



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA KUTANÖZ
SESSİZ PERİYOD, SEMPATİK DERİ YANITI VE R-R ARALIK
DEĞİŞKENLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. E. IŞIL ÜSTÜN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2010



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA KUTANÖZ
SESSİZ PERİYOD, SEMPATİK DERİ YANITI VE R-R ARALIK
DEĞİŞKENLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. E. İŞİL ÜSTÜN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. GÜLSEREN AKYÜZ

İSTANBUL 2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, ayrıca tezimin planlanması ve yürütülmesi ve değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı tez danışmanım değerli hocam Prof Dr Gülseren AKYÜZ'e,

Eğitimime katkıları ve tezimin hazırlık aşamasındaki yardımları için Uzm Dr. İlker YAĞCI'ya,

Eğitimime katkılarından dolayı değerli hocam Doç Dr. Hakan GÜNDÜZ ve Uzm. Dr. Evrim KARADAĞ SAYGI'ya,

Hocalarım Prof Dr. Önder KAYHAN, Prof Dr. Zeynep GÜVEN, Prof Dr. Nadire BERKER ve Doç Dr. Demet OFLUOĞLU'na,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, fizyoterapist arkadaşlarıma ve kliniğimiz çalışanlarına,

Bana büyük emekleri geçen anneme ve babama, sevgili kardeşime, her zaman sevgi ve desteği ile yanımda olan eşime ve yaşama sevincim olan kızıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Işıl ÜSTÜN

ÖZET

Fibromiyalji Sendromu (FMS) yaygın vücut ağrısı ve belirli anatomik noktalarda hassas noktaların varlığı ile karakterize etiyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik kas iskelet sistemi hastalığıdır. Etiyopatogeneze yönelik çeşitli teoriler mevcuttur. Son görüşlere göre FMS'nin nöropatik ağrı olduğu, santral sensitizasyon ve temporal sumasyon nedeniyle ağrısız uyarının bile hastalarda ağrı oluşturduğu düşünülmektedir. Ayrıca FMS'nin multisistem belirtilerinin sempatik sinir sistemi kaynaklı olabileceği görüşü de ön plandadır. Bu çalışmada otonom sinir sistemini değerlendiren yöntemler olan sempatik deri yanıtı (SDY) ile R-R aralık değişkenliği (RRAD) ve ince lif nöropatisini değerlendiren kutanöz sessiz periyod (KSP) yöntemlerinin FMS'li hastalarda kontrol grubuna göre etkilenim düzeyinin belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmaya ACR sınıflama kriterlerine göre FMS tanısı alan 30 hasta ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı birey alındı. Hastalara klinik değerlendirme yapıldı. Depresyon ve yaşam kalitesi Beck depresyon ölçeği, SF 36 ve FEA ile değerlendirildi. Ardından sinir iletim çalışmaları, SDY, RRAD ve KSP yanıtları kayıtları.

Hasta ve sağlıklı kontrollerin sinir iletim çalışmaları sonuçları incelendiğinde hasta grubta sağ ulnar sinir motor distal latans, sağ mediyan sinir duyuusal distal latans ve sol ulnar sinir duyuusal distal latansın anlamlı derecede kısa olduğu görüldü ($p < 0,05$). Hasta ve kontrol grubunda SDY latans ve amplitüdları arasında fark yoktu ($p > 0,05$). KSP latans ve süreleri her iki grupta benzer bulundu ($p > 0,05$). RRAD % değişkenliği hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$).

FMS hastaları ile sağlıklı kontrollerin sinir iletim çalışmaları sırasında tuzak nöropatisi olan 10 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenle her iki grupta latansdaki anlamlı farklılık dikkate alınmadı. KSP süre ve latanslarının her iki grupta benzer olması FMS'deki ağrının ince lif nöropatisinden kaynaklanmadığını düşündürmektedir. SDY'de her iki grup arasında anlamlı fark yok iken, RRAD % değişkenliği FMS grubunda azalmaktadır. SDY'nin öncelikle postgangliyonik miyelinsiz C liflerini (ince lif) değerlendiriliyor oluşu bu yöntemin FMS'deki otonom etkilenimi göstermede yetersiz olabileceğini düşündürdü. FMS grubunda RRAD % değişkenliğindeki azalma ise kardiyovagal otonom disfonksiyon varlığı şeklinde yorumlandı.

Anahtar Kelimeler :Fibromiyalji sendromu, EMG, kutanöz sessiz periyod

ABSTRACT

Fibromyalgia syndrome is a chronic musculoskeletal disease characterized by widespread pain with unknown etiology accompanied by anatomically defined tender points. Various theories have been defined about etiology of FMS. According to the current opinion, it is believed that FMS is a neuropathic pain with central sensitization and temporal summation. Related to this state non-noxious stimulation can generate pain. Besides central sensitization, sympathetic nervous system dysfunction may explain FMS multi-system features. The study was designed to investigate the autonomic nervous system dysfunction by recording sympathetic skin response and R-R interval analysis and small fiber neuropathy with recording cutaneous silent period in FMS patients and healthy controls to indicate the influence degree of patients. Thirty FMS patients diagnosed according to ACR classification criteria and thirty age-matched healthy controls were recruited to the study. Patients were clinically examined. After the evaluation of depression and quality of life with Beck depression, SF-36 and fibromyalgia impact questionnaire scales, nerve conduction studies, SSR, RRIV and CSP were performed. Nerve conduction studies of patients and healthy controls were compared. In FMS patients, right ulnar nerve motor distal latency, right median nerve sensory distal latency and left ulnar nerve sensory distal latency were significantly shorter than healthy controls ($p < 0.05$). The latencies and amplitudes of SSR were not statistically different between patients and healthy controls ($p > 0.05$). CSP latency and duration were also similar in both groups ($p > 0.05$). RRIV% that obtained from FMS patients were significantly decreased compared to healthy controls. 10 participants were excluded due to entrapment neuropathy in both groups during nerve conduction studies. Therefore significant latency difference was not meaningful. Because of similar CSP latency and duration in FMS and healthy controls, we thought that pain in FMS is not related to small fiber neuropathy. There is no significant difference in SSR amplitude and latency, but RRIV decreased in FMS group significantly. As SSR method primarily evaluates postganglionic sympathetic unmyelinated C fibers (small fiber), it can be inadequate to indicate autonomic dysfunction in FMS. RRIV decrease in FMS can be interpreted as cardiovagal autonomic dysfunction.

Key words: Fibromyalgia syndrome, EMG, cutaneous silent period

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

FMS: Fibromiyalji sendromu

SDY: Sempatik deri yanıtı

RRAD: R-R aralık değışkenliğı

KSP: Kutanöz sessiz periyod

SF 36: Short Form 36

FEA: Fibromiyalji etki anketi

BOS: Beyin omurilik sıvısı



İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
3.GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA.....	50
6.SONUÇLAR	59
7.KAYNAKLAR.....	60
8.EKLER	69



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS) etiyolojisi tam olarak bilinmeyen ağrı yanı sıra yorgunluk, halsizlik, uyku bozuklukları, tutukluk, uyuşma ve karıncalanma, güçsüzlük, baş ağrıları, depresyon, Raynaud fenomeni, kuru ağız, kuru göz, irritabl barsak sendromu, dismenore, çarpıntı hissi, göğüs ağrısı, anksiyete, kognitif bozukluklar gibi çeşitli semptomların bulunduğu kas iskelet sistemi hastalığıdır (1). Yapılan çalışmalar FMS'deki ağrının sempatik sinir sistemi kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir(1,2). Otonom sinir sistemi disfonksiyonu varlığı hastalığın multisistem bulgularını teorik olarak açıklayabilir. Bunun yanı sıra FMS'nin nöropatik ağrı olduğu ve nöropatik ağrı oluşumunda rol oynayan santral ve periferik mekanizmaların FMS'li hastalarda da geçerli olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Bu hastalarda santral sensitizasyon, wind up, inhibitör kontrollerde azalma, sempatik sistemin farklı aktivasyonu ve santral sinir sisteminde reorganizasyona ait kanıtlar yer almaktadır (3). Sempatik deri yanıtı ve R-R aralık değişkenliği otonom sinir sistemini değerlendirmek için elektrofizyoloji laboratuvarlarında kullanılan testlerdir. Kutanöz sessiz periyod (KSP), kutanöz duysal bir sinirin güçlü uyarımını takiben istemli kas aktivitesinde ortaya çıkan kısa süreli duraklama ile karakterize inhibitör bir reflektir (4,5). Afferent kolunu nosiseptif A delta liflerinin oluşturduğu düşünülmektedir (5,6). İnce lif nöropatisinin araştırılmasında klinik kullanımına dair çalışmalar bildirilmiştir (7,8).

Bu çalışmada fibromiyalji sendromlu hastalar otonom fonksiyonu gösteren elektrofizyolojik yöntemler olan sempatik deri yanıtı (SDY), R-R aralık değişkenliği (RRAD) ve ince lif nöropatisini gösterdiği düşünülen kutanöz sessiz periyod (KSP) yöntemi ile değerlendirilmiştir.Hastalardan elde edilen veriler sağlıklı kontrollerle kıyaslanmıştır.

Bu çalışma ile fibromiyalji sendromunda sempatik deri yanıtı ve R-R aralık değişiklikleri ile otonom sinir sistemi etkilenimini ve kutanöz sessiz periyod değerlendirmesi ile ince lif nöropatisinin varlığını göstermeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Fibromiyalji Sendromu

FMS yaygın vücut ağrısı ve belirli anatomik bölgelerde hassas noktaların varlığı ile karakterize, etiyojisi tam olarak bilinmeyen kronik bir kas iskelet sistemi hastalığı olarak tanımlanabilir. Çoğu hastada uyku bozukluğu, yorgunluk, tutukluk, uyuşukluk gibi çeşitli yakınmalar tabloya eşlik eder. Yıllık prevalansı %2-4 arasında değişir, 25-55 yaşları arasında ve kadınlarda daha sıktır (9). 1990'da kabul edilen "American College of Rheumatology" sınıflama kriterleri bu sendromda hastalara ön tanı konulmasında, klinik çalışmalarda homojen hasta gruplarının oluşturulmasında ve epidemiyolojik araştırmalarda hasta seçiminde uygun ve yeterlidir (10).

FMS, kronik ağrıya yol açan sendromlar arasında sık görülenlerden olup, tüm kronik ağrı sendromlarında olduğu gibi iş gücü kaybına, psikolojik bozukluklara, tanı ve tedavi maliyetinin artmasına yol açar.

2.1.1 Tanım

FMS, etiyojisi ve patogenezi tam olarak bilinmeyen kas iskelet sistemini etkileyen kronik ağrı sendromudur (11). Spesifik anatomik bölgelerde hassas noktalar, azalmış ağrı eşiği, uyku bozuklukları, yorgunluk kronik ağrıya eşlik eder. Sabahları yorgun kalkma, tutukluk hissi, irritabl bağırsak sendromu benzeri yakınmalar, dinlendirmeyen uyku, subjektif yumuşak doku şişliği, ellerde ve ayaklarda uyuşma, baş ağrısı, dismenore gibi çok çeşitli şikayetler olabilir (12). Depresyon, Raynaud sendromu, temporomandibuler eklem disfonksiyonu, görsel, işitsel ve vestibüler yakınmalar da bu sendroma eşlik edebilir (13).

2.1.2 Tarihçe

Belirli bir organik nedene dayandırılmayan kas iskelet sistemi ağrıları Hipokrat zamanından beri bilinmektedir. 18. yüzyılda Avrupalı hekimler, yumuşak doku ağrısını eklem romatizmasından ayırt etmişler ve bu hastalığı kas romatizması kategorisine sokmuşlardır. İlk olarak bu hastalığın tanımlanması 1850 yılında Frobiep tarafından yapılmıştır. Frobiep “muskelharten” adını verdiği ve kaslarda basmakla ağrılı sertliklerin olduğu romatizmalı hastalardan bahsetmiştir. 1904 yılında Sir William Gowers, ağrıları ve kas romatizmalarının fibröz dokudaki inflamasyondan kaynaklandığını ileri sürmüş, bu düşünce patolog olan Stockman’ın fibröz dokuda ödematöz değişiklikler gördüğünü ileri sürmesiyle kabul görmüş ve fibrositis terimi kullanılmaya başlanmıştır (14). Fibrozit terimi bir çok kas iskelet sistemi ağrısını anlatmak için yaygın kullanılmakta olup bu sendromda var olduğu düşünülen kastaki yumuşak dokunun inflamatuvar hiperplazisi ile ilgili görüş hiçbir zaman doğrulanamamıştır. Bu nedenle psikojen romatizma, non-artiküler romatizma, yumuşak doku romatizması, miyofibrozit gibi terimler bu sendromun tanımlanmasında sıklıkla kullanılmıştır (15). Bu gelişmelerin sonucunda Hench ilk defa fibromiyalji terimini kullanmıştır (14).

1968’de Trout, fibromiyaljiyi sendrom olarak tanımlamış ve komponentlerini yaygın kas iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve kaslarda tendonların yapışma yerinde hassasiyet olarak belirtmiştir. Tanı kriterlerinin netleşmesine yönelik ilk gerçekçi adımlar Smythe ve Moldofsky’nin araştırmalarıyla atılmıştır. 1970li yılların ortalarında bu araştırmacılar tarafından fibrozitik hassas noktalar rapor edilmiş ve bu hastaların evre 4 uyku bozukluğuna sahip olduğu gösterilmiştir. Fibromiyalji terimi 1980’lerde fibrozit yerine tercih edilmeye başlanmış; Smythe ve arkadaşlarının 1981’de “fibromiyalji tanı kriterleri” oluşturmasıyla hastalık yeni bir boyut kazanmıştır. Günümüze kadar bu kriterlerde değişiklik yapılmış ve son olarak 1990’da Amerika Romatoloji Birliği (ACR =American College of

Rheumatology), çok merkezli kriter komitesi tarafından yaygın ağrı ve hassas noktaların ayrıntılı tanımlandığı FMS sınıflama kriterleri yayınlanmıştır (16). Bu kriterler genel kabul görmüş ve kısa süre sonra da Dünya Sağlık Örgütü FMS'yi tanımıştır.

2.1.3 Epidemiyoloji

FMS iş gücü kaybı ve tanı, tedavi maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle farkındalığın arttığı hastalıklardan biridir. Buna rağmen epidemiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Uzun yıllardır FMS prevelansının yaklaşık %2-3 olduğu düşünülüyordu. Fakat Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmalarda FMS'nin kadınların %5'inde görüldüğü, bel ağrısı ve osteoartritten sonra üçüncü en sık görülen romatizmal hastalık olduğu gösterilmiştir (17). Birçok araştırmacı FMS'nin insidansının ve tedavi maliyetinin giderek arttığı yönünde görüş belirtse de epidemiyolojik çalışmaların yetersizliği nedeniyle bu görüş desteklenmemektedir.

FMS'nin toplumda görülme sıklığı %10-20 arasındadır. Hastaların %73-88'i kadındır ve ortalama hasta yaşı 34 ile 57'dir. Çocuklarda %1-7 ve yaşlılarda %7-8 oranında görülebilir (13).

FMS'nin maliyeti ile ilgili veri sayısı az ve birbirinden farklıdır. 1999'da Kanada'da yapılan bir araştırmada fibromiyalji sendromlu hastaların yaygın ağrısı olmayan kontrol grubuna göre sağlık hizmetlerinden iki kat fazla yararlandığı gösterilmiştir (18). 2007'de Amerika'da yapılan araştırmaya göre sağlık sisteminden rastgele seçilen kontrol grubu ile fibromiyalji hastalarının tedavi maliyetleri karşılaştırıldığında, FMS hastalarının tedavi maliyetlerinin 3 kat fazladır (19).

2.1.4 Etiyopatogenez

Günümüzde Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) 1990 kriterlerine göre tanısı çok kolay konulan, tedavisi çok yönlü ve zor olan FMS'de etiyopatogenez ve

fizyopatolojik mekanizmalar üzerinde araştırmalar ve tartışmalar süregelmektedir. FMS patogenezinde ailesel ve genetik faktörler, vresel faktörler, nöroendokrin ve otonom sinir sistemi etkilenimi gibi çeşitli teoriler mevcuttur. Fizyopatolojik mekanizmaları açıklayan çalışmalardan çıkarılan sonuçlar, bu sendromda nöroendokrin ve otonom disfonksiyonun patogeneizde rol aldığı ve genetik olarak predispoze kişilerin ortamsal, fizyolojik, psikolojik streslere maruz kalmaları ile FMS geliştiği yönündedir (20).

2.1.4.1 Uyku bozukluğu

Ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluğu en sık görülen semptomlardır ve hastaların yaklaşık %86'sında uyku bozukluğu ve yorgunluk vardır. Major depresif bozukluk ise hastaların %20'sinde bulunur. Uyku bozukluğu etiyopatogeneizde geçmiş dönemlerde çok araştırılmıştır. Özellikle yavaş dalga uyku bozukluğu'nun FMS gelişimine katkıda bulunabileceği ne srlmştır. Ancak FMS dışında bazı psikiyatrik bozukluklar, romatoid artrit gibi hastalıklarda ve sağlıklı kişilerin %15'inde de görülebilmesi uyku bozukluğu'nun anksiyete, depresyon veya FMS'deki gece ağrısından da kaynaklanabileceğinin düşünülmesine neden olmuştur.

2.1.4.2 Genetik Faktörler

1990'larda yapılan bazı çalışmalarda aileler ve akrabalarda FMS'nin daha fazla görülmesi genetik faktörleri dşndrmştır. Annelerinde FMS olan çocukların %28'inde FMS tespit edilmiştir (21). FMS'lilerin birinci derece yakınlarında hastalığa yatkınlık bulunduğu, affektif bozukluklarda olduğu gibi genetik geçiş gösterdiği ve bu kişilerde ağrı eşiğinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (22). Ayrıca ailesel yatkınlığa yol açan bazı gen polimorfizmleri tanımlanmıştır. 5 hidroksi triptofan serotonin transporter geni araştırmalarında s/s genotipi oranı FMS hastalarında daha yüksek bulunmuş

ve bunun değişmiş serotonin metabolizmasına işaret ettiği bildirilmiştir (23). Katekolamin metabolizmasında ise katekolamin O metil transferaz (KOMT) enzim geninde tek nükleotid polimorfizmi ile Val-158-met genotipi görülmüştür. Bu genotipin FMS'de sık olduğu ve katekolamin yıkım metabolizmasının bozulduğu bildirilmiştir. Val-158-met genotipi taşıyanlarda ağrı duyarlılığı artmaktadır (24).

2.1.4.3 Biyolojik Aminler, P maddesi ve Aminoasit Nörotransmitterler

Serotonin, esansiyel aminoasit olan L-triptofandan sentezlenir ve spinal korddaki ağrı yolaklarında inhibitör etkilidir. P maddesi ve eksitatör aminoasit salınımını engeller. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında FMS hastalarında serum serotonin düzeyleri düşük bulunmuş, bazı araştırmacılar düşük serotonin düzeyini esansiyel aminoasit ve serotonin prekürsörü olan triptofanın düşüklüğüne bağlamışlardır (25).

Ayrıca FMS hastalarının beyin omurilik sıvısı (BOS)'ndaki serotonin düzeyleri de düşük bulunmuş, bu durumun spinal korddaki antinoseptif yolların inhibisyonuna neden olduğu ve FMS'de görülen allodininin bu mekanizma ile açıklanabileceği belirtilmiştir (26). Diğer taraftan ağrı ile ilişkili olduğu bilinen bir biyolojik amin olan P maddesi düzeyleri hastaların BOS'unda kontrollere göre artmış bulunmuştur. Her ne kadar spinal kordda ağrı transmisyonundan sorumlu eksitatör aminoasit nörotransmitterlerden aspartat ve glutamatın serumdaki total seviyeleri FMS'li hastalarda normal olsa da BOS düzeyleri ağrı şiddeti ile orantılı bulunmuştur (27). Schwarz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise triptofan, 5 hidroksiindolasetik asit (5HIAA, triptofan metaboliti) ve P maddesi düzeyleri ile ağrı skorları, uyku kalitesi ve uyku bozuklukları arasındaki ilişki değerlendirilmiş, substans P ve 5 HIAA düzeyleri ile ağrı skorları ve uyku kalitesi arasında negatif ilişki saptanmıştır (28).

2.1.4.4 Hipotalamopituiter Adrenal Aks

Hipotalamopituiter adrenal aks (HPA), sempatik sinir sistemi ile birlikte strese karşı primer cevap sistemidir. Akut strese yanıt olarak hipotalamustan salınan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve adrenal bezlerden kortizol salınımına neden olur. Genel olarak FMS'nin strese yanıt şeklinde ortaya çıkması ya da alevlenmesi sık görülür. Bu nedenle FMS, stresle ilişkili hastalıklar olarak tanımlanan spektrumun bir parçası olarak kabul edilir. Bu hastalarda ACTH ve folikül stimüle edici hormon bazal düzeylerinde artma, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF 1), serbest triiodotironin, büyüme hormonu, östrojen ve üriner kortizol düzeylerinde azalma bulunmuştur. Strese karşı yanıtta önemi olan HPA bazal ve dinamik fonksiyonları ile FMS'nin klinik bulguları arasında muhtemel bir ilişki bulunmaktadır. Strese karşı yanıtta regülasyon bozukluğu FMS klinik semptomlarına benzeyen fiziksel ve davranışsal bozukluklar yaratabilir. FMS'li hastalarda HPA aksda stres yanıtında CRH'ya azalmış yanıt gözlenmiştir. Bu çalışmalara göre FMS'de HPA aksda bozulmuş yanıt mevcuttur (29).

FMS'nin kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmesi etiopatogeneizde seks hormonlarının etkisini düşündürmüştü; ancak FMS'li kadınlardaki seks hormon düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada sonuçların kontrollerden farklı olmadığı ve etiopatogeneizde seks hormon etkisinin bulunmadığı kanısına varılmıştır (30).

FMS ve kronik yorgunluk sendromunda HPA aksına ek olarak hipotalamopituiter gonadal aks da değerlendirilmiş; depresyonun HPG aksını da etkileyen önemli bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır (31).

2.1.4.5 Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu

Otonom sinir sistemi fonksiyonu bozukluğunun FMS'deki kronik yorgunluk, sabah tutukluğu, uyku bozukluğu, anksiyete, soğuk ve nemli el, kuru ağız kuru göz sendromu ve intestinal irritabiliteye neden olduğu düşünülür (32). Bu sendromda otonom sinir sistemi tutulumunu göstermek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların bir kısmında sempatik fonksiyonlarda artma, bir kısmında fonksiyonel baskılanma ve bir kısmında ise bozukluk olmadığı kanısına varılmıştır (33) (34). Bu durum bazı FMS hastalarında sempatik tonusta düzenin bozulduğu ve buna reaksiyon olarak artmış yanıtın ortaya çıktığı, fakat yanıtın çok yüksek veya çok düşük olmasının o anki duruma göre değişebileceğini düşündürmektedir. Otonom sinir sisteminin bu paradoks yanıtı beta adrenerjik reseptörlerin kronik uyarım sonucu aşırı duyarlı hale gelmesine ve buna bağlı olarak yanıtların azalmasına yol açtığı hipotezini doğrulamaz. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi, FMS'de otonom sinir sisteminin önemli bir araştırma alanı olmasını sağlamaktadır (11).

2.1.4.6 Ağrının Algılanma Sürecinde Bozukluk

Son zamanlarda araştırmaların odağı haline gelmiş olan santral teorilerin başında ağrının işlenmesi gelmektedir. FMS'li hastaların ağrılı uyarılara daha duyarlı oldukları hem uyartılmış potansiyeller hem de psikofiziksel testler ile gösterilmiştir (35). Ağrının temporal sumasyonda bozulma ve "wind-up" olduğuna ve tekrarlayıcı termal ya da mekanik stimülasyon sonrası uzamış ağrı duyusunun varlığına dair çalışmalar mevcuttur (36).

2.1.4.7 Santral Sensitizasyon

FMS'li hastalarda ağrıya karşı duyarlılığın artması son zamanlarda daha çok santral sinir sistemindeki değişikliklere ve santral sensitizasyona

bağlanmaktadır. Ağrılı olmayan bir uyarının FMS'li hastalarda ağrı oluşturduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yaygınlaşan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme teknikleri (fMRG) patogeneizde santral sensitizasyon kanıtlarını araştırmak için kullanılmış ve sağlıklı kontrollerde ağrı veya fMRG değişikliği yaratmayan periferik uyarılarla FMS'li hastaların beyinlerinde somatosensoriyel korteks, insula, putamen ve serebellum gibi bazı alanlarda artmış yanıt bulunmuştur. Bu aktivasyon patolojik bir aktivasyon olmayabilir ancak aktivasyonda kesinlikle artış söz konusudur (29).

2.1.4.8 Nöroplastisite

SSS'de yoğun ve devamlı uyarıların buradaki nöral elemanlarda yapısal, kimyasal ya da fonksiyonel bazı değişikliklere yol açabileceği öne sürülmüştür. Primer duyuşal ve arka kök nöronlarındaki plastisitenin “aktivasyon-modülasyon-modifikasyon” işlemleri ile ağrıyı arttırıp ağrının aşırı algılanmasına yol açabileceği belirtilmiştir (29) .

2.1.4.9 Posttravmatik Stres, Psikososyal Bozukluk ve Fiziksel Travma

Yapılan çalışmalarda spesifik bir patofizyoloji ve laboratuvar bulgusunun tespit edilememesi, hastalığın psikolojik kökenli olduğunu düşündürmüştür. Uzun yıllar boyunca FMS ile psikojen ağrılar, psikonevrozlar ve kişilik bozuklukları arasında sıkı ilişki olduğuna inanılmıştır. Premorbid psikiyatrik durumların FMS gelişmesi için yatkınlık oluşturması da bu hipotezi destekler niteliktedir. FMS'li hastalar yaşamları boyunca yüksek düzeylerde psikolojik stres ve çeşitli psikiyatrik bozukluklar göstermeye eğilimlidir. Bu hastalardaki anormal ağrı algısı ve FMS'nin diğer semptomları sadece psikiyatrik hastalığa bağlanamaz. Depresyon bulguları gösteren FMS'li hastalarda şiddetli kronik ağrıyı içeren somatik semptomlar sık görülür. Ancak depresyonlu ve depresyonsuz FMS hastaları karşılaştırıldığında hassas nokta sayısı ve psikolojik bozukluk şiddeti arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. FMS'li

hastalarda acelecilik, hipokondriazis, histeri, psikopatik sapmalar, şizofreni ve mani anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada FMS'li hastaların %30'unda psikolojik bozukluk gözlenmiş, %70'i normal bulunmuştur. FMS semptomlarının başlaması tetikleyici faktörlerle birliktelik gösterebilmektedir. Stres kaynakları olarak fiziksel travma, enfeksiyonlar, emosyonel sıkıntılar, endokrin bozukluklar ve otoimmün hastalıkların bazı dönemleri sayılabilir. FMS'li hastaların %14-23'ünde semptomların fiziksel yaralanma, travma ya da cerrahi girişim sonrası başladığını bildiren çalışmalar mevcuttur (37).

2.1.4.10 Periferik Teoriler

FMS için başta kas değişiklikleri olmak üzere etiyopatogeneze yönelik çok sayıda değişik periferik teori öne sürülmüştür. Kaslarda hafif inflamatuvar değişiklikler, mukopolisakkarit birikimi, lokalize hipoksi ve ATP azlığı, fokal kas kontraksiyonu, musküler hipertoniye ve lokal iskemi rapor edilen patolojik bulgular arasında sayılabilir. Doksanlı yıllarda yapılan araştırmalarda FMS'li hastaların kaslarında mitokondriyal ATP yapımının bozulduğu ileri sürülmüştür. Buna karşın sarkopeni benzeri bu bulgu FMS dışında yaşlanma ile görülen fizyolojik bulgudur. FMS hastalarında ispatlanmış kaslarda dejenerasyon/rejenerasyon bulguları yoktur. Kas işlevlerinde normal kas metabolizması ve gücü vardır ve kaslar elektriksel uyarımla beyinden normal girdi alırlar (38).

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda kas biyopsilerinde gözlenen en önemli bulgu inflamasyon değil lokal anoksidir. Kasta bir sorunun varlığı kesin olmakla birlikte bu durum günümüze kadar histopatolojik ve EMG çalışmaları ile açıklanamamaktadır. Kas dokusundaki anormalliklerin, ağırlı FMS semptomları üzerine etkisine dair çelişkili yayınlar olmakla birlikte bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

2.1.4.11 İmmünolojik Bozukluklar ve Sitokinlerin Rolü

Bazı FMS ön kol deri biyopsilerinde dermal – epidermal bileşkede Ig G depolanmasının görülmesi, yine bazı hastalarda antinükleer antikorların pozitif bulunması etiyopatogeneizde immünolojik faktörlerin varlığını düşündürmektedir. Doğal öldürücü hücre aktivitesinde azalma, periferik T yardımcı / T baskılayıcı hücre oranlarında bozukluk, serum interlekin düzeylerinde değişiklikler, interferon alfa tedavisi ile FMS gelişimini gösteren çeşitli yayınlar çıksa da sonuçlar tartışmalıdır. Nitekim tekrarlanan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilememiştir. Özet olarak, yapılan çok sayıda araştırmada yeni etiyolojik nedenler üzerinde durulmakla beraber FMS ile ilgili spesifik immünolojik bozukluk veya enfeksiyöz bir tetikleyici faktör ilişkisini gösterecek yeterli kanıt bulunmamaktadır (29).

2.2 Klinik Belirtiler

Hastalığın tanısı 1990 American College of Rheumatology Sınıflama kriterlerine göre konmaktadır.

Fibromiyalji Sendromu 1990 American College of Rheumatology Sınıflama Kriterleri

En az 3 ay süreli yaygın ağrı mevcuttur.

Ağrı vücudun sağ ve sol yarısında, aksiyel iskeleti de kapsayan belin alt ve üst yarısındadır.

Tanımlanmış 18 noktanın en az 11'inde 4 kg basınç uygulayacak bir palpasyonla ağrı mevcuttur.

Başka bir hastalığın varlığı FMS'yi ekarte ettirmez.

18 hassas noktanın yerleşimi şu şekildedir :

Oksiput: Bilateral suboksipital kas insersiyolarında

Alt servikal: Bilateral, C5-7 intertransvers bölgelerin önünde

Trapez: Bilateral, üst sınırın orta noktasında

Supraspinatus: Bilateral, origolarda, spina skapula üzerinde medial kenarına yakın

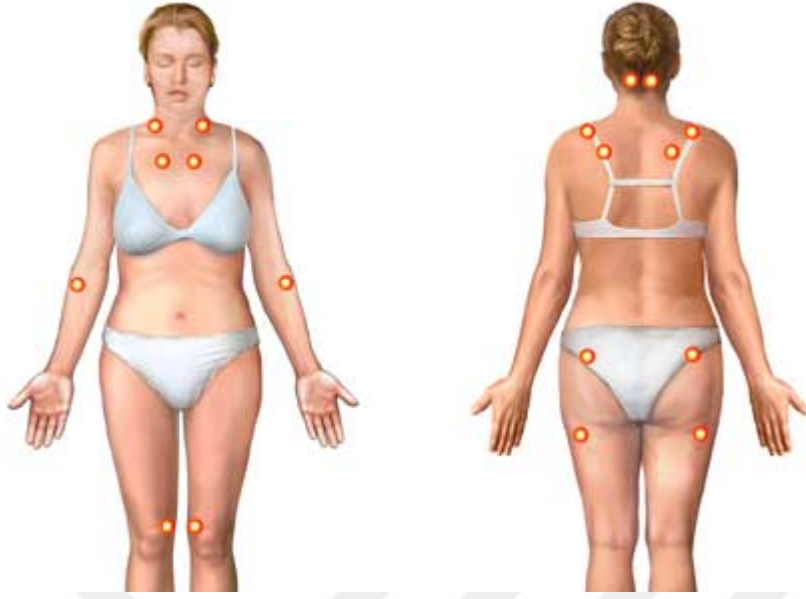
İkinci kosta: Bilateral, ikinci kostokondral bileşkenin hemen lateralinde

Lateral epikondil: Bilateral, epikondillerin 2 cm distalinde

Gluteal: Bilateral, gluteal bölgenin üst dış kadranı

Büyük tokanter: Bilateral trokanterik majorun posterior kısmı

Diz: Bilateral, eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastığı



Yaklaşık 4 kg basınçla palpasyon yapılmalıdır. Hassas noktanın pozitif olarak değerlendirilmesi için hasta palpasyonun ağrılı olduğunu belirtmelidir.

Hastalar 1. ve 2. kriteri tamamlıyorsa FMS olarak kabul edilirler. Başka bir hastalık varlığı FMS'yi dışlamaz.

FMS klinik belirtiler bütünü olarak kabul edilebilir. Klinik belirtiler kas iskelet sistemine ait olanlar, kas iskelet sistemi dışı olanlar ve sendroma eşlik eden belirtiler şeklinde incelenebilir (12-14). Kas iskelet sistemine ait belirtiler ağrı, tutukluk, yumuşak dokularda ve eklemlerde subjektif şişliklerdir. Kas iskelet sistemi dışı belirtiler, yorgunluk, halsizlik, sabah tutukluğu, uyku bozukluğu, parestezi gibi bulgulardır (13,14). Semptomlar ve sıklığı tabloda gösterilmiştir.

FMS semptomları ve sıklığı

Uyku bozukluğu	%89,1	Yorgunluk	%88,6
Kas ağrısı	%85,2	Kas güçsüzlüğü	%70,2
Parestezi	%67,6	Kognitif problemler	%66,3
Baş ağrısı	%64,7	Ağız kuruluğu	%53,3
Uykusuzluk	%51,8	Göz kuruluğu	%47,5

Depresyon	%47,5	İritabl kolon sendromu	%46,3
Sersemlik	%42,1		

FMS'li hastalarda en sık görülen yakınma ağrı olmasına rağmen 2006 yılında Amerikan ulusal veri bankasının 2784 FMS'li hastasındaki verilere göre, bu hastaların %66'sında unutkanlık ve hafıza sorunları mevcut iken diğer romatizmal hastalıkları olan 24479 hastada bu oran %31 bulunmuştur. En sık görülen diğer bulgular ise uyku bozuklukları, yorgunluk, kas ağrısı, parestezi ve bilişsel sorunlardır .

Semptomların çeşitliliği, ağrı ve stres ile bağlantılı oluşu psikososyal bozukluk için bir kanıt olabilir. Bütün olarak değerlendirildiğinde FMS'li hastaların eğitim seviyeleri ve evli olma oranları daha düşük, psikiyatrik hastalık oranları ise daha yüksek bulunmuştur.

FMS, diğer romatizmal hastalıklarla da birliktelik gösterir. Romatoid artrit, osteoartrit ve sistemik lupus eritematozuzda FMS prevalansı yaklaşık %20'dir (9).

2.3 Fizik Muayene Bulguları

FMS, fizik muayene bulguları açısından zengin bir hastalık değildir. Lokomotor sistem muayenesi ve nörolojik muayene normaldir. Fizik muayenede en önemli bulgu parmakla palpasyonda multipl hassas noktaların mevcudiyeti, cilt kıvrımı hassasiyeti, kutanöz hiperemi ve deride retiküler pigmentasyon bulgularıdır (9).

2.3.1 Hassas Noktalar

FMS'de fizik muayenede en önemli bulgu parmakla palpasyonda multipl hassas noktaların bulunmasıdır. Klinikte değerlendirme dijital palpasyon ve

dolorimetre ile yapılır. Hassas nokta muayenesi için hasta rahat bir şekilde oturtulmalıdır. Her bir anatomik bölge parmakla palpe edilerek ağrı olup olmadığı sorgulanır. Palpasyon baş parmak veya işaret parmağı ile yaklaşık 4 kg/cm² 'lik bir kuvvet uygulanarak yapılmalıdır. Başparmak tırnağı, ön kol orta kısım, alın ortası gibi kontrol bölgeleri palpe edilmelidir. Kontrol bölgeleri, spesifik anatomik bölgeler kadar ağrılı değildir (12).

2.3.2 Cilt Kıvrımı Hassasiyeti

Deri ve deri altı dokusunun bir kıvrımının kavranması ile ortaya çıkarılan cilt kıvrım hassasiyeti hassas nokta bölgelerinde görülmekte ve hassas noktalarla çok sıkı bir korelasyon göstermektedir (9).

2.3.3 Kutanöz Hiperemi

Hastalarda kontrollere oranla daha belirgin olarak kutanöz hiperemi mevcuttur (12).

2.3.4 Deride Retiküler Pigmentasyon

Soğuklarda ekstremitelerde, özellikle de alt ekstremitelerde görülen erguvani renklerdir (9).

2.4 Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri

FMS'de rutin laboratuvar tetkikleri, serolojik testler, röntgen, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, sintigrafik yöntemler normaldir. Temel değerlendirmede, minimal temel kan testleri veya gereğinde tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, standart kan biyokimyası ve tiroid hormonları incelenmelidir. Eşlik eden artrit, diskopati gibi bir durum yoksa veya başka hastalık düşünülmüyorsa radyografik incelemeler, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans inceleme (MRI) ve sintigrafik yöntemlere gerek yoktur.

2.5 Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda, miyofasiyal ağrı sendromu (MAS), kronik yorgunluk sendromu, depresyon, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, polimiyalja romatika, miyozit gibi romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatiler düşünülmelidir. Romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatilerin ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar incelemeleri oldukça faydalıdır (9,12,13).

2.6 Tedavi

FMS'de kesin tanının konması tedavi için önemli bir adımdır. Hasta hastalığı konusunda bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir. Eğer psikolojik bozukluklar da eşlik ediyorsa multidisipliner yaklaşım hasta yararına olacaktır. Hastanın kahve, alkol ve narkotiklerden uzaklaştırılması, iş ve davranış değişikliklerine yönlendirilmesi önemlidir. Düzenli yaşam stili sağlanması ile uykunun öncelikli olarak düzenlenmesi gerekir. Major depresyonu olan hastalar serotonin geri alım inhibitörlerine iyi yanıt verirler. Kas gevşeticilerden ve trisiklik antidepressanlardan faydalanırlar. Duyarlı noktalara lokal enjeksiyonlar yapılabilir. Bunun yanında aerobik egzersizler, yüzme faydalıdır. Fizik tedavi modalitelerinin kullanılması hastanın tedaviye cevabını belirgin ölçüde artırır (39).

2.7 Ağrı Yolakları, Periferik Sinir Sistemi ve Santral Sensitizasyon

Uluslar arası Ağrı Çalışma Grubu (International Association for the Study of Pain -IASP) tanımına göre ağrı, vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan, var olan veya olası bir doku hasarına eşlik eden, insanın geçmişteki deneyimleri ile de ilgili, emosyonel ve sensoriyel hoş olmayan bir duygudur. Fizyolojik ağrı periferde ağrılı uyaranların nosiseptörleri uyarması ve beynin bunu ağrılı ve zararlı bir uyaran olarak algılaması ile ortaya çıkar. Bedenin bir bölgesindeki doku yaralanmasında uyarının özelleşmiş sinir uçları ile (nosiseptör) alınıp santral sinir sistemine götürülür, burada entegre edilir ve buna karşı fizyolojik, biyolojik ve psikolojik önlemler alınır.

Periferik sinirler somatik ve otonom işlevleri olan kalın ve ince lifleri içerir. Kalın lifler; miyelinli, hızlı ileten liflerdir. Ön boynuz hücrelerinden çıkan lifler kaslara ve eklemlere giden afferent ve efferent lifleri, kutanöz afferentleri taşır. İnce lifler ise ince miyelinli veya miyelinsizdir. İnce miyelinli lifler pregangliyonik otonom sinirlerden gelen efferentleri (B lifleri) ve kutanöz ve derin yapılardan gelen somatik afferentleri (A delta) taşırlar. Miyelinsiz lifler (C lifleri) postgangliyonik otonom efferentler ile somatik ve otonom afferentleri taşırlar. Akson çaplarının küçük olması ve miyelinsiz olmaları iletimlerinin yavaşlığına neden olur. İnce lif sistemini etkileyen lezyonlar anormal yanma veya soğuk hissine, hiperaljezi, allodini ya da anesteziye neden olabilir (40).

Nosiseptörler periferik terminalleri ağrılı uyaranlara hassas primer afferent ve tüm deri, deri altı dokularında bulunan çıplak ve serbest sinir uçlarıdır. Miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A delta liflerinin distal uzantılarından oluşmuştur ve 100-400 µm uzunluğundaki aksonal sonlanmalar, küçük kan damarları ve mast hücre kenarlarında sonlanırlar (41). A delta liflerinin uçları genellikle uyarıldıkları tipe göre termal ve mekanik nosiseptörler adını alır ve 30 m/sn hızda ileti oluştururlar. Dolayısıyla bu nosiseptörlerin aktivasyonu keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı oluşturur. C liflerinin uçları polimodal nosiseptör adını alır ve şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyaranlarla aktive olurlar. C lifleri inflamasyonda olduğu gibi gecikmiş, yanıcı ve inatçı karakterdeki ağrıdan sorumludurlar. İmpulsları 0,5-2 m/sn gibi

çok yavaş olarak iletirler. Dolayısıyla daha donuk, daha yaygın ağrı ve hiperestezi oluştururlar (42).

Periferde bulunan ağrıya hassas nosiseptörlerin aktivasyonu ya da hasar görmüş dokudan salınan mediatörler tarafından, medulla spinalise afferent transmisyon ve dorsal boynuz üzerinden yüksek merkezlere iletilmesi ve algılanması 4 aşama ile gerçekleşir:

2.7.1 Transdüksiyon

Sinirlerin sensoryal uçlarında, stimulusun elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.

2.7.2 Transmisyon

İmpulsların sensoryal sinir sistemi boyunca yayıldığı aşamadır.

- a)Primer sensoryal afferent nöronların elektriksel aktiviteyi spinal korda iletmesi
- b)Uyarının spinal kordda çıkan yollar ile beyin sapı ve talamusa iletilmesi
- c)Talamokortikal projeksiyon

2.7.3 Modülasyon

Nosiseptif transmisyonun nöral etkenlerle modifiye olmasıdır.

2.7.4.Persepsiyon

Bireyin psikolojisi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen, uyarının algılandığı son aşamadır. Spinal veya belirli kraniyal sinirlerdeki C lifleri veya A delta liflerindeki elektriksel olarak spinal kord veya beyin sapına gider. Bir seri kompleks kimyasal etkileşimler ile sinaptik bileşkeyi geçtikten sonra sinyal nosiseptif spesifik yüksek SSS seviyelerine bir kez daha elektriksel olarak geçer.

Üst merkezlere ağrının uzun süreli iletimi sonucu tekrarlayan ağrılı uyarıya habituasyona (azalmış cevaba) ya da sensitizasyona (artmış cevaba) neden olur. Diğer ifade ile ya nöronal yanıtsızlık ya da santral sensitizasyon gelişir. Bu durum kimyasal, elektrofizyolojik ve farmakolojik sistemlerde değişikliklerin kaynağıdır. Bu değişiklikler sonucu ağrı algısında artma (hiperaljezi) ve ağrısız uyarıyı ağrılı algılama (allodini) görülür. Spinal kordun sensitizasyonunda mekanizma tam olarak bilinmese de bazı teoriler mevcuttur. Santral sensitizasyon mekanizmasını anlayabilmek için ağrı iletimini anlamak gerekir.

2.8 Ağrı İletimi İle İlgili Nöronlar

2.8.1 Nosiseptif Spesifik Nöronlar = Projeksiyon Nöronları = Santral Geçiş Nöronları

Primer afferent nosiseptörler genelde lamina 1 ve 5'te sonlanmaktadır. Bu bölgede arka boynuzdaki ikinci sıra nöronlarıyla bağlantı kurarlar. Bazı lifler belirli segmentler boyunca inip çıkarak daha üst merkezlere doğru giden nöronlarda sonlanırlar. İki tip ikinci sıra arka boynuz nöronu vardır. Birinci tip nöronlar nosiseptif spesifik ya da yüksek eşik değerdeki nöronlardır. İkinci tip nöronlar ise geniş dinamik alan (WDR –wide dynamic range) nöronları olarak adlandırılır.

Her iki tip nöron arka boynuzda farklı bölgelerde bulunur ve farklı uyarılara yanıt verirler.WDR nöronlar ise genellikle daha derin laminerlerde

yer alır ve hem ağrılı, hem ağrısız uyarılara yanıt verir ve ağrısız seviyede dokunmayla olan uyarılara yanıt vermezler. Bir başka deyişle, uyarıyı yoğunluğunun frekansına göre değerlendirirler.

Substantia gelatinosada, lamina 2'deki hücrelerin yanıt özellikleri ise bu iki tip nöronlardan farklıdır. Yüksek oranda süren aktiviteleri ve küçük alıcı bölgeleri vardır. Yüksek yoğunluklu uyarı ile inhibe olan ve nosiseptif uyarının yayılımından sorumlu hücrelerdir. Derinin aynı sahasına hafif dokunuş, bu hücreleri aktive eder (45).

Ağrılı uyarıyı taşıyan periferik liflerin hücre gövdesi, yani ağrı yolunun 1. Nöronu arka kök ganglionlarında yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substantia gelatinosa'da (SG) arka boynuz hücreleri ile sinaps yapar. Yani ağrı iletiminde ikinci durak spinal korddur. (2. Nöron) Substantia gelatinosa'da enkefalinerjik ara nöronlar bulunmaktadır. Ağrı yolunun 3. Nöronu talamustadır.

2.8.2 Eksitator nöronlar

Ağrılı uyarıyı projeksiyon nöronlarına ileterek projeksiyon nöronlarının uyarılmasını sağlarlar.

2.8.3. İnhibitör nöronlar:

Geniş çaplı liflerle uyarıldıklarında projeksiyon nöronlarında inhibisyona neden olurlar. Genellikle miyelinsiz C ve A delta liflerinden gelen sinyallerle aktive olan bu ara nöronlar nosiseptif uyarının kontrolünde rol oynamaktadır. Ağrılı uyarıların üst merkezlere iletilmesinde dorsal boynuzda başlıca iki tip nörotransmitter rol oynar. Bunlar glutamat ve nöropeptidlerdir.

2.9 Ağrı iletimindeki nörotransmitterler:

2.9.1 Glutamat

A delta terminal uçlarından ve motor nöronlara sinaps yapan aferentlerden salgılanan eksitator bir aminoasittir (45). Dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde çok kısa süreli veya çok uzun süreli depolarizasyon yaratabilir. Çok kısa etkisini Na/K kanalına etki ederek, uzun süreli depolarizasyon etkisini ise N- Metil D aspartat (NMDA) reseptörüne etki ederek gösterir (43,44).

2.9.2 Nöropeptidler

Özellikle C lifleri eksitasyonu ile oluşurlar ve projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona yol açarlar. Bu nöropeptidler arasında; P maddesi, nörokinin A, kolesistokinin, kalsitonin ilişkili peptid sayılabilir. C lifleri uçlarından birden fazla peptid salgılanabilir(45).

2.10 Temporal sumasyon

Nosiseptif bir uyarı tekrarlanan uyarılardan sonra ortaya çıktığında tek bir uyarının oluşturduğu ağrıdan daha şiddetli bir ağrı oluşturduğu bilinmektedir. Bu duruma temporal sumasyon ya da wind up adı verilir. Ağrılı olmayan uyarının ağrıya yol açması uzun süre nörofizyolojik çalışmaların en önemli parçasını oluşturmuş ve arka boynuzda bulunan WDR (wide dynamic range) olarak isimlendirilen nöronların bu mekanizmada önemli bir rolü olduğu bulunmuştur (44,45).

2.11 Nosiseptif Geçişin Spinal Modülasyonu

Aferent input ve spinal output arasında duyusal algılamaya yol açan ilişki vardır. Input-output ilişkisinin koordinasyonu, birçok algılama tipinin fonksiyonu olarak görülür. Bazısı hiperaljezi ve allodini etkisi yaratırken, bazısı da analjezi oluşturur (42). İnhibisyon aynı şekilde lokal inhibitör ara nöronlar ve inen yollarla da arttırılmaya çalışılır. Arka boynuza gelen ağrılı uyarılar pre ve postsinaptik bölgelerde yer alan opioid, alfa adreno, GABA

ve glisin reseptörleri tarafından endojen ve eksojen ajanlar aracılığıyla modülasyona uğrarlar (38).

2.12 Spinal duyarılılaşma

WDR nöronlarının bir özelliği “wind up” fenomenidir. WDR hücrelerinin uyarılması C liflerini aktive ediyorsa ve uyarı $>0,33$ Hz ise, hücresel yanıt süre ve büyüklük bakımından artar. “Wind up” hücrenin uzun sürdürülmüş parsiyel depolarizasyonu ve gelişmesiyle değişir, bu da membranın afferent uyarıya artan şekilde duyarlı olmasına yardımcı olur (43).

2.13 Wind up özellikleri

C liflerini uyaracak seviyede bir ağırlı uyarının sadece arka boynuz nöronlarını değil, uyarın boyunca bütün nöronal aktiviteyi de ilerleyici biçimde arttırdığı gösterilmiştir. Bu yüzden ağırlı uyarınla ilgili klinik ağırı sadece basit bir uyarın ve bu uyarına yanıt ilişkisi değil, spinal kord nöronal aktivitesinde wind up olayı vardır. Wind up NMDA reseptör aktivitesine bağlıdır. NMDA reseptör uyarılması hücrede bir takım olaylara yol açar. Böylece hücrenin ağırlı uyarına hassasiyeti artar. NMDA reseptörü dinlenme halinde Magnezyum (Mg) ile bloke haldedir. Uyarılma sonucu Mg blokajı ortadan kalkar, hücre içine kalsiyum (Ca) girer. Bu durum onkojen indüksiyonu, nitrik oksit (NO) oluşumu ve sekonder mesajcılar fosfolipaz, cGMP, eikanozoidler ve protein kinaz C gibi maddelerin aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu sekonder mesajcılar hücre eksitabilitesini artırır, onkojen üretimine yol açar ve hücrenin yanıtında uzun süreli değişikliklere yol açar. Uzun süreli uyarın böylelikle glutamat salgılanmasına ve hücre ölümüne yol açmaktadır. NO’nun nosiseptif süreçteki rolü hala tam açıklığa kavuşmamıştır ve akut nosisepsiyonda fazla önemli değildir. Wind up olayı nöronları diğer inputlara karşı daha hassas hale getirir ve santral sensitizasyonun önemli bir komponentidir.

Wind up olayının gösterilmesi günümüzdeki ağrı anlayışında son derece önemli bir yere sahiptir. Ancak kronik ağrı gelişimi sadece wind up değil uzun süreli potansiyalizasyonla da ilişkilidir. Uzun süreli potansiyalizasyon sinapslarda sinaptik etkinliğin artması anlamına gelir (38).

2.14 FMS ve Nöropatik Ağrı

FMS'de BOS'da P maddesi ve Nerve growth faktör (NGF)'ün arttığı bilinmektedir. Primer afferentlerden gelen deşarj ile presinaptik alanda P maddesi, glutamat, aspartat ve glisin salgılanmakta, P maddesi postsinaptik NK reseptörlerine bağlanmakta, glutamat NMDA reseptörlerine bağlanarak hücreyi depolarize etmektedir. Depolarize hücre içine Ca girer ve reseptör aktive olur. Bunun sonucunda nitrik oksit (NO) artar, ikincil nöronlarda sensitizasyon gelişir, bu nöronlarda periferik stimuluslara yanıt eşiği düşer, periferde reseptif alan genişler. NMDA reseptör aktivasyonunun devamı ile wind up görülür. FMS'de ağrının şiddetli algılanmasının wind-up olayına bağlı olduğu düşünülür (38). Hücre membranı ve hücre içi sinyallerde fonksiyonel değişikliklerin yanı sıra periferik sensitizasyon da bu mekanizmaya katkıda bulunabilir. Ağrı transmisyonundan sorumlu olan dorsal kök gangliyonundaki sempatik tomurcuklanma ile sinaptik bağlantı sonrası da ektopik deşarjlar ortaya çıkabilir. Bu durumda santral ve periferik sensitizasyon mekanizmalarının bir arada olduğu düşünülmektedir.

Nöropatik ağrı, IASP tarafından sinir sisteminde disfonksiyon ya da primer lezyona bağlı ortaya çıkan bir durum olarak tanımlanmaktadır. FMS'de bu ağrılı durumun sinir sisteminde disfonksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir. FMS'de fizyopatolojik mekanizma tam olarak bilinmese de son zamanlarda FMS'nin nöropatik ağrı olabileceği tartışılmaya başlanmıştır (46). Nöropatik ağrı üzerinde yapılan çalışmalarda dikkati çeken mekanizmalardaki heterojenliktir. FMS'de çok sayıda patofizyolojik mekanizmaların yanında anksiyete ve depresyon da mevcuttur. FMS'deki ağrının stimulustan bağımsız kronik ağrı olması, hiperaljezi, parestezi, allodini görülmesi, termal anormallikler gözlenmesi nedeniyle nöropatik ağrı olabileceği düşünülmektedir (47).

2.15 Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi (OSS) vücudun vejetatif fonksiyonlarından sorumlu, çok sayıda gangliyonlar ve pleksuslarla bir seri serebrospinal çekirdek ve sinirlerden oluşmuştur. Visseral ya da vejetatif sinir sistemi olarak da bilinen OSS; kan basıncı, sindirim sistemi motilitesi ve her türlü salgı, idrar çıkarma, terleme, vücut ısı ve bir çok başka faaliyetin işlevlerinin kontrolüne yardım eder. Bilindiği gibi OSS'nin parasempatik (kraniyosakral), sempatik (torakolomber) ve enterik komponentleri vardır. Bu sınıflama, santral sinir sisteminden çıkış yerine, periferik gangliyonların dağılımına, visseral organlar üzerine fizyolojik etkileri arasındaki farklara ve farmakolojik ajanlara verdikleri yanıtlara göre yapılmıştır. Parasempatik sinir sistemi, koruyucu sistem olarak bilinir, primer olarak kolinerjik fonksiyonlara sahiptir. Organlar üzerine etkisi parasempatik sistemin nöromediatörü olan asetilkolin (Ach) sekresyonu ile olur. Parasempatik sinir sistemindeki primer nöronlar, kraniyal sinir nukleuslarında ve sakral bölgede S2, S3, S4 nukleusunda yer alırlar. Sempatik sinir sisteminde nöromedyatör norepinefrindir. Sempatik sinir sisteminin pregangliyonik nöronları T1'den L3'e kadar spinal kordun anterolateral gri cevherinde bulunur (48). Sempatik sinir sistemi emosyonlara karşı vücudu hazırlar. Kalbi hızlandırır, pupilleri dilate eder, deriyi terletir. Kan deri ve iç organlardan iskelet kaslarına yönelir, sfinkterler kapanır, gastrointestinal traktus motilitesi yavaşlar. Parasempatik sinir sistemi ise sempatik sinir sistemini dengeler, gözleri yakına adapte eder, kalbi yavaşlatır, tükürük ve intestinal salgıları ve peristaltizmi artırır. Her iki sistem vücutta denge içinde çalışır ve homeostazı sağlar.

2.15.1 Otonom Sinir Sisteminin Değerlendirilmesi

Otonom sinir sisteminde bir işlev bozukluğundan şüphe edildiğinde bunu araştırmak şarttır. Bozukluk, sadece otonom sinir sisteminde olabileceği gibi, bazen diğer sistemler de tutulmuş olabilir. Otonom sinir sistemi, otonom yetmezliğin varlığının saptanması, dağılımının ve şiddetinin belirlenmesi,

periferik nöropatilerde otonom tutulum varlığının araştırılması, değişkenlik gösteren otonom işlev bozukluğunun saptanması, otonom işlev bozukluğunun hasta üzerindeki etkisini belirlenmesi amacıyla değerlendirilir.

2.15.1.1 Sempatik Deri Yanıtı

Termoregülasyon sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilir, parasempatik sinir sistemi minor rol oynar. Sempatik sudomotor lifler ter bezlerini buharlaşma yoluyla olan ısı kaybını regüle etmek için ter bezlerini inerve eder. Sempatik sinir sisteminde postgangliyonik liflerden sadece ter bezlerini inerve edenler kolinerjiktir. Sempatik deri yanıtı (SDY), deri ter bezlerinin çeşitli uyarılar sonucu elektrik potansiyelinin ölçülmesidir ve periferik sempatik aktiviteyi (sudomotor) gösterir (51). Progresif otonom yetmezlik sendromlarında, termoregülasyonun etkilendiği hastalıklarda, otonom tutulum ya da ince lif nöropatisinden süphelenilen periferik nöropatilerde, distal ince lif nöropatilerinde, sempatik sistem kaynaklı ağrının bulunduğu hastalıklarda değerlendirilir. İlk olarak 1890'da Tarchanoff tarafından tanımlanmış ve Shanani 1984 yılında SDY'nin klinik nörofizyolojide kullanımına olanak sağlamıştır. Somatik bir sinire uygulanan elektrik şoku benzeri beklenmeyen uyarılarla ortaya çıkarılan ve erkin ter bezlerinin aktivitesi ile ilişkili deri elektriksel potansiyelinde oluşan refleks değişikliği gösterir (49). Ayrıca derin soluma, öksürme, irkilme, ağrılı uyarı verme gibi internal uyarılar da denenebilir. SDY'nin efferent kısmını spinal kordun T1-L2 intermediolateral gri cevherindeki paravertebral sempatik gangliyonlarda sonlanan miyelinli sempatik lifler oluşturur. Postgangliyonik lifler miyelinsiz C lifleridir ve erkin ter bezlerini inerve eder. Refleks arkın santral kısmı tam olarak anlaşılamamıştır (50). En önemli avantajı rutin EMG cihazı ile uygulanabiliyor olmasıdır. Kayıt için standart yüzey elektrodlar kullanılır. Genelde aktif kayıt elektrodu erkin bezlerin en fazla olduğu avuç içi ya da ayak tabanına, referans elektrod ise el ya da ayak dorsumuna yerleştirilir. El bileğinde medyan sinir, ayak bileğinde ise posterior tibial sinir uyarı için tercih edilen bölgelerdir (51). Uyarı şiddeti genellikle 20-30 miliamper (mA)'e, süresi ise 0,1-0,2 milisaniye (ms)'ye ayarlanır. Uyarım

yerinden bağımsız olarak ellerde genellikle SDY latansları daha kısa, amplitüdlere daha yüksektir. Ardı sıra gelen 10 uyarıya yanıt alınamadığında yanıt yok kabul edilir. Dört ekstremitenin birinde yanıt yoksa veya sağ ile sol taraf arasında %50'den fazla amplitüd farkı varsa SDY anormal olarak yorumlanır. Yaşlandıkça SDY latansında artma, amplitüdünde azalma gözlenir (52). SDY değerlendirilirken sık karşılan ve yanlış sonuçlara neden olan iki sorun mevcuttur. Bunlar yetersiz uyarım ve habitüasyondur. Ardı sıra uyarım sonrasında SDY amplitüdünde azalma görülür. Daha şiddetli uyarılar verilse bile daha düşük amplitüdlü yanıtlar elde edilir. Buna habitüasyon (alışma etkisi) denir. Habitüasyonu engellemek için uyarılar düzensiz aralıklarla beklenmedik şekilde verilmelidir. SDY yaşa bağlı olmakla birlikte 60 yaş altı sağlıklı kişilerin her iki el ve ayaklarından elde edilebilir. Fakat 60 yaş üstü sağlıklı kişilerin ayaklarından %50 oranında, ellerinden %73 oranında elde edilebilmektedir (53).

SDY'nin latans değerinin başlıca sudomotor yolların efferent iletimi, yani miyelinsiz C liflerinin iletimini yansıttığı düşünülmektedir. Bu nedenle afferent sinir iletimi ve santral gecikme zamanının latansa katkısı düşüktür. Ancak SDY latansının tanısal değeri miyelinsiz liflerinin iletiminde “ya hep ya hiç” prensibine uygun olarak yavaşlamanın söz konusu olamayacağına dair görüşler nedeniyle sorgulamaktadır (54). Amplitüd ölçümü ise teorik olarak, aktive olabilen ter bezlerinin yoğunluğunu göstermektedir. SDY yanıtlarının morfolojisindeki değişkenlik amplitüdlere değerlendirmesini güçleştirir. Bu nedenle, SDY'nin otonomik sinirlerin daha çok kalitatif değerlendirmesini sağladığı, ancak mutlak yokluğu söz konusu olduğunda kesin bir anormallik bulgusu olabileceği görüşü hakimdir (52).

2.15.1.2 Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp hızını, sempatik ve parasempatik denge, hümoral mekanizmalar ve kalbin iletimini sağlayan dokunun intrinsek ritmi sağlar. Kalp hızının nöral kontrolü; parasempatik sistemin hızı yavaşlattığı, sempatik sistemin hızlandırdığı yönünde olsa da aslında OSS'nin bu iki bölümünün de kalp hızı üzerine etkileri çok daha karmaşıktır. Sırtüstü yatan hastada parasempatik

aktivite daha belirginken sempatik aktivite minimaldir. Hafif hareketle kalp hızı artar, nedeni parasempatik inhibisyonudur. Hareket arttıkça sempatik aktivite artacağından kalp giderek hızlanır. 24 saatlik monitorizasyonlarda kalp hızının değişken olduğu normal kişilerde gösterilmiştir. Kalp hızı değişkenliğini normal istirahat, derin solunum, valsalva ve ayakta durma esnasında değerlendirmek gerekir.

2.15.1.3 Derin solunuma kalp hızı yanıtı

Kalp hızı değişkenliği (KHD), vücudun farklı çevresel etkenlere karşı doğal adaptasyon mekanizmasıdır. Yüksek değişkenlik sağlıklı bir insanda adaptasyon yeteneğinin bir bulgusu iken KHD'de düşme bu kontrol mekanizmasında bozukluğa işaret eder. KHD'de azalmanın ani kardiyak ölüm riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (55). Solunum sırasında inspirasyon kalp hızını artırır, ekspirasyon ise kalp hızını yavaşlatır. Kalp hızı değişkenliği yaşla birlikte azalır. Kalp hızı değişiklikleri çeşitli yöntemlerle değerlendirilebilir. Bunlardan en basiti zamana bağlı yapılan ölçümdür. Devamlı EKG kaydında her QRS kompleksi belirlenir ve vurular arası aralıklar ya da anlık kalp hızı saptanır. KHD, yavaş solunum hızlarında artar ve dakikada 5 veya 6 solunum hızında maksimum düzeye ulaşır, bu esnada olan değişkenlik R-R aralık değişkenliği (RRAD) olarak tanımlanır. Tersine hiperventilasyonla kalp hızı değişkenliği azalır. RRAD kalbin otonom başlıca parasempatik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan noninvaziv testlerden biridir. Bütün yaş gruplarında derin solunumla RRAD artar. Yaş ilerledikçe bu değişkenliğin ve testin duyarlılığının azaldığı dikkat çeker (56)

RRAD'yi değerlendirmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. En yaygın kullanılan kolay hesaplanır olması nedeniyle ekspiryum inspiryum oranı (E/I) ve RRAD % değişkenliğidir. Hastaya dakikada 6 derin solunum yaptırılarak ölçülür. RRAD % değişkenliği en uzun R-R aralığından en kısa R-R aralığının çıkarıldıktan sonra ortalama R-R aralığına bölünmesi ve elde edilen değer 100 ile çarpılması ile elde edilir (57).

2.16 Kutanöz Sessiz Period

Normal bir çizgili kas belirli bir izometrik kontraksiyonda iken belirli sayıda motor ünit farklı sayıda, fakat her biri kendi frekansını koruyan, deşarjları sabit bir EMG aktivitesine yol açar. Bu kasın derideki duysal sinirine şiddetli elektrik stimülasyon uygulanırsa tonik istemli kas aktivitesinde inhibisyon ve EMG aktivitesinde elektriksel sessizlik ortaya çıkar. Bu elektriksel sessizlik dönemi “kutanöz sessiz period” (KSP) olarak adlandırılır (58). Çoğu araştırmacı KSP'nin spinal inhibitör refleks olduğu ve KSP'yi oluşturan afferent impulsların A delta lifleri tarafından tarafından taşındığı konusunda hemfikirdirler (52).

Spinal refleksler “periferik reseptörlerin uyarılması ile efektör organlarda ortaya çıkan organizma yararına yönelmiş istem dışı yanıtlar” olarak tanımlanabilir (52). Spinal refleksler, ağırlıklı olarak segmental karakter taşıyıcılar da, sürekli olarak suprasegmental inhibitör ya da eksitatör etkilerin kontrolü altındadır. Hem segmental, hem de supraspinal olarak değiştirilebilir. Spinal refleks üç bölümde incelenir.

1. Refleksin afferent kolu ile periferik reseptörlerde oluşan sinyalleri omuriliğe taşıyan afferent / duyu sinirlerinden oluşur.
2. Spinal korda gelen afferent sinyallerin toplanıp segmental spinal ve supraspinal etkilerle değişime uğradıkları ara nöron havuzundan ve iletiltikleri afferent motor nöronlar refleksin spinal merkezini oluşturur.
3. Refleksin efferent kolunu ise değişime uğramış olan ve olmayan afferent impulsları alan motor nöronları, motor aksonları ve ilgili çizgili kasları içerir.

Kutanöz uyarılar sinir sisteminde çeşitli seviyelerde motor aktivite üzerine etki eder. En güçlü kutanöz reflekslerden biri olan KSP, derideki duysal bir sinirin şiddetli uyarılmasından sonra istemli kasılma sırasında ortaya çıkan kısa süreli duraklamadan oluşur (4). Elde dijital sinir stimülasyonu sonrasında A delta liflerinin içindeki afferent impulslar spinal korda ulaşır ve muhtemelen elin intrinsek kaslarının motor çekirdeklerindeki aktiviteyi baskılamak için spinal kordun gri cevherinde ya da dorsal kısmında inen yolları aktive eder. Bu refleks inhibisyonun fonksiyonel amacı, ekstremitenin hareketi sırasında şiddetli bir uyarı ile karşılaşıldığında,

kutanöz sinyal o hareketi durduracak güçlü bir inhibisyona yol açar ve böylece ekstremiteler zararlı uyarandan uzaklaştırılmış olur. Örneğin üst ekstremitelerde, parmak stimülasyonu el kaslarında inhibisyona yol açarken aynı zamanda kol fleksör kaslarında da eksitasyonu sağlamakta ve KSP ile koldaki geri çekilme refleksi beraber çalışarak elin açılıp geriye kaçırılmasına neden olmaktadır (60).

KSP, standart EMG cihazı kullanılarak elde edilir. Sinir iletim incelemeleri için yüzeysel elektrodlar kullanılmaktadır. Kişi sabit bir kontraksiyon sürdürmekte iken elektriksel uyarı verilir. Bu sırada KSP ekranda tek tek traseler halinde ya da süperempoze edilmiş olarak gözlenebilir. KSP süresi, uyarının şiddeti ile ilişkilidir. Klinikte traselerin sadece görüntüsüne bakmak KSP'nin varlığını anlamak için genelde yeterlidir. Fakat KSP değerlendirilirken latans, süre gibi parametreler incelenmelidir (4). KSP'nin fizyolojik mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Spinal inhibitör refleks olduğu düşünülmektedir. Çeşitli mekanizmalar öne sürülmekte olup, bunlar arasında; motor nöron havuzunun Renshaw hücreleri tarafından inhibisyonu, kortikospinal yolların presinaptik inhibisyonu ya da motor nöron havuzunun postsinaptik inhibisyonu hipotezleri sayılabilir (6). KSP, periferik nöropatilerde, siringomiyelide, parkinsonizmde, huzursuz bacak sendromunda da çalışılmış ve değişik sonuçlar elde edilmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastalar

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine yaygın vücut ağrısı yakınması ile başvuran ve yapılan klinik değerlendirme ile ACR sınıflama kriterlerine göre FMS tanısı alan 18-60 yaş arası 30 kadın hasta ile 30 sağlıklı birey dahil edildi.

Çalışmadan dışlama kriterleri

Santral sinir sisteminin vasküler, dejeneratif, inflamatuvar veya travmatik hastalığı olanlar

Diyabetes mellitus, tiroid bozuklukları, diğer metabolik sistem bozukluğu olanlar

Malignite, radikülopati, mononöropati, pleksopati ve polinöropati olan hastalar
Otonom testleri etkileyen ilaçlardan beta bloker, anjiyotensin konverting enzim inhibitörü, trisiklik antidepresan, alfa 1 agonist, antagonist, kalsiyum kanal blokeri, antiparkinson, antipsikotik, antihistaminik, antikolinerjik, diüretik, vazoaaktif ilaç kullananlar

Dört haftadan önce antidepresan tedavisini kesmeyenler

Kardiyak ritm bozukluğu olanlar

El ve ayaklarda kayıtlamayı etkileyebilecek deri lezyonu mevcut olan hastalar

Kontrol grubunda yukarıda bahsedilen kriterlere ek olarak herhangi bir sistemik hastalığı olmayan sağlıklı kişilerden oluşuyordu. Çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı (Ek-1) ve katılımcılardan gönüllü olarak katıldıklarını gösteren bilgilendirilmiş onam formu (Ek-2) alındı.

3.2 Çalışma protokolü

Tüm hastaların yaşları, boy ve ağırlıkları, FMS tanı süresi, hassas nokta sayısı, parestezi, hiperaljezi, allodini varlığı sorgulandı. Çalışmaya katılan her hasta ve sağlıklı birey için takip formu dolduruldu (Ek-3). Sistemik muayene, kas iskelet sistemi muayenesi, nörolojik muayenenin ardından ağrı eşiği ölçümleri görsel analog skala (vizüel analog skala =VAS) ile değerlendirildi.

Hastalarda depresyon varlığını, yaşam kalitesini ve fonksiyonel durumu belirlemek için Beck depresyon ölçeği, SF 36 ve fibromiyalji etki anketi (FEA) kullanıldı.

3.2.1 Vizüel Analog Skala

On cm'lik bir çizelgede 0'dan 10'a kadar yerleştirilen sayıların anlamları hastaya anlatıldı. Hiç ağrı olmaması 0, hayatta hissedilen en şiddetli ağrı 10, orta şiddetteki ağrının ise 5 puan olduğu açıklandı. Bu açıklamalara göre hastalardan 10 cm'lik çizgi üzerinde ağrı şiddetlerini işaretlemeleri istendi.

3.2.2 Beck Depresyon Ölçeği

Ölçek 1967 yılında Beck tarafından geliştirilmiştir. Toplam 21 sorudan oluşan bu ölçek, hastanın somatik, affektif, kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesine dayanır. Anket şeklinde düzenlenmiş olup hastaların ankette kendilerine uygun cümleleri seçmeleri istenir. Her madde 4 cümleden oluşur. Bu cümleler nötral durumdan (0 puan), en ağır duruma (3 puan) göre sıralanmıştır. En yüksek puan 63'dür. 0-13 puan arası depresyon yok, 14-24 puan arası orta depresyon, 25 puanın üzeri ciddi depresyon olarak değerlendirilir. Hastalar işlem öncesinde Beck depresyon ölçeği ile değerlendirildi (Ek-4).

3.2.3 SF- 36

Genel yaşam kalitesi ölçeği olarak SF-36 (the MOS 36 item short form health survey) formu kullanıldı (Ek-5).Bu form hasta tarafından da doldurulabilen toplam 36 maddeden oluşan kas iskelet sistemi rahatsızlığı olan hastalarda geçerliliği ve güvenilirliği çalışmalarla gösterilmiş bir ölçüttür. Türkçeye Koçyiğit ve arkadaşları tarafından uyarlanıp geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (61). Bu 36 madde sağlıkla ilgili 8 ayrı alt başlık kapsamaktadır : fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde), mental sağlık (5 madde), zindelik (4 madde), ağrı

(2 madde) ve genel sağlık [genel bakış açısı (5 madde) + sağlıkta değişiklik (1 madde)]'tır. SF-36'da maddeler sağlık durumu ile ilgili pozitif durumun yanı sıra negatif durumları da sorgular. Her alt başlık için maddelerin skorları kodlanır ve 0 en kötü sağlık durumunu, 100 ise en iyi sağlık durumunu gösterir. 0-100 puan skalasında hastalar değerlendirilir. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki sağlıklı kişiler işlem öncesinde SF-36 ile sorgulandı ve değerlendirildi.

3.2.4 Fibromiyalji Etki Anketi (FEA, Fibromiyalji Impact Questionnaire)

Bu sorgulama formu Burchardt ve arkadaşları tarafından FMS hastalarının fonksiyonel durumunu ölçmek amacıyla geliştirilmiştir (Ek-6). Fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı ölçeği değerlendirir. Kendini iyi hissetme özelliği dışında düşük skorlar iyileşmeyi veya hastalıktan daha az etkilendiğini gösterir. Hasta tarafından doldurulur ve tamamlanması yaklaşık 5 dakika sürer. Toplam skor 100'dür. FEA'da ilk başlık 11 soru içerir ve fiziksel fonksiyon skalasını oluşturur. 11 soru skorlanır ve 1 fiziksel engellilik skoru elde edilir. Her alt başlık 4'lü likert tipi skala ile puanlanır. Her alt başlık 0 (her zaman) ile 3 (hiçbir zaman) arası puanlanır ve maksimum puan 33 olabilir. Hasta tarafından işaretlenen soruların puanları toplanır, soru sayısına bölünür ve 0-3 arası ortalama sonuç elde edilir. 2. başlık ters skorlanır, böylece daha yüksek skor engellilik anlamına gelir (örneğin 0=7, 1=6, 2=5, 3=4, 4=3, 5=2, 6=1, 7=0). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. Üçüncü başlık direkt olarak puanlanır. (örneğin 7=7, 0=0) 4-10 arası sorular hasta tarafından 10 üzerinden puanlanır. Her soru için 0-10 arası puan kaydedilir. Her sorudan elde edilen cevaplar toplanıp toplam sonuç elde edilebilmesi için bir normalizasyon prosedürü gereklidir. Eğer hasta tüm soruları yanıtlamamışsa elde edilen toplam sonuç on ile çarpılıp işaretlenen soru sayısına bölünür. FEA'nın Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmıştır (62).

3.3 Elektrofizyolojik Çalışmalar

Elektrofizyolojik alışmalar, Marmara Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı klinik nörofizyoloji laboratuvarında, Medtronic – Keypoint Portable (Danimarka 2007) cihazı ile yapıldı. lm sırasında yüzeyel elektrodlar kullanıldı.

3.3.1 Sinir İletim alışmaları

Sağ alt ekstremiteden peroneal, sol alt ekstremiteden posterior tibial motor ve sural duyusal sinir iletim çalışmaları, bilateral st ekstremiteden medyan ve ulnar duyusal ve motor sinir iletim çalışmaları gerçekleştirildi. Motor sinir iletim çalışmalarında kayıt elektrodu kas göbeğine, referans elektrod ise kas tendon bileşke noktasına yerleştirildi. Kayıt ve referans elektrodlar arasında 4 cm mesafe bırakıldı. Tüm duyusal sinir iletim çalışmaları antidromik olarak kayıt edildi. Motor sinir iletim çalışmaları için filtreler 20 Hz-10 kHz, uyarı frekansı 1 Hz, duyarlılık 55 mv, uyarı süresi 0,1 ms olarak ayarlandı. Duyusal sinir iletim çalışmaları için ise filtreler 20 Hz – 2 kHz, duyarlılık 120 μ v, uyarı süresi 0,1 ms, uyarı frekansı 1 Hz olarak ayarlandı. Sinir iletim çalışmalarında tuzak nöropatisi veya polinöropati saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3.2 Otonom Testler

Otonom testler değ erlendirilirken oda ısısının (23-25°C) ve ortamın sessiz olmasına dikkat edildi. Test ncesi hastanın rahat ve dinlenmiş olmasına, bağırsak ve mesanenin boş olmasına testten önceki 3 saat içinde yemek yememiş olmasına önem verildi.

3.3.2.1 Sempatik Deri Yanıtı (SDY)

EMG cihazının filtreleri 0,2 Hz-100 Hz, duyarlılık 500 μ V ve süpürme hızı 10 s olarak ayarlandı. alışmalar her iki alt ve st ekstremitede yapıldı. Kayıt için deri direncinin en düşük olduğ u bilinen avuç içi ve ayak tabanı tercih edildi. Palmar SDY için aktif elektrod avuç içine, referans elektrod ise el sırtına yerleştirildi. Plantar SDY için ise aktif elektrod ayak tabanına, referans elektrod ise ayak dorsumuna yerleştirildi. Uyarılar, st ekstremitede el

bileğinde mediyen sinir, alt ekstremitede ayak bileğinde posterior tibial sinir üzerinden verildi. Habitüasyondan kaçınmak amacı ile 30-60 s'yi aşan düzensiz aralıklarla, 0,1 ms süre ile 40 mA şiddetine kadar artırılan gelişigüzel uyarılar verildi. Her ekstremitede 10 ardışık SDY kayıtları alındı. Elde edilen yanıtlar ortalananarak latans ve amplitüd belirlendi. SDY latansı için stimulus artefaktının başlangıcından ilk defleksiyonun (genelde negatif) başlangıcına kadar olan süre, SDY amplitüdü için ise izoelektrik çizgi-tepe değeri ölçüldü. 10 uyarıda yanıt alınamaması yanıt yok olarak kabul edildi.

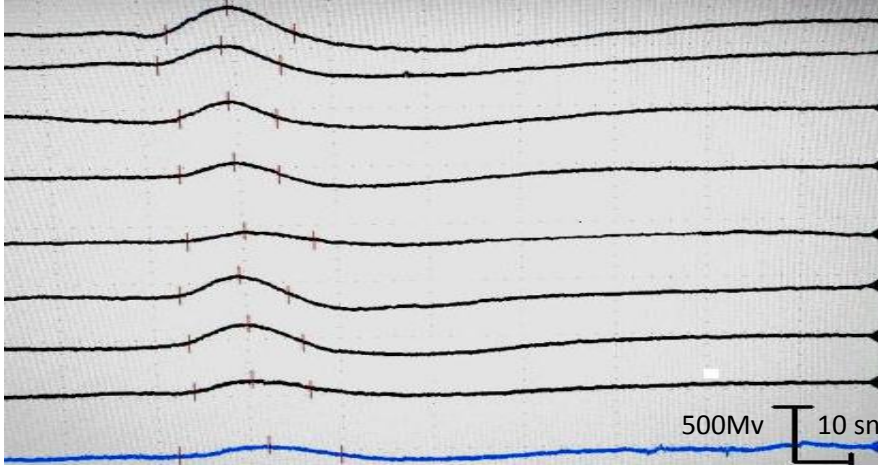
Şekil 1. Üst Ekstremitelerde SDY Kayıt Tekniğı



Şekil 2a FMS Hastasının Alt Ekstremité SDY Kaydı



Şekil 2b FMS Hastasının Alt Ekstremité SDY Kaydı



3.3.2.2 Derin solunuma kalp hızı yanıtı

Derin solunuma kalp hızı yanıtını değerlendirmeden önce hastanın dinlenmiş olmasına, kafeinli içecekler almamış olmasına dikkat edildi. EMG cihazı filtreleri 20 Hz-100 Hz, süpürme hızı 2 sn, duyarlılığı 100 μ V olarak ayarlandı.

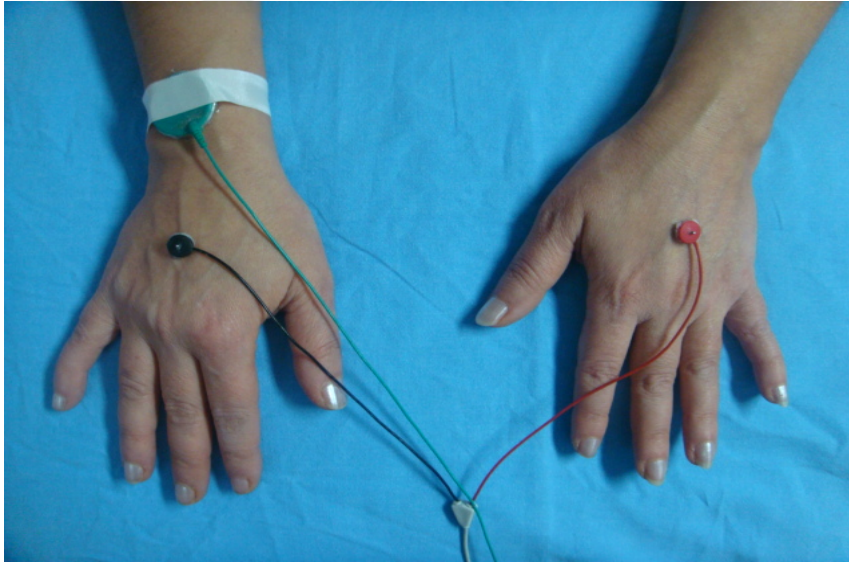
Bir el dorsumuna aktif, karşı el dorsumuna referans elektrodlar yerleştirildi. Toprak elektrod ön kola bağlandı. Hastadan yatar pozisyonda dinlenme sonrası 5 sn inspiryum ve 5 sn ekspiryum olmak üzere her 10 snde bir dakikada 6 kez olacak şekilde derin nefes alıp vermesi istendi. Birinci R, uyarı artefaktından sonra tetiklendi, ikinci R ile değerlendirme yapılırken ilk R sabit tutulmuş oldu. Böylece en kısa ve en uzun R-R değerlendirmesi yapıldı. R-R aralık değişkenliği (RRAD) aşağıdaki gibi hesaplandı.

$$RRAD = a/b \times 100$$

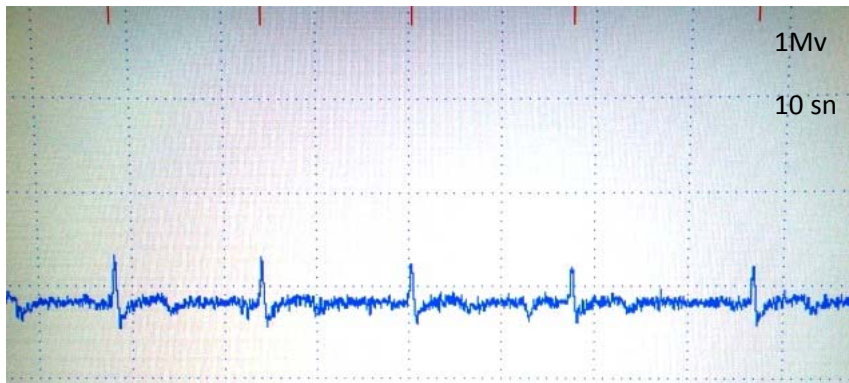
a=en erken ve en geç elde edilen R dalgaları arasındaki fark

b=R-R aralık ortalama değışikliği

Şekil 3a R-R aralık değerlendirme tekniğı



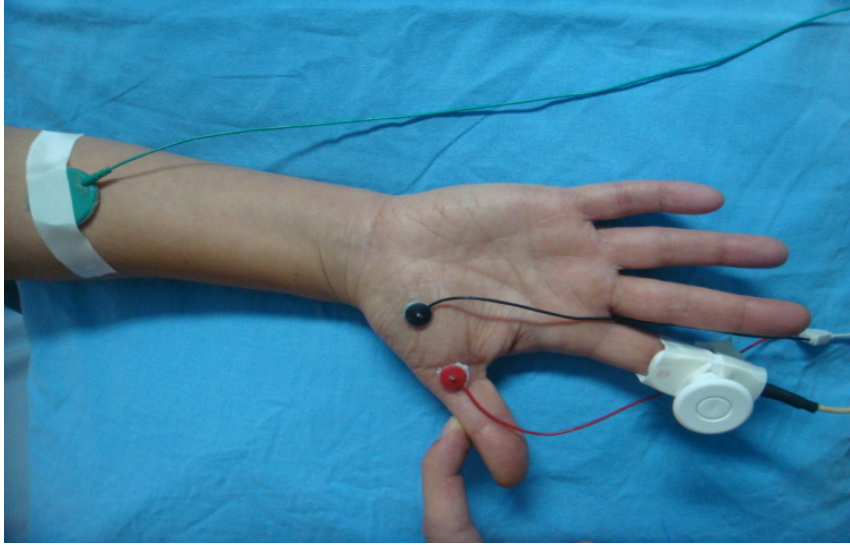
Şekil 3b İşaretlenmiş R-R aralık aralıkları



3.3.3 Kutanöz Sessiz Periyot (KSP) İncelemesi

EMG cihazı filtreleri 50 Hz-5kHz, duyarlılığı 100µV ve süpürme hızı 200 ms olarak ayarlandı. İncelemeler sağ üst ve alt ekstremitelerden yapıldı. Sağ üst ekstremitede KSP çalışılırken uyarıcı elektrod ikinci parmak mediyal duyu siniri üzerine, yüzeyel elektrod ise abduktör pollicis brevis kası üzerine yerleştirildi. Hastanın önce tam güçte baş parmak abduksiyonu yapması istendi. Sonrasında bu kontraksiyonun yaklaşık %50'si gücünde bu hareketi devam ettirmeleri sağlandı. Hastalar kaslarını istemli kasarlarken dijital sinire 25 mA şiddetinde, 1 ms süreli sabit aralıklarla 10 ardışık elektriksel uyarılar verilerek KSP elde edildi. Elde edilen yanıtlar süperimpoze edildi.

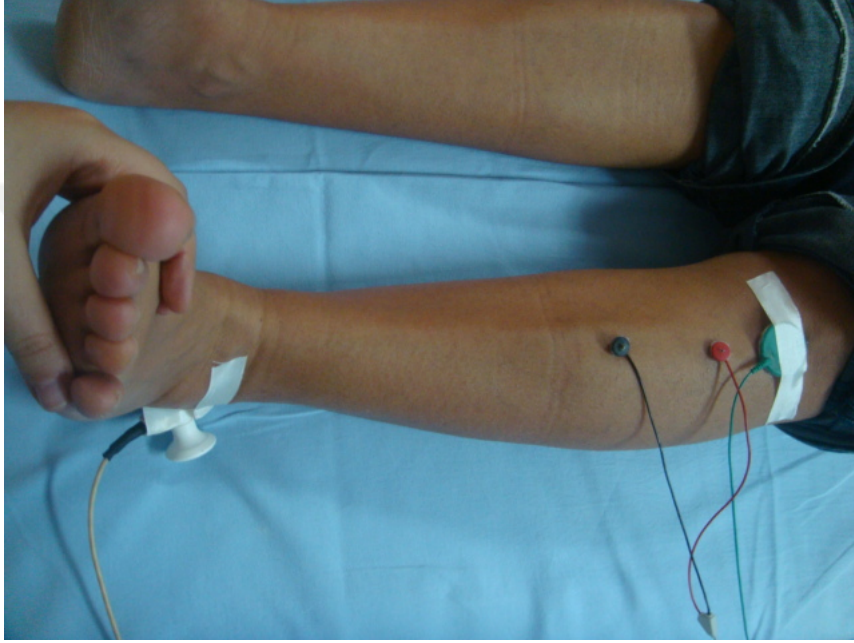
Şekil 4: Üst Ekstremitte Kutanöz Sessiz Periyot Tekniği



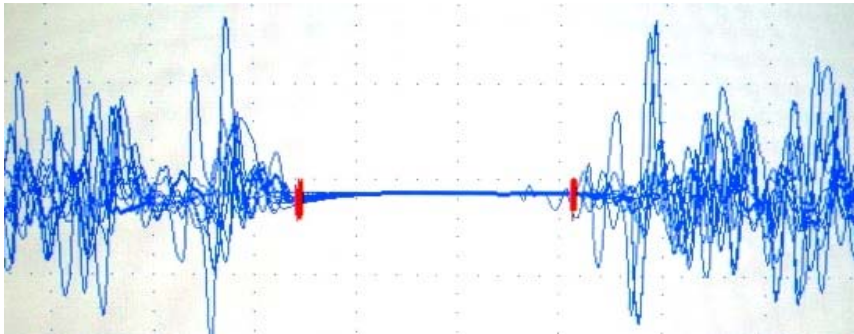
Sağ alt ekstremitede ise uyarıcı elektrod lateral malleol arkasına sural sinir üzerine, kayıt elektrod tibialis anterior kasına yerleştirildi. Hastadan üst ekstremitede olduğu gibi tam güçte ayak bileği dorsifleksiyonu yapması istendi. Sonrasında bu kontraksiyonun yaklaşık %50'si gücünde bu hareketi devam ettirmeleri istendi. Hastalar tibialis anterior kasını istemli kasarlarken

sural sinir üzerine 25 mA şiddetinde, 1 ms süreli sabit elektriksel uyarılar verildi. 10 ardışık uyarı sonrası 10 yanıt elde edildi ve elde edilen yanıtlar süperimpoze edildi. Hem üst hem alt ekstremitelerde süperimpozisyon sonrasında elde edilen trasede sessizliğin başladığı ve kaybolduğu yerler işaretlendi. Buna göre KSP latans ve süreleri belirlendi.

Şekil 5a. Alt Ekstremitte Kutanöz Sessiz Periyod Tekniği



Şekil 5b. FMS Hastasında Alt Ektremiteden Kayıtlanan Kutanöz Sessiz Periyod Yanıtı



İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Verilerin analizi yapılırken tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama ($\bar{x}$), standart sapma (SS), minimum, maksimum olarak ifade edildi. Araştırma verilerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve grafiksel gösterimlerle kontrol edildi. Normal dağılıma uygunluk gösteren veriler bağımsız gruplarda t testi, göstermediği durumda Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler khi kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Veriler arasındaki ilişkiler korelasyon katsayısı ve lojistik regresyon analizi yardımı ile araştırıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1 Demografik özellikler

Çalışmaya dahil edilmek üzere 70 kişi değerlendirildi. Olgulardan elde edilen rutin sinir iletim çalışması verilerinde klinik olarak FMS saptanan gruptan 6, kontrol grubunda 4 hasta elektrofizyolojik olarak nöropati saptandığı için çalışma dışında tutuldular. Sonuç olarak çalışma FMS ve kontrol grubuna ait 30'ar hasta ile tamamlandı.

Çalışmaya katılan 60 hastanın yaş dağılımı $43,27 \pm 8,12$ idi. Hasta grup 27-55 yaş aralığında ve yaş ortalaması $37,88 \pm 9,79$; kontrol grubu 27-63 yaş aralığında ve yaş ortalaması $43,27 \pm 8,12$ olarak saptandı. Her iki grup arasında yaş farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 1'de belirtilmiş olup, her iki grup arasında yaş, kilo, boy ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$). Ayrıca her iki grubun eğitim durumu arasında da istatistiksel farklılık yoktu ($p > 0,05$).

Tablo 1. Çalışma Gruplarının Boy, Kilo, VKI Dağılımı

Özellikler	Kontrol Ortalama $\pm$ SS	Hasta Ortalama $\pm$ SS	P
Boy (cm.)	159,67 $\pm$ 4,34	158,1 $\pm$ 5,6	>0,05
Kilo (kg.)	64,97 $\pm$ 8,92	68,63 $\pm$ 13,49	>0,05
VKI	25,49 $\pm$ 3,44	27,61 $\pm$ 6,34	>0,05
VKI Grubu (f - %)			>0,05
18.5 kg/m2 altında (zayıf)	14 (%46,6)	11 (%36,6)	
18.5-24.9 kg/m2 (normal)	13 (%43,3)	12 (%40)	
25-29.9 kg/m2 (fazla kilolu)	3 (%10,1)	6 (%20)	
30-39.9 kg/m2 (şişman)	-	1 (%3,3)	

Çalışmaya katılan hasta grupta FMS süresi, hassas nokta sayısı ve VAS ile ağrı değerlendirildi. FMS süresi 53,73±44,39 ay, hassas nokta sayısı ortalaması 15,67 ± 1,94 ve VAS ortalaması 6,23±1,19 olarak bulundu.

4.2 Klinik Özellikler

Hasta ve kontrol grubu parestezi, hiperaljezi ve allodini varlığı açısından sorgulandı. Hasta grupta 23 kişi (% 85,19), kontrol grupta 4 kişinin (%15,3) parestezisi mevcuttu. Hiperaljezi hasta grubun 19'unda(%63,4), allodini ise sadece 1 (%3,44) hastada tespit edildi. Kontrol grupta hiperaljezi ya da allodiniye rastlanmadı. Her iki grup arasında parestezi, hiperaljezi ve allodini varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Araştırmaya katılan hastaların parestezi, hiperaljezi, allodini varlığı dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Parestezi, Hiperaljezi, Allodini Varlığı

Özellik		Kontrol		Hasta		P
		F	%	f	%	
Parestezi	Yok	26	84,7	7	14,81	<0,0001
	Var	4	15,3	23	85,19	
Hiperaljezi	Yok	30	100	11	36,6	<0,0001
	Var	-	-	19	63,4	
Allodini	Yok	30	100	29	96,56	<0,001
	Var	-	-	1	3,44	
Toplam		30		30		

Eşlik eden yakınmalardan kronik yorgunluk, irritabl kolon sendromu, şiddetli baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü, hafıza problemleri, sersemlik, gecede 2 kereden fazla uyanma, kalitesiz uyku, çoğu zaman sağlıksız hissetme ve aşırı terleme hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek oranda saptandı. Hasta ve kontrol grubunda bu değişkenlerin farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Uykuya dalmada güçlük, şiddetli adet sancısı ve hazımsızlık ise her iki grupta da eşit düzeyde bulundu.

Kontrol ve hasta grupta bu değişkenlerin farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bulgular tablo 3'de görölmektedir.

Tablo 3 Eşlik Eden Yakınmaların Gruplara Göre Dağılımı

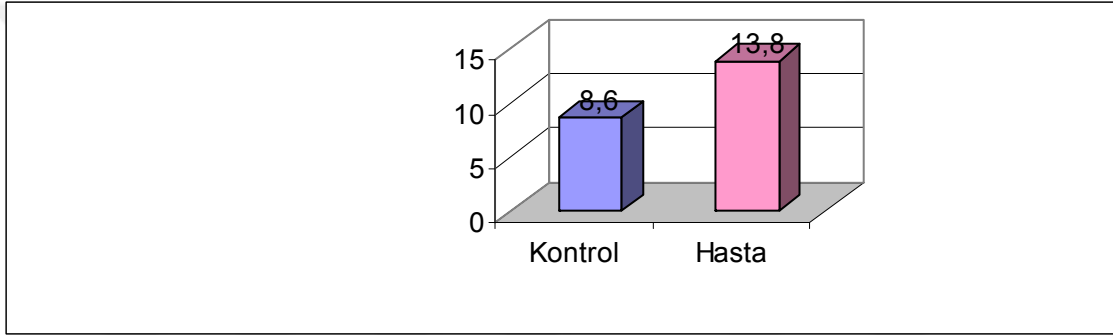
Özellik		Kontrol f %	Hasta F %	p değeri
Kronik Yorgunluk Varlığı	0	21 80,77	5 19,23	<0,0001
	1	9 26,47	25 73,53	
İritabl Kolon Sendromu Varlığı	0	28 63,64	16 36,36	<0,0001
	1	2 12,50	14 87,50	
Şiddetli Baş Ağrısı Varlığı	0	26 70,27	11 29,73	<0,0001
	1	4 17,39	19 82,61	
Konsantrasyon Güçlüğü Varlığı	0	24 60,00	16 40,00	<0,000,1
	1	6 30,00	14 70,00	
Hafıza Problemleri	0	16 69,57	7 30,43	<0,0001
	1	14 37,84	23 62,16	
Sersemlik Varlığı	0	29 69,05	13 30,95	<0,0001
	1	1 5,56	17 94,44	
Uykuya Dalmada Güçlük	0	24 58,54	17 41,46	>0,05
	1	6 31,58	13 68,42	
Gecede 2 Kereden Fazla Uyanma	0	28 58,33	20 41,67	<0,0001
	1	2 16,67	10 83,33	
Kalitesiz Uyku Varlığı	0	24 75,00	8 25,00	<0,0001
	1	6 21,43	22 78,57	
Çoğu Zaman Sağlıksız Hissetme	0	29 82,86	6 17,14	<0,005
	1	1 4,00	24 96,00	
Şiddetli Adet Sancısı Varlığı	0	28 54,90	23 45,10	>0,05
	1	2 22,22	7 77,78	
Aşırı Terleme Varlığı	0	26 63,41	15 36,59	<0,05
	1	4 21,05	15 78,95	
Hazımsızlık	0	23 58,97	16 41,03	>0,05
	1	7 33,33	14 66,67	

4.3 Değerlendirme Parametreleri

4.3.1 Beck Depresyon Ölçeği

Hasta ve kontrol grup Beck depresyon ölçeği değerleri incelendiğinde; hasta grup ortalaması $13,8 \pm 5,3$, kontrol grup ortalaması ise $8,6 \pm 4,9$ olarak hesaplandı. Her iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0001$).

Şekil 7. Hasta ve Kontrol Grubun Beck Depresyon Dağılımı



4.3.2 SF 36

Genel yaşam kalitesi ölçeği olarak SF 36 formu kullanıldı. Hasta ve kontroller SF 36 alt gruplarına göre değerlendirildi. Bu ölçek alt gruplarından fiziksel fonksiyon skoru, fiziksel fonksiyona bağlı rol kısıtlılıkları, ağrı, sosyal fonksiyon, mental sağlık, emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, zindelik, genel sağlık bakış açısı, sağlıkta değişiklik skorlarında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmaya katılan hastaların SF 36 ölçeğine ilişkin dağılımı Tablo 5'tedir.

Tablo 5. Hasta ve Sağlıklı Kontrollerin SF 36 Ölçeğine Göre Dağılımı

SF 36	Kontrol Ortalama $\pm$ ss	Hasta Ortalama $\pm$ ss	P değeri
Fiziksel Fonksiyon Skoru	87,71 $\pm$ 13,01	51,41 $\pm$ 18,52	<0,00001
Fiziksel Fonksiyona Bağlı Rol Kısıtlılıkları	88 $\pm$ 22,77	55,83 $\pm$ 35,16	0,0001
Ağrı	71,83 $\pm$ 19,16	43 $\pm$ 18,85	<0,00001
Sosyal Fonksiyon	82,08 $\pm$ 18,18	61,25 $\pm$ 22,11	< 0,05
Mental Sağlık	69,33 $\pm$ 15,94	51,47 $\pm$ 16,3	0,0001
Emosyonel Sorunlara Bağlı Rol Kısıtlılıkları	84,37 $\pm$ 24,4	68,86 $\pm$ 31,49	<0,05
Zindelik	60,83 $\pm$ 18,29	41,83 $\pm$ 19,41	<0,05
Genel Sağlık Bakış Açısı	67,5 $\pm$ 18,23	43 $\pm$ 18,27	<0,00001
Sağlıkta Değişiklik	56,67 $\pm$ 13,02	36,67 $\pm$ 22,49	<0,05

4.3.3 Fibromiyalji Etki Anketi (FEA)

Çalışmamızda FMS'nin hastaların fonksiyonel durumuna olan etkileri FEA ile değerlendirildi. Hasta grubun FEA skorları 35 ile 73 arasında idi ve ortalaması $50,2 \pm 10,3$ olarak bulundu.

4.4 Elektrofizyolojik İncelemeler

4.4.1 Sinir İletim Çalışmaları

Hastalar ve kontroller arasındaki sinir iletim verileri üst ve alt ekstremitelerde değerlendirildiğinde; sağ mediyan sinir, sol mediyan sinir, sol ulnar sinir, sağ tibial sinir, sol peroneal sinir motor distal latans, amplitüd ve motor sinir iletim hız değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Sol mediyen sinir, sağ ulnar sinir, sağ sural sinir duyusal distal latans, amplitüd ve duyu sinir iletim hız değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).Gruplar arasında sağ ulnar sinir motor distal latans, sağ mediyen sinir duyusal distal latans, sol ulnar duyusal distal latans değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$) .

Tablo 6 Hasta ve kontrol grubunun üst ve alt ekstremiten sinir iletim çalışmaları

	Hasta			p değeri	Kontrol		
	Latans	Amplitüd	İletim hızı		Latans	Amplitüd	İletim hızı
Sağ mediyen motor	2,72±0,28	16,5±3,63	57,3±5,08	>0,05	2,8±0,4	16,85±4,75	58,21±4,11
Sol mediyen motor	2,64±0,32	15,91±3,54	57,44±3,68	>0,05	2,81±0,41	15,54±4,99	57,02±4,43
Sağ mediyen duyu	2,5±0,33	34,4±13,74	57,07±5,39	<u><0,05</u>	2,68±0,27	28,93±10,03	55,08±4,53
Sol mediyen duyu	2,57±0,26	41,27±19,63	56,55±4,56	>0,05	2,66±0,26	36,4±14,08	55,03±4
Sol ulnar motor	1,93±0,29	14,22±4,87	62,55±7,82	>0,05	2,08±0,35	13,99±3,42	60,95±7,56
	5,14±1,47	12,22±4,57	60,38±8,41	>0,05	5,05±0,49	11,73±3,22	60,11±9,27
Sağ ulnar motor	1,89±0,26	112,17±4,56	61,73±7,05	<0,05	2,19±0,65	13,6±3,22	61,11±5,7
	4,88±0,39	3,42±4,82	62,28±9,08		5,15±0,67	11,91±3,53	59,5±6,79
Sağ ulnar duyu	2,03±0,18	32,89±11,16	55,83±5,06	>0,05	2,07±0,19	28,83±10,86	56,61±4,68
Sol ulnar duyu	2,01±0,19	33,6±14,82	57,43±4,17	>0,05	2,15±0,21	30,13±11,59	54,98±4,01
Sağ peroneal motor	3,64±1,1	4,99±2,61	50,22±5,31	>0,05	3,61±1,18	5,01±2,31	50,14±4,93
	9,73±1,11	4,36±2,56	70,53±81,84		9,41±1,12	4,53±2,31	53,21±8,99
Sağ tibial motor	4,95±1,05	10,87±5,45	46,91±5,25	<0,05	4,19±0,98	11,77±4,11	46,98±5,88
Sağ sural duyu	2,59±0,44	12±8,63	51,83±6,34	>0,05	2,46±0,33	12,37±5,52	54,63±4,99

4.4.2 Derin Solunuma Kalp Hızı Yanıtı

Her iki grubun dakikada kalp atım sayısı belirlendi. Kontrol grup ortalaması kalp atım sayısı ortalaması $71,15 \pm 10,63$ iken hasta grup ortalaması $72,72 \pm 8,73$ bulundu. Hasta grubun RRAD % değişkenliğinin grup ortalamasının ($44,14 \pm 20,29$) kontrol grubundaki % değişkenlikten ($33,71 \pm 15,19$) daha düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Tablo 7 Hasta ve kontrollerin kalp atım sayısı ve RRAD yüzde değişkenliği ortalamaları

RR Analiz	Kontrol Ortalama $\pm$ SS	Hasta Ortalama $\pm$ SS	P Değeri
Dakikada kalp hızı atım sayısı	$71,15 \pm 10,63$	$72,72 \pm 8,73$	$> 0,05$
RRAD % değişikliği	$44,14 \pm 20,29$	$33,71 \pm 15,19$	$< 0,05$

Sonuçlar incelendiğinde yaş ilerledikçe RRAD % değişkenlik değerinin azaldığı saptandı ($p = 0,01$; $r = 0,41$).

RRAD % değişkenliği ile hastaların Beck depresyon skorları ve FIQ skorları arasındaki ilişki araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$).

4.4.3 Sempatik Deri Yanıtları

Tüm sağlıklı bireylerde hem palmar hem plantar yanıtlar elde edildi. Alt ve üst ekstremitelerde bilateral ekstremitelerden elde edilen SDY'ler taraf

gözetmeksizin beraber değerlendirildi. Sağ ve sol ekstremitte arasında %50'den fazla amplitüd fark varlığı anormal olarak kabul edildi (48). FMS tanısı almış grupta ise 2 hastanın alt ekstremitelerinden SDY kayıtlanamadı. FMS grubunun istatistik analizi bu iki hasta çıkartılarak yapıldı. Kontrol grup üst ekstremitte SDY latansı $1265,57 \pm 115,45$ ms , hasta grup latansı ise $1258,3 \pm 190,77$ ms olarak bulundu. Üst ekstremitte latansında istatistiksel anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0,05$). Alt ekstremitte hasta grup latansının $1885,14 \pm 307,08$ ms, kontrol grup latansı $2039,77 \pm 235,89$ ms olarak bulundu. İstatistiksel olarak hasta grubunun latansı daha kısa idi ($p < 0,05$). SDY amplitüdlere incelendiğinde hasta grupta üst ve alt ekstremitelerde amplitüdlere hasta grupta daha yüksek bulundu. Üst ekstremitte sağlıklı bireylerde $0,99 \pm 0,44$ mV, hasta grupta $1,15 \pm 0,68$ mV, alt ekstremitte ise kontrollerde $0,22 \pm 0,18$, hasta grupta $0,33 \pm 0,32$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 8 Üst ve Alt Ekstremitte Sempatik Deri Yanıtı Latans ve Amplitüdü

Üst ve Alt Ekstremitte Latans ve Amplitüdlere	Kontrol Ortalama $\pm$ SS	Hasta Ortalama $\pm$ SS	P
Üst Ekstremitte Sempatik Deri Yanıtı Latansı	$1265,57 \pm 115,45$	$1258,3 \pm 190,77$	$>0,05$
Üst Ekstremitte Sempatik Deri Yanıtı Amplitüdü	$0,99 \pm 0,44$	$1,15 \pm 0,68$	$>0,05$
Alt Ekstremitte Sempatik Deri Yanıtı Latans	$2039,77 \pm 235,89$	$1885,14 \pm 307,08$	$<0,05$
Alt Ekstremitte Sempatik Deri Yanıtı Amplitüd	$0,22 \pm 0,18$	$0,33 \pm 0,32$	$>0,05$

Hasta ve kontrol grupta semptom sorgulamasında aşırı terleme varlığı da sorgulanmıştı. Hasta ve kontrolların sempatik deri yanıtlarının latans ve amplitüdü ile aşırı terleme varlığı arasında ilişki araştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grupta Beck depresyon sonuçları ile SDY ve hasta grupta FEA skoru ile SDY arasında ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

4.4.4 Kutanöz Sessiz Periyod

4.4.4.1 Latans

İkinci parmak duyusal mediyen sinir uyarılarak abduktör pollisis brevis kasından elde edilen KSP ve alt ekstremitede sural sinir uyarılarak tibialis anterior kasından elde edilen KSP 'nin latans ve süresinde hasta ve kontrol grupları sonuçları oldukça benzerdi. Hasta grupta üst ekstremitte KSP latansı ortalaması $71,04\pm 8,22$ ms, kontrol grupta ise $71,07\pm 7,64$ ms olarak bulundu. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Alt ekstremitede kontrol grup KSP latans ortalaması $100,03\pm 12,38$ ms hasta grup ortalaması ise $100,78\pm 12,6$ ms olarak bulundu. Alt ekstremitede de KSP latans ortalamaları birbirine çok yakın bulundu ($p>0,05$).

Tablo 9. Üst Ekstremitte ve Alt Ekstremitte Kutanöz Sessiz Periyod Latans Süreleri

	Kontrol	Hasta	
Kutanöz Sessiz Periyod Latansı	ortalama $\pm$ SS	ortalama $\pm$ SS	P
Üst Ekstremitte	$71,07\pm 7,64$	$71,04\pm 8,22$	$>0,05$
Alt Ekstremitte	$100,03\pm 12,38$	$100,78\pm 12,6$	$>0,05$

Kontrol grubunun KSP latanslarının ortalamasının 2 standart sapma üstü anormallik kriteri olarak kabul edildiğinde, KSP üst ekstremitte latansında normalin üst sınırı 86,35 ms olarak belirlendi. Buna göre tüm hastaların üst ekstremitte latansları normal sınırlarda bulundu. Alt ekstremitte KSP latansında ise KSP latans ortalamasının 2 standart sapma üstü anormallik kriteri kabul edildiğinde normalin üst sınırı 124,80 olarak bulundu. Bu durumda sadece 1 hastanın KSP latansında uzama olduğu görüldü (%3,3).

Hasta ve kontrol grupta parestezi varlığı ile KSP süre ve latansı arasındaki ilişki araştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$)

Ayrıca FMS hastalarında FEA skorları ile kutanöz sessiz periyot latans ve amplitüdleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

4.4.4.2 Süre

Üst ekstremitede kontrol grupta KSP ortalama süresi $41,92\pm7,3\text{ms}$, hasta grupta ise ortalama süre $44,29\pm10,13\text{ ms}$ olarak bulundu. Hasta grubun üst ekstremitte KSP süresinin kontrol gruptan %6 oranında uzun olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Alt ekstremitte KSP ortalama süresi ise kontrol grupta $38,4\pm10,35$, hasta grupta $35,79\pm8,95$ olup İstatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p<0,05$).

KSP süresinin normallik sınırı üst ve alt ekstremitte için sürenin 2 standart sapma altı ve üstüne göre göre belirlendi. Üst ekstremitte KSP süresi için 27,32- 56,52 normal olarak belirlendi. Bu durumda 2 hastada ÜE KSP süresi uzamış, 1 hastada kısalmış olarak bulundu (%10).Alt ekstremitte KSP süresi için ise 17,7- 59,15 ms normal olarak belirlendi. Buna göre 1 hastada KSP süresi kısalmış olarak bulundu (%3,3)

Tablo 10. Üst Ekstremitte ve Alt Ekstremitte Kutanöz Sessiz Periyod Süre Dağılımları

Kutanöz Sessiz Periyod Süresi	Kontrol ortalama $\pm$ SS	Hasta ortalama $\pm$ SS	P
Üst Ekstremitte	41,92 $\pm$ 7,3	44,29 $\pm$ 10,13	>0,05
Alt Ekstremitte	38,4 $\pm$ 10,35	35,79 $\pm$ 8,95	>0,05

Hem hasta hem kontrol grupta parestezi varlığı ile KSP latans ve süresi arasında ilişki araştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$). Ayrıca FMS hastalarının FEA skorları ile kutanöz sessiz periyod latans ve süresi arasında ilişki de değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

FMS, etiolojisi tam olarak bilinmeyen, ağrı modülasyonunu etkileyen çeşitli faktörlerle ortaya çıkabilen, yaygın ağrı ve spesifik anatomik noktalarda hassasiyet ile karakterize kronik ağrı sendromudur (11). FMS'de fizyopatolojik mekanizmalar tam olarak açıklanabilmiş değildir. Bu nedenle FMS'nun etiyopatogenezini araştırmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmı elektrofizyoloji ile ilgilidir. Bu çalışmada motor ve duyuşal sinir iletim çalışmaları, otonom sinir sistemi ile ilgili teknikler olan SDY, RRAD ve son yıllarda elektrofizyoloji alanında ilgi çeken bir teknik olan KSP yöntemlerinin FMS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre farklı olup olmadığının gösterilmesi amaçlandı. Çalışma öncesinde bu konudaki literatür bilgisi gözden geçirildiğinde; FMS patogenezinde disotonomi, santral sensitizasyon ve ince lif nöropatisinin rol oynayabileceği düşünüldü ve bu nedenle SDY ve RRAD'de kontrol grubuna göre farklılık ve KSP'de latansta uzama ya da sürede değişiklik olabileceği düşünüldü. Bu hipotezleri test etmek amacı ile çalışma FMS'li hasta grubu ile sağlıklı bireylerin karşılaştırılması biçiminde tasarlandı. FMS tanısı ACR sınıflandırma kriterleri kullanılarak konuldu. Kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet açısından FMS grubuna benzer özellikleri taşıyan sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Elektrofizyolojik çalışmaların FMS dışı nedenlerle etkilenimini azaltmak için bu çalışmada çok sayıda çalışma dışı tutulma kriteri vardı. Bu sayede iki grubun karşılaştırılmasında tek değişkenin FMS varlığı olması amaçlandı. Ayrıca, karpal tünel sendromu (KTS) gibi KSP süresini ve latansını etkileyen ek nöropatik bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi (63). Araştırmalarda FMS hastalarının %73-88'inin kadın olduğu, bu hastalığın kadınlarda erkeklerden 9 kat sık görüldüğü, ortalama yaşın 34-57 olduğu bildirilmiştir (13). Bu nedenle cinsiyet gibi bir faktörün sonuçları etkilememesi için yalnız kadın hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmamızın demografik verileri incelendiğinde; çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması $37,88 \pm 9,79$ (25-55) idi ve literatür ile uyumluydu. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları $27,61 \pm 6,34$, kontrol grubu

ortalaması $25,49 \pm 3,44$ olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$). Parestezi, hiperaljezi ve allodininin bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda görülme oranı sırasıyla; parestezi %85,19, hiperaljezi %36,6, allodini ise %3,44 olarak bulundu.

FMS hastalarında ağrı ile birlikte yorgunluk, uyku sorunları, kognitif disfonksiyon, anksiyete ve depresyon gibi semptomlar da görülebilir (63). Hastaların ağrı dışı semptomlarına baktığımızda %89,1 oranında uyku bozukluğu, %88,6 oranında yorgunluk, %66,3 oranında kognitif sorunlar, baş ağrısı %64,7 oranında, %51,8 oranında uykusuzluk, %46,3 oranında iritabl kolon sendromu, %42 oranında sersemlik görüldüğü bildirilmektedir (9). Bu çalışmada en sık görülen yakınmalar kognitif problemler %76,6, uyku bozukluğu %73,3, baş ağrısı %63,3, sersemlik %56,6, iritabl kolon sendromu %53,3 olarak bulundu. FMS grubundaki hastalarda yaygın vücut ağrısına ek olarak pek çok semptomun eşlik ettiği görüldü. FMS' de yaşam kalitesini değerlendiren çalışmalar gözden geçirildiğinde; hastaların genelde yaşam kalitesi ölçekleri olan SF 36 ve SF 12 ile değerlendirildikleri görülmektedir. Bu ölçeklerle değerlendirilen 8 alt parametrede de FMS'li hastalarda düşük skorlar gözlenmiştir. Hoffman ve arkadaşlarının FMS' de yaşam kalitesini değerlendiren derlemesinde bu hastaların mental sağlık skorlarının genel popülasyona göre 1 standart deviasyon, fiziksel sağlık skorlarının ise 2 standart deviasyon daha düşük olduğu belirtilmiştir (64). Bizim hasta grubumuzda da bunu destekler şekilde FMS hastalarının kontrol gruba göre yaşam kalitesi skorlarının belirgin düşük olduğu görülmektedir ($p < 0,01$).

Yapılan çalışmalarda spesifik bir patofizyoloji ve laboratuvar bulgularının tespit edilememiş olması araştırmacıların hastalığın psikolojik kökenli olduğunu düşünmesine yol açmıştır. Uzun yıllar, FMS, psikolojik kökenli ağrılar ve kişilik bozuklukları arasında sıkı ilişki olduğuna inanılmıştır. Buna karşılık bu hastalardaki psikolojik sıkıntının fiziksel semptomlar ve çevresel stresle ilişkili olduğu da düşünülmektedir. FMS hastaları değerlendirildiğinde %30'unda psikolojik bozukluk saptanmış, %70'i ise normal bulunmuştur (37). Bizim çalışmamızda hastalar depresyon varlığı açısından Beck Depresyon

ölçeği ile değerlendirilmiştir. 12 hastada (10 hasta orta derece, 2 hasta ağır) depresyon saptanmıştır ve hasta grupta depresyon görülme oranı %40 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise sadece 3 hastada depresyon gözlenmiştir (%10). Sayıca saptanan bu fark ortalamaların karşılaştırılmasına da yansımış, hasta grubunda Beck Depresyon ölçütü skorları istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak FMS hastalarında depresyon sık görülmektedir. Hastaların ağrı nedeni ile mi depresif mizaçta oldukları yoksa depresyon nedeni ile mi ağrı eşiklerinin düştüğü ayrı bir tartışma konusudur.

Hastaların FMS nedeni ile etkilenebilirlik düzeyi FEA ile değerlendirildi. Hasta grubunun FEA skorları 35-73 arasındaydı ve ortalaması $50,2 \pm 10,3$ olarak bulundu. FEA'ya göre bu hastaların etkilenebilirlik düzeyi orta düzeydeydi. Ortalama bir FMS hastası bu sorgulamada 50 puan alırken, daha şiddetli etkilemiş hastalar 70 ve 70'in üzerinde puan alır (62).

Objektif laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin olmaması hastalığın çok çeşitli klinik bulgularla seyretmesi objektif tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Bu tanı yöntemleri arasında elektrofizyolojik çalışmalar da önemli yer tutmaktadır. Ersöz, FMS hastalarında sinir iletim hızlarının sağlıklı bireylerden farklı olmadığı, sadece peroneal sinir distal motor latansinin ve peroneal motor iletim hızının yavaşlamış olduğunu saptamış ve polinöropati varlığını gösterir herhangi bir bulguya rastlanmamıştır (65). FMS hastalarının uyuşma yakınmalarının sık oluşu FMS'de KTS sıklığını araştıran çalışmalara zemin hazırlamıştır. FMS hastalarında KTS sıklığının sağlıklı bireylerden fazla olabileceği önerilmiştir. FMS'de KTS prevalansını araştıran Sarmer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KTS sıklığı açısından hasta ve kontrol grup arasında istatistiksel farklılık saptanamamıştır (66). Ayrıca iğne EMG ile de çalışmalar yapılmış, miyofasiyal ağrı sendromlu ve FMS'li hastalarda tetik ya da hassas noktaların iğne EMG ile değerlendirmesi yapılmıştır. Akut denervasyon bulguları olan pozitif keskin dalga ve fibrilasyonların varlığı araştırılmış, fakat motor ünit aktivitesinde, motor ünit katılımında herhangi bir farklılık ya da denervasyon bulgusuna rastlanmamıştır (67).

Sinir iletim çalışmalarında elde edilen veriler kalın çaplı hızlı ileten miyelinli lifleri yansıtır. İnce lifleri (A delta ve C lifler) değerlendiren yöntemler oldukça kısıtlıdır. Bu testlerden biri olan sempatik deri yanıtı miyelinsiz postgangliyonik sempatik C liflerini dolaylı olarak değerlendirir. Diğer testler ise A delta ve C liflerini değerlendiren kantitatif duyu testi, postgangliyonik sempatik kolinerjik sudomotor fonksiyonu gösteren kantitatif sudomotor akson refleks testidir ki, pahalı bir ekipman gerektirir. En son olarak da deri biyopsisi terminal C ve nosiseptif A delta liflerinin incelenmesini sağlar.İnce lif nöropatisi standart elektrofizyolojik yöntemlerle kolaylıkla atlanabilir, hastalarda klinik olarak tam kas gücü, normal refleksler ve normal sinir iletim çalışmaları mevcuttur (8). Bu nedenle çalışmamızda öncelikle hızlı ileten kalın miyelinli lifleri değerlendirmek için her iki st ve alt ekstremite sinir iletim çalışmaları yapıldı. Elde edilen sinir iletim çalışması verilerinden birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) ve duyuasal aksiyon potansiyeli (DAP) latansları, amplitüdleri ve sinir iletim hızları normal değerlere göre değerlendirildiğinde hastaların hiç birinde polinöropatik tutulumu gösteren bulguya rastlanmadı. Hasta ve kontrol gruptan toplam 10 kişi tuzak nöropati nedeniyle çalışma dışı tutulduğundan sinir iletim çalışmalarının karşılaştırılması tam olarak yapılamadı. Bununla birlikte hasta grupta sağ ulnar sinir motor distal latans, sağ mediyar sinir duyuasal distal latans, sol ulnar sinir duyuasal distal latans daha kısa bulundu. Elde edilen bu sonuçların yukarıda bahsedilen nedenler ile bir anlam ifade etmediği düşünüldü.

Yaygın vücut ağrısının altında yatan fizyopatolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamakla birlikte santral sinir sisteminin çeşitli komponentlerinin; HPA, ağrı yolakları ve otonom sinir sisteminin etkili olduğu düşünülmektedir (11). Otonom sinir sistemi, homeostazı ve çeşitli organların ve bezlerin fonksiyonlarını regüle eden parasempatik ve sempatik sistem olmak üzere iki alt sistemden oluşan sinir sistemi komponentidir. Primer olarak stres yanıt sisteminde “savaş ya da kaç” reaksiyonunu düzenler. Otonom sinir sistemi sempatik ve parasempatik sistem olarak bilinen ve birbirinin antagonisti olarak çalışan iki sistemden oluşur.

FMS’de otonom sinir sistemi tutulumu olabileceği ilk olarak Bengtsson ve Bengtsson tarafından tanımlanmıştır. Yaptıkları kontrollü çalışmada stellat gangliyon blokajı sonrasında ağrıda ve hassas nokta sayısında azalma gözlemişlerdir. Bu bulguya dayanarak bazı hastalarda FMS’nin patogenezinde sempatik aktivitenin olabileceğini öne sürmüşlerdir (33). Klinik uygulama sırasında otonom sinir sistemi fonksiyonunu değerlendirmek oldukça güç olmasına rağmen otonom sinir sisteminin değerlendirilmesi için araştırmacılar tarafından çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bunlar; provakatif testlerle birlikte ya da tek başına mikrosirkülasyon, katekolamin konsantrasyonunu gösteren biyokimyasal belirteçler, norepinefrin düzeyleri, nöropeptid Y düzeyleri ve ortostatik test, valsalva testi ve kalp hızı değişkenliği gibi fizyolojik testlerdir. Vaeroy ve arkadaşları fibromiyalji sendromlu 27 hastayı değerlendirdikleri çalışmada 4°C ve 10°C’ soğuk uyaran ile işitsel stimülasyon testi sırasındaki mikrosirkülatuar değişiklikleri gözlemişlerdir. İşitme testinde soğuk hassasiyetine bağlı olarak vazokonstriktör yanıtın FMS hastalarında kontrollere göre daha düşük olduğunu saptamışlardır ve bunun FMS hastalarındaki sempatik hiperaktiviteye bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda FMS’deki Raynaud sendromunun bu durumun klinik yansıması olarak değerlendirilmesi gerektiğini önermişlerdir (1). Qiao ve arkadaşları tarafından ise bazal , akustik stimülasyon ve soğuk uyarı ile işitsel stimülasyon testi sırasında palmar deri kan dolaşımı ve elektrodermal aktivite ölçülmüş, FMS grubunda akustik stimülasyon ve soğuk uyarı testi ile deri elektrik iletiminde artma ve daha düşük vazokonstriktör yanıt ortaya çıkmıştır. Bu bulguların kolinerjik aktivitede artma ve adrenerjik aktivitede azalmayı işaret ettiği iddia edilmiştir (2).

Biz de çalışmamızda da otonom sinir sisteminin sempatik kolinerjik sudomotor fonksiyonu yansıtan elektriksel iletiye deri rezistansındaki değişikliği gösteren SDY ile hasta ve kontrollerin sonuçlarını karşılaştırdık. Alt ekstremitelerde SDY latansları hasta grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak kısa bulundu. Amplitüdlerde ise her iki grup arasında istatistiksel farklılık yoktu. Sadece 2 hastada alt ekstremitelerde sempatik yanıt elde

edilemedi. Ter bezi sekresyonu sempatik sinir sistemi tarafından aktive olan nöronlarla sağlanır, paradoks olarak nöroefektör bileşkede asetilkolin nörotransmitterdir. Ter bezlerine gelen lifler hipotalamustaki preoptik ter merkezinden başlar, beyin sapı, medulla ve medulla spinalis torakolomber intermediolateral bölgeye gelir ve burada sinaps yapar. Pregangliyonik sempatik lifler, ön boynuzdan sempatik zincire ilerler, miyelinsiz postgangliyonik sempatik C lifleri periferik sinirlerle ter bezlerine ulaşır. SDY değerlendirilmesi konusunda karşıt görüşler mevcuttur. Bazı yazarlar SDY'nin alınamamasını patolojik kabul ederken bazıları latans ve amplitüd parametresinin değerlendirilmede dikkate alınması gerektiğini belirtmektedir. Vetrugno ve arkadaşları ise latansın efferent miyelinsiz C lifleri tarafından oluşturulduğu, refleks arktaki yavaşlamanın ya da santral gecikmenin latansa yansıyacağını belirtmiştir (68). Levy ve arkadaşları latans ölçümünün uzun ve çoklu nöral yollarda iletimi yansıttıkları için postgangliyonik miyelinsiz C lif fonksiyonunun göstergesi olamayacağı, amplitüd ölçümünün ise spontan aktive olan ter bezi yoğunluğunu yansıttığı için periferik sempatik aktivitenin daha güvenilir bir göstergesi olduğunu desteklemektedir (69). Sonuç olarak SDY, miyelinsiz C lifinin fonksiyonu yanı sıra daha üst merkezlerin fonksiyonu da yansıtabilmektedir. Buna göre 2 FMS hastasında (%6,6) yanıtın alınamaması SDY'nin bu hastalarda patolojik kabul edilmesine neden olmuştur. Daha önce Özgöçmen ve arkadaşları (70) FMS ve kontrol grubunda SDY inceledikleri bir çalışmada hasta ve kontrol grubunda latanslar arasında herhangi bir farklılık saptanmamışlar, amplitüdlere habitüasyon ve dış etkenlerden etkilenen bir parametre olması nedeniyle değerlendirmeye almamışlardır. Ulaş ve arkadaşlarının (71) çalışmasında ise FMS grubunda latanslar uzamış olarak bulunmuş, amplitüdlere arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Bu bulgularla FMS'de sempatik sistem etkileniminin SDY ile gösterilebilir olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grup arasında istatistiksel olarak FMS grubu lehine alt ekstremitelerde latansta kısalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak bu bulgu literatür ile uyumlu değildir. Bu hastalarda SDY'de latans uzaması ya da amplitüd düşüklüğü saptanmamış olması SDY'nin FMS'de sempatik sinir sistemi

etkilenimini göstermede yetersiz olduğu veya FMS'de sempatik sinir sisteminin etkilenmediği şeklinde yorumlanabilir. Biz SDY'nin santral yolları değerlendirmede başarılı olamadığını ve FMS hastalarında myelinsiz C liflerinin etkilenmediğini düşündük. Dolayısı ile santral sensitizasyonun ön planda olduğu kabul edilen FMS için SDY'nin sempatik sinir sistemini değerlendirmede yetersiz olduğu kanısına vardık.

Kardiyovasküler otonom regülasyon bozukluğunu değerlendirmek için yapılan araştırmalarda kalp hızı değişkenliği analizi kullanılmıştır. Çeşitli araştırmacılar FMS'li hastalarda kalp hızı değişkenliğinin sağlıklı kontrollere göre etkilenmiş olduğunu belirtmişlerdir. Bou- Hlaigah ve arkadaşları FMS'li hastaların kan basınçlarını üç basamaklı tilt testte sağlıklı bireylerle karşılaştırmışlar ve FMS'li hastaların %60'ında kan basıncında anormal düşmeler kaydetmişlerdir (72). FMS'de holter monitorle 24 saatlik kalp hızı değişkenliğini gösteren çalışma Martinez Lavin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Sağlıklı bireylerle yapılan karşılaştırmada sinüs nodunda baskılanmış parasempatik aktivitenin mevcut olduğu görülmüştür. Ayrıca sempatik/parasempatik dengenin nokturnal sempatik aktivite hakimiyeti yönünde değiştiğini belirtilmiştir (73). Kalp hızı değişkenliğinin power spektrum analiz ile değerlendirildiği çalışmalarda genelde azalmış parasempatik ve artmış sempatik modülasyon saptanmıştır(74). Diğer taraftan FMS hastalarında bazal sempatik aktivitenin hiperaktif olduğu, strese yanıtta ise sempatik yanıtın hipoaktif olduğu belirtilmiştir. Bu durumun otonom sinir sistemi disfonksiyonu yerine uyku bozukluğundan kaynaklanıyor olabileceği de söylenmektedir. Uyku otonom fonksiyona büyük oranda etki eder. Geceleri sempatik tonustaki artışın nedeni uyku bozukluğu olabilir. Biz çalışmamızda derin solunum sırasında RRAD'yi inceledik. Hasta grubun RRAD % değişkenliği kontrol gruptan anlamlı düşük bulundu. Buna göre diğer çalışmalarla uyumlu olarak sinüs nodunda baskılanmış parasempatik sinir aktivitesi ile birlikte artmış sempatik sinir aktivitesi varlığı düşünüldü. RRAD yaşla değişen bir parametre olduğundan bu çalışmada da hastaların yaşı arttıkça RRAD % değişkenliğinin azaldığı saptanmıştır. Major depresyonda da sempatik/parasempatik aktivite oranı sempatik sinir sistemi

hakimiyeti yönünde olduğu için bu bulgunun hastaların Beck depresyon skorları ile korelasyonu incelendi. RRAD % değişkenliği ile Beck depresyon skorları arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Bu bulgular; FMS'de kardiyak otonominin etkilendiğini düşündürdü.

Konvansiyonel sinir iletim çalışmalarının ince lif nöropatisini göstermede başarısız olması ince lifleri değerlendirmek üzere yeni yöntemlerin denenmesine neden olmuştur. KSP'nin periferik ince lif disfonksiyonunu göstermede kullanılabilecek tanısal bir metod olabileceği düşünülmektedir (8) İnce lifleri gösteren bir diğer yöntem ise nosiseptif fleksör reflektir (R3 cevabı)(6). R3 cevabını elde etmek için uygulanan eşik değer ile ağrı hassasiyeti arasında önemli bir ilişki bulunmuştur. Banic ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada FMSli hastalar, whiplash yaralanmalı hastalar ve kontrol grubu arasında nosiseptif fleksör refleks değerlendirilmiştir. Çalışmada tek ve ardı ardına elektrik stimülasyon sonrasında whiplash ve FMS grubundaki hastaların ağrı eşiklerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Kronik ağrılı hastalarda spinal refleksi ortaya çıkarmak için gereken stimülasyon şiddetinin düşük olmasının nedeninin spinal nöronlarda periferik stimülasyona aşırı hassasiyet olduğu sonucuna varılmıştır (75). KSP de, nosiseptif liflerin değerlendirilmesi için diğer bir yöntemdir. Non invaziv ve basit bir yöntemdir, üst ve alt ekstremitelerde bir çok kastan standart EMG ekipmanı ile elde edilebilir (6). Kontrakte olan kasta ağrılı uyaran sonrası istemli kas aktivitesinde baskılanma sonucu EMG aktivitesinde supresyon görülür. Çalışmamızda FMS'li hastalarda nöropatik ağrının ince lif tutulumuna bağlı olabileceği düşünülmüş ve bu hipotez doğru ise KSP yanıtında değişiklik saptanacağı varsayılmıştır. Ancak çalışmamızda, FMS'li hastalar ve kontrol grubu verileri arasında KSP süre ve latansında istatistiksel fark saptanmamıştır. Bu durum bize FMS'de ince lif nöropatisinin bulunmadığını gösterebilir. Her ne kadar KSP yönteminin ince lif nöropatisini göstermede yararlı olduğunu savunan çalışmalar varsa da tanısal bir yöntem olarak standardize edilmemiştir. FMS son zamanlarda düşünüldüğü gibi nöropatik ağrı ise de KSP süre ve latansının benzer olması, bunun periferdeki A delta

ve C liflerinin herhangi bir nedenle etkilenimi sonucu başlamadığı, ağrının santral sinir sisteminde herhangi bir bölgedeki disfonksiyondan kaynaklanabileceği ileri sürülebilir.

Bu çalışma ile FMS etiopatogenezinin elektrofizyolojik yöntemlerle bir açıklama getirmek amaçlandı. Ancak deneysel bir çalışma olarak bir takım kısıtlılıkları mevcuttu. En başta olan kısıtlılık güç analizi yapılırken hangi verinin kullanılacağı idi. Biz KSP parametresini kullandık ve hasta sayısını belirlenenden fazla aldık. SDY ve RRAD için bu sayı yetersiz kalmış olabilir. RRAD % değişkenliği kısa süreli kaydedilmiş ve değerlendirilmiştir. Uzun süreli kayıtlardaki değişkenlikler daha değerli olacaktır. Bir diğer sorun KSP uygulaması sırasında kontraksiyon şiddetini sabitlememizi sağlayacak güç ayarlayıcı bir düzeneğin mevcut olmaması idi. Bu sorun hastaya maksimal kontraksiyon sonrası bu kontraksiyonun yarısı kadar bir kasılma yapması söylenerek aşılmaya çalışıldı.

Sonuç olarak FMS’de gerek ince gerek kalın liflerin değerlendirildiği periferik sinir sistemini ölçen elektrofizyolojik yöntemler ile bir anormal bulgu saptanmamıştır. FMS’de esas sorunun santral ağrı mekanizmalarında bir bozukluk olduğu ve bu bozukluk nedeniyle santral sensitizasyon sonucu normal uyarının bile ağrılı yorumlandığı söylenebilir. SDY’nın normal olması ancak SDY’ye oranla otonom sinir sistemini daha doğrudan inceleyen bir yöntem olan RRAD yüzde değişkenliğinin anormal olması ince lif etkileniminin olmadığını destekler bir bulgudur. Çünkü SDY tıpkı KSP gibi öncelikle ince lifleri değerlendirmektedir. RRAD % değişkenliğinin bozulması FMS’de kardiyovagal otonom etkilenimi düşündürmektedir. Ancak etiopatogeneizde bundan ayrı olarak pek çok mekanizma olabilir. Bu mekanizmaların anlaşılması için yeni gözlemler ve yeni kanıtlara gereksinim vardır. Elektrofizyoloji alanında yaşanacak teknik gelişmeler ilerde saptayamadığımız bu ilişkilerin anlaşılmasını sağlayabilir.

6.SONUÇLAR

- FMS hastalığının etiopatogeneğinde otonom sinir sistemi disfonksiyonunun mevcut olduğu , aynı zamanda FMS'nin nöropatik ağrı olduğu düşünülmektedir.
- Çalışmamızda Otonom sinir sistemi etkilenimini gösteren testler olan RRAD % değişkenliği, SDY ve ince lif nöropatisini gösterdiği düşünülen KSP ile hastalar değerlendirildi.
- İncelenen parametreler arasında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark bulunan tek parametre RRAD % değişkenliği oldu.
- Bu farklılığın FMS'de kardiyak otonom etkilenimi gösterdiği düşünülmektedir.
- FMS hastaları ile kontrol grubu arasında SDY latans ve amplitüdünde farklılık saptanmadı.Bu sonuç FMS'de otonom sistemin etkilenmediğini ya da SDY'nin bunu göstermede yetersiz olduğunu gösterebilir.
- Hasta ve kontrol grubunda KSP latans ve süresinde herhangi bir farklılık saptanmadı. Elde edilen bu veri ile KSP'nin ince lif nöropatisini göstermede kullanılan bir yöntem olması nedeniyle FMS'de ince lif nöropatisi bulunmadığı söylenebilir.
- KSP'nin ince lif nöropatisini göstermede standardize edilmesi için yeni çalışmalar yapılmalıdır.
- FMS'de etiopatogenezi açıklamaya yönelik daha geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalara gereksinim vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Vaeroy H, Qiao ZG, Morkrid L, Forre O Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (Fibrositis syndrome) J Rheumatol 1989; 16:1460-1465
2. Qiao ZG, Vaeroy H, Morkrid L Electrodermal and microcirculatory activity in patients with fibromyalgia during baseline, acoustic stimulation and cold pressor tests. J Rheumatol 1991; 18:1383-1389
3. Staud R Robinson ME, Price DD. Temporal summation of second pain and its maintenance are useful for characterizing widespread central sensitization of fibromyalgia patients J Pain. 2007;8;. 893-901
- 4 MK. Floeter Cutaneous silent periods . Muscle Nerve. - 2003. - 391-401 : Cilt 28.
- 5Uncini A Kujiri T, Gluck B et al Silent period induced by cutaneous stimulation. Electroencephalog Clin Neurophysiol. - 1991. - 81. - s. 344-352.
- 6.Svilpauskaite J Truffert A, Vaiciene N et al Electrophysiology of small nerve fibers in man.Medicina (Kaunas). - 2006. - 4 : Cilt 42.
- 7.Sandbrick F Shamburek RD, Syed NA et al Cutaneous silent periods in abetalipoproteinemia Muscle Nerve. - 1999. - Cilt 22. - s. 1324.
- 8.Yaman M Uludüz D, Yüksel Ş, et al The cutaneous silent period in diabetes mellitus .The Neuroscience Letters . - 2007. - Cilt 419. - s. 250-262.
- 9.Wolfe F, Rasker JJ. Fibromyalgia In: Kelly's Textbook of Rheumatology. Firestein GS Budd RC, Haris ED, McInnes IB, Sargent JS, Ruddy S. 8th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2008, 555-566.

- 10.Wolfe F, Smyth HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-172
- 11.Cohen H Neumann L, Kotler M, Buskila D Autonomic nervous system derangement in fibromyalgia syndrome and related disorders .*Isr Med Assoc J.* - 2001. - Cilt 3. - s. 755-760
- 12.Bradley LA Alarcon GS Fibromyalgia. *Arthritis and Allied Conditions Williams and Wilkins -Koopman WJ, 2001- 1811-1844*
- 13.Goldenberg DL, Fibromyalgia. In. Klippel JH, Hochberg MG, Silman AJ, Smolen JS, Weisman MH (Ed). *Rheumatology*. London: Mosby, 2003; 62 ; 701-713
- 14.Kayhan Ö. Fibromiyalji sendromu. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi 1993; 1-52
- 15.Boissevan MD, Mc Gain GA: Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, I. Medical and pathophysiological aspects ; *Pain*, 1991 Cilt:24, sayfa 227-238
16. İnanici F, Yunus MB History of fibromyalgia past to present *Curr Pain Headache Rep* -2004 Oct :5 369-378
17. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, Gabriel S, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, Jordan GM,Katz JN, Kremers HM, Wolfe F; National Arthritis Work Group:Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008,58:26-35.

18. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T: The London Fibromyalgia Epidemiology Study: direct health care costs of fibromyalgia syndrome in London, Canada. *J Rheumatol* 1999;26:885-889.
19. Berger A, Dukes E, Martin S, Edelsberg J, Oster G: Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pract* 2007, 61:1498-1508.
20. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia, genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:218-221
21. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26:605-611
22. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV . Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 944-952
23. Offenbacher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2482-2488
24. Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catech-o-methyl transferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol* 2003; 23:104-107
25. Moldofsky H Rheumatic pain modulation syndromes : the interrelationships between sleep, central nervous system, serotonin and pain. *Adv Neurol* 33:51-57
26. Mense S Neurobiological concepts of fibromyalgia –the possible role of descending spinal tracts. *Scand J Rheumatol* 2000; 29;113 24-29

27. Jacob A, Lily N, Dan Buskila Pathogenesis of fibromyalgia – A review . Joint Bone Spine 2008; 75; 273-279
28. Schwarz MJ, Spath M, Muller – Bardorff H, Pongratz DE, Bonby B, Ackenheil M. Relationship of substans P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. Neurosci Lett 259:196-198
29. Ayşen Akıncı Tan Fibromiyalji Nöropatik Ağrı mıdır? Nöropatik ağrı Editör: Ersin Tan Nobel Tıp Kitapevi 2009 ; 153-166
30. Okifuji A, Turk DC. Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. J Pain 2006;7:851-859.
31. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. Ann Rheum Dis 2004, 63:1504-1506
32. Martinez –Lavin M. Management of dysautonomia in fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am. 2002, 28:379-387
33. Bengtsson A, Bengtsson M. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. Pain 1988; 33 (2): 161-167
34. Elam M, Johansson G, Wallin BG. Do patients with primary fibromyalgia have an altered muscle sympathetic nerve activity? Pain 1992, 48:371-375
35. Crofford LJ. The relationship of fibromyalgia due to neuropathic pain syndromes. J Rheumatol 2005; 32 Supp 75:41-45

- 36.Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain(wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. Pain 2001; 9:1165-1175
- 37.Gür A. Fibromiyaljide etiyopatogenez. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2008:54 Özel sayı 1:4-11
- 38.Berker E. Fibromiyalji Fizyopatolojisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2007:53 Özel sayı 2:36-40
- 39.Hepgüler S. Boyun ağrısı Tıbbi Rehabilitasyon Editör: Oguz H, Dursun E, Dursun N S.1094-1096, 3. cilt, nobel tıp kitabevleri, 2006
40. Chemali KR, small fiber neuropathies: somatic, autonomic or a mixture of both. American Academy of Neurology, 60th annual meeting, Chicago, april 12-19 2008
- 41.Merskey HM, Bogduk N, Classification of Chronic Pain, 2 ed., Seattle: IASPPress, 1994: 211-218
- .
- 42.Serdar Erdine, Ağrı taksonomisi. Erdine S (ed). Ağrı, Birinci baskı, İstanbul;Alemdar Ofset, 2000: 12-20.
- 43.AH. NMDA receptor antagonists as analgesics. In: Fields HL, Liebeskind (ed), Pharmacological approaches to the treatment of pain.Seattle: IASPPress, 1994: 173-187.
- 44.Tedesco LS, Fuseler J, Grisham M,Wolf R, Roerig SC.Therapeutic administration of nitric oxide synthase inhibitors reverses hyperalgesia but not inflammation in a rat model of polyarthritis. Pain 2002; 95: 215-223.

- 45.Cervero F, Iggo A, Molony V. Supraspinal linkage of substantia gelatinosa neurones: Effect of descending impulses. *Brain Res* 1979; 136: 3512-3555.
46. Martinez-Lavin M. Fibromyalgia is a neuropathic pain syndrome. *J Rheumatol.* 2006; 33: 827-828.
- 47 . Pamuk ON, Yesil Y, Cakir N. Factors that affect the number of tender points in fibromyalgia and chronic widespread pain patients who did not meet the ACR 1990 criteria for fibromyalgia: are tender points a reflection of neuropathic pain? *Semin Arthritis Rheum.* 2006; 36: 130-134.
48. Dilşad Türkdoğan , Gülseren Akyüz . Otonom Sinir Sistemi Elektrofizyolojisi Editör: Gülseren Akyüz. *Elektrodiagnoz Güneş Tıp Kitabevi* 2003 sayfa: 437-465
- 49.Rawitz JM. Autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve* 1997;20:919-937.
- 50.Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response :review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy* 2004; 105 (3):108-116.
- 51.Ertekin C, Ertekin N, Mutlu S, Almış S, Akcam A. Skin potentials (SP) recorded from the extremities and genital regions in normal and impotent subjects. *Acta Neurol Scand* 1987; 76:28-36.
- 52.Oh SJ. Special nerve conduction techniques. 447-503, *Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies*. 3th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- 53.Drory VE, Korczyn AD: Sympathetic skin response: age effect. *Neurology* 1993;43:1818–1820.

54.Tzeng SS, Wu ZA, Chu FL. The latencies of sympathetic skin responses. Eur Neurol 1993; 33:65-68.

55.Schonauer M, Thomas A, Morbach S, Niebauer J, Schonauer U, Thiele H. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. Diab Vasc Dis Res 2008; 5:336-344.

56.Shields R. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. Cleveland Clinic Journal of Medicine vol 76 suppl 2, April 2009.

57.Task Force of the European Society of Cardiology and the NorthAmerican Society of Pacing and Electrophysiology. Heart ratevariability. Standards of measurement, physiological interpretation,and clinical use. Eur Heart J 1996; 17:354–381.

58.Caccia MR, McComas AJ, Upton ARM, Blogg T: Cutaneous reflexes in small muscles of the hand. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1973; 36: 960-977.

59 .Ertekin C. Refleksoloji ve geç yanıtlar Santral ve periferik EMG, sayfa 777-845 Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, İzmir 2006.

60 .Leis A.A. Cutaneous silent period Muscle & Nerve 21:1243-1245 , 1998 .

61.Koçyiğit H. Aydemir Ö, Fişek G. Kısa form-36(KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*.1999;12:102-106.

62.Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and realibility of the Turkish version of theFibromyalgia impact questionnaire *Rheumatol Int*. 2000; 20:9-12.

- 63.Yunus MB, Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36:339-356.
- 64.Hoffman DL, Dukes EM. The health status burden of people with fibromyalgia : a review of studies that assessed health status with the SF-36 or the SF-12. *J Clin Prac* 2008; 62:1, 115-126.
- 65.Ersoz M. Nerve conduction tests in patients with fibromyalgia : comparison with normal subjects *Rheum Int* (2003) 23: 166-170.
- 66.Sarmer S, Yavuzer G, Küçükdeveci A, Ergin S. Prevalence of carpal tunnel syndrome in patients with fibromyalgia *Rheumatol Int* (2002) 22: 68–70.
- 67.Durette MR, Rodriguez AA, Agre JC, Silverman JL. Needle electromyographic evaluation of patients with myofascial or fibromyalgic pain. *Am J Phys Med Rehabil*. 1991 Jun;70(3):154-156.
- 68.Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P et al. Sympathetic skin response Basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res* (2003) 13:256-270.
- 69.Takebayashi K, Aso Y, Sugita R, Takemura Y, Inukai T. Relationship between sympathetic skin response and power spectral analysis of heart rate variation in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 224-228.
- 70.Özgöçmen S, Yoldaş T, Yiğiter R, Kaya A, Arıçoğlu O. R-R Interval Variation and sympathetic skin response in fibromyalgia *Arch Med Res*. 2006 Jul;37(5):630-4.

- 71.Ulaş ÜH, U Ece, Hamamcioğlu K, Odabaşı Z, Çakıcı A, Vural O
Dysautonomia in fibromyalgia syndrome: sympathetic skin responses and
RR interval analysis. *Rheumatol Int* (2006) 26: 383-387.
- 72.Bou-Holaiigah I, Calkins H, Flynn JA. Provocation of hypotension and
pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. *Clin Exp
Rheum* 1997; 15 (3): 239-246.
- 73.Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M et al. Circadian studies of
autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: application of power
spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum* 1998;
41(11):1966-1978.
- 74.Cohen H, Neumann L, Shore M et al. Autonomic dysfunction in patients
with fibromyalgia : a heart rate variability analysis. *Semin Arthritis Rheum*
2000.29:217-227.
- 75.Banic B, Felix SP, Andersen OK et al. Evidence for spinal cord
hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia *Pain*
107 (2004) 7–15.

8.EKLER

Ek1. Etik Kurul Onayı



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA ETİK KURULU

SAYI: B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/ 202
İLGİ :

03.04.2009

Sayın : Prof.Dr. Gülseren AKYÜZ

MAR-YÇ-2009-0088 protokol nolu “ Fibromiyalji sendromlu hastalarda kutanöz sessiz periyod, sempatik deri yanıtı ve R-R aralık değişkenliğinin değerlendirilmesi ” isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hacer DİRESKENELİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma Etik Kurul Başkanı

Ek 2. Hasta bilgilendirme ve onam formları

HASTA BİLGİLENDİRME FORMU

Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda kutanöz sessiz periyod, sempatik deri yanıtı ve R-R aralık değişkenliğinin değerlendirilmesi

Fibromiyalji sendromu, yaygın vücut ağrısı ve halsizlik ile kendini gösteren bir kronik ağrı sendromudur. En belirgin özelliği yaygın kas ağrılarıdır. Yaşam kalitesinde belirgin düşüşe neden olur. Hastaların yaygın vücut ağrılarının yanı sıra halsizlik, yorgunluk, isteksizlik, uyku bozukluğu ve dolayısı ile sabah yorgun kalkma şikayetleri mevcuttur. Mevsim değişiklikleri ve özellikle soğuk ile şikayetlerde artış olur. Bu hastalıkta tipik olarak boyun, sırt bölgesindeki ağrılara baş ağrısı da eşlik eder. Mide ağrısı ve hazımsızlık şikayetleri, ağrılı adet dönemleri, nefes almada zorlanma hissi, çarpıntı, zaman zaman ellerde terleme, titreme, uyuşma, karıncalanma ve şişlik hissi, gözlerde ve ağızda kuruluk hissi hastaların şikayetleri arasında yer alabilir. Bu bulgular otonom sinir sistemi denilen bedenin işleyişini gösteren sinir sistemi etkilenimine bağlı olabilir. Fibromiyalji sendromlu hastalarda otonom sinir sistemi işleyişini gösteren sempatik deri cevabı ve derin solunumla kalp hızı değişkenliğini gösteren testler Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Nörofizyoloji laboratuvarında gerçekleştirilecektir. Muayeneniz sonrasında kol ve bacaklarınıza yaklaşık 45 dakika süre ile elektronöromiyografi (ENMG) tetkiki yapılacaktır. Tetkik sırasında verilecek elektriksel uyarı kol ve bacaklarınızda sinek ısırması şeklinde geçici bir hisse neden olacaktır. Kayıtlar yüzeysel elektrodlarla yapılacaktır. Bu tetkikin herhangi bir riski ya da yan etkisi yoktur.

İstediğiniz zaman çalışmaya katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Araştırmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu formu imzalamadan önce araştırma ile ilgili sorularınız varsa Dr. Işıl Üstün'e sorunuz.

HASTA ONAM FORMU

Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda Kutanöz Sessiz Periyod, Sempatik Deri Yanıtı, R-R Aralık Değişkenliklerinin Değerlendirilmesi

Fibromiyalji sendromlu hastalarda kutanöz sessiz periyod, sempatik deri yanıtı, R-R aralık değişkenliklerinin değerlendirilmesi başlıklı çalışmanın bilgilendirme yazısını okudum. Sorularıma Dr. Işıl ÜSTÜN tarafından tatmin edici cevaplar verildi.Çalışmaya katılmayı kendi isteğimle kabul ediyorum.

Tarih:

Hasta adı ve imzası:

Açıklamayı yapan doktor ve imzası:

Tanık adı ve imzası:

Ek 3. Hasta Takip Formu

HASTA TAKİP FORMU

Adı Soyadı:

Yaş:

Boy:

Kilo:

Fibromiyalji sendromu tanısı süresi:

Hassas nokta sayısı:

Parestezi

Hiperaljezi:

Allodini:

Sistemik muayene:

Nörolojik muayene:

Ağrı değerlendirme:

Vizüel Analog Skala ile ağrı değerlendirme (0-10)

Eşlik Eden Semptomlar:

Kronik yorgunluk: Var/yok

İritabl kolon hastalığı: Var/yok

Şiddetli baş ağrısı: Var/yok

Konsantrasyon güçlüğü: Var/yok

Hafıza problemleri: Var/yok

Sersemlik: Var/yok

Uykuya dalmada güçlük: Var/yok

Gecede 2 kereden fazla uyanma: Var/yok

Kalitesiz uyku: Var/yok

Çoğu zaman sağlıksız hissetme: Var/yok

Şiddetli adet sancısı varlığı: Var/yok

Aşırı terleme: Var/yok

Hazımsızlık: Var/yok

ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULAR

Duyusal Sinir İletim Çalışmaları

	Başlangıç Latansı	Hız	Amplitud
<i>Sağ mediyen duyu</i>			
<i>Sol mediyen duyu</i>			
<i>Sağ ulnar duyu</i>			
<i>Sol ulnar duyu</i>			
<i>Sağ sural duyu</i>			

Motor Sinir İletim Çalışmaları

	Distal Latans	Hız	Amplitud
<i>Sağ mediyen motor</i>			
<i>Sol mediyen motor</i>			
<i>Sağ ulnar motor</i>			
<i>Sol ulnar motor</i>			
<i>Sağ peroneal</i>			
<i>Sol posterior tibial</i>			

Kutanöz Sessiz Periyod

Kayıt	Uyarı	Latans	Süre
<i>Abduktor pollisis brevis</i>	<i>2. parmak</i>		
<i>Tibialis anterior</i>	<i>Sural</i>		

Sempatik Deri Yanıtı

	Latans	Amplitüd
<i>Sağ üst ekstremité</i>		
<i>Sol üst ekstremité</i>		
<i>Sağ alt ekstremité</i>		
<i>Sol alt ekstremité</i>		

RRAD % Değişkenliği :

Ek.4 BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (B D Ö)

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, **BUGÜN DAHİL GEÇEN HAFTA** içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

A- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.

1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

B- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.

1. Gelecek hakkında karamsarım.
2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

C- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.

1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.

D- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
3. Her şeyden sıkılıyorum.

E- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.

1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

F- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.

1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.

G- 0. Kendimden memnunum.

1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
2. Kendime çok kızıyorum.
3. Kendimden nefret ediyorum.

H- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

1. zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.

İ- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.

1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
2. Kendimi öldürmek isterdim.
3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.

J- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.

1. Zaman zaman içindem ağlamak geliyor.
2. Çoğu zaman ağlıyorum.
3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

K- 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.

1. eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
2. Şimdi hep sinirliyim.
3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

L. 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.

1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.

M. 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.

1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
3. Artık hiç karar veremiyorum.

N- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.

1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
3. Kendimi çok çirkin buluyorum.

O- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.

1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
3. Hiçbir şey yapamıyorum.

P- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.

1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

R- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.

1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

S- 0. İştahım her zamanki gibi.

1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok.

T- 0. Son zamanlarda kilo vermedim.

1. İki kilodan fazla kilo verdim.
2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.
Evet Hayır

U- 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.

1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünmüyorum.

V- 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.

1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

Ek 5. SF 36

YÖNERGE: Bu tarama formu size sağlığınıza ilgili görüşlerinizi sormaktadır. Bu bilgiler sizin nasıl hissettiğinizi ve her zamanki faaliyetlerinizi ne rahatlıkla yapabildiğinizi izlemekte yardımcı olacaktır. Bütün soruları belirtildiği şekilde cevaplayın. Eğer bir soruyu ne şekilde cevaplayacağınızdan emin olmazsanız, lütfen en yakın cevabı işaretleyin.

1. Genel olarak sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?

(birinin etrafına daire çizin)

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Fena değil	4
Kötü	5

2. Geçen seneye karşılaştırıldığında şimdi sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?

(birinin etrafına daire çizin)

Bir yıl önceye göre çok daha iyi	1
Bir yıl önceye göre daha iyi	2

Hemen hemen aynı	3
Bir yıl önceye göre daha kötü	4
Bir yıl önceye göre çok daha kötü	5

3. Aşağıdakiler normal olarak gün içerisinde yapıyor olabileceğiniz bazı faaliyetlerdir. Şu sıralarda

sağlığınız sizi bu faaliyetler bakımından kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

(her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

a. **Kuvvet gerektiren faaliyetler**, örneğin ağır eşyalar kaldırmak, futbol gibi sporlarla uğraşmak 1 2 3

b. **Orta zorlukta faaliyetler**, örneğin masa kaldırmak, süpürmek, yürüyüş gibi hafif spor yapmak 1 2 3

c. Çarşı-Pazar torbalarını taşımak 1 2 3

d. **Birkaç kat** merdiven çıkmak 1 2 3

e. **Bir kat** merdiven çıkmak 1 2 3

f. Eğilmek, diz çökmek, yerden bir şey almak 1 2 3

g. **Bir kilometreden fazla** yürümek 1 2 3

h. **Birkaç yüz metre** yürümek 1 2 3

ı. **Yüz metre** yürümek 1 2 3

j. Yıkanmak yada giyinmek 1 2 3

4. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde bedensel sağlığınız

nedeniyle aşağıdaki sorunların herhangi biriyle karşılaştınız mı?

(her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

a. İş yada iş dışı uğraşılara **verdiğiniz zamanı** kısmak zorunda kalmak evet hayır

b. Yapmak istediğinizden **daha azını** yapabilmek (bitmeyen projeler, temizlenmeyen ev gibi.....) evet hayır

c. Yapabildiğiniz iş türünde yada diğer faaliyetlerde kısıtlanmak evet hayır

d. İş yada diğer uğraşılarda yapmakta zorlanmak evet hayır

5. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde duygusal

problemlerinizi nedeniyle (üzüntülü yada kaygılı olmak gibi) aşağıdaki sorunların herhangi biriyle

karşılaştınız mı? (her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

a. İş yada iş dışı uğraşılara **verdiğiniz zamanı** kısmak zorunda kalmak 1 2

b. Yapmak istediğinizden **daha azını** yapabilmek (bitmeyen projeler, temizlenmeyen ev gibi.....) 1 2

c. İş yada diğer uğraşılarda her zamanki gibi dikkatlice yapamamak 1 2

6. Son bir ay (4 hafta) içerisinde bedensel sağlığınız ya da duygusal problemlerinizi aileniz, arkadaşlarınız,

komşularınızla yada diğer gruplarla normal olarak yaptığınız sosyal faaliyetlere ne ölçüde engel oldu?

(birinin etrafına daire çizin)

Hiç	1
Biraz	2
Orta derecede	3
Epeyce	4
Çok fazla	5

7. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde ne kadar bedensel ağrılarınız oldu?

(birinin etrafına daire çizin)

Hiç	1
Çok hafif	2
Hafif	3
Orta hafiflikte	4
Aşırı derecede	5
Çok aşırı derecede	6

8. Son bir ay (4 hafta) içerisinde ağrı normal işinize (ev dışında ve ev işi) ne kadar engel oldu?

(birinin etrafına daire çizin)

Hiç olmadı	1
Biraz	2
Orta derecede	3
Epeyce	4

Çok fazla 5

9. Aşağıdaki sorular geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizle ve işlerin siziniçin nasıl gittiğiyle ilgilidir. Lütfen, her soru için nasıl hissettiğinize en yakın olan cevabı verin. (her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

Kendinizi hayat dolu hissettiniz? 1 2 3 4 5 6

Çok sinirli bir kişi olduğunuz? 1 2 3 4 5 6

Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu? 1 2 3 4 5 6

Sakin ve huzurlu hissettiniz? 1 2 3 4 5 6

Çok enerjiniz oldu? 1 2 3 4 5 6

Mutsuz ve kederli oldunuz? 1 2 3 4 5 6

Kendinizi bitkin hissettiniz? 1 2 3 4 5 6

Mutlu ve sevinçli oldunuz? 1 2 3 4 5 6

Yorgun hissettiniz? 1 2 3 4 5 6

10. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde bu sürenin ne kadarında bedensel sağlığınız ya da duygusal

problemlerinizi sosyal faaliyetlerinize (arkadaş, akraba ziyareti gibi) engel oldu?

(birinin etrafına daire çizin)

Her zaman 1

Çoğu zaman 2

Bazen	3
Çok ender	4
Hiçbir zaman	5

11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar DOĞRU ya da YANLIŞ ?

(her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

Başkalarından biraz daha kolay hastalandığımı düşünüyorum 1 2 3 4 5

Ben de tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım 1 2 3 4 5

Sağlığımın kötü gideceğini sanıyorum 1 2 3 4 5

Sağlığım mükemmeldir 1 2 3 4 5

Ek.6 Fibromiyalji Etki Anketi

Soru 1. Geçtiğimiz hafta içinde aşağıdaki aktiviteleri ne sıklıkta gerçekleştirebildiğinizi belirtin.

Bu aktivitelerden normal zamanlarda da yapmadıklarınız için yapmam şikkını işaretleyin.

0 1 2 3

Alışveriş yapmak

Yemek yapmak

Elde bulaşık yıkamak

Makineyle halı süpmek

Yatak toplamak

Orta mesafe yürümek

Misafirlğe gitmek

Bahçe işi yapmak

Araba sürmek

Merdiven çıkmak

Çamaşır makinesinde çamaşır yıkamak

Soru 2. Geçtiğimiz haftanın kaç günü kendinizi iyi hissettiniz?

(0-7 gün arası işaretleyin)

0 1 2 3 4 5 6 7

Soru 3. Fibromiyalji rahatsızlığı yüzünden geçtiğimiz hafta kaç gün işlerinizden uzak kaldınız

(ev işleri dahil) ?

0 1 2 3 4 5 6 7

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

cevaplayın.

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

etkiledi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç etkilemedi

Çok etkiledi

B. Ağrınız ne derecede şiddetliydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ağrı olmadı

Çok şiddetliydi

C. Ne kadar yorgundunuz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yorgun değildim

Çok yorgunum

D. Sabah katılığınızda kendinizi nasıl hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

İyi dinlenmiş uyandım

Çok yorgun uyandım

E. Sabah sertliğiniz ne kadar şiddetliydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç olmadı

Çok şiddetliydi

F. Sinirliliğiniz ya da anksiyeteniz ne düzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç olmadı

Çok gergindim

G. Depresyonunuz veya moral bozukluğunuz ne düzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç olmadı

Çok fazlaydı

