

FİBROMYALJİ SENDROMU : TANI VE TEDAVİ

Kazım ÇAPACI, Simin HEPGÜLER

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir

TANIM

FM, etiyojisi bilinmeyen, nöroendokrin, metabolik ve immunolojik abnormaliteler gösteren, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, vücudun çeşitli yerlerinde duyarlı noktalar ve sıklıkla baş ağrısı, sabah sertliği, psikolojik bozukluklar, karın ağrısı, dismenore gibi birçok semptomunda eşlik ettiği edinilmiş bir sistemik bozukluktur (1,2,3).

SEMPTOMLAR

FM' nin klinik karakteristikleri kronik yaygın ağrı, uyku bozukluğu ve yorgunluktur (1,4). En sık olarak 5 muskuloskeletal veya fibröz konnektif doku semptomu bildirilmektedir. 1.ağrı ve sızı 2.sertlik 3.yumuşak doku şişliği 4.duyarlı noktalar 5.kas spazmları veya nodüller (3,4).

Kronik yaygın ağrı

FM' li hastaların en az 2/3' ü her yerlerinin ağrıdığını söylerler (4,5). Hastaların çoğunda yaygın vücut ağrısı olmasına karşın, tipik olarak major odak bir veya iki bölgededir. Yeni biyomekanik stresler veya travmayla bu ağrı merkezleri sıklıkla öteki bölgelere kayar. Ağrı şiddeti tipik olarak artar ve azalır. Alışılmadık egzersizler, yumuşak doku yaralanmaları, uyku yoksunluğu, soğuk ve psikolojik stresörler alevlenmeye yol açar. FM ağrısı predominant olarak aksiyeldir; ancak, eller ve ayaklarda da ağrı nadir değildir ve "erken" romatoid artrit (RA) olarak yanlış tanı alabilirler. Bazı hastalar da kalça ve omuzlarında ağrıdan yakınır (1,2). Ciddi FM'li hastalarda ağrı eşiğinde azalma (allodini), ağrılı stimulusa aşırı yanıt (hiperaljezi), nosiseptör uyarısından sonra ağrının devamında artış (persistan ağrı) görülür. Santral sinir sisteminde serotonin düzeylerinin azalmasının bu fenomende rol oynadığı düşünülmektedir (1).

Uyku bozukluğu

FM'li hastaların klinik sorgulamasında hemen hemen %60-90'ında kötü uyku vardır. Ağrı şiddetine bakmaksızın, hastaların büyük kısmı uykuya dalmada ve uykuyu sürdürmede güçlük çekerler, sık uyanırlar ve sabah dinlenmemiş olarak kalkarlar. Bazılarına göre ise uyku bozukluğu, ağrıya sekonderdir (1,2,6,7).

FM' li hastaların çoğunda görülen uyku bozukluğunun çeşitli nedenleri vardır (1,6) (Tablo 1)

psikofizyolojik insomni	sirkadiyen ritm bozukluğu
kötü uyuma alışkanlığı	REM uykuda davranış bozuklukları
uyku eşinin horlaması	fazla kafein, alkol
ağrı	ağır ve baharatlı akşam yemeği
huzursuz bacak sendromu	yatmadan önce yemek
uyku-apne sendromu	yatmadan önce TV izlemek
rinit	fazla gürültü
özofageal reflü	rahatsız yatak
noktüri	kontROLSÜZ oda sıcaklığı
narkolepsi	horlamak

yeni doğan bebeğin neden olduğu uyku bölünmesi yatak odasında evcil hayvan

Dinlendirmeyen uyku FM'nin temel özelliklerindedir. Tipik olarak uyku, hafif ve huzursuzdur. FM'li hastaların gece boyunca daha sık uyandığı ve IV.dönemde NREM uykunun normal deneklerden daha kısa olduğu gösterilmiştir (7,8). NREM uyku olan IV.dönemden seçici olarak yoksun bırakılan sağlıklı üniversite öğrencilerinden oluşan bir grupta FM'li hastalara benzer muskuloskeletal ağrı semptomları görülmüştür (7).

Doku onarımında yavaş dalgali uykunun önemli rolü vardır. Yavaş dalgali uyku boyunca, hücre içine aminoasit alımı, protein sentezi, hücre bölünmesi gibi anabolik fonksiyonlar ve çocuklarda büyüme hızı artar. Gece yavaş dalgali uyku süresince kortizolün katabolik etkisi (glukoneogenez) azalır. Yaşla birlikte yavaş dalgali uyku süresi de ekspanseyel olarak azalır, bu gözlem yaşlanma patogenezinde doku onarım aktivitesinde azalmanın katkısı olduğunu düşündürmektedir (7).

Uyku bozukluğuyla, faz IV NREM derin uyku fazında yavaş delta dalgaları içine alfa dalgalarının girmesi arasında korelasyon vardır. Alfa dalgaları FM için duyarlı olabilir, ancak özgül değildir. Sağlıklı bireylerde de görülebilir (8). FM'li hastaların yaklaşık %60'ında bu alfa dalgaları görülürken, distimli ve insomnili kontrol deneklerin %25'inde vardır. Birlikte olan nokturnal myoklonus ve özellikle erkeklerde görülen uyku apnesi, uyku paternini daha da bozabilir (1,3,6,7,8). Uyku apnesi, özellikle erkek FM'li hastalarda sık olmakla birlikte, kadın FM'li hastalarda daha sık tanınabilir. FM'nin uyku apnesi için bir marker olabileceği öne sürülmektedir. Ancak, uyku apneli hastalardaki, özellikle huzursuz uyku, gündüz uyuklama, sabah yorgunluğu, sabah baş ağrısı, horlama ve solunum anormallikleri gibi öteki semptomların da görülmesi gerektiği üzerinde durulmaktadır (1,2,8)

Yorgunluk

En göze çarpan özelliklerindedir. Yorgunluğun fizik bakıyla korelasyonu az olup, şiddeti değişiktir. Yorgunluk nadiren primer semptomdur ve hastanın günlük yaşam aktivitelerini kısıtlar. Bu, yorgunluğun dominant özellik olduğu kronik yorgunluk sendromu olan hastalarda bildirilenden farklıdır (2).

Sabah sertliği

FM'li hastaların çoğunda (%75) önemli bir özelliktir ve erken artrit düşüncesini (1,2,4).

Yumuşak dokularda şişlik

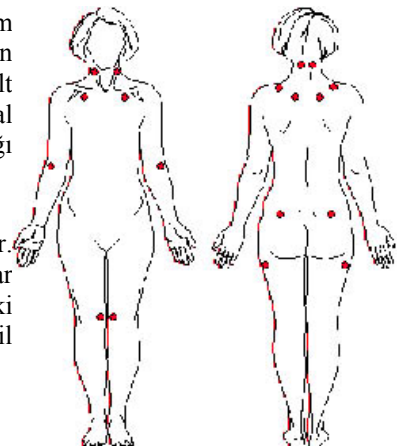
Bazı hastalar yumuşak dokularda şişlik hissi tanımlarlar. Bu, sıklıkla eklem bölgelerinde lokalizedir ve hastaların kendilerine "artrit" tanısı koymalarına neden olur (1,2,4).

Duyarlı noktalar

FM tanısında önemli yeri olan duyarlı noktalar (DN), sıklıkla kas spazmları ya da nodüllerle birlikte. Duyarlı noktalar boyun, omuz, üst göğüs ve bel bölgesinde kümelenirler (3). Multipl duyarlı noktaların varlığı FM'nin temel fizik bulgusunu oluşturur (1).

ACR'nin sınıflandırma ölçütlerinde önerilen, bilateral 9 yerleşimde toplam 18 duyarlı nokta şunlardır : suboksipital kas insersiyonu, trapezius kasının üst orta noktası, supraspinatus kasının orjini, sternokleidomastoid kasın alt bölümü, ikinci kostokondral birleşke, lateral epikondilin 2 cm distali, gluteal bölgenin üst dış kadrani, büyük trokanterin üzeri, dizin medial yağ yastığı (9) (Şekil 1).

Ancak, genellikle öteki bazı bölgelerde de duyarlılık sık olarak saptanır. Infraspınatus, latissimus dorsinin üst parçası, levator skapulanın skapular insersiyonu, deltoidin humeral insersiyonu, elin ilk perde aralığındaki interossöz kaslar, tensor fasiya lata ve iliotibial trakt birleşkesi, soleus ve aşil



tendonu birleşkesi ve kalkaneusun medial yüzünde ayak fleksor kaslarının orijini (1).

Lokal duyarlı noktalar FM' nin en önemli fizik bulgusudur ve yumuşak doku romatizmaları içindeki öteki hastalıklardan ayırmayı sağlar. Her ne kadar literatürde zaman zaman “duyarlı nokta” ve “tetik nokta” adlarının birbirinin yerine kullanılsa da, FM' de tetik noktalar değil, sabit duyarlı noktalar vardır. Tetik noktalar, basıyla uyusukluk veya karıncalanma ve karakteristik yayılan ağrıya neden olan, lokalize bölgelerde kaslarda sertlik (gergin bant) ile karakterizedir. Duyarlı noktalar ise kas, ligaman, tendon veya periostal dokularda olabilir. Stimülasyon sonucunda ve yansıyan ağrıdan çok lokalize ağrıya yol açar. DN palpasyonundan önce, nötral bir bölge üzerine bası uygulanmalıdır. Duyarlı noktalar bilateral olarak başparmak veya ilk iki parmakla palpe edilmeli, palpasyonda doktorun başparmak tırnağını beyazlaştıracak kadar (4 kg/cm²) uniform basınç uygulanmalıdır. DN' larda normal kişilerde orta derecede duyarlılık vardır. FM'li hastalarda ise bu bölgelerin palpasyonu son derece ağrılıdır. FM' li hastaların çoğunda dolorimetrik incelemelerde duyarlı nokta eşiği 2 kg/cm² olarak bulunmuştur. Duyarlı nokta muayenesinde 5 dereceli skala kullanılmaktadır. 0.duyarlılık yok 1.duyarlılık var, geri çekmiyor 2.duyarlılık var ve geri çekiyor 3.duyarlılık var ve aşırı geri çekiyor 4.dokunulamyor (3,4).

1983' TE Campbell, duyarlı noktalar üzerinde ağrı toleransının azaldığını, kontrol noktalarında bu azalmanın olmadığını göstermiştir (10).

Öteki somatik yakınmalar :

Hastaların hemen hemen tümünde yorgunluk, kötü uyku (%60-90), egzersiz sonrası ağrısı vardır. Diğer somatik yakınmalar ise, kronik gerilim ve migren tipi baş ağrısı (%28-58), soğuk intoleransı, Raynaud benzeri semptomlar , sikka semptomları, açıklanamayan çürükler, sıvı retansiyonu, göğüs ağrısı, çene ağrısı, dispne, baş dönmesi, karın ağrısı, paresteziler, karpal tünel sendromu, depresyon (%20),, anksiyete, irritabl barsak sendromu, premenstrüel sendrom, kadın üretral sendrom, huzursuz bacak sendromu, fotosensitivite, deri raşı, deride reaktif hiperemi, mukozal ülserasyonlar (1,2,3,4). Bu semptomlara güçsüzlük, mitral valv prolapsusu, taşikardi, hipermobilitate sendromu, kognitif sorunlar (düşünme, konsantrasyon, bellek gibi), vertigo, tinnitus, tendinitis, bursitis, TME disfonksiyonu ve lupus gibi bulgular eşlik edebilir (2,3).

FM' lilerin % 9-38' inde Raynaud ve Raynaud benzeri tablo görülür. % 12' sinde gerçek Raynaud saptanmıştır. Gerçek Raynaud fenomeni FM'de sık değildir ve ACR çokmerkezli çalışmasında sadece %12 olguda saptanmıştır (9).

Psikolojik sorunlar

FM'li hastalarda psikolojik sorunların birlikteliği sıktır. Değişik derecelerde depresyon, anksiyete, panik ataklar en sık görülenlerdir. Hastaların %20'sinde major depresyon, yaklaşık %50'sinde depresyon öyküsü olup, psikolojik testler veya rating skalalarında yüksek depresyon skorları bildirilmiştir (1,6,11,12).

Yorgunluk ve uyku bozukluğu gibi FM semptomlarının çoğu, depresyon ve öteki psikiyatrik bozukluklarda da görülür. FM tedavisinde trisiklik antidepresan (TCA) ilaçların etkili olması, FM'nin depresyonla bağlantısını gösterebilir. Ancak, FM'de kullanılan doz, depresyonda kullanılan çok daha azdır ve tedaviye yanıt çok daha hızlı olduğundan, bu konu tartışmalıdır (12,13,14,15).

FM ve depresif bozukluk arasındaki neden- sonuç ilişkisi açık değildir. Hangisinin neden, hangisinin sonuç olduğu, yoksa ikisinin de nedeninin bir başka faktör olup olmadığı açık değildir (12). Ağrı şiddeti ve depresyon arasında ilişki bulunmamıştır. Bu, ağrının sadece depresyon ile açıklanamayacağını düşündürmektedir (16). Yunus' a göre (17) FM' nin temel özellikleri psikolojik durumdan bağımsızdır. Ancak, psikolojik faktörler ağrı şiddetini artırabilir. Bununla birlikte, psikolojik bozukluğu saptamak önemlidir. Çünkü bunun tedavi edilmemesi, ağrı tedavisine direk etki eder ve başarıyı etkiler (6).

TANI

1990' dan önce tanıda subjektif veriler kullanılırken, 2. Myofasiyal ağrı ve Fibromyalji Dünya Kongresi' nde kesin FM tanısı için Kopenhag Deklarasyonu yayınlanmıştır. 1990' da da, FM tanısı için gerekli, halen kullanılmakta olan kriterler ortaya konulmuştur (3).

FM en iyi olarak geniş bir zaman diliminde konabilen bir tanıdır; özel bir tedavisi yoktur ve bu nedenle de tanı için acele etmek gereksizdir (18)

Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) 1990' a göre FM tanısı için (9) :

1. En az 3 aydır süren yaygın ağrı [belin alt ve üstünde, vücudun sağ ve sol yanında ağrıyla, aksiyal dağılımlı (servikal omurga, anterior göğüs, torakal omurga veya alt bel) ağrı] öyküsü gerekir.
2. 18 spesifik duyarlı noktadan 11' inde, yaklaşık 4 kg'lık palpasyonla (başparmak tırnağında beyazlaşmaya yetecek kadar bası) duyarlılık olmalıdır.

ACR çokmerkezli komitesinin tanımladığı kriterlerin 293 FM'li hasta, 265 öteki ağrılı hastalık (sözgelimi romatoid artrit, bel ağrısı)'lı hastada duyarlılığı % 88.4, özgüllüğü % 81.1 bulunmuştur (45).

Bu komite, hasta ve kontrol guruplarında duyarlı noktalara ek olarak çeşitli anatomik bölgelerdeki, bası stimulusuna yanıtları da değerlendirmiştir. Bu "kontrol noktaları" a) önkol dorsali 1/3 distal bölüm b) 3.metatars dorsali c) başparmak tırnağı' dır. Bu noktalarda, hastalarda kontrol deneklere göre anlamlı fazla duyarlılık vardır; ancak, kontrol noktalarındaki hasta ve kontrol deneklerin yanıtlarındaki farklılık, duyarlı nokta yanıtlarından daha az doğrudur. Kontrol noktalarında ağrı oluşturmak için gerekli bası düzeyi, duyarlı noktalarda ağrı ortaya çıkarmak için gerekenden daha fazladır (2). DN' da ağrıya yol açan bası 1.7 kg/cm² iken, kontrol noktalarda 4.8 kg/cm²'dir (21). ACR kriterleri, gerçekte yalnızca klasifikasyon için geliştirilmiş olmasına karşın, klinisyenlerin çoğu tarafından tanı amacıyla kullanılmaktadır (4). ACR kriterleri tek tek hastaların tanısı için değil, bu hastaların epidemiyolojik klasifikasyonu için kullanılır. Bu kriterler eksiktir ve revize edilmelidir. FM klasifikasyon kriterlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü, öteki romatizmal hastalıklardakilere benzerdir; ancak FM için tanısal kriterler değersizdir, çünkü tanıya götürecektir laboratuvar ya da patolojik "altın standart" yoktur (1,15).

Laboratuvar

Laboratuvar ve radyolojik incelemeler özgül değişiklik göstermez. Ancak ayırıcı tanıda eritrosit sedimentasyon hızı, tiroid hormonları, böbrek fonksiyon testleri, kas enzimleri, antinükleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF) yardımcı olabilir. Ancak bu testleri yorumlarken dikkatli olmalıdır. Szg, FM'li hastaların %10-23' ünde açıklanamayan ANA pozitifliği vardır. Radyografi, sintigrafi ve EMG çalışmaları, öykü ve fizik bakıyla başka bir hastalık düşünülüyorsa, genellikle gerekmez (3,6).

SEKONDER FM - AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda göz önüne alınması gereken başlıca hastalık gurupları şunlardır (4) (Tablo 2) .

İdiyopatik enflamatuvar kas hastalıkları	PM/DM
Enfeksiyöz miyozitler	Bakteriyel, viral, fungal, parazitik
İlaçlara bağlı miyopatik sendromlar	
Endokrinopatiler	Hipotiroidizm, hipertiroidizm
Kollagen vasküler hastalıklarla ilişkili miyozitler	
Polimyaljia romatika ve temporal arterit	
Okkült ve metastatik karsinomlar	
Nöromuskuler hastalıklar	Myastenia gravis, ALS, familial periodik paralizi, Guillain-Barré sendromu, D.mellitus, porfiri.

Klinisyen için en önemli zorluk FM'yi enflamatuvar veya metabolik myopatilerden ayırmaktır. Polimyaljia romatika ve metastatik karsinom yaşlılarda görülen en önemli durumlardır; oysa depresyon, postviral myalji ve multipl bölgede myofasiyal ağrı farklı yaş spektrumlarında görülebilir (4).

Myofasiyal ağrı sendromu, kronik yorgunluk sendromu, sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit, erken spondilartropati, multipl skleroz, depresyon, hipokondiazis, somatoform ağrı bozukluğu, simülasyon, irritabl barsak sendromu, siyatik, nöropati, interstisyel sistit, metabolik myopati, enflamatuvar myopati, metastatik karsinom, Alzheimer hst, Menieré hst, polimyaljia romatika en sık karşılaşılan durumlardır (1,3,6).

FM öteki romatizmal hastalıklarda sıklıkla görülür ve bazan ayırımında zorluk çekilebilir. Oral ülserasyonlar, artraljiler, subjektif eklem şişliği, fotosensitivite öyküsü ile ANA (+) olan FM'li bir hasta yanlış olarak "undiferansiye bağ dokusu hastalığı" veya "inkomplet" ya da "latent" lupus tanısı alabilir (2). RA ve FM' nin ikisinde de stresle semptomların açığa çıkışı arasında ilişki vardır. Sabah sertliği, artralji ve subjektif eklem şişliğiyle FM'liler yanlışlıkla erken RA sanılabilir. Bu arada SLE' de FM sıklığının % 22, RA' lilerde % 10-25 olduğu da unutulmamalıdır (1,6,19,20).

TEDAVİ

Sorunların hastadan hastaya farklılık göstermesi nedeniyle karmaşık bir spektrum vardır. Bu nedenle tüm hastalara etkili bir tedavi stratejisi yoktur (1).

FM'li hastalar sıklıkla polisemptomatik olduğundan, doktorun çok zamanının alabilir. Tedavide multidisipliner yaklaşım uygulanmalıdır. Bu ekipte sosyal uzman, uğraşı terapisti, uyku uzmanı, baş ağrısı uzmanı, masör, endokrinolojist, diyetisyen, psikolog ve fiziyatrist bulunmalı; bu takım 10-30 hastalık bir gurubu ayda birkaç kez görmelidir (1,5,15,21).

FM kronik ağrı ve bazı objektif klinik özelliklere neden olan idiopatik bir bozukluktur. Bu nedenle, bu tablonun tedavisindeki bilgilerin az olması sürpriz değildir. FM' deki temel patofizyolojik anormallikler ve altta yatan mekanizmalar bilinmediğinden, tedavi de hipotetik temellere dayanmaktadır. Son zamanlarda üzerinde durulan mekanizmalar, uyku bozukluğu, nörokimyasal değişiklikler, anormal ağrı algılaması, kas metabolizması ve kan akımındaki değişikliklerdir. Bu nedenle FM tedavisinde, uyku bozukluğunu düzeltme, ağrı reseptörlerini azaltma, kas kan akımını düzeltme amaçlanmaktadır (13).

FM' de yalnız uygulanacak tedaviyi belirlemek değil, tedavi sonuçlarını değerlendirmek de çok zordur. Objektif fizik bulgu yoktur. FM' de duyarlı nokta muayenesinde ve çeşitli semptomlarda VAS veya benzer yöntemler kullanılır. ESH gibi enflamasyonun laboratuvar göstergeleri, tipik olarak normaldir ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılamazlar. FM' li hastalarda radyolojik ve nükleer skan abnormaliteleri de yoktur (13).

FM'li hastaların 1/3'ünde randomize klinik çalışmalarda, medikal ve nonmedikal yöntemlerle anlamlı düzelme bildirilmiştir (4,5,15).

Medikal tedavi yöntemleri

Trisiklikler - Background

Kontrollü çalışmalarda, trisikliklerden amitriptilin veya siklobenzapirinin FM tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçlar santral ve periferik mekanizmalarla etkili olurlar. Bu etkiler, serotoninin 5HT_{1A}' e oksidatif metabolizmasını inhibe ederek beyinde serotonin veya öteki aminleri arttırmak, endogen opioidler, uykunun IV. fazına direk etki, SSS' nde motor aktivitenin ve dolayısıyla kas spazmının azaltılması, antikolinergik etkiler ve depresyonun düzeltilmesi yoluyla olur. Trisiklikler, özellikle siklobenzapirinin EMG' de kas spazmını azalttığı gösterilmiştir. İlginç olarak, bu etki iskelet kası üzerine direk olarak değil, daha çok beyin sapı yoluyla olur (12,13,14,15,22,23).

Cathey ve ark. (24) 81 FM'li hastaya 1 yıl süreyle çeşitli ilaçlar vermişlerdir. Bunların yaklaşık yarısında amitriptilin veya siklobenzapirinden birini kullanmışlar ve bu hastaların 1/3' ünde orta derecede veya belirgin iyileşme saptamışlar, bu trisiklik ilaçları analjeziklerden daha etkili bulmuşlardır.

Carette ve ark (22), FM' li randomize olarak üç gruba ayrılmış toplam 208 FM tanılı hastaya, amitriptilin, siklobenzapirin ya da plasebo vermişlerdir. 1.ayda amitriptilin ve siklobenzapirinin plaseboya göre anlamlı üstün olarak etkili olduğunu, birbirlerinden ise farkları olmadıklarını saptamışlardır. 6.ayda iki ilacın da etkili olduğu olgu yüzdesi artmış, ancak bu dönemde beklenmedik derecede plasebo yanıtı da ortaya çıkmış ve üç grup arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir.

Siklobenzapirin, kontrollü çalışmalarda ağrı, uyku ve duyarlılık üzerine plasebodan daha etkili bulunmuştur. Bennett ve ark (25) , FM' li randomize 120 hastaya 10-40 mg siklobenzapirin veya plasebo vermişler, ağrı, yorgunluk, uyku ve duyarlı nokta sayısında anlamlı düzelmeye saptamışlardır. Hastaların yaklaşık %20' sinde belirgin, %20' sinde orta derecede düzelmeye olmuş, ama %60' nda amitriptilinle elde edilenden büyük olmayan düzelmeye elde etmişlerdir.

Goldenberg ve ark (26), 6 haftalık çift kör bir çalışmada, randomize 62 hastaya gece 25 mg amitriptilin, günde 2 kez 500 mg naproksen, amitriptilin+naproksen veya plasebo vermiştir. Amitriptilin ağrı, uyku, yorgunluk, hasta ve hekim değerlendirmesi, duyarlı nokta skorunda anlamlı düzelmeye sağlarken, amitriptilin+naproksen kombinasyonu, amitriptilin' den hafifçe iyi, ama anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada plasebonun etkinliğinin az olduğu saptanmıştır. Amitriptiline yanıtla psikopatoloji varlığı veya uykuya dalma zorluğunun birlikteliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Yatmadan önce düşük doz trisiklikler FM tedavisinde etkilidir, genellikle iyi tolere edilirler, kontrollü çalışmalarda istatistiksel olarak yararlı oldukları gösterilmiştir. Bu yarar ilk 2-4 hafta boyunca daha belirgindir. Buna karşılık, bazı hastalarda uzun süre izlemde düzelmeye biraz artma saptanmıştır. 3 hastanın 3 yıllık izleminde % 60' ından fazlasında orta ve ağır derecede persistan semptomlar saptanmıştır. Sadece %20' sinde tam veya tama yakın iyilik vardır. Yalnız %5 hastada 3 yıl sonunda tüm semptomlarda remisyon görülmüştür. Bu hastaların %83' ü bir veya daha fazla medikasyon almışlardır (17).

FM' de SSS' nin önemli rol oynayabileceğinin ilk kanıtları uyku bozukluklarının muskuloskeletal ağrıya yolaçabileceğinin gösterilmesiyle ortaya konmuştur. Nonrestoratif uyku veya faz IV (nonREM)' de a dalgalarının FM' nin karakteristiği olduğunu ve abnormal biyogenik amin metabolizmasıyla ilişkili olduğunu öne sürülmüştür. Yatmadan önce 100 mg klorpromazin verilmesi, FM' li hastalardaki ağrı ve yorgunluk yanısıra yavaş dalgalı uykuyu da düzeltmektedir. Klorpromazin, triptofanla selektif olarak yarışmaktadır. Serotonin metabolizması, uyku ve ağrı algılamasında anahtar rol oynayabilir (13).

Hayvan çalışmaları, diyetle alınan serotoninin azalmasının ağrı yanıtında artmaya ve böylece beyin serotonin aktivitesinin artmasının ağrı duyarlılığında azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, serotonin depresyonu kronik ağrının devam etmesine neden olabilir ve serotoninergik antidepresanlar ağrıyı düzeltebilir. Uyku bozukluğu da, eğer benzer serotoninergik mekanizmalarla ilişkiliyse düzelebilir. Amitriptilin hayvanlarda REM uykuyu azaltır ve nonREM uykuyu artırır. Antidepresanlar, endojen opiatlara etkiyle ağrıyı düzeltebilir. BOS' ta endorfinleri organik ağırlı hastalarda düşük, psikojenik ağırlı hastalarda yüksek bulmuştur. FM' li hastalarda plazma endorfin düzeyi anormal bulunmamıştır, ancak BOS düzeyleri ölçülmemiştir (13,23).

Ağrıya duyarlılık ve uyku regülasyonunda santral serotonin aktivitesinin rolü olması nedeniyle, FM' de bu belirtilerin serotonin metabolizmasındaki bozukluktan kaynaklandığı görüşünden yola çıkılarak, serotonin gerilim inhibitörleri ile çeşitli araştırmalar yapılmış, ancak birbirinden farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Bu konudaki ilk raporlarda oldukça etkili oldukları belirtilmiştir (27,28). Ancak, Wolfe (29) fluoksetinin FM semptom ve bulgularının tedavisinde etkili olmadığını, olasılıkla deprese FM' li hastalarda etkili olabileceğini bildirmiştir. Goldenberg' e göre ise (30), amitriptilin ve fluoksetinin ikisinin de ağrı, global değişiklik, uyku bozukluğu üzerinde plasebodan daha etkilidir. İki ilacın kombinasyonu, tek tek kullanımlarından daha etkili bulunmuştur. Çapacı ve ark. (31), paroksetinin FM tedavisinde amitriptiline bir alternatif olabileceğini bildirmişlerdir.

Öteki Medikasyonlar

Etkinliği konusunda az sayıda kanıt olmasına karşın, antienflamatuvar ilaçlar FM' de yaygın olarak kullanılmaktadır. Kortikosteroidler ve nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların terapötik yararı yoktur (13,28). İlginç bir birleşim olan S-adenozil-methionin (SAMe), 17 FM' li hastada plasebodan daha etkili bulunmuştur. SAMe, beyinde bazı metilasyon reaksiyonları için bir metil donörüdür ve antidepresan özellikleri vardır. Osteoartrit tedavisinde de etkili olduğu bulunmuştur (13). Lokal anestezi enjeksiyonlarının da ağrı üzerine etkili olduğu belirtilmektedir (32).

Nonmedikal tedavi yöntemleri : (Tablo 3)

Tablo 3 : Nonmedikal tedavi yöntemleri	
Kardiyovasküler uyumun artırılması	ROM egzersizleri
EMG-Biofeedback	Laser terapi
TENS	Masaj
İnterferansiyel akım stimülasyonu	Relaksasyon terapi
Elektroakupunktur	Hipnoz
Duyarlı noktalara lokal enjeksiyon	Bilişsel davranış tedavisi
Postizometrik relaksasyon	Grup terapi

1)Eğitim ve destek

FM tedavisinde hastanın eğitimi önemli bir yer tutmaktadır. Birçok klinisyen, tedavide semptomatik modalitelerin önemi konusunda hasta ve ailesini bilgilendirirken, hasta eğitimine yeterli önemi vermemektedir. Hastalığın doğası ve gidişi açıklanmalı ve güven verilmelidir. Hastalar egzersiz, postür, rekreasyon, iş planı, stresin önemi, yakınmaları arttıran ve azaltan faktörler konusunda bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir (2,4,6,13,33).

FM semptomlarını arttıran ve azaltan çeşitli faktörler vardır (2,6,23) (Tablo 4)

Tablo 4 : MODÜLE EDEN FAKTÖRLER	
Arttıran faktörler	Azaltan faktörler
Soğuk veya nemli hava	Sıcak, kuru hava
Barometrik basınç değişiklikleri	Sıcak duş veya banyo
Nonrestoratif uyku	Dinlendirici uyku
Fiziksel / Mental yorgunluk	Orta derecede aktivite
Aşırı fiziksel aktivite	Germe egzersizleri ve masaj
Anksiyete / Stres	

Hastalar sıklıkla semptomlarının iklim değişikliklerinden etkilendiğini belirtirler. Bazıları yüksek, bazıları düşük ısıya duyarlıdır. Barometrik basınç değişikliklerinin semptomları kötüleştirdiği bildirilmiştir (2).

İklim değişikliklerinin ağırlı semptomların şiddetini arttırdığı rapor edilmiştir. Pozitif veya negatif iyonların fizyolojik ve psikolojik çeşitli etkileri vardır. Negatif iyonlar serotonine nöronal yanıtı arttırmakta, pozitif iyonlar azaltmaktadır (23).

2)Psişe : ı)Bilişsel davranış tedavisi ıı) Grup tedavisi (13,21)

3) Uyku : Uyku bozukluğunu tedavi etmeden FM tedavisi genellikle dirençlidir (6).

- Uyku dikkatle incelenmeli,
- uyku bozukluğunun tedavi edilebilir bir nedeni olup olmadığı araştırılmalı
- uyku apneli hastalarda genellikle sürekli pozitif basınçlı solunum veya cerrahi gereklidir.
- huzursuz bacak sendromlu veya nokturnal myoklonuslu hastalar, levodopa/karbidopa (10-100 mg, akşam) veya klonazepam (0.5-1 mg, gece)' dan büyük yarar görürler.
- FM'li hastaların çoğu, uykuya yardımcı olan düşük doz TCA ilaçlardan yararlanır. Bu ilaçları antikolinergik ya da antihistaminik yan etkilerinden dolayı tolere edemeyen hastalarda benzodiazepinlere benzer ilaçlar (alprazolam, zaldipem, zopidone gibi) yararlı olabilir.

FM'li hastaların çoğunda fizyolojik uyku abnormalitesi kanıtları yoktur. Alfa-delta uykusu yalnızca %25' inde görülür, ayrıca diğer birçok durumda da karşımıza çıkabilir.bu nedenle, uyku hijyeni üzerinde durmak daha

pratik bir yaklaşımdır. Hastaların yatmadan önce çukulata, soda, kahve, çay, gibi kafeinli gıdalardan, stimülan ilaçlardan kaçınmaları gerekir. Yatak odası, ilgiyi çekecek şeylerden arıtılmalı, yatak odasına TV konmamalıdır. Uykunun düzelmesiyle FM'li hastaların semptomları sıklıkla düzelmektedir (4).

4)Ağrı :

FM' de daha etkili tedavi için, ağrı ve yorgunluğun nedenini öğrenmek gerekli olabilir. Ağrı siklusunun kırılması, hastaları daha fonksiyonel kılmak için önemlidir. FM'li hastaların çoğu NSAİİ'lerden yararlanmaz. Prednizon da etkisizdir. Narkotik analjezikler yararlı olabilir, ancak tedbirli ve özel durumlarda sınırlı bir süre için kullanılmalıdır. Tramadol, spinal kord ağrı nöronları düzeyinde noradrenalin geri alınımını önleyerek etkili olan bir ilaçtır; ancak FM'de kullanımı değerlendirilmelidir. Sıcak, masaj, akupunktur, pasif germe gibi fiziksel modaliteler kısa süreli palyatif düzelmeye sağlarlar. Major odağı bölgesel olan hastalarda %1'lik prokain veya lidokain enjeksiyonları kullanılabilir. Fluori-methane spray ve germe teknikleri uygulanabilir (13,32).

5)Egzersiz : FM'li hastalarda egzersizin önemi sıklıkla gözardı edilmektedir. FM'li hastalar egzersize uygundur. Ancak, kas-iskelet ağrısı ve şiddetli yorgunluk, hastaların kondisyonunu azaltır. Bu nedenle egzersizlerin ağırlığı ve sıklığı uygun tutulmalıdır. Tüm hastalara fleksibilite, germe, nazik güçlendirme ve aerobik kondisyon egzersizleri ev programı şeklinde verilmelidir. Özellikle aerobik egzersizler ağrı persepsiyonu, duyu durumu ve disabilite üzerine etkilidir (1,15,33,34).

SONUÇ-PROGNOZ

FM alevlenmeler ve gerilemelerle, kronik bir gidişe sahiptir (10). Uzun süreli ileri dönük takipte semptomlar yıllarca persisitane kalır. Tanı sırasında hastalardaki semptomlar, ortalama 5 yıldan beri vardır (3, 16). Bu özelliğiyle, önemli bir iş gücü kaybı olarak karşımıza çıkmaktadır (15).

FM sıklıkla hastanın yaşam kalitesini ciddi olarak etkiler. Kas-iskelet ağrısı ve yorgunluk, motor performansı azaltır. Sabah işe başlamada zorlanırlar ve gün içinde fazladan dinlenme sürelerine gereksinim duyarlar (1).

FM kronik ağrıya ve yorgunluğa neden olur; ama, dejenerasyon ya da deformasyona yol açan bir hastalık değildir; ayrıca, ölüme neden olduğu da hiç bildirilmemiştir (18).

KAYNAKLAR

1. Bennett RM : The fibromyalgia syndrome. Textbook of Rheumatology. 5th edition (Eds. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB)' da. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997:511-519.
2. Bradley LA, Alarcon GS : Fibromyalgia. Arthritis and Allied Conditions. 13th edition (Ed. Koopman WJ)' da. Williams & Wilkins, Baltimore. 1996 : 1619-40.
3. Krsnich-Shriwise S : Fibromyalgia syndrome : An overview. Phys Ther 1997; 77 (1) : 68-75
4. McCain GA : A cost effective approach to the diagnosis and treatment of fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am 1996; 22(2) : 323-349.
5. Wilke WS : Treatment of rezistant fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am 1995; 21(1) : 247-260.
6. Hench PK : Evaluation and diferential diagnosis of fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am 1989; 15(1) : 19-29.
7. Russell IJ, Viprao GA, Morgan WW, et al : Is there a metabolic basis for the fibrositis syndrome ? AM J Med 1986; 81(3A) : 50-54.
8. Moldofsky H : Sleep and fibrositis syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1989; 15(1) : 91-103.
9. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al : The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Arth Rheum 1990; 33(2) : 160-172.
10. Bohr TW : Fibromyalgia syndrome and myofascial pain syndrome. Neurologic Clinics 1995; 13(2) : 365 -384.
11. Hudson JI, Goldenberg DL, Hope HG, et al : Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. Am J Med 1992; 93 : 363-367.
12. Hudson JI, Pope HG : The relationship between fibromyalgia and major depressive disorder. Rheum Ris Clin North Am 1996; 22(2) : 285-303.
13. Goldenberg DL : Treatment of fibromyalgia syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1989; 15(1): 61-71.

14. Goldenberg DL : Psychiatric and psychologic aspects of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15(1): 105-114.
15. Goldenberg DL : What is the future of fibromyalgia ? *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(2) : 393-406.
16. Çeliker R, Kutsal YG, Uysal FG, ve ark : Fibromyalji sendromunda psikolojik faktörlerin değerlendirilmesi. *Romatol Tıp Rehab* 1994; 5(3) : 194-199.
17. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, et al : Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1991; 34(1) : 15-21.
18. Goldenberg DL : Fibromyalgia syndrome. *JAMA* 1987; 257 : 2782-2787.
19. Middleton GD, McFarlin JE, Lipsky PE : The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37(8) : 1181-1188.
20. Urrows S, Affleck G, Tennen H, et al : Unique clinical and psychological correlates of fibromyalgia tender points and joint tenderness in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(10) : 1513-1520.
21. Bennett RM : Multidisciplinary group programs to treat fibromyalgia patients. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(2) : 351-367.
22. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, et al : Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine and placebo in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994 37(1) : 1583-1592.
23. Russell IJ : Neurohormonal aspects of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15(1) : 149-168.
24. Cathey MA, Wolfe F, Kleinheksel SM, et al : Socioeconomic impact of fibrositis. *Am j Med* 1986; 81 : 78-84.
25. Bennett RM, Gatter RA, Campbell SM, et al : A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. *Arthritis Rheum* 1988, 31(12) : 1535-1542.
26. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H : A randomized controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986; 1371-1377..
27. Finestone DH, Ober SK : Fluoxetine and fibromyalgia. *JAMA* 264(22) : 2869-70, 1990.
28. Geller GA : Treatment of fibrositis with fluoxetine hydrochloride. *Am J Med* 1989; 87 : 894-895.
29. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ : A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1994; 23 : 255-259.
30. Goldenberg DL, Mayskiy M, Mossey C, et al : A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arth Rheum* 1996; 39(11) :1852-1859.
31. Çapacı K, Hepgüler S : Fibromyalji sendromunun tedavisinde amitriptilin ve paroksetinin karşılaştırılması. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1998; 4(1) : 27-32.
32. Hong CZ, Hsueh TC : Difference in pain relief after trigger point injections in myofascial pain patient with and without fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77 : 1161-1166.
33. Buckelew SP : Fibromyalgia : a rehabilitation approach. *Am J Phys Med Rehabil* 1989; 68(1) : 37-42.
34. Nichols DS, Glenn TM : Effects of aerobic exercise on pain perception, affect and level of disability in individuals with fibromyalgia. *Phys Ther* 1994; 74(4) : 327-332.