83	95.73	61.70	16.64	101.42	0.734
Tireonin	104.56	43.67	307.38	92.75	0.00	255.44	0.251
Triptofan	66.03	39.49	117.24	72.89	0.00	124.13	0.840
Tirozin	111.33	61.81	208.95	110.89	0.00	215.11	0.497
Valin	295.37	80.81	545.76	274.86	0.00	493.06	0.773
Anserin	0.00	0.00	1.08	0.00	0.00	7.35	0.014
Karnozin	0.09	0.00	2.63	0.07	0.00	6.66	0.277
Etanolamin	9.23	2.06	35.52	7.80	0.00	21.08	0.027
GABA	0.17	0.04	2.32	0.15	0.00	0.56	0.729
Homositrülin	1.28	0.42	8.31	1.24	0.27	65.48	0.942
4-OH Trans prolin	3.40	1.57	36.04	4.86	0.00	17.70	0.686
Norvalin	9.80	4.79	23.27	7.07	0.00	16.14	0.000
Sarkozin	468.47	232.56	1165.01	458.94	0.00	1006.24	0.965
Orto-fosfoserin	0.00	0.00	4.87	0.00	0.00	7.15	0.931
Orto-fosforiletanolamin	9.05	3.09	71.54	7.12	2.14	3116.41	0.014
Arjininosüksinik asit	52.05	10.36	147.27	32.74	0.00	115.60	0.001
Lösin	173.91	77.55	413.86	181.35	0.00	430.30	0.729
İzolösin	50.89	20.92	139.91	63.84	0.00	149.07	0.095
Alloizolösin	19.56	8.78	53.84	22.51	0.00	53.40	0.236

Hasta ve kontrol grubun sağ ve sol trapez ile rhomboid majör kasları Shear-Wave Elastografi ile değerlendirildi. Her bir kas için elastikiyet kPa cinsinden, makaslama hızı ise m/sn

cinsinden 3 kere ölçülerek değerlerin ortalamaları (Eort. İle Vsort.) alındı. Buna göre sağ rhomboid majör ve sol rhomboid majör kasının elastikiyeti kPa cinsinden değerlendirildiğinde hasta grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.005$). Her iki grubun trapez kaslarında elastikiyet açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo17).

Tablo-17: Shear Wave Elastografi Verilerinin Elastikiyet (kPa) Açısından Analizi

	HASTA (n:50)			KONTROL (n:47)			p
	Median	Min.	Maks.	Median	Min.	Maks.	
SaT E ort. (kPa)	28.25	14.70	77.77	32.57	12.73	77.83	0.244
SoT E ort. (kPa)	25.56	14.67	58.50	27.00	13.93	63.27	0.705
SaREort. (kPa)	67.03	25.73	172.90	46.30	20.53	118.97	0.000
SoR E ort. (kPa)	58.48	18.53	104.03	39.73	22.97	108.67	0.000
SaT: Sağ Trapez, SoT: Sol Trapez, SaR: Sağ Rhomboid, SoR: Sol Rhomboid							

Hasta ve kontrol grubun sağ ve sol trapez ile rhomboid majör kasları makaslama hızları m/sn cinsinden karşılaştırıldığında ise; hasta gruptaki sağ rhomboid ve sol rhomboid makaslama hızları, kontrol grubuna oranla istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu ($p<0.005$). Her iki grubun trapez kaslarına ait makaslama hızları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo-18: Shear Wave Elastografi Verilerinin Makaslama Hızı (m/sn) Açısından Analizi

	HASTA			KONTROL			p
	(n:50)			(n:47)			
	Median	Min.	Maks.	Median	Min.	Maks.	
SaTVsort. (m/s)	3.07	2.21	5.09	3.29	2.05	5.09	0.236
SoTVsort. (m/s)	2.91	2.20	4.41	3.00	2.15	4.58	0.718
SaRVsort.(m/s)	4.71	2.92	7.57	3.92	2.62	6.30	0.000
SoRVsort. (m/s)	4.40	2.48	5.88	3.64	2.77	6.01	0.000
SaT: Sağ Trapez, SoT: Sol Trapez, SaR: Sağ Rhomboid, SoR: Sol Rhomboid							

Ağrı şiddeti açısından hastalar VAS skoruna göre hafif (0-3 puan), orta (4-6 puan) ve şiddetli (7-10 puan) etkilenmiş olacak şekilde hasta grup kendi arasında değerlendirildi. Buna göre 2 kişinin ağrı düzeyi hafif (VAS -1), 10 kişinin ağrı düzeyi orta (VAS-2) ve 38 kişinin ağrı düzeyi ise şiddetli (VAS-3) olarak belirlendi. VAS skoru ile plazma aminoasit değerleri karşılaştırıldığında ağrı şiddeti açısından hafif etkilenmiş grupta (VAS-1) diğer gruplara kıyasla plazma alanin (p=0.009), ornitin (p = 0.038), tireonin (p = 0, 011), valin (p = 0.039), sarkozin (p= 0.003) seviyeleri istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu (Tablo 19). Bu gruplar arasında shear-wave elastografi verileri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-19: Hasta Grup Arasında VAS Değerlerine Göre Serbest Aminoasitlerin İstatiksel Analizi

	VAS-1 (n:2)			VAS-2 (n:10)			VAS-3 (n:38)			p
	Median	Min.	Maks.	Median	Min.	Maks.	Median	Min.	Maks.	(<0.05)
Alanin	743.21	688.17	798.25	609.22	248.62	1001.91	436.11	198.47	603.39	0.009
Ornitin	202.40	181.55	223.25	169.60	91.18	250.12	115.14	45.93	244.17	0.038
Tireonin	206.50	105.62	307.38	156.92	54.55	307.38	100.83	43.67	190.00	0.011
Valin	389.98	353.35	426.61	343.28	223.71	509.99	290.50	80.81	545.76	0.039
Sarkozin	847.87	841.25	854.49	606.92	332.42	1165.01	440.29	232.56	612.05	0.003

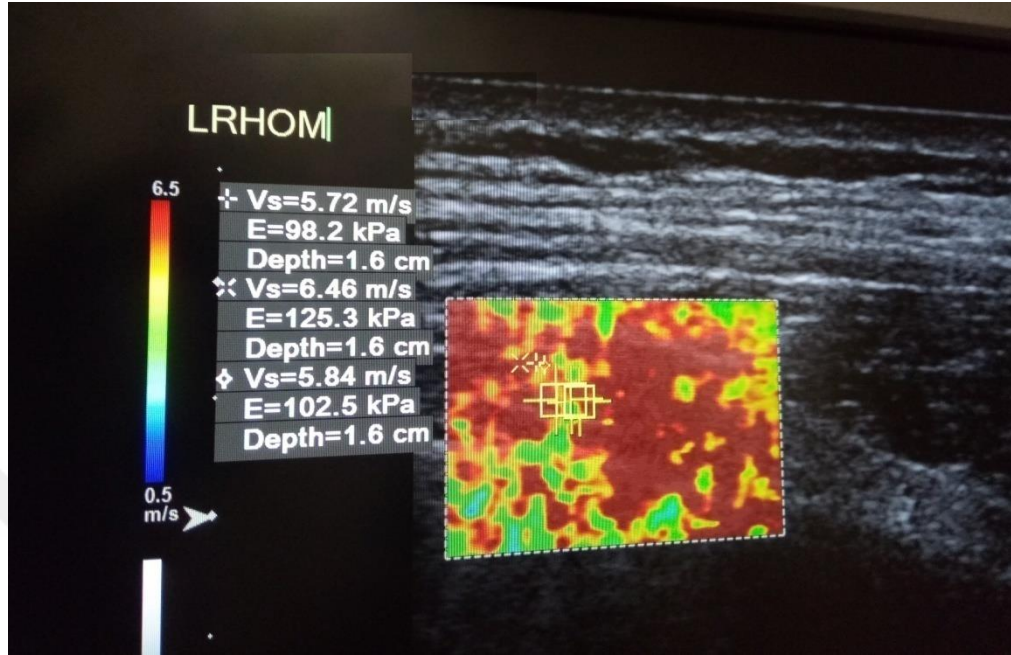
4.1. Olgu Örnekleri

Olgu-1



Resim-1: 45 yaşındaki sağlıklı gönüllünün sol trapez kasının 3 farklı noktadan m/sn ve kPa cinsinden ultrason elastografi ölçümleri

Olgu-2



Resim-2: 35 yaşındaki fibromiyalji sendromlu kadın hastanın sol rhomboid kasının 3 farklı noktadan m/sn ve kPa cinsinden ultrason elastografi ölçümleri

5.TARTIŞMA

Fibromiyalji sendromu; sebebi tam olarak bilinmeyen ve kas-iskelet sisteminde yaygın ağrı, spesifik anatomik bölgelerde hassasiyetin olduğu ve beraberinde uyku bozukluğu, yorgunluk, kognitif fonksiyonlarda bozukluk, depresyon, anksiyete ve birçok somatik semptomun eşlik ettiği kronik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (1). FMS her yaş ve cinsiyette tanı konulan bir hastalık olsa da en sık 20-50 yaş arasında ve kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (2, 3).

FMS'nin prevalansı dahiliye kliniklerinde %5-7, aile hekimliği kliniklerinde %2 iken romatoloji kliniklerinde ise %10-20 oranında görülür (16). FMS prevalansı ABD'de %2 (kadınlarda %3,4- erkeklerde %0,5), Kanada'da %3.3 (kadınlarda %4,9 - erkeklerde%1,6) oranında görülmüştür (22). Türkiyede Trabzon ilinde 20-64 yaş arası 1930 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada ise bu oran %3.6 olarak bulunmuştur (23). Prevalans yaşla birlikte artmakta olup en fazla artış 5-6. dekatlarda görülmektedir. Bu yaş grubunda görülme sıklığı ise %7.5-10'dur.

Çalışmamızda; polikliniğe başvuran hastaların kadın cinsiyeti yönünden çoğunlukta olması, cinsiyete bağlı faktörlerin ekarte edilmesi ve gruplar arasında homejenlik sağlanması amacıyla hasta ve kontrol gruplarına sadece kadın bireyler dahil edilmiştir. Literatürde de bu yönüyle fibromiyalji sendromu ile ilgili sadece kadın hastaların yer aldığı birçok çalışma bulunmaktadır (241, 242). Çalışmaya alınan hastalarının yaş ortalaması 38.94 ± 8.94 yıl olup 23 ile 55 yaş arasında dağılım göstermesi literatür ile uyumluluk göstermektedir.

FMS hastalarının sosyoekonomik düzeyi ve eğitim seviyesi düştükçe FMS görülme sıklığı da artmaktadır (22, 24). Çalışmamıza alınan bireyler sosyodemografik açıdan incelendiğinde ise çoğunluğu evli (%82) ve ev hanımı (%60) olup literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

FMS romatolojik hastalıklar açısından toplumda osteoartritten sonra en sık görülen ikinci hastalıktır. FMS'ye özgü tanı koydurucu spesifik bir semptom, fizik muayene bulgusu veya laboratuvar testi yoktur. Polikliniklere yaygın ağrı başta olmak üzere birçok farklı şikayetle başvuran hastalarda mevcut semptomları açıklayacak organik bir patoloji bulunmaması durumunda tanı konulur. Bu sebeplerden dolayı çoğu zaman hastaların hem tanı konma sürelerinde hem de tedavilerinde gecikmeler yaşanmakta olup bireylerin yaşam kalitesi ve fonksiyonel durumları olumsuz yönde etkilenmektedir. Bu durum mesleki ve sosyal engelliliğe yol açabildiği gibi hem hastalara hem de sağlık sistemine yönelik ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır.

Biz bu çalışmamızda fibromiyalji sendromu tanılı hastalarda plazma aminoasit seviyeleri ile trapez ve rhomboid kaslarında ultrason elastografi ile tespit edilen kas sertliklerinin ölçümünün sağlıklı bireylerle arasındaki farklılığı değerlendirdik. Böylece fibromiyalji sendromunun tanısında bu belirteçlerin kantitatif bir yöntem olarak kullanılıp kullanılamayacağını, semptomlarla ilişkisini ve hastalığın tedavisinde plazma serbest aminoasitlerin önemini ortaya koyabilmeyi hedefledik.

FMS etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörler, immünolojik mekanizmalar, santral teoriler (uyku bozuklukları, nöropeptid ve nörohormonal anormallikler, santral sensitizasyon, merkezi sinir sistemi biyokimyasında değişiklikler) ve periferik teoriler (kas ve kas işlevinde bozukluk, otonomik disfonksiyon) yer almaktadır (5). Daha önceki çalışmalar ağrı iletiminde ve FMS hastalarının semptomlarının oluşumunda plazma serbest aminoasit düzeyleri ve metabolizmalarının rol aldığını bildirmiştir (6). Literatürde fibromiyalji hastalarında aminoasit konsantrasyonlarına yönelik çalışmalar mevcut olmasına rağmen tam olarak görüş birliği sağlanamamıştır.

Yunus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum triptofan düzeyi ve diğer aminoasitler araştırılmıştır. Triptofan; serotonin prekürsörü olup kan-beyin bariyerini geçen bir aminoasittir. Serotonin ağrının algılanması, iştah, duygudurum, libido, kognitif durum ve özellikle Non-REM uykunun modülasyonundan sorumlu bir nörotransmitterdir. Santral ve periferik sinir sisteminde ağrı modülasyonunu; ağrı oluşumunda etkili substans P düzeylerini azaltarak düzenler. FMS'li hastalarda başta serum triptofan değeri olmak üzere serin, histidin, arjinin, metiyonin ve treonin seviyeleri de kontrol grubuna göre düşük tespit edilmiştir (8).

Moldofsky ve arkadaşlarının 8 FMS hastası üzerinde yaptığı çalışmada da serum triptofan değeri kontrollere göre düşük saptanmış olup bu durumun beyindeki serotonin metabolizmasıyla ilişkili olarak ağrı mekanizmasının oluşumunda etkili olabileceği vurgulanmıştır (7).

Russell ve arkadaşlarının 20 FMS hastasını dahil ettiği kontrollü çalışmasında, FMS grupta kontrollere göre serum triptofan, alanin, histidin, lizin, serin ve treonin seviyeleri kontrole göre düşük bulunmuş ve bulguların triptofan-serotonin mekanizmasını desteklediğini ve fibromiyaljiden etkilenen kişilerdeki aminoasit seviyelerinde sağlıklı bireylere göre farklar olduğu belirtilmiştir (243).

Maes ve arkadaşlarının 2000 yılında fibromiyaljili hastalar üzerinde serotonin ve plazma dallı zincirli aminoasit konsantrasyonlarını (valin, lösin, izolösin) inceledikleri bir çalışmada, fenilalanin, valin, lösin, izolösin ve triptofan seviyeleri, kontrollere göre daha düşük saptanmıştır. Dallı zincirli aminoasitlerdeki bu düşüklüğün; fibromiyaljili hastalarda teorik olarak kas protein sentezinde azalmaya sebep olarak kas enerjisinin tükenmesine yol açabileceği belirtilmiştir (244).

Bazzichi ve arkadaşlarının fibromiyaljiden etkilenen 34 hasta ve 18 kontrol üzerinde 20 aminoasit konsantrasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada ise, hasta grupta kontrollere göre plazma taurin, alanin, tirozin, valin, metiyonin, fenilalanin ve treonin konsantrasyonları anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir (245).

Ruggiero ve arkadaşlarının 23 kadın FMS hastası ile sağlıklı 20 kadını dahil ettikleri çalışmasında; hasta grupta, kontrol gruba oranla serum aspartat, glutamat, glisin, izolösin, lösin, metiyonin, ornitin, fenilalanin, sarkozin, serin, taurin, tirozin ve valin konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Ayrıca FEA skorları daha yüksek olan bireylerde serum alanin, glutamin, izolösin, lösin, fenilalanin, prolin ve valin konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Artmış glutamin-glutamat seviyeleri ise glutamat reseptör aktivasyon artışına sebep olarak serbest radikal oluşumunu da arttırır. Bu durumun hastalarda yaşam kalitesinin kötüleşmesine neden olacağı belirtilmiştir (246).

Çalışmamızda; FMS'li hastalarda plazma sistein, glutamin, glisin, serin, etanolamin, norvalin, orto-fosforiletanolamin, arjininosüksinik asit konsantrasyonları kontrol grubuna oranla istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca plazma sistationin ve anserin konsantrasyonları ise hasta gruba göre anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda, FMS hasta grubunda plazma glutaminini ve bunun yanında Ruggiero ve arkadaşlarının saptadığı gibi plazma glisin ve serin aminoasitlerini kontrol grubuna göre daha yüksek konsantrasyonda saptadık. Glutamin, glutamatın parçalanıp, nitrojen molekülü ile birleşmesiyle oluşan, insan plazma ve kaslarında en fazla bulunan serbest aminoasit olup glutamat ve GABA sentezinde yer alarak MSS fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Çalışmalarda kandaki glutamat konsantrasyonları ile BOS düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır (247). FMS hastalarının beyinde glutamat ve glutamin değerlerinin arttığı ve bu artışın ağrı duyarlılığının artmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (248). Glutamat ile birlikte NMDA reseptörünün pozitif modülatörü olarak etki gösteren glisin de santral sensitizasyonda önemli bir nörotransmitterdir (180). Bu durum glisinin artmış konsantrasyonlarının, FMS

hastalarında ağrı duyarlılığının artmasını açıklamaya yardımcı olmaktadır (6, 249). Literatürdeki bazı çalışmalardan farklı olarak hasta grupta serin konsantrasyonunu yüksek saptamamızın nedeninin; glisin öncülü olan serin aminoasidinin ağrı duyarlılığında etkili olan NMDA reseptör aktivitesi ile ilişkisinden kaynaklı olması ile açıklanabilir (200).

Çalışmamızda hasta grupta düşük konsantrasyonda saptadığımız anserin ise; β -Alanin ve 1-metil histidinden oluşan anti-enflamatuar bir dipeptittir (250). Anserin, karnozinin (β -Alanin) doğal bir türevi olup normalde insan dokuları ve sıvılarında bulunmazken diyet ile alınması gerekir. Anserin ve karnozin, anti-oksidasyon, asit-baz dengesi, metalik şelasyon gibi ortak fizyolojik fonksiyonlara sahiptir (251, 252). Ayrıca iskelet kaslarındaki kalsiyum kanallarının aktivitesini düzenler (253). Szcesniak ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; yaşlılarda anserin ve karnozin takviyesinin bilişsel işlev ve fiziksel aktivite üzerine etkisini incelemişlerdir. 3 aylık anserin ve karnozin takviyesi alan grupta hafıza, soyut kavram gibi bilişsel işlevlerde ve fiziksel kapasitede artma saptanmıştır (254). 2013 yılında Invernizzi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da; uzun süreli beta alanin takviyesiyle iskelet kaslarında karnozin konsantrasyonunun arttığı böylece, anerobik kısa süreli egzersiz kapasitesinde artış olduğu gözlenmiştir (255). Sonuç olarak literatürdeki çalışmalar da göz önüne alındığında, çalışmamızdaki hasta grupta saptanan anserin düşüklüğü, FMS hastalarındaki ağrı ve bilişsel işlevlerdeki kötüleşmeyi açıklamaya yardımcı olabilir.

Literatürde çoğu çalışmada, FMS grubunda kontrol grubuna oranla plazma alanin, tireonin, valin konsantrasyonlarında azalma saptanmıştır (243, 244). Bizim çalışmamızda ise yapılan çalışmalardan farklı olarak, hasta ve kontrol grup arasında bu aminoasitler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yokken; hastalar ağrı şiddeti açısından değerlendirildiğinde ise VAS skoru arttıkça bu aminoasit konsantrasyonlarında anlamlı bir düşüklük saptandı. Alanin, triptofan metabolizmasında rol alan, anserin (β -Alanin histidin) ile birlikte karnosin sentezini arttırarak egzersiz sırasında kasta laksit asit birikimini engelleyen bir aminoasittir (182). Böylece yoğun fiziksel aktivite esnasında enerji sağlayarak kasların ve MSS'nin hasar görmesini engellemektedir (183). Valin ise fiziksel aktivite sırasında insülin sentezini uyararak kas hücrelerine glikoz girişini arttırıp kaslara enerji sağlar. Böylece kasların hasar görmesini engelleyerek, rejenerasyonuna katkı sağlamaktadır (184). Bunlar göz önüne alındığında, aminoasit seviyelerindeki azalmanın hastalarda ağrı şiddetinin ve kas yorgunluğunun artmasına neden olduğu anlaşılmaktadır. Çalışmamızdaki hastalarda ağrı şiddeti arttıkça, aminoasit konsantrasyonlarındaki azalmanın bu mekanizmayla alakalı olduğu düşünülmektedir.

Ultrason elastografi hızlı ve noninvaziv bir görüntüleme yöntemi olup dokuların sertlik derecesi hakkında bilgi vermektedir. Ultrason elastografinin görselliğe dayalı sübjektif bir yöntem olması sebebiyle son yıllarda elastografi konusunda önemli araştırmalar yapılmış olup, shear-wave elastografi yöntemi diğer yöntemlere göre daha güvenilir, objektif ve tekrarlanabilir özellikte bulunmuştur (11). SWE tekniğinde dokuya prob tarafından öncelikle itme pulsu gönderilerek dokuda oluşan shear wave denilen makaslama dalgalarının hızı ölçülür. Böylece shear wave hızı kullanılarak dokuların metre/saniye (m/s) ya da kilopaskal (kPa) cinsinden elastisite değerleri elde edilir. Doku sertliği ile makaslama hızı arasındaki ilişki doğru orantılıdır (256). Biz de çalışmamızda, fibromiyalji hastalarında trapez ve rhomboid kaslarını SWE yöntemi ile değerlendirilerek kantitatif sonuçlar elde ettik ve bunları sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırdık.

Literatürde normal ve patolojik kasların elastografisiyle ilgili olarak sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Son yıllarda miyofasiyal ağrı sendromlu (MAS) hastalarda tetik noktaların değerlendirildiği çalışmalar yer almakta olup FMS'li hastalarda hassas noktaların UE yöntemi ile değerlendirildiği çalışmalar ise oldukça az sayıdadır.

Ballyns ve arkadaşlarının MAS tanılı hastalarda yaptığı UE çalışmasında; tetik noktalar ile normal dokular değerlendirilmiş olup, aktif tetik noktalar ile çevresindeki kas dokunun, normal dokuya oranla makaslama hızı artmış saptanmıştır (173).

Sikdar ve arkadaşları ise tetik noktaları ilk olarak B-mod ultrasonografi yöntemi ile değerlendirmiş ve bu noktalarda heterojen ekolu hipoeoik alanların olduğunu bulmuşlardır. Sonrasında bu noktalar vibrasyon sonoelastografisi ile incelendiğinde ise tetik noktalardaki titreşimin daha düşük amplitüdle gerçekleştiğini ve bunun nedeninin de bu noktalarda normal dokuya göre doku sertliğinin artmış olduğu belirtilmiştir (257).

Guo ve arkadaşları 2013 yılında trapez kasında tetik noktaları bulunan 30 MAS tanılı hasta ile 30 sağlıklı gönüllüyü karşılaştırmış ve trapez kaslarındaki tetik noktalar, SWE tekniği ile shear wave hızlarını ölçmüştür. Kontrol grubunda trapez kasından yapılan ölçümlerde doku elastikiyeti 1.60 ± 0.72 olarak saptanmışken; hasta grupta manipülasyon tedavisi öncesi doku elastisitesi 3.70 ± 1.53 iken tedavi sonrası 2.40 ± 0.87 olarak kaydedilmiş ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda boyun-omuz bölgesindeki miyofasiyal tetik noktalarda SWE yöntemi ile tedavi etkinliğinin değerlendirilebileceği belirtilmiştir (258).

Muro-Culebros ve arkadaşları B-mod, Doppler ve gerilim elastografisi kullanarak FMS'li hastalarda sırasıyla hassas noktaların morfolojisini, kan akışını ve doku sertliğini araştırmış ve sağlıklı grup ile karşılaştırmıştır. Çalışmada hassas noktalarda bu tekniklerle elde edilen veriler açısından sağlıklı grup ile aralarında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır. Daha önceki çalışmalar B-mod ile gerilim elastografisi yönteminin tetik noktaların tanısında kullanılabileceğini belirtirken, bu çalışma sonucunda bu yöntemlerin hassas noktaların ayırımında yetersiz kaldığını belirtmişlerdir (259).

Genç ve arkadaşları ise FMS'li hastaların hassas noktalarında ultrason elastografi akım hızlarını ölçmüş ve bu akım hızlarının hastalık semptom ve yaşam kalitesi ile ilişkisini araştırmıştır. Bu çalışmada trapez kası üst kısmı ile supraspinatus kasında hassas noktaları bulunan 24 kadın FMS hasta çalışmaya dahil edilmiş olup UE akım hızları Acuson S2000 ultrason sistemi ile ölçülmüştür. Sağ trapez nötr pozisyon UE akım hızları ile bazı yaşam kalitesi (SF-36) skorları arasında ve sol trapez nötral pozisyon UE akım hızları ile VAS skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışma ile FMS hastalarında UE akım hızlarının kantitatif bir tanı kriteri olarak kullanılabilmesi için daha fazla hasta sayısı ve kontrol grubu içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (260).

Literatürdeki MAS ve FMS tanılı hastalara ait UE çalışmalarını incelediğimizde, bu hastalarda hassas nokta ve tetik noktaların değerlendirildiğini gördük. Çalışmamızda literatürden farklı olarak FMS tanılı hastalarda trapez ve rhomboid kaslarındaki hassas noktaların değil, kasların longitudinal planda 3 ayrı noktadan ölçümlerini gerçekleştirdik. Hasta grupta kontrol grubuna oranla rhomboid kasların SWE tekniği ile hem kPa cinsinden elastikiyet hem de m/sn cinsinden makaslama hızları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptadık. Çalışmamızdaki FMS hastalarının rhomboid kaslarında, sağlıklı gruba göre doku sertliği artmış bulunmuştur.

Çalışmamızda ayrıca Genç ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da göz önüne alınarak hasta grubu ağrı şiddetine yönelik VAS skoru ile UE akım hızlarını karşılaştırdık. Fakat hasta grupta VAS skoru ile akım hızları arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bunun nedenleri arasında; ağrının subjektif olması, hastalardaki ağrı eşiği farklılıkları, hastaların ağrı şiddetine bağlı olarak sekonder kazanç elde etme düşüncesi gibi etkenler olabilir.

6. SONUÇ

Fibromiyalji hastalarında plazma aminoasit seviyeleri ile ultrason elastografi ölçümlerini değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda;

1) Fibromiyalji hastalarında sağlıklı gruba göre plazma sistein, glutamin, glisin, serin, etanolamin, norvalin, ortofosforil etanolamin, arjininosüksinik asit seviyelerinde anlamlı yükseklik bulundu.

2) Fibromiyalji hastalarında sağlıklı gruba göre plazma sistationin ve anserin aminoasitlerinde ise anlamlı düşüklük saptandı.

3) Hasta grup kendi arasında ağrı şiddetine göre değerlendirildiğinde ise VAS skoru yüksek olan grupta plazma alanin, treonin, valin, ornitin ve sarkozin aminoasit seviyelerinde anlamlı düşüklük saptandı.

4) Hasta ve sağlıklı grupta trapez ve rhomboid kasların sertliği Shear-Wave Elastografi yöntemiyle ölçüldü. Buna göre hasta grupta sağ ve sol rhomboid kasların elastikiyet (kPa) ve makaslama hızı (m/sn) sağlıklı gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu. Trapez kasları açısından her iki grup arasında fark saptanmadı.

5) Hasta grup kendi arasında ağrı şiddetine göre karşılaştırıldığında ise trapez ve rhomboid kas SWE ölçümlerinde ağrı şiddeti ve doku sertliği arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak; bu çalışmada fibromiyalji tanılı hastalar ile sağlıklı bireyler arasında bazı aminoasit seviyeleri açısından farklılıklar saptanmasının yanında, aminoasit değişikliklerinin ağrı şiddeti ile ilişkili olabileceği de gösterilmiştir. Bu durum FMS etyopatogenezi ve klinik semptomları açıklayabileceği gibi hasta grupta eksiklikleri saptanan aminoasitlerin de diyetle yerine konduğu takdirde FMS tedavisinde etkili rol alabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda FMS hastalarında sağlıklı gruptan farklı olarak rhomboid kaslarda sertlik artmış olarak bulunmuştur. Son yıllarda kas-iskelet sistem sorunlarında önemli yer edinen ultrasonografik incelemeler göz önüne alındığında, FMS hastalarının başlıca şikayeti olan kas ağrısında etkili olabileceği düşünülen kas yapılarındaki değişikliklerin gösterilmesi ve kantitatif verilerin elde edilebilmesi için SWE yönteminin FMS hastalarının tanı ve tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Aminoasit seviyelerindeki değişikliklerin ve shear wave elastografinin FMS tanı ve tedavi takibinde rutin olarak kullanılabilmesi için daha fazla hasta sayısı ve kontrol grubu içeren ileri çalışmalar gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett R, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism*. 1990;33:160-72.
2. Sindel D, Saral İ, Esmailzadeh S. Fibromiyalji Sendromunda Uygulanan Tedavi Yöntemleri. *Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi*. 2012;136-42.
3. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choiniere M, et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag*. 2013;18(3):119-26.
4. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600-10.
5. Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *The American journal of medicine*. 2009;122(12 Suppl):S22-S30.
6. Larson AA, Giovengo SL, Russell IJ, Michalek JE. Changes in the concentrations of amino acids in the cerebrospinal fluid that correlate with pain in patients with fibromyalgia: implications for nitric oxide pathways. *Pain*. 2000;87(2):201-11.
7. Moldofsky H, Warsh JJ. Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in non-articular rheumatism ("fibrositis syndrome"). *Pain*. 1978;5(1):65-71.
8. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol*. 1992;19(1):90-4.
9. Evengard B, Nilsson CG, Lindh G, Lindquist L, Eneroth P, Fredrikson S, et al. Chronic fatigue syndrome differs from fibromyalgia. No evidence for elevated substance P levels in cerebrospinal fluid of patients with chronic fatigue syndrome. *Pain*. 1998;78(2):153-5.
10. A. G. Fibromiyaljide Etyopatogenezi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2008;4-11.
11. Tas S, Onur MR, Yilmaz S, Soylu AR, Korkusuz F. Shear Wave Elastography Is a Reliable and Repeatable Method for Measuring the Elastic Modulus of the Rectus Femoris Muscle and Patellar Tendon. *J Ultrasound Med*. 2017;36(3):565-70.
12. Wu C-H, Chen W-S, Park G-Y, Wang T-G, Lew HL. Musculoskeletal sonoelastography: a focused review of its diagnostic applications for evaluating tendons and fascia. *Journal of Medical Ultrasound*. 2012;20(2):79-86.

13. Drakonaki E. Ultrasound elastography for imaging tendons and muscles. *Journal of ultrasonography*. 2012;12(49):214.
14. Ophir J, Alam SK, Garra BS, Kallel F, Konofagou EE, Krouskop T, et al. Elastography: Imaging the elastic properties of soft tissues with ultrasound. *J Med Ultrason* (2001). 2002;29(4):155.
15. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36(6):339-56.
16. Yunus M, Masi A. Fibromyalgia, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder, and psychogenic pain. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 1993;2:1396-8.
17. Stockman R. The Causes, Pathology, and Treatment of Chronic Rheumatism. *Edinburgh Medical Journal*. 1904;15(2):107-16.
18. Jain AK, Carruthers BM, van de Sande MI, Barron SR, Donaldson CS, Dunne JV, et al. Fibromyalgia syndrome: Canadian clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols—a consensus document. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 2003;11(4):3-107.
19. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL, editors. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1981: Elsevier.
20. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(9):1364-73.
21. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol*. 1995;22(1):151-6.
22. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):19-28.
23. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(2):140-4.
24. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(3):403-25.
25. Hudson JI, Hudson MS, Pliner LF, Goldenberg DL, Pope HG, Jr. Fibromyalgia and major affective disorder: a controlled phenomenology and family history study. *Am J Psychiatry*. 1985;142(4):441-6.

26. F. İ. Fibromiyalji Sendromu. In: Y BMGK, editor. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. Ankara Güneş Tıp Kitapevi 2001. p. 2365–74.
27. Burda CD, Cox FR, Osborne P. Histocompatibility antigens in the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1986;4(4):355-8.
28. Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alasehirli B. Association of T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2001;21(2):58-61.
29. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Kruger M, Schoeps P, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum*. 1999;42(11):2482-8.
30. Berg A, Naides S, Simms R. Established fibromyalgia syndrome and parvovirus B19 infection. *The Journal of rheumatology*. 1993;20(11):1941-3.
31. Greenfield S, Fitzcharles MA, Esdaile JM. Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 1992;35(6):678-81.
32. Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. *J Rheumatol*. 1992;19(6):846-50.
33. Kasch H, Bach FW, Stengaard-Pedersen K, Jensen TS. Development in pain and neurologic complaints after whiplash: a 1-year prospective study. *Neurology*. 2003;60(5):743-9.
34. Arendt-Nielsen L, Svensson P. Referred muscle pain: basic and clinical findings. *Clin J Pain*. 2001;17(1):11-9.
35. Carli G. Neuroplasticity and clinical pain. *Prog Brain Res*. 2000;129:325-30.
36. Buskila D, Neumann L. Musculoskeletal injury as a trigger for fibromyalgia/posttraumatic fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep*. 2000;2(2):104-8.
37. Elert J, Kendall SA, Larsson B, Mansson B, Gerdle B. Chronic pain and difficulty in relaxing postural muscles in patients with fibromyalgia and chronic whiplash associated disorders. *J Rheumatol*. 2001;28(6):1361-8.
38. Calis M, Gokce C, Ates F, Ulker S, Izgi HB, Demir H, et al. Investigation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) by 1 microg ACTH test and metyrapone test in patients with primary fibromyalgia syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(1):42-6.
39. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1994;37(11):1583-92.
40. ÇAPACI K, HEPGÜLER S. Fibromiyalji Sendromu: Etiyopatogenez. *Ege Fizik Tıp Rehberi Dergisi*. 1998;4(3):219-26.

41. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Riffle SC, Chapman D, Buchwald D, et al. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1672-8.
42. Bagge E, Bengtsson BA, Carlsson L, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia--a preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol.* 1998;25(1):145-8.
43. Dufourny L, Warembourg M. Estrogen modulation of neuropeptides: somatostatin, neurotensin and substance P, in the ventrolateral and arcuate nuclei of the female guinea pig. *Neurosci Res.* 1999;33(3):223-8.
44. Kahlert S, Grohe C, Karas RH, Lobbert K, Neyses L, Vetter H. Effects of estrogen on skeletal myoblast growth. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;232(2):373-8.
45. Akkus S, Delibas N, Tamer MN. Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(10):1161-3.
46. Buskila D, Press J, Gedalia A, Klein M, Neumann L, Boehm R, et al. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in children. *J Rheumatol.* 1993;20(2):368-70.
47. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(4):385-98.
48. Simms RW, Goldenberg DL, Felson DT, Mason JH. Tenderness in 75 anatomic sites. Distinguishing fibromyalgia patients from controls. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 1988;31(2):182-7.
49. Goldenberg DL. Fibromyalgia: treatment programs. *Journal of Musculoskeletal Pain.* 1993;1(3-4):71-82.
50. Gür A, Karakoc M, Nas K, Cevik R, Sarac A, Ataoglu S. Effects of low power laser and low dose amitriptyline therapy on clinical symptoms and quality of life in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology international.* 2002;22(5):188-93.
51. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Casale R, Cazzola M, Boccassini L, Atzeni F, et al. Pain in fibromyalgia and related conditions. *Reumatismo.* 2014;66(1):72-86.
52. Seybold VS. The role of peptides in central sensitization. *Handb Exp Pharmacol.* 2009(194):451-91.
53. FD. Fibromiyalji Sendromu Nöropatik Ağrı mıdır? *Türkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation-Special Topics.* 2015;8(3):10-4.
54. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends in neurosciences.* 2001;24(8):450-5.

55. Gür A. Fibromiyaljide Etiyopatogenez. Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. 2008;54(2):4-11.
56. Y. A. Fibromiyalji Sendromunda etyopatogenez , nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi. IV. RASD Geleneksel Sempozyumu Özet Kitabı. Elazığ2001.
57. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Pain Res Treat. 2012;2012.
58. Ş. SSÖ. EklemDışı Romatizmal Hastalıklar. In: YG. K, editor. Temel Geriatri. 82. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2007. p. 871-83.
59. F, Clauw DJ. Sympathetic nervous system function in fibromyalgia. Curr Rheumatol Rep. 2000;2(2):116-23.
60. Caro XJ, Wolfe F, Johnston WH, Smith AL. A controlled and blinded study of immunoreactant deposition at the dermal-epidermal junction of patients with primary fibrositis syndrome. J Rheumatol. 1986;13(6):1086-92.
61. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JC. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study. J Rheumatol. 1993;20(9):1557-60.
62. Bridges AJ. Fibromyalgia, antinuclear antibodies and clinical features of connective tissue disease. Clin Exp Rheumatol. 1993;11(6):696-7.
63. A, Karakoc M, Nas K, Remzi, Cevik, Denli A, et al. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. J Rheumatol. 2002;29(2):358-61.
64. Hayley S, Merali Z, Anisman H. Stress and cytokine-elicited neuroendocrine and neurotransmitter sensitization: implications for depressive illness. Stress. 2003;6(1):19-32.
65. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. Rheumatology (Oxford). 2001;40(7):743-9.
66. DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. Curr Pharm Des. 2006;12(1):17-22.
67. Moldofsky H. Sleep and pain. Sleep Med Rev. 2001;5(5):385-96.
68. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. Psychosom Med. 1975;37(4):341-51.
69. JG, Shahal B, Mously C, Moldofsky H. Periodic K-alpha sleep EEG activity and periodic limb movements during sleep: comparisons of clinical features and sleep parameters. Sleep. 1996;19(3):200-4.

70. Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *Am J Med Sci.* 1998;315(6):367-76.
71. Jennum P. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. *Journal of Rheumatology.* 1993;20(10):1756-9.
72. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia. Light-microscopical and histochemical findings. *Scand J Rheumatol.* 1986;15(1):1-6.
73. Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RP, Porter J, et al. Aerobic fitness in patients with fibrositis. A controlled study of respiratory gas exchange and 133xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum.* 1989;32(4):454-60.
74. Lindman R, Eriksson A, Thornell LE. Fiber type composition of the human female trapezius muscle: enzyme-histochemical characteristics. *Am J Anat.* 1991;190(4):385-92.
75. Norregaard J, Bulow PM, Vestergaard-Poulsen P, Thomsen C, Danneskiold-Samoe B. Muscle strength, voluntary activation and cross-sectional muscle area in patients with fibromyalgia. *Br J Rheumatol.* 1995;34(10):925-31.
76. Y, Ulus Y, Tander B, Bilgici A, KURU Ö. Muscle Strength, Fatigue, Functional Capacity, and Proprioceptive Acuity in Patients With Fibromyalgia. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi.* 2013;59(4).
77. Jacobsen S, Danneskiold-Samsoe B. Dynamic muscular endurance in primary fibromyalgia compared with chronic myofascial pain syndrome. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992;73(2):170-3.
78. Svebak S, Anjia R, Karstad SI. Task-induced electromyographic activation in fibromyalgia subjects and controls. *Scand J Rheumatol.* 1993;22(3):124-30.
79. Elert J, Dahlqvist SR, Almay B, Eisemann M. Muscle endurance, muscle tension and personality traits in patients with muscle or joint pain--a pilot study. *The Journal of rheumatology.* 1993;20(9):1550-6.
80. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Pathogenesis of fibromyalgia. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia in adults Treatment of fibromyalgia in adults Up to Date. 2008;14.
81. Carville S, Buskila D, Choy E. Generalised pain syndromes, including fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Eular compendium on rheumatic diseases.* 2009:509-22.
82. AY S. Fibromiyalji Sendromunun Patogenezi. *Turkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation-Special Topics.* 2015;8(3):5-9.

- 83.** Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? *The Journal of rheumatology*. 2000;27(1):212-9.
- 84.** Sherman JJ, Turk DC, Okifuji A. Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *The Clinical journal of pain*. 2000;16(2):127-34.
- 85.** Buskila D, Neumann L. The development of widespread pain after injuries. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 2002;10(1-2):261-7.
- 86.** Middleton GD, Mcfarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1994;37(8):1181-8.
- 87.** Finestone HM, Stenn P, Davies F, Stalker C, Fry R, Koumanis J. Chronic pain and health care utilization in women with a history of childhood sexual abuse. *Child abuse & neglect*. 2000;24(4):547-56.
- 88.** Anderberg U, Marteinsdottir I, Theorell T, Von Knorring L. The impact of life events in female patients with fibromyalgia and in female healthy controls. *European Psychiatry*. 2000;15(5):295-301.
- 89.** Bailey BE, Freedenfeld R, Kiser RS, Gatchel RJ. Lifetime physical and sexual abuse in chronic pain patients: psychosocial correlates and treatment outcomes. *Disability and rehabilitation*. 2003;25(7):331-42.
- 90.** Beckham JC, Crawford AL, Feldman ME, Kirby AC, Hertzberg MA, Davidson J, et al. Chronic posttraumatic stress disorder and chronic pain in Vietnam combat veterans. *Journal of psychosomatic research*. 1997;43(4):379-89.
- 91.** Staud R. Fibromyalgia pain: do we know the source? *Current opinion in rheumatology*. 2004;16(2):157-63.
- 92.** Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum*. 1995;38(7):926-38.
- 93.** Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum*. 2000;43(12):2823-33.
- 94.** Gur A, Karakoc M, Erdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac AJ. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6):753-60.

95. Gibson SJ, Littlejohn GO, Gorman MM, Helme RD, Granges G. Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO2 laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 1994;58(2):185-93.
96. , Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007;8:27.
97. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(11):Cd010567.
98. Ataoglu S, Özçetin A, Ataoglu A, İçmeli C, Makarç S, Yagli M. Fibromyaljili ve romatoid artritli hastalarda agri siddeti ile anksiyete ve depresyon ilişkisi1/The relationship pain intensity, anxiety, and depression in patients with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2002;3(4):223.
99. Dymon T, Pharm D, Rogers S, Pharm D, Hunsinger-norris D, Pharm D, et al. Fibromyalgia. *ACSAP 2015 Book 1—Neurologic and Psychiatric Care*. 2015:5-18.
100. Katz RS, Heard AR, Mills M, Leavitt F. The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. *J Clin Rheumatol*. 2004;10(2):53-8.
101. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosomatic medicine*. 2004;66(6):837-44.
102. Muller W, Schneider EM, Stratz T. The classification of fibromyalgia syndrome. *Rheumatology international*. 2007;27(11):1005-10.
103. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(10):2916-22.
104. Adiguzel O, Kaptanoglu E, Turgut B, Nacitarhan V. The possible effect of clinical recovery on regional cerebral blood flow deficits in fibromyalgia: a prospective study with semiquantitative SPECT. *Southern medical journal*. 2004;97(7):651-5.
105. Wolfe F, Clauw D, Fitzcharles M-A, Goldenberg D, Häuser W, Katz R, et al. Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies: A Modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2011;38:1113-22.

- 106.** Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319-29.
- 107.** Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *Jama.* 2014;311(15):1547-55.
- 108.** Hauser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain.* 2010;14(1):5-10.
- 109.** Nuesch E, Hauser W, Bernardy K, Barth J, Juni P. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):955-62.
- 110.** Di Franco M, Iannuccelli C, Atzeni F, Cazzola M, Salaffi F, Valesini G, et al. Pharmacological treatment of fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(6 Suppl 63):S110-6.
- 111.** Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Hauser W, Fluss E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):318-28.
- 112.** Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(3):499-511.
- 113.** O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2000;15(9):659-66.
- 114.** Hauser W, Wolfe F, Tolle T, Uceyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs.* 2012;26(4):297-307.
- 115.** Mease PJ. Further strategies for treating fibromyalgia: the role of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Am J Med.* 2009;122(12 Suppl):S44-55.
- 116.** Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. *Biomedicines.* 2017;5(2):20.
- 117.** Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014(1):1-104.
- 118.** Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain.* 2008;136(3):432-44.

119. Lipkovich IA, Choy EH, Van Wambeke P, Deberdt W, Sagman D. Typology of patients with fibromyalgia: cluster analysis of duloxetine study patients. *BMC musculoskeletal disorders*. 2014;15(1):450.
120. Derry S, Gill D, Phillips T, Moore RA. Milnacipran for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(3):Cd008244.
121. Zijlstra T, Barendregt P, van De Laar M, editors. Venlafaxine in fibromyalgia: Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arthritis and Rheumatism*; 2002: WILEY-LISS DIV JOHN WILEY & SONS INC, 605 THIRD AVE, NEW YORK, NY 10158-0012 USA.
122. Walitt B, Urrutia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Hauser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6):Cd011735.
123. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1996;39(11):1852-9.
124. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Archives of neurology*. 2003;60(11):1524-34.
125. Spaeth M. Is pregabalin a safe and effective treatment for patients with fibromyalgia? *Nature Reviews Rheumatology*. 2008;4(10):514.
126. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. *Jama*. 2014;312(2):182-3.
127. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(4):1264-73.
128. Hauser W, Walitt B, Fitzcharles MA, Sommer C. Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):201.
129. Kelly KM. Gabapentin. Antiepileptic mechanism of action. *Neuropsychobiology*. 1998;38(3):139-44.
130. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE, Jr., et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1336-44.
131. Arnold LM, Capperelli JC, Clair A, Masters ET. Interpreting effect sizes and clinical relevance of pharmacological interventions for fibromyalgia. *Pain Ther*. 2013;2(1):65-71.

132. Younger J, Noor N, McCue R, Mackey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):529-38.
133. Hawkins RA. Fibromyalgia: a clinical update. *J Am Osteopath Assoc.* 2013;113(9):680-9.
134. Burckhardt CS, Mannerkorpi K, Hedenberg L, Bjelle A. A randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1994;21(4):714-20.
135. Gowans SE, deHueck A. Effectiveness of exercise in management of fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(2):138-42.
136. van Santen M, Bolwijn P, Landewe R, Verstappen F, Bakker C, Hidding A, et al. High or low intensity aerobic fitness training in fibromyalgia: does it matter? *J Rheumatol.* 2002;29(3):582-7.
137. Mannerkorpi K, Nyberg B, Ahlmen M, Ekdahl C. Pool exercise combined with an education program for patients with fibromyalgia syndrome. A prospective, randomized study. *J Rheumatol.* 2000;27(10):2473-81.
138. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Kim SY, Goes SM, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6.
139. Da Costa D, Abrahamowicz M, Lowensteyn I, Bernatsky S, Dritsa M, Fitzcharles MA, et al. A randomized clinical trial of an individualized home-based exercise programme for women with fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(11):1422-7.
140. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PM, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4).
141. Hakkinen A, Hakkinen K, Hannonen P, Alen M. Strength training induced adaptations in neuromuscular function of premenopausal women with fibromyalgia: comparison with healthy women. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(1):21-6.
142. Jones KD, Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM, Potempa KM. A randomized controlled trial of muscle strengthening versus flexibility training in fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2002;29(5):1041-8.
143. Lorena SB, Lima Mdo C, Ranzolin A, Duarte AL. Effects of muscle stretching exercises in the treatment of fibromyalgia: a systematic review. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(2):167-73.

144. Evcik D, Yigit I, Pusak H, Kavuncu V. Effectiveness of aquatic therapy in the treatment of fibromyalgia syndrome: a randomized controlled open study. *Rheumatol Int.* 2008;28(9):885-90.
145. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev.* 2006;26(1):17-31.
146. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(2):393-407.
147. Staud R. Are tender point injections beneficial: the role of tonic nociception in fibromyalgia. *Curr Pharm Des.* 2006;12(1):23-7.
148. ZİNNUROĞLU M. Nonpharmacologic and Multidisciplinary Treatment of Fibromyalgia Syndrome. *Türkiye Klinikleri Journal of Immunology Rheumatology-Special Topics.* 2009;2(2):59.
149. Külçü DG, Gülşen G. Fibromiyalji Sendromlu Bir Grup Hastada Fizik Tedavi Programının Uykusuzluk Şiddeti Üzerine Etkisi. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi.* 2009;55(2).
150. Özkan N. Manyetik Alan Tedavisi (Magnetoterapi) Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi 2015:17-22.
151. Evcik D, Kizilay B, Gokcen E. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol Int.* 2002;22(2):56-9.
152. Kayiran S, Dursun E, Dursun N, Ermutlu N, Karamursel S. Neurofeedback intervention in fibromyalgia syndrome; a randomized, controlled, rater blind clinical trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2010;35(4):293-302.
153. Wahner-Roedler DL, Elkin PL, Vincent A, Thompson JM, Oh TH, Loehrer LL, et al. Use of complementary and alternative medical therapies by patients referred to a fibromyalgia treatment program at a tertiary care center. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(1):55-60.
154. <https://nccih.nih.gov/health/whatisca> [
155. Carville SF, Arendt-Nielsen L, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):536-41.
156. GAW Bruyn RS, PL Romain. . Musculoskeletal Ultrasounography Clinic Applications UpToDate.: Updated; May 2007 [
157. Garra BS. Elastography: current status, future prospects, and making it work for you. *Ultrasound Q.* 2011;27(3):177-86.

158. Krouskop TA, Dougherty DR, Vinson FS. A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue. *J Rehabil Res Dev*. 1987;24(2):1-8.
159. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*. 1991;13(2):111-34.
160. Li Y, Snedeker JG. Elastography: modality-specific approaches, clinical applications, and research horizons. *Skeletal Radiol*. 2011;40(4):389-97.
161. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med*. 2013;34(2):169-84.
162. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(5):487-95.
163. Goertz RS, Zopf Y, Jugl V, Heide R, Janson C, Strobel D, et al. Measurement of liver elasticity with acoustic radiation force impulse (ARFI) technology: an alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis. *Ultraschall Med*. 2010;31(2):151-5.
164. Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M, Above E, Poma G, Di Gregorio M, et al. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. *Eur J Radiol*. 2012;81(11):3102-6.
165. Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol*. 1998;24(9):1419-35.
166. Arda K, Ciledag N, Aktas E, Aribas BK, Kose K. Quantitative assessment of normal soft-tissue elasticity using shear-wave ultrasound elastography. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(3):532-6.
167. Choong KL AB, Kumar, G YC, Goh KL, Yoong BK. , editors. *Shear Wave Elastography In Characterization Of Liver Tumours*. Abstracts of European Congress of Radiology; 2014. March 6-10; Vienna, Austria.
168. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1705-13.
169. Botar-Jid C, Damian L, Dudea SM, Vasilescu D, Rednic S, Badea R. The contribution of ultrasonography and sonoelastography in assessment of myositis. *Med Ultrason*. 2010;12(2):120-6.

170. Niitsu M, Michizaki A, Endo A, Takei H, Yanagisawa O. Muscle hardness measurement by using ultrasound elastography: a feasibility study. *Acta Radiol.* 2011;52(1):99-105.
171. Lacourpaille L, Hug F, Guével A, Péréon Y, Magot A, Hogrel JY, et al. Non-invasive assessment of muscle stiffness in patients with duchenne muscular dystrophy. *Muscle & nerve.* 2015;51(2):284-6.
172. Vasilescu D, Vasilescu D, Dudea SM, Sfringeu S, Cosma D. Sonoelastography contribution in cerebral palsy spasticity treatment assessment, preliminary report: a systematic review of the literature apropos of seven patients. *Medical ultrasonography.* 2010;12(4):306-10.
173. Ballyns JJ, Turo D, Otto P, Shah JP, Hammond J, Gebreab T, et al. Office-based elastographic technique for quantifying mechanical properties of skeletal muscle. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2012;31(8):1209-19.
174. Sikdar S, Shah JP, Gilliams E, Gebreab T, Gerber LH. Assessment of myofascial trigger points (MTrPs): a new application of ultrasound imaging and vibration sonoelastography. 2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society: IEEE; 2008. p. 5585-8.
175. Salazar A, Keusgen M, von Hagen J. Amino acids in the cultivation of mammalian cells. *Amino Acids.* 2016;48(5):1161-71.
176. Delgado-Povedano MM, Calderon-Santiago M, Priego-Capote F, Luque de Castro MD. Study of sample preparation for quantitative analysis of amino acids in human sweat by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta.* 2016;146:310-7.
177. Keha EE KÖ. *Biyokimya*, 8 Baskı. Ankara: Aktif Yayınevi; 2011. p. 35-6, 54-5.
178. Nelson DL CM. *Biyokimyanın Temelleri*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005. 116, 8 p.
179. Fidancı PD. Amino asitler/ Ders Notları [Available from: veterinary.ankara.edu.tr].
180. (NCI) NCI. [Available from: <https://www.cancer.gov/policies/copyright-reuse>].
181. Masenko AAPV. 2007-2019 aminoacids guide [Available from: <https://aminoacidsguide.com/>].
182. Artioli GG, Gualano B, Smith A, Stout J, Lancha AH, Jr. Role of beta-alanine supplementation on muscle carnosine and exercise performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(6):1162-73.
183. Korach-Andre M, Burelle Y, Peronnet F, Massicotte D, Lavoie C, Hillaire-Marcel C. Differential metabolic fate of the carbon skeleton and amino-N of [13C] alanine and [15N] alanine ingested during prolonged exercise. *Journal of Applied Physiology.* 2002;93(2):499-504.

184. Blomstrand E, Hassmén P, Ek S, Ekblom B, Newsholme E. Influence of ingesting a solution of branched-chain amino acids on perceived exertion during exercise. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1997;159(1):41-9.
185. Dann SG, Selvaraj A, Thomas G. mTOR Complex1-S6K1 signaling: at the crossroads of obesity, diabetes and cancer. *Trends Mol Med*. 2007;13(6):252-9.
186. Anthony JC, Anthony TG, Layman DK. Leucine supplementation enhances skeletal muscle recovery in rats following exercise. *J Nutr*. 1999;129(6):1102-6.
187. Kimball SR, Jefferson LS. Regulation of protein synthesis by branched-chain amino acids. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2001;4(1):39-43.
188. Seymour JL, Turecek F. Distinction and quantitation of leucine-isoleucine isomers and lysine-glutamine isobars by electrospray ionization tandem mass spectrometry (MS(n), n = 2, 3) of copper(II)-diimine complexes. *J Mass Spectrom*. 2000;35(4):566-71.
189. Goldman MJ, Anderson GM, Stolzenberg ED, Kari UP, Zasloff M, Wilson JM. Human beta-defensin-1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis. *Cell*. 1997;88(4):553-60.
190. Fehlbaum P, Rao M, Zasloff M, Anderson GM. An essential amino acid induces epithelial beta -defensin expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(23):12723-8.
191. Shen J, Sun B, Yu C, Cao Y, Cai C, Yao J. Choline and methionine regulate lipid metabolism via the AMPK signaling pathway in hepatocytes exposed to high concentrations of nonesterified fatty acids. *J Cell Biochem*. 2019;1-12.
192. Brosnan JT, Brosnan ME, Bertolo RF, Brunton JA. Methionine: a metabolically unique amino acid. *Livestock Science*. 2007;112(1-2):2-7.
193. Remko M, Fitz D, Broer R, Rode BM. Effect of metal Ions (Ni(2)(+), Cu(2)(+) and Zn(2)(+)) and water coordination on the structure of L-phenylalanine, L-tyrosine, L-tryptophan and their zwitterionic forms. *J Mol Model*. 2011;17(12):3117-28.
194. Belitz HD GW, Schieberle P. *Gıda Kimyası Ders Kitabı*. New York: Springer-Verlag, Berlin / Heidelberg; 2001. 8-92 p.
195. van Spronsen FJ, van Rijn M, Bekhof J, Koch R, Smit PG. Phenylketonuria: tyrosine supplementation in phenylalanine-restricted diets. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2):153-7.
196. Türkçapar AF, Türkçapar H. Diagnosis and treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: A review. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2011;14(4):241-53.
197. Sandyk R. L-Tryptophan in the treatment of restless legs syndrome. *American Journal of Psychiatry*. 1986;143(4):554-b-5.

- 198.** Sheehan K, Lowe N, Kirley A, Mullins C, Fitzgerald M, Gill M, et al. Tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene variants associated with ADHD. *Molecular psychiatry*. 2005;10(10):944.
- 199.** Kaluzna-Czaplinska J, Gatarek P, Chirumbolo S, Chartrand MS, Bjorklund G. How important is tryptophan in human health? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(1):72-88.
- 200.** Schell MJ. The N-methyl D-aspartate receptor glycine site and D-serine metabolism: an evolutionary perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004;359(1446):943-64.
- 201.** Montesinos Guevara C, Mani AR. The role of D-serine in peripheral tissues. *Eur J Pharmacol*. 2016;780:216-23.
- 202.** Hauser SL, Doolittle TH, Lopez-Bresnahan M, Shahani B, Schoenfeld D, Shih VE, et al. An antispasticity effect of threonine in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1992;49(9):923-6.
- 203.** De Koning T. Amino acid synthesis deficiencies. *Journal of inherited metabolic disease*. 2017;40(4):609-20.
- 204.** Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev*. 1990;48(8):297-309.
- 205.** Legault Z, Bagnall N, Kimmerly DS. The influence of oral L-glutamine supplementation on muscle strength recovery and soreness following unilateral knee extension eccentric exercise. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2015;25(5):417-26.
- 206.** Wolosker H, D'Aniello A, Snyder SH. D-aspartate disposition in neuronal and endocrine tissues: ontogeny, biosynthesis and release. *Neuroscience*. 2000;100(1):183-9.
- 207.** D'Aniello S, Somorjai I, Garcia-Fernandez J, Topo E, D'Aniello A. D-Aspartic acid is a novel endogenous neurotransmitter. *Faseb j*. 2011;25(3):1014-27.
- 208.** Nagata Y, Homma H, Matsumoto M, Imai K. Stimulation of steroidogenic acute regulatory protein (StAR) gene expression by D-aspartate in rat Leydig cells. *FEBS Lett*. 1999;454(3):317-20.
- 209.** Pampillo M, Scimonelli T, Bottino MC, Duvilanski BH, Rettori V, Seilicovich A, et al. The effect of D-aspartate on luteinizing hormone-releasing hormone, alpha-melanocyte-stimulating hormone, GABA and dopamine release. *Neuroreport*. 2002;13(17):2341-4.
- 210.** Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J Nutr*. 2000;130(4S Suppl):1007s-15s.
- 211.** Wijtenburg SA, Wright SN, Korenic SA, Gaston FE, Ndubuizu N, Chiappelli J, et al. Altered Glutamate and Regional Cerebral Blood Flow Levels in Schizophrenia: A (1)H-MRS and pCASL study. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(2):562-71.

212. Wei H, Ma Y, Ding C, Jin G, Liu J, Chang Q, et al. Reduced Glutamate Release in Adult BTBR Mouse Model of Autism Spectrum Disorder. *Neurochem Res.* 2016;41(11):3129-37.
213. Thomson PA, Duff B, Blackwood DH, Romaniuk L, Watson A, Whalley HC, et al. Balanced translocation linked to psychiatric disorder, glutamate, and cortical structure/function. *NPJ Schizophr.* 2016;2:16024.
214. Manev H, Favaron M, Guidotti A, Costa E. Delayed increase of Ca²⁺ influx elicited by glutamate: role in neuronal death. *Mol Pharmacol.* 1989;36(1):106-12.
215. Rutten EP, Engelen MP, Wouters EF, Schols AM, Deutz NE. Metabolic effects of glutamine and glutamate ingestion in healthy subjects and in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(1):115-23.
216. Torii K, Uneyama H, Nakamura E. Physiological roles of dietary glutamate signaling via gut-brain axis due to efficient digestion and absorption. *Journal of gastroenterology.* 2013;48(4):442-51.
217. Hansen AM, Caspi RR. Glutamate joins the ranks of immunomodulators. *Nature medicine.* 2010;16(8):856-8.
218. Seidlitz EP, Sharma MK, Singh G. Extracellular glutamate alters mature osteoclast and osteoblast functions. *Can J Physiol Pharmacol.* 2010;88(9):929-36.
219. Rutten EP, Engelen MP, Schols AM, Deutz NE. Skeletal muscle glutamate metabolism in health and disease: state of the art. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8(1):41-51.
220. Zhuo M. Ionotropic glutamate receptors contribute to pain transmission and chronic pain. *Neuropharmacology.* 2017;112(Pt A):228-34.
221. Gerber DA. Low free serum histidine concentration in rheumatoid arthritis. A measure of disease activity. *J Clin Invest.* 1975;55(6):1164-73.
222. Peterson JW, Boldogh I, Popov VL, Saini SS, Chopra AK. Anti-inflammatory and antisecretory potential of histidine in *Salmonella*-challenged mouse small intestine. *Lab Invest.* 1998;78(5):523-34.
223. Flodin NW. The metabolic roles, pharmacology, and toxicology of lysine. *J Am Coll Nutr.* 1997;16(1):7-21.
224. Carter BW, Jr., Chicoine LG, Nelin LD. L-lysine decreases nitric oxide production and increases vascular resistance in lungs isolated from lipopolysaccharide-treated neonatal pigs. *Pediatr Res.* 2004;55(6):979-87.

225. Wass C, Klammer D, Katsarogiannis E, Palsson E, Svensson L, Fejgin K, et al. L-lysine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia: a single-blinded, randomized, cross-over pilot study. *BMC Med.* 2011;9:40.
226. Tankersley RW, Jr. AMINO ACID REQUIREMENTS OF HERPES SIMPLEX VIRUS IN HUMAN CELLS. *J Bacteriol.* 1964;87:609-13.
227. Griffith RS, DeLong DC, Nelson JD. Relation of arginine-lysine antagonism to herpes simplex growth in tissue culture. *Chemotherapy.* 1981;27(3):209-13.
228. Matarredona ER, Murillo-Carretero M, Moreno-Lopez B, Estrada C. Nitric oxide synthesis inhibition increases proliferation of neural precursors isolated from the postnatal mouse subventricular zone. *Brain Res.* 2004;995(2):274-84.
229. Calabrese V, Mancuso C, Calvani M, Rizzarelli E, Butterfield DA, Stella AM. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(10):766-75.
230. Pieper GM. Review of alterations in endothelial nitric oxide production in diabetes: protective role of arginine on endothelial dysfunction. *Hypertension.* 1998;31(5):1047-60.
231. Bailey SJ, Winyard PG, Vanhatalo A, Blackwell JR, DiMenna FJ, Wilkerson DP, et al. Acute L-arginine supplementation reduces the O₂ cost of moderate-intensity exercise and enhances high-intensity exercise tolerance. *Journal of Applied Physiology.* 2010;109(5):1394-403.
232. Eddy RL, Gilliland PF, Ibarra Jr JD, McMurry Jr JF, Thompson JQ. Human growth hormone release: comparison of provocative test procedures. *The American journal of medicine.* 1974;56(2):179-85.
233. Cynober L, Le Boucher J, Vasson M-P. Arginine metabolism in mammals. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 1995;6(8):402-13.
234. Dai Z, Wu Z, Yang Y, Wang J, Satterfield MC, Meininger CJ, et al. Nitric oxide and energy metabolism in mammals. *Biofactors.* 2013;39(4):383-91.
235. Molderings GJ, Haenisch B. Agmatine (decarboxylated L-arginine): physiological role and therapeutic potential. *Pharmacol Ther.* 2012;133(3):351-65.
236. Kirk SJ, Barbul A. Role of arginine in trauma, sepsis, and immunity. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 1990;14:226S-9S.
237. Klimek L, Bergmann K-C, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K, et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and

- Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). *Allergo journal international*. 2017;26(1):16-24.
238. Kane RL, Bershadsky B, Rockwood T, Saleh K, Islam NC. Visual Analog Scale pain reporting was standardized. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(6):618-23.
 239. Leith S, Wheatley RG, Jackson IJ, Madej TH, Hunter D. Extradural infusion analgesia for postoperative pain relief. *Br J Anaesth*. 1994;73(4):552-8.
 240. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int*. 2000;20(1):9-12.
 241. Affleck G, Urrows S, Tennen H, Higgins P, Abeles M. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*. 1996;68(2-3):363-8.
 242. Henriksson C, Liedberg GM, Gerdle B. Women with fibromyalgia: work and rehabilitation. *Disability and rehabilitation*. 2005;27(12):685-94.
 243. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Wall K. Serum amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol Suppl*. 1989;19:158-63.
 244. Maes M, Verkerk R, Delmeire L, Van Gastel A, van Hunsel F, Scharpe S. Serotonergic markers and lowered plasma branched-chain-amino acid concentrations in fibromyalgia. *Psychiatry Res*. 2000;97(1):11-20.
 245. Bazzichi L, Palego L, Giannaccini G, Rossi A, De Feo F, Giacomelli C, et al. Altered amino acid homeostasis in subjects affected by fibromyalgia. *Clin Biochem*. 2009;42(10-11):1064-70.
 246. Ruggiero V, Mura M, Cacace E, Era B, Peri M, Sanna G, et al. Free amino acids in fibromyalgia syndrome: relationship with clinical picture. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017;77(2):93-7.
 247. Shimmura C, Suda S, Tsuchiya KJ, Hashimoto K, Ohno K, Matsuzaki H, et al. Alteration of plasma glutamate and glutamine levels in children with high-functioning autism. *PLoS One*. 2011;6(10):e25340.
 248. Harte SE, Clauw DJ, Napadow V, Harris RE. Pressure Pain Sensitivity and Insular Combined Glutamate and Glutamine (Glx) Are Associated with Subsequent Clinical Response to Sham But Not Traditional Acupuncture in Patients Who Have Chronic Pain. *Med Acupunct*. 2013;25(2):154-60.

249. Ghanizadeh A. Increased glutamate and homocysteine and decreased glutamine levels in autism: a review and strategies for future studies of amino acids in autism. *Disease markers*. 2013;35(5):281-6.
250. Boldyrev AA, Aldini G, Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol Rev*. 2013;93(4):1803-45.
251. Kubomura D, Matahira Y, Masui A, Matsuda H. Intestinal absorption and blood clearance of L-histidine-related compounds after ingestion of anserine in humans and comparison to anserine-containing diets. *J Agric Food Chem*. 2009;57(5):1781-5.
252. Yeum KJ, Orioli M, Regazzoni L, Carini M, Rasmussen H, Russell RM, et al. Profiling histidine dipeptides in plasma and urine after ingesting beef, chicken or chicken broth in humans. *Amino Acids*. 2010;38(3):847-58.
253. Zięba R. Karnozyna–aktywność biologiczna i perspektywy zastosowania w farmakoterapii. *Wiadomości Lekarskie IX* (1–2). 2007:73-9.
254. Szczesniak D, Budzen S, Kopec W, Rymaszewska J. Anserine and carnosine supplementation in the elderly: Effects on cognitive functioning and physical capacity. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014;59(2):485-90.
255. Invernizzi PL, Benedini S, Saronni S, Merati G, Bosio A. The acute administration of Carnosine and beta-Alanine does not improve running anaerobic performance and has no effect on the metabolic response to exercise. 2013.
256. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2004;51(4):396-409.
257. Sikdar S, Shah JP, Gilliams E, Gebreab T, Gerber LH, editors. Assessment of myofascial trigger points (MTrPs): A new application of ultrasound imaging and vibration sonoelastography. 2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society; 2008 20-25 Aug. 2008.
258. Guo L, Zhang C, Zhang DD, Gao JH, Liu GH, Wang SQ. [Application of shear wave elastography in the evaluation of neck-shoulder myofascial pain syndrome]. *Zhongguo Gu Shang*. 2016;29(2):142-5.
259. Muro-Culebras A, Cuesta-Vargas AI. Sono-myography and sono-myoelelastography of the tender points of women with fibromyalgia. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(11):1951-7.
260. Genç A, Kuş U, Ağuş A, Kıymaz H, Bozdağ O, Kurtaiş Y, et al. The Relationship Between the Tender Point Ultrasound Shear Wave Elastography Velocities and the Symptoms and Quality of Life in Fibromyalgia Syndrome. *Journal of Ankara University Faculty of Medicine*. 2019;72:150-5.

8. EKLER

Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Fibromiyalji Hastalarında Plazma Aminoasit Profil Düzeyi ve Ultrason Elastografi Verilerinin Değerlendirilmesi' Adlı Çalışmamızın Katılımcıları İçin Bilgilendirilmiş Onam Formu
ÇALIŞMANIN ADI: Kas Romatizmalı Hastalarda Kandaki Protein Düzeyleri ve Kas Sertliğinin Shear-Wave Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirsiniz, Çalışmaya Katılma Onayı Formu'nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI: Bu çalışmadaki amacımız, hastanemiz Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran Kas Romatizmalı hastalarda ağrının etiyopatogenezine yönelik kan aminoasit düzeyleri ve ağrılı kas bölgesinde kas sertliğinin (elastisitesinin) Shear-wave ultrasonografi adı verilen yöntem ile değerlendirilmesidir.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine yaygın ağrı şikayeti ile başvuran hastalardan gerekli değerlendirmeler yapıp yaygın ağrıya sebep olan diğer hastalıklar dışlandıktan sonra fibromiyalji (kas romatizması) tanısı alan hastalara ağrı, uykusuzluk, yorgunluk gibi özellikle günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek yakınmaları ölçmeye yönelik Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) ve Visüel Ağrı Skalası (VAS) doldurtulacaktır. Rutin laboratuvar testleri için alınan kan örneklerinden yaygın ağrıya sebep olabilecek kandaki protein düzeylerini saptamak amacıyla 5 ml (bir tatlı kaşığı) kan örneği alınarak kandaki aminoasit profil düzeyine bakılacaktır. Ayrıca ağrılı kas bölgesinde Shear-wave elastografi adı verilen yeni bir yöntem ile dokuların sertliğinin (elastisitesinin) saptanması amaçlanmıştır. Ultrason incelemelerinin şu zamana kadar kabul görmüş herhangi bir yan etkisi yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR? Fibromiyalji hastalığına neden olabilecek faktörlerin saptanması ve buna yönelik tedavi olanaklarının tespiti açısından bilimsel çalışmalar ve tedavi yöntemlerine katkınız olacaktır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK? Bu çalışmanın sonuçları toplantılar veya bilimsel yayınlarda sunulabilir; ancak bu durumda kimliğiniz kesin olarak gizli tutulacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER:

Öğr.Gör.Dr. Kudret Cem KARAYOL, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD

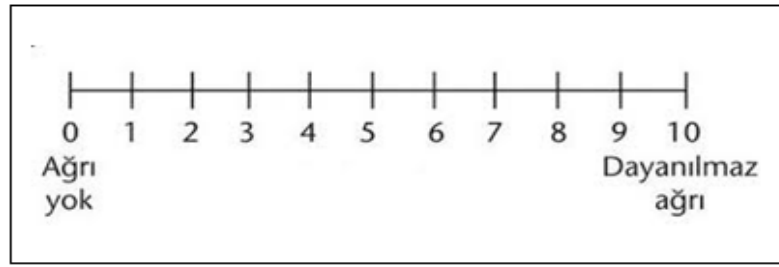
ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI: Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

<i>Gönüllü Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		

<i>Vasi (var ise) Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		

<i>Araştırmacı Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

Ek-2:Vizüel Analog Skala (VAS)



Fibromiyalji Etki Anketi

The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

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

1 Aşağıdaki aktiviteleri yapabiliyor musunuz?

		Daima	Çoğunlukla	Ara sıra	Hiçbir zaman
a	Alışveriş yapmak	☐	☐	☐	☐
b	Çamaşır yıkamak	☐	☐	☐	☐
c	Yemek hazırlamak	☐	☐	☐	☐
d	Bulaşıkları (tabak, kase vs.) elde yıkamak	☐	☐	☐	☐
e	Elektrik süpürgeyi ile halı süpürmek	☐	☐	☐	☐
f	Yatakları düzenlemek	☐	☐	☐	☐
g	Birkaç yüz metre yürümek	☐	☐	☐	☐
h	Arkadaş/araba ziyareti yapmak	☐	☐	☐	☐
i	Bahçe işleri yapmak	☐	☐	☐	☐
j	Araba kullanmak	☐	☐	☐	☐
k	Merdiven çıkmak	☐	☐	☐	☐
Toplam Skor:		[(a+b+...+k) / 10 x 3.33]			

2

Son bir hafta içinde kendinizi kaç gün iyi hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

3

Geçen hafta boyunca kaç gün fibromiyaljiden dolayı iş yapamaz duruma geldiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

4

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

Engellemedi

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Çok Engelledi

5

Ağrınızın düzeyi ne kadardı?

Yoktu

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Çok Fazlaydı

6

Ne kadar yorgunsunuz?

Yorgun değilim

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Çok Yorgunum

7

Sabahları kalktığınızda kendinizi nasıl hissediyorsunuz?

Dinlenmiş

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Çok Yorgun

8

Sabah tutukluğunuz ne kadar?

Hiç yok

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Çok Tutuk

9

Kendinizi ne kadar sinirli ve gergin hissediyorsunuz?

Sakin

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Çok Sinirli

10

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

Hiç

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Çok

Bendibendi, C.S., Clark S.R., Bennett, R.M. (1991) Journal of Rheumatology 18: 728-734

Ek-4: Etik Kurul Kararı

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 09.09.2019
OTURUM	: 10
SAAT	: 13:00

09/10/54	Karar: Üniversitemiz Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dr. Öğr. Üyesi Kudret Cem KARAYOL'un yürütücüsü olduğu "Fibromiyalji Hastalarında Plazma Aminoasit Profil Düzeyi ve Ultrason Elastografi Verilerinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışmaya Etik Kurul Onayı verilmesine Oy birliği ile karar verilmiştir.  ASLI GİBİDİR Prof. Dr. Zehra YILMAZ Etik Kurul Başkanı
-----------------	--



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

T.C. : 22028803982
Adı, Soyadı : Ezgi TEMEL AFŞAR
Anabilim Dalı : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Tezın Adı : Fibromiyalji Hastalarında Plazma Aminoasit Profil Düzeyi ve Ultrason Elastografi Verilerinin Değerlendirilmesi

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen Fibromiyalji Hastalarında Plazma Aminoasit Profil Düzeyi ve Ultrason Elastografi Verilerinin Değerlendirilmesi çalışmamın, *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 104 sayfalık kısmına ilişkin, 09/04/2020 tarihinde şahsım/danışmanım tarafından "TURNITTIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı % 9'dur.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığını, blok şeklinde alıntılar yapmadığını ve tüm alıntıların bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğini, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 09/04/2020

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı: Ezgi TEMEL AFŞAR
İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım 09/04/2020

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Dr. Öğr. Üys. Kudret Cem KARAYOL
İmzası:

Yrd. Doç. Dr. Kudret Cem KARAYOL
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.D.
Dip.No:11673 - Dip.Tesc.No:80014

Not: Tezde benzerlik oranı %25'ten yüksek olmamalıdır.

Ezgi Temel Afşar Uzmanlık Tezi 2020

ORIJINALLIK RAPORU

%**9**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**5**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**6**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

www.felc-romatizma.com

İnternet Kaynağı

%**2**

2

Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam
University

Öğrenci Ödevi

%**1**

3

Submitted to Harran Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

%**1**

4

www.ftrdergisi.com

İnternet Kaynağı

%**1**

5

acikerisim.baskent.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

library.cu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

7

Submitted to Bahcesehir University

Öğrenci Ödevi

<%**1**

8

www.huseyinnazlikul.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

9	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
10	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
11	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<%1
12	angora.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
13	Submitted to Istanbul Bilgi University Öğrenci Ödevi	<%1
14	Submitted to Manchester Metropolitan University Öğrenci Ödevi	<%1
15	Submitted to Istanbul Aydın University Öğrenci Ödevi	<%1
16	Submitted to Middle East Technical University Öğrenci Ödevi	<%1
17	nedirbilgiler.com İnternet Kaynağı	<%1
18	Submitted to Hasan Kalyoncu Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1

19	Ayşegül ÇELİK, Esra OKSEL, Aynur TÜREYEN. "Use of Assistive Devices in Rheumatologic Diseases", Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine, 2019	< 1
20	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
21	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	<% 1
22	issuu.com İnternet Kaynağı	<% 1
23	turkrom2017.org İnternet Kaynağı	<% 1
24	www.19mayishastanesi.com İnternet Kaynağı	<% 1
25	beslenmevediyetdergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
26	paperzz.com İnternet Kaynağı	<% 1
27	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
28	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
29	www.spinetr.com İnternet Kaynağı	<% 1
30	Submitted to Düzce Üniversitesi	<% 1

<%1

31

Submitted to 58450

Öğrenci Ödevi

<%1

32

www.researchgate.net

İnternet Kaynağı

<%1

33

motifyayincilik.dergipark.gov.tr

İnternet Kaynağı

<%1

34

tipdergisi.bozok.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

35

Ebru BAKIR. "Pediatric Pain Assessment and Tools: The Influence of Culture and Age on Pain Assessment", Türkiye Klinikleri Journal of Nursing, 2017

Yayın

<%1

36

www.besindestek.com

İnternet Kaynağı

<%1

37

ULUSOY, Mahmut Oğuz and KAL, Ali. "Ön Segment Optik Koherans Tomografi Kullanarak Farklı Romatolojik Hastalıklarda Kuru Göz Değerlendirmesi", MEBAS Medikal Basın, 2017.

Yayın

<%1

38

H Evren BORAN, Hayrunnisa BOLAY. "Migren Patofizyolojisi", Nöro Psikiyatri Arşivi, 2013

<%1

39	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Odevi	<%1
40	khgmozellikli.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
41	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Odevi	<%1
42	Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi Öğrenci Odevi	<%1
43	dspace.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
44	www.2014.icemst.com İnternet Kaynağı	<%1
45	ARAS, Sevgi and VARLI, Murat. "YAŞLI HASTALARDA DİGOKSİN KULLANIMI", Türk Girişimsel Kardiyoloji Vakfı, 2012. Yayın	<%1
46	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University Öğrenci Odevi	<%1
47	Ozdemir, Pinar, Yavuz Selvi, and Adem Aydın. "Impulsivity and Its Treatment", Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar - Current Approaches in Psychiatry, 2012. Yayın	<%1
48	SİNDEL, Dilşad, SARAL, İlknur and	<%1

ESMAEILZADEH, Sina. "Fibromiyalji sendromunda uygulanan tedavi yöntemleri", Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği, 2012.

Yayın

49

Submitted to Pamukkale Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<%1

Alıntıları çıkart

üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

< 6 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde