

Fibromiyaljiye Etiyopatogenez Etiopathogenesis in Fibromyalgia

Ali GÜR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Özet

Fibromiyalji (FM); 3 aydan uzun süren yaygın kas iskelet sistemi ağrısı ile karakterize non-artiküler bir romatizmal hastalıktır. Geçmişte yapılan araştırmalar, FM'li hastalarda sık bir şekilde strese yanıt sisteminde bir bozulma olduğunu göstermiştir. Ayrıca, bu bozulmuş stres cevap sisteminin FM patogenezinde önemli olabileceğinin ipuçları ortaya konulmuştur. Bununla birlikte FM'nin biyofizyolojisi tam aydınlatılamamış ve tedavi ampirik yöntemlerden ileri geçememiştir. FM ve yaygın ağrının patofizyolojisi ile ilişkili çok sayıda hipotez ileri sürülmüştür. FM'deki ağrı, tutukluk ve depresyon; inflamatuvar yanıt sistem aktivasyonunun bazı bulguları ile ilişkili olabilir. Fibromiyaljinin patofizyolojik sınırlarının aydınlatılması daha etkin tedavi protokollerinin keşfine zemin hazırlayacaktır. Bu derlemede fibromiyaljinin patofizyolojisinde yeni gelişmeler ve ağrı mekanizmaları ele alınacaktır. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2008; 54 Özel Sayı 1: 4-11*

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji, etiopatogenez, santral mekanizmalar, periferik mekanizmalar, immun mediatörler

Summary

Fibromyalgia (FM) is a form of non-articular rheumatism characterized by long term (>3 months) and widespread musculoskeletal pain. Research performed in the past decade has shown that patients with FM frequently have dysfunction of the stress response system. Furthermore, emerging clues propose that such dysfunction may be important in the pathogenesis of the syndrome. The biophysiology of FM, however, has remained elusive and the treatment remains mainly empirical. There are numerous hypotheses about the pathophysiology of chronic widespread pain and FM. Pain, stiffness and depression in FM could be associated with some signs of inflammatory response system activation. Illumination of the pathophysiologic secrets of FM will sign the most effective treatment regims. This article reviews pain mechanisms and new developments in pathophysiology of fibromyalgia. *Turk J Phys Med Rehab 2008; 54 Suppl 1: 4-11*

Key Words: Fibromyalgia, etiopathogenesis, central mechanisms, peripheral mechanisms, immun mediators

Giriş

Fibromiyalji (FM); yaygın kas ağrıları, yorgunluk, bitkinlik ve uyku bozukluğu ile seyreden hassas noktaların tanıda önemli yer aldığı kronik bir ağrı sendromudur. Toplumun %2-2,5 kadarında görülür. Hastalık kadınlarda çok daha sık görülür. Çoğunlukla orta yaşlarda görülmekle birlikte çocukluk döneminde ve ileri yaşlarda da görülebilir. Etiyolojisinde önemli gelişmeler kaydedilmekle birlikte etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular, fibromiyalji hastalarının hissettikleri yaygın ve kronik ağrının gelişiminde, anormal periferik ve santral ağrı mekanizmalarının veya her ikisinin genetik faktörlerle birlikte rol oynadığına işaret etmektedir. Biz burada öncelikle etiopatogenezde yeni gelişmeler üzerinde duracak ve ağrı modellerini gözden geçireceğiz.

Periferik Mekanizmalar

Çok sayıda araştırmacı FM'deki ağrının nedenini izah etmek için bu hastaların kas dokularındaki olası anormallikleri araştırmışlardır. Hem hastalar hem de araştırmacılar FM'nin ağrısını müsküler kaynaklı olarak tanımlama eğilimindedirler. Bu yüzden kas çalışmalarına büyük önem verilmiş ve hala çalışmalar devam etmektedir. Pek çok çalışmada kasların ultrastrüktürel yapısı ve fonksiyonlarında bozulma olduğu ileri sürülmüştür. Bengtsson ve ark. (1) FM'li hastaların trapezius kasındaki hassas bölgede ATP ve fosfokreatin düzeyinde azalma ile birlikte kırmızı fibrillerde yırtılmalar olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum, devamlı mikrotravmaya bağlı bir sekeli yansıtabilir ve bu hastalarda görülen egzersiz sonrası ağrı ve diğer ağrılı durumlara katkıda bulunabilir. Uzun süreli kas ger-

giniği ve iskemini FM'deki ağrılı semptomları izah edebileceğini ileri süren araştırmacılar da vardır. Bu araştırmacılar, FM'li hastaların trapezius ve brakioradialis kaslarında düşük oksijenizasyon varlığını göstermişlerdir. Benzer şekilde Bennett ve ark. (2) egzersiz esnasında kontrol grubuna oranla FM'li hastaların kaslarında düşük kan akımının olduğunu göstermişlerdir. Bu pozitif bulgulara rağmen FM'li hastalarda kas gerilme düzeyleri ile ağrı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca FM'li ve sağlıklı kontrollerin kas biyopsilerinin elektron mikroskopik değerlendirmelerinde belirgin bir farklılık gözlenmemiştir. İmmünohistokimyasal ve moleküler biyolojik metodların kullanıldığı bir başka kas dokusu çalışmasında FM'li hastalar ve kontroller arasında substans P ve serotonin gibi nörokimyasal maddelerde hiçbir fark saptanamamıştır.

Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi ile yapılan çalışmalarda başlangıçta FM'li hastalarda azalmış iş kapasitesi görülmesine rağmen; kasın çalışma ve dinlenmesine biyokimyasal yanıtların normal olduğu bulunmuştur. Ancak daha sonra yapılan bir başka çalışmada FM'li hastaların kuadriseps kaslarında kontrollere göre istirahat ve egzersiz sırasında fosforilasyon potansiyeli ve total oksidatif kapasite düşük bulunmuştur. Ayrıca FM'li hastaların bu kaslarında fosfokreatin ve ATP düzeyleri de düşük bulunmuştur (3). Ancak bu bulgular FM'li hastalara spesifik değildir (4). Bu bulgular FM ile ilgili yorgunluk ve güçsüzlükte rolü olabilecek kas dokusundaki metabolik bozukluklara ilişkin ilk güçlü kanıtı oluşturmaktadır. Ancak manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları kas ve ATP anomaliyi görüşünü desteklememektedir (5,6).

Jacobsen ve Danneskiold Samsøe (7) ise çalışmalarında FM'de dinamik müsküler enduransta ve buna bağlı olarak da günlük fiziksel aktivitede azalma saptamışlar ve kas çalışma kapasitesindeki bu azalmanın hem santral, hem de periferik kaynaklı olabileceğini bildirmişlerdir. FM'li hastalarda maksimal istemli kas gücünde azalma olduğu ve bu gücün FM'nin seyri ağırlaştığı oranda azaldığı bildirilmiştir (8,9).

FM'de yüzeyel EMG çalışmalarında Svebak ve ark. (9) bir farklılık saptamazken; Elert ve ark. (10) kontraksiyonlar arasında kontrollerden daha yüksek seviyede elektromiyografik kas gerilimi saptamışlardır.

FM'de ağrının periferik kaynaklı olduğunu gösteren kaslara ilişkin özellikler ve bulgular özetle şunlardır (11):

1. Hastaların ağrılı bölgeyi göstermesi
2. Egzersizden tipik olarak 24 saat sonra ağrı artma
3. Epidural blokla ağrı azalma
4. Karakteristik hassas noktaların bulunması
5. Yüksek enerjili fosfat düzeylerinde fokal azalmalar
6. Tetik nokta enjeksiyonu sonrası bölgesel ağrı azalma
7. Duyarlı nokta bölgelerinde kas oksijenizasyonunun fokal olarak bozulması
8. Duyarlı nokta bölgelerinde iğne EMG aktivitesinde artma

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

Nosiseptör sistem anormallikleri

FM'de, nosisepsiyonun santral ve periferik bozuklukları tanımlanmış ve bu bozuklukların FM'li hastalardaki artmış ağrı deneyimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Deri ve kaslardaki nosiseptör

sistemler henüz bilinmeyen mekanizmalarla FM semptomlarının oluşumu için değişikliklere zemin hazırlar ve bu değişiklikler kas veya diğer yumuşak doku yaralanmalarından sonra ağrı oluşturan maddelerin salınmasından kaynaklanabilir. Bu ağrı mediatörleri, *transient potential channel*, *vanilloid subfamily member 1* (TRPV1), *acid sensing ion channel* (ASIC) reseptörleri ve purinoreseptörleri (P2X3) gibi önemli nosiseptör sistemleri sensitize edebilir. Bunları takiben doku enflamasyon mediatörleri ve sinir büyüme faktörleri bu reseptörleri uyarabilir ve ağrı sensitivitesindeki temel değişikliklere sebep olabilir (12).

Nosiseptör aktivasyon inflamatuvar sitokinler, prostaglandinler, bradikinin ve serotonin gibi ağrı oluşturan substansları kapsayabilir. Ayrıca değişmiş periferik ağrı mekanizmalarına ilaveten FM'li hastaların çoğu santral sensitizasyon ve sekonder hiperaleji gibi anormal santral ağrı mekanizmaları bulgularını da gösterir. Bu ilişkili ağrı mekanizmaları, artmış ağrı sensitivitesinin sürdürülmesi için daima tonik nosiseptif inputlara gereksinim duyarlar. Yapılan kas enjeksiyonları ile periferik nosiseptif inputların azalmasına bağlı olarak FM ağrısının iyileşmesi bu teoriyi desteklemektedir (12).

Santral Mekanizmalar

FM'li hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda, net olarak kas patolojileri gösterilemediğinden ve çalışmalar arasında uyumsuzluklar bulunduğu son yıllarda daha ziyade çalışmalar santral sinir sistemi anormallikleri üzerine yoğunlaşmıştır (13).

Uyku Bozuklukları

FM'li hastaların EEG'lerinde uyku sırasında anormal paternlerin olduğu ilk defa Moldofsky ve ark. (14) tarafından gösterilmiştir. Bu anormal patern alfa EEG non-REM (non rapid eye movement) anomali olarak isimlendirilir ve rölatif olarak hızlı alfa dalgalarının daha yavaş olan delta dalgaları üzerine süperpoze olması ile karakterizedir. Non-REM de denilen ve saniyede 1-2 dalgalık bir seri alfa dalgaları akımıyla bölündüğü gösterilmiştir. Aynı araştırmacılar daha sonra yaptıkları çalışmalarda uyku bozukluğu oluşturulan sağlıklı bireylerde de aynı EEG bulgusunu göstermişler ve bu kişilerde artmış hassasiyet olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu yazarlar EEG'de saptadıkları alfa-EEG non-REM uyku bozukluğu paterninin FM hastalarına özgü olduğunu ve izleme için kriter olabileceğini savunmuşlardır (15). Ancak bu EEG bulgularının FM'ye spesifik olmadığını ve depresyon ve diğer kronik ağrı sendromlarında da ortaya çıkabileceğini bildiren çalışmalar çoğunluktadır (16).

FM'li hastaların büyük bir kısmı uyuyamamaktan, sık sık uyanmaktan veya dinlendirmeyen uykudan şikayet ederler (17). FM'li hastalarda özellikle dinlendirici uykunun olmayışı artmış ağrı ve yorgunluk şiddeti ile ilişki göstermektedir. FM'li hastalarda uyanma sıklığı ve indeksinde artış saptanmış ve bu bozukluk apne veya hipopne şeklindeki respiratuvar anomali ile bağlantılı bulunmuştur (18).

Özetle, yavaş dalga uyku bozukluğunun, FM semptomlarının ortaya çıkması için gerekli olmadığı; FM semptomlarının gelişimine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir. FM patogenezinde yavaş dalga uyku bozukluğunun gerçek rolü ne olursa olsun yapılan çalışmalarda uyku bozukluğunun çeşitli klinik bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca uyku bozukluğunun sadece tek bir endojen bozukluğa mı bağlı, yoksa anksiyete, depresyon veya FM'nin gece ağrısına sekonder olarak mı geliştiği, yani uyku bozukluğunun mu FM'yi oluşturduğu, yoksa FM'nin mi uyku bozukluğu oluşturduğu kesin olarak bilinmemektedir.

Nöropeptid ve Nörohormonal Bozukluklar

Çeşitli çalışmaların sonuçları, hipotalamo-pituitar-adrenal (HPA) aksın fonksiyon bozukluğu ile karakterize nöroendokrin bozuklukların FM patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. FM'li hastalarda HPA aksını araştırılan çalışmalarda diüurnal paternde düzleşme ile birlikte yüksek kortizol düzeyleri bulunmuş ve bu yüksek kortizol düzeylerinin deksametazon uygulaması ile baskılanmadığı bildirilmiştir.

Yapılan bir çalışmada, FM'li hastalarda 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük iken, akşam toplanan total ve serbest kortizol düzeylerinin ise FM'li hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, kortikotrop salgılayıcı hormon (CRH) stimülasyonuna kortizol cevabının FM'li hastalarda kontrol grubuna oranla azaldığı gösterilmiş, bazal üriner ve akşam plazma serbest kortizol düzeylerindeki farklılığın bozulmuş HPA aks fonksiyonunu, CRH'ya düşük kortizol yanıtının ise adrenal cevap azlığını gösterdiği belirtilmiştir (19).

Yaptığımız iki çalışmada, FM'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük kortizol düzeyleri bulunmuş ve bu kortizol düşüklüğünün depresyon skoru yüksek olan hastalarda daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (20,21). Ayrıca çalışmamızda FM'li hastalarda, yorgunluğu ve uyku düzensizliği olanlarla kontroller karşılaştırıldığında, kortizol düzeyinin anlamlı düşük olduğu ve kortizol düzeyi ile hassas nokta sayısı arasında negatif bir ilişki bulunduğu tespit edilmiştir (21).

Bennett ve ark. (22) FM'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla dolaşımdaki somatomedin C seviyelerini daha düşük bulmuşlardır. Kronik olarak düşük somatomedin C düzeylerine bağlı olarak büyüme hormonu (BH) salınımı persistan olarak bozulmakta ve bunun sonucu olarak da HPA aks cevabı bozulmakta veya adrenal cevap yetersizliği gelişmektedir. BH salınımındaki azalma aynı zamanda hastalarda kas mikrotravmasına ve/veya mikrotravmanın normal süreçte iyileşmesinin bozulmasına yol açabilir.

Bu araştırmalar arasında serotonin ve substans P düzeylerinin belirlenmesi de uzun süre gündeme gelmiştir. Russell ve ark. (23) FM'li hastalarda düşük serum serotonin düzeyleri ile birlikte serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asitin (5-HIAA) beyin omurilik sıvısında sağlıklı kontrollere oranla düşük olduğunu göstermişlerdir. Vaeroy ve ark. (24) FM'li hastaların beyin omurilik sıvısında substans P düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu ilk olarak göstermişlerdir. Daha sonra bunlardan bağımsız olarak Russell ve ark. benzer sonuçları bulmuşlardır (23). Serotonin ve substans P çalışmaları FM'li hastalardaki klinik semptomların anlaşılmasına ve bu hastalardaki düşük ağrı eşiğinin izahına yardımcı olabilir. Serotonin, derin uyku ve ağrı algılanmasından sorumlu bir kimyasal mediatördür ve sensoriyel uyarılarla substans P düzeyindeki değişimleri düzenler. Substans P ağrıya özgül olmayıp, davranışsal aktivasyonla ilgilidir ve immünolojik fonksiyonları düzenler. Bu nedenle plazma serotonin ve BOS'da 5-HIAA düzeylerinin düşük olması bu hastalarda görülen uyku bozukluğuna katkıda bulunabilir (25). Bununla birlikte BOS'da yüksek substans P düzeyleri ile FM'li hastalardaki ağrı algılanması veya ağrı eşiği seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bu nedenle nöroendokrin anomalilerin bu hastalardaki anormal ağrı algılanmasından tek başına sorumlu olmadığı düşünülmektedir. FM'de periferde serum serotonin düzeyinde azalma bildirilirken, trombositlerdeki serotonin geri alım reseptörlerinde sayıca artma saptanmıştır (26). Yapılan kontrollü çalışmalarda serotoninergik ilaçlar FM'de etkili bulunmuştur (27). Trisiklik antidepressanların

etkinliklerinin tam bilinmemekle birlikte analjezik ve uykuyu düzeltici etkilerinin serotonin geri alımını bloke etmelerine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (28,29).

FM'nin çoğunlukla kadınlarda görülmesi nedeniyle, son zamanlarda FM ile seks hormonları arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır. Yapılan çalışmalarda, östrojen ile substans P ve serotonin arasında bir ilişkinin var olduğu ve bu iki nörotransmitterin beyinde östrojen tarafından modüle edildiği gösterilmiştir (30,31). Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, iskelet kası miyoblastlarında östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (32). Buradan hareketle FM'li hastalarla sağlıklı kontroller arasında gonadal hormonların serum düzeyleri araştırılmış ancak anlamlı farklılık bulunmamıştır (20,21,33,34). Bu konu üzerine yapılan çalışmalar halen güncelliğini korumakta ve yapılan çalışmaların etiopatogenezini aydınlatmada önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Prolaktinin gece sekresyonu, BH gibi kısmen uykuya bağımlı olduğu için FM'de potansiyel olarak önemli olabileceği düşünülmüştür. Günlük 24 saatlik siklusa büyüme hormonu sekresyonunda en büyük artış uykunun başlaması birlikte ya da hemen önce olmaktadır. En fazla miktarda prolaktin de uyku sırasında salgılanmaktadır. Uykusuz kalan kişilerde serum BH yanı sıra prolaktin konsantrasyonlarında da azalma görülür (35). Yapılan araştırmalarda FM'de kan prolaktin düzeylerinde de artma saptanmış ve hiperprolaktinemik kadınlarda kontrol noktalarındaki hassasiyet eşiği de anlamlı derecede düşük bulunmuştur (36).

FM'li hastalarda tanımlanan bu bozukluklara ek olarak hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı ve BH aksının da bozulduğu bildirilmiştir (37). Bu hastalarda tirotropin salgılayıcı hormona (TRH) yanıt olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve tiroid hormonlarının sekresyonunun beklenenden az artması, TRH'ya hipofizer yanıtın küntleştiğini göstermektedir. BH, REM uykusunun 4. evresi sırasında maksimal olarak salınmakta ve düşük BH konsantrasyonları FM'de kötü uyku kalitesiyle korele görünmektedir.

Bazı çalışmalarda triptofan aminoasidi üzerinde de durulmuş (38). Triptofan serotonin prekürsörü olup kan-beyin bariyerini geçebilmektedir. Serum triptofan düzeyleri FM'li hastalarda kontrollere göre düşük bulunmuştur (39). Bu nedenle FM tedavisinde triptofan denenmiş ancak semptomlardan sadece uykuda düzelme olmuş, kas ağrıları ise artmıştır (40). Serum triptofan düzeyi ve sabah tutukluğu arasında ters bir ilişki saptanmıştır (38).

Ayrıca bir çalışmada, FM'li hastalarda plazma melatonin gece düzeyleri kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (41). Melatonin seviyelerinin artmış oluşu stres nedeni hipotalamik bozukluklara artmış duyarlılığın bir göstergesi olabilir. Melatonin, beyin ile çevredeki aydınlık-karanlık siklusu arasında bir aracı olarak aktivite göstererek sirkadian ritimlerin senkronizasyonu ile ilişkilidir.

Nöropeptid düzeyleri ilgili yapılan çalışmaların sonuçları, FM'de ağrı modülasyon fonksiyonlarının bozulmuş olduğunu düşündürmektedir. FM'li hastaların BOS'larında dynorphin A ve kalitonin gen ilişkili peptid düzeylerinin artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu nöropeptidlerin ve substans P'nin düzeylerindeki artış doku hasarından sonra gözlenen santral sinir sistemi (SSS) fonksiyonlarındaki değişikliklerle uyumludur. Bu ortamda gelişen bir seri olay allodiniye yol açar ve hafif dokunma ya da hafif ısı gibi daha önceden zararsız stimuluslar ağrılı olarak algılanmaya başlar. Yaralanmış doku bölgesinde sıklıkla stimulusa duyarlı olan yeni akson dallanmaları gelişir. Bu hasara uğramış sinirlerin ve dorsal boynuz hücrelerinin spontan ateşlenmesi, SSS'ye nöronal barajı arttırır ve ağrı algılanmasına katkıda bulunur. Benzer şekilde yaralanma sonrası spinal dorsal nöronlar aynı zamanda artmış eksitabilite de gösterirler. Bu nöronların periferik reseptif alanla-

rının genişlemesi mekanik, termal ve kimyasal stimuluslara daha fazla cevap vermeleri ile kendini gösterir. Santral sensitizasyon olarak isimlendirilen bu süreç nöronal inputta artışa yol açar. Bu sürecin gelişmesine nöronların N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) reseptörlerinin eksitator aminoasitler vasıtasıyla aktivasyonu aracılık eder ve dinorfin, substans P, kalsitonin gen ilişkili peptid gibi nöropeptidler katkıda bulunur.

FM'li hastalarda periferik ya da spinal dorsal boynuz nöronlarında fonksiyonel değişikliklere ilişkin direk bir kanıt olmamakla birlikte zararlı stimulusa karşı davranış cevabına ilişkin çeşitli laboratuvar çalışmaları, FM'li hastaların yukarıda tanımladığımız nöronal değişikliklere uygun olarak anormal ağrı duyarlılığı gösterdiğini ortaya koymuştur (42).

FM ile ilgili diğer peptid grubu endorfinlerdir ve ağrı duyumunu vücudun birçok bölgesinde modüle ederler. FM bir ağrı algılama bozukluğu olup bu bozukluğun nedeni ağrı modülasyon sistemindeki nonspesifik değişikliklerdir (43). Endorfin hipotezinin varlığı Moldofsky ve ark.'nın zorlu egzersize bağlı olarak endorfin sisteminin aktive olduğu bilinen maraton koşucularında, uykuda oluşturdukları bozukluklarla FM oluşturmamaları veya Mc Cain'in kardiyovasküler egzersiz yapan kişilerde ağrı, hassas nokta skorları ve psikolojik sıkıntıda azalma olduğunu göstermesi gibi dolaylı yollarla belirlenmiştir (38,44). Ancak bu görüşü kabul etmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (39,45).

Santral Sinir Sisteminin Fonksiyonel Aktivitesi

FM'li hastaların ağrıyı algılaması ile ilişkili olarak nöropeptid düzeylerindeki değişikliklerin yanı sıra beyin yapılarının fonksiyonel aktivitesinde bozukluklar olabileceği bildirilmiştir. Bu yüzden son yıllarda santral sinir sistemi yapılarının araştırmalarına ilgi her geçen gün artmaktadır (46-52). Bu yapılardan en çok talamus ve kaudat nükleus ilgi çekmiştir. Talamus, ağrı algılanmasında ve integrasyonunda önemli bir role sahip olduğu gibi HPA aksını regüle eden uyarılara da talamustan orijin almaktadır. Kaudat nükleusun ağrı regülasyonundaki rolü hakkında fazla bilgi olmamakla birlikte yapılan bir çalışmada metastatik kanser ağrısı olan hastalarda kaudat nükleusa elektrik stimülasyonu yapılmasını takiben 30 dakika ile 18 saat arasında değişen analjezik etki oluşturduğu gösterilmiştir.

Yapılan çalışmaların bir kısmında FM ve diğer kronik ağrılı sendromlarda talamusta azalmış kan akımı tespit edilirken (46-49) akut ağrılı durumlarda talamusta artmış kan akımı bildirilmiştir (50).

Mountz ve ark. (48) tarafından yapılan ilk çalışmada istirahat durumundaki bölgesel serebral kan akımını ölçmek için SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) kullanılmış ve hastalarda kontrollere göre talamus ve kaudat nükleusta bölgesel serebral kan akım miktarının belirgin düzeyde azaldığı tespit edilmiş ve bu bulgunun FM'li hastalardaki düşük ağrı eşiği ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. Bölgesel serebral kan akımına ilişkin semikantitatif ölçümler spesifik beyin yapılarındaki sinaptik aktivite düzeylerini yansıtmaktadır.

Kwiatk ve ark. (51) yaptıkları çalışmalarında sağ hemitalamus ve inferior pontin tegmentumda azalmış kan akımı bulurken; sol hemitalamus ve her iki kaudat nükleusta fark bulamamışlardır.

Bizim yapmış olduğumuz yeni bir SPECT çalışmasında, 19 FM'li hasta ve 20 sağlıklı kontrol alındı. FM'li hastalarda kontrollere göre kaudat nükleusta artmış kan akımı bulunurken; sağ superior parietal, gyrus rectalis ve pons'da azalmış kan akımı bulundu. Hamilton Depresyon Skalasına göre depresyon skoru 16'dan yukarı olanlarda, 16'nın altında olanlara göre pons kan akımı anlamlı olarak daha düşüktü. Sağ superior parietal kan akımı ile sabah tutukluğu ve uyku

bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. Yani sağ superior parietalde kan akımı azalırken uyku düzensizliği artıyordu (52).

FM'li hastalarda aferent stimulusların nörosensoryal işleminde de değişiklik olduğunun kanıtları davranışsal ve psikofizyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Gibson ve ark. (53) FM'li hastalarda düşük ağrı eşiği ve termal uyarılara yüksek amplitüdü serebral evok potansiyel cevabını gözlemişlerdir. Böylece rölatif olarak düşük eşik olmasına rağmen ağrı eşiği düzeylerinde kontrole oranla daha büyük nöral aktivite olduğu bildirilmiştir. Yani FM'li hastaların sağlıklı bireylerden beyindeki fonksiyonel aktivite ve uyarı sonrası oluşan nörosensoryal işlemlerde bozuklukla farklılık gösterdiği belirtilmektedir.

Otonomik Disfonksiyon

FM'de otonom sinir sisteminin etkilendiğini düşündüren çeşitli bulgular vardır. Bu hastalarda kontrollere karşılaştırıldığında çeşitli otonomik fonksiyon testlerinin belirgin olarak bozulduğu tespit edilmiştir. Otonom sinir sistemini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda, FM'li hastaları akustik stimülasyon ya da soğuk basınç testine azalmış sempatetik sinir sistemi cevabı gösterdiği görülmüştür (42).

FM'de görülen otonomik disfonksiyon bu hastalığın multisistem bulgularını teorik olarak açıklayabilir. Nokturnal sempatik hiperaktivite, bu hastalarda karakteristik uyku bölünmesine neden olabilir. Yorgunluk, strese sempatik cevapta bozulmayla açıklanabilir. Adrenerjik aktivite artışı anksiyete, sıkka semptomları, reynoud benzeri fenomen yanı sıra irritabl barsağa neden olabilir. FM'nin asıl bulgusu olan yaygın ağrı da sempatik disfonksiyonla açıklanabilir. Sempatik sinir sistemi bozukluğunun kronik ağrı ve alodiniye yol açabileceği bilinmektedir. Sempatik hiperaktivite yanı sıra katekolaminler, primer afferent nosiseptörlerin bilinen aktivatörleridir (42).

Kontrollü yapılan bir çalışmada stellar ganglion blokajı ve bölgesel sempatik blokaj ile hassas nokta sayısının ve ağrının azaldığı gözlenmiştir (54). Kas hipoksisini düzelterek etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak sempatektomi santral nedene bağlı refleks sempatik distrofinin ağrısını iyileştirdiği için ağrıyı rahatlatma mekanizması santral da olabilir (55). FM'deki subjektif şişlik hissi de kesin olmamakla birlikte otonomik disfonksiyonla açıklanabilir. Bu semptom, paresteziye olduğu gibi ağrının kendisinden de kaynaklanıyor olabilir.

Posttravmatik Stres, Psikososyal Bozukluk ve Fiziksel Travma

Yapılan çalışmalarda spesifik bir patofizyoloji ve laboratuvar bulgusunun tespit edilememesi bazı araştırmacılar, hastalığın psikolojik orijinli olduğu yönünde bir kanaat gelişmesine neden olmuştur. Uzun yıllardır, FM ile psikojenik ağrılar, psikonevrozlar ve kişilik bozuklukları arasında sıkı ilişki olduğuna inanılmıştır (56). Psikolojik sendromlar ve FM arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmalar mevcuttur. FM'li hastalarda, major affektif hastalıkların familial prevalansının yüksek olması karakteristik bir bulgudur. Buradan yola çıkarak FM'nin major affektif hastalığın bir formu olabileceği veya bu psikiyatrik hastalığın bazı kimselerde FM gelişmesine predispozan faktör olabileceği ileri sürülmüştür. Bazı araştırmacılara göre FM, irritabl kolon, panik bozukluk, major affektif bozukluk aynı patofizyolojiyi paylaşan farklı klinik tablolarıdır. Buna karşılık, bu hastalardaki yüksek psikolojik sıkıntının onlardaki fiziksel semptomlar ve çevresel stresle ilişkili olduğunu ile ri süren çalışmalar da vardır.

FM'li hastalar yaşamları boyunca yüksek düzeylerde psikolojik stres ve çeşitli psikiyatrik bozukluklar göstermeye eğilimlidirler. Bu hastalardaki anormal ağrı algılaması ve FM'nin diğer semptomları sadece psikiyatrik hastalığa bağlanamaz. Bununla birlikte psikiyatrik hastalık ve psikolojik stresin ağrı şiddetini algılamasını arttırabileceği ve FM'li hastaları tedavi için doktora başvurmayı motive edeceği kabul edilmektedir.

Premorbid psikiyatrik durumlar, FM gelişmesi için yatkınlık oluşturmaktadır. Depresyon bulguları gösteren FM'li hastalarda diğer kronik ağrılı durumlarda olduğu gibi şiddetli kronik ağrıya da içeren somatik semptomlar daha sık görülmektedir. Ancak depresyonlu ve depresyonsuz FM'li hastalar karşılaştırıldığında hassas nokta sayısı ve psikolojik bozuklukların şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (57,58).

Payne ve ark. (59) FM'li ve RA'lı iki hasta grubunu MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) ile karşılaştırmışlar ve FM'li hastalarda acelecilik, hipokondriasis, histeri, psikopatik sapmalar, psikastenisi, şizofreni ve manik patolojileri anlamlı oranda yüksek saptamışlardır. Ancak kronik ağrısı olanlarda bu testin güvenilir olmadığı, organik ve psikolojik ağrı ayırımında kullanılamayacağı konusunda görüşler vardır (60). Bu yüzden FM'li hastalarda kronik ağrılı hastalar olduğundan bu tür çalışmalarda sonuçlar dikkatli değerlendirilmelidir.

Yapılan bir başka çalışmada, FM'lilerin yalnız %30'unda psikolojik bozukluk saptanmış, %70'i normal olarak bulunmuştur (60). Bu durum, psikolojik etiopatogenezini gözardı etmemekle birlikte, FM ile psikolojik bozukluklar arasındaki ilişkiye kuşkuyla bakmamıza yol açan bir sonuçtur.

FM semptomlarının başlaması sıklıkla bazı tetikleyici faktörlerle birlikte göstermektedir (61). Stres kaynakları olarak tanımlanabilen fiziksel travma, infeksiyonlar, emosyonel sıkıntılar, endokrin bozukluklar, immünite aktivasyonu ve otoimmün hastalıkların bazı dönemleri bu tetikleyici faktörler arasında sayılabilir (62-64).

Yapılan kesitsel çalışmalarda çocukluk döneminde seksüel şiddete maruz kalan bireylerin kalmayanlara göre daha fazla oranda kronik ağrı semptomları gösterdiği tespit edilmiştir (65). Seksüel şiddet, FM'nin oluşması için direkt bir sebep olarak kabul edilememesine rağmen semptomların şiddet ve sayısı ile iyi bir korelasyon göstermektedir (66). Yapılan çalışmalarda FM bulguları gösteren bireyler sağlıklı bireylerle kıyaslandığında çocukluk döneminde aşırı travmatik strese maruz kalma oranının belirgin düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (67,68).

FM'li hastaların %50'sinden fazlasında posttravmatik stres bozukluğu olduğu bulunmuştur (58,69). Sendrom belirgin bir travmatik olaydan sonra oluşur ve davranışsal, duygusal, fonksiyonel ve psikolojik semptomlarla karakterizedir. Posttravmatik stres bozukluğu olan hastalarda ağrı ve somatik şikayetlerin belirgin derecede arttığı görülmüştür (70). Bu yüzden posttravmatik stres bozukluğu olan bireylerde FM görülme oranının artması şartıcı değildir ve ağrı şiddetinde artma, daha fazla distres ve daha fazla fonksiyonel sakatlık ile birlikte (71). Ancak posttravmatik stres bozukluğunun FM'nin sebebi mi, yoksa sonucu mu olduğu açık değildir (72).

Son yıllarda travma ve kazaların FM sıklığını arttırdığına dair çalışmalar gündeme gelmeye başlamıştır. FM'li hastaların %14-23'ünde semptomların fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası başladığını bildiren çalışmalar mevcuttur (63,73). Buradan yola çıkarak fiziksel travmanın C liflerinde substans P seviyelerinde değişime ve santral orijinli ağrıya neden olabileceği veya dolaylı olarak hareketlilik ve sakatlık sonucu FM semptomlarının başlayabileceği belirtilmiştir (74,75). Yetişkin bireylerde alt

ekstremitte kırıkları, ayak bileği travmaları ve boyun bölgesi yaralanmalarından sonraki 1 yıl içinde FM gelişme riski 10 kat artmış olarak bulunmuştur (76,77). Ayrıca yaralanma sonrası gelişen uyku bozuklukları (79) lokal yaralanma yerinde bölgesel ağrının oluşması (79) ve FM'de yoğun santral sinir sistemi nöroplastisitenin son kanıtları (80) bu düşüncüyü desteklemektedir. Ancak bütün bu değerlendirmeler ışığında travmanın FM'de başlatıcı bir neden olup olmadığını anlayabilmek için prospektif ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (81).

Whiplash sendromu yalnızca servikal bölgeyi ilgilendiren bir patoloji olmasına rağmen hastaların yaklaşık %22'sinde yagın ağrı ve FM gelişmektedir (82-84). İnsomnia, yorgunluk ve depresyonun whiplash sendromlu hastalarda alt ekstremitte yaralanmalarına oranla 2-3 kat daha fazla görülmesi ve ağrı şiddeti ile iyi bir korelasyon göstermesi whiplash sendromlu hastalarda FM gelişimi açısından dikkatli olmamız gerektiğini düşündürmektedir (85). Whiplash sendromlu hastalarda otonomik disfonksiyona bağlı olarak FM gelişiyor olabilir.

Hipermobilite kadınlarda daha sıktır ve FM ile güçlü bir birliktelik göstermektedir (86). Ayrıca hipermobilite de kronik ağrılı ve FM'li yetişkinlerde oldukça sık görülmektedir (87). Yapılan çalışmalarda fibromyaljili hastalarda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında %28 gibi yüksek bir oranda eklem hipermobilite sendromu tespit edilmiştir. Ancak eklem hipermobilitesi olan hastalarda FM sıklığı henüz çalışılmamıştır. Bu bilgiler ışığında eklem hipermobilite sendromlu hastalarda, kronik ağrının ve FM semptomlarının önemli bir sebebi olarak tekrarlayıcı mikrotravmaların muhtemel bir rolü olabileceği akılda tutulmalıdır.

FM ayırıcı tanısında miyofasiyal ağrı sendromu önemli bir yer tutmaktadır. Ancak miyofasiyal ağrı sendromunun FM ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini ve FM'li hastalarda %68 oranında myofasiyal ağrıya bağlı tetik noktalar bulunduğunu (88) düşünecek olursak; FM'li hastalarda miyofasiyal ağrı sendromunda olduğu gibi lokal kas anormalliklerinin, kronik ağrıya rol oynayabileceğinin önemli bir kanıtı olabilir.

Sonuç olarak, kesin kanıtlar FM patogenezinde multipl stres tetikleyicilerinin önemli bir role sahip olduklarını göstermektedir.

İmmünolojik Bozukluklar ve Sitokinlerin Rolü

Son yıllarda FM'nin immün sistem regülasyon bozukluğuna bağlı olarak gelişebileceği yönünde fikirler ileri sürülmektedir (89,90). FM'li hastaların yaklaşık %50'si şikayetlerinin grip benzeri ateşli bir hastalıktan sonra ani olarak başladığını ifade etmektedirler (91). Ayrıca koksaki, parvo ve HIV virüsü enfeksiyonlarından sonra da FM vakaları bildirilmiştir (75,92-94). Lyme hastalığı geçiren bazı vakalarda FM tanısı konduğu ve bu hastalardan çoğunun uygun antibiyotik tedavisine rağmen şikayetlerinin geçmediği bildirilmiştir (95). Bu nedenle FM'de aktif enfeksiyonun doğrudan etkisinden ziyade enfeksiyonun immün veya inflamatuvar bir süreci tetikleyebileceği veya daha büyük olasılıkla enfeksiyonların davranışları engelleyici, inaktivite ve stresi tetikleyici bir mekanizma olduğu bildirilmiştir (73).

Araştırmacılar, FM ile ilgili olabilecek immünolojik bozuklukları belirlemek için çeşitli çalışmalar yapmışlardır. Caro ve ark. (96) tarafından yapılan bir çalışmada FM'li hastaların %76'sında dermo-epidermal bileşkede IgG depositlerinin varlığından bahsedilmiş ancak bu bulgunun güvenilir olmadığı daha sonra yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur.

Antinükleer antikor prevalansı çalışmaları da çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Yunus ve ark. (97) çalışmalarında ANA pozitifliği FM'li hastalarda sağlıklı kontrol grubundan farklılık göstermemiş ancak subjektif ağrı kuruluğu FM'li hastalarda daha yaygın

olarak saptanmıştır. Bir diğer araştırmada ise FM'li hastalarda saptanan ANA pozitifliği veya titrasyonu ile klinik bulgular arasında bağlantı saptanamamıştır (98). Bu hastalarda doğal öldürücü hücre aktivitesini düşük olduğu bildirilmiştir. Bundan başka T hücre aktivasyon belirteçlerinde azalma ve aktive T hücreleri tarafından salınan interlökin düzeylerinde değişiklik olduğu da bildirilmiştir. Bu değişiklikler doğal öldürücü ve T hücre aktivasyonunun, serotonin seviyeleri ile olan ilişkisine bağlı olabilir.

Sitokinler, son yirmi yıldır multidisipliner araştırmaların odağında yer almaktadır. Bu güne kadar sitokinlerin santral sinir sisteminin fonksiyonlarını nasıl modüle ettiği ve FM patogenezinde sitokinlerin rolünün olup olmadığı sorularına cevap aranmış ve can alıcı bir konu olarak güncelliğini korumaktadır. IL-1 beta, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin doğrudan santral ve periferik nöropatik ağrının oluşumuna katkıda buldukları gösterilmiştir (51,99-101). Bu proinflatuar sitokinler psikolojik, davranışsal ve hormonal değişiklikler gibi ağrıyı da oluşturan ve arttıran santral sinir sistemine sinyal oluştururlar. Bu değişimler sıklıkla "hastalık cevabı" olarak adlandırılır ve FM'li hastaların semptomlarına benzer bulgulardır (102). Proinflatuar sitokinler beyin ve spinal korda glialar tarafından salınırlar ve güçlü bir ağrı oluşturucu etkileri vardır (103).

FM'li 81 hasta ve 32 yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş sağlıklı kontrol üzerinde yaptığımız çalışmada, serum IL-2r ve IL-8 düzeylerini hasta grubunda belirgin olarak yüksek bulduk ve IL-8 düzeyleri ağrı şiddeti arasında da pozitif bir korelasyon tespit ettik (99). Bir başka çalışmamızda da 19 FM'li hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubunda bölgesel beyin kan akımı ve sitokin düzeylerini araştırdık ve serum IL-2r ile IL-8 düzeylerini FM'li hasta grubunda belirgin olarak daha yüksek bulduk (52). Ayrıca sol kaudat nükleus kan akımı ile serum IL-2r arasında anlamlı ilişki tespit ettik. Wallace ve ark. (100) da yaptıkları çalışmalarında IL-8 düzeylerini FM'li hastalarda yüksek tespit etmişlerdir. Wallace'nin basımda olan bir çalışmasında fibromyaljide sitokinlerin rolü üzerinde detaylı bir şekilde durulmuş ve gelecekte antisitokin tedavilerin FM tedavisinde yer alabileceği ileri sürülmüştür (104).

Özet olarak, yapılan çok sayıda araştırmalarda yeni etiyolojik sebepler üzerinde durulmakla beraber, bugün için FM ile ilgili spesifik immünolojik bir bozukluk veya enfeksiyöz bir tetikleyici faktör ilişkisini gösterecek yeterli delil mevcut değildir.

Fibromiyalji Etiyopatogenetik Modeller

Daha önce yapılan bazı çalışmalar esas alınarak FM etiopatogenezini hakkında teorik modeller ortaya atılmıştır. Şu an için Yunus, Bennett ve Weigent tarafından öne sürülen 3 temel teori bulunmaktadır.

Yunus, santral ve periferik bazı faktörlerin kompleks interaksyonunun, yüksek düzeyde ağrı ve yorgunluk ile karakterize fibromyaljiden sorumlu olduğunu ileri sürmüştür. Yunus'a göre genetik yatkınlığı olan şahısların viral enfeksiyon veya diğer streslere maruz kalmaları sonucu HPA aksında bozukluk gibi nörohormonal disfonksiyona neden olduğu ve bu durum, spinal veya supraspinal seviyelerde serotonin gibi inhibitör transmitterlerde fonksiyonel azalma ve substans P gibi eksitator transmitterlerde ise yüksek aktivite ile karakterize aberan santral ağrı mekanizmasına yol açabilir. Düşük serotonin ve yüksek substans P düzeyleri bu hastalardaki düşük ağrı eşliğini izah edebilir. Bu bozulmuş santral ağrı mekanizmasının bir diğer boyutu santral sensitizasyon fenomenidir.

Yunus'un modelinde başka periferik ve santral faktörlerden FM'li hastalardaki ağrı ve diğer semptomlara katkıda bulunabile-

ceği bildirilmiştir. Santral faktörler, alfa EEG non-REM uyku bozukluğunu ve psikolojik stresi kapsar. Periferik faktörler, sempatetik aşırı aktivite, mekanik stres ya da travma, fiziksel dekonduzyon ve kas mikrotravmasını içerebilir. Ancak Yunus kendi modelinde santral faktörlerin daha önemli olduğunu vurgulamaktadır (105).

Bennett de geliştirdiği modelde FM semptomlarının santral ve periferik faktörler arasındaki kompleks etkileşimden kaynaklandığını ileri sürmektedir. Bu modele göre FM'deki ağrı alışılmadık bir şekilde düşük düzeydeki fiziksel eforla ortaya çıkan kas mikrotravmasıyla başlar ve normal olarak iyileşme görülmez. Bu kas mikrotravması genetik yatkınlığın yanı sıra BH sekresyonunun bozulmasına, bozulmuş HPA aks fonksiyonuna, alfa EEG non-REM uyku bozukluğuna ya da bölgesel bir ağrı sendromuna bağlı olabilir.

Bennett aynı zamanda bir feedback ilişkiden de söz etmektedir. Burada non-REM anomalisi ile ilişkili yorgunluk ve kas ağrıları fiziksel inaktivite ve kondisyon bozukluğuna yol açmakta ve bu durumda kas mikrotravmasını arttırmaktadır. Bu modelde de serotonin ve substans P düzeylerindeki anomalilerin ağrı algılanmasını arttırdığı tanımlanmıştır (106). Bennett son zamanlarda FM'deki anormal ağrı duyarlılığının gelişiminde santral desensitizasyon ve diğer santral sinir sistemi bozukluklarının önemini de vurgulamaktadır.

Weigent ve ark.'nın oluşturduğu bir grup, FM'deki ağrı duyarlılığının etiopatogenezini için hem Yunus, hem de Bennett'in unsurlarını içeren başka bir model geliştirmişlerdir. Bu modelde, FM ağrısında talamus ve kaudat nükleus gibi beyin yapılarının anormal fonksiyonu dahil, santral faktörlerin rolü üzerinde durulmaktadır. Anormal ağrı sensitivitesinin gelişiminde kas iskelet sistemi ve santral sinir sistemindeki spesifik yapısal defektler yanı sıra HPA aksı dahil, nöroendokrin aksı da kapsayan genetik bir duyarlılık olduğu vurgulanmaktadır. Buna göre genetik yatkınlığı olan bireylerde fiziksel travma, enfeksiyon ve stres gibi bir veya daha fazla presipitan faktörün etkisiyle FM ortaya çıkmaktadır. Bu faktörlerden bir kısmının nöroendokrin fonksiyonu bozduğu veya substans P düzeylerinde artış ve serotonin düzeylerinde azalma yaptığı bilinmektedir. Benzer şekilde nosisepsiyon non-REM delta uykusunu ve HPA aks fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir.

Bu modelde, nöroendokrin fonksiyon ve nörotransmitter seviyelerindeki değişikliklerin talamus ve kaudat nükleustaki kan akımında azalma gibi anormal fonksiyonel beyin aktivitesine de yol açabileceğinden bahsedilmektedir (107).

Araştırmacılar bu etiopatogenetik modellerin geçerlilik ve pratikte uygulanabilirliklerini test etmeye başlamışlardır. Örneğin Bennett ve ark. (108) son zamanlarda kendi modellerinden yola çıkarak FM'li hastalara BH vermişler ve plaseboya oranla ağrı ve uyku düzeyinde belirgin düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Yine Weigent ve ark. (107) talamus ve kaudat nükleustaki kan akımının beyin omurilik sıvısındaki substans P düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Fibromyalji etiopatogenezinin ve ağrı mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi için yukarıda tanımlanan modellerin test ve modifiye edilmesine ve pratikte uygulanabilirliğine yönelik metodolojik açıdan eksiksiz ve kaliteli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia: light microscopic and histochemical findings. Scand J Rheumatol 1986;15:1-6.
2. Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RF, Porter J, et al. Aerobic fitness in patients with fibrositis: a controlled study of respiratory gas exchange and 133 xenon clearance from exercising muscle. Arthritis Rheum 1989;32:454-60.

3. Lindman R, Eriksson A, Thornell LE. Fiber type composition of the human female trapezius muscle: enzyme-histochemical characteristic. *Am J Anat* 1991;190:389-92.
4. Simms RW, Roy SH, Hrovat M, Anderson JJ, Skrinar G, LePoole SR, et al. Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum* 1994;36:794-800.
5. Soderlund K, Hultman E, Bengtsson A. Is reduced energy store or energy-production rate a cause for fibromyalgia *Scand J Rheumatol* 1992(Suppl);94:66.
6. Kravis MM, Munk PL, Mc Cain GE. MR imaging of muscle and tender points in fibromyalgia. *J Magn Reson Imaging* 1993;3:669-70.
7. Jacobsen S, Danneskiold Samsøe B. Dynamic muscular endurance in primary fibromyalgia compared with chronic myofascial pain syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;73:170-3.
8. Backman E, Bengtsson A, Bengtsson M. Skeletal muscle function in primary fibromyalgia: Effect of regional sympathetic blockade with guanethidine. *Acta Neurol Scand* 1988;77:187-91.
9. Svebak S, Anjia R, Karstad SI. Task-induced electromyographic activation in fibromyalgia subjects and controls. *Scand J Rheumatol* 1993;22:124-30.
10. Elert J, Dalhqvist SR, Alamy B, Eisemann B. Muscle endurance, muscle tension and personality traits in patients with muscle or joint pain: a pilot study *J Rheumatol* 1993;20:1550-6.
11. Bennett RM, The fibromyalgia syndrome. *Textbook of Rheumatology*. In: Kelley WN, Haris ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997. p. 511-9.
12. Staud R. Are tender point injections beneficial? The role of tonic nociception in fibromyalgia. *Curr Pharm Des* 2006;12:23-7.
13. Simms RW. Fibromyalgia is not a muscle disorder. *Am J Med Sci* 1998;315:346-50.
14. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbances in patients with 'fibrositis' syndrome and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975;37:341-51.
15. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neuroasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976;38:35-44.
16. MacFarlane JG, Shahal B, Mously C, Moldofsky H. Periodic K-alpha sleep EEG activity and periodic limb movements during sleep: comparisons of clinical features and sleep parameters. *Sleep* 1996;19:200-4.
17. Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *Am J Med Sci* 1998;315:367-76.
18. Jennum P, Drewes AM, Andreassen A, Nielsen KD. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. *J Rheumatol* 1993;20:156-9.
19. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeris KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic-pituitary adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994;37:1583-92.
20. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Coplan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young females with fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis* 1994;63:1504-6.
21. Gur A, Cevik R, Nas K, Coplan R, Sarac S. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depression on these hormones. *Arthritis Res Ther* 2004;6:232-8.
22. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burchardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome: a possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992;35:1113-6.
23. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37:1593-601.
24. Vaeroy H, Helle R, Forre Q, Kass E, Terenius L. Elevated CFS levels of substance P and high incidence of Reynold phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988;32:21-6.
25. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997;24:555-9.
26. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:104-9.
27. Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1986;29:655-9.
28. Goldenberg DL. Treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15:61-71.
29. Gur A, Karakoç M, Nas K, Cevik R, Sarac J, Ataoglu S. Effects of low power laser and low dose amitriptyline therapy on clinical symptoms and quality of life in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatol Int* 2002;22:188-93.
30. Bethea CL, Pecins-Thompson M, Schutzer WE, Gundlach C, Lu ZN. Ovarian steroids and serotonin neural function. *Mol Neurobiol* 1998;18:87-123.
31. Dufourny L, Warembourg M. Estrogen modulation of neuropeptides: somatostatin, neurotensin and substance P in the ventrolateral and arcuate nuclei of the female guinea pig. *Neurosci Res* 1999;33:223-8.
32. Kahlert S, Grohe C, Karas RH, Löbbert K, Neyses L, Vetter H. Effects of estrogen on skeletal myoblast growth. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;232:373-8.
33. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, Masterson L, Dawson EC, Spindler K, McClure LA, et al. Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 2000;27:1526-30.
34. Akkus S, Delibas N, Tamer MN. Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatology* 2000;39:1161-3.
35. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Riffle SC, Chapman D, Buchwald D, et al. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1672-8.
36. Buskila D, Fefer P, Harman-Boehm I, Press J, Neumann L, Lunenfeld E, et al. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *J Rheumatol* 1993;20:2112-5.
37. Bagge E, Bengtsson B, Carlsson E, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia. A preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol* 1998;25:145-8.
38. Moldofsky H, Warsh JJ. Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in nonarticular rheumatism (fibrositis syndrome). *Pain* 1978;5:65-71.
39. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC. Plasma tryptophan and other aminoacids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol* 1992;19:90-4.
40. Simms RW, Goldenberg DL, Felson DT, Mason JH. Tenderness in 75 anatomic sites. Distinguishing fibromyalgia patients from controls. *Arthritis Rheum* 1988;31:182.
41. Korszun A, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E, Brucksch C, Masterson L, Engleberg NC, et al. Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 1999;26:2675-80.
42. Akkoç Y. Fibromyalji Sendromunda etiyopatogenez, nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi. IV. RASD Geleneksel Sempozyumu Özet Kitabı, Elazığ, 2001.
43. Cantürk F. Fibromyalji ve diğer eklem dışı romatizmal hastalıklar. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, editors. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi; 2000:1654-81.
44. McGain GA, Bell DA, Mai FM, Halliday PD. A controlled study of the effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1988;31:1135-41.
45. Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Cerebrospinal fluid levels of beta-endorphin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol* 1988;15:1804-6.
46. Mountz JM, Bradley LA, Alarcón GS. Abnormal functional activity of the central nervous system in fibromyalgia syndrome. *Am J Med Sci* 1998; 315(6):385-96.
47. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995;38:926-38.
48. Bradley LA, Sotolongo A, Alberts KR, Alarcón GS, Mountz JM, Liu HG, et al. Abnormal cerebral blood flow in the caudate nucleus among fibromyalgia patients and non-patients is associated with insidious symptom onset. *J Musculoskel Pain* 1999;7:285-92.
49. San-Pedro EC, Mountz JM, Mountz JD, Liu HG, Katholi CR, Deutsch G. Familial painful restless legs syndrome correlates with pain dependent variation of blood flow to the caudate, thalamus, and anterior cingulate gyrus. *J Rheumatol* 1998;25:2270-5.
50. Iadarola MJ, Max MB, Berman KF, Byas-Smith MG, Coghill RC, Gracely RH, et al. Unilateral decrease in activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* 1995;63:55-64.
51. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000;43:2823-33.
52. Gür A, Karakoç M, Erdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac AJ. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:753-60.

53. Gibson SJ, Littlejohn GO, Gorman MM, Helme RD, Granges G. Altered heat pain threshold and cerebral-event related potentials following painful CO₂ laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 1994;58:185-93.
54. Bengtsson A, Bengtsson M. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain* 1988;33:161-7.
55. Schott GD. Mechanisms of causalgia and related clinical conditions. *Brain* 1986;109:717-38.
56. Reynolds MD. Clinical diagnosis of psychogenic rheumatism. *West J Med* 1978;128:285-90.
57. Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? *J Rheumatol* 2000;27:212-9.
58. Sherman JJ, Turk DC, Okifuji A. Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain* 2000;16:127-34.
59. Payne TC, Leavitt F, Garron DC. Fibrositis and psychological disturbance. *Arthritis Rheum* 1982;25:213-7.
60. Bennett RM. The fibromyalgia syndrome, myofascial pain and the chronic fatigue syndrome. Kelley WN, Haris ED, Rudy S, Sledge CB, editors. *Textbook of Rheumatology* (4th ed). Philadelphia: WB Saunders Co; 1993. p. 471-9.
61. Buskila D, Neumann L. The development of widespread pain after injuries. *J Musculoskeletal Pain* 2002;10:261-7.
62. Waylonis GW, Perkins RH. Post-traumatic fibromyalgia. A long-term follow-up. *Am J Phys Med Rehabil* 1994;73:403-12.
63. Greenfield S, Fitzcharles MA, Esdaile JM. Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1992;35:678-81.
64. Middleton GD, McFarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994;37:1181-8.
65. Finestone HM, Stenn P, Davies F, Stalker C, Fry R, Koumanis J. Chronic pain and health care utilization in women with a history of childhood sexual abuse. *Child Abuse Negl* 2000;24:547-56.
66. Staud R, Domingo M. Evidence for abnormal pain in fibromyalgia syndrome. *Pain Med* 2001;2:208-15.
67. Anderberg UM, Marteinsdottir I, Theorell T, von Knorring L. The impact of life events in female patients with fibromyalgia and in female healthy controls. *European Psychiatry* 2000;15:295-301.
68. Bailey BE, Freedendfeld RN, Kiser RS, Gatchel RJ. Life time physical and sexual abuse in chronic pain patients: psychosocial correlates and treatment outcomes. *Disabil Rehabil* 2003;25:331-42.
69. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:38-50.
70. Beckham JC, Crawford AL, Feldman ME, Kirby AC, Hertzberg MA, Davidson JR, et al. Chronic posttraumatic stress disorder and chronic pain in Vietnam combat veterans. *J Psychosom Res* 1997;43:379-89.
71. Amir M, Kaplan Z, Neumann L, Sharabani R, Shani N, Buskila D. Posttraumatic stress disorder, tenderness and fibromyalgia. *J Psychosom Res* 1997;42:607-13.
72. Staud R. Fibromyalgia pain: do we know the source? *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:157-63.
73. Goldenberg DL. Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum* 1993;36:1489-92.
74. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical experimental evidence. *Pain* 1993;52:259-85.
75. Gracely RH, Lynch SA, Bennett GJ. Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. *Pain* 1993;52:251-3.
76. Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis Rheum* 1997;40:446-52.
77. Kasch H, Bach FW, Stengaard-Pedersen K, Jensen TS. Development in pain and neurologic complaints after whiplash. A 1-year prospective study. *Neurology* 2003;60:743-9.
78. Berglund A, Alfredsson L, Jensen I, Cassidy JD, Nygren A. The association between exposure to a rear-end collision and future health complaints. *J Clin Epidemiol* 2001;54:851-6.
79. Arendt-Nielsen L, Svensson P. Referred muscle pain. Basic and clinical findings. *Clin J Pain* 2001;17:11-9.
80. Carli G. Neuroplasticity and clinical pain. *Prog Brain Res* 2000;129:325-30.
81. White KP, Harth M, Speechley M, Ostbye T. A general population study of fibromyalgia tender points in noninstitutionalized adults with chronic widespread pain. *J Rheumatol* 2000;27:2677-82.
82. Koelbaek Johansen M, Graven-Nielsen T, Schou Olesen A, Arendt-Nielsen L. Generalized muscular hyperalgesia in chronic whiplash syndrome. *Pain* 1999;83(2):229-34.
83. Elert J, Kendall SA, Larsson B, Månsson B, Gerdle B. Chronic pain and difficulty in relaxing postural muscles in patients with fibromyalgia and chronic whiplash associated disorders. *J Rheumatol* 2001;28:1361-8.
84. Buskila D, Neumann L. Musculoskeletal injury as a trigger for fibromyalgia/posttraumatic fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2:104-8.
85. Kasch H, Bach FW, Stengaard-Pedersen K, Jensen TS. Development in pain and neurologic complaints after whiplash. A 1-year prospective study. *Neurology* 2003; 60: 743-9.
86. Hudson N, Fitzcharles MA, Cohen M, Starr MR, Esdaile JM. The association of soft-tissue rheumatism and hypermobility. *Br J Rheumatol* 1998;37:382-6.
87. Gedalia A, Press J, Klein M, Buskila D. Joint hypermobility and fibromyalgia in school children. *Ann Rheum Dis* 1993;52:494-6.
88. Granges G, Littlejohn G. Prevalence of myofascial pain syndrome in fibromyalgia syndrome and regional pain syndrome. A comparative study. *J Musculoskel Pain* 1993;1:19-35.
89. Horven S, Stiles TC, Holst A, Moen T. HLA antigens in primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:1269-70.
90. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia. *Syndrome. J Rheumatol* 1990;19:1120-2.
91. Buchwald D, Goldenberg DL, Sullivan JL, Komaroff AL. The chronic, active Epstein Barr virus infection syndrome and primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1987;30:1132-6.
92. Berg AM, Naides SJ, Simms RW. Established fibromyalgia syndrome and parvovirus B 19 infection. *J Rheumatol* 1993;20:1941-3.
93. Leventhal LJ, Naides SJ, Freundlich B. Fibromyalgia and parvovirus infection. *Arthritis Rheum* 1991;34:1319-24.
94. Simms RW, Zerbini CA, Ferrante N, Anthony J, Felson DT, Craven DE. Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston City Hospital Clinical AIDS Team. *Am J Med* 1992;91:368-74.
95. Sigal LH. Persisting symptoms of Lyme disease-possible explanations and implications for treatment. *J Rheumatol* 1994;21:593-5.
96. Caro XJ, Wolfe F, Johnston WH, Smith AL. A controlled and blinded study of immunoreactant deposition at the dermal-epidermal junction of patients with primary fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1986;13:1086-92.
97. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JC. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *J Rheumatol* 1993;20:1557-60.
98. Bridges AJ. Fibromyalgia, antinuclear antibodies and clinical features of connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:696-7.
99. Gur A, Karakoc M, Nas K, Cevik R, Denli A, Sarac J, et al. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002;29:358-61.
100. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an etiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology* 2001;40:743-9.
101. Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S, Sprott H, et al. Detection of IL-1b, IL-6 and TNF-a in skin of fibromyalgia patients. *J Rheumatol* 2003;30:146-50.
102. Kelley KW, Bluth RM, Dantzer R, Zhou JH, Shen WH, Johnson RW, et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2003;17:112-8.
103. Hayley S, Merali Z, Anisman H. Stress and cytokine elicited neuroendocrine and neurotransmitter sensitization: implications for depressive illness. *Stress* 2003;6:19-32.
104. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia? *Curr Pharm Des* 2006;12:17-22.
105. Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. *J Rheumatol* 1992;19:846-50.
106. Bennett RM. Fibromyalgia and the facts. Sense or nonsense. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:45-59.
107. Weigent DA, Bradley LA, Blalock JE, Alarcon GS. Current concepts in the pathophysiology of abnormal pain perception in fibromyalgia. *Am J Med Sci* 1998;315:405-12.
108. Bennett RM, Walczyk J, Clark SR. A double blind, placebo-controlled study of growth hormone therapy in fibromyalgia. *Am J Med* 1998;104:227-31.