



**T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FİBROMYALJİ SENDROMU İLE
SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. ENES GÜL
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

SİVAS 2020



**T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FİBROMYALJİ SENDROMU İLE
SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. ENES GÜL
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**DR. ÖĞR. ÜYESİ BÜLENT YILDIZ
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

SİVAS 2020



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi
Senatosu'nun 20.11.2015 tarih ve 2015/ 11-04 sayılı kararı ile kabul edilerek
yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Hulusi EĞİLMEZ

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Bülent YILDIZ

Üye: Prof. Dr. Halil DÖNMEZ

Bu tez,tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

....../....../2020

Pof. Dr. İlhan ÇETİN
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Bülent YILDIZ'a,

Uzmanlık eğitimi süresince eğitimime katkıda bulunan başta Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hulusi EĞİLMEZ olmak üzere diğer çok değerli öğretim üyelerimize,

Tezimin istatistiksel analizinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Yalçın KARAGÖZ'e,

Bu süreçte birlikte çalıştığım Radyoloji asistan doktor arkadaşlarıma ve anabilim dalımızın tüm personeline,

Hayatımın her döneminde desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşime,

Hayat arkadaşım ve biricik eşim Sevde Nur'a,

Ve varlıkları ile umut olan kızlarım Zeynep Sare ve Hümanur'a

Çok teşekkür ederim.

ÖZET
Fibromyalji Sendromu ile Subklinik Ateroskleroz Arasındaki İlişkinin
Değerlendirilmesi, Dr. Enes GÜL, Radyoloji AD, Sivas, 2020

Fibromyalji Sendromu (FMS) yaygın vücut ağrısı, spesifik anatomik bölgelerde artmış hassasiyet ve yorgunluk, irritabl barsak sendromu, uyku bozukluğu gibi klinik durumların eşlik ettiği kronik bir kas-iskelet sistemi hastalığıdır. FMS osteoartritten sonra en sık gözlenen romatizmal hastalıktır. Kullanılan tanı kriterlerine göre prevalansı %2-8 arasında değişmektedir. FMS'nin etyolojisi bilinmemekte ve patofizyolojisi tam olarak açıklanamamaktadır.

Dünya genelindeki ölüm sebepleri arasında, koroner arter hastalığı ve iskemik serebrovasküler hastalıklar en önde gelen yerlerini korumaktadırlar. Bu iki hastalığın ortak etyopatogenezinde yer alan subklinik aterosklerozu tespit etmek önemlidir. Ateroskleroz, damar duvarının intima ve mediya tabakalarını tutan ilerleyici olan damar lümenini daraltan multifaktöriyel bir hastalıktır.

Gelecekteki vasküler olayların güçlü bir belirleyicisi olan karotis intima media kalınlığı (KİMK) erken dönem aterosklerozu saptamak için kullanılır. Fibromyalji sendromu ile ateroskleroz arasında ilişki olabileceği önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada Fibromyalji Sendromu ile subklinik ateroskleroz arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Bu çalışma FMS hastaları ile sağlıklı gönüllülerin karşılaştırıldığı tek merkezli prospektif bir çalışmadır. Ocak 2020 ve Nisan 2020 arasında, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde aterosklerotik risk faktörü olmayan 20 FMS hastası ve 20 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcıların ayrıntılı öykü ve laboratuvar sonuçları kaydedildi ve B-mod ultrasonografi ile karotis intima media kalınlıkları ölçüldü. Hasta grubu semptom sürelerine göre (≤ 5 yıl, > 5 yıl) ikiye ayrıldı. Semptom süresi 5 yıl ve altında olan grupta 9 hasta, 5 yıldan fazla olan grupta 11 hasta vardı.

Hasta ve kontrol grubunun yaş ve vücut kitle indeksi ile kreatinin dışındaki laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında istatistiki açıdan benzerdi. Kreatinin değeri farklı olmakla birlikte iki grupta da normal aralıktaydı. Sağ ana karotis arter intima media kalınlığı (RKİMK) ortalaması hasta grubunda $0,5 (\pm 0,07)$ mm, kontrol

grubunda 0,43 ($\pm 0,05$) mm; sol ana karotis arter intima media kalınlığı (LKİMK) ortalaması hasta grubunda 0,5 ($\pm 0,06$) mm, kontrol grubunda 0,43 ($\pm 0,05$) mm bulunmuş olup hasta grubunda anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca ortalama karotis intima media kalınlığı (OKİMK) hasta grubunda 0,52 ($\pm 0,05$) mm, kontrol grubunda 0,43 ($\pm 0,03$) olarak bulunmuş olup hasta grubunda anlamlı yüksektir. Hasta grubun subgrup analizinde yaş dışındaki temel karakteristik özellikler ve RKİMK-LKİMK-OKİMK değerleri her iki grupta benzerdi.

Çalışmamızda önceki çalışmaları destekler nitelikte Fibromyalji hastalarında KİMK'nın arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada farklı olarak hastalar semptom süresine göre karşılaştırılmış olup aralarında KİMK'ı açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Sonuçta FMS enflamatuvar bir hastalık olmamasına rağmen KİMK'da artışa neden olmaktadır ve endotel disfonksiyonuna neden olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Fibromyalji Sendromu, subklinik ateroskleroz, karotis intima media kalınlığı

ABSTRACT
Evaluation of the Relationship Between Fibromyalgia Syndrome and
Subclinical Atherosclerosis, Dr. Enes GÜL, Department of Radiology, Sivas,
2020

Fibromyalgia Syndrome (FMS) is a chronic condition causing pain, stiffness, and tenderness of the muscles, tendons, and joints. It is also characterized by restless sleep, tiredness, fatigue, anxiety, depression, and disturbances in bowel functions. FMS is the most common rheumatic disease after osteoarthritis. Its prevalence is between 2-8% according to the diagnostic criteria. The etiology of FMS is still unclear and its pathophysiology has not been fully explained yet.

Coronary artery disease and ischemic cerebrovascular diseases are the number one cause of death globally. It is important to identify subclinical atherosclerosis in the common etiopathogenesis of these two diseases. Atherosclerosis is the multifactorial inflammatory disease of the vasculature that affects large- and medium-sized arterial vessels. It is related to specifically the intima and media layers of the vascular wall.

The Carotid Intima Media Thickness (CIMT) is a valid marker of early atherosclerosis and thus, it has the potential to detect cardiovascular disease in its subclinical phase. In the literature there are studies about the relationship between fibromyalgia and atherosclerosis. In this study, the relationship between Fibromyalgia Syndrome and subclinical atherosclerosis were evaluated.

This study is a single-center prospective study comparing FMS patients with healthy volunteers. Between January 2020 and April 2020, 20 FMS patients and 20 volunteers who were not atherosclerotic risk factors were included in the study at Sivas Cumhuriyet University Hospital. Details of history and laboratory test results of all participants were recorded. The carotid intima media thicknesses were measured by B-mode ultrasonography. The patient group was divided into two according to the duration of the symptoms as ≤ 5 years and > 5 years. There were 9 patients in the group with a symptom duration of 5 years and less, and 11 patients in the group with more than 5 years.

When the age and body mass index and the laboratory values other than creatinine were compared in the patient and control groups, there were no statistically significant. Although the creatinine value was different, it was in the normal range in both groups. Mean right carotid artery intima media thickness (RCIMT) was $0.5 (\pm 0.07)$ mm in the patient group, $0.43 (\pm 0.05)$ mm in the control group; mean left carotid artery intima media thickness (LCIMT) was $0.5 (\pm 0.06)$ mm in the patient group, $0.43 (\pm 0.05)$ mm in the control group. It was significantly high in the patient group compared to control group. In addition, the mean carotid intima media thickness (MCIMT) was $0.52 (\pm 0.05)$ mm in the patient group and $0.43 (\pm 0.03)$ in the control group. It was also significantly high in the patient group compared to control. In the subgroup analysis of the patient group, the main characteristic features and the values of RCIMT-LCIMT-OCIMT were similar in both groups except for patients age.

Similar to previous studies, in our study, it has been shown that CIMT increases in patients with Fibromyalgia. On the other hand, according to the duration of the symptom, there were no significant difference between patients in terms of CIMT.

As a result, although FMS is not an inflammatory disease, it causes an increase in CIMT and endothelial dysfunction.

Keywords: Fibromyalgia Syndrome, subclinic atherosclerosis, carotid intima media thickness

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER VE OLGULAR DİZİNİ.....	xiii
TABLolar DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fibromyalji Sendromu.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Etyopatogenez	4
2.1.4.1. Genetik Faktörler	5
2.1.4.2. İmmünolojik Faktörler.....	5
2.1.4.3. Periferik Teoriler	5
2.1.4.4. Santral Teoriler	6
2.1.4.4.1. Merkezi Sinir Sistemi Biyokimyasındaki Değişiklikler	6
2.1.4.4.2. Nöroendokrin Disfonksiyon	7
2.1.4.4.3. Uyku Bozukluğu	7
2.1.4.4.4. Psikolojik Faktörler	8
2.1.5. Klinik Bulgular	8
2.1.6. Tanı	10
2.1.7. Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulgular	14
2.1.8. Ayırıcı Tanı	14
2.1.9. Tedavi.....	15
2.2. Ateroskleroz.....	15
2.2.1. Tanım	15
2.2.2. Risk Faktörleri.....	15
2.2.3. Fibromyalji Sendromu ve Ateroskleroz.....	18

2.2.4.	Subklinik Ateroskleroz.....	18
2.3.	Karotis Arter Anatomisi.....	19
2.4.	Aterosklerotik Karotis Arter Hastalığında Görüntüleme Yöntemleri.....	22
2.5.	Ultrasonografi Fiziği ve Ultrasonografi Cihazı.....	32
2.6.	Doppler Ultrasonografi.....	35
2.7.	Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK).....	37
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1.	Hasta Grubunun Tanımlanması ve Çalışma Protokolü	40
3.2.	İstatistiksel Analiz.....	41
4.	BULGULAR.....	42
5.	KAROTİS İNTİMA MEDIA ÖLÇÜM ÖRNEKLERİ	50
6.	TARTIŞMA.....	53
7.	SONUÇ	57
8.	KAYNAKLAR.....	58
9.	ÖZGEÇMİŞ.....	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	American College of Rheumatology
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ADMA	Asimetrik Dimetilarjinin
AKA	Ana Karotis Arter
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
AYS	Ağrı Yerleşim Skoru
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BTA	Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
COMT	Katekol-O-Metiltransferaz
Cos	Kosinüs
CPR	Curved Planar Rekonstrüksiyon
CRH	Kortikotrop Salgılayıcı Hormon
CRP	C-reaktif protein
Cu	Bakır
DSA	Dijital Çıkartma Anjiyografisi
EKA	Eksternal Karotis Arter
F	Faktör
Fe	Demir
FEA	Fibromyalji Etki Anketi
FMS	Fibromyalji Senderomu
GABA	Gama-Aminobütrik asit
GH	Growth Hormon
HCT	Hematokrit
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HGB	Hemoglobin
HPA	Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	İnterlökin

IL-1Ra	İnterlökin 1 Reseptör Antagonisti
İKA	İnternal Karotis Arter
İMK	İntima Media Kalınlığı
kHz	Kilohertz
KİMK	Karotis İntima Media Kalınlığı
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LKİMK	Sol Ana Karotis İntima Media Kalınlığı
Lp(a)	Lipoprotein a
MAS	Myofasyal Ağrı Sendromu
MIP	Maksimum İntensity Procection
MHz	Megahertz
MPR	Multiplanar Rekonstrüksiyon
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi
MRA	Manyetik Rezonans Anjiyografi
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
OKİMK	Ortalama Karotis İntima Media Kalınlığı
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials
PAI	Plasminojen Aktivatör İnhibitör
PLT	Trombosit
RDUS	Renkli Doppler Ultrasonografi
REM	Rapid Eye Movement (Hızlı Göz Hareketi)
RKİMK	Sağ Ana Karotis İntima Media Kalınlığı
SES	Semptom Etkilenme Sorgulanması
SS	Symptom Severity (Semptom Şiddet Skalası)
SSS	Sempatik Sinir Sistemi
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör-alfa
TOF	Time of Flight
US	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

VR	Volüm Rendering
V-WF	von Willebrand Faktör
WPI	Widespread Pain Index (Yaygın Ağrı İndeksi)



ŞEKİLLER VE OLGULAR DİZİNİ

Şekil 1: FMS’de hassas noktalar.....	14
Şekil 2: Karotis ve vertebral arter sistemi, Willis Poligonu ile birlikte (83).....	19
Şekil 3: İnternal karotis arterin Bouthillier sınıflaması (85).....	21
Şekil 4: İKA’nın tipik doppler spektrumu.....	23
Şekil 5: EKA’nın tipik doppler spektrumu.....	23
Şekil 6: AKA distal kesiminden karotis intima media kalınlık ölçümü.....	24
Şekil 7: Distal AKA’nın longitudinal gri skala görüntüsünde mikst ekojenitedeki plağın görünümü.....	24
Şekil 8: Normal bir karotis arterin volüm rendering görüntüsü.....	25
Şekil 9: Sağ karotis arter proksimal kesimde karotis bulbus komşuluğunda anlamlı darlığa yol açmayan plak görünümü. MIP (a), volüm rendering (b), aksiyel imajlar (c) ve 3D görünümü (d).....	26
Şekil 10: 2B TOF MRA MIP görüntüde ekstrakraniyal karotis-vertebrobaziler sistem (A) ve kranyal arteriyel damarlar (Willis poligonu) (B) izlenmektedir (95).....	27
Şekil 11: Kontrastlı 2B MRA MIP görüntüde karotis arteriyel ve vertebrobaziler sistemi içeren damarlar izlenmektedir (95).....	28
Şekil 12: Kontrastlı 2B MRA MIP görüntüde sol servikal internal karotis arterde bulbustan itibaren ani kesinti mevcut olup total oklüzyon izlenmektedir (ok). Ayrıca sol vertebral arterde multipl segmentte darlıklar görülmektedir (ok başları) (95).....	29
Şekil 13: Sol ve sağ AKA’nın tipik orjin aldığı normal arkus aortanın görünümü. Asimetrik vertebral arterler izlenmekte olup sol hipoplastik görünümündedir. RC: sağ ana karotis arter, LC: sol ana karotis arter, RS: sağ subklavian arter, LS: sol subklavian arter, VA: vertebral arter.....	30
Şekil 14: Ana karotis arter anjiogram, lateral görüntü, internal ve eksternal karotis arter seyrini gösteriyor. (A), Ana karotis arter anjiogram, AP görüntü, eksternal karotis arter seyri (oklar), ayrıca başlangıçta medialde, distalde lateralde seyreden internal karotis arter (B).....	31
Şekil 15: Karotis anjiogram, AP görüntü (A), BT anjiografi, koronal rekonstrüksiyon (B), çizgiler arası İKA petröz segment olup kavernöz segmentle devam ediyor.....	31
Şekil 16: Speküler yansıma, diffüz yansıma ve saçılmanın şematik gösterimi.....	33
Şekil 17: Yüksek bir yansıtıcı yüzey sayesinde izlenen ses dalgasının bölgeleri.....	35

Şekil 18: Ana karotis arter bulbusundan yaklaşık 1 cm önceki 1 cm'lik segmentten ölçülen intima-media kalınlığı.....	39
Şekil 19: Hasta-Kontrol Grubu Ortalama RKİMK Değerlerinin Karşılaştırılması...	45
Şekil 20: Hasta-Kontrol Grubu Ortalama LKİMK Değerlerinin Karşılaştırılması...	45
Şekil 21: Hasta-Kontrol Grubu OKİMK Değerlerinin Karşılaştırılması.....	46
Olgu 1: 40 yaşında kadın hasta, FMS tanılı, yaklaşık 12 yıldır semptomatik, VKİ: 26.....	50
Olgu 2: 38 yaşında kadın hasta, bilinen bir hastalık öyküsü yok, VKİ: 24,6.....	50
Olgu 3: 34 yaşında kadın hasta, FMS tanılı, yaklaşık 5 yıldır semptomatik, VKİ: 21,9.....	51
Olgu 4: 40 yaşında kadın hasta, FMS tanılı, yaklaşık 12 yıldır semptomatik, VKİ: 26.....	51
Olgu 5: 40 yaşında kadın hasta, bilinen bir hastalık öyküsü yok, VKİ: 26,9.....	52

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: FMS ACR 1990 Sınıflandırma kriterleri.....	11
Tablo 2: FMS ACR 2010 FMS tanı kriterleri.....	12
Tablo 3: FMS ACR 2013 alternatif tanı kriterleri.....	13
Tablo 4: Ateroskleroz risk faktörleri.....	17
Tablo 5-1: Hasta ve Kontrol Grubunun Normal Dağılıma Uyan Temel Karakteristik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları.....	43
Tablo 5-2: Hasta ve Kontrol Grubunun Normal Dağılıma Uymayan Temel Karakteristik Özellikleri ve Karotis İntima Media Kalınlıkları.....	44
Tablo 6-1: Hasta Alt Gruplarının (semptom süresi ≤ 5 yıl - > 5 yıl) Normal Dağılıma Uyan Temel Karakteristik Özellikleri.....	47
Tablo 6-2: Hasta Alt Gruplarının (semptom süresi ≤ 5 yıl - > 5 yıl) Normal Dağılıma Uyan Hemogram Değerleri ve Karotis İntima Media Kalınlıkları.....	48
Tablo 6-3: Hasta Alt Gruplarının (semptom süresi ≤ 5 yıl - > 5 yıl) Normal Dağılıma Uymayan PLT ve LKİMK değerleri.....	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromyalji Sendromu (FMS) yaygın kas ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve irritabl barsak sendromunun eşlik ettiği, tanıda spesifik hassas noktaların yer aldığı kronik bir hastalıktır. FMS osteoartritten sonra ikinci sıklıkta görülen romatizmal hastalıktır. Prevalansı, %2-8 arasında olup, kullanılan tanı kriterlerine göre farklılık göstermektedir (1). Yapılan bir çalışmada 1990 American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre kadınlarda %3-5, erkeklerde %0,5-1,6 sıklığında görülmektedir (2).

FMS tedavi masrafları, iş gücü kaybı ve hastalarda neden olduğu psikolojik etkiler nedeniyle ciddi bir sorundur. Yaygın kas iskelet ağrıları bulunan hastalarda, laboratuvar bulguları ve radyolojik tetkikler normaldir (3). FMS'nin etyolojisi ve patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Çocukluk dönemlerinde maruz kalınan fiziksel stres (operasyon, trafik kazası vb.), psikolojik stres ve enfeksiyonların (Ebstein Barr Virüs, parvovirüs) hastalığı başlatabileceği söylenmiştir (4). FMS'de otonom sinir sisteminin etkilendiğini, sempatik aktivitenin arttığını ve parasempatik aktivitenin azaldığını ve strese karşı sempatik cevapta azalma olduğunu gösteren çalışmalar vardır (5). FMS'de yaygın kas iskelet ağrılarına, sıklıkla yorgunluk, depresyon, uyku bozuklukları, azalmış ağrı eşiği ve vücutta çeşitli duyarlı noktalar eşlik eder (6,7).

Dünya genelinde en sık ölüm nedenleri arasında koroner arter hastalıkları ve iskemik serebrovasküler hastalıklar yer almaktadır (8). Bu iki hastalığın etyopatogenezinde rol oynayan subklinik aterosklerozun erken tanısı önem arz etmektedir. Ateroskleroz damar duvarının intima ve media tabakasını tutan, damar lümeninde daralmaya neden olan, progresif, multifaktöriyel bir hastalık hastalıktır. Damar lümeninin daralması organların kanlanmasının bozulması ile neticelenmektedir (9).

Karotis intima media kalınlığı (KİMK), gelecekteki vasküler olayların bir belirleyicisi olup subklinik ateroskleroz tanısı için kullanılır. Ayrıca artmış KİMK'ı kardiyovasküler olaylarla (miyokard enfarktüsü, iskemik serebrovasküler hastalık vb.) ilişkilidir (10). KİMK'nın ultrasonografik ve histolojik ölçümlerinin korele olduğu görülmüştür (11).

FMS’de artmış sempatik aktivitenin ateroskleroza neden olabileceği ve FMS’da inme ve ortalama trombosit volümünün arttığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir (12–14). Biz de bu çalışmada FMS ile subklinik ateroskleroz arasındaki ilişkiyi inceleyerek bu hasta grubunda ateroskleroz erken tanısına, komorbid faktörlerin azaltılmasına ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromyalji Sendromu

2.1.1. Tanım

FMS, kas iskelet sisteminin yaygın ağrı ile giden kronik bir hastalığıdır. Hastalık fiziksel aktivitelerde yetersizlik ve performans düşüklüğüne neden olmaktadır. Hastalığa ağrılı uyaranlara karşı aşırı duyarlılık, ağrısız uyaranlara verilen ağrı cevabı, yorgunluk, uyku bozukluğu, sabahları yorgun kalkma, migren, irritabl barsak sendromu, depresyon, anksiyete, kognitif disfonksiyon ve çeşitli somatik semptomlar eşlik edebilmektedir (15).

2.1.2. Tarihçe

FMS benzeri hastalıklar ilk olarak 1800'lü yıllarda tanımlanmıştır. Forriep tarafından 1843'te ilk kez kasta ağrılı noktaların eşlik ettiği romatizmal bir durum olduğu belirtilmiştir. 1904'te Sir William Gowers kas ağrılarının fibröz dokudaki inflamasyondan kaynaklandığını ileri sürmüş ve fibrozit terimini kullanmıştır. 1972'te ise Smythe ağrı ve hassas nokta tarifini yapmıştır. 1976'da Kahler Hench bu hastalıkta inflamatuvar bir hadise olmadığını ve fibrozit teriminin yanlış kullanıldığını söylemiş ve fibromyalji terimini kullanmıştır. 1981 yılında ilk kontrollü klinik çalışma Yunus tarafından yayımlanmıştır. Bu çalışma 1990 American College of Rheumatology (ACR) klasifikasyon kriterlerine öncülük etmiştir (16).

1990 yılında ACR çok merkezli ağrı kriter komitesi tarafından oluşturulan 25 kişilik grup, ACR 1990 yılı kriterleri adı ile anılan klasifikasyon kriterlerinin kullanılmasını önermiştir. Bu kriterlere göre en az 3 aydır süren yaygın vücut ağrısı ve 18 hassas noktanın en az 11'inde palpasyonla hassasiyet olması gerekmektedir. Bu klasifikasyon kriterleri %85'in üzerinde sensitivite ve spesifiteye sahiptir (6). Ancak klinik partikte çeşitli sorunlarla karşılaşmakta olup hassas nokta muayenesi özel uzmanlık gerektirmektedir. Ayrıca 1990 kriterleri hastalığın yorgunluk, uyku, bilişsel ve somatik problemlerini içermemektedir. Bu nedenle 2010 yılında ACR ön tanı kriterleri yayımlanmıştır (17). Bu kriterde farklı olarak yaygın ağrı indeksi ve semptom ciddiyet skalası değerlendirilir. 2011 yılında ise hastaların kendi bildirimleri ile değerlendirildiği modifiye 2010 ACR kriterleri yayımlanmıştır. Bu kriterde ek olarak hastaların son 6 aydır olan baş ağrısı, karın ağrısı, depresyon

ciddiyeti değerlendirilir. Modifiye 2010 ACR kriterleri anket veya klinik çalışmalarda kullanılabilmektedir. Fakat klinik tanı için kullanıma uygun değildir. 2013 yılında ise ağrı açısından daha fazla alanın sorgulandığı ve semptomların daha geniş bir aralıkta derecelendirildiği ACR alternatif tanı kriterleri yayımlanmıştır. Modifiye 2010 kriterlerinin sensitivitesi %83,5, spesifitesi %67,2 iken 2013 alternatif tanı kriterlerinin sensitivitesi %80,7, spesifitesi %79,6 olarak bulunmuştur (18).

2.1.3. Epidemiyoloji

FMS osteoartritten sonra en sık romatizmal hastalık olup kullanılan tanı kriterlerine göre prevalansı %2-8 arasında değişmektedir (1). 1990 ACR tanı kriterlerine göre yapılan bir çalışmada prevalansı kadınlarda %3-5, erkeklerde %0,5-1,6 'dır (2). 2010 ACR tanı kriterlerine göre yapılan bir çalışmada kadınlarda %7,7, erkeklerde %4,9, toplamda %6,4 sıklığında tespit edilmiştir (19). Son zamanlarda 1990, 2010 ve modifiye 2010 kriterleri karşılaştırılarak yapılan bir çalışmada FMS prevalansı sırasıyla %1,7, %1,2, %5,4 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca kadın/erkek oranı 13,7, 4,8, 2,3 olarak bulunmuştur (20).

Görülme sıklığı ülkelere, kültürlere ve etnik gruplara göre farklılık göstermektedir. Yapılan bir çalışmada İspanya'da %2,4, Kuzey Amerika'da %2-3,3 bulunmuştur (2,21). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Trabzon bölgesinde %3,6, Diyarbakır'da %8,8 bulunmuştur (22,23). Diyarbakır'da yapılan çalışmada kentsel bölgede kırsal bölgeye göre 2,3 kat fazla FMS görüldüğü gösterilmiştir (23). İleri yaş, kadın cinsiyet, düşük gelir seviyesinin FMS prevalansını etkilediği belirtilmiştir (24). 20-50 yaş arası kadınlarda sık görülse de, FMS her yaş ve cinsiyette görülebilmektedir. Çocukluk çağında ve özellikle adolesan popülasyonunda görüldüğüne dair çalışmalar vardır (25). Prevalansı 70 yaşına kadar artıp sonrasında biraz düşme gösterir (2).

2.1.4. Etyopatogenezi

FMS etyolojisi ve patogenezi tam aydınlatılamamıştır. Erken yaşlarda maruz kalınan Lyme hastalığı, Epstein Barr Virüs, Parvovirüs gibi enfeksiyonlar, cerrahi operasyon ve trafik kazası gibi fiziksel stres ve psikolojik stresin hastalığa neden olabileceği düşünülmüştür (4).

FMS'nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamakla birlikte 4 ana başlık altında toplanabilir (26).

- 1- Genetik faktörler
- 2- İmmünolojik faktörler
- 3- Periferik teoriler
- 4- Santral teoriler
 - a. Merkezi sinir sistemi biyokimyasındaki değişiklikler
 - b. Nöroendokrin disfonksiyon
 - c. Uyku bozukluğu
 - d. Psikolojik faktörler

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Genetik özelliklerin FMS'de etkili olabileceğine dair görüşler mevcuttur. FMS olan hastaların birinci derece akrabalarında sıklığı 8 kat fazla görülmektedir (27). COMT geni polimorfizminin ağrı ve depresyon ile ilişkili olabileceği söylenmiştir (28). Ayrıca 2009'da yayımlanan bir çalışmada adrenerjik reseptör polimorfizminin FMS gelişme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29).

2.1.4.2. İmmünolojik Faktörler

Wallace ve arkadaşları, interlökin-2 tedavisi alan kanser hastalarında FMS benzeri klinik olması üzerine FMS'nin sitokinlerle ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. IL-1Ra, IL-6 ve IL-8'in FMS'da arttığını çalışmalarında göstermişlerdir (30).

FMS'nin sitokinlerle ilişkisini inceleyen birçok çalışmada kullanılan yöntemlerin farklı, hasta sayılarının yetersiz olması ve birbirleri ile çelişen sonuçlar çıkması nedeni ile FMS'li hastalarda etyopatogeneze sorumlu olabilecek belli sitokinlerden ve etkilerinden söz etmek için yeterli kanıt yoktur (31).

2.1.4.3. Periferik Teoriler

Yunus MB ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, FMS'li hastalarda kas dokusunda inflamasyon saptanmamıştır. Tüm hastalarda kas glikojen depolarında artış ve miyofibriler nekroz saptanmıştır. Ayrıca hastaların bir grubunda tip 2 lif atrofisi ve tip 1 liflerde güve yeniği bulgusu tespit edilmiştir (32). Bennett ve arkadaşları; FMS

hastalarının kaslarında, kontrol grubuna kıyasla egzersiz sırasında daha düşük kan akımı olduğunu bulmuşlardır (33). Benzer çalışmalarda kaslarda hafif anormallikler gösterilse de; bu durum hastalığın kendisinden çok kondisyon yokluğuna bağlanmıştır. Ayrıca ciltte küçük sinirlerde morfolojik ve fonksiyonel hasar gösterilmiştir (30).

FMS’de saptanan mikrosirkülasyon bozukluğu, sempatik aktivitenin adrenerjik etkisinin azaldığını akla getirmektedir. Kas sempatik aktivitesinin değerlendirildiği çalışmalarda FMS’li hastalarla kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır. Bununla birlikte FMS’li hastalarda kontrol grubuna göre egzersiz sonrası norepinefrin düzeyinin azaldığı görülmüştür. Bu da sempatik aktivitedeki azalmaya işaret etmektedir (26).

FMS’de otonom sinir sisteminin etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Buna göre FMS’de sempatik hiperaktivite, parasempatik hipoaktivite ve strese karşı sempatik cevapta azalma mevcuttur (34).

2.1.4.4. Santral Teoriler

2.1.4.4.1. Merkezi Sinir Sistemi Biyokimyasındaki Değişiklikler

FMS’ye neden olan patofizyolojik mekanizmalardan biri de santral sensitizasyon ile oluşan ağrı mekanizmalarındaki bozukluktur (4). Serotonin birçok ağrı yolağında inhibitör bir nörotransmitterdir. Beyinde serotonin artışı spinal kordda substans P salınımını azaltarak ağrı duyarlılığını azaltır. FMS’li hastalarda yapılan çalışmada ise merkezi sinir sistemi ve serum serotonin düzeylerinin ölçümünde uyumsuz sonuçlar bulunmuştur. FMS’li hastalar ile ağrısız kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (35). Bununla birlikte substans P maddesinin FMS’li hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (36,37). Endorfinler vücutta ağrı duyusunun düzenlenmesinde görev alan nörotransmitterler olup FMS’li hastalarla sağlıklı kontrol grupları arasında BOS’taki miktarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (38). GABA seviyesinin sağ posterior insulada arttığı ve sağ anterior insulada azaldığı bulunmuştur. Bu durum düşük ağrı eşiğiyle ilişkilendirilmiştir (39).

2.1.4.4.2. Nöroendokrin Disfonksiyon

Yapılan çalışmalar Hipotalamo-Pituitar-Adrenal (HPA) aksın çalışmasının FMS’de bozulduğunu göstermektedir. Hastalarda dinlenme sırasında ve egzersiz sonrasında adrenal cevabı azalmıştır. Ayrıca egzersiz esnasında HPA aks cevabı azalmıştır ve bu nedenlerle egzersiz intoleransı mevcuttur (40).

Kortizolün normal bir sirkadien ritmi vardır. Crofford ve ark. yaptığı bir çalışmada FMS’li hastalarda 24 saatlik idrar kortizol düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulmuşlar. Ayrıca kortikotrop salgılayıcı hormon (CRH) stimülasyonuna kortizol yanıtının azaldığını göstermişlerdir (41). Fakat bu konu da çelişkili çalışmalar mevcuttur. Riva ve ark.’da kortizolün sabahları daha belirgin olmak üzere gün içerisinde düşük seyrettiğini bulmuşlardır (42). Wingelfeld ve ark. ise yaptığı çalışmada kortizol ve ACTH seviyelerinin kontrol grubuyla aynı olduğunu bulmuştur (43).

Menapoz döneminde FMS insidansının artması, gonadal steroidlerin patogeneizde rol oynayabileceğini akla getirmektedir (26). Ayrıca FMS olan hastalarda GH ve IGF-1 düzeylerinde azalma bulunmuştur (44).

2.1.4.4.3. Uyku Bozukluğu

FMS’da uyku bozukluğu olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. FMS’deki sürekli ağrılar kötü uyku kalitesine, bu da ağrı eşiğinin daha da düşmesine neden olur. Bu olay bir kısır döngüye neden olur ve hastaların uyku derinliği azalır. Uykunun çoğunu non-REM 1 ve 2 dönemi oluşturur. Hastalar gece boyu sık sık uyanır ve sonuçta sabah uykuya doymadan kalkarlar (45). Polisomnografide hastalarda düşük delta/alfa dalga oranı tespit edilmiş olup bu oran FMS için yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Yavaş dalga uykusunda alfa dalgalarının görülmesi yaygın miyalji ve hiperaljezi ile ilişkili bulunmuştur. Fakat bu durum FMS’e özgün olmayıp diğer ağrı durumlarında ve psikolojik durumlarda da görülebilir (46). Hastalardaki siklik alterna uyku paternindeki artış, FMS’li hastalarda daha kötü bir uyku kalitesini gösterir. Bu semptomların şiddeti ile ilişkilidir. Bu nedenle uyku düzeni de tedavide önemli bir rol oynamaktadır (47).

2.1.4.4. Psikolojik Faktörler

FMS’de psikolojik faktörler ağrının önemli bir bileşenidir. Genetik olarak FMS’e yatkın kişilerde travma gibi stres durumları ve psikolojik faktörler FMS gelişimini tetiklemektedir (4). FMS’li hastalarda %30-60 arasında psikiyatrik komorbidite görülmekte olup bunlar başta anksiyete ve depresyon, daha nadir olarak somatizasyon ve panik bozukluktur (5) . FMS’li hastalarda migren, gerilim tipi baş ağrıları, irritabl kolon ve kronik yorgunluk sendromu yüksek oranda görülmektedir. Bazı araştırmacılara göre ise FMS, irritabl kolon, panik bozukluk ve major afektif bozukluk aynı patofizyolojiyi paylaşan farklı klinik tablolarıdır (48).

2.1.5. Klinik Bulgular

FMS’de ana belirti kronik yaygın ağrıdır. Bununla birlikte halsizlik, sabah yorgunluğu, sabah katılığı ve uyku bozuklukları, FMS’de en sık görülen semptomlardır (49–51). Ayrıca bu hastalığa eşlik edebilen çok sayıda klinik bulgu mevcuttur. Bunlar bilişsel bozukluklar, soğuk sensitivitesi, çeşitli sensöriyal dizesteziler, Raynaud fenomeni, alerjik semptomlar, işitme ve görme bozuklukları, vestibular semptomlar, non-kardiyak göğüs ağrısı, nörojenik hipotansiyon ve ağız kuruluğudur. Ayrıca depresyon, anksiyete bozukluğu, temporomandibular patolojiler, kronik yorgunluk sendromu, irritabl barsak sendromu, huzursuz bacak, primer dismenore, kadın üretral sendromu hastalığa eşlik edebilir (50,52).

Ağrı:

FMS’de tipik ağrı, tüm vücutta yaygın hissedilen ve uzun süreli (>3ay) olan ağrıdır. Ağrı vücudun her tarafında hissedilir ve karakteri batıcı, sızlayıcı, yanıcı ve kemirici tarzda olabilir. Ağrının sıklıkla hissedildiği bölgeler boyun, omuz çevresi, bel ve pelvik bölgedir. Ağrı belin alt ve üstünde, vücudun sağ ve sol yarısında ve aksiyel iskelet boyunca (boyun, göğüs ön duvarı, torakal omurga, bel) hissedilir (53). Ağrılar uykusuzluk, stres, hava değişimi ve uzun süreli inaktivite gibi faktörlerle alevlenir (52).

Tutukluk:

OMERACT 7 grubunun çalışmasına göre sabah tutukluğu en sık semptomlar arasındadır. Kas ve eklemleri etkileyen tutukluk en az 15 dakika sürmektedir (51).

Bennet ve ark'nın yaptığı bir çalışmaya göre ilk 4 semptom arasında sayılmaktadır. Ayrıca en az ağrı ve uyku bozukluğu kadar hayat kalitesini etkilemektedir (52).

Yumuşak Doku Şişliği:

FMS'li hastaların yaklaşık yarısı yumuşak doku şişliğinden bahseder, fakat muayenede gerçek bir şişlik tespit edilemez. Genellikle ekstremitelerde olduğunu söylerler (54).

Uyku Bozukluğu:

Uyku bozukluğu FMS'li hastaların büyük çoğunluğunda görülmektedir. Bu hastalardaki uyku, yeterli dinlenmeyi sağlayamamaktadır. Hastalar uykuya dalmakta zorlanmakta ve gece sık uyanmaktadır. Buna bağlı olarak halsizlik ve yorgunluk semptomları görülmektedir. Hastalar uzun süre uyusalar da dinlenemediklerini ifade etmektedir (55).

Paresteziler:

Allodini, ağrılı olmayan uyarının ağrılı hissedilmesi, hiperaljezi ise hafif ağrılı uyarının şiddetli olarak algılanmasıdır. FMS'li hastalarda bu ikisi de görülebilmektedir. FMS'de nöropatik ağrıya benzer semptomlar görülmekte ve bu semptomlar pregabalin ve gabapentin gibi ilaçlarla rahatlatılmaktadır. Bu da FMS'nin nöropatik ağrı grubu hastalıklar içerisinde değerlendirilebileceğini düşündürmektedir (56–58).

Depresyon ve Anksiyete:

FMS'li hastalarda depresyon ve anksiyete bozukluğu görülme sıklığı artmıştır (59). Kronik ağrı ve depresyon arasında ilişki bilinmektedir. Depresif hastalarda ağrı sık bir şikâyet iken, kronik ağrılı hastalarda da depresif semptomlar sık görülmektedir (60).

Baş ağrısı:

Migren ve migren dışı baş ağrıları FMS'de %28-58 oranında görülmektedir (61).

İrritabl Barsak Sendromu:

FMS'li hastalar sıklıkla kabızlık ve karın şişliğinden yakınır (62). FMS'li hastalarda iritabl barsak sendromu görülme sıklığı kadınlarda %40, erkeklerde %14'tür (63).

Raynaud Fenomeni:

FMS'li hastaların %10-30'unda raynaud fenomeni bildirilmiştir (64).

Kadın Üretral Sendrom ve Dismenore:

FMS'li hastalarda sık idrara çıkma, dizüri, suprapubik hassasiyet gibi üriner sistem ile ilgili şikâyetler sıktır. Bir çalışmada %19 oranında üretral sendrom görüldüğü bildirilmiştir (65).

FMS'ye Eşlik Eden Diğer Hastalıklar:

Vazomotor rinit, alerjik yakınmalar, kurugöz-ağız, tinnitus, vestibüler yakınmalar, kızarıklıklar, ortostatik hipotansiyon, taşikardiler, kardiyak olmayan göğüs ağrıları FMS'ye eşlik edebilmektedir (49,50,66).

2.1.6. Tanı

FMS tanısında günümüzde mevcut olan bir altın standart tanı yöntemi bulunmamaktadır. Hastalığın sendrom olarak tariflenmesinin ardından ilk sınıflandırma kriterleri 1990 yılında ACR tarafından yayımlanmıştır. Bu kriterlere göre 3 aydan uzun süren yaygın ağrı ve 18 hassas noktanın 11 tanesinde pozitiflik bulunması tanı koydurur (6). Bu kriterler tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: ACR 1990 FMS Sınıflandırma kriterleri.

I. En az 3 aydır devam eden yaygın vücut ağrısı
Ağrının yaygın olarak nitelendirilebilmesi için vücudun sağ ve sol yarısında, alt ve üst yarısında ve aksiyel iskelette (boyun, sırt, bel) ağrı olması gereklidir.
II. Yaklaşık 4 kg'lık basınç uygulandığında belirtilen 18 hassas noktanın en az 11'inde ağrı:
1. Oksiput: Suboksipital kas yapışma yerinde bilateral (1,2)
2. Alt servikal: C5-C7'de intertransvers aralığın ön yüzleri, bilateral (3,4)
3. Trapezius: Üst kenarının orta noktası, bilateral (5,6)
4. Supraspinatus: Skapula dikenini üstünde medial kenara yakın, bilateral (7,8)
5. İkinci kot: 2. kostakondral bileşkede, bilateral (9,10)
6. Lateral epikondilit: Epikondillerin 2 cm distalinde, bilateral (11,12)
7. Gluteal: Kasın ön kıvrımında gluteusun üst dış kadranında, bilateral (13,14)
8. Büyük trokanter: Trokanterik çıkıntı arkası, bilateral (15,16)
9. Diz: Medial yağ yastığında, bilateral (17,18)

ACR 1990 kriterlerinin klinik uygulamasında çeşitli sorunlarla karşılaşılacaktır. Hassas nokta muayenesinin özel uzmanlık gerektirmesi ve 1990 kriterlerinin hastalığın yorgunluk, uyku, bilişsel ve somatik problemlerini içermemesi nedeniyle 2010 ACR ön tanı kriterleri yayınlanmıştır. Bu kriterler hassas noktaların olmadığı, yaygın ağrı indeksi (WPI) ve semptom şiddet skalasını (SS) içermektedir (17). Bu kriterler tablo 2’te özetlenmiştir.

2011 yılında ise bu kriterler modifiye edilmiştir (67). 2011 yılı kriterlerine göre hastalar kendi bildirimleri ile değerlendirilmektedir. Bu kriterlerde ek olarak hastaların son 6 aydır olan baş ağrısı, karın ağrısı, depresyon ciddiyeti değerlendirilir. Modifiye 2010 kriterleri anket ve klinik çalışmalar için kullanılabilen olup klinik tanı için kullanılmaları zordur (68). 2013 yılında Bennet ve ark tarafından yeni tanı kriterleri belirlendi. 2013 tanı kriterleri modifiye 2010 tanı kriterleri ile karşılaştırıldığında %81 sensitivite, %80 spesifite ile daha üstün bulunmuştur (18). Bu kriterler de tablo 3’te özetlenmiştir.

Tablo 2: ACR 2010 FMS tanı kriterleri.

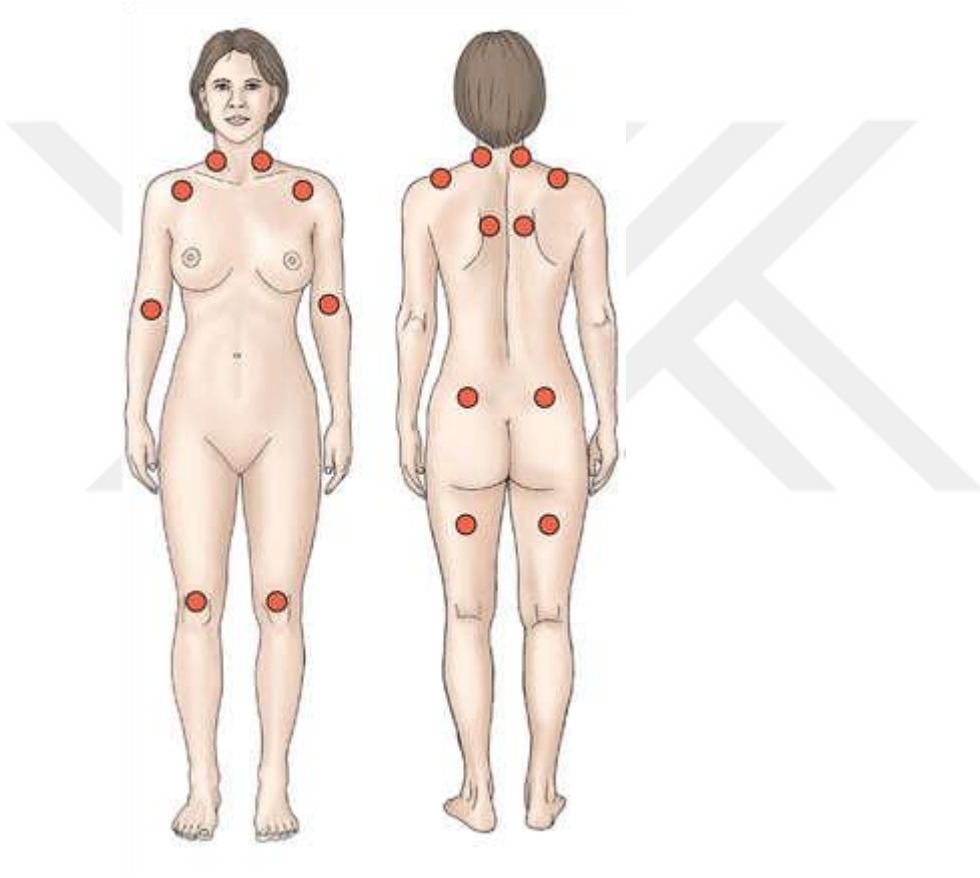
Kriter: Bir hasta eğer aşağıdaki 3 durumu karşılırsa fibromyalji tanı kriterlerine sahiptir. 1. Yaygın ağrı indeksi (Widespread Pain Index - WPI) ≥ 7 ve semptom şiddet skalası (Symptom Severity - SS) ≥ 5 ya da WPI 3-6 ve SS ≥ 9 2. Semptomlar benzer düzeyde en az 3 aydır mevcut olmalı 3. Hasta ağrıyı açıklayan başka bir bozukluğa sahip olmamalı
1. WPI: Hastanın son bir haftadır ağrı duyduğu alanların sayısını not edin. Hastanın kaç alanda ağrısı vardı? Skor 0 ile 19 arasında olmalıdır. • Sağ-sol omuz kuşağı • Sağ-sol üst kol • Sağ-sol alt kol • Sağ-sol kalça (kaba et, trokanter) • Sağ-sol üst bacak • Sağ-sol alt bacak • Sağ-sol çene • Göğüs, karın, boyun, üst-alt sırt
2. Semptom şiddet skalası (SS) Halsizlik, yorgun uyanma, kognitif semptomlar Yukarıdaki her 3 semptom için son bir haftadaki ciddiyet düzeyini aşağıdaki ölçeği kullanarak belirleyin: 0: problem yok 1: hafif ya da gelip geçici problemler 2: orta düzey, önemli problemler, sıklıkla mevcut ve/veya orta düzeyde 3: ciddi, yaygın, devamlı, hayatı zorlaştıran problemler Genel olarak somatik semptomları * değerlendirin, hastada hangisi olduğunu belirleyin: 0:semptom yok 1: az sayıda semptom 2: orta düzeyde semptom 3: çok sayıda semptom SS ölçek skoru 3 semptomun (yorgunluk, dinlenmemiş olarak uyanma, kognitif semptomlar) ciddiyetinin toplamı ve genel olarak somatik semptomların kapsamının (ciddiyetinin) eklenmesiyle oluşur. Sonuç skoru 0 ile 12 arasındadır.
*Somatik semptomlar: Kas ağrısı, irritabl barsak sendromu, yorgunluk, düşünme ya da hatırlama problemi, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karında ağrı/krampt, uyuşma/karıncalanma, baş dönmesi, insomnia, depresyon, kabızlık, üst batında ağrı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, Raynaud fenomeni, kurdeşen/şerit, kulak çınlaması, kusma, mide yanması, oral ülserler, tat duyusunda kayıp/azalma, nöbetler, göz kuruluğu, nefes darlığı, iştah kaybı, döküntü, güneşe duyarlılık, işitme güçlükleri, kolay morarma, saç kaybı, sık idrara çıkma, ağrılı idrara çıkma ve mesane spazmları.

Tablo 3: ACR 2013 FMS alternatif tanı kriterleri.

1. Semptomlar ve ağrı yerleşimi son 3 aydır devam etmeli
2. Ağrı yerleşim skoru (AYS) ≥ 17
3. Semptom etkilenme sorgulanması (SES) ≥ 21
A. AYS: Son 7 günde devamlı ağrı hissedilen yerler (Skorlama:0-28): Boyun Sağ-sol çene, Sağ-sol sırt Sağ-sol bel, Orta sırt-orta bel Göğüs-ön, Sağ-sol omuz Sağ-sol kol, Sağ-sol el bileği Sağ-sol el, Sağ-sol kalça Sağ-sol uyluk, Sağ-sol diz Sağ-sol ayak bileği, sağ-sol ayak
B. SES: Son 7 günde sıkça hissedilen belirtilerin yoğunluğu 0-10 arasında değerlendirilir (skorlama:0-100): Elde edilen skor 2'ye bölünür: 1. Ağrı (0-10) 2. Enerji (0-10) 3. Tutukluk (0-10) 4. Uyku (0-10) 5. Depresyon (0-10) 6. Hafıza problemleri (0-10) 7. Anksiyete (endişe) (0-10) 8. Dokunmaya duyarlılık (0-10) 9. Denge problemleri (0-10) 10. Yüksek ses, parlak ışık, koku ve soğuğa duyarlılık (0-10)

2.1.7. Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulgular

Fizik muayenedeki asıl bulgu hassas noktaların varlığıdır. Şekil 1’de hassas nokta lokalizasyonları gösterilmiştir. Ayrıca fizik muayenede eklemlerde şişlik, kızarıklık, hassasiyet ve ısı artışı olup olmadığına, romatolojik ve nörolojik muayeneye ayırıcı tanısı açısından bakılmalıdır. Tanıda laboratuvarın yeri kısıtlı olup ayırıcı tanıdaki hastalıkları dışlamaya yöneliktir (69).



Şekil 1: FMS’de hassas noktalar.

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Myofasyal ağrı sendromu (MAS), kronik yorgunluk sendromları, otoimmün hastalıklar, romatolojik hastalıklar, nöropatiler ve hipotiroidi FMS ayırıcı tanısında yer almaktadır. MAS ile FMS birbiri ile sıkça karışan iki sendromdur. MAS’da tetik nokta palpasyonunda sıçrama ve lokal seyirme cevabı görülür. Bu durum FMS’de görülmez. Ayrıca MAS’da lokal ağrı görülür. Romatizmal hastalıkların FMS ile

ayrımında fizik muayene ve laboratuvar bulguları ve görüntüleme bulgularından yararlanılır (69).

2.1.9. Tedavi

FMS tedavisinde hastanın fiziksel fonksiyonları, depresyon, yorgunluk ve uyku bozuklukları gibi bulguları bütüncül bir şekilde değerlendirilmelidir. Buna göre multidisipliner bir şekilde farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi modaliteleri düzenlenmelidir (70).

2.2. Ateroskleroz

2.2.1. Tanım

Ateroskleroz; miyokard enfarktüsü, iskemik inme ve periferik arter hastalığı gibi hastalıkların birçoğunun altında yatan nedendir. Ayrıca kronik kalp yetmezliği ve vasküler demansın başlıca nedeni olarak görülmektedir. Arter duvarının intima tabakasında lipid ve inflamatuvar hücre birikimi ile karakterizedir. Aterosklerozda yıllarca klinik bulgu vermeyen plaklar mevcuttur. Miyokard enfarktüsü vakalarının %90'ının, inme vakalarının %60'ının, birçok kalp yetmezliği hastasının ve demans vakalarının 1/3'ünün ateroskleroza bağlı geliştiği düşünülmektedir (71).

2.2.2. Risk Faktörleri

Ateroskleroz gelişimine neden olan major risk faktörleri LDL kolesterol seviyesinde artış, HDL kolesterol seviyesinde azalma, sigara, tip 2 diyabet, hipertansiyon, yaş, aile öyküsüdür. İskemik inme ve periferik arter hastalığı varlığı da ateroskleroz göstergesidir. Ayrıca ateroskleroz riskini arttırdığı düşünülen diğer risk faktörleri abdominal obezite, hipertrigliseridemi, yüksek plazma lipoprotein a düzeyi, CRP artışı ve fiziksel inaktivitedir. Ayrıca psikolojik stres, dış stresörlere maruziyet (mesleki, ekonomik vb.), depresyon, anksiyete, uyku problemi de sebep olan diğer nedenler arasındadır (71). Bu risk faktörleri tablo 4'te özetlenmiştir.

Hiperlipidemi: Anormal lipoprotein metabolizması ateroskleroz gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Koroner arter hastalığı olan kişilerin %70'inde dislipidemi görülmektedir. Aterom oluşumunda yüksek LDL kolesterol, lipoprotein a (Lp(a)) ve trigliserit düzeyi ile düşük HDL kolesterol düzeyi etkilidir (72).

Yaş: Ateroskleroz gelişimine neden olan majör nedenlerden biridir. Kadınlarda 55 yaş, erkeklerde ise 45 yaş üzerinde risk artmaktadır (73).

Cinsiyet: Erkeklerde ateroskleroz riski kadınlardan daha fazladır (73).

Hipertansiyon: Hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı artışı ateroskleroz için risk faktörüdür (74).

Sigara: Kadınlardaki ateroskleroz insidansındaki artıştan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sigaranın bırakılması bu artmış riski zaman içinde azaltır (75).

Diabetes Mellitus: Ateroskleroz riskini arttıran faktörlerden biridir. Tüm faktörler eşitken bile diyabetik kişilerde miyokard infarktüsü insidansının diyabetik olmayanlara göre iki kat arttığı gösterilmiştir (76).

Yeni risk faktörleri: C reaktif protein (CRP), fibrinojen, PAI-1, faktör 7 ve Lp(a) ve hiperhomosisteinemi yeni aterosklerotik risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (77).

Diğer faktörler: Sedanter yaşam, A tipi kişilik, stresli yaşam biçimi, depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, obezite, oral kontraseptif kullanımı, hiperürisemi, sağlıksız beslenmedir (73).

Tablo 4: Ateroskleroz risk faktörleri.

MAJOR RİSK FAKTÖRLERİ	1. Dislipidemi a. Hiperkolesterolemi b. HDL kolesterol düşüklüğü 2. HT 3. Sigara 4. DM 5. Yaş 6. Obezite, şişmanlık 7. Sedanter yaşam 8. Aile öyküsü
YENİ RİSK FAKTÖRLERİ	1. Koagülasyon eğilimini arttıran faktörler a. Fibrinojen b. PAI-1 c. Hiperhomosisteinemi d. Lp (a) yüksekliği e. F-VII, F-VIII, V-WF yüksekliği 2. Enflamasyon göstergeleri (fibrinojen, CRP, Cu, Fe, IL-6, TNF-α gibi)
DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ	1. Psikolojik stres 2. Depresyon 3. Anksiyete 4. Uyku problemleri 5. Dış stresörler (mesleki, ekonomik vb.)

2.2.3. Fibromyalji Sendromu ve Ateroskleroz

FMS’de stres ve ağrı varlığı sempatik sinir sistemini (SSS) aktive edebilir. Ayrıca FMS’de SSS aktivitesinde değişiklik olduğu gösterilmiştir (78–80). Bununla birlikte arteriyel duvar kalınlığının SSS aktivitesi ile değiştiği biliniyor (80). Sempatik aktivite artışı kardiyovasküler cevabı etkileyip endotelyal hasara sebep olabilir. SSS aktivasyonuna eşlik eden çeşitli endotelyal disfonksiyon mekanizmaları öne sürülmüştür. Yüksek katekolamin düzeylerinin bu bozukluğun patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı iddia edilmektedir. Katekolamine bağlı endotelyal disfonksiyonda kalsiyum kanallarının sürekli aktivasyonu, membran hasarı ve mikrovasküler spazm sorumlu olabilir (13).

Bir başka hipotezde otonom sinir sisteminin disfonksiyonunun ateroskleroza neden olabileceği belirtilmişti. Sempatik aktivite artışı, kardiyovasküler sistem üzerindeki otonom sinir sistemi etkisinin kontrolünü bozar ve endotel hasarı ve ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur. Sonuç olarak FMS endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişimini arttırabilir ve koroner kalp hastalığı ile ilişkili olabilir (13).

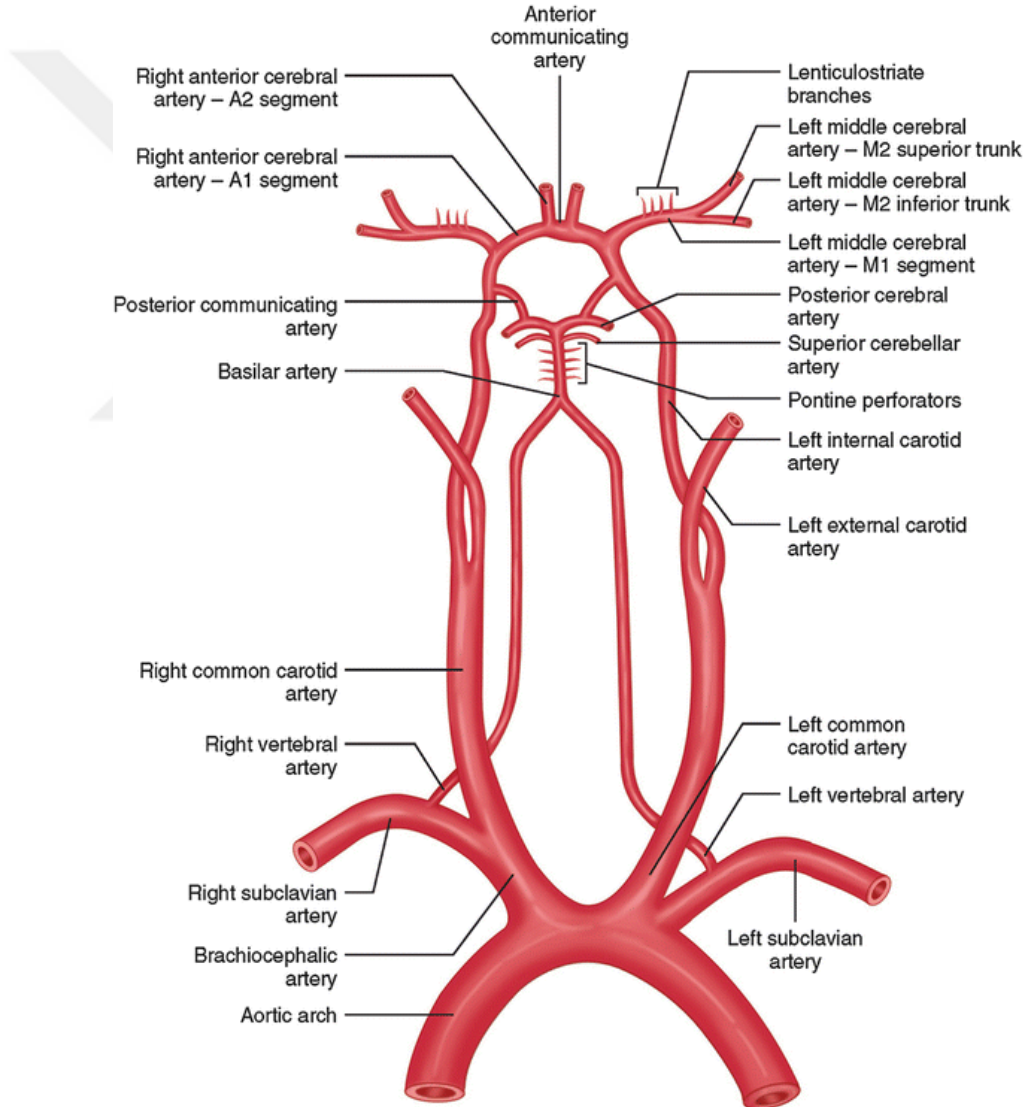
2.2.4. Subklinik Ateroskleroz

Ateroskleroz; kronik, progresif, inflamatuvar bir hastalıktır. Aterosklerozun uzun bir semptomsuz dönemi mevcuttur. Hastalık ilerleyince miyokard infarktüsü, unstabil angina, inme, periferik arter hastalığı gibi klinik bulgular ortaya çıkar. Hastalık henüz subklinik evredeyken bazı invaziv ve noninvaziv yöntemlerle tanınabilmektedir. Bu yöntemler arasında koroner anjiyografi, intravasküler ultrasonografi, B-mode ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme en sık kullanılanlardır. Görüntüleme bulguları neticesinde, uygulanan yaşam tarzı değişiklikleri ve gerekli medikal tedaviler ile ateroskleroz progresyonu yavaşlatılabilir. Asemptomatik hastalarda plak yükündeki azalma ile akut koroner olay riskindeki azalma arasında kanıtlanmış korelasyon bulunmamakla birlikte hastalara uygulanacak tedavilerin yeni semptom gelişimi için risk azalmasına katkıda bulunduğu saptanmıştır. 65 yaş üstü 5000 hastanın değerlendirildiği ‘Cardiovascular Healt Study’ çalışmasında subklinik ateroskleroz prevalansı kadınlarda %36, erkeklerde %38.7 olarak saptanmış ve oranın yaşla birlikte arttığı

gözlemlenmiştir(81).

2.3. Karotis Arter Anatomisi

Baş ve boyun bölgesi sağ ve sol ana karotis arter (AKA) tarafından beslenmektedir. AKA, tiroid kartilaj üst hizasından iki dala ayrılır. Başın dış bölümü, yüz ve boynun büyük kısmını besleyen dalına eksternal karotid arter (EKA) adı verilir. İntrakranial ve orbital yapıları besleyen dalına da internal karotid arter (İKA) denir (82) (Şekil 2).



Şekil 2: Karotis ve vertebral arter sistemi, Willis Poligonu ile birlikte (83).

Sağ ve sol ana karotis arterler uzunluk ve orjin bakımından birbirinden farklılık gösterir. Bu farkın nedeni ise 4. brankial arktaki asimetrik gelişimdir. Sağ AKA, brakiosefalik trunkusdan orjin almaktadır. Ayrıca sağ sternoklavikular eklem hizasında eklem arkasından başlar ve sadece boyunda yol kateder. Sol AKA ise arkus aortanın 2. dalı olup önce göğüs boşluğunda sonra boyunda seyir gösterir. Her iki karotis arter genelde yan dal vermediğinden çapları sabit olup yaklaşık 8 mm'dir (82,84).

Eksternal karotis arter (EKA); AKA'nın tiroid kartilaj seviyesinde 2 dala ayrılması sonucu oluşur. Bu seviyeden kraniale doğru seyrederet retromandibular fossaya gelir ve burada temporal ve maksiller arter olmak üzere 2 uç dalını verir. EKA distale doğru dal verdikçe kalibrasyonu azalır. EKA'nın diğer dalları; superior tiroidal arter, asendan faringeal arter, lingual arter, fasyal arter, oksipital arter ve posterior aurikular arterdir (82).

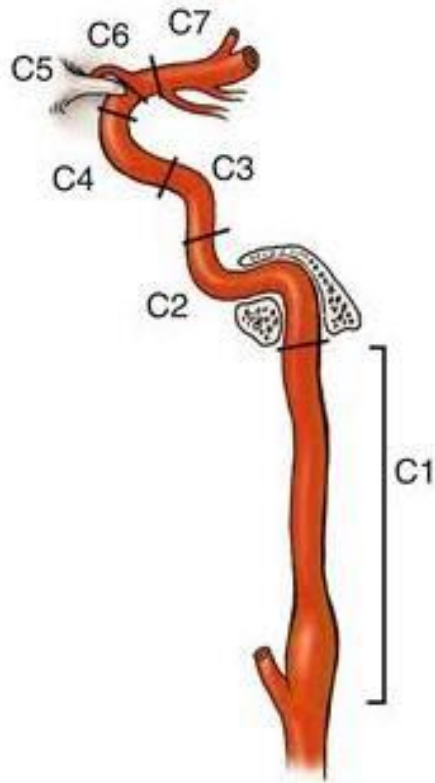
İKA da EKA gibi tiroid kartilaj seviyesinde AKA'nın bifurkasyonu sonucu başlar. Genelde EKA'nın lateralinde seyreder. İlk üç servikal vertebra transvers proçeslerinin anteriorunda seyir göstererek kafa tabanına gelir ve bu segmentte dal vermez. Kafa tabanında karotis kanalına girer ve 90 derecelik bir açı yaparak anteriora ve mediale doğru yön değiştirir. Karotis kanalından çıktıktan sonra orta kranial fossada duramateri deler ve kavernöz sinüs içerisine uzanır. İKA daha sonra subaraknoid bölgeye ulaşır ve bu bölgede uç dallarına ayrılır (82).

İKA segmentleri (Şekil 3):

1. Servikal segment (C1): AKA'dan karotis kanalına kadar olan segmenti olup bu kısımda dal vermez.
2. Petrozal segment (C2): Temporal kemik petröz kısmındaki segmenttir. Bu segmentte karotikotimpanik ve vidian arter dallarını verir.
3. Laserum segment (C3): Foramen laserum içindeki kısımdır. Burda dal vermez.
4. Kavernöz segment (C4): Kavernöz sinüs içindeki kısımdır. Bu kısımda meningohipofizyal ve inferolateral trunkus arter dallarını verir.
5. Klinoid segment (C5): Bu segmentte dal vermez.
6. Oftalmik segment (C6): Klinoid segment bitiminden posterior kommunikan

artere kadar olan kısımdır. Bu segmentte oftalmik arter ve superior hipofizeal arter dallarını verir. Oftalmik arter; optik sinir, retina, frontal ve etmoidal sinüsleri beslerken, superior hipofizeal arter optik kiazma ve hipofizin anterior bölümünü besler.

7. Terminal (kommunikan) segment (C7): İKA'nın son segmenti olan bu kısımda posterior kommunikan arter ve anterior koroidal arter olarak 2 dal ayrılır. Posterior kommunikan arter, anterior talamus, hipotalamus ve subtalamusu besler. Anterior koroidal arter ise, kapsula internanın genu ve posterior bacağı, serebral pedinküller, globus pallidusun 2/3 medial kısmı, optik traktus, amigdala, lateral genikülat cisim, unkus, anterior hipokampal girus ve koroid pleksusun kanlanmasını sağlar. Bu segment terminal dallar olan anterior serebral arter ve orta serebral arter ile sonlanır (85).



Şekil 3: İnternal karotis arterin Bouthillier sınıflaması (85).

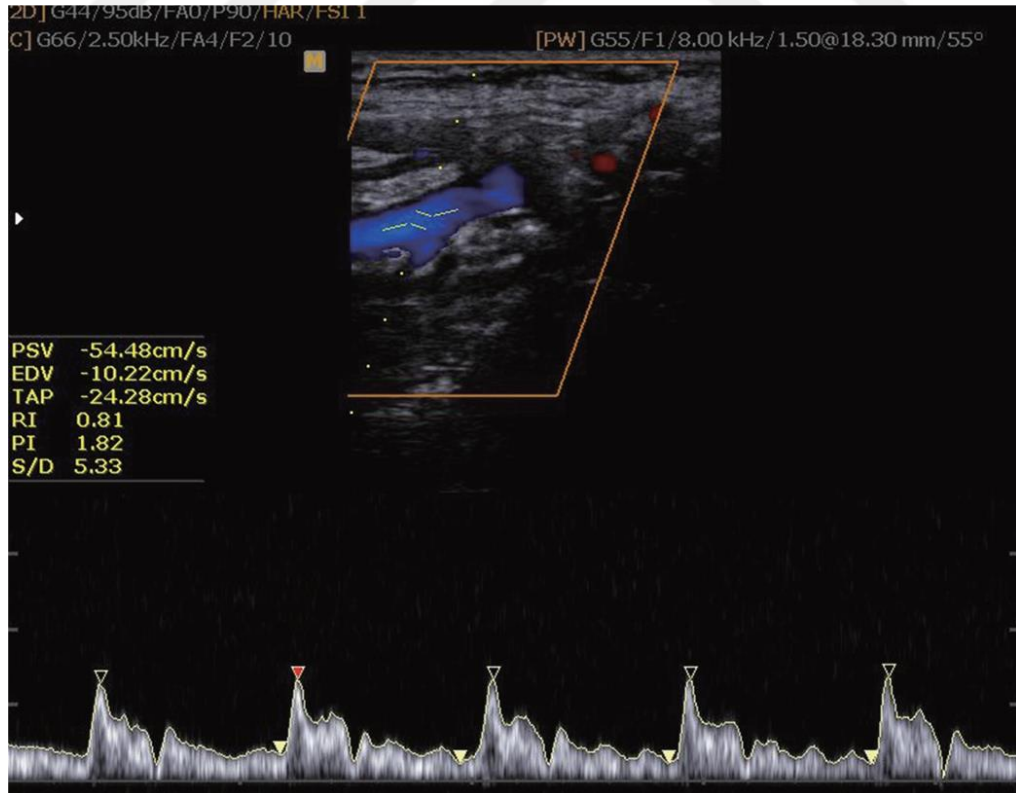
2.4. Aterosklerotik Karotis Arter Hastalığında Görüntüleme Yöntemleri

Günümüzde yaşam kalitesi artmakta ve yaşam süresi uzamaktadır. Buna bağlı olarak aterosklerotik damar hastalıklarında artış olmaktadır. Karotis arteriyel sistemdeki bu aterosklerotik değişimlere bağlı damarlarda darlıklar ve serebral iskemi ve enfarktlar meydana gelmektedir (86). NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)'in yaptığı bir çalışmada karotis arterde %70-79 oranında bir darlık varken ilk yıl serebrovasküler olay geçirme olasılığı %11 iken, %90 üzerinde darlıklarda %35 bulunmuştur (87). Bu nedenle darlıkların erken tanısı ve görüntüleme yöntemleri önemli hale gelmiştir. Karotis arter görüntüleme yöntemleri dijital çıkartma anjiyografisi (DSA), bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), manyetik rezonans anjiyografi (MRA), renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) ve gri skala ultrasonografi (US)'dir.

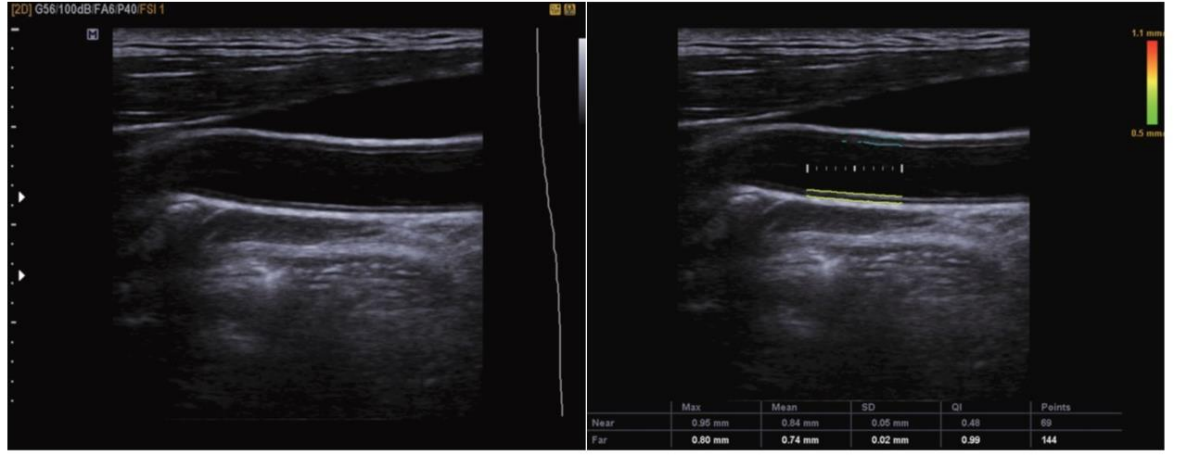
Karotis arteriyel sisteminde en yaygın kullanılan tanı yöntemi RDUS'tur. RDUS arteriyel hemodinami ile ilgili bilgi vermekte olup gri skala ultrasonografi (US) ile birlikte kullanılır. US ve RDUS incelemelerinin avantajları hızlı, ucuz, kolay ulaşılabilir, tekrarlanabilir, non-invaziv olması ve radyasyon içermemesidir. Kullanıcıya bağımlı olması ise dezavantajdır. RDUS ile karotis arterlerinde intima media kalınlığı, plakların tipi, morfolojisi ve oluşturdukları darlık hakkında bilgi elde edilebilmektedir (88). Şekil 4,5,6 ve 7'de karotis arter US ve RDUS görüntülemeleri ile ilgili örnekler verilmiştir (89).



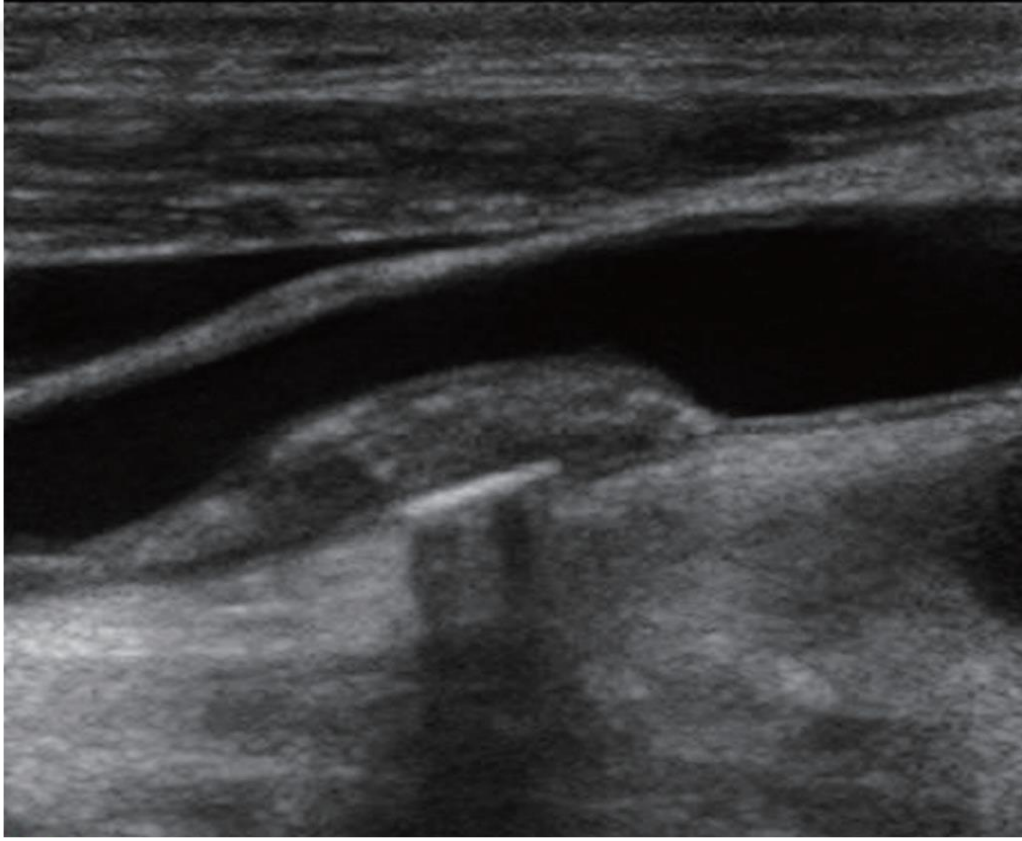
Şekil 4: İKA'nın tipik doppler spektrumu.



Şekil 5: EKA'nın tipik doppler spektrumu.



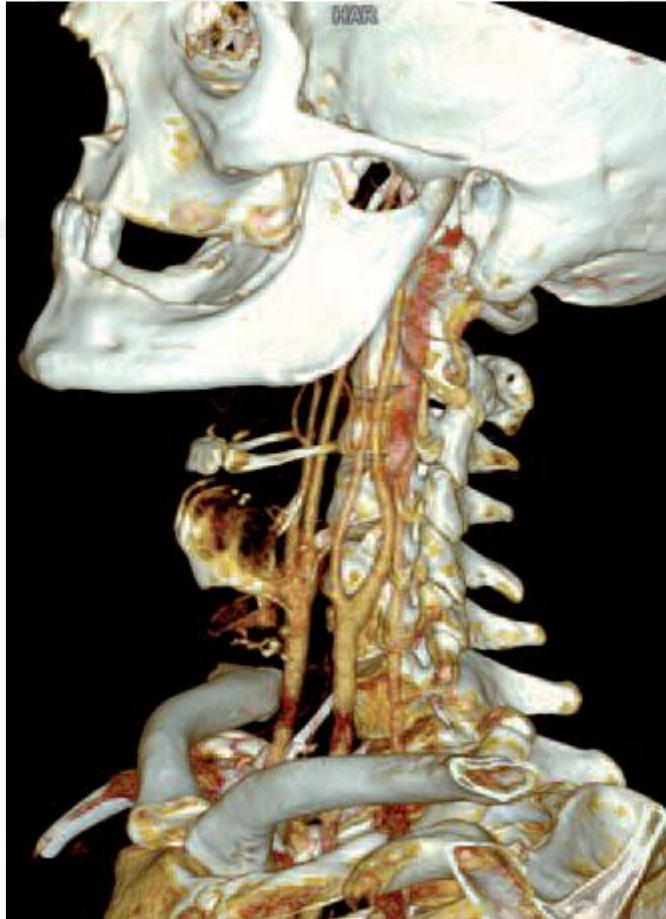
Şekil 6: AKA distal kesiminden karotis intima media kalınlık ölçümü.



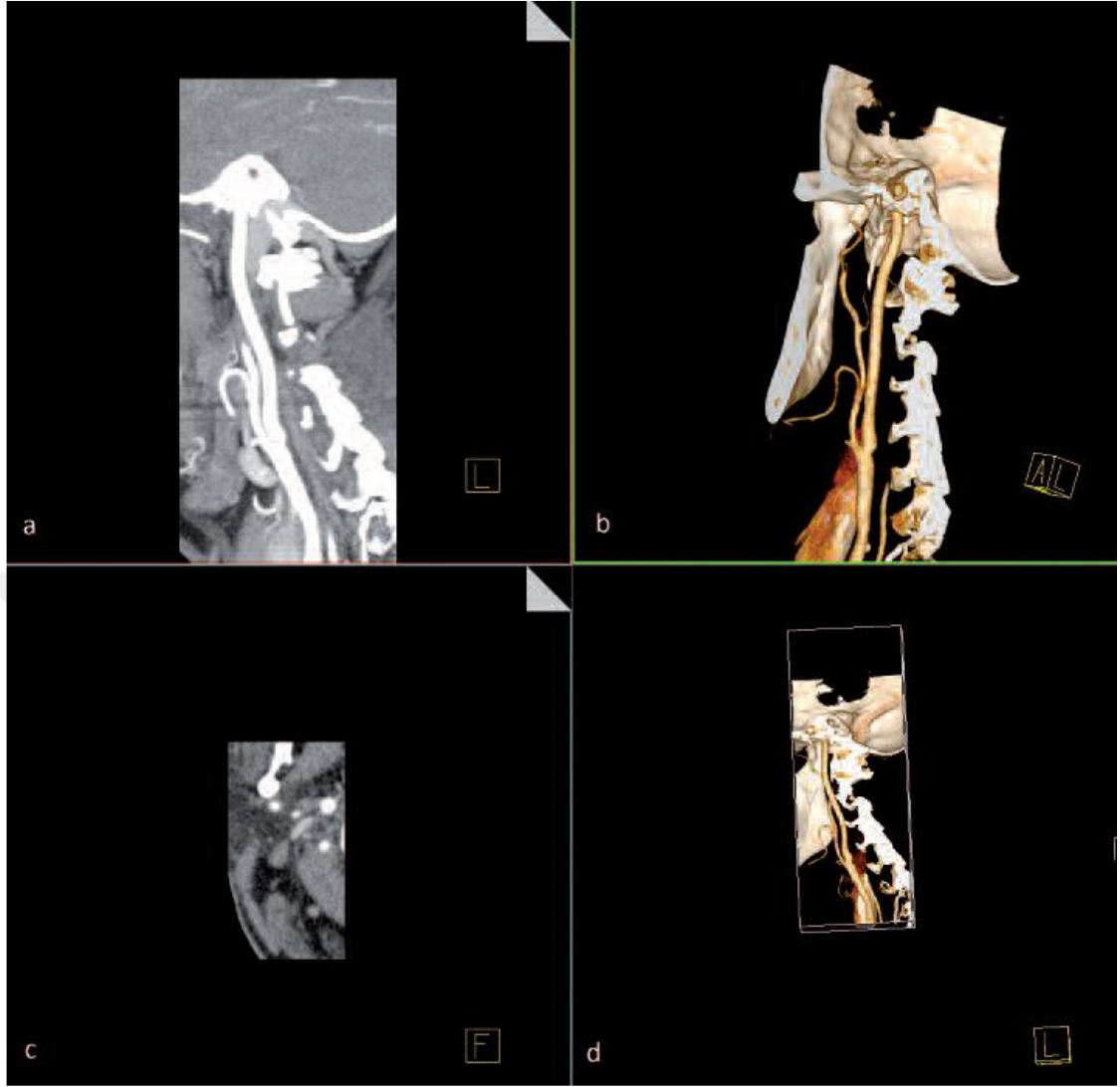
Şekil 7: Distal AKA'nın longitudinal gri skala görüntüsünde mikst ekojenitedeki plağın görünümü.

RDUS ile darlık değerlendirmesinin spesifitesi konusunda tartışmalar vardır. Bu nedenle US'de darlık tespit edilen hastalara genellikle BTA ile korelasyon yapılmaktadır. Yüksek uzaysal-temporal rezolüsyon ile kontrast madde miktarının artması ve postproçes işlemleri sayesinde BTA sensitivite ve spesifitesi her geçen

gün artmaktadır (90,91). Son zamanlarda kullanılan güncel BT cihazları ile çekim zamanı belirgin derecede azalmıştır. 2 boyutlu ve 3 boyutlu görüntüleme algoritmalarının kullanılabilmesi görüntü kalitesinde belirgin bir artışa neden olmuştur. Hızlı çekim daha iyi imaj kalitesi sağlar. Böylece artefaktların imaj kalitesini etkilemesi önlenmiş olur. Karotis arterlerin değerlendirilmesinde Maksimum İntensity Procection (MIP), Multiplanar Rekonstrüksiyon (MPR), Curved Planar Rekonstrüksiyon (CPR) ve Volüm Rendering (VR) gibi reformat teknikler sıklıkla kullanılmaktadır ve böylece görüntüleri optimuma yakın yorumlama imkânı vermektedir. Bütün bu avantajları ile birlikte kontrast madde alerjisi ve radyasyon riski gibi dezavantajları da vardır (92). BT anjiyografi görüntüleme yöntemiyle ilgili birkaç örnek Şekil 8 ve 9’da gösterilmiştir (92).



Şekil 8: Normal bir karotis arterin volüm rendering görüntüsü.



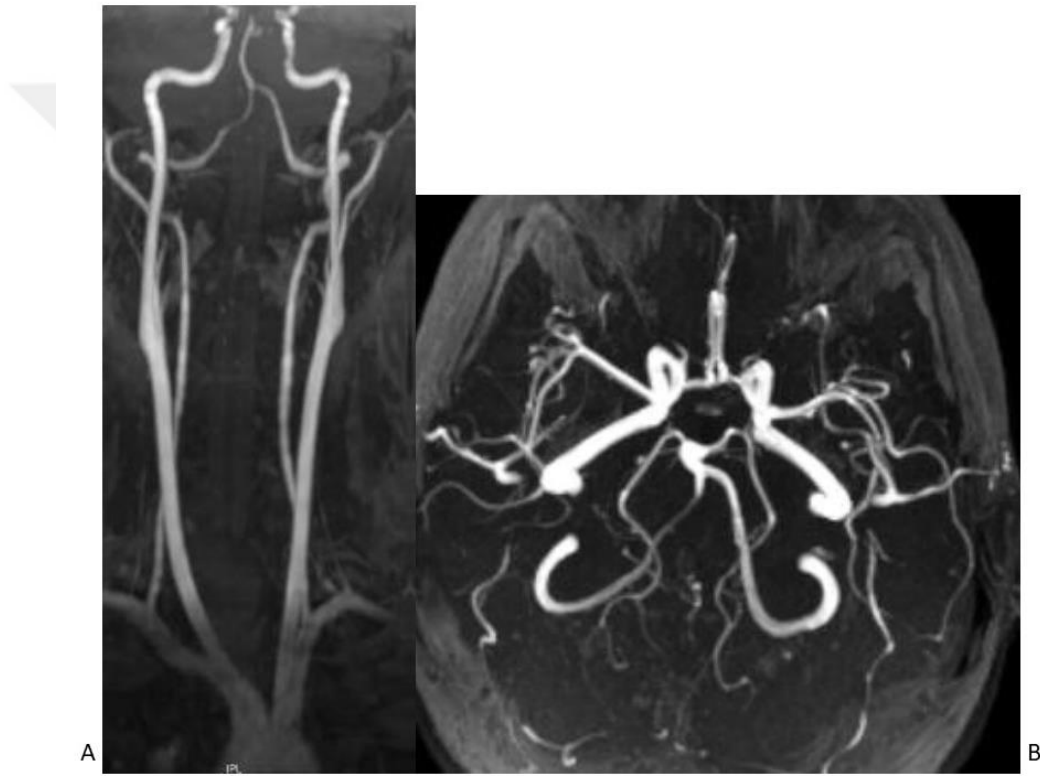
Şekil 9: Sağ karotis arter proksimal kesimde karotis bulbus komşuluğunda anlamlı darlığa yol açmayan plak görünümü. MIP **(a)**, volüm rendering **(b)**, aksiyel imajlar **(c)** ve 3D görünümü **(d)**.

MR anjiyografi (MRA), karotis arterlerin değerlendirilmesinde kullanılan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. DSA'nın yüksek riskli olduğu durumlarda tercih edilmektedir. Faz kontrast MRA, time of flight (TOF) MRA ve kontrastlı MRA metodları vardır.

Faz kontrast MRA, kan akımının manyetik alan gradienti boyunca sinyal fazında şifte neden olması prensibi ile çalışır. Faz kontrast ile kan akımı için farklı sensitiviteye sahip görüntü çiftleri elde edilir. Sonrasında sadece akan kanın sinyal oluşturması için subtraksiyon uygulanır. Sonuçta sabit dokulardan gelen sinyaller engellenir ve damardan gelen sinyale bağlı görüntü oluşturulur. Bu yöntem damar

anatomisi ve kanın akım yönü hakkında bilgi vermektedir. Ayrıca faz şifti kanın akım hızı ile doğru orantılı olduğundan dolayı kan akım hızı ölçümüne de olanak sağlar (93).

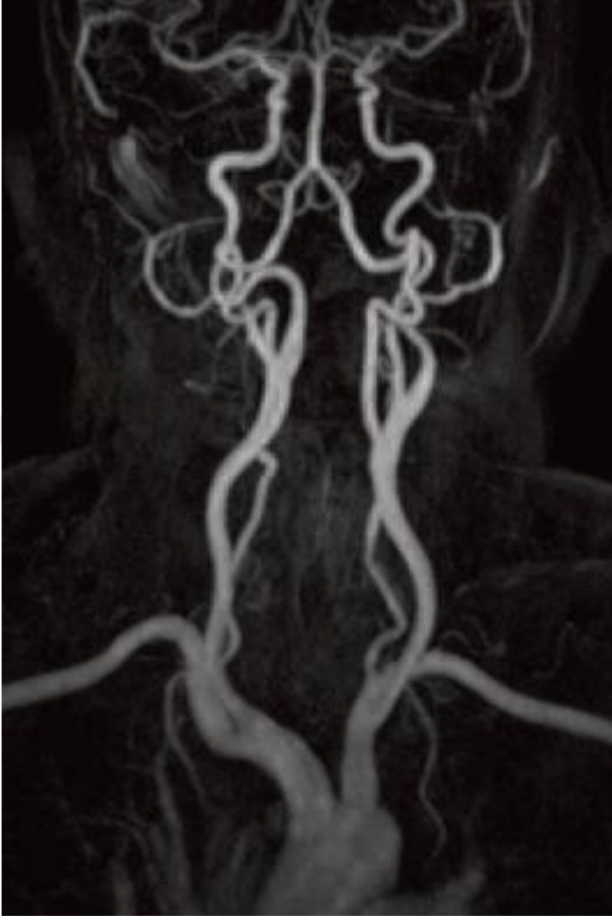
TOF MRA ise bir gradient eko tekniği olup unsatüre akan kan ile presature sabit dokular arasında kontrast farklılığına dayanarak görüntü elde edilir. Sabit dokularda daha az manyetizasyonun olması ve dokulardan sinyallerin kısmen alınmasına bağlı gelişen kontrast farklılığı damar lümeninin görüntülenmesini sağlar. TOF MRA’da 2 ve 3 boyutlu görüntüler elde edilir (94) (Şekil 10).



Şekil 10: 2B TOF MRA MIP görüntüde ekstrakraniyal karotis-vertebrobaziler sistem (A) ve kranyal arteriyel damarlar (Willis poligonu) (B) izlenmektedir (95).

Kontrastlı MRA son yıllarda DSA’ya alternatif kullanılan bir yöntemdir. Kontrastlı MRA’nın ciddi karotis arter darlıklarının tanısında sensitivitesi %94, spesifitesi %92’dir. Kontrastlı MRA’da görüntü oluşma prensibi kan ve sabit dokular arasındaki sinyal intensite farklılığına bağlıdır. Bu farklılık hem sabit dokularda daha az manyetizasyonun olması ve bu dokulardan sinyallerin kısmen alınmasına bağlı gelişen kontrast farklılığına hem de verilen kontrast maddenin kanın T1 relaksasyon

süresini kısaltmasına bağlı oluşur (95) (Şekil 11 ve 12).

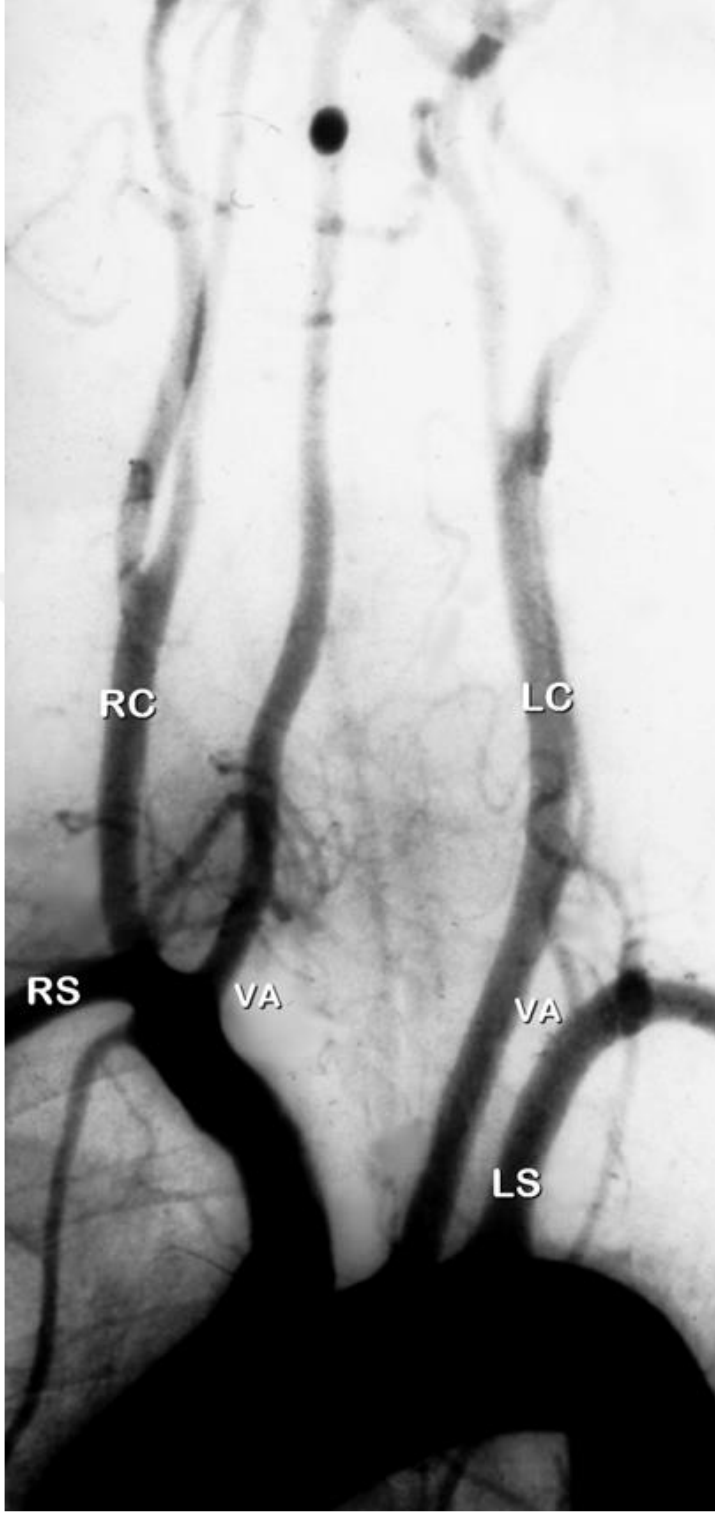


Şekil 11: Kontrastlı 2B MRA MIP görüntüde karotis arteriyel ve vertebrobasiler sistemi içeren damarlar izlenmektedir (95).

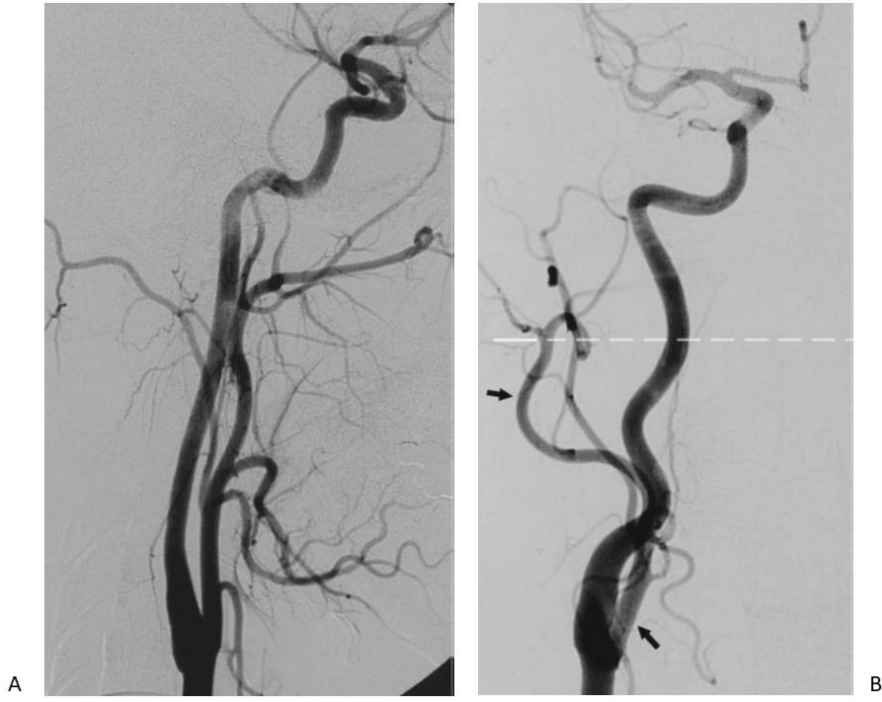


Şekil 12: Kontrastlı 2B MRA MIP görüntüde sol servikal internal karotis arterde bulbustan itibaren ani kesinti mevcut olup total oklüzyon izlenmektedir (ok). Ayrıca sol vertebral arterde multipl segmentte darlıklar görülmektedir (ok başları) (95).

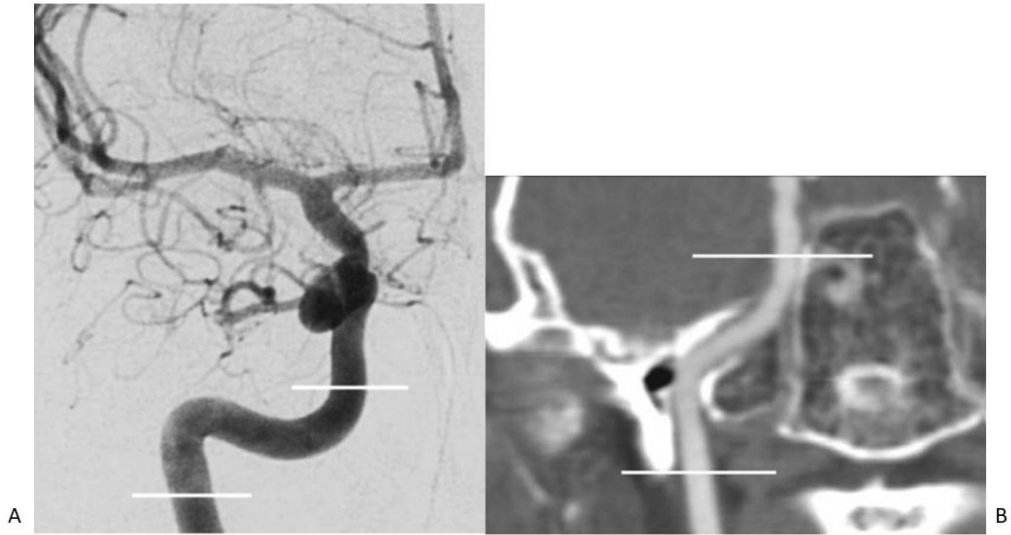
Karotis arter darlıklarında altın standart tanı yöntemi dijital çıkartma anjiyografisi (DSA)'dir. DSA aynı zamanda tedavi olanağı da vermektedir. DSA bir X-ışını altında vasküler sistemi normalden daha az miktarda kontrast madde enjeksiyonu ile spesifik olarak görselleştirme tekniğidir. DSA'da, kontrast madde enjeksiyonundan önce ve sonra alınan iki X-ışını görüntüsünün birbirinden çıkarılması ile yüksek kontrastlı bir kan damarı görüntüsü elde edilir (96). DSA görüntüleme ile ilgili örnekler aşağıda verilmiştir (97).



Şekil 13: Sol ve sağ AKA'nın tipik orjin aldığı normal arkus aortanın görünümü. Asimetrik vertebral arterler izlenmekte olup sol hipoplastik görünümündedir. RC: sağ ana karotis arter, LC: sol ana karotis arter, RS: sağ subklavian arter, LS: sol subklavian arter, VA: vertebral arter.



Şekil 14: Ana karotis arter anjiogram, lateral görüntü, internal ve eksternal karotis arter seyrini gösteriyor. **(A)**, Ana karotis arter anjiogram, AP görüntü, eksternal karotis arter seyri (oklar), ayrıca başlangıçta medialde, distalde lateralde seyreden internal karotis arter **(B)**.



Şekil 15: Karotis anjiogram, AP görüntü **(A)**, BT anjiografi, koronal rekonstrüksiyon **(B)**, çizgiler arası İKA petröz segment olup kavernöz segmentle devam ediyor.

2.5. Ultrasonografi Fiziği ve Ultrasonografi Cihazı

Ses, insan kulağı tarafından algılanabilen frekans aralığındaki titreşimlerdir. Bu aralık 20-20000 Hz (20Hz-20kHz)'dir. İşitilebilen bu limitin üzerindeki ses dalgalarına ultrasonik, altındakilere infrasonik ses dalgaları denir. Tanısal uygulamalarda kullanılan ses dalgasının frekansı genelde 2-15 MHz arasındadır.

Genel dalga denkleminde hız, frekans ile dalga boyunun çarpımına eşittir.

$$c = f \times \lambda$$

c: hız

f: frekans

λ : dalga boyu

Ultrason dalgası dokuya gönderilir ve belli noktadan geri yansır. Bu arada geçen sürenin bilinmesi, o noktanın derinliğinin hesaplanmasına olanak sağlar. Fakat bu hesaplama için sesin hızının bilinmesi gerekir. US 'nin dokulardaki hızı farklılık göstermekle birlikte ortalama 1540 m/sn olarak kabul edilir. US cihazları genelde bu değere göre kalibre edilir. Fakat farklı hızlarda geçtiği dokular olması nedeniyle birtakım ölçüm hataları ve artefaktlar gelişebilmektedir.

Dalga denkleminde görülen frekans ve dalga boyu birbiri ile ters orantılıdır. Frekans arttıkça dalga boyu azalır. Yüksek frekanslı US daha iyi çözünürlük sağlar. Fakat frekans arttıkça sesin içinde bulunduğu ortam ile etkileşimi artmakta ve ses demetinin ilerleyebildiği doku derinliği azalmaktadır. Ayrıca ses frekansı arttıkça ses demetinin ultrason kaynağından dağılımı azalır ve ses demeti incelenerek yaklaşır (kolimasyon).

Ses dalgasının kuvvetini gösteren üç parametre vardır. Bunlar amplitüd, akustik güç ve intensitedir. Ultrason dalgasının amplitüdü arttıkça ultrason intensitesi ve gücü artar.

US cihazları, dokudan yansıyan ekoların tespit edilerek görüntü oluşturmaya esasına göre çalışır. Vücutta, farklı özellikteki dokuların birleşme noktalarında akustik arayüzler bulunur. Bu arayüzler etkisiyle vücutta ilerleyen US dalgaları farklı

miktarlarda geri yansımaya uğrarlar. Bu yansıma ve saçılma miktarı arayüzü oluşturan dokuların akustik empedanslarının farklılıklarına bağlıdır.

Akustik empedans (Z) ortamın sesin yayılımına gösterdiği direnç olup ortamın dansitesi (ρ) ve sesin o ortamdaki hızının (c) çarpımı ile belirlenir ve birimi Rayls ($\text{kg/m}^2\text{sn}$)'dır.

$$Z = \rho \times c$$

Hava ve kemik gibi büyük akustik empedans farklılığı gösteren arayüzlerde sesin çoğu yansır. Akustik empedans dokuya ait bir özelliktir ve US frekansından bağımsızdır. Ultrason dalgası ve doku arasında dört temel etkileşim söz konusudur.

Yansıma: Yansıma, akustik empedans farklılığına, arayüz boyutu ve yüzey özelliğine, US dalgasının geliş açısına ve ultrason dalga boyu ile yansıtıcı yüzey arası ilişkiye bağlıdır. Arayüz büyük ve düzgün yüzeyli ise ses dalgalarını ayna gibi yansıtır. Bu yansımaya speküler yansıma denir (Şekil 16). Bu yansımada US dalga boyu yansıtıcı yüzeyden daha küçüktür. Yüzey düzensizliği dalga boyuna yakın boyutta ise yansıyan dalgalar disorganizedir ve buna diffüz yansıma denir (Şekil 16).

Yansıma sonucu oluşan ekonun şiddeti(R) $R = (Z_2 - Z_1)^2 / (Z_2 + Z_1)^2$ formülü ile ifade edilir. Buna yansıma katsayısı denir. Buna göre dokular arası küçük empedans farkları az yansımalar oluştururken, büyük empedans farklılıkları çok fazla yansımalarla neden olur.



Şekil 16: Speküler yansıma, diffüz yansıma ve saçılmanın şematik gösterimi.

Kırılma: Arayüze ulaşan ses dalgasının bir kısmı yansırken bir kısmı ilerlemeye devam eder. İlerleyen dalga, hızı farklı olan iki dokudan geçerken yönünde değişiklik oluşur ve buna kırılma denir. Kırılma olması için sesin 90 dereceden farklı bir açıyla gelmesi gerekir.

Saçılma: Vücutta meydana gelen ekoların büyük çoğunluğu speküler ve diffüz

yansıtıcılardan değil, solid organların içerisindeki küçük arayüzlerden kaynaklanır. Boyutları US dalga boyundan biraz daha küçük olan dalga bu arayüze ulaştığında karmaşık ve disorganize bir şekilde her yöne yansıyarak hızla dağılır. Buna saçılma denir (Şekil 16).

Soğurulma: US dalgası dokular içerisinde ilerlerken oluşturduğu kompresyon dalgası enerjisinin bir kısmıyla doku moleküllerinde sıkışma ve gevşeme hareketleri oluşturur ve ısı şeklinde enerji transferi gerçekleşir. Bu şekilde ultrason dalgasının intensitesi azalır. Soğurulma ortama ve ultrason frekansına bağlıdır (98,99).

Ultrasonografi cihazı puls jeneratörü, transduser, alıcı ve dönüştürücü, görüntü ekranı ve görüntü kayıt ünitesinden oluşur.

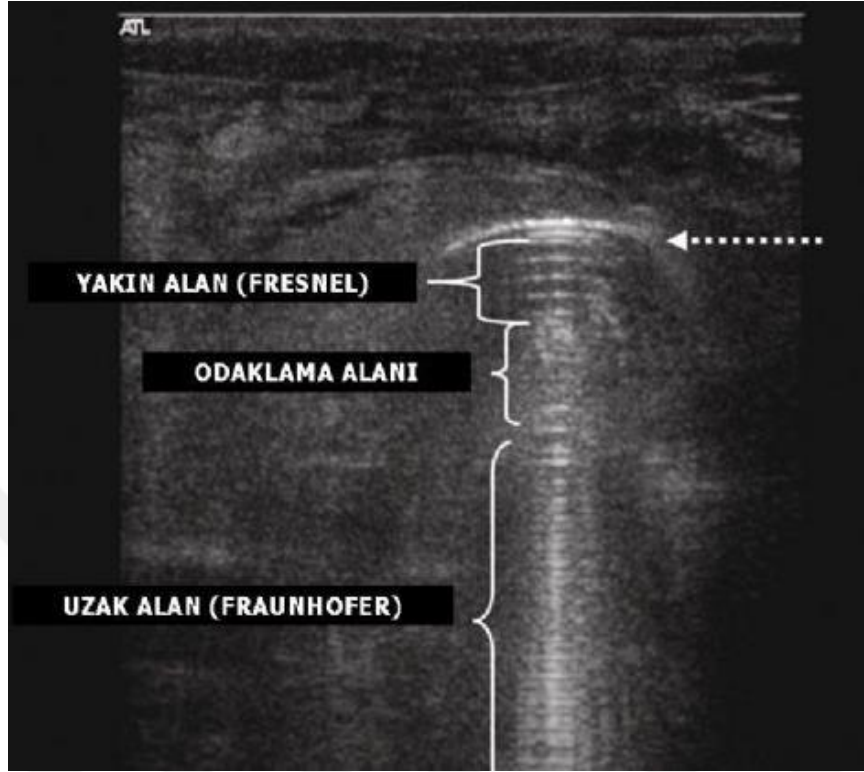
Puls Jeneratörü: Ultrason dalgalarını oluşturan transduseri tetiklemek için yüksek amplitüdlü voltaj veren ünedir.

Transduser: Bir enerji türünü diğerine çeviren cihazlara transduser denir. US cihazlarında ses dalgasını oluşturan ve geri toplayan cihazlara transduser ya da prob denir. US transduseri elektrik enerjisini mekanik harekete ve mekanik hareketi sese çevirmektedir. Ayrıca bu olayın tam tersini de yapabilmektedir.

US transduserinin çalışma mekanizması pizoelektrik etki prensibine dayanır. Transduser içerisindeki kristaller elektrikle uyarıldığında kristal kısa aksı genişler. Elektrik sinyalinin polaritesi ters çevrildiğinde ise kristal bu kez kontrakte olur. Elektrik sinyalinin frekansı ölçüsünde kristaller genişler ve kontrakte olur ve meydana gelen mekanik enerji aynı frekansta ses dalgası oluşturur. Vücuda giden ses dalgaları dokularla karşılaşınca bir kısmı yansır. Bu dönen ses dalgalarının kristallere çarpması ile mekanik hareket meydana gelir. Bu mekanik hareket bir US görüntüsü için işlenen bilgilerin kaynağını oluşturur.

Basınç dalgalarının transduserine yakın alandaki etkileşmesiyle basınç amplitüdlerinin çok değişikliğe uğradığı ve ses demetinin bir arada yayılım gösterdiği alana “yakın bölge” ya da “Fresnel zonu” denir. En iyi görüntü rezolüsyonu bu alanda oluşur. Ses frekansı arttıkça ve transduser çapı genişledikçe bu zon genişler. Transduserden uzakta ses demetinin açılmaya başladığı ve paralellliğini kaybettiği alana “uzak bölge” ya da “Fraunhofer zonu” denir. Bu iki

bölge arasındaki dar bölge sesin odaklanmış olduğu en yoğun ve en homojen alandır. Bu alana da fokus denir.



Şekil 17: Yüksek bir yansıtıcı yüzey sayesinde izlenen ses dalgasının bölgeleri (99).

Alıcı: Dokulardan geri yansıyan ekolar pizoelektrik elementlerde küçük voltajlar oluşmasına neden olur. Alıcı bu zayıf sinyalleri tespit eder ve yükseltir. Ayrıca farklı doku derinliklerine bağlı eko gücündeki farklılıklar kompanse edilir.

Görüntü Oluşturma ve Saklama: Dokulardan yansıyan ultrason sinyalleri pekçok yolla görüntülenebilir. Ultrason görüntüleme yöntemleri basit bir A mod görüntülemeden yüksek çözünürlüklü ve gerçek zamanlı gri skala görüntülemeye kadar değişim göstermektedir (98).

2.6. Doppler Ultrasonografi

Avusturyalı fizikçi Christian Johann Doppler 1842 yılında ilk defa Doppler etkisinden bahsetmiştir. Hareketli bir ses kaynağından yayılan sesin, bir yansıtıcı ile karşılaştığında ses dalgasında oluşan frekans değişikliği bu görüntüleme yönteminin temelini oluşturmaktadır. Ortam şartlarını sabit olduğu durumda bir ses kaynağı

yaklaştıkça daha tiz (artmış frekans), uzaklaştıkça daha pes (azalmış frekans) sesler duyulur. Ses kaynağı sabit, alıcı hareketli olduğunda da aynı olay gözlenir. Ses frekansındaki harekete bağlı bu değişime Doppler kayması denir. Doppler ultrasonografi, vücuttaki ara yüzlerden yansıtılan akustik enerjinin saptanması ve gösterilmesine dayanır. Bu etkiler ile vücudun yüksek rezolüsyonlu iki boyutlu gri skala görüntüleri oluşturulabildiği gibi akım parametrelerini göstermek için de gereken bilgi elde edilebilir. Ses dalgası doku arayüzü ile karşılaştığında geri saçılan ultrasonun frekans kayması, kan akımı ile ilgili bilgi sağlar. Yansıtılan enerjinin amplitüdü ise ultrason görüntülerini oluşturmaya yarar. Bu temel ilkelere dayanarak damarlarda akan kanın içindeki şekilli elemanlarından yansıyan frekans değişiklikleri saptanarak, yönü ve hızı gibi özellikleri incelenebilmektedir. Bu olay Doppler görüntülemenin temeli olarak kabul edilmektedir. Geri dönen ultrason frekansının yansıtıcının hızıyla ilişkisi Doppler denklemi ile tanımlanmıştır.

$$\Delta F = 2 \times V \times f_0 \times \cos Q / c$$

ΔF : Doppler kayması frekansı

V : Kaynağın hızı

$\cos Q$: Doppler açısının kosinüsü

c : Sesin dokudaki hızı

f_0 : Gönderilen US dalgasının frekansı

Doppler denkleminde dikkati çeken en önemli parametre “ Q ” açısıdır. Bu açı, akımın yönü ile ultrases demeti arasındaki açıdır. Kosinüs değeri olarak hesaplanan bu açı 90 dereceye yaklaştıkça Doppler kayması küçülecek, 90 derecede sıfırlanacaktır. Doppler açısının kosinüsü, 60 derecenin üzerindeki açılarda çok değişmektedir. Bu nedenle doğru açı düzeltilmesi için Doppler ölçümlerinin 60 derecenin altında yapılması gerekir. 60 derecenin üzerinde, Doppler açısındaki küçük değişiklikler, $\cos Q$ 'da büyük değişikliklere neden olur. Bu nedenle Doppler açısı ölçümünde küçük bir hata hız ölçümünde büyük yanlışlıklara neden olabilir. Doppler açısının 30 dereceden küçük olması ise sesin büyük bir bölümünün damar duvarına yansımaya neden olur. Sonuçta ideal açı 30-60 derece arası açılardır. Klinikte kullanılan Doppler frekans kaymaları duyulabilir frekanslardadır (0,2-15 kHz).

İşitilebilen bu ses, kişi tarafından duyularak analiz edilebilir ve tecrübe ile pek çok akım karakteristiği tanımlanabilir (100).

Sürekli dalga formu Doppler (Continuous wave=CW): Bu sistemde ses dalgalarını sürekli alan ve veren iki adet transducer vardır. Akımın varlığını ve yönünü saptar. Fakat bu akımın hangi yönden geldiğini ve sinyalin kaynağını saptayamaz. Ucuz ve taşınabilir olması avantajıdır.

Puls dalga formu Doppler (Pulsed wave=PW): Hem verici, hem alıcı olarak çalışan bir çevirici vardır. Ses dalgaları vurular halinde gönderilir. Giden ve geri dönen ses dalgası arasında belli bir süre olması ile ortaya çıkan Doppler şifti, sesin hangi düzeyden geldiğini gösterir. Doppler bilgisi gerçek zamanlı gri skala görüntü ile birleştirilerek dupleks görüntüler oluşturulur. Bu sistemde, proba dönen ses dalgaları hem gerçek zamanlı görüntü, hem de Doppler dalga formunun gerçekleşmesi için işlenir.

Renkli Doppler US: Bu görüntüleme, hareketli yapılardan kaynaklanan frekans kaymalarından oluşan bir renk haritasıdır. Birçok örnekleme ile elde edilen akım bilgisi, akımın transdüsera göre yönü ve hızına göre renklendirilir. Sonrasında ise gri skala damar görüntüsü içerisine yerleştirilir. Akımın rengini faz şifti, renk tonunu ise frekans şifti (akım hızı) belirler. Ekranın köşesinde gösterilen renklerden üstte yer alan renk proba yaklaşan, alttaki renk ise uzaklaşan akımı gösterir.

Power Doppler US: Bu yöntemde görüntü inceleme alanından elde edilen sinyallerin gücü doğrultusunda oluşturulur. Power Dopplerde temel prensip Doppler sinyal gücüdür. Power Doppler görüntülemeye Doppler sinyalindeki hız ve yön bilgisi kullanılmaz, yalnız Doppler kaymasının intensitesi ile görüntü oluşturulur. Doppler sinyalindeki güç, hareket eden ve Doppler kayması oluşturan eritrositlerin toplam sayısına bağlıdır. Hareketli eritrositlerin değerlendirilmesinde açı değiştirildiğinde Doppler kayması değişir ama gücü değişmez (99).

2.7. Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK)

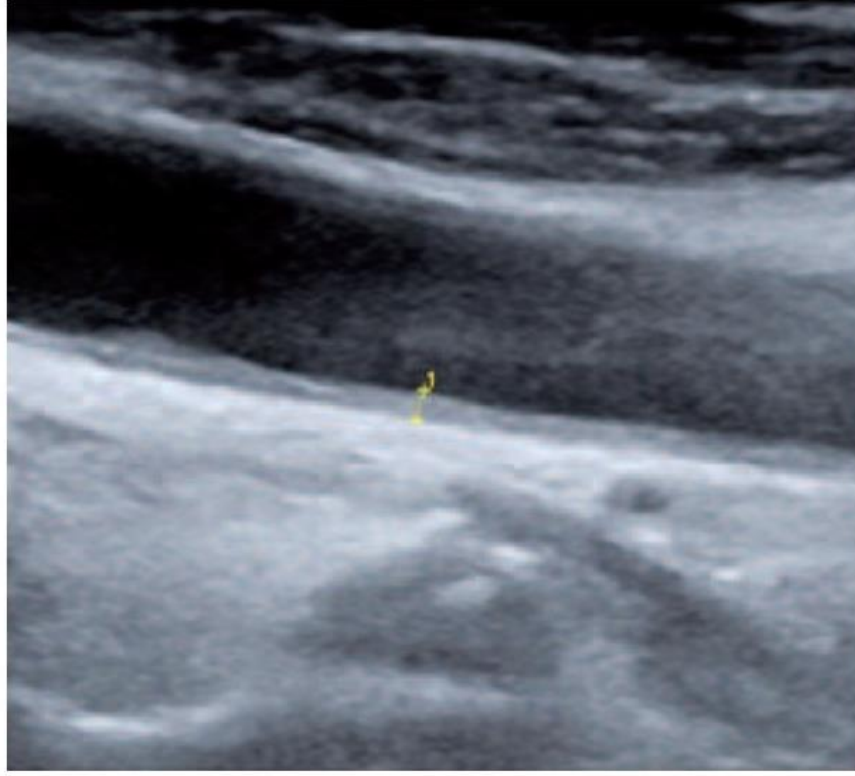
Ultrasonografik olarak tespit edilen KİMK, plakların varlığı, kalsifikasyon derecesi ve lümen çapları erken ateroskleroz tespitinde kullanılan belirteçlerdir (81). İntima-media kalınlığı (İMK) ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod

ultrasonografi ile ölçülmüştür (101). Ultrasonografik olarak elde edilen bu ölçümler ile cerrahi olarak çıkartılan aortadaki ölçümlerin benzer olduğu gösterilmiştir (102). Karotis arterlerin yüzeyel yerleşimleri, büyüklükleri, sınırlı hareket imkânları ölçüm tekniğini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca KİMK ölçümünün yöntem olarak ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir olması nedeniyle 1990'lı yıllardan itibaren KİMK ölçümü kullanılmaya başlanmıştır (103).

Arterler üç tabakadan oluşur. En içte intima, ortada media ve en dışta adventisya tabakası bulunur. İntima tek sıra endotel hücrelerinden oluşur ve bu tabaka aterosklerozun olduğu yerdir. Media tabakası düz kas hücreleri, elastik ve kollajen lifleri içerir. Adventisya tabakası en değişken tabaka olup yoğun kollajen ve elastik lifler içermektedir. İMK endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir (104).

İMK intimanın ve adventisyanın ekojen çizgisi arasında kalan mesafedir. İMK normalde 0,9 mm'den küçüktür. Bu kalınlığın artması kardiyovasküler risk faktörlerinin önemli bir göstergesidir. Yaş, sigara, hiperkolesterolemi ve diabetes mellitus gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile KİMK artışı arasında ilişki bulunmuştur (105).

Amerikan Ekokardiyografi Derneği tarafından KİMK ölçüm tekniğini standardize etmek için bir protokol yayınlanmıştır. Ölçüm en az 7 megahertz (MHz) frekanslı lineer prob ile yapılmalıdır. KİMK ana karotis arter bulbusundan 1 cm önceki segmentin arka duvarından, tam longitudinal planda, ön ve arka duvarın bir arada görüldüğü zaman yapılır (Şekil 16). Karotis ultrasonografi değerlendirmesi için hasta sırtüstü yatar durumda, baş hiperekstansiyonda, boyun nötral ya da değerlendirilen tarafın tersi tarafında 30-45 derece açı verilmiş şekilde olmalıdır (106). KİMK'nın ölçümü diyastol sırasında, lümen çapının en dar, KİMK'nın en geniş olduğu an yapılır. KİMK yaşla değişmekte olup yıllık 0.01-0.02mm artış gösterir (107).



Şekil 18: Ana karotis arter bulbusundan yaklaşık 1 cm önceki 1 cm'lik segmentten ölçülen intima-media kalınlığı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubunun Tanımlanması ve Çalışma Protokolü

Bu çalışma FMS hastaları ile sağlıklı gönüllülerin karşılaştırıldığı tek merkezli prospektif bir çalışmadır. Çalışmaya Ocak 2020 ile Nisan 2020 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğinde muayene olup, radyoloji ultrasonografi polikliniğine yönlendirilen FMS tanılı kadın hastalar ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde çalışan ve daha önce FMS tanısı almış kadın hastalardan çalışmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan yirmi hasta alınmıştır. Sağlıklı gönüllüler radyoloji bölümüne başka bir nedenle başvuran çalışmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan kadınlar veya hastane personelinden çalışmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan kadınlar arasından seçilmiştir. Çalışmaya alınan tüm kişilere çalışmayla ilgili bilgi verildi ve gönüllü olarak katılımlarına dair sözlü ve yazılı onamları alındı. Etik Kurul onayı alındı. Öncelikli olarak değerlendirmeye alınan kişilerden ayrıntılı tıbbi öykü alındı. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, boy ve kilo değerleri ve eşlik eden hastalıklar sorgulandı ve kaydedildi. Hasta grubundaki bireyler şikayetlerin başlama zamanı, tanı aldığı zaman ve aldığı tedavi açısından sorgulandı. Çalışmaya alınan FMS hastalarının ve FMS hastası olmayan kontrol grubunun son 3 ay içerisindeki lipid profili (Total kolesterol, HDL, LDL), açlık kan şekeri (AKŞ), kreatinin ve hemogram değerlerine bakıldı. Son 3 ay içerisinde Sisoft bilgi sisteminde yukarıda belirtilen laboratuvar sonuçları olmayan hastalardan yeni kan alındı. Belirtilen laboratuvar parametreleri Sisoft bilgi sistemi üzerinden tarandı ve not edildi.

Hastaların supin pozisyonda her iki karotis arteri B-mode ultrasonografi cihazı ile görüntülendi. Karotis plaklarının net olarak değerlendirilmesi ve gözden kaçmaması için ana karotis arter ve internal karotis arterin ön ve arka duvarları dikkatli bir şekilde tarandı. Hem sağ, hem de sol ana karotis arterler General Electric (GE) LOGIQ S7 Expert ultrasonografi cihazının 10 mHz lineer probu ile görüntülendi. Ana karotis arter bölümünün bulbustan itibaren 1 cm distalindeki yaklaşık 1 cm'lik bir segment belirlendi. İMK hesaplanması için her iki ana karotis arter arka duvarından 3 ölçüm alınıp, bu ölçümlerin ortalaması alındı. Sağ ve sol KİMK ölçümünün ortalaması alınarak ortalama KİMK olarak kaydedildi.

Dahil edilme kriterleri:

1. 1990 American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre FMS tanısı almış olmak

2. 20-50 yaş aralığında olmak

3. Kadın cinsiyet olmak

Dışlama kriterleri:

1. Hipertansiyon veya diyabet hastalığı olması

2. Bilinen tiroid fonksiyon testi bozukluğu olması

3. Kanıtlanmış aterosklerotik hastalık olması

4. Bilinen romatolojik hastalık olması

5. Vücut kitle indeksinin >30 olması

6. Sigara kullanımı

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (mean), standart sapma (SD), medyan (ortanca) ve yarı kartil aralığı değerleri kullanılmıştır. Verilerin normal olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile belirlenmiştir. Normal dağılan verilerde bağımsız örneklem t testi, normal dağılmayan verilerde ise Mann-Whitney U testi ile analizler yapılmıştır. Analizler SPSS 25.0 paket programı ile yapılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya, dahil edilme kriterlerini taşıyan 20 hasta ve 20 gönüllü alındı. Her iki gruptaki kişilerin de 15 tanesi evli 5'i bekârdı. Her iki grubun eğitim düzeyleri benzerdi (kontrol grubunda 2 yüksek lisans, 7 lisans, 4 önlisans, 4 ortaöğretim, 3 ilköğretim; hasta grupta 1 yüksek lisans, 8 lisans, 3 önlisans, 5 ortaöğretim, 3 ilköğretim). Hasta gruptan semptom süresi 5 yıl ve daha az olan 9 kişi, 5 yıldan fazla olan 11 kişi vardı. Hasta gruptan yalnız 5 kişi düzenli ilaç kullanmaktaydı.

Hasta grubun yaş ortalaması 40,1 ($\pm 5,7$), kontrol grubunun 36,8 ($\pm 4,5$) olup istatistik açıdan iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Hasta grubun ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 25,3 ($\pm 3,2$), kontrol grubunun 24,2 ($\pm 2,6$) olup istatistiki açıdan benzer bulunmuştur. 2 grubun karşılaştırılan laboratuvar değerleri kreatinin sonucu dışında istatistiki açıdan benzer bulundu (tablo 5-1, 5-2). Kreatinin değeri tüm hastalarda normal aralıkta olup ortalaması hasta grubunda 0,69 ($\pm 0,1$) mg/dl, kontrol grubunda 0,60 ($\pm 0,1$) mg/dl bulunmuştur ve hasta grubunda istatistik olarak anlamlı yüksektir.

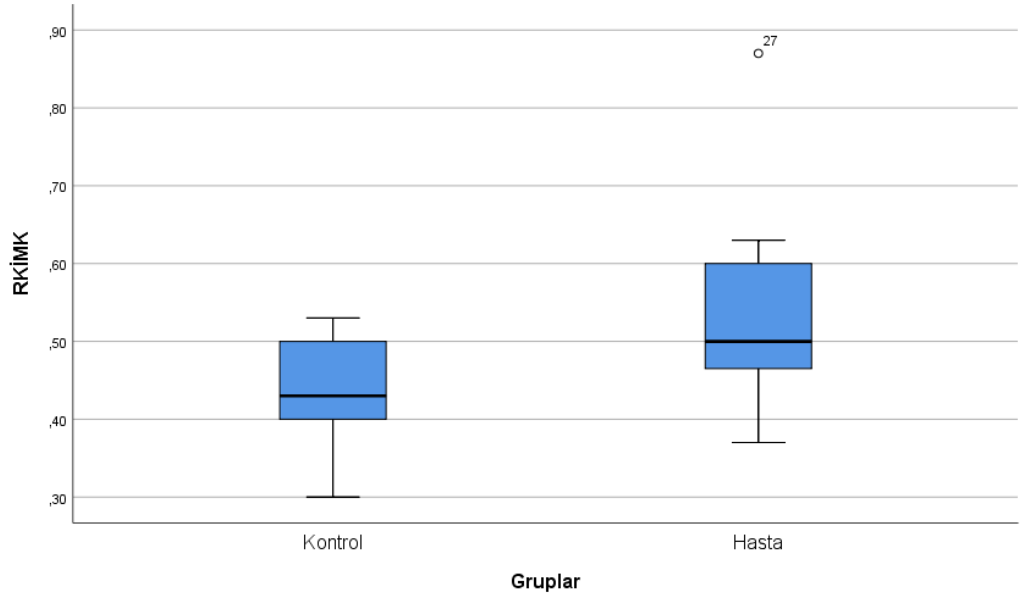
Sağ ana karotis arter intima media kalınlığı (RKİMK) ortalaması hasta grubunda 0,5 ($\pm 0,07$) mm, kontrol grubunda 0,43 ($\pm 0,05$) mm; sol ana karotis arter intima media kalınlığı (LKİMK) ortalaması hasta grubunda 0,5 ($\pm 0,06$) mm, kontrol grubunda 0,43 ($\pm 0,05$) mm bulunmuş olup hasta grubunda anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca ortalama karotis intima media kalınlığı (OKİMK) hasta grubunda 0,52 ($\pm 0,05$) mm, kontrol grubunda 0,43 ($\pm 0,03$) olarak bulunmuş olup hasta grubunda anlamlı yüksektir (tablo 5-2, grafik1,2 ve 3).

Tablo 5-1: Hasta ve Kontrol Grubunun Normal Dağılıma Uyan Temel Karakteristik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları.

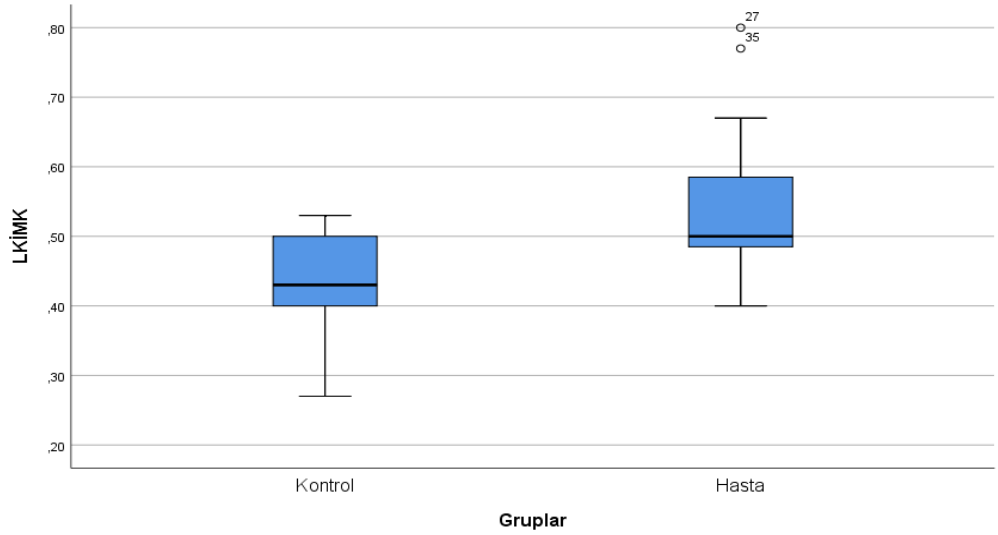
Independent Sample t Test (Bağımsız Örneklem t Testi)					
	Gruplar	N	Ortalama	Sapma	P (Sig.)
YAŞ	Kontrol	20	36,8500	4,56848	0,051>0,05 fark yok
	Hasta	20	40,1500	5,70572	
VKİ	Kontrol	20	24,2100	2,66298	0,232> 0,05 fark yok
	Hasta	20	25,3450	3,22596	
AKŞ (mg/dl)	Kontrol	20	84,5500	7,14861	0,109> 0,05 fark yok
	Hasta	20	88,1000	6,50425	
KREATİNİN (mg/dl)	Kontrol	20	0,6070	0,10484	0,015< 0,05 fark var
	Hasta	20	0,6910	0,10457	
HDL (mg/dl)	Kontrol	20	56,8000	11,87035	0,549> 0,05 fark yok
	Hasta	20	54,6000	11,11850	
LDL (mg/dl)	Kontrol	20	109,3000	22,69268	0,245> 0,05 fark yok
	Hasta	20	118,3500	25,66643	
KOLESTEROL (mg/dl)	Kontrol	20	172,4500	28,31305	0,565> 0,05 fark yok
	Hasta	20	177,8500	30,48429	
HGB (g/dl)	Kontrol	20	13,3600	0,99705	0,735> 0,05 fark yok
	Hasta	20	13,4500	0,62534	
MPV (fL)	Kontrol	20	9,7800	0,60923	0,148> 0,05 fark yok
	Hasta	20	10,1550	0,95337	

Tablo 5-2: Hasta ve Kontrol Grubunun Normal Dağılıma Uymayan Temel Karakteristik Özellikleri ve Karotis İntima Media Kalınlıkları.

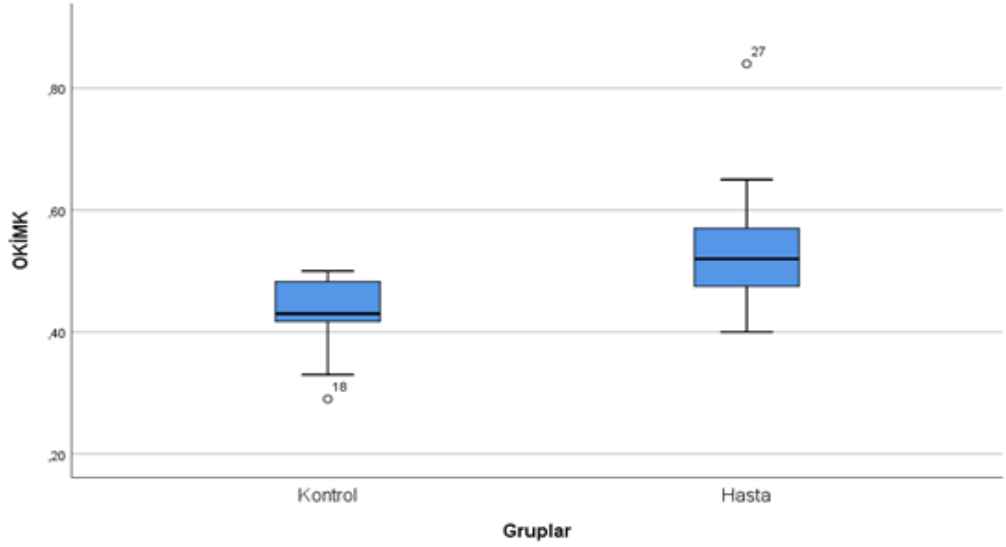
Mann Whitney U Testi					
	Gruplar	N	Ortalama	Sapma	P (Sig.)
HCT (%)	Kontrol	20	40,2000	1,285	0,155> 0,05 fark yok
	Hasta	20	41,2500	0,940	
PLT (/mm ³)	Kontrol	20	270,000	29,500	0,925> 0,05 fark yok
	Hasta	20	253,000	45,750	
RKİMK (mm)	Kontrol	20	0,4300	0,050	0,005< 0,05 fark var
	Hasta	20	0,500	0,070	
LKİMK (mm)	Kontrol	20	0,4300	0,050	0,001< 0,05 fark var
	Hasta	20	0,500	0,060	
OKİMK (mm)	Kontrol	20	0,4300	0,035	0,000< 0,05 fark var
	Hasta	20	0,520	0,050	



Şekil 19: Hasta-Kontrol Grubu Ortalama RKİMK Değerlerinin Karşılaştırılması.



Şekil 20: Hasta-Kontrol Grubu Ortalama LKİMK Değerlerinin Karşılaştırılması.



Şekil 21: Hasta-Kontrol Grubu OKİMK Değerlerinin Karşılaştırılması.

Hasta grubunun subgrup analizinde hastalar semptom süresi 5 yıl ve altında olanlar ve 5 yıldan fazla semptomu olanlar diye iki gruba bölündüler. Semptom süresi 5 yıl ve altında olan grupta 9 hasta, 5 yıldan fazla olan grupta 11 hasta vardı. Yapılan analiz sonucunda, yaş dışındaki temel karakteristik özellikler ve RKİMK-LKİMK-OKİMK değerleri her iki grupta benzerdi (tablo 6-1, 6-2, 6-3). Yaş ortalaması semptom süresi ≤ 5 yıl olanlarda $37,1 (\pm 5,6)$, >5 yıl olanlarda $42,6 (\pm 4,6)$ 'dır.

Tablo 6-1: Hasta Alt Gruplarının (semptom süresi ≤ 5 yıl - > 5 yıl) Normal Dağılıma Uyan Temel Karakteristik Özellikleri.

İndependent Sample t Test (Bağımsız Örneklem t Testi)					
	Semptom Süresi	N	Ortalama	Sapma	P (Sig.)
YAŞ	<5 YIL	9	37,1111	5,62238	0,027<0,05 fark var
	>5 YIL	11	42,6364	4,63191	
VKİ	<5 YIL	9	24,4556	3,33808	0,276> 0,05 fark yok
	>5 YIL	11	26,0727	3,09260	
AKŞ (mg/dl)	<5 YIL	9	87,8889	8,55050	0,900> 0,05 fark yok
	>5 YIL	11	88,2727	4,67099	
KREATİNİN (mg/dl)	<5 YIL	9	0,6467	,10559	0,086> 0,05 fark yok
	>5 YIL	11	0,7273	,09296	
HDL (mg/dl)	<5 YIL	9	51,7778	12,48777	0,317> 0,05 fark yok
	>5 YIL	11	56,9091	9,85347	
LDL (mg/dl)	<5 YIL	9	114,0000	27,67219	0,508> 0,05 fark yok
	>5 YIL	11	121,9091	24,65950	
KOLESTEROL (mg/dl)	<5 YIL	9	171,7778	30,54005	0,435> 0,05 fark yok
	>5 YIL	11	182,8182	30,97037	

Tablo 6-2: Hasta Alt Gruplarının (semptom süresi ≤ 5 yıl - > 5 yıl) Normal Dağılıma Uyan Hemogram Değerleri ve Karotis İntima Media Kalınlıkları.

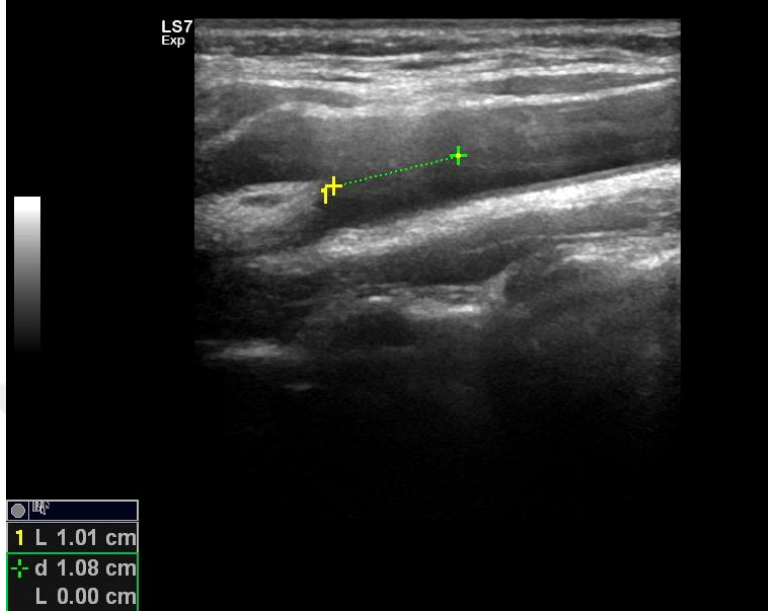
İndependent Sample t Test (Bağımsız Örneklem t Testi)					
	Semptom Süresi	N	Ortalama	Sapma	P (Sig.)
HGB (g/dl)	<5 YIL	9	13,5333	0,79844	0,603> 0,05 fark yok
	>5 YIL	11	13,3818	0,47078	
HCT (%)	<5 YIL	9	41,5667	1,51822	0,286> 0,05 fark yok
	>5 YIL	11	40,9727	0,86959	
MPV (fL)	<5 YIL	9	10,3111	1,17094	0,522> 0,05 fark yok
	>5 YIL	11	10,0273	0,76823	
RKİMK (mm)	<5 YIL	9	0,5244	0,07055	0,913> 0,05 fark yok
	>5 YIL	11	0,5300	0,13638	
OKİMK (mm)	<5 YIL	9	0,5233	0,06285	0,687> 0,05 fark yok
	>5 YIL	11	0,5427	0,12954	

Tablo 6-3: Hasta Alt Gruplarının (semtom süresi ≤ 5 yıl - > 5 yıl) Normal Dağılıma Uymayan PLT ve LKİMK değerleri.

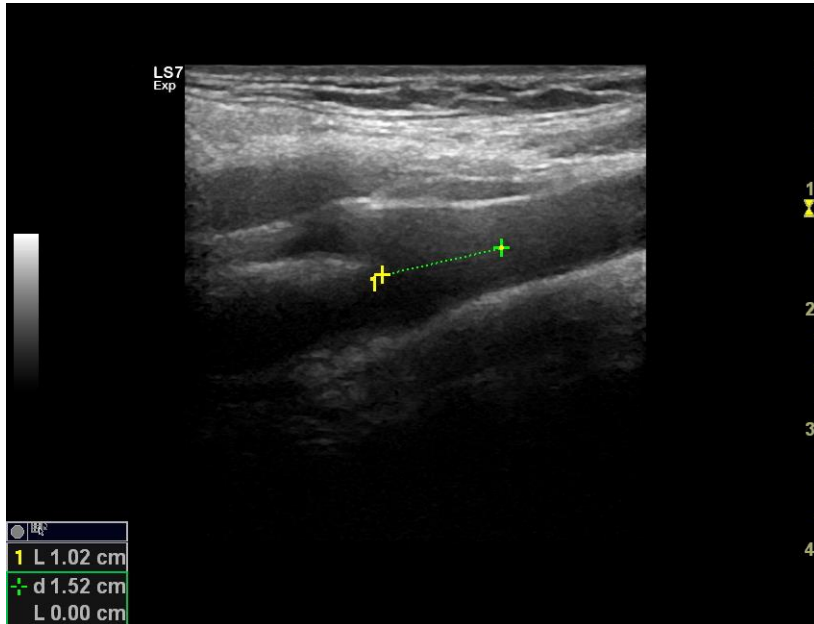
Mann Whitney U Testi					
	Semptom Süresi	N	Ortalama	Sapma	P (Sig.)
PLT (/mm ³)	<5 YIL	9	247,0000	48,00	0,970> 0,05 fark yok
	>5 YIL	11	291,0000	52,00	
LKİMK (mm)	<5 YIL	9	0,5000	0,0500	0,316> 0,05 fark yok
	>5 YIL	11	0,5300	0,0850	

5. KAROTİS İNTİMA MEDIA ÖLÇÜM ÖRNEKLERİ

- Ana karotis arter (AKA) bifurkasyonundan 1 cm önceki 1 cm'lik segmentten ve posterior duvardan ölçüm yapıldı.

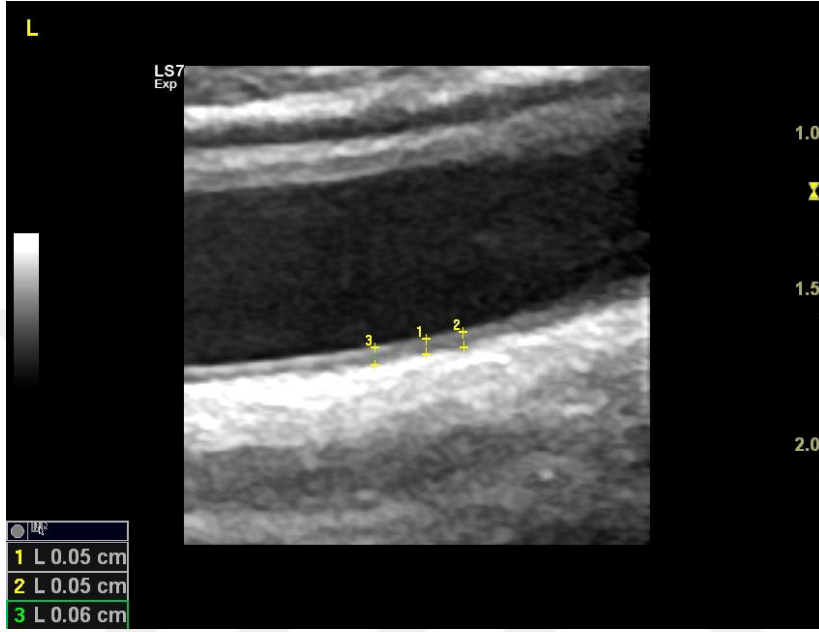


Olgu 1: 40 yaşında kadın hasta, FMS tanılı, yaklaşık 12 yıldır semptomatik, VKİ: 26.

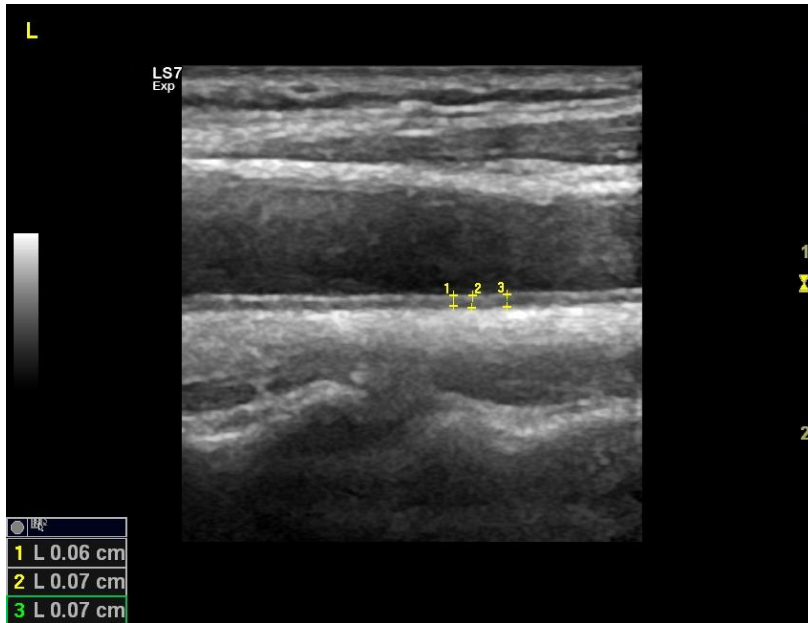


Olgu 2: 38 yaşında kadın hasta, bilinen bir hastalık öyküsü yok, VKİ: 24,6.

- Ölçüm tam longitudinal planda, ön ve arka duvarın bir arada görüldüğü zaman, posterior duvardan yeterli büyütmeden sonra yapıldı.



Olgu 3: 34 yaşında kadın hasta, FMS tanılı, yaklaşık 5 yıldır semptomatik, VKİ: 21,9.



Olgu 4: 40 yaşında kadın hasta, FMS tanılı, yaklaşık 12 yıldır semptomatik, VKİ: 26.



Olgu 5: 40 yaşında kadın hasta, bilinen bir hastalık öyküsü yok, VKİ: 26,9.

6. TARTIŞMA

Fibromyalji Sendromu yaygın kas ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve irritabl barsak sendromunun eşlik ettiği, tanıda spesifik hassas noktaların yer aldığı kronik bir hastalıktır. FMS osteoartritten sonra ikinci sıklıkta görülen romatizmal hastalıktır (1). FMS benzeri hastalıklar ilk olarak 1800'lü yıllarda tanımlanmış ve inflamatuvar bir hadise olduğu düşünülmüştür. 1976'da Kahler Hench bu hastalıkta inflamatuvar bir hadise olmadığını ve fibrozit teriminin yanlış kullanıldığını söylemiş ve fibromyalji terimini kullanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarla 1990 American College of Rheumatology (ACR) klasifikasyon kriterleri oluşturulmuştur (16).

Ateroskleroz büyük ve orta çaplı damarların intima tabakasında meydana gelen kalınlaşmadır. Çocukluk çağından itibaren başlayıp yıllar içinde yavaş ilerleme gösterir. Ateroskleroz koroner damarlar ile birlikte tüm arteryel yapıları tutabilen, mortalite ve morbiditeye neden olan sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya ilerlemesi yavaşlatılabilen bir hastalıktır (108).

Ateroskleroz, Dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerinden biridir ve insidansı artan yaşam süresine bağlı olarak giderek artmaktadır. Ateroskleroz gelişimi erken yaşlarda başlamakta olup uzun bir asemptomatik dönem sonrasında klinik bulgu vermektedir. Bu nedenle hastalığın asemptomatik evrede tanı alması ve gerekli önlemler ile klinik semptomların ortaya çıkışının geciktirilmesi ve hatta engellenmesi hem toplum sağlığı hem de yapılan sağlık harcamalarının azaltılması açısından önem arz etmektedir. Bu amaçla ateroskleroza subklinik evrede tanıyabilmek için invaziv ve non invaziv bazı yöntemler kullanılabilmektedir.

FMS ile subklinik ateroskleroz arasında ilişki olduğu ve FMS tanılı hastalarda stroke riskinde, KİMK'da ve ortalama trombosit hacminde artış olduğu daha önce bazı çalışmalarda gösterilmiştir (12–14). Biz de çalışmamızda subklinik ateroskleroz tanısında en sık kullanılan B-mode ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığı ölçümü yaptık.

Bu çalışmada FMS tanılı hasta grubunun sağ ve sol ana karotis arter ortalama İMK değerlerinin kontrol grubundan istatistiki olarak anlamlı yüksek olduğu

gösterildi. Ayrıca FMS tanılı hastalar semptom sürelerine göre karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

KİMK artışı gelecekte kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olup erken aterosklerozun bir göstergesidir (109,110).

KİMK ölçümü, romatolojik hastalıklarda kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Birbirine benzer yapılan 4 çalışmada; Behçet hastalarında, KİMK ölçümü kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek için kullanılmış ve sağlıklı kontrollere göre artış olduğu görülmüştür (111–114). Ayrıca diğer romatolojik hastalıklarda (yani romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus) da benzer amaçlar için KİMK ölçümü yapılmıştır (115–117). Ek olarak, yapılan bir çalışmada KİMK değerlerinin romatoid artritin klinik özellikleri (uzun hastalık süresi, dejenerasyonlar, yüksek inflamatuvar parametreler ve eklem dışı belirtiler) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (118).

Sistemik inflamatuvar hastalıklar ateroskleroz için risk faktörüdür. Yüksek duyarlılık CRP, fibrinojen, inflamatuvar homosistein ve lipoprotein ilişkili fosfolipaz-2 trombotik biyobelirteçlerdir. Kılavuzlarda CRP temel kardiyovasküler hastalıkların risk değerlendirilmesinde kullanılmıştır (119). FMS ise inflamatuvar bir hastalık olmamasına rağmen ateroskleroza yatkınlık oluşturmaktadır. Bununla ilgili farklı hipotezler vardır.

FMS tanılı hastalarda stres ve ağrı sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesini artırabilir ve Fibromyalji hastalarında SSS fonksiyonunun değiştiği bildirilmiştir (78–80). 2011 yılında Lee JH ve ark. (80) yaptığı çalışmada majör aterosklerotik risk faktörü olmayan 108 FMS hastası kadın ile 76 sağlıklı kontrol grubu kadın karşılaştırılmıştır. FMS'li hastalarda kontrollerden daha yüksek nabız dalga hızı olduğu görülmüştür. Ayrıca hasta grup fibromyalji etki anketine (FEA) göre skorlandırılıp 2 gruba ayrılmış. FEA skoru ≥ 50 olan grup, FEA skoru < 50 olan gruba göre brakial arter nabız dalga hızı değerlerinde anlamlı artış olduğu görülmüştür. Sonuç olarak Fibromyalji hastalarında arteriyel sertliğin anlamlı derecede arttığı ve FMS ile endotel disfonksiyonu arasında patofizyolojik bir bağlantı olduğu gösterilmiştir.

2011 yılında Cho KI ve ark. (120) yapmış olduğu çalışmada 55 postmenapozal FMS tanılı kadın hasta ile 35 sağlıklı kontrol karşılaştırılmıştır. Endotel fonksiyonu, brakiyal arter akım aracılı dilatasyon ve 40 µg dilaltı nitrogliserine yanıt olarak incelenmiş ve her iki değerin de FMS tanılı grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Bu da endotel disfonksiyonuna ve damar duvar sertliğine işaret etmektedir. Bu çalışmada ağrının FMS hastalarında endotel fonksiyonu üzerinde olumsuz bir etki yaptığı sonucuna varılmış ve arteriyel duvar sertliğinin SSS aktivitesinden önemli ölçüde etkilendiği belirtilmiştir. Ayrıca SSS aktivasyonunun çeşitli mekanizmalarla endotelial disfonksiyona neden olabileceği belirtilmiştir.

Bölük H ve ark. (13) yaptığı çalışmada ise 19 Fibromyalji hastası ile 17 sağlıklı kadın karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da sağ ve sol KİMK ölçümünün hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca fibromyalji hastaları fibromyalji etki anketine göre 2 gruba ayrılmış olup gruplar arasında KİMK açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda da fibromyalji hasta grubunun sağ ve sol ortalama KİMK'nın kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı yüksek olduğu gösterilmiş olup bu bulgu da endotel hasarı tezini doğrulamaktadır. Bizim çalışmamızda farklı olarak fibromyalji tanılı hastalar semptom süresine göre gruplandırılıp (semptom süresi ≤5 yıl, semptom süresi > 5 yıl) karşılaştırılmış ve bulgularda anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Johns Hopkins Üniversitesinde yapılan bir araştırmada stresin koroner arter hastalığı olmayan hastalarda ciddi, geri dönüşümlü sol ventrikül disfonksiyonunu hızlandırabildiği gösterilmiştir. Bu hasta grubunda kontrol grubuna göre katekolamin düzeyinde belirgin artış tespit edilmiştir. Artmış sempatik stimülasyonun muhtemelen bu kliniğin nedeni olduğu düşünülmektedir (121). FMS'de de kronik ağrı, neden olduğu stres ve artmış sempatik stimülasyon, bu çalışmadaki etkilere benzer sonuçlara neden olabilir.

2014 yılında Tayvan'da yapılan bir kohort çalışmasında fibromyalji ile koroner kalp hastalığı arasında bir ilişki olduğu görülmüştür (122).

Hayvan deneyi ile yapılan bir çalışmada kalsiyum kanallarının sürekli aktivasyonu, membran hasarı ve mikrovasküler spazmın katekolamine bağlı endotelial disfonksiyon mekanizmalarından sorumlu olabileceği belirtilmiştir (123). Bu çalışma da FMS'deki artmış sempatik aktivitenin hangi mekanizma ile endotel disfonksiyonuna neden olabileceğine örnek teşkil etmektedir.

Başka bir çalışmada öne sürülen hipotezde, otonom sinir sistemi disfonksiyonunun ateroskleroza yol açabileceği belirtilmiştir (124). Sempatik aşırı aktivite, kardiyovasküler sistemin otonom sinir sistemi kontrolünü bozar ve endotel hasarı ve ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur (125). FMS'de otonom disfonksiyon ve sempatik aşırı aktivite tanımlanmış olup FMS'nin endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişimine yatkınlık oluşturabileceği sonucu çıkarılabilir.

Fibromyalji tanılı hastalarda depresyon sık görülmektedir (126,127). Depresyon ile artmış koroner kalp hastalığı riski arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (128–131). Bu nedenle, fibromyalji tanılı hastalarda artmış depresyon oranının endotel hasarına katkıda bulunabileceğini söylemek mantıklıdır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, kan basıncının normal sirkadiyen ritminde olan gece %10'dan fazla olan kan basıncı düşüşü fibromyalji hastalarında izlenmemektedir. Bunun sempatik hiperaktiviteye, otonom sistemdeki anormalliklere, kortizolün diurnal ritmindeki bozukluğa veya FMS'deki kötü uyku kalitesine bağlı olabileceği belirtilmiş olup arasındaki ilişki net olarak ortaya konamamıştır. Sonuç olarak bu bulgu kardiyovasküler morbidite ile yakından ilişkili olup FMS hastaları için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (132).

Ayrıca ülkemizde yapılan iki çalışmada erken ateroskleroz belirteci olan ortalama trombosit hacminin FMS'da arttığı gösterilmiştir (14,133). Yapılan bir diğer çalışmada Fibromyaljili hastalarda asimetrik dimetilarginin (ADMA), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α)'nın serum seviyelerinin ve Prostaglandin F 2α 'nın plazma seviyesinin kontrol grubuna göre arttığı gösterilmiş. Ayrıca ADMA'nın fibromyaljili hastalarda endotelial disfonksiyonun güvenilir bir belirteci olabileceği belirtilmiştir (134).

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda FMS tanılı hasta grubunda KİMK'nın arttığını ve FMS'nin endotel disfonksiyonuna neden olabileceğini göstermiş olduk. Fakat bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır.

- 1- Bu çalışma kadın hastalarda yapılmış olup FMS'nin erkek hastalar üzerindeki etkisi hakkında bilgi vermemektedir.
- 2- Bu çalışmada elde ettiğimiz bulgular hasta/kontrol sayısının azlığı, tek merkezli, kesitsel bir çalışma olması nedeniyle ancak daha geniş çaplı klinik çalışmalara rehberlik edebilir.
- 3- Hastaların kardiyovasküler hastalık riski açısından aile öyküsü değerlendirilmemiştir.
- 4- Ayrıca ateroskleroz risk faktörleri arasında olan sedanter yaşam değerlendirilmemiştir.

7. SONUÇ

- 1- FMS inflamatuvar bir hastalık olmamasına rağmen KİMK'da artışa neden olmaktadır. Dolaylı olarak FMS'nin endotel disfonksiyonu neden olabileceği görülmektedir.
- 2- Gelecekte FMS ateroskleroz risk faktörleri arasına girebilecek olup bu hasta grubunda diyet ve yaşam tarzı değişikliği önem arz etmektedir.
- 3- FMS semptom süresi ile subklinik ateroskleroz arasında bir ilişki görülmemiştir.

8. KAYNAKLAR

1. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17(8):356.
2. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):19–28.
3. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol Suppl* 1989;19:62–71.
4. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(9):518–27.
5. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat* 2012;2012:426130.
6. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33(2):160–72.
7. Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed* 2007;78(2):88–95.
8. Towfighi A, Saver JL. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke* 2011;42(8):2351–5.
9. Ross R. Atherosclerosis - An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115–26.
10. Sitzer M, Lorenz MW, Rosvall M, Markus HS, Bots ML. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation* 2007;115(4):459–67.

11. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74(6):1399–406.
12. Tseng CH, Chen JH, Wang YC, Lin MC, Kao CH. Increased risk of stroke in patients with fibromyalgia a population-BASED cohort study. *Med (United States)* 2016;95(8).
13. Bölük H, Öztürk GT, Cömert D, Ersöz M. Increased carotid intima-media thickness in female patients with fibromyalgia: A preliminary study. *Arch Rheumatol* 2015;30(4):307–10.
14. Haliloglu S, Carlioglu A, Sahiner E, Karaaslan Y, Kosar A. Mean platelet volume in patients with fibromyalgia. *Z Rheumatol* 2014;73(8):742–5.
15. Clauw DJ. Fibromyalgia: A Clinical Review. *JAMA* 2014;311(15):1547–55.
16. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: Past to present. *Curr Pain Headache Rep* 2004;8(5):369-378.
17. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010;62(5):600–10.
18. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: Validation of the modified 2010 preliminary American college of rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res* 2014;66(9):1364–73.
19. Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, Clauw DJ, Whipple MO, Oh TH, et al. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res* 2013;65(5):786–92.
20. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Fluss E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010

classification criteria. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(2):568–75.

21. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001;60(11):1040-1045.
22. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2005;34(2):140–4.
23. Turhanoglu A, Yilmaz Ş, Kaya S, Dursun M, Saka G. The Epidemiological Aspects of Fibromyalgia Syndrome in Adults Living in Turkey: A Population Based Study. *J Musculoskelet Pain* 2009;16:141–7.
24. Cobankara V, Unal UO, Kaya A, Bozkurt AI, Ozturk MA. The prevalence of fibromyalgia among textile workers in the city of Denizli in Turkey. *Int J Rheum Dis* 2011;14(4):390–4.
25. Michels H, Gerhold K, Häfner R, et al. Fibromyalgiesyndrom bei Kindern und Jugendlichen [Juvenile fibromyalgia syndrome]. *Schmerz* 2008;22(3):339-348.
26. Çapacı K, Hepgüler AS. Fibromyalji sendromu : etiyopatogenezi. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1998;4:219–25.
27. Arnold LM, Hudson JI, Hess E V, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004;50(3):944–52.
28. Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alasehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2003;23(3):104–7.
29. Vargas-Alarcón G, Fragoso JM, Cruz-Robles D, Vargas A, Martinez A, Lao-Villadóniga JI, et al. Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with different fibromyalgia syndrome domains. *Arthritis Rheum* 2009;60(7):2169–73.
30. Wallace D. Is There a Role for Cytokine Based Therapies in Fibromyalgia.

Curr Pharm Des 2005;12(1):17–22.

31. Menzies V, Lyon DE. Integrated review of the association of cytokines with fibromyalgia and fibromyalgia core symptoms. *Biol Res Nurs* 2010;11(4):387–94.
32. Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Masi AT, Aldag JC. Electron microscopic studies of muscle biopsy in primary fibromyalgia syndrome: a controlled and blinded study. *J Rheumatol* 1989;16(1):97–101.
33. Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RP, Porter J, et al. Aerobic fitness in patients with fibrositis. A controlled study of respiratory gas exchange and 133xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum* 1989;32(4):454–60.
34. Goldenberg DL. Pathogenesis of fibromyalgia. 2019. www.uptodate.com
35. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2007;146(10):726–34.
36. Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988;32(1):21–6.
37. 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(11):1593–601.
38. 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(12):1804–6.
39. Foerster BR, Petrou M, Edden RAE, Sundgren PC, Schmidt-Wilcke T, Lowe SE, et al. Reduced insular γ -aminobutyric acid in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2012;64(2):579–83.
40. Kadetoff D, Kosek E. Evidence of reduced sympatho-adrenal and hypothalamic-pituitary activity during static muscular work in patients with

- fibromyalgia. *J Rehabil Med* 2010;42(8):765–72.
41. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994;37(11):1583–92.
 42. Riva R, Mork PJ, Westgaard RH, Ro M, Lundberg U. Fibromyalgia syndrome is associated with hypocortisolism. *Int J Behav Med* 2010;17(3):223–33.
 43. Wingenfeld K, Heim C, Schmidt I, Wagner D, Meinschmidt G, Hellhammer DH. HPA axis reactivity and lymphocyte glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia syndrome and chronic pelvic pain. *Psychosom Med* 2008;70(1):65–72.
 44. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992;35(10):1113–6.
 45. Diaz-Piedra C, Di Stasi LL, Baldwin CM, Buena-Casal G, Catena A. Sleep disturbances of adult women suffering from fibromyalgia: a systematic review of observational studies. *Sleep Med Rev* 2015;21:86–99.
 46. Rosenfeld VW, Rutledge DN, Stern JM. Polysomnography with quantitative EEG in patients with and without fibromyalgia. *J Clin Neurophysiol* 2015;32(2):164–70.
 47. Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Andreoli A, Pecis M, et al. Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *J Rheumatol* 2004;31(6):1193–9.
 48. Clark S, Campbell SM, Forehand ME, Tindall EA, Bennett RM. Clinical characteristics of fibrositis. II. A “Blinded,” controlled study using standard psychological tests. *Arthritis Rheum* 1985;28(2):132–7.
 49. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitapevi, Ankara, 2365-2367,2011.
 50. Clauw DJ. Fibromyalgia. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt

ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2008. p. 701–2.

51. Mease PJ, Clauw DJ, Arnold LM, Goldenberg DL, Witter J, Williams DA, et al. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2005;32(11):2270–7.
52. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:27.
53. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010;62(5):600–10.
54. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E. Klinik Romatoloji El Kitabı. Güven Kitapevi, İzmir, 635–45 s., 2003.
55. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976;38(1):35–44.
56. Martinez-Lavin M. Fibromyalgia is a neuropathic pain syndrome. *J Rheumatol* 2006;33(4):827-828.
57. Eyigör S, Kirazlı Y. Nöropatik ağrı açısından fibromyalji sendromu [Fibromyalgia syndrome from the perspective of neuropathic pain]. *Agri* 2008;20(1):8-12.
58. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(11):CD010567. Published 2013 Nov 11.
59. Hudson JI, Hudson MS, Pliner LF, Goldenberg DL, Pope HGJ. Fibromyalgia and major affective disorder: a controlled phenomenology and family history study. *Am J Psychiatry* 1985;142(4):441–6.
60. Ataoğlu S, Özçetin A, Ataoğlu A. The relationship pain intensity, anxiety, and depression in patients with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Anatol J*

Psychiatry 2002;3:223–6.

61. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 1999;74(4):385–98.
62. Fan PT, Blanton ME. Clinical features and diagnosis of fibromyalgia. *J Musculoskeletal Med* 1992;4:24–42.
63. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC, Mangold RF. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. *J Rheumatol* 2000;27(2):485–90.
64. İnancı F, Yunus MB, Edward S, Rachlin MD. Fibromyalgia Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Biopathophysiologic Mechanisms. In: Rachlin ES, Rachlin IS, editors. *Myofascial Pain and Fibromyalgia Trigger Point Management*. 2nd ed. New York: Mosby; 2002. p. 3–32.
65. Akkuş S, Koşar A, Bayazıt A. Fibromyalji tanısı konan 220 vakanın klinik özellikleri. *Türkiye Fiz Tıp ve Rehabil Derg* 1998;11:41–5.
66. Yunus MB. Fibromyalgia and Overlapping Disorders: The Unifying Concept of Central Sensitivity Syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36(6):339–56.
67. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011;38(6):1113–22.
68. Ata AM, Çetin A. Fibromiyalji Tanımı , Epidemiyolojisi [Definition of Fibromyalgia, its Epidemiology]. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015;8(3):1-4.
69. COŞKUN CÜZDAN N. Fibromiyalji Sendromunda Klinik, Tanı, Ayırıcı Tanı [Clinical Manifestations, Diagnosis and Differential Diagnosis of Fibromyalgia Syndrome]. *Türkiye Klin J PM&R-Special Top.* 2015;8(3):15–21.
70. Carville SF, Arendt-Nielsen L, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D,

- et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67(4):536–41.
71. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine Türkçe 24. baskı. Çeviri Editörü Serhat ÜNAL. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 409–12s.,2015.
72. Genest JJJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992;85(6):2025–33.
73. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486–97.
74. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010;44(9):1410–21.
75. Li J, Liu S, Cao G, Sun Y, Chen W, Dong F, et al. Nicotine induces endothelial dysfunction and promotes atherosclerosis via GTPCH1. *J Cell Mol Med* 2018;22(11):5406–17.
76. Wake M, Oh A, Onishi Y, Guelfucci F, Shimasaki Y, Teramoto T. Adherence and persistence to hyperlipidemia medications in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and those with diabetes mellitus based on administrative claims data in Japan. *Atherosclerosis* 2019;282:19–28.
77. Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. *Vascul Pharmacol* 2010;52(3–4):151–6.
78. Giske L, Vøllestad NK, Mengshoel AM, Jensen J, Knardahl S, Røe C. Attenuated adrenergic responses to exercise in women with fibromyalgia--a controlled study. *Eur J Pain* 2008;12(3):351–360.
79. Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2007;9(4):216.

80. Lee JH, Cho KI, Kim SM, Lee HG, Kim TI. Arterial stiffness in female patients with fibromyalgia and its relationship to chronic emotional and physical stress. *Korean Circ J* 2011;41(10):596-602.
81. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139(12):1164–79.
82. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi 3. baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, 21–38 s., 2006.*
83. Amin HP, Schindler JL. In Vascular Neurology Board Review. In: *Vascular Neuroanatomy*. Cham: Springer; 2017. p. 9–21.
84. Dungan DH, Heiserman JE. The carotid artery: embryology, normal anatomy, and physiology. *Neuroimaging Clin N Am* 1996;6(4):789–99.
85. Bouthillier A, van Loveren HR, Keller JT. Segments of the internal carotid artery: a new classification. *Neurosurgery* 1996;38(3):425-433.
86. Arslan S, Eğilmez H, Arslan M, Taş F, Öztoprak İ, Işık AO. Evaluation of the carotid stenosis with color doppler ultrasonography in stroke patients. *C. Ü. Tıp Fakültesi Derg* 2000;22(3):137–43.
87. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett HJM, Taylor DW, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325(7):445-453.
88. Zwiebel WJ, Pellerito JS. *Vasküler Ultrasona Giriş. 1. baskı. Çeviri Editörü İsmail Mihmanlı, Medikal Yayıncılık, İstanbul, 724 s., 2006.*
89. Lee W. General principles of carotid Doppler ultrasonography. *Ultrasonography* 2013;33(1):11–7.
90. Rydberg J, Buckwalter KA, Caldemeyer KS, Phillips MD, Conces DJJ, Aisen AM, et al. Multisection CT: scanning techniques and clinical applications. *Radiographics* 2000;20(6):1787–806.

91. Saba L, Caddeo G, Sanfilippo R, Montisci R, Mallarini G. Efficacy and sensitivity of axial scans and different reconstruction methods in the study of the ulcerated carotid plaque using multidetector-row CT angiography: comparison with surgical results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(4):716–23.
92. Karaca L, Kantarcı M. Aterosklerotik Karotis Arter Hastalığı: Tanıda Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi [Atherosclerotic Carotid Artery Disease: Computed Tomography Angiography for Diagnosis]. *Turkiye Klin J Radiol-Special Top* 2014;7(3):33–8.
93. Walker MF, Souza SP, Dumoulin CL. Quantitative flow measurement in phase contrast MR angiography. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12(2):304–13.
94. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Eikelboom BC, van der Lugt A, Bartels LW, Mali WPTM. Time-of-flight MR angiography of carotid artery stenosis: does a flow void represent severe stenosis? *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23(10):1779–84.
95. Kurtcan S, Kılıçarslan R, Aralaşmak A, Alkan A. Aterosklerotik Karotis Arter Hastalığı: Tanıda Manyetik Rezonans ve Manyetik Rezonans Anjiyografi [Atherosclerotic Carotid Artery Disease: Magnetic Resonance and Magnetic Resonance Angiography in Diagnosis]. *Turkiye Klin J Radiol-Special Top* 2014;7(3):39–44.
96. Saxena A, Ng EYK, Lim ST. Imaging modalities to diagnose carotid artery stenosis: progress and prospect. *Biomed Eng Online* 2019;18(1):66.
97. Bradac GB. Cerebral Angiography: Normal Anatomy and Vascular Pathology. 2nd ed.. Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2014. 9–27 p.
98. Sancak İT. Temel Radyoloji. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 59–87 s., 2015.
99. Seçil M. Temel Ultrasonografi ve Doppler. 2. baskı. Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, İzmir, 11–19 s., 2013.
100. Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. SDÜ Tıp Fakültesi, Isparta, 167–230s., 2003.

101. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74(6):1399–406.
102. O’Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: A tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002;90(10, Supplement 3):L18–21.
103. Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001;53(4):458–62.
104. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993 Mar;87(3 Suppl):II56-65.
105. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994 Nov;236(5):567–73.
106. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascula. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(2):90–3.
107. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999;30(4):841-850.
108. Libby P. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L, editors. *Harrison’s principles of internal medicine*. 15th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 2001. p. 1377–86.
109. Karaoğlu B, Öztürk G, özdoğan V, Cumaoğlu A, Oktar S, Taş N, et al. Romatoid Artritli Hastalarda ADMA Düzeyleri ile Karotid Arter Intima-Media Kalınlığı Arasındaki İlişkinin Saptanması. *Türkiye Fiz Tıp ve Rehabil Derg* 2011;57:114–8.
110. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of

- clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115(4):459-467.
111. Keser G, Aksu K, Tamsel S, et al. Increased thickness of the carotid artery intima-media assessed by ultrasonography in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(4 Suppl 38):S71-S76.
 112. Hong SN, Park JC, Yoon NS, Lee SR, Kim KH, Hong YJ, et al. Carotid artery intima-media thickness in Behçet's disease patients without significant cardiovascular involvement. *Korean J Intern Med* 2008;23(2):87–93.
 113. Messedi M, Frigui M, Ben Mahfoudh K, Feki H, Ben Mahfoudh ST, Mnif J, et al. Intima-media Thickness of Carotid Artery in Patients with Behçet's Disease. *Arch Med Res* 2011;42(5):398–404.
 114. Hassan S, Gheita T, Ghoneim S, Nasr L. Subclinical atherosclerosis in Behçet's disease. *Turkish J Rheumatol* 2012;27(2):109–14.
 115. Mohan A, Sada S, Kumar BS, Sarma KVS, Devi BV, Rao PVLNS, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis by utilizing carotid intima-media thickness as a surrogate marker. *Indian J Med Res* 2014;140(3):379–86.
 116. Tutoglu A, Boyaci A, Boyaci N, Kaya Z, Aridici R, Koca I. Is There Any Relationship between Joint Destruction and Carotid Intima-media Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis? *J Phys Ther Sci* 2014;26(7):1093–6.
 117. Leonard D, Akhter T, Nordmark G, Ronnblom L, Naessen T. Increased carotid intima thickness and decreased media thickness in premenopausal women with systemic lupus erythematosus: an investigation by non-invasive high-frequency ultrasound. *Scand J Rheumatol* 2011;40(4):279–82.
 118. Targonska-Stepniak B, Drelich-Zbroja A, Majdan M. The relationship between carotid intima-media thickness and the activity of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2011;17(5):249–55.
 119. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135–43.

120. Cho KI, Lee JH, Kim SM, Lee HG, Kim TI. Assessment of endothelial function in patients with fibromyalgia--cardiac ultrasound study. *Clin Rheumatol* 2011;30(5):647–54.
121. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352(6):539–48.
122. Tsai PS, Fan YC, Huang CJ. Fibromyalgia is associated with coronary heart disease: A population-based cohort study. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40(1):37–42.
123. Zaroff JG, Rordorf GA, Titus JS, Newell JB, Nowak NJ, Torchiana DF, et al. Regional myocardial perfusion after experimental subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2000;31(5):1136–43.
124. Marwah RS, Doux JD, Lee PY, Yun AJ. Is atherosclerosis a neurogenic phenomenon?. *Med Hypotheses* 2007;69(4):884–887.
125. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: The ARIC study. *Circulation* 2000;102(11):1239–44.
126. Alfici S, Sigal M, Landau M. Primary fibromyalgia syndrome--a variant of depressive disorder? *Psychother Psychosom* 1989;51(3):156–61.
127. Fuller-Thomson E, Nimigon-Young J, Brennenstuhl S. Individuals with fibromyalgia and depression: findings from a nationally representative Canadian survey. *Rheumatol Int* 2012;32(4):853–62.
128. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 2003;65(2):201–10.
129. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23(1):51–61.

130. Shibeshi WA, Young-Xu Y, Blatt CM. Anxiety worsens prognosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(20):2021–7.
131. Wang G, Cui J, Wang Y, Deng B, Liang X, Bai J, et al. Anxiety and adverse coronary artery disease outcomes in Chinese patients. *Psychosom Med* 2013;75(6):530–6.
132. Inal S, Inal EE, Okyay GU, Öztürk GT, Öneç K, Güz G. Fibromyalgia and nondipper circadian blood pressure variability. *J Clin Rheumatol* 2014;20(8):422–6.
133. İyiyapıcı Ünübol A, Taşcı Bozbaş G, Ünübol M, Gürer G. An Evaluation of Mean Platelet Volume and Serum Lipid Profile in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Turkish J Rheumatol Rheumatol* 2013;28(4):251–5.
134. Topal G, Donmez A, Dogan BSU, Kucur M, Cengiz DT, Berköz FB, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels are increased in patients with fibromyalgia: correlation with tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and 8-iso-prostaglandin F(2alpha) (8-iso-PGF(2alpha)). *Clin Biochem* 2011;44(5–6):364–7.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı: Enes GÜL
Doğum Yeri: Battalgazi/MALATYA
Doğum Tarihi: 24-06-1989
Medeni Durumu: Evli ve 2 çocuk babası
Lise: Malatya Fen Lisesi (2003-2007)
Tıp Eğitimi : İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2013)
Uzmanlık Eğitimi: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD.
Yabancı Dili: İngilizce

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Fibromyalji Sendromu ile Subklinik Ateroskleroz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 219 10 10 / Dahili: 2092
	FAKS	-
	E-POSTA	cuetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Bülent Yıldız				
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyoloji				
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı				
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--				
DESTEKLEYİCİ	--				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1		☐		
	FAZ 2		☐		
	FAZ 3		☐		
	FAZ 4		☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
	İlaç dışı klinik araştırma		☒		
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner

İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Fibromyalji Sendromu ile Subklinik Ateroskleroz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019-10/02	Tarih: 01.10.2019		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner (Başkan)	Gastroenteroloji	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Ayşe Demirkazık	Biyofizik	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Derya Özdemir Doğan	Protetik Diş Tedavisi	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Gülay Yıldırım (Başkan Yardımcısı)	Tıp Tarihi ve Etik	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Ahmet Altun (Bildirimlerden sorumlu üye)	Tıbbi Farmakoloji	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Dr. Öğret. Üyesi Ziyet Çınar	Biyoistatistik	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Dr. Öğret. Üyesi Mahmut Ekici	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Dr. Öğret. Üyesi Hatice Acar Çınar	Din Psikolojisi	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Fibromyalji Sendromu ile Subklinik Ateroskleroz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Uzm. Dr. Mesut Parlak	Tıbbi Farmakoloji	Sivas Numune Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Ahmet Yılmaz	Aile Hekimi	Sivas Sağlık Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Öğr. Gör. Mehmet Sevim	Hukukçu	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Öğret. Mehmet Şahin	Türk Dili Edebiyatı Öğretmeni	Sivas Kongre Anadolu Lisesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.