

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

FİBROMİYALJİ SENDROMU VE
HUZURSUZ BACAK SENDROMU BİRLİKTELİĞİ:
YAŞAM VE UYKU KALİTESİ ANALİZİ

Dr. Gül METE CİVELEK

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2011



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

FİBROMİYALJİ SENDROMU VE
HUZURSUZ BACAK SENDROMU BİRLİKTELİĞİ:
YAŞAM VE UYKU KALİTESİ ANALİZİ

Dr. Gül METE CİVELEK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Metin KARATAŞ

ANKARA

2011

TEŞEKKÜR

Bizlere bu olanağı sağlayan Başkent Üniversitesi kurucu Rektörü, hocamız Prof.Dr. Mehmet HABERAL'a,

Uzmanlık eğitimim süresince edindiğim bilgi ve klinik tecrübelerde büyük emeği olan başta Anabilim Dalı Başkanımız, tez danışmanım Prof.Dr. Metin KARATAŞ olmak üzere Prof.Dr. Nur TURHAN, Prof.Dr. Seyhan SÖZAY, Doç.Dr. Şehri AYAŞ, Doç.Dr. Nuri ÇETİN, Doç.Dr. Mehmet ADAM, Doç.Dr. Berrin Leblebici, Uzm.Dr. Nur COŞAR, Uzm.Dr. Oya ÜMİT YEMİŞÇİ'ye,

Önceki yıllarda beraber çalıştığımız hocalarımız Prof.Dr. M. Nafiz AKMAN, Doç.Dr. Meral BAYRAMOĞLU, Doç.Dr. Selda BAĞIŞ ve Doç.Dr. Ayçe Atalay'a,

Rotasyon eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Romatoloji Bilim Dalı eski öğretim üyesi Prof.Dr. Hamide KART KÖSEOĞLU'na,

Bu araştırmanın gerçekleşmesinde emeği geçen Uzm.Dr. Pınar ÖZTOP'a,

Tanıma ve beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm doktor ve fizyoterapist arkadaşlarıma, hastane personeline,

Bana her zaman destek olan aileme ve eşime en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gül METE CİVELEK

Ankara, 2011

ÖZET

Civelek Mete,G. Fibromiyalji Sendromu Ve Huzursuz Bacak Sendromu Birlikteliği: Yaşam Ve Uyku Kalitesi Analizi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011. Fibromiyalji Sendromu (FMS) ve Huzursuz Bacak Sendromu (HBS) toplumda oldukça sık görülen ve tanıları klinik olarak konulan hastalıklardır. FMS'li hastalarda HBS daha sık görülmekte ve bu durumun nedeni tam olarak bilinmemektedir. HBS farkındalığı istenilen düzeyde değildir. FMS'li hastalarda HBS eşlik etmesi durumunda HBS'ye tanı konmaması ve tedavi edilmemesi FMS tedavisini güçleştirir ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Bu çalışmada FMS'li hastalarda HBS sıklığının ve şiddetinin bulunması, FMS ve HBS birlikteliğinin yaşam kalitesi ve uyku kalitesi üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Araştırmada FMS tanısıyla takip edilen veya FMS tanısı yeni konulan hastalarda yüz yüze görüşme yöntemi ile HBS varlığı ve şiddeti belirlendi ve tüm hastaların Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Epworth Uykuluk Skalası (EUA) ve Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) skorları bulundu. Ayrıca tam kan sayımı, ferritin, kreatinin, TSH düzeyleri ölçüldü. Araştırmaya ortanca yaşları 49.0(39.0-57.0) [ortanca(%25-75)] 115 kadın hasta katıldı. Hastaların %42.6'sında FMS'ye eşlik eden HBS olduğu bulundu. HBS hastaların %20.4'ünde şiddetli, %18.3'ünde orta şiddetli olarak sınıflandırıldı. FMS'li hastaların %91.3'ü kendilerinde uyku bozukluğu olduğunu belirtti ve %76.5'inde PUKİ ile uyku bozukluğu olduğu saptandı. HBS'si olan ve olmayan FMS hastalarının PUKİ skorları 9.0 ± 4.4 vs 7.8 ± 4.3 , $p=0.003$; EUA skorları $5.0(3.0-7.5)$ vs $3.0(1.0-4.3)$, $p=0.036$ ve FEA skorları 68.1 ± 9.8 vs 59.4 ± 16.9 , $p=0.027$ olarak bulundu. HBS'si olan hastalarda uyku kalitesi bozukluğu ve anemi sıklıkları daha fazlaydı. HBS'si şiddetli ve çok şiddetli olan grubun FEA skorları hafif ve orta olanlardan yüksekti. Araştırmamızda FMS'de HBS sıklığının normal toplumdaki fazla olduğu, HBS'si olan olan FMS hastalarının uyku ve yaşam kalitelerinin daha kötü olduğu bulundu. Bu sonuçlara dayanarak FMS tanısı konulan her hastada HBS varlığının araştırılması ve varsa bu hastalığa yönelik tedavilerin planlanması gerektiği söylenebilir. FMS ve HBS birlikteliğini daha iyi açıklayabilecek prospektif kohort çalışmaları yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: EUS, Fibromiyalji Sendromu, FEA, Huzursuz Bacak Sendromu, PUKİ, Uyku Bozukluğu.

ABSTRACT

Fibromyalgia Syndrome And Restless Legs Syndrome Coexistence: Analysis Of Quality Of Life And Sleep, Başkent University, Faculty of Medicine, Department of Pyhsical Medicine and Rehabilitation, Thesis of Pyhsical Medicine and Rehabilitation specialist, Ankara, 2011.

Fibromyalgia syndrome(FMS) and restless legs syndrome(RLS) are very common diseases in general population and both are diagnosed clinically. RLS is more common in patients with FMS and etiology of this condition is not fully known. Awareness about RLS is low. If RLS is underdiagnosed and not treated in case of FMS and RLS coexistence, treatment of FMS becomes more difficult and quality of life decreases. The aim of this study is finding prevalence and severity of RLS in patients with FMS and detection of effect of FMS and RLS coexistence on quality of life and quality of sleep. In this study, presence and severity of RLS were detected in patients followed with the diagnosis of FMS or newly diagnosed as FMS by face to face interview and Pittsburgh Sleep Quality Index(PSQI), Epworth Sleepiness Scale(ESS) and Fibromyalgia Impact Questionnaire(FIQ) scores of all patients were found. Full blood count, ferritin, creatinine, TSH levels were measured. 115 female patients with median age 49.0(39.0-57.0) [median(%25-75)] were included in the study. In 42.6% of patients RLS coexisting with FMS was found. RLS was classified as severe in 20.4% of patients and as moderate in 18.3% of patients. 91.3% of patients with FMS reported that they had sleep disorders and sleep disorders were detected in 76.5% of patients with PSQI. In patients with and without RLS, PSQI scores were 9.0 ± 4.4 vs 7.8 ± 4.3 , $p=0.003$; ESS scores were $5.0(3.0-7.5)$ vs $3.0(1.0-4.3)$, $p=0.036$ and FIQ scores were 68.1 ± 9.8 vs 59.4 ± 16.9 , $p=0.027$. Prevalence of sleep disorders and anemia were higher in patients with RLS. FIQ scores were higher in severe and very severe RLS groups than mild and moderate RLS groups. In our study, prevalence of RLS was found higher in FMS than normal population and quality sleep and quality of life were worse in patients with RLS. As a result, presence of RLS should be investigated in every patient with FMS and treatment plans should also cover RLS in case of coexistence with FMS. Prospective cohort studies are needed for better explanation of RLS and FMS coexistence.

Key words: ESS, Fibromyalgia syndrome, FIQ, Restless Legs Syndrome, PSQI, Sleep Disorder

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
Teşekkür	i
Özet	ii
Abstract	iv
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Tablolar Dizini	x
Şekiller Dizini	xi
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Fibromiyalji Sendromu	2
2.1.1. Giriş	2
2.1.2. Patofizyoloji	2
2.1.2.1. Periferik Mekanizmalar	2
2.1.2.2. Santral Mekanizmalar	3
2.1.2.2.1. Uyku Bozuklukları	3
2.1.2.2.2. Nöropeptid ve Nörohormonal Bozukluklar	3
2.1.2.2.3. Psikiyatrik Bozukluklar Ve Fiziksel Travma	4
2.1.2.3. Genetik Faktörler	5
2.1.3. Prevalans	5
2.1.4. Tanı	6
2.1.5. Klinik Bulgular	6
2.1.6. Tedavi	7
2.1.6.1. Farmakolojik Tedavi	8

2.1.6.1.1. Antidepresanlar	8
2.1.6.1.2. Antikonvülzanlar	8
2.1.6.1.3. Opioidler	9
2.1.6.1.4. Steroid Olmayan Antienflamatuar İlaçlar	9
2.1.6.1.5. Diğer İlaçlar	9
2.1.6.2. Nonfarmakolojik Yöntemler	9
2.1.6.2.1. Egzersiz	10
2.2. Huzursuz Bacak Sendromu	10
2.2.1. Giriş	10
2.2.2. Prevalans	10
2.2.3. Tanı	11
2.2.4. İlişkili Klinik Durumlar	12
2.2.4.1. Farklı Hastalık Paternlerinin Doğal Klinik Seyri	12
2.2.4.2. Uyku Bozukluğu	12
2.2.4.3. Normal Medikal Değerlendirme/Fizik Muayene	13
2.2.5. Patofizyoloji	13
2.2.6. Tedavi	14
2.2.6.1. Dopaminerjik Tedavi	15
2.2.6.2. Opioidler	15
2.2.6.3. Antikonvülzanlar	15
2.2.6.4. Demir	16
3. Gereç ve Yöntem	17
3.1. Çalışma Grubu	17
3.2. FMS Tanısının Konulması	17
3.3. HBS Tanısının Konulması	17
3.3.1. HBS Şiddetinin Belirlenmesi	17

3.4. Yaşam Kalitesinin Belirlenmesi	18
3.5. Uyku Kalitesinin Belirlenmesi	19
3.6. Gündüz Uykululuğunun Belirlenmesi	19
3.7. İstatistiksel Analiz	19
4. Bulgular	21
5. Tartışma	30
6. Sonuçlar	38
7. Kaynaklar	39
EK-I. Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu tanı kriterleri	49
EK-II. Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu şiddet derecelendirme skalası	50
EK-III. Fibromiyalji Etki Anketi (FEA)	52
EK-IV. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)	54
EK-V. Epworth Uykululuk Skalası (EUS)	55

SİMGELER ve KISALTMALAR

5-HIAA	5-Hidroksi İndol Asetik Asit
5-HT2A	5-Hidroksi triptamin 2A
ACR	<i>American Collage of Rheumatology</i>
ATP	Adenozin Trifosfat
COMT	Catecholamine-O- methyl transferaz
DBP-1	Demir Bağlayıcı Protein-1
EEG	Elektroensefalografi
EMG	Elektromyelografi
EUS	Epworth Uykululuk Skalası
FDA	<i>Food Drug Administration</i>
FEA	Fibromyalji Etki Anketi
FMS	Fibromiyalji Sendromu
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
HBS	Huzursuz Bacak Sendromu
MRG	Manyetik Rezonans Grafı
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PUKİ	Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
RA	Romatoid Artrit
REM	<i>Rapid Eye Motion</i>
SSRI	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
UHBSÇG	Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu

TABLolar DİZİNİ

	SAYFA
Tablo 1. Huzursuz Bacak Sendromu Tanı Kriterleri.	12
Tablo 2. <i>American Collage of Rheumatology</i> Tarafından 1990 Yılında Yayınlanan Tanı Kriterleri.	18
Tablo 3. Araştırmada İncelen Hastaların Yaş, Semptom Süresi, Eşlik Eden Semptomlar, İlaç Kullanımı, Yaşam ve Uyku Kalitesi Açısından Genel Özellikleri.	21
Tablo 4. HBS Olan ve Olmayan Hastaların Yaş, Semptom Süresi, Uyku ve Yaşam Kalitelerinin Karşılaştırılması.	22
Tablo 5. HBS Olan ve Olmayan Hastalarda Eşlik Eden Semptomların Sıklıkları.	24
Tablo 6. HBS Şiddetine Göre Yaş, Uyku Kalitesi, Yaşam Kalitesi, Eşlik Eden Semptomlar, Anemi, Ferritin Düşüklüğü ve İlaç Kullanım Sıklıkları.	26

ŞEKİLLER DİZİNİ

	SAYFA
Şekil 1. HBS'li Hastaların Şiddet Durumları.	22
Şekil 2. HBS'si Olan ve Olmayan Hastaların Anemi, Ferritin Düşüklüğü ve Uyku Kalitelerinin Sıklıkları.	23
Şekil 3. HBS'si Olan ve Olmayan Hastaların FMS İçin Kullandıkları İlaçların Sıklıkları	24
Şekil 4. PUKİ ve FEA Toplam Skorları Arasındaki İlişki.	27
Şekil 5. PUKİ ve EUS Toplam Skorları Arasındaki İlişki.	28
Şekil 6. FEA ve EUS Toplam Skorları Arasındaki İlişki.	29

1.GİRİŞ

Fibromyalji Sendromu (FMS) en az üç ay süren, 18 hassas noktanın en az 11'inin etkilendiği, yaygın ağrıyla karakterize kronik bir hastalıktır. FMS'nin erişkin popülasyonun en az %2'sini etkilediği bildirilmiştir. Kronik yaygın ağrı FMS'nin tanımlayıcı özelliğidir, fakat uyku bozukluğu, yorgunluk, irritabl bağırsak sendromu, baş ağrısı, duygudurum bozukluğu gibi başka semptomlar da FMS'ye eşlik edebilir. FMS'nin etiyojisi tam olarak bilinmemekte ancak stres, tıbbi hastalıklar, nörotransmitter ve nöroendokrin bozuklukların etiyojide rol oynayabileceği düşünülmektedir(1). Huzursuz Bacak Sendromu (HBS); genellikle bacaklarda ve vücudun diğer bölümlerinde dizestezilerin eşlik ettiği, bacakları hareket ettirme dürtüsü veya gereksinimi ile karakterize sensorimotor bir bozukluktur. HBS'nun erişkin popülasyonda prevalansı %6-15 arasında değişmektedir(2). Semptomlar geceleri daha yoğundur, istirahatte ortaya çıkar ve hareketle ani, geçici düzelme meydana gelir. HBS olan hastalarda uykuya dalma ve uykuyu kesintisiz devam ettirebilme zorluğu şeklinde uyku bozuklukları ve gün içi artmış uykululuk hali olmaktadır(3). HBS idiopatik (primer HBS, sıklıkla ailevidir) olabileceği gibi, demir eksikliği anemisi, gebelik, kronik böbrek yetmezliği, nöropatiler gibi sekonder nedenlere bağlı olarak da ortaya çıkabilir. HBS etiyojenezinde beyinde dopaminerjik sistem bozukluğu ve demir eksikliği suçlanmaktadır(4, 5).

Hem FMS hem de HBS her yaşta ve her iki cinstede görülebilmelerine karşın, her iki hastalık da en sık kadınlarda ve orta yaşlarda görülmektedir. Her iki hastalık da uyku bozukluğu ve bozulmuş yaşam kalitesi ile ilişkilidir.

Daha önce yapılmış çalışmalarda FMS'de HBS sıklığının normal topluma göre yüksek olduğu bulunmuştur. FMS'de HBS sıklığının artmış bulunmasında genetik faktörlerin ya da ortak nörotransmitter ve nöroendokrin bozuklukların rol oynadığı düşünülmeye karşın kesin bir görüş birliği yoktur. Bu konuda şimdiye kadar farklı toplumlarda, standart olmayan yöntemlerle kısıtlı sayıda çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmada FMS tanısı konulan hastalarda HBS sıklığının ve şiddetini bulunması, FMS ve HBS birlikteliğinin yaşam kalitesi ve uyku kalitesi üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Fibromiyalji Sendromu

2.1.1 Giriş

Fibromiyalji Sendromu (FMS) yaygın ağrı ve hassas noktalarla karakterize, uyku bozukluğu, sabah tutukluğu, yorgunluk, irritabl bağırsak sendromu, dismenore gibi birçok semptomlar topluluğunun eşlik ettiği kronik ağrı sendromudur. Genel polikliniklere başvuran hastaların %5-6'sını, romatoloji polikliniklerine yeni başvuranların %10-20'sini FMS olan hastalar oluşturmaktadır(6). Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte başka pek çok hastalık gibi çevresel faktörlerin genetik faktörlerle birlikte FMS'nun gelişmesinde etkili olduğu ileri sürülmektedir.

2.1.2 Patofizyoloji

FMS etiyolojisinde önemli gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Periferik, santral ve genetik mekanizmalar tek başlarına veya farklı şekillerde bir araya gelerek FMS gelişiminde rol oynayabilirler.

2.1.2.1 Periferik Mekanizmalar

FMS'de kas iskelet sistemi ağrısının başlıca semptom oluşu araştırmacıları kasta patoloji aramaya yöneltmiştir. Bengtsson ve ark.(7) FMS olan hastaların trapezius kasındaki hassas bölgede ATP ve fosfokreatin düzeyinde azalma ile birlikte kırmızı fibrillerde yırtılmalar olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum devamlı mikrotravmaya bağlı bir sekeli yansıtır olabilir ve bu şekilde ağrının oluşumuna katkıda bulunuyor olabilir. İskeminin FMS'deki ağrılı semptomları izah edebileceğini gösteren araştırmalar da vardır. Bennett ve ark.(8) egzersiz esnasında kontrol grubuna oranla FMS olan hastaların kaslarında düşük kan akımı olduğunu göstermişlerdir. Svebak ve ark.(9) FMS'si olan hastaların yüzeysel EMG çalışmalarında bir farklılık saptamazken; Elert ve ark.(10) kontraksiyonlar arasında kontrollerden daha yüksek seviyede elektromiyografik kas gerilimi saptamışlardır. FMS'de ağrının periferik kaynaklı olduğunu gösteren kaslara

ilişkin özellikler ve bulgular hastaların ağırlı bölgeyi göstermesi, egzersizden tipik olarak 24 saat sonra ağrının artması, epidural blokla ağrıda azalma, karakteristik hassas noktaların bulunması, yüksek enerjili fosfat düzeylerinde fokal azalmalar, tetik nokta enjeksiyonu sonrası bölgesel ağrıda azalma, duyarlı nokta bölgelerinde kas oksijenizasyonunun fokal olarak azalması, duyarlı nokta bölgelerinde iğne EMG aktivitesinde artmadır(11).

2.1.2.2 Santral Mekanizmalar

2.1.2.2.1 Uyku bozuklukları

FMS olan hastaların büyük bir kısmı uyuyamamaktan, sık sık uyanmaktan ve dinlendirmeyen uykudan şikâyet ederler(12). FMS olan hastalarda saptanan uyku bozukluklarının ağrı ve yorgunluğa sebep olduğu düşünülmektedir. Moldofsky ve ark.(6) tarafından FMS olan hastaların EEG'lerinde uyku sırasında anormal bulgular olduğu ve uykunun non-REM döneminde normalde bulunan delta dalgalarına alfa dalgalarının eklendiğini gösterilmiştir. Ancak başka bir çalışmada da bu EEG bulgularının FMS'ye spesifik olmadığını ve diğer kronik ağrı sendromlarında da ortaya çıktığı bulunmuştur(13). Özetle, uyku bozukluğunun endojen bir bozukluğa mı bağlı yoksa anksiyete, depresyon veya ağrıya sekonder olarak mı geliştiği bilinmemektedir.

2.1.2.2.2 Nöropeptid ve Nörohormonal Bozukluklar

FMS olan hastalarda hipotalamo-pituiter-adrenal aks fonksiyonunu araştıran çalışmalarda birçok bozukluk saptanmıştır. Bunların başlıcaları plazma kortizol diurnal ritminde bozulma, akşamları kortizol düzeylerinde yükseklik, deksametazon testinde anormallik ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol miktarında düşüklüktür(14, 15). Büyüme hormonu düzeylerinin sağlıklı kontrollerden düşük ve stimülasyon sonrası büyüme hormonu salgılanmasının daha az olduğu bulunmuştur(16). Prolaktinin gece sekresyonu büyüme hormonu gibi kısmen uykuya bağımlı olduğu için FMS'de önemli olduğu düşünülmüştür. Buskila ve ark.(17) yaptığı bir çalışmada hiperprolaktinemisi olan kadınlarda hassas noktalardaki hassasiyet eşiği anlamlı derecede düşük bulunmuştur. FMS olan hastaların serbest tiroid hormon düzeyleri normal olmasına karşın tiroitropin

sagilatici hormona yanit olarak tiroid stimule edici hormon ve tiroid hormonlarin sekresyonlarinin beklenenden az arttiğı bulunmuştur(18). FMS'de sempatik hiperaktivite, parasempatik hipoaktivite ve farklı uyarılara karşı sempatik cevapta azalma gibi otonom sinir sistemi bulgularına sık rastlanmaktadır ancak tüm bu bozukluklar FMS'ye özđü olmayıp kronik ağrılı birçok durumda saptanmaktadır.

Merkezi sinir sisteminde ağrılı uyarının işlenmesi sırasında P maddesi (Substans P) ağrının algılanmasını kolaylaştırmakta, serotonin ve norepinefrin ise ağrı algılanmasını inhibe etmektedir. FMS olan hastalarda serebrospinal sıvı P maddesi düzeylerinde artış saptanmıştır(19). Serumda serotonin ve prekürsörü L-triptofan düzeyleri ve beyin omurilik sıvısında ana metaboliti 5-HIAA düşük bulunmuştur(20-22). Norepinefrinin temel metaboliti olan 3-metoksi-4 hidroksifeniletilen de serebrospinal sıvıda düşüktür(22). FMS'de görülen nöroendokrin ve nöropeptid anomaliler sonucu hem ağrılı uyarıların daha şiddetli algılandığı (hiperaljezi) hem de ağrısız uyarıların ağrılı olarak algılandığı (allodini) düşünölmektedir.

2.1.2.2.3 Psikiyatrik Bozukluklar ve Fiziksel Travma

FMS'li hastaların çeşitli şikayetlerine rağmen fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde önemli bir bozukluk bulunamayışı semptomların psikolojik kaynaklı olabileceği düşünöncesini uyandırmaktadır.

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

Payne ve ark.(23) FMS'li ve RA'lı iki hasta grubunu karşılaştırmışlar ve FMS'li hastalarda acelecilik, hipokondriazis, histeri, psikopatik sapmalar, şizofreni ve manik patolojileri anlamlı oranda yüksek saptamışlardır.

Hudson ve ark.(24) ortak bir sebepten kaynaklandığını düşündüğü fibromiyalji, major depresif bozukluk, migren ve irritabl barsak sendromunu affektif bozukluk spektrumu adı altında toplamıştır.

FMS semptomlarının başlaması sıklıkla bazı tetikleyici faktörlerle birliktelik göstermektedir. Stres kaynakları olarak tanımlanabilen fiziksel travma, infeksiyonlar, emosyonel sıkıntılar, endokrin bozukluklar, immünite aktivasyonu ve otoimmün hastalıkların bazı dönemleri bu tetikleyici faktörler arasında sayılabilir(25-27).

Travma ve kazaların da FMS sıklığını artırdığına dair çalışmalar vardır. FMS'li hastaların %14-23'ünde semptomların fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası başladığını bildiren çalışmalar mevcuttur(26, 28). Whiplash sendromu yalnızca servikal bölgeyi ilgilendiren bir patoloji olmasına rağmen hastaların yaklaşık %22'sinde yaygın ağrı ve FMS gelişmektedir(29-31).

Fiziksel travmanın C liflerinde substans P seviyelerinde değişmeye ve santral ağrıya neden olabileceği veya dolaylı olarak hareketsizlik ve sakatlık sonucu FMS semptomlarının başlayabileceği düşünülmektedir.

2.1.2.3 Genetik Faktörler

FMS'nin temporomandibular hastalıklar, irritabl bağırsak sendromu gibi bir grup hastalıkla birliktelik göstermesi etiolojide genetik faktörlerin rol oynayabileceğini akla getirmiştir. FMS'li hastaların birinci derece yakınlarında fibromiyalji sıklığı sekiz kat fazla bulunmuştur(32). HLA doku grupları ve FMS arasında da bir bağ saptanmıştır(33). FMS'lilerde ayrıca serotonin 5-HT_{2A} reseptör, serotonin transporter, Dopamin 4 reseptör ve COMT (Catecholamine-O-methyl transferaz) gen poliformizmlerine rastlanmıştır(34-36). Tüm bu gen polimorfizmleri monoaminlerin metabolizması ve taşınmasını etkileyerek stres cevabında kritik bir rol oynarlar.

2.1.3 Prevalans

FMS prevalansının toplumun en az %2'sini etkilediği belirtilmektedir(37). FMS kadınlarda yaklaşık dokuz kat daha sıktır ve yaşla birlikte prevalans artar. Amerika'da yapılmış epidemiyolojik bir çalışmada toplumda genel prevalansı %2

ve kadınlarda prevalansı %3.4, erkeklerdeki prevalansı %0.5 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada FMS'nin en sık orta yaşlarda ortaya çıkarak 70-80 yaş arasında pik yaptığı, başlıca risk faktörlerinin kadın olmak, boşanmış olmak, düşük eğitim ve düşük gelir düzeyi olduğu gösterilmiştir(38). Birçok ülkede yapılmış çalışmalarda FMS prevalansı benzer bulunmuştur. Türkiye'de 20-64 yaş arası kadınlarda yapılan bir çalışmada da prevalans %3.6 bulunmuştur(39).

2.1.4 Tanı

FMS tanısı 1990 yılında *American Collage of Rheumatology* (ACR) tarafından belirlenen kriterlere göre konmaktadır(40). Buna göre, FMS, aksiyel bölge dahil olmak üzere vücudun dört kadranında, kronik (>3 ay) ağrıya neden olan ve fizik muayenede 18 hassas noktadan en az 11'inin pozitif bulunması ile karakterize bir hastalıktır. Hassas nokta, üzerine yaklaşık 4 kg'lık bir basınç uygulandığında, hastanın ağrıdan yakındığı anatomik bölge olarak tanımlanmıştır. Bu noktalar oksiput, alt servikal, trapezius, supraspinatus, ikinci kosta, lateral epikondil, gluteal, büyük trokanter ve diz medialinde yer alır(40). FMS tanısında kullanılan bir laboratuvar ya da görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır. Diğer hastalıkların olması FMS tanısını dışlamamaktadır.

2.1.5 Klinik Bulgular

FMS'de klinik tabloyu oluşturan bulgu ve belirtiler çok çeşitlidir. Temel semptom ağrı olmakla birlikte yorgunluk, uyku bozukluğu, gerilim tipi baş ağrısı, migren, kognitif bozukluk, irritabl bağırsak sendromu, irritabl mesane sendromu, temporomandibuler disfonksiyon gibi semptom ve bulgular da gözlenmektedir.

1990 ACR tanı kriterlerine göre kronik yaygın ağrı FMS'nin ana belirtisidir(40). Ayrıca ağrı hastaların hekime başvurmalarının en önemli nedenidir. FMS'li hastalar genellikle kas ve eklem ağrısından yakınırırlar(41). FMS'de ağrının şiddeti tipik olarak zaman içerisinde artar ve azalır; uzamış inaktivite, yumuşak doku yaralanmaları, cerrahi, bozuk uyku düzeni, soğuğa maruziyet, uzun araba yolculukları, psikolojik stresörler ağrının ortaya çıkmasını tetikler(42). İnternet üzerinden 2596 FMS'li hastayla yapılan bir çalışmada hastalar ağrının soğuk, nemli hava ve düşük barometrik basınçla arttığını bildirmişlerdir(43). FMS'li hastaların çoğunda artmış cilt hassasiyeti vardır(44, 45). FMS'ye eşlik eden bir

başka semptom da baş ağrısıdır. Amerikan Ulusal Başağrısı Derneği'nin yaptığı bir çalışmada hem migren hem de gerilim tipi baş ağrısı olanlarda FMS'nin prevalansı artmış olarak bulunmuştur(46). Centonze ve ark.(47) da migren, günlük kronik baş ağrısının ve FMS'nin ağrı yolağındaki ortak bir bozukluktan kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. Yorgunluk da FMS'nin en sık görülen belirtilerinden birisidir. Hastaların %70-80 kadarında sabahları daha belirgin olmak üzere gün boyu devam eden yorgunluk vardır. Yorgunluk semptomu multipl skleroz, kronik enfeksiyon gibi hastalıkların ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra bile dikkatle değerlendirilmelidir. Lesley M. Arnold(48) yorgunluk semptomunun, fiziksel(azalmış aktivite, düşük enerji, azalmış fiziksel endurans, hareketlerde yavaşlama, genel halsizlik vs.), emosyonel (azalmış motivasyon, ağırlık hissi, sıkılmış hissetmek, azalmış ilgi vs.) ve kognitif belirtiler (azalmış konsantrasyon, azalmış dikkat, azalmış mental endurans, yavaşlamış düşünce akışı vs.) tarafından maskelenebileceğini bildirmiştir. Kronik ağrının kendisinin yorgunluk oluşturucu etkisi vardır(49). FMS 'de depresyon ve dinlendirici olmayan uyku da yorgunluk oluşumuna katkıda bulunan iki ana faktördür. Ancak bu iki faktörün düzeltilmesinin yorgunluk semptomunu tamamen geçirmediği belirtilmektedir(42). FMS'li hastalar sıklıkla uyku bozukluğundan yakınırırlar(50, 51). En sık görülen uyku bozukluğu uykuyu başlatmakta ya da idame ettirmekte güçlükten ziyade gün içerisinde fonksiyon kaybına neden olan dinlendirici olmayan uykudur(52, 53). FMS'de uyku bozukluğunu değerlendirirken üstünde durulması gereken en önemli nokta primer bir uyku bozukluğunun olup olmadığıdır. HBS bu uyku bozukluklarının en sık görülenidir. Şimdiye kadar bu konuyla ilgili yapılmış çalışmalarda FMS'de HBS sıklığı normal popülasyondakinden fazla bulunmuştur(54-57).

2.1.6 Tedavi

FMS'de ön plana çıkan semptomlar ve bunların şiddetlerine göre, farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yöntemleri hastaya özgü kombinasyonlar şeklinde kullanılmalıdır. Bir grup hasta için iyi bir hasta-hekim iletişimi, hastalığı hakkında bilgilendirme, egzersiz programı ve zaman zaman analjezik kullanımı yeterli

olurken; diğ er bir grupta, birçok girişim etkisiz kalmakta ve farklı alanlardan uzmanların birlikte ekip yaklaşımıyla çalışması gerekebilmektedir.

2.1.6.1 Farmakolojik Tedavi

FMS tedavisinde genel olarak analjezikler, nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar, kas gevşeticiler, antidepresanlar ve antikonvülzanlar kullanılmaktadır.

2.1.6.1.1 Antidepresanlar

Antidepresan ilaçlar arasında, en yaygın kullanılan, etkinliği bilinen ve üzerinde en çok çalışılan bir trisiklik antidepresan olan amitriptilindir. Trisiklik antidepresanların analjezik etkilerinin sinir uçlarında serotonin ve norepinefrinin geri alımını inhibe ederek, inen antinosiseptif sistem aracılığıyla olduğu kabul edilmektedir. Trisiklik antidepresanların ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk gibi FMS semptomlarını tedavi ettiği birçok prospektif randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir(58). Bu ilaçların gece yatmadan birkaç saat önce alınmasını sağlayarak ve 5-10 mg gibi düşük dozlarda tedaviye başlayarak tolerans gelişmesinin önüne geçilebilir.

Yan etki profilinin daha iyi olması nedeniyle selektif serotonin geri-alım inhibitörleri FMS tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Fluoksetin, sitolapram ve paroksetinin etkinliği randomize plasebo kontrollü çalışmalarda araştırılmış ve genel olarak bu ilaçların yüksek dozlarda etkili olduğu bulunmuştur(59).

Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri olan milnasipran ve duloksetinin etkinliği çok merkezli çalışmalarda gösterilmiştir(60, 61). Ayrıca bu çalışmalarda ve antidepresanların analjezik olarak kullanıldığı diğ er çalışmalarda ağrı ve diğ er semptomlar üzerine olan olumlu etkilerin duygulanım üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu bulunmuştur. Bu da bu grup ilaçların FMS'deki etkinliklerinin sadece antidepresan özelliklerinden kaynaklanmadığını göstermektedir.

2.1.6.1.2 Antikonvülzanlar

Antikonvülzan ilaçlar postherpetik nöralji ve ağrılı diyabetik nöropati gibi pek çok kronik ağrılı durumda kullanılmaktadır. Pregabalinin ağrı, uyku bozukluğu ve

yorgunluk üzerine etkinliği prospektif randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmayla gösterilmiştir(62). Benzer sonuçlar gabapentinle de gösterilmiştir. Sedatif-hipnotik ilaçlar da FMS tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Zopiklon ve zolpidemin ağrı üzerine etkisi olmadığı ancak uyku bozukluğu ve yorgunluk üzerine etkili olduğu gösterilmiştir(59). Bir GABA prekürsörü olan sodyum oksabatın ise yorgunluk, ağrı ve uyku bozukluğunu tedavi edici etkileri gösterilmiştir(63). Ancak bu ilacın kötüye kullanımını açısından dikkatli olmak gerekir.

2.1.6.1.3 Opioidler

Opioidlerin FMS tedavisinde kullanımını ile ilgili yapılmış yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma yoktur. Bennett ve ark.(64) tramadolün asetaminofenle birlikte kombine kullanımının FMS tedavisinde etkili olduğunu bulmuşlardır.

2.1.6.1.4 Steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar

Steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar ve asetaminofen çok sayıda FMS'li hasta tarafından kullanılmaktadır ancak bu ilaçlar tek başlarına yeterli analjezik etki sağlayamazken başka ajanlarla birlikte kullanıldıklarında bu ajanların analjezik etkilerini artırır. Daniel J. Clauw'a(59) göre bu durum eşlik eden osteoartrit, tendinit gibi hastalıkların periferik ağrıya sebep olması ve/veya santral sensitizasyona yol açması ile ilişkilidir.

2.1.6.1.5 Diğer İlaçlar

Bir dopamin agonisti olan pramipeksolanın da randomize plasebo kontrollü çift kör bir çalışma ile FMS'de ağrı ve uyku bozukluğunu düzeltici etkisi olduğu gösterilmiştir(63). Spastisite tedavisinde kullanılan ve santral alfa-2 adrenerjik agonisti olan tizanidinin FMS'de uyku, ağrı ve hayat kalitesi parametrelerinde düzelme sağladığı saptanmıştır(65).

2.1.6.2 Nonfarmakolojik Yöntemler

Nonfarmakolojik yöntemlerin en önemlisi, üzerinde en çok çalışılmış olanı egzersiz tedavisidir. Diğer nonfarmakolojik yöntemleri ise fizik tedavi ve hidroterapi uygulamaları, akupunktur, kognitif davranış tedavisi olarak sayılabilir.

2.1.6.2.1 Egzersiz

Fibromiyaljide hastalığa bağlı ağrı ve yorgunluğun inaktiviteye, inaktivitenin kaslarda dekondisyona yol açtığı; dekondisyone kasların mikrotravmalardan daha fazla etkilendiği, sonuçta daha fazla ağrı ve yorgunluk ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Egzersizin bu kısır döngüyü ortadan kaldırarak fibromiyaljiye bağlı semptomlarda ve psikolojik durumda iyileşmeler ortaya çıkardığı gösterilmiştir(66). Aerobik, güçlendirme ve germe egzersizleri fibromiyalji semptomlarında etkili bulunmuştur. Ancak FMS'li hastaların egzersizden fayda görebilmeleri için egzersiz programını kesintisiz devam ettirmeleri gerekir.

2.2 Huzursuz Bacak Sendromu

2.2.1 Giriş

Huzursuz Bacak Sendromu (HBS), bacakları hareket ettirme dürtüsü veya ihtiyacı ile ortaya çıkan, anormal duyularla karakterize sensörimotor bir bozukluktur. Semptomlar genellikle geceleri ve çoğunlukla bacaklarda, nadiren de kollarda, simetrik olarak ortaya çıkar. Semptomlar uzun süreli hareketsizlik durumlarında kötüleşebilir veya hareketle düzeltebilir. Uykuya dalmakta, uykuyu devam ettirmekte zorluk çeken ve gün içerisinde artmış yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu ve depresif duygudurumdan şikayet eden hastalarda HBS'den şüphelenilmelidir.

2.2.2 Prevalans

Daha önceki yıllarda tek bir soru ya da tek bir grup tarafından geliştirilen sorular kullanılırken son yıllarda Uluslararası Huzursuz Bacak Çalışma Grubu (UHBCÇG)'nin geliştirdiği tanı kriterlerinin kullanılmaya başlamasıyla HBS prevalansını belirlemeye yönelik geniş epidemiyolojik çalışmalar yapılmaya başlanmış ve çalışmalar arası standardizasyon sağlanmıştır(67). Çoğunluğu

Avrupa'dan bildirilen çalışmalarda erişkin popülasyonda HBS prevalansının %6-15 arasında olduğu bulunmuştur(2).

HBS herhangi bir yaşta başlayabilir ve her iki cinsten de görülür ancak orta ve ileri yaşlarda ve kadınlarda daha siktir. Hanson ve ark.(68) yaptığı bir çalışmada hastaların çoğuna HBS tanısının genellikle 50 yaşından sonra konulduğu bildirilmiştir(68). Phillips ve ark.(69) genel popülasyondaki HBS semptomlarının prevalansına yönelik yaptığı bir çalışmada ise bir ayda beş veya daha fazla gece semptomlarını 18-29 yaş aralığındaki katılımcıların %3'ünün, 30-79 yaş arası katılımcıların %10'unun, 80 yaş üzerindeki %19'unun tanımladığı bildirilmiştir. HBS prevalansı üzerine yapılan farklı çalışmalarda HBS'nin kadınlarda erkeklere oranla neredeyse iki kat fazla görüldüğü bulunmuştur(70, 71) Son zamanlarda İzlanda ve İsveç'te yapılan bir çalışmada İzlanda'daki HBS prevalansı %18.3 ve İsveç'teki HBS prevalansı %11.5 olarak bulunmuştur(72). Kuzey Avrupa ve Amerika ülkelerine göre güney-doğu Avrupa ülkelerindeki HBS prevalansı daha azdır(67). Türkiye'de yapılan bir çalışmada HBS prevalansı %3.19 ve Yunanistan'da yapılan bir çalışmada ise %3.9 olarak bildirilmiştir(73, 74).

Avrupa ve Amerika dışından ise HBS prevalansı ile ilgili bildirilen çalışma azdır. Singapur'da yapılan bir çalışmada çalışmaya alınan bireylerin %1'inden azında HBS semptomları saptanmıştır(75).

HBS'de ailesel geçiş %25-50 oranında ve otozomal dominant şeklindedir(76). Değişik ırklar arasındaki prevalans farkları genetik yatkınlıktan kaynaklanıyor olabilir. Almanya'dan bildirilen 1312 kişiyi içeren toplum tabanlı randomize bir çalışmada Almanlardaki HBS prevalansı %9.2 Türklerdeki ise %6.7 olarak bulunmuştur(77).

2.2.3 Tanı

HBS tanısı hasta ve hastanın yatak arkadaşıyla yapılan sorgulamayla konur. HBS tanısını destekleyecek bir laboratuvar testi ya da görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır.

1995'te UHBSÇG tarafından belirlenen tanı kriterleri 2002 yılında düzenlenen Ulusal Sağlık Enstitüsü Konferansında tekrar düzenlenmiştir(78). Kesin tanı için

dört temel kriterin tamamının karşılanması gerekmektedir(Tablo 1). Destekleyici kriterlerin varlığı HBS tanısı konulma olasılığını daha da artırır(79).

Tablo 1. Huzursuz Bacak Sendromu Tanı Kriterleri.

Temel Kriterler

1. Bacakları hareket ettirme isteğine sıklıkla eşlik eden rahatsızlık ya da hoş olmayan hisler
2. İstirahatle semptomların başlaması veya alevlenmesi
3. Hareketle rahatlama
4. Geceleri gündüze göre semptomların daha fazla olması

Destekleyici Kriterler

1. Aile hikayesi
 2. Dopaminerjik tedaviye cevap
 3. Periyodik bacak hareketleri
-

2.2.4 İlişkili klinik durumlar

2.2.4.1 Farklı Hastalık Paternlerinin Doğal Klinik Seyri

HBS genellikle kronik seyrlidir. Ancak hafif şiddetteki HBS’de uzun remisyon dönemleri olabilir. Erken erişkinlik döneminde semptomları başlamış ve hekime başvuran hastalarda semptom şiddeti ve sıklığı zamanla artar(80). HBS başlangıcı 50 yaş altında sinsidir, 50 yaş üstünde ise ani ve şiddetli bir başlangıç yapması beklenir(76, 81, 82).

Sekonder HBS, sekonder neden ortadan kaldırıldığında bir daha tekrarlamamak üzere düzelmeye eğilimindedir- mesela son dönem böbrek yetmezliğinde renal transplantasyon sonrası ve gebelerde postpartum dönemde HBS’nin düzeldiği gösterilmiştir(83-85).

2.2.4.2 Uyku Bozukluğu

Uyku bozukluğu HBS’nin major morbidite nedenidir ve tedavi planlarken mutlaka değerlendirilmelidir. Uyku bozukluğu genellikle en sık hekime başvuru nedenidir. HBS’de hem uykunun başlaması hem de sürdürülmesinde sorun vardır. Uyku kalitesinin bozulması HBS’nin şiddeti ile koreledir(86). Hafif şiddetteki HBS’de semptomlar uçak yolculuğu, tiyatro oyunu izlemek gibi uzun süreli hareketsizlik durumlarından sonra ortaya çıkar. Allen ve ark.(71) HBS’nin

prevalans ve etkilerini ortaya koymak için yaptıkları toplum tabanlı çalışmada HBS'li hastaların %75'ten fazlasında en az bir tane uykuya ilişkili semptom olduğunu bulmuşlardır.

Ancak uyku bozukluğu başka hastalıklarda da sık görüldüğünden, genellikle orta şiddette ve ciddi HBS'nin klinik özelliği olup hafif şiddetteki HBS'de daha az görüldüğünden UHBSÇG tanı kriterleri arasında yer almamaktadır(2).

2.2.4.3 Normal Medikal Değerlendirme/Fizik Muayene

İdiyopatik HBS'de fizik muayene genelde normaldir. Sekonder HBS'de ise sekonder nedene ait fizik muayene ve laboratuvar bulguları olabilir. Demir depolarının düşmesi önemli ve tedavi edilebilir bir risk faktörü olduğundan her hasta demir eksikliği açısından değerlendirilmelidir.

2.2.5 Patofizyoloji

İlk defa hem Akpınar ve ark.(87) hem de Montplaisir ve ark.(88) yaptıkları çalışmalar sırasında tesadüfen düşük doz levodopanın bile HBS semptomlarını neredeyse tamamen geçirdiğini bulmuşlardır. Şu anda bütün dopaminerjik agonistler HBS tedavisinde kullanılmaktadır ve bu ilaçların düşük dozlarına bile tedavi cevabı çok iyidir. Fluorodopa kullanılarak yapılan iki PET çalışmasında HBS hastalarında kontrol grubuna göre putamen ve kaudat nukleusta azalmış fluorodopa alımı olduğu bulunmuştur(4, 89). HBS patofizyolojisinde sensörimotor kortikal sistemde azalmış inhibisyonla beraber subkortikal beyin bölgelerinin ve spinal kordun disfonksiyonun rol oynadığı; HBS'nin periferik sinir sistemindeki bir patolojiden değil de merkezi sinir sistemindeki bozukluklardan kaynaklandığı düşünülmektedir(2). Periferik yan etkileri azaltmak amacıyla verilen periferik dopamin antagonistinin santral dopamin agonistleriyle beraber kullanıldığı bir çalışmada tedavinin etkinliğinin değişmediği bulunmuştur(90).

HBS'nin üç major reverzibl sekonder sebebi olan gebelik, son dönem böbrek yetmezliği ve demir eksikliği anemisi demir eksikliği ile ilişkilidir. Demir dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktaki tirozin hidroksilazin kofaktörüdür. HBS patofizyolojisinde özellikle beyindeki demir metabolizmasına ait bozuklukların rol oynadığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Depo demiri olan

ferritinin serum düzeylerinin HBS şiddetiyle ters orantılı olduğu bulunmuştur(5, 91). HBS'si olan hastaların aynı yaştaki sağlıklı bireylerle eşleştirildiği bir çalışmada serebrospinal sıvıdaki ferritin düzeyleri HBS'si olanlarda daha düşük bulunmuştur(92). MRG çalışmalarında da substansia nigra ve putamanda ferritin düzeyleri HBS'si olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur(93, 94). Bazı hastalarda oral ya da intravenöz demir tedavisinin HBS semptomlarının gerilemesini hatta kaybolmasını sağladığı saptanmıştır(91, 95). Yedi HBS olan olgunun aynı yaşlarda eşleştirilmiş beş kontrolle karşılaştırıldığı bir otopsi çalışmasında substansia nigranın histolojik değerlendirmesi yapılmış ve bu bölgede demir ve H- ferritin azalmış ve transferrinin artmış olduğu bulunmuştur(96). Substansia nigranın önemi ise major dopaminerjik yollardan birini içermesidir. Substansia nigranın incelendiği başka bir otopsi çalışmasında da demirle beraber transferrin reseptör sentezini kontrol eden özel bir protein olan Demir Bağlayıcı Protein 1 (DBP 1) düzeyleri de düşük bulunmuştur(97).

Ekbom 1945'te bu sendromun ailesel bir bileşenini tanımlamıştır ve o tarihten beri hastalığın ailesel formlarıyla ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda HBS'si olan hastaların birinci derece akrabalarının da %40-60 arasında benzer şekilde etkilendiği bulunmuştur(76, 80, 98). Genetik geçişin otozomal dominant yolla olduğu düşünülmektedir(99). HBS ile ilişkili sekiz lokasyon saptanmıştır ancak HBS'ye neden olacak kesin bir sekans şimdiye kadar tespit edilememiştir(67). Tek yumurta ikizlerinde yapılmış bir çalışmada HBS konkordans oranları yüksek bulunmuş, fakat bu çalışmada ve başka bir genetik çalışmasında ikizler ve aileler arasında HBS semptom spektrumunun değiştiği saptanmıştır(100-102). Bu sonuçlar HBS prezantasyonunda genetik faktörler yanında çevresel faktörlerin de rol oynadığını göstermektedir.

2.2.6 Tedavi

Tedavide ilk önce HBS'ye yol açan sekonder sebeplerin varlığı araştırılmalı, bunlarda birinin tespit edilmesi durumunda ilk önce altta yatan sebebe yönelik tedavi yapılmalıdır. Ayrıca semptomatik farmakolojik tedaviye başlamadan önce kafein ya da teofilin gibi maddelerin - en azından günün geç saatlerinde - alımı

kesilmelidir. Düzenli beslenme, egzersiz, iyi uyku hijyeninin de tedavideki yeri vurgulanmaktadır(103).

Dopaminerjik ajanlar farmakolojik tedavide birinci sırada yer alır(104). Opioidler ve antikonvulzanlar da tedavide kullanılmaktadır. Serum ferritin düzeyi normal ya da düşük olan hastalar da demir destek tedavisinden fayda görebilir(91).

2.2.6.1 Dopaminerjik Tedavi

HBS'nun dopaminerjik tedavisi dopamin agonistlerinden oluşur. HBS'nun tedavisi için kullanılan ilk dopaminerjik ajan levodopadır. Levodopanın etkinliği randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir(105, 106). HBS tedavisinde kullanılan levodopanın günlük dozları 100 mg ile 300 mg arasındadır ancak yüksek dozlarda augmentasyon görülme riski artar(107). İlaç gece tek doz olarak ya da gece birinci tablet, yattıktan 3 saat sonra ikinci tablet alınacak şekilde iki doz halinde verilebilir. Diğer dopamin agonistlerinin etkinliği levodopadan daha fazladır ve bu ilaçlarla augmentasyon daha az görülmektedir. Ancak, bulantı, kan basıncında düşme, baş dönmesi gibi dopaminerjik yan etkiler levodopa ile daha azdır(108).

Kabergolin, pergolid, pramipeksola, ropinirol ve rotigotin HBS tedavisinde kullanılan diğer dopaminerjik ajanlardır. Bu ilaçların birbirleriyle karşılaştırıldığı çalışma sayısı azdır ve birbirleri üzerine üstünlükleri kanıtlanmamıştır(108). HBS semptomları günün geç saatlarında ortaya çıktığından bu ilaçların akşam yemeğinden sonra alınması önerilir.

2.2.6.2 Opioidler

HBS tedavisinde opioidler dopaminerjik ajanlara yanıt alınamadığında kullanılırlar. Yapılan çalışmalarda oksikodon ve propoksifenin tedavide etkin olduğu bulunmuştur(109, 110). Opioidlerle bağımlılık riski minimaldir fakat kronik opioid tedavisiyle uyku apnesi kötüleşebilir(111).

2.2.6.3 Antikonvülzanlar

HBS'nin artmış sensörimotor eksitabilite ile beraber olduğu düşünüldüğünde antikonvülzanların tedavide etkin olacağı düşünülebilir. Ancak şimdiye kadar

hiçbir antikonvülzan HBS tedavisi için FDA onayı almamıştır. Yine de HBS semptomlarına ağrı eşlik ettiğinde ve polinöropati ile ilişkili durumlarda pregabalin gibi antikonvülzanların etkinliği gösterilmiştir(112). Gabapentinin de 800 mg ile 1800 mg arası dozlarda etkili olduğunu bulan çalışmalar mevcuttur(113, 114).

Benzodiazepinler pek çok ülkede yaygın olarak kullanılmalarına rağmen etkinlikleri az olduğundan, uzun dönemde bağımlılık yaptıklarından ve vücutta birikip gündüz uykuluğunu artırdıklarından HBS tedavisinde kullanılmamalıdır(108). Klonazepamla yapılan dört çalışmada gece yatmadan önce verilen 0.5 mg klonazepamın tedavide etkili olmadığı hem polisomnografik değerlendirmelerle hem de subjektif parametrelerin değerlendirilmesiyle gösterilmiştir(115, 116). Ayrıca triazolam ve zolpidemin de tedavide etkili olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır(117, 118).

2.2.6.4 Demir

Demir destek tedavisi HBS tedavisinde önemli bir yer tutmasına rağmen yeterli sayıda hastayla yapılan kontrollü çalışmaların sayısı azdır. Mevcut çalışmalarda gösterilmiştir ki demir parametreleri normal olan hastalara demir destek tedavisi önerilmemelidir(119). Son zamanlarda yapılan çok merkezli bir çalışmada ferritin düzeyi 45µg/l'nin altında olan hastalarda beş doz olarak yapılan 200 mg intravenöz demir sükroz monoterapisinin tedaviden sekiz hafta sonra yapılan değerlendirmede semptomlarda düzelme olduğu bulunmuştur(120). Demirin aşırı yüklenmesini önlemek amacıyla özellikle hemokromatozisi olan hastaların demir durumu tedaviden önce ve tedavi sırasında periyodik olarak monitörize edilmelidir. Demir tedavisinin en sık görülen yan etkileri gastrointestinal rahatsızlık, kabızlık, kusma reflü, karın ağrısı ve diyaredir(108).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubu

Araştırma örneklemini Başkent Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine 1 Ekim 2009- 1 Mart 2010 tarihleri arasında başvuran ve FMS tanısı alan ardışık 115 gönüllü kadın hasta oluşturdu. Tüm hastalardan detaylı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Son dönem böbrek yetmezliği, Parkinson hastalığı, bilinen polinöropatisi ya da lomber radikülopatisi olan ve gebe hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bütün hastaların hemoglobin, ferritin, kreatinin, TSH düzeyleri ölçüldü. Tüm ölçümler Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında yapıldı.

3.2. FMS tanısının konulması

FMS tanısı ACR'nin 1990'da yayınladığı tanı kriterlere göre konuldu (Tablo 2)(40).

3.3. HBS tanısının konulması:

Katılımcıların tamamına yüz yüze görüşme yöntemiyle UHBSÇG tanı kriterleri sorgulaması yapıldı (Ek-1)(78). “Hiç bacaklarınızda rahatsızlık hissi veya hoş olmayan hisler nedeni ile bacaklarınızı hareket ettirme isteği oldu mu?”, “Olduysa, bu şikâyetleriniz uzun süre oturma veya gezdiğinizde şikâyetlerinizde azalma olur mu?”, “Bacaklarınızı hareket ettirdiğinizde veya gezdiğinizde şikâyetlerinizde azalma olur mu?”, “Bu şikâyetleriniz geceleri gündüze göre daha mı çok olur?” sorularının tamamına evet cevabı verenlere HBS tanısı kondu.

3.3.1 HBS şiddetinin belirlenmesi:

HBS saptanan hastalar UHBSÇG şiddet derecelendirme skalası ile HBS semptomlarının şiddeti açısından değerlendirildi (Ek-2)(121). UHBSÇG şiddet derecelendirme skalası 10 sorudan oluşmaktaydı. Her bir sorudaki HBS şiddet değerleri, HBS'nin etkisi olmaması (0) ve çok şiddetli (4) arasında derecelendirildi. Böylece tüm skor aralığı 0 ve 40 arasında değişen bir toplam

Tablo 2. *American Collage of Rheumatology* Tarafından 1990 Yılında Yayınlanan Tanı Kriterleri.

1. Yaygın ağrı öyküsü

Tanım: Ağrının yaygın kabul edilmesi için vücudun sağ ve sol tarafında, belin üzerinde ve altında olması gerekmektedir.

Ek olarak, boyun, göğüs ön duvarı, torakal veya lomber omurga ağrısı gibi aksiyel iskelet ağrısı olmalıdır. Yaygın ağrı en az 3 ay süreli olmalıdır.

2. Parmakla palpasyonda 18 bilinen hassas noktanın 11’de ağrı

Tanım: Parmakla palpasyonla aşağıdaki 18 hassas noktanın en az 11 inde ağrı bulunmalıdır*

Oksiput	Bilateral, suboksipital kas insersiyonlarında
Alt servikal	Bilateral, C5-C7 intertransvers aralığın önünde
Trapez	Bilateral, üst sınırın orta noktasında.
Supraspinatus	Bilateral, origolarda, spina skapula üzerinde, spina iç kenarına yakın
İkinci kosta	Bilateral, ikinci kostokondral bileşkede, bileşkenin üst yüzeyinin hemen lateralinde.
Lateral epikondil	Bilateral, epikondillerin 2 cm. distalinde.
Gluteal	Bilateral, kasın ön kıvrımında kalça üst dış kadranında.
Büyük trokanter	Bilateral, trokanterik çıkıntının posteriorunda.
Diz	Bilateral, medial yağ yastıkçığında, eklem çizgisi proksimalinde.

**Dijital palpasyon, yaklaşık 4 kg bir güç uygulanarak yapılmalıdır.*

skor elde edildi. Elde edilen skor 1-10 aralığında ise hafif, 11-20 orta, 21-30 şiddetli, 31-40 çok şiddetli HBS olarak gruplandırıldı.

3.4. Yaşam kalitesinin belirlenmesi:

Yaşam kalitesi, Fibromyalji Etki Anketi (FEA) ile değerlendirildi. FEA, FMS tanısı alan hastaların durumlarını ve sonuçlarını takip eden bir ölçektir. 10 maddeden oluşan kendini değerlendirme ölçeğidir. İlk madde her biri 0-3 arası puanlanan likert tipi 10 sorudan oluşmuştur. İkinci ve üçüncü maddelerde “hastalıktan etkilenme” ve “işe gidememe” tespiti için gün işaretlemesi istenir. Elde edilen puan 10’a uyarlanır. Kalan yedi soru görsel eşdeğer ölçeğinde uygun yerin işaretlenmesi esasına dayanır. Puan aralığı 0-100’dür(121). FEA, FMS için

geliştirilmiş, geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış; Türkçe versiyonu geliştirilmiş bir yaşam kalitesi ölçөгüdür (Ek-3)(122) .

3.5. Uyku kalitesinin belirlenmesi:

Uyku kalitesi, uyku bozukluğunun varlığını araştıran bir anket olan Pitsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ile değerlendirildi(123). Son bir aylık sürede subjektif uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, uyku verimliliği, gündüz işlerinde bozulma ve uyku ilacı kullanımının değerlendirildiği yedi bileşenden oluşur. Her bir bileşen 0 ile 3 arası puanlanır ve ölçekten toplam 0 ile 21 arası bir puan alır. Toplam PUKİ puanının 5 ve üzerinde olması uyku kalitesinin anlamlı düzeyde kötü olduğunu gösterir. Bu anketin Türk hastalardaki geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Ek 4)(124).

3.6.Gündüz uykululuğunun belirlenmesi:

Gündüz uykululuğu Epworth Uykululuk Skalası (EUS) ile değerlendirildi(125). EUS 8 adet günlük aktivite sırasındaki uykuya yatkınlığı belirler. Hastalardan her bir aktivite sırasındaki uykululuk durumlarını 0 ile 3 arasında derecelendirmeleri istenir. Toplamda 0 ile 24 arasında bir skor elde edilir. EUS'da 10'un üzerindeki puanlar artmış gündüz uykululuk halini gösterir. EUS'nın Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Ek 5)(126).

3.7.İstatistiksel Analiz:

Öncelikle hastaların tümünden elde edilen bilgiler sürekli ve kategorik değişkenler olarak sınıflandırıldı. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri (ortalama, ortanca, standart sapma, standart hata ve %25-%75 çeyrekler arası aralık gibi) bulundu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı örnek sayısı 50'den fazla olan gruplarda Kolmogorov-Smirnov, 50'den az olan gruplarda Shapiro-Wilk yöntemi ile araştırıldı. İki grubun sürekli değişkenlerinin farklı olup olmadığı normal dağılan değişkenlerde student t testi, normal dağılmayan değişkenlerde Man Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin sıklıklarının karşılaştırılmasında ki-kare yöntemi kullanıldı.

Korelayon analizi spearman yöntemi ile yapıldı. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, ortalama yaşları 49.0(39.0-57.0) yıl [ortalama(%25-75 aralık)] ve semptom süreleri 5.0(3.0-10.0) yıl olan 115 kadın FMS hastası değerlendirildi. Hastaların %71.3'ü FMS tanısı yeni almıştı. Hastaların genel özellikleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

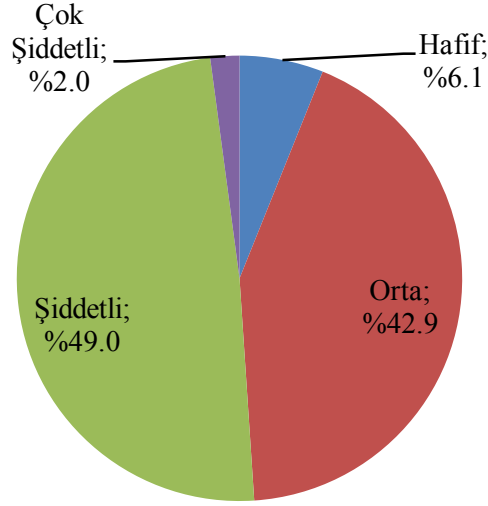
Tablo 3. Araştırmada İncelen Hastaların Yaş, Semptom Süresi, Eşlik Eden Semptomlar, İlaç Kullanımı, Yaşam ve Uyku Kalitesi Açısından Genel Özellikleri.

Yaş (Yıl)*	49.0 (39.0-57.0)
Semptom Süresi (yıl)*	5.0 (3.0-10.0)
İlk defa FMS tanısı konulanlar**	71.3 (82)
Eşlik eden semptomlar**	
Uyku Bozukluğu	91,3 (105)
Yorgunluk	59,1 (68)
İrritabl bağırsak şikâyetleri	68,7 (79)
Baş ağrısı	76,5 (88)
Duygudurum bozukluğu	49,6 (57)
İdrar yollarına ait şikâyetler	91,3 (105)
FMS için ilaç kullananlar**	33.9 (39)
Kullanılan İlaçlar**	
Ağrı kesici	33.9 (39)
SSRI	9.6 (11)
Amitriptilin	5.2 (6)
Alprazolam	0.9 (1)
FEA skoru toplam*	67.0 (54.0-73.0)
PUKİ Skor toplam*	8.0 (6.0-11.0)
EUS skoru*	3.0 (2.0-6.0)
PUKİ \geq 5 bozuk**	76.5 (88)
EUS \geq 11 bozuk**	7.8 (9)

*, ortalama(%25-75 aralık); **, Satır yüzdesi(sayı) **FMS:** Fibromiyalji Sendromu, **FEA:** Fibromiyalji Etki Anketi, **PUKİ:** Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, **EUS:** Epworth Uykululuk Skalası.

Hastaların %42.6'sında (n=49) FMS'ye eşlik eden HBS olduğu bulundu. FMS'li hastaların yaşları 50.8 \pm 13.3'dü ve bu hastaların %9.6'sında anemi, %16.7'sinde

ferritin düşüklüğü ve %5.2'sinde TSH yüksekliği bulundu. Çalışmaya alınan hiçbir hastada böbrek fonksiyon testi bozukluğu yoktu. HBS hastalarının %49.0'ında şiddetli, %42.9'unda orta şiddetli olarak sınıflandırıldı (Şekil 1).



Şekil 1. HBS'li hastaların şiddet durumları

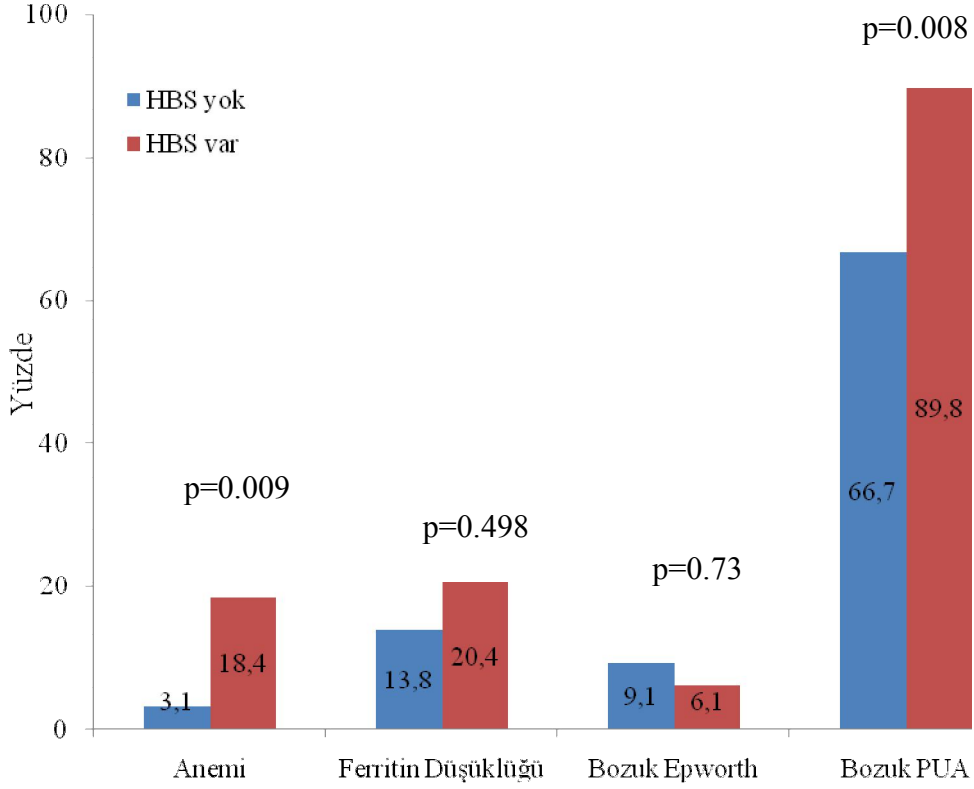
HBS'si olan ve olmayan grubun yaşları ve semptom süreleri benzerdi. HBS'si olan FMS hastalarının FEA, EUS ve PUKİ skorları HBS'si olmayan FMS hastalarından daha yüksekti ve aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 4).

Tablo 4. HBS Olan ve Olmayan Hastaların Yaş, Semptom Süresi, Uyku ve Yaşam Kalitelerinin Karşılaştırılması

	HBS yok	HBS var	p
Yaş (yıl)*	47.2±12.2	50.8±13.3	0.598
Semptomların süresi (yıl)**	5.0 (2.8-8.5)	5.0 (2.5-15.0)	0.549
FEA skoru toplam*	59.4±16.9	68.1±9.8	0.027
PUKİ skoru toplam*	7.8±4.3	9.0±4.4	0.003
EUS skoru toplam**	3.0 (1.0-4.3)	5.0 (3.0-7.5)	0.036

*parametrik test; ortalama±standart sapma (student t test); **, Non parametrik test median (%25-75) (Man Whitney U test). **FEA:** Fibromiyali Etki Anketi, **PUKİ:** Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, **EUS:** Epworth Uykululuk Skalası.

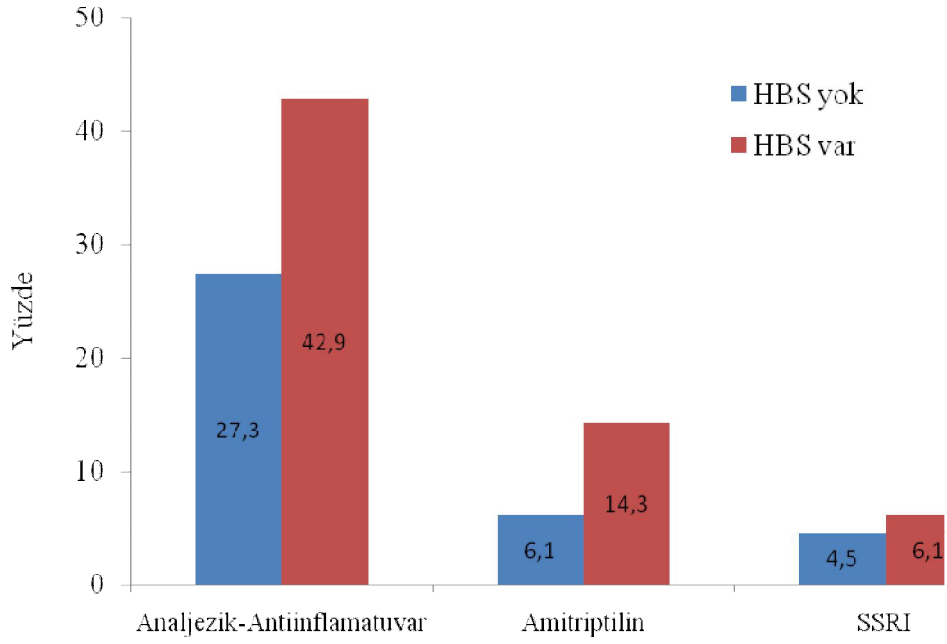
HBS'si olan ve olmayan FMS hastalarındaki anemi ve bozuk PUKİ sıklıkları arasındaki fark istatistiksel olarak farklı bulundu (Şekil 2). Ferritin düşüklüğü ise HBS'si olan grupta daha fazla idi ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.



Şekil 2. HBS'si Olan ve Olmayan Hastaların Anemi, Ferritin Düşüklüğü ve Uyku Kalitelerinin Sıklıları.

HBS'si olan hastaların analjezik-antiinflamatuvar (asetaminofen, SOAII ve kas gevşetici ilaçlar), amitriptilin ve SSRI kullanımı HBS'si olmayan gruptan daha fazlaydı ancak ilaç gruplarından hiçbirinin kullanım sıklıkları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 3).

FMS'ye eşlik eden semptomların (uyku bozukluğu, yorgunluk, iritabl bağırsak semptomları, baş ağrısı, duygudurum bozukluğu, idrar yollarına ait semptomlar) tamamının sıklığı HBS'li hastalarda daha fazla idi. İki gruptaki yorgunluk ve baş ağrısı sıklığı arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 5).



Şekil 3. HBS'si Olan ve Olmayan Hastaların FMS İçin Kullandıkları İlaçların Sıklıkları.

Tablo 5. HBS Olan ve Olmayan Hastalarda Eşlik Eden Semptomların Sıklıkları.*

	HBS yok	HBS var	p
Uyku Bozukluğu	60.6	73.5	0.214
Yorgunluk	86.4	98.0	0.042
İrritabl bağırsak semptomları	56.1	63.3	0.558
Baş ağrısı	60.6	79.6	0.042
Duygudurum bozukluğu	71.2	83.7	0.181
İdrar yollarına ait semptomlar	47.0	53.1	0.647

*Sütun yüzdeleri verilmiş ve karşılaştırmalarda Ki-kare testi kullanılmıştır.

“Uyku bozukluğum var” diyen hastaların %10.5’inde EUS skoru ≥ 11 ve %89.5’inde PUKİ skoru ≥ 5 olarak bulundu.

HBS’li hastalar kendi içlerinde hafif-orta ve şiddetli-çok şiddetli olarak iki gruba ayrıldı. Şiddetli ve çok şiddetli olan grupta FEA, PUKİ ve EUS skorları daha

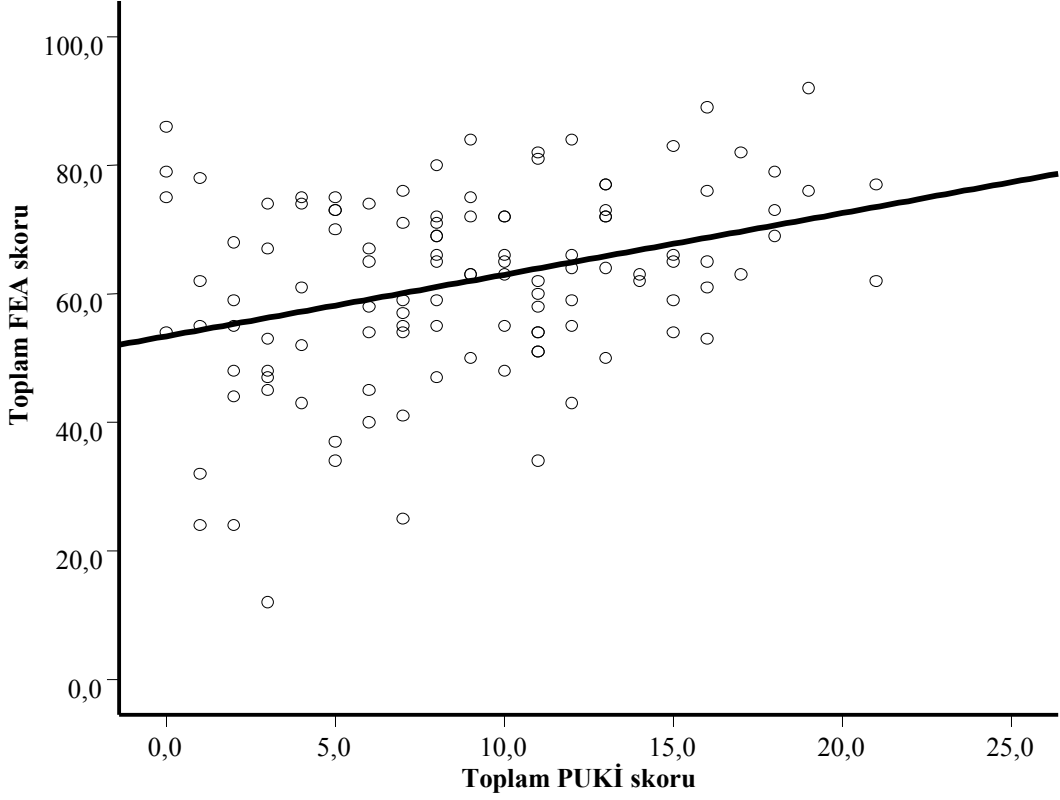
yüksek; ferritin düzeyi daha düşük; anemi, FMS'ye eşlik eden semptomlardan uyku bozukluğu, irritabl bağırsak sendromu, duygudurum bozukluğu, bozuk PUKİ skorunun sıklıkları ise daha fazla bulundu, ancak aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. HBS'si şiddetli-çok şiddetli olan grubun FEA skorları HBS'si hafif-orta olan gruptan daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.028$). HBS'li olup amitriptilin kullanan hastaların tamamı şiddetli ve çok şiddetli HBS'si olan grupta idi. SSRI kullanımını da şiddetli ve çok şiddetli olan grupta daha fazlaydı (Tablo 6).

Tablo 6. HBS Şiddetine Göre Yaş, Uyku Kalitesi, Yaşam Kalitesi, Eşlik Eden Semptomlar, Anemi, Ferritin Düşüklüğü ve İlaç Kullanım Sıklıkları

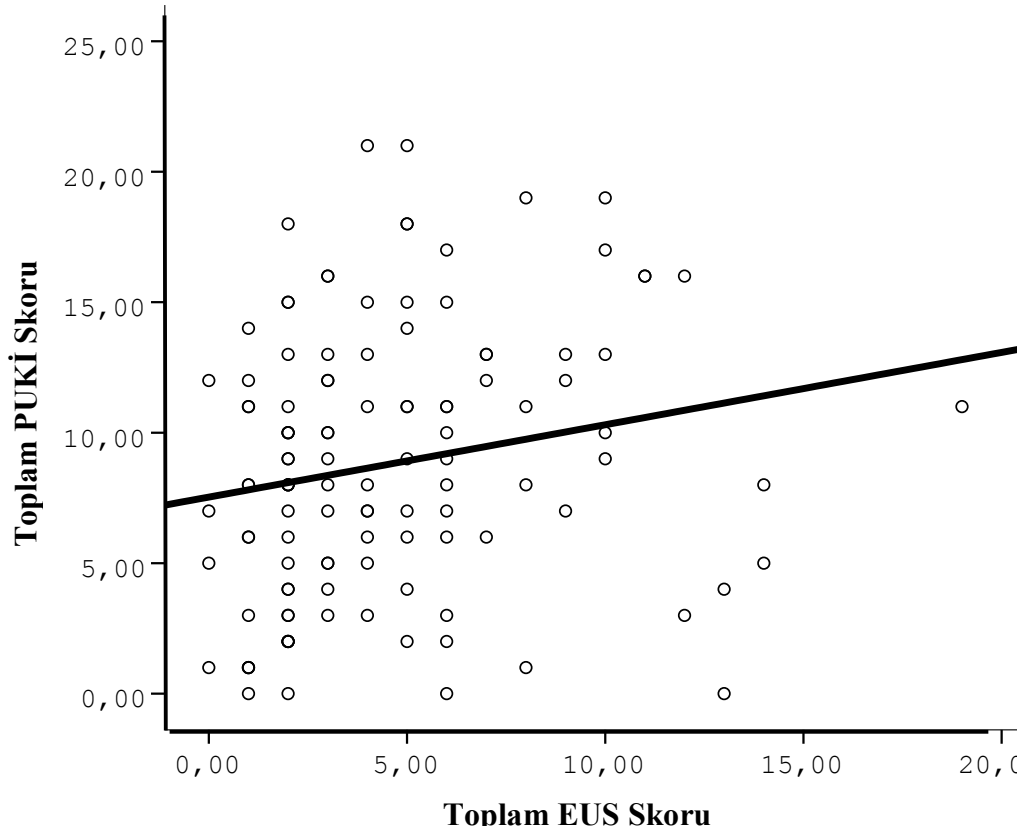
	HBS Hafif-Orta	HBS Şiddetli-Çok Şiddetli	P
Yaş*	54.0(43.0-59.8)	53.5(41.8-60.8)	0,869
FEA skoru toplam*	62.5(55.0-68.8)	67.0(62.0-76.5)	0,028
PUKİ skoru toplam *	8.0(6.3-12.0)	11.0(7.0-16.0)	0,135
EUS skoru toplam*	4.0(2.0-9.0)	5.0(3.0-6.0)	0,976
Hemoglobin*	13.4(12.7-13.9)	13.2(12.0-13.8)	0,417
Ferritin*	45.5(20.3-79.5)	33.0(19.0-58.5)	0,183
Uyku bozukluğu**	70.8	76.0	0.932
Yorgunluk**	100.0	96.0	1.000
İrritabl barsak sendromu**	58.3	72.0	0.481
Baş ağrısı**	87.5	68.0	0.196
Duygudurum bozukluğu**	83.3	84.0	1.000
İdrar yollarına ait semptomlar**	58.3	52.0	0.874
PUKİ≥5**	83.3	96.0	0.189
EUS≥11**	12.5	0.0	0.110
Anemi**	16.7	24.0	0.725
Ferritin düşüklüğü**	20.8	20.0	1.000
Analjezik-Antienflamatuar kullanımı**	50.0	32.0	0.322
Amitriptilin kullanımı**	0.0	12.0	0.325
SSRI kullanımı**	8.3	20.0	0.417

*ortanca(%25-75), Mann Whitney U testi; **sütun yüzdeleri ki-kare testi

Uyku ve yaşam kalitesi ölçeklerinin aralarında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. PUKİ ve FEA skorları arasında pozitif korelasyon olduğu ($r=0.286$, $p=0.002$) (Şekil 4),

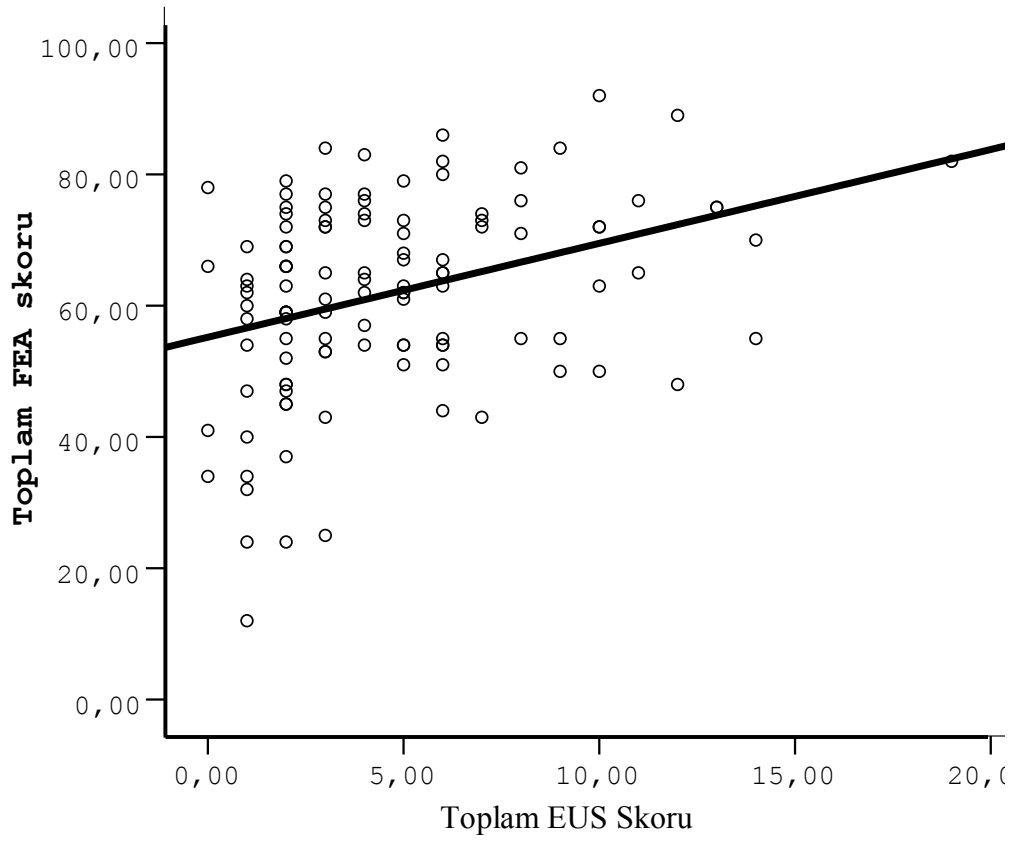


Şekil 4. PUKİ ve FEA Toplam Skorları Arasındaki İlişki.



Şekil 5. PUKİ ve EUS toplam skorları arasındaki ilişki.

PUKİ ve EUS arasında pozitif korelasyon ($r=0.255$, $p=0.006$) olduğu bulundu. (Şekil 5).



Şekil 6. FEA ve EUS Toplam Skorları Arasındaki İlişki.

FEA ve EUS arasında pozitif korelasyon ($r=0.341$, $p<0.001$) (Şekil 6) bulundu.

5. TARTIŞMA

FMS'li 115 hastanın incelendiği bu çalışmada hastaların %42,6'sında FMS'ye eşlik eden HBS olduğu bulundu. FMS'li hastaların %91,3'ü kendilerinde uyku bozukluğu olduğunu belirtti ve % 76,5'inde PUKİ ile uyku bozukluğu olduğu saptandı. HBS'si olan FMS hastalarının FEA ve Epworth skorları HBS'si olmayan FMS hastalarından daha yüksekti. HBS'si olan hastalarda uyku kalitesi bozukluğu ve anemi sıklıkları daha fazlaydı. HBS'si olan hastalarda ferritin düşüklüğü ve SSRI kullanımı daha fazlaydı, ancak aralarındaki farklar anlamlı değildi. FMS'ye eşlik eden semptomların tamamı HBS'li hastalarda daha sık bulundu. HBS hastaların %49.0'ında şiddetli, %42.9'unda orta şiddetli olarak sınıflandırıldı. HBS'si şiddetli ve çok şiddetli olan grubun FEA skorları hafif ve orta olanlardan yüksekti.

HBS sıklığı normal popülasyonda %6-15 arasında değişmektedir. Ülkemizde erişkin yaş grubunda yapılmış toplum tabanlı bir çalışmada HBS sıklığı %3.19 olarak bulunmuştur(73). FMS'li hastalarda HBS sıklığının normal popülasyona göre yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu konuda yapılmış ilk çalışmada FMS'li hastalarda HBS sıklığı %31 olarak bulunmuştur(55). Shaver ve ark.(56) ise HBS sıklığını % 20 olarak bildirmişlerdir. Ancak her iki çalışmada da tanı kriterleri olarak UHBSÇG kriterleri kullanılmamıştır. Son yıllarda yayınlanan iki çalışmada FMS'li hastalarda HBS sıklığı İsveç'te %64, Amerika Birleşik Devletleri'nde %33 olarak bulunmuştur(54, 57). Telefonla görüşme yöntemi ile yapılan bu iki çalışmada HBS tanısı için UHBSÇG kriterleri kullanılmıştır. Bizim çalışmamız yüz yüze görüşme yöntemiyle yapılmış, tanı kriteri olarak UHBSÇG kriterleri kullanılmış ve HBS sıklığı %42,6 olarak bulunmuştur. Farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda FMS'deki HBS prevalansının farklı bulunmasının nedeni yöntem değişiklikleri olabilir. Ancak bu sonuçlar toplumların genetik ve çevresel yapılarının farklılığı ile de açıklanabilir. FMS semptomlarının başlaması fiziksel travma, enfeksiyonlar, emosyonel sıkıntılar, endokrin bozukluklar, immunité aktivasyonu, otoimmün hastalıkların bazı dönemleri gibi tetikleyici faktörlerle birliktelik göstermektedir(25-27). FMS etiopatogenezinde genetik faktörlerin de rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. FMS'li hastaların birinci derece yakınlarında FMS sıklığı sekiz kat fazla bulunmuştur(32). HLA doku grupları ve

FMS arasında da bir bağ saptanmıştır(33). FMS'lilerde ayrıca serotonin 5-HT_{2A} reseptör, serotonin transporter, Dopamin 4 reseptör ve COMT (Catecholamine-O-methyl transferaz) gen poliformizmlerine rastlanmıştır(34-36). Tüm bu gen polimorfizmleri monoaminlerin metabolizması ve taşınmasını etkileyerek stres cevabında kritik bir rol oynarlar. HBS'nin de etiopatogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. HBS'si olan hastaların birinci derece akrabalarının da %40 ile %60 arasında benzer şekilde etkilendiği bulunmuştur(76, 80, 98). İdiyopatik ya da primer HBS'de genetik geçişin otozomal dominant olduğu düşünülmektedir(99). Almanya'dan bildirilen 1312 kişiyi içeren toplum tabanlı randomize bir çalışmada Almanya'da yaşayan Almanlardaki HBS prevalansı %9.2 Türklerdeki ise %6.7 olarak bulunmuştur(77). Tek yumurta ikizlerinde yapılmış bir çalışmada HBS konkordans oranları yüksek bulunmuş fakat bu çalışmada ve başka bir genetik çalışmasında ikizler ve aileler arasında HBS semptom spektrumunun değiştiği saptanmıştır(100-102).

Hem FMS hem de HBS her yaşta ve her iki cinsten de görülebilmelerine karşın, her iki hastalık da en sık kadınlarda ve orta yaşlarda görülmektedir. Bizim çalışmamızda da tüm hastaların ortalama yaşları 49.0 yıl, HBS'si olan grubun yaş ortalaması ise 50.8 yıl olarak bulunmuştur.

FMS'li hastalarda HBS sıklığının yüksek bulunmasının nedenleri tam olarak bilinmemektedir.

Yunus ve ark.(127) tarafından "santral sensitivite sendromları" adı altında etiolojide santral sensitizasyonun rol aldığı ve ortak klinik bulguların gözleendiği bir grup hastalık bildirilmiştir. FMS, kronik yorgunluk sendromu, migren, HBS, irritabl bağırsak sendromu, gerilim tipi baş ağrısı, temporomandibular bozukluklar, miyofasial ağrı sendromu gibi birçok hastalık bu grup içinde yer almaktadır. Bu hastalıklarda klinik bulgular farklı olsa da temel nedenin ağrılı (basınç, ısı vs.) ve ağrısız uyaranlara (dokunma) karşı artmış duyarlılık olduğu ve ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, psikolojik stres gibi bulguların sık görüldüğü öne sürülmektedir. Genetik, uyku bozukluğu, travma, endokrin disfonksiyon, artmış sempatetik aktivite, viral enfeksiyon, çevresel faktörler ve psikososyal streslerin de farklı mekanizmalarla santral sensitizasyon sendromlarına neden olabileceği bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da FMS'li hastaların

%91.3'ünde uyku bozukluğu, %76.5'inde baş ağrısı, %68.7'sinde irritabl bağırsak sendromu, %49.6'sında duygudurum bozukluğu olduğu bulunmuştur.

Başka bir hipoteze göre de FMS'li hastalarda HBS sıklığının yüksek bulunması dopaminerjik sistemdeki ortak bir bozukluktan kaynaklanıyor olabilir. HBS'nin patofizyolojisinde santral sinir sistemindeki dopaminerjik sistem disfonksiyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. Şu anda bütün dopaminerjik agonistler HBS tedavisinde kullanılmaktadır ve bu ilaçların düşük dozlarına bile tedavi cevabı çok iyidir(107). Fluorodopa kullanılarak yapılan iki PET çalışmasında HBS hastalarında kontrol grubuna göre putamen ve kaudat nukleusta azalmış fluorodopa alımı olduğu bulunmuştur(4, 89).

FMS'de de ağrı oluşumunun santral sinir sisteminde dopaminin salınımı ile ilgili bir bozukluktan kaynaklandığına ait görüşler bildirilmiştir(128). Ancak bu konu ile ilgili bilgiler çelişkilidir. Wood ve ark.(129) pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanarak yaptıkları çalışmalarında FMS'li hastaların ağrıya anormal bir dopamin yanıtı verdiklerini saptamışlardır. Holman ve Myers'in(63) FMS'de bir dopamin agonisti olan pramipeksolanın etkisini araştırdığı randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada pramipeksola alan grupta ağrı, yorgunluk, fonksiyon, genel durum ölçümleri daha iyi bulunmuştur. 2010'da FMS hastalarında yapılan çok merkezli plasebo kontrollü çift kör randomize bir çalışmada ise bir dopamin analogu olan terguridin ağrı, yaşam kalitesi ve depresyon üzerine iyileştirici etkisi olmadığı bulunmuştur(130).

FMS patofizyolojisinde serotonerjik ve katekolaminerjik yollardaki bozuklukların rol oynayabileceği düşünülmektedir(131, 132). FMS'li hastaların serumlarında serotonin ve prekürsörü L- triptofan düzeyleri ve beyin omurilik sıvısında serotonin ana metaboliti 5-HIAA düşük bulunmuştur(20-22).

HBS'de serotonerjik ve sistem disfonksiyonunun rolü ile ilgili şimdiye kadar elde edilmiş veriler ise birbiriyle çelişkilidir. HBS'li hastaların kanlarında ve serebrospinal sıvılarında serotonin ve dopamin metabolitlerinin ölçüldüğü bir çalışmada bu metabolitlerin düzeyleri sağlıklı bireylerin düzeyleri ile benzer bulunmuştur(133). Ancak İngiltere, Almanya, İspanya, Portekiz ve İtalya'da 18900 kişi üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada SSRI'ların diğer bazı faktörlerle beraber HBS ile ilişkili olduğu bulunmuştur(134). Antidepresan alan

hastalarda polisomnografik yöntemle periyodik bacak hareketi sıklığını araştıran bir çalışmada SSRI kullanan grupta periyodik bacak hareketi sıklığı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur(135). Bir de bir SSRI olan sitolapramla HBS semptomlarının ortaya çıktığı vaka bildirilmiştir, bu vakada sitolapramın kesilmesinden üç hafta sonra HBS semptomları tamamen ortadan kaybolmuştur(136). Bizim çalışmamızda ise HBS'li hastalarda(%6.1) HBS'li olmayanlara (%4.5) göre SSRI kullanma sıklığı daha fazla idi ancak aradaki fark anlamlı değildi.

Antikonvülzanlardan pregabalin ve gabapentin hem HBS hem de FMS tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar glutamat, norepinefrin ve substans P gibi birçok nosiseptif nörotransmitterin salınımını inhibe eder(137).

Pregabalinin FMS'de ağrı, uyku bozukluğu ve yorgunluk üzerine etkinliği prospektif randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmayla gösterilmiştir(62). Aynı şekilde gabapentinin de FMS'de ağrı, uyku bozukluğu ve yaşam kalitesi üzerine iyileştirici etkileri prospektif randomize çift kör bir çalışma ile bulunmuştur(138). Bir GABA prekürsörü olan sodyum oksabatın ise FMS'de yorgunluk, ağrı ve uyku bozukluğunu tedavi edici etkileri gösterilmiştir(63). HBS semptomlarına ağrı eşlik ettiğinde ve polinöropati ile ilişkili durumlarda pregabalinin etkinliği gösterilmiştir(112). Gabapentinin de HBS tedavisinde etkili olduğunu bulan çalışmalar mevcuttur(113, 114). Bu ilaçların hem HBS hem de FMS'nin tedavisinde etkili olması her iki hastalığın patogenezinde ortak nörotransmitter bozuklukların rol oynadığı görüşünü desteklemektedir.

FMS olan hastaların serbest tiroid hormon düzeyleri normal olmasına karşın tirotropin salgılatıcı hormona yanıt olarak tiroid stimule edici hormon ve tiroid hormonların sekresyonlarının beklenenden az arttığı bulunmuştur(139). Bizim çalışmamızda da FMS'li hastaların %5.2'sinde TSH yüksekliği olduğu ve bu hastaların tamamında HBS olduğu bulunmuştur. Dopaminerjik sistemin tiroid hormonları üzerinde düzenleyici rolü olduğundan dopaminerjik sistem bozukluklarının tiroid hormon bozukluğuna yol açarak HBS'nin gelişmesinde rol oynadığına dair görüşler bildirilmiştir(140, 141). Ancak bu konuyla ilgili veriler yetersizdir ve daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

HBS'nin üç major reverzibl sekonder sebebi olan gebelik, son dönem böbrek yetmezliği ve demir eksikliği anemisi demir eksikliği ile ilişkilidir. Demir dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktaki tirozin hidroksilazin kofaktörüdür. HBS patofizyolojisinde özellikle beyindeki demir metabolizmasına ait bozuklukların rol oynadığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. HBS'si olan hastaların aynı yaştaki sağlıklı bireylerle eşleştirildiği bir çalışmada serebrospinal sıvıdaki ferritin düzeyleri HBS'si olanlarda daha düşük bulunmuştur(92). MRG çalışmalarında da substansia nigra ve putamande ferritin düzeyleri HBS'si olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur(93, 94). Bazı hastalarda oral ya da intravenöz demir tedavisinin HBS semptomlarının gerilemesini hatta kaybolmasını sağladığı saptanmıştır(91, 95). Yedi HBS olan olgunun aynı yaşlarda eşleştirilmiş beş kontrolle karşılaştırıldığı bir otopsi çalışmasında substansia nigranın histolojik değerlendirmesi yapılmış ve bu bölgede demir ve H- ferritin azalmış ve transferrinin artmış olduğu bulunmuştur(142). Substansia nigranın önemi ise major dopaminerjik yollardan birini içermesidir. Substansia nigranın incelendiği başka bir otopsi çalışmasında da demirle beraber transferrin reseptör sentezini kontrol eden özel bir protein olan Demir Bağlayıcı Protein 1 (DBP-1) düzeyleri de düşük bulunmuştur(96). Ayrıca ferritinin serum düzeylerinin HBS şiddetiyle ters orantılı olduğu bulunmuştur(5, 143)

Ortancil ve ark.(144) serum ferritin düzeyinin düşük olmasının FMS için bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır ve demir nörotransmitter sentezinde kofaktör rolü oynadığı için demir eksikliğin FMS semptomlarının ortaya çıkmasında rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Pamuk ve ark.(145) FMS'nin demir eksikliği anemisi ve talasemi minörü olan hastalarda daha fazla görüldüğünü bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da FMS'li hastaların %9.6'sında anemi, %16.7'sinde ferritin düşüklüğü olduğu bulunmuştur. HBS'li hastalardaki anemi sıklığı HBS'si olmayan hastalardan daha fazla idi ve aradaki fark anlamlıydı. Ferritin düşüklüğü ise HBS'li grupta HBS'si olmayan gruba göre daha sıklı ancak aradaki fark anlamlı değildi.

Hem FMS'nin hem de HBS'nin etiolojisinde genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu iki hastalığın birlikte görülme sıklığının yüksek olması genetik yoldaki benzer bozukluklardan kaynaklanıyor olabilir.

FMS'de uyku bozukluğunun varlığı daha önceki pek çok çalışmada bulunmuştur. Uyku bozukluğu şikâyeti FMS'li hastalarda çok siktir, bazı çalışmalarda %100'e yakın prevalans bildirilmiştir(146, 147). Bizim çalışmamızda da hastaların tamamına yakını (%91.3) kendilerinde uyku bozukluğu olduğunu belirtmişlerdir. Hastaların %76.5'inde ise PUKİ'ye göre uyku bozukluğu saptanmıştır. FMS'de görülen uyku bozukluğunun endojen bir bozukluktan mı kaynaklandığı yoksa yorgunluk, ağrı gibi FMS semptomlarından mı kaynaklandığı yani uyku bozukluğunun mu FMS'ye yoksa FMS'nin mi uyku bozukluğuna yol açtığı bilinmemektedir. Bizim çalışmamıza katılan hastaların da çoğunda FMS'ye eşlik eden semptomlardan yorgunluk(%59.1) ve baş ağrısı(%76.5) vardı, hastaların yaklaşık yarısı ise kendilerinde duygudurum bozukluğu olduğunu belirttiler. Yorgunluk, baş ağrısı ve duygudurum bozukluğunun sıklığının fazla olması uyku bozukluğu sıklığının fazla bulunmasına katkıda bulunmuş olabilir ya da tam tersine uyku bozukluğu sıklığının fazla olması yorgunluk, baş ağrısı ve duygudurum sıklığının fazla olmasına yol açmış olabilir.

Spitzer ve ark.(148) yakın zamanda FMS ve kronik yorgunluk sendromu olan hastalarda polisomnografik yöntem kullanarak yaptıkları çalışmada FMS'si veya kronik yorgunluk sendromu olan hastaların çoğunda hem objektif uyku bozukluğu şikâyetlerinde artış hem de uykunun non-REM fazında bozukluklar olduğunu bulmuşlardır. Daha önce de Moldofsky ve ark.(6) uykunun non-REM döneminde normalde bulunan delta dalgalarına alfa dalgalarının eklendiğini bulmuşlardır. Manconi ve ark.(149) HBS'de görülen periyodik bacak hareketlerinin en çok uykunun non-REM fazında ortaya çıktığını bulmuşlardır. FMS ve HBS'de uyku bozukluğunu araştıran pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen, hem FMS hem HBS olan hastalarda polisomnografik yöntem kullanarak uyku bozukluğunu araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Uyku bozukluğu HBS'nin major morbidite nedenidir. Allen ve ark.(71) 16202 kişi üzerinde yaptıkları HBS'nin prevalansını ve etkilerini araştırdıkları geniş toplum tabanlı çalışmalarında HBS'li hastaların %75'ten fazlasının en az bir tane uyku

bozukluğu ile ilgili semptomu olduğunu bulmuşlardır. Uyku kalitesinin bozulması HBS'nin şiddeti ile koreledir(86).

Bizim çalışmamızda da bozuk PUKİ skorları, Epworth skoru yüksekliği HBS'li grupta HBS'si olmayan gruba göre daha sıktı ve aradaki fark anlamlıydı. Şiddetli ve çok şiddetli HBS'si olan grubun tamamına yakınında(%96) hafif ve orta şiddetli HBS'si olan grubun ise %83.3'ünde PUKİ'ye göre uykunun bozulmuş olduğu bulundu.

Toplum tabanlı yapılmış prevalans çalışmalarında HBS olan hastaların çoğunun hastalık şiddet düzeyi "hafif" olarak bulunmuştur(2), Bizim çalışmamızda HBS'li hastaların hastalık şiddetinin en yüksek oranda "şiddetli" ikinci olarak da "orta şiddetli" olarak bulunmuş olmasının sebebi FMS'nin HBS semptomlarını şiddetlendiriyor olması olabilir.

Kronik ağrıya neden olan hastalıklar kişinin yaşam kalitesini düşürmekte ve tedavi maliyetini artırmaktadır. FMS'de de yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği farklı çalışmalarda gösterilmiştir(150-152). Son zamanlarda Fransa'da yapılmış bir çalışmada FMS tanısının erken konmasının hastalık yükünü ve maliyeti azalttığı bulunmuştur(153). Finlandiya'da yapılmış bir ikiz kohort çalışmasında ise FMS ile ilişkili semptomların erken emekli olmakla korele olduğu bulunmuştur(154). HBS'nin de yaşam kalitesini olumsuz etkilediği farklı çalışmalarda gösterilmiştir. 2009'da yapılan bir kohort çalışmasında HBS şiddetinin uyku kalitesi ile beraber yaşam kalitesi, sosyal fonksiyon ve emosyonel iyilik halini de etkilediği bulunmuştur(155). HBS'li 991 hastanın yaşam kalitesinin sorgulandığı bir çalışmada ise hastalık şiddeti arttıkça yaşam kalitesinin bozulduğu gözlemlenmiştir(156). Bizim çalışmamızda da HBS'si olan grupta HBS'si olmayan gruba göre yaşam kalitesinin daha bozuk olduğu; şiddetli ve çok şiddetli HBS'si olan grupta ise hafif-orta şiddette HBS'si olan gruba göre yaşam kalitesinin daha bozuk olduğu bulunmuştur. Ayrıca sorgulamış olduğumuz FMS'ye eşlik eden semptomların tamamı (uyku bozukluğu, yorgunluk, irritabl bağırsak sendromu, baş ağrısı, duygudurum bozukluğu, idrar yollarına ait semptomlar) HBS'si olan grupta daha sık bulunmuştur. Bunlardan baş ağrısı ve yorgunluk sıklığı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tüm bu

sonuçlar bize FMS'ye eşlik eden HBS'nin FMS hastalık Şiddetini artırdığını dŐŐndŐrmektedir.

FMS semptomları tedavi edildiğinde HBS semptomlarında gerileme olup olmadığı ya da HBS'deki FMS prevalansı ile ilgili yapılmıŐ çalıŐmalar bulunmamaktadır. Ayrıca Őimdiye kadar yapılmıŐ FMS'de HBS sıklığını araŐtıran çalıŐmaların tamamı; bizim çalıŐmamız da dahil olmak ūzere kesitsel çalıŐmalardır. Bu iki hastalık arasındaki iliŐkiyi kuvvetlendirebilmek ve daha iyi açıklayabilmek için prospektif kohort çalıŐmalarına ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

FMS’de HBS sıklığı belirgin olarak artmıştır. Ayrıca FMS’ye eşlik eden HBS FMS’nin şiddetini artırmakta yaşam kalitesini de olumsuz etkilemektedir. FMS hastalarında HBS sorgulaması rutin değerlendirmenin bir parçası olmalıdır. FMS hastaları için tedavi planlanırken eşlik eden HBS varlığında tedavi planı HBS’yi içermelidir.

Hem FMS hem de HBS’de uyku bozukluğu sık görülmektedir. FMS’ye eşlik eden HBS olması uyku bozukluğunu daha da artırmaktadır. Uyku bozukluğu yaşam kalitesini de düşürmektedir. Her iki hastalıkta da uyku bozukluğu mutlaka ayrıntılı olarak sorgulanmalı eğer uyku bozukluğu varsa verilecek tedavide mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca polisomnografik çalışmalarla bu iki hastalıkta görülen uyku bozukluğunun karakteri netleştirilirse bu çalışmaların sonuçlarına göre daha etkin tedavi yöntemleri geliştirilebilir.

FMS’de HBS sıklığının artmış olması genetik faktörlerden ve/veya ortak bir nörotransmitter ve nöroendokrin bozukluktan kaynaklanıyor olabilir. Bu konuyla ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl.* 2005;75:6-21.
2. Restless Legs Syndrome Foundation. RLS Medical Bulletin 2005. Erişim: www.irls.org/RLSMB2005.pdf. Erişim Tarihi: 05.01.2011.
3. Desai AV, Cherkas LF, Spector TD, Williams AJ. Genetic influences in self-reported symptoms of obstructive sleep apnoea and restless legs: a twin study. *Twin research : the official journal of the International Society for Twin Studies.* 2004;7:589-95.
4. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology.* 1999;52:932-7.
5. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep.* 1998;21:371-7.
6. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med.* 1975;37:341-51.
7. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia. Light-microscopical and histochemical findings. *Scand J Rheumatol.* 1986;15:1-6.
8. 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 and rheumatism.* 1989;32:454-60.
9. Svebak S, Anjia R, Karstad SI. Task-induced electromyographic activation in fibromyalgia subjects and controls. *Scand J Rheumatol.* 1993;22:124-30.
10. Elert J, Dahlqvist SR, Almay B, Eisemann M. Muscle endurance, muscle tension and personality traits in patients with muscle or joint pain--a pilot study. *J Rheumatol.* 1993;20:1550-6.
11. Burkhart J, Harris Jr ED. Fibromyalgia: Achronic Pain Syndrome. In: By Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sergynt SJ, Brenner LH (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology: 7 th ed.* US: Elsevier Saunders. 2005: 522-536.
12. Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *Am J Med Sci.* 1998;315:367-76.
13. MacFarlane JG, Shahal B, Mously C, Moldofsky H. Periodic K-alpha sleep EEG activity and periodic limb movements during sleep: comparisons of clinical features and sleep parameters. *Sleep.* 1996;19:200-4.
14. McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1989;19:154-7.
15. 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;37:1583-92.
16. 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;35:1113-6.

17. Buskila D, Fefer P, Harman-Boehm I, Press J, Neumann L, Lunenfeld E, et al. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *J Rheumatol*. 1993;20:2112-5.
18. Ramos Almeida R, Montani Raimundo J, Rodrigues Oliveira R, Coelho Kaplan MA, Gattass CR, Sudo RT, et al. Activity of *Cecropia lyratiloba* extract on contractility of cardiac and smooth muscles in Wistar rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33:109-13.
19. 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;32:21-6.
20. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA, Bowden CA. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol*. 1992;19:104-9.
21. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *The Journal of rheumatology*. 1992;19:90-4.
22. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1992;35:550-6.
23. Payne TC, Leavitt F, Garron DC, Katz RS, Golden HE, Glickman PB, et al. Fibrositis and psychologic disturbance. *Arthritis and rheumatism*. 1982;25:213-7.
24. Hudson JI, Hudson MS, Pliner LF, Goldenberg DL, Pope HG, Jr. Fibromyalgia and major affective disorder: a controlled phenomenology and family history study. *Am J Psychiatry*. 1985;142:441-6.
25. Waylonis GW, Perkins RH. Post-traumatic fibromyalgia. A long-term follow-up. *Am J Phys Med Rehabil*. 1994;73:403-12.
26. Greenfield S, Fitzcharles MA, Esdaile JM. Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis and rheumatism*. 1992;35:678-81.
27. Middleton GD, McFarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1994;37:1181-8.
28. Goldenberg DL. Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis and rheumatism*. 1993;36:1489-92.
29. Koelbaek Johansen M, Graven-Nielsen T, Schou Olesen A, Arendt-Nielsen L. Generalised muscular hyperalgesia in chronic whiplash syndrome. *Pain*. 1999;83:229-34.
30. Elert J, Kendall SA, Larsson B, Mansson B, Gerdle B. Chronic pain and difficulty in relaxing postural muscles in patients with fibromyalgia and chronic whiplash associated disorders. *The Journal of rheumatology*. 2001;28:1361-8.
31. Buskila D, Neumann L. Musculoskeletal injury as a trigger for fibromyalgia/posttraumatic fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep*. 2000;2:104-8.
32. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50:944-52.
33. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1999;26:408-12.

34. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Kruger M, Schoeps P, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42:2482-8.
35. Buskila D, Cohen H, Neumann L, Ebstein RP. An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Mol Psychiatry*. 2004;9:730-1.
36. 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;23:104-7.
37. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2005;75:6-21.
38. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis and rheumatism*. 1995;38:19-28.
39. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2005;34:140-4.
40. 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 and rheumatism*. 1990;33:160-72.
41. Hauser W, Zimmer C, Felde E, Kollner V. [What are the key symptoms of fibromyalgia? Results of a survey of the German Fibromyalgia Association]. *Schmerz*. 2008;22:176-83.
42. Bennett RM. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35:215-32.
43. 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.
44. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bull Rheum Dis*. 1977;28:928-31.
45. Martinez-Lavin M, Lopez S, Medina M, Nava A. Use of the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs questionnaire in patients with fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;32:407-11.
46. Marcus DA, Bernstein C, Rudy TE. Fibromyalgia and headache: an epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol*. 2005;24:595-601.
47. Centonze V, Bassi A, Cassiano MA, Munno I, Dalfino L, Causarano V. Migraine, daily chronic headache and fibromyalgia in the same patient: an evolutive "continuum" of non organic chronic pain? About 100 clinical cases. *Neurol Sci*. 2004;25 Suppl 3:S291-2.
48. Arnold LM. Understanding fatigue in major depressive disorder and other medical disorders. *Psychosomatics*. 2008;49:185-90.
49. Fishbain DA, Lewis J, Cole B, Cutler B, Smets E, Rosomoff H, et al. Multidisciplinary pain facility treatment outcome for pain-associated fatigue. *Pain Med*. 2005;6:299-304.

50. Moldofsky H. The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. *Joint Bone Spine*. 2008;75:397-402.
51. Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *The American journal of the medical sciences*. 1998;315:367-76.
52. Ohayon MM. Prevalence and correlates of nonrestorative sleep complaints. *Arch Intern Med*. 2005;165:35-41.
53. Moldofsky H. The significance, assessment, and management of nonrestorative sleep in fibromyalgia syndrome. *CNS Spectr*. 2008;13(3 Suppl 5):22-6.
54. Stehlik R, Arvidsson L, Ulfberg J. Restless legs syndrome is common among female patients with fibromyalgia. *Eur Neurol*. 2009;61:107-11.
55. Yunus MB, Aldag JC. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *BMJ*. 1996;312:1339.
56. Shaver JL, Wilbur J, Robinson FP, Wang E, Buntin MS. Women's health issues with fibromyalgia syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006;15:1035-45.
57. Viola-Saltzman M, Watson NF, Bogart A, Goldberg J, Buchwald D. High prevalence of restless legs syndrome among patients with fibromyalgia: a controlled cross-sectional study. *J Clin Sleep Med*. 2010;6:423-7.
58. Arnold LM, Keck PE, Jr., Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics*. 2000;41:104-13.
59. Clauw DJ. Fibromyalgia: update on mechanisms and management. *J Clin Rheumatol*. 2007;13:102-9.
60. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50:2974-84.
61. Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF, Kranzler JD, Ribeiro S, Gracely RH, et al. Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2005;32:1975-85.
62. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52:1264-73.
63. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52:2495-505.
64. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American journal of medicine*. 2003;114:537-45.
65. Russell IJ, Michalek JE, Xiao Y, Haynes W. Therapy with a central alpha 2-adrenergic agonist (tizanidine) decreases cerebrospinal fluid substance P, and may reduce serum hyaluronic acid as it improves the clinical symptoms of the fibromyalgia syndrome *Arthritis Rheum*, 2002, 46:S614.

66. Gowans SE, deHueck A, Voss S, Silaj A, Abbey SE, Reynolds WJ. Effect of a randomized, controlled trial of exercise on mood and physical function in individuals with fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*. 2001;45:519-29.
67. Trenkwalder C, Hogl B, Winkelmann J. Recent advances in the diagnosis, genetics and treatment of restless legs syndrome. *J Neurol*. 2009;256:539-53.
68. Hanson M, Honour M, Singleton A, Crawley A, Hardy J, Gwinn-Hardy K. Analysis of familial and sporadic restless legs syndrome in age of onset, gender, and severity features. *J Neurol*. 2004;251:1398-401.
69. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med*. 2000;160:2137-41.
70. Hogl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, et al. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology*. 2005;64:1920-4.
71. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1286-92.
72. Benediktsdottir B, Janson C, Lindberg E, Arnardottir ES, Olafsson I, Cook E, et al. Prevalence of restless legs syndrome among adults in Iceland and Sweden: Lung function, comorbidity, ferritin, biomarkers and quality of life. *Sleep Med*. 2010;11:1043-8.
73. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kalegasi H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology*. 2003;61:1562-9.
74. Hadjigeorgiou GM, Stefanidis I, Dardiotis E, Aggelakis K, Sakkas GK, Xiomerisiou G, et al. Low RLS prevalence and awareness in central Greece: an epidemiological survey. *Eur J Neurol*. 2007;14:1275-80.
75. Tan EK, Seah A, See SJ, Lim E, Wong MC, Koh KK. Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov Disord*. 2001;16:577-9.
76. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology*. 1996;47:1435-41.
77. Happe S, Vennemann M, Evers S, Berger K. Treatment wish of individuals with known and unknown restless legs syndrome in the community. *J Neurol*. 2008;255:1365-71.
78. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med*. 2003;4:101-19.
79. Benes H, von Eye A, Kohnen R. Empirical evaluation of the accuracy of diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome. *Sleep Med*. 2009;10:524-30.
80. Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology*. 1996;46:92-5.
81. Bassetti CL, Mauerhofer D, Gugger M, Mathis J, Hess CW. Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. *Eur Neurol*. 2001;45:67-74.

82. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology*. 2000;55:1115-21.
83. Yasuda T, Nishimura A, Katsuki Y, Tsuji Y. Restless legs syndrome treated successfully by kidney transplantation--a case report. *Clin Transpl*. 1986;138.
84. Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord*. 2002;17:1072-6.
85. Lee KA, Zaffke ME, Baratte-Beebe K. Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron. *J Womens Health Gen Based Med*. 2001;10:335-41.
86. Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol*. 2001;18:128-47.
87. Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol*. 1982;39:739.
88. Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bedard MA. Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: physiopathology and treatment with L-dopa. *Clin Neuropharmacol*. 1986;9:456-63.
89. Staedt J, Stoppe G, Kogler A, Riemann H, Hajak G, Munz DL, et al. Nocturnal myoclonus syndrome (periodic movements in sleep) related to central dopamine D2-receptor alteration. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1995;245:8-10.
90. Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, Buhlinger A, Brandenburg U, Penzel T, et al. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 1999;52:944-50.
91. O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing*. 1994;23:200-3.
92. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology*. 2000;54:1698-700.
93. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2001;56:263-5.
94. Earley CJ, Hyland K, Allen RP. CSF dopamine, serotonin, and bipterin metabolites in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2001;16:144-9.
95. Nordlander NB. Therapy in restless legs. *Acta Med Scand*. 1953;145:453-57.
96. Connor JR, Wang XS, Patton SM, Menzies SL, Troncoso JC, Earley CJ, et al. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology*. 2004;62:1563-7.
97. Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res*. 2000;62:623-8.
98. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep*. 2000;23:597-602.
99. Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU, Hock B, Prager M, Pfister H, et al. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides

evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol*. 2002;52:297-302.

100. Ondo WG, Vuong KD, Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. *Neurology*. 2000;55:1404-6.

101. Walters AS, Picchietti DL, Ehrenberg BL, Wagner ML. Restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Pediatr Neurol*. 1994;11:241-5.

102. Lazzarini A, Walters AS, Hickey K, Coccagna G, Lugaresi E, Ehrenberg BL, et al. Studies of penetrance and anticipation in five autosomal-dominant restless legs syndrome pedigrees. *Mov Disord*. 1999;14:111-6.

103. Paulson GW. Restless legs syndrome. How to provide symptom relief with drug and nondrug therapies. *Geriatrics*. 2000;55:35-8, 43-4, 7-8.

104. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord*. 2008;23:2267-302.

105. Trenkwalder C, Benes H, Grote L, Happe S, Hogl B, Mathis J, et al. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov Disord*. 2007;22:696-703.

106. Staedt J, Wassmuth F, Ziemann U, Hajak G, Ruther E, Stoppe G. Pergolide: treatment of choice in restless legs syndrome (RLS) and nocturnal myoclonus syndrome (NMS). A double-blind randomized crossover trial of pergolide versus L-Dopa. *J Neural Transm*. 1997;104:461-8.

107. Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol*. 2006;5:878-86.

108. Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:337-46.

109. Walters AS, Wagner ML, Hening WA, Grasing K, Mills R, Chokroverty S, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep*. 1993;16:327-32.

110. Kaplan PW, Allen RP, Buchholz DW, Walters JK. A double-blind, placebo-controlled study of the treatment of periodic limb movements in sleep using carbidopa/levodopa and propoxyphene. *Sleep*. 1993;16:717-23.

111. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, Fry JM, Kataria V, Wagner M, et al. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord*. 2001;16:1105-9.

112. Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz KM, Schindehutte J, Tings T, Paulus W. Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol Scand*. 2007;115:347-50.

113. Happe S, Sauter C, Klosch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology*. 2003;48:82-6.

114. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology*. 2002;59:1573-9.

115. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, Prause W, Semler B, Zoghiani A, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder

- (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001;11:153-61.
116. Horiguchi J, Inami Y, Sasaki A, Nishimatsu O, Sukegawa T. Periodic leg movements in sleep with restless legs syndrome: effect of clonazepam treatment. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1992;46:727-32.
117. Bonnet MH, Arand DL. The use of triazolam in older patients with periodic leg movements, fragmented sleep, and daytime sleepiness. *J Gerontol.* 1990;45:M139-44.
118. Bezerra ML, Martinez JV. Zolpidem in restless legs syndrome. *Eur Neurol.* 2002;48:180-1.
119. Davis BJ, Rajput A, Rajput ML, Aul EA, Eichhorn GR. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *Eur Neurol.* 2000;43:70-5.
120. Grote L, Leissner L, Hedner J, Ulfberg J. A randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center study of intravenous iron sucrose and placebo in the treatment of restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2009;24:1445-52.
121. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *The Journal of rheumatology.* 1991;18:728-33.
122. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int.* 2000;20:9-12.
123. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research.* 1989;28:193-213.
124. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö ve ark. (1996) Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi,* 7:107-15.
125. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14:540-5.
126. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath.* 2008;12:161-8.
127. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:339-56.
128. Wood PB. Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain. *Med Hypotheses.* 2004;62:420-4.
129. Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, Dagher A, Hakyemez H, Rabiner EA, et al. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci.* 2007;25:3576-82.
130. Distler O, Eich W, Dokoupilova E, Dvorak Z, Fleck M, Gaubitz M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of terguride in patients with fibromyalgia syndrome: results of a twelve-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis and rheumatism.* 2010;62:291-300.
131. Arnold LM. Biology and therapy of fibromyalgia. New therapies in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):212. PMID: 1779399.
132. Crofford LJ. Pain management in fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:246-50.

133. Stiasny-Kolster K, Moller JC, Zschocke J, Bandmann O, Cassel W, Oertel WH, et al. Normal dopaminergic and serotonergic metabolites in cerebrospinal fluid and blood of restless legs syndrome patients. *Mov Disord.* 2004;19:192-6.
134. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res.* 2002;53:547-54.
135. Yang C, White DP, Winkelman JW. Antidepressants and periodic leg movements of sleep. *Biol Psychiatry.* 2005;58:510-4.
136. Perroud N, Lazignac C, Baleyrier B, Cicotti A, Maris S, Damsa C. Restless legs syndrome induced by citalopram: a psychiatric emergency? *Gen Hosp Psychiatry.* 2007;29:72-4.
137. Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2009;301:198-209.
138. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE, Jr., et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis and rheumatism.* 2007;56:1336-44.
139. Bagge E, Bengtsson BA, Carlsson L, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia--a preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol.* 1998;25:145-8.
140. Pereira JC, Jr., Pradella-Hallinan M, Lins Pessoa H. Imbalance between thyroid hormones and the dopaminergic system might be central to the pathophysiology of restless legs syndrome: a hypothesis. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65:548-54.
141. Tan EK, Ho SC, Eng P, Loh LM, Koh L, Lum SY, et al. Restless legs symptoms in thyroid disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004;10:149-51.
142. Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG, et al. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology.* 2003;61:304-9.
143. Hening W, Allen R, Earley C, Kushida C, Picchietti D, Silber M. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *An American Academy of Sleep Medicine Review. Sleep.* 1999;22:970-99.
144. Ortancil O, Sanli A, Eryuksel R, Basaran A, Ankarali H. Association between serum ferritin level and fibromyalgia syndrome. *European journal of clinical nutrition.* 2010;64:308-12.
145. Pamuk GE, Pamuk ON, Set T, Harmandar O, Yesil N. An increased prevalence of fibromyalgia in iron deficiency anemia and thalassemia minor and associated factors. *Clin Rheumatol.* 2008;27:1103-8.
146. 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? *The Journal of rheumatology.* 2004;31:1193-9.
147. Karakus I, Topaloglu D, Gunaydin R, Gurgan A, Memis A, Ozer B. Fibromiyalji Sendromlu Hastalarimizdaki Semptomların Dagalimi ve Uyku EEG'si Bulguları. *Türk Fiz Tip Rehab Derg* 1998;44.
148. Spitzer AR, Broadman M. A retrospective review of the sleep characteristics in patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Pain Pract.* 2010;10:294-300.

149. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Fantini ML, Plazzi G, Ferini-Strambi L. Time structure analysis of leg movements during sleep in REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2007;30:1779-85. .
150. Tastekin N, Birtane M, Uzunca K. Which of the three different tender points assessment methods is more useful for predicting the severity of fibromyalgia syndrome? *Rheumatol Int*. 2007;27:447-51.
151. Marques AP, Ferreira EA, Matsutani LA, Pereira CA, Assumpcao A. Quantifying pain threshold and quality of life of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*. 2005;24:266-71.
152. Wolfe F. The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:268-71.
153. Lamotte M, Maugars Y, Le Lay K, Taieb C. Health economic evaluation of outpatient management of fibromyalgia patients and the costs avoided by diagnosing fibromyalgia in France. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(6 Suppl 63):S64-70.
154. Markkula R, Kalso E, Huunan-Seppala A, Koskenvuo M, Koskenvuo K, Leino-Arjas P, et al. The burden of symptoms predicts early retirement: A twin cohort study on fibromyalgia-associated symptoms. *Eur J Pain*. 2011.
155. Taylor-Gjevre RM, Gjevre JA, Skomro R, Nair B. Restless legs syndrome in a rheumatoid arthritis patient cohort. *J Clin Rheumatol*. 2009;15:12-5.
156. McCrink L, Allen RP, Wolowacz S, Sherrill B, Connolly M, Kirsch J. Predictors of health-related quality of life in sufferers with restless legs syndrome: a multi-national study. *Sleep Med*. 2007;8:73-83.

EK-I. ULUSLARARASI HUZURSUZ BACAK SENDROMU ÇALIŞMA GRUBU TANI KRİTERLERİ

1. Hiç bacaklarınızda rahatsızlık hissi veya hoş olmayan hisler nedeni ile bacaklarınızı hareket ettirme isteği oldu mu/olur mu?
 - a. Evet
 - b. Hayır
2. Olduysa, bu şikâyetleriniz uzun süre oturma veya uzanma gibi istirahat ettiğiniz dönemlerde artar mı?
 - a. Evet
 - b. Hayır
3. Bacaklarınızı hareket ettirdiğinizde veya gezindiğinizde şikâyetlerinizde azalma olur mu?
 - a. Evet
 - b. Hayır
4. Bu şikâyetleriniz geceleri gündüze göre daha mı çok olur?
 - a. Evet
 - b. Hayır

EK-II. ULUSLARARASI HUZURSUZ BACAK SENDROMU ÇALIŞMA GRUBU ŞİDDET DERECELENDİRME SKALASI

Geçen Hafta içinde;

1. Huzursuz Bacak Sendromunun **bacak ve kollarınızda yarattığı rahatsızlığı** genel olarak nasıl derecelendirirsiniz?
 - a. Çok şiddetli (4 puan)
 - b. Şiddetli (3 puan)
 - c. Orta (2 puan)
 - d. Hafif (1 puan)
 - e. Hiç (0 puan)
2. Huzursuz Bacak Sendromuna bağlı oluşan **gezinme ihtiyacınızı** genel olarak nasıl derecelendirirsiniz?
 - a. Çok şiddetli (4 puan)
 - b. Şiddetli (3 puan)
 - c. Orta (2 puan)
 - d. Hafif (1 puan)
 - e. Hiç (0 puan)
3. **Genel olarak** gezinmekten ne kadar **fayda** gördünüz?
 - a. Hiç (4 puan)
 - b. Hafif (3 puan)
 - c. Orta (2 puan)
 - d. Tam veya tama yakın rahatlama (1 puan)
 - e. Hiç Huzursuz Bacak Sendromu semptomu yok (0 puan)
4. Huzursuz Bacak Sendromuna bağlı **uyku bozukluğunuz** ne kadar şiddetliydi?
 - a. Çok şiddetli (4 puan)
 - b. Şiddetli (3 puan)
 - c. Orta (2 puan)
 - d. Hafif (1 puan)
 - e. Hiç (0 puan)
5. Huzursuz Bacak Sendromuna bağlı olarak gün içinde oluşan **yorgunluk veya uykusuzluğunuz** ne kadar şiddetliydi?
 - a. Çok şiddetli (4 puan)
 - b. Şiddetli (3 puan)
 - c. Orta (2 puan)
 - d. Hafif (1 puan)
 - e. Hiç (0 puan)

6. Genel olarak Huzursuz Bacak Sendromunun **şiddeti ne kadardı?**
- Çok şiddetli (4 puan)
 - Şiddetli (3 puan)
 - Orta (2 puan)
 - Hafif (1 puan)
 - Hiç (0 puan)
7. Huzursuz Bacak Sendromuna bağlı şikâyetleriniz **ne kadar sıklıkta oldu?**
- Çok sık(haftada 6-7 gün) (4 puan)
 - Sık(haftada 4-5 gün) (3 puan)
 - Bazen(Haftada 2-3 gün) (2 puan)
 - Arada sırada (Haftada 1 gün) (1 puan)
 - Hiç (0 puan)
8. Huzursuz Bacak Sendromuna bağlı şikâyetleriniz başladığında **günde kaç saat sürerdi?**
- Çok uzun (Günde 8 saatten fazla) (4 puan)
 - Uzun (Günde 3-8 saat) (3 puan)
 - Orta (Günde 1-3 saat) (2 puan)
 - Hafif (Günde 1 saatten az) (1 puan)
 - Hiç (0 puan)
9. Genel olarak Huzursuz Bacak Sendromunun **tatmin edici bir aile, ev, sosyal, okul veya iş yaşamı sürdürme gibi günlük işlerinizi gerçekleştirme kabiliyetiniz üzerindeki etkisi ne kadar şiddetli idi?**
- Çok şiddetli (4 puan)
 - Şiddetli (3 puan)
 - Orta (2 puan)
 - Hafif (1 puan)
 - Hiç (0 puan)
10. Huzursuz Bacak Sendromunun şikâyetlerinizden kaynaklanan **öfke, can sıkıntısı, korku, üzüntü, endişe veya huzursuzluk gibi ruh hali değişimleriniz ne kadar şiddetliydi?**
- Çok şiddetli (4 puan)
 - Şiddetli (3 puan)
 - Orta (2 puan)
 - Hafif (1 puan)
 - Hiç (0 puan)

EK-III. FİBROMYALJİ ETKİ ANKETİ

Soru 1. Geçtiğimiz hafta içinde aşağıdaki aktiviteleri ne sıklıkta gerçekleştirebildiğinizi belirtin. Bu aktivitelerden normal zamanlarda da yapmadıklarınız için yapmam şikkını işaretleyin.

Alışveriş yapmak	Her Zaman (0)	Sık Sık (1)	Nadiren (2)	Hiç Yapmam (3)
Yemek yapmak	Her Zaman (0)	Sık Sık (1)	Nadiren (2)	Hiç Yapmam (3)
Elde bulaşık yıkamak	Her Zaman (0)	Sık Sık (1)	Nadiren (2)	Hiç Yapmam (3)
Makineyle halı süpürmek	Her Zaman (0)	Sık Sık (1)	Nadiren (2)	Hiç Yapmam (3)
Yatak toplamak	Her Zaman (0)	Sık Sık (1)	Nadiren (2)	Hiç Yapmam (3)
Orta mesafe yürümek	Her Zaman (0)	Sık Sık (1)	Nadiren (2)	Hiç Yapmam (3)
Misafiriğe gitmek	Her Zaman (0)	Sık Sık (1)	Nadiren (2)	Hiç Yapmam (3)
Bahçe işi yapmak	Her Zaman (0)	Sık Sık (1)	Nadiren (2)	Hiç Yapmam (3)
Araba sürmek	Her Zaman (0)	Sık Sık (1)	Nadiren (2)	Hiç Yapmam (3)
Merdiven çıkmak	Her Zaman (0)	Sık Sık (1)	Nadiren (2)	Hiç Yapmam (3)
Makinede çamaşır yıkamak	Her Zaman (0)	Sık Sık (1)	Nadiren (2)	Hiç Yapmam (3)

Soru 2. Geçtiğimiz haftanın kaç günü kendinizi iyi hissettiniz?

(0-7 gün arası işaretleyin)

0 1 2 3 4 5 6 7

Soru 3. Fibromiyalji rahatsızlığı yüzünden geçtiğimiz hafta kaç gün işlerinizden uzak kaldınız (ev işleri dahil) ?

0 1 2 3 4 5 6 7

Soru 4. Aşağıdaki her soruyu **geçtiğimiz hafta** yaşadıklarımıza ve hissettiklerinize göre cevaplayın.

A. Çalışmalarınızı (ağır işler dahil) fibromiyalji şikayetleriniz ne ölçüde etkiledi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç etkilemedi

Çok etkiledi

B. Ağrınız ne derecede şiddetliydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ağrı olmadı

Çok şiddetliydi

C. Ne kadar yorgundunuz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yorgun değildim

Çok yorgundum

D. Sabah katlıgınızda kendinizi nasıl hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

İyi dinlenmiş uyandım

Çok yorgun uyandım

E. Sabah sertliğiniz ne kadar şiddetliydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç olmadı

Çok şiddetliydi

F. Sinirliliğiniz ya da anksiyeteniz ne düzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç olmadı

Çok gergindim

G. Depresyonunuz veya moral bozukluğunuz ne düzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç olmadı

Çok fazlaydı

EK-IV. PİTTSBURG UYKU ANKETİ

1. Subjektif uyku kalitesi
 - a. Çok iyi (0 puan)
 - b. Oldukça iyi (1 puan)
 - c. Oldukça kötü (2 puan)
 - d. Çok kötü (3 puan)
2. Uykuya dalma süresi
 - a. 15 dakikanın altında (0 puan)
 - b. 16-30 dakika arasında (1 puan)
 - c. 31-60 dakika arasında (2 puan)
 - d. 60 dakikanın üzeri (3 puan)
3. Uyku süresi
 - a. 7 saat ve üzeri (0 puan)
 - b. 6-6.9 saat (1 puan)
 - c. 5-5.9 saat (2 puan)
 - d. 5 saatin altı (3 puan)
4. Alışılmış uyku etkinliği (uyku süresi/yatakta kalma süresix100)
 - a. %85'in üzerinde (0 puan)
 - b. %75-84 (1puan)
 - c. %65-74 (2 puan)
 - d. %65'in altında (3 puan)
5. Geçen ayda yaşanan herhangi bir tipte uyku bozukluğu sıklığı
 - a. Hiç yaşanmadı (0 puan)
 - b. Haftada birden az (1 puan)
 - c. Haftada bir- iki kez (2 puan)
 - d. Haftada üç ve üzerinde (3 puan)
6. Geçen ayda yaşanan gündüz işlev bozukluğunun sıklığı
 - a. Hiç yaşanmadı (0 puan)
 - b. Haftada birden az (1 puan)
 - c. Haftada bir- iki kez (2 puan)
 - d. Haftada üç ve üzerinde (3 puan)
7. Uyku ilacı kullanma
 - a. Hiç yaşanmadı (0 puan)
 - b. Haftada birden az (1 puan)
 - c. Haftada bir- iki kez (2 puan)
 - d. Haftada üç ve üzerinde (3 puan)

EK-V. EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ

Otururken ve okurken	Hiç Uyuklamam (0)	Bazen Uyuklarım (1)	Genellikle Uyuklarım (2)	Mutlaka Uyuklarım (3)
Tiyatro ve toplantı gibi yerlerde	Hiç Uyuklamam (0)	Bazen Uyuklarım (1)	Genellikle Uyuklarım (2)	Mutlaka Uyuklarım (3)
Sohbet esnasında	Hiç Uyuklamam (0)	Bazen Uyuklarım (1)	Genellikle Uyuklarım (2)	Mutlaka Uyuklarım (3)
Öğle yemeğinden sonra	Hiç Uyuklamam (0)	Bazen Uyuklarım (1)	Genellikle Uyuklarım (2)	Mutlaka Uyuklarım (3)
Televizyon izlerken	Hiç Uyuklamam (0)	Bazen Uyuklarım (1)	Genellikle Uyuklarım (2)	Mutlaka Uyuklarım (3)
Öğleden sonra istirahat halinde	Hiç Uyuklamam (0)	Bazen Uyuklarım (1)	Genellikle Uyuklarım (2)	Mutlaka Uyuklarım (3)
Bir saati aşmayan yolculukta	Hiç Uyuklamam (0)	Bazen Uyuklarım (1)	Genellikle Uyuklarım (2)	Mutlaka Uyuklarım (3)
Araba kullanırken kırmızı ışıkta	Hiç Uyuklamam (0)	Bazen Uyuklarım (1)	Genellikle Uyuklarım (2)	Mutlaka Uyuklarım (3)