



Fibromiyaljiye Kognitif Disfonksiyon Cognitive Dysfunction in Fibromyalgia

Tuba Tülay Koca

Malatya Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Malatya, Turkey

ABSTRACT

The primary symptom of fibromyalgia is widespread pain with muscle tenderness to light palpation. However many patients report a wide range of symptoms including pain, dyscognition, sleep disturbances, fatigue and mood disorders (frequently depression). Such symptoms seem to be related to one another. Besides, a decrease in concentration and memory disorder has recognised as an independent symptom yet; added into literature under the terms 'dyscognition' and 'fibrofog'. Recently clinicians interested in investigations about dyscognition in fibromyalgia syndrome. Cognitive symptoms may be exacerbated by the presence of depression, anxiety, sleep disorders, endocrine disregulations and pain; but the relationship is unclear. Additionally some of recent studies suggest that insulin resistance may represent a risk factor for memory impairment in these patients. There is lack of standardized tests, treatment methods and studies for understanding pathophysiologic pathways of cognitive problems (memory, concentration) in fibromyalgia.

Key words: Dyscognition, fibromyalgia syndrome, insulin resistance, sleep disorder

ÖZET

Fibromiyalji'de asıl semptom hafif palpasyon ile olan kas hassasiyeti ve yaygın ağrıdır. Bununla birlikte hastalar ağrı, kognitif disfonksiyon, uyku bozukluğu, yorgunluk ve duygudurum bozuklukları (sıklıkla depresyon) gibi geniş bir yelpazedeki semptomlardan yakınır. Bu semptomlar birbirleri ile ilişkili gibi görünmektedir. Bunların yanında konsantrasyonda azalma ve hafıza bozukluğu artık bağımsız bir semptom olarak ele alınmakla birlikte literatüre 'kognitif disfonksiyon' ve 'fibro-fog' terimleri adı altında eklenmiştir. Son yıllarda klinisyenler fibromiyalji sendromundaki kognitif disfonksiyon hakkındaki araştırmalara ilgi duymaya başlamışlardır. Kognitif semptomlar depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, endokrin dengesizlikler ve ağrı varlığında artış göstermektedir. Ek olarak yeni bazı çalışmalarda insülin direncinin bu hastalarda hafıza bozukluğu için risk faktörü olabileceğini



desteklemektedir. Fibromiyalji'de ortaya çıkan kognitif problemlerde (hafıza, konsantrasyon) rol alan patofizyolojik yolları açıklayacak ilgili çalışmalar, standardize tedavi metodları ve testler yetersizdir.

Anahtar kelimeler: Fibromiyalji sendromu, kognitif disfonksiyon, insulin direnci, uyku bozukluğu

Giriş

Fibromiyalji sendromu (FMS) yaygın ağrı ve yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif fonksiyon bozukluğu ve duygudurum (sıklıkla depresyon) bozukluğu gibi birçok semptomun birarada görüldüğü kronik bir hastalıktır¹. FMS sıklıkla 30-50 yaş arası kadınlarda görülmekte olup prevalansı %1-4 arasında değişmektedir². FMS'u ilk kez 1843 yılında Froriep 'kasta ağrılı noktalar birikteliği' olarak tariflemiş olup; 1904 yılında Sir William Gowers 'fibrozitis' terimini kullanmıştır³. 1972 yılında, Smythe ve Moldofsky 'bağ doku inflamasyonu'ndan ziyade ağrı bozukluğu olarak nitelendirmiş; belirli noktalarda palpasyonla hassasiyeti ve yaygın ağrıyı tanımlamıştır⁴. 4 yıl sonra 'fibromiyalji sendromu' terimi kullanılmaya başlanmıştır. Etiyolojisi ve patogenezi halen bilinmemektedir, multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Santral sinir sisteminde nöronal aktivite değişimleri, biyojenik aminlerdeki anormal metabolizma ve immunolojik bozukluklar hastalığın gelişimine yol açıyor gibi görünmektedir. FMS'deki yakınmaların yüksek oranda subjektif olması, hastalığı kronik ağrı sendromu ve psikosomatik hastalıklardan ayırıcı tanısında zorluk çıkarmaktadır⁵.

Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde FMS iş gücü ve yaşam kalitesini azaltarak ciddi bir sosyal problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle klinisyenler FMS'da görülen kognitif disfonksiyonu artık ayrı bir klinik durum olarak ele almaya başlamışlardır. Elde edilen veriler ışığında diyebiliriz ki kognitif disfonksiyon; depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, endokrin dengesizlikler ve ağrı varlığında artış göstermektedir. Ek olarak insulin direnci ve obezite ile kognitif disfonksiyon arasında yapılan çalışmalarda ters ilişki gözlenmiştir. Bütün elde edilen bilgilere rağmen halen FMS tedavisinde istenilen yere gelinmemiştir. FMS'u daha fazla araştırmayı hak etmektedir.

FMS'da %95'e varan oranlarda kognitif yakınmalar görülmekle birlikte çoğu klinisyen tarafından göz ardı edilmekte ve hastalar tedavisiz bırakılmaktadır. Burada özellikle kognitif yakınmalar ve ağrı, uyku bozukluğu, duygudurum bozukluğu, obezite ile arasındaki karşılıklı etkileşimi vurgulayarak FMS'nun karmaşık etyopatogenezi, heterojen kliniği, kombine tedavi yaklaşımı hakkında bilgi vermeyi amaçladık.

Fibromiyalji Etyopatogenezi

FMS dünya popülasyonunda %5' e varan oranda görülen kronik ağrılı bir sendromdur. Hastalığın etyolojisi ve farmakopatolojisi yeterince anlaşılamamıştır. Ağrının santral modülasyonu ile inen inhibitör sistemde bozukluk ve substans P hiperaktivitesini ile açıklanmaktadır⁶. Santral ağrı yollarının disfonksiyonunun yol açtığı jeneralize ağrı sensitizasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ağrının persepsiyonu inen ve çıkan yolların çift yönlü işletim süreci sonucu olur. Nosiseptif uyarı periferik afferent nöronlardan çıkarak spinal kord dorsal boynuzuna girer ve ağrı persepsiyonundan sorumlu yüksek beyin merkezlerine ulaşır. Bazı inen inhibitör yollar nosiseptif etkinin azaltılmasını sağlar. Serotonin, dopamin, noradrenalin ve substans P gibi çeşitli nörotransmitterler bu süreçte yer alır. Duygudurum kontrolü, uyku düzenlenimi ve kognitif fonksiyonu içeren beyindeki diğer nöronal yollarda aynı nörotransmitterler görev alır. Bu da FMS'da görülen farklı spektrumlardaki semptomlara nörokimyasal açıklama getirir⁷. Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarındaki alfa2-delta alt üniti aracılığı ile nöronal hiperaktiviteyi azaltmak; serotonin ve noradrenalin reuptake inhibisyonu yolu ile inen inhibitör yollardaki aktiviteyi artırmak günümüzde FMS tedavisinde yeni ilaçların hedeflediği iki mekanizmadır⁸.

FMS sürecinde frontoparietal ve limbik korteksin fonksiyonel ve yapısal olarak etkilendiğinin ortaya çıkması ile santral sinir sistemi tutulumu artık kesinlik kazanmıştır. FMS ve somatizasyon bozukluğu olan hastalarda proton magnetik rezonans spektroskopisi (PMRS) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılarak beyin metabolizma patternlerinin incelendiği çalışmada; posterior singulat kortekste glutamat ve glutamin seviyelerinde artış saptanmıştır. Ayrıca glutamat PMRS için kapıyı açmaktadır. Bu nedenle glutamaterjik aktiviteyi azaltan farmakolojik tedaviler bu hastaların klinik bulgularında iyileşme sağlayabilir⁹.

Fibromiyaljide Klinik Bulgular

FMS'de klinik tabloyu oluşturan bulgu ve belirtiler çok çeşitlidir. Ağrı hastaların en sık yakınmasıdır; genellikle vücudun alt ve/veya üst yarısında yaygın özellik göstermektedir. Bu hastalarda normalde ağrısız uyanlar ile ağrının ortaya çıkması (allodini) ve hafif ağrılı uyanlara şiddetli ağrı ortaya çıkışı (hiperaljezi) gibi ağrı patolojileri görülebilir. Hassas noktalar en önemli muayene bulgusudur. Amerikan Romatizma Savaş (ACR) Derneği

Sınıflama Kriterlerine göre diğer bölgelere kıyasla daha ağırlı bulunan 18 tipik hassas nokta kabul edilmiştir. Sınıflama amaçlı her iki kriteri de karşılıyor olması gereklidir^{6,7,8,10}.

2010 Amerikan Romatizma Savaş Derneği Sınıflama Kriterleri (2010 ACR Classification Criteria)¹⁰:

- Yaygın ağrı öyküsü: Vücudun sağ tarafında, vücudun sol tarafında, belin üstünde, belin altında en az 3 aydır devam eden ağrı bulunması. Ek olarak aksiyel iskelet ağrısı bulunmalıdır.
- Parmakla palpasyonla 18 hassas noktadan 11'inde ağrının olması (oksiput, alt servikal, trapez, supraspinatus, ikinci kot, lateral epikondil, gluteal, büyük trokanter, diz). Parmak palpasyonunda 4 kg'lık bir basınç uygulanmalıdır.

Bennet ve arkadaşlarının¹¹ 2010 ACR Fibromiyalji ön tanıma kriterlerinin 2011 yılındaki modifikasyonunun (2011ModCr) test edildiği ve yeni alternatif bir tanı kriteri (2013 AltCr) geliştirmek amaçlı yaptıkları çalışma; 2011ModCr soru anketi, semptom pekiştirici soru anketi (SIQR), 28 ağrı bölgesi envanteri (PLI) ve yaşam kalitesi soru anketi (SF-36)'nden oluşmaktadır. 2011ModCr, 1990 ACR kriterlerine kıyasla %83 sensitivite, %67 spesifite ve %74 doğru sınıflandırma özelliği göstermiştir. Alternatif kriter (2013AltCr) ise SIQR ve PLI'dan oluşturulmuş olup; %81 sensitivite, %80 spesifite ve %80 doğru sınıflandırma özelliği göstermiştir. Diyebiliriz ki, 2011ModCr hastalık karakteristiklerini ortaya koymada güçlü bir tanı kriteridir, modifiye kriter ise daha yüksek spesifite ve kullanım kolaylığı ile üstündür¹².

FMS'da klinik bulguların heterojenitesi, semptom ve bulguları sınıflandıracak standardize metodların eksikliği nedeniyle bir sınıflama sistemi yapılması hastalığın daha homojen alt gruplara bölünmesi ve tanı-tedavi yaklaşımının spesifikleşmesine imkan açacaktır. Hastalığa yaklaşımda aile hekimi, romatoloji uzmanı, fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanı, travma hekimi, psikolog/psikiyatrist' dan oluşan multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir¹³.

Fibromiyalji Semptomları Birbiri ile İlişkili mi?

FMS'deki pek çok semptom birbiri ile karşılıklı etkileşim içindedir. Ortak oluşum mekanizmaları sürecinde mi? yoksa sebep-sonuç ilişkisi ile mi? bu etkileşim tartışmaya açıktır. Tıbbi olarak tam aydınlatılmamış kronik bozukluklar klinisyenler için halen tartışma konusudur; çünkü bu hastalar ağrı, konsantrasyon bozukluğu, uyku bozukluğu, yorgunluk,

duygudurum bozukluğu hatta günlük yaşam aktivitelerinde zorluk gibi çok geniş bir yelpazede semptomlar içerir. Bu semptomlardan bazıları birbiri ile ilişkili gibi görünse de bireysel semptomlar kompleksi, santral ve periferik sinir sinyali yollarındaki karmaşık ilişkinin bir sonucudur. Bunun yanında kronisite, abartılı ağrı yanıtları, yorgunluk, uyku bozuklukları, duygudurum bozuklukları ve kognitif bozukluk genellikle birbiri ile ilişkili gibi görünen bulgulardır^{6,14}.

Fibromiyalji Sendromu ve Kognitif Disfonksiyon

Kognitif disfonksiyon merkezi sinir sisteminde zihinsel işlevlerin alt yapısı olan nöral sistemlerin, limbik-paralimbik yapılar ve heteromodal asosiyasyon korteksleri ile onların subkortikal bağlantılarında yerleşik nörokognitif şebekelerin seçici olarak tutulduğu patolojik süreçlerdir¹⁵.

FMS'a yorgunluk, tükenmişlik, tutukluk, hafıza ve konsantrasyon kaybı ve farklı derecelerde ağrılı durum eşlik edebilir⁶⁻⁸. Bu durum sıklıkla tıp literatüründe 'kognitif disfonksiyon' 'fibrofog' terimleri altına dahil edilerek artan sıklıkta tanı konulmaktadır. Maalesef FMS'nun nöropsikolojik defisitleri ile ilgili yeterli araştırma yoktur. Yapılan çalışmalarda FMS hastalarında dikkat dağınıklığına yol açan konsantrasyon ve hafıza bozukluklarına sık raslanmaktadır¹⁶.

FMS hastalarının hafif kognitif disfonksiyon bulunan grupla karşılaştırıldığı çalışmada; nöropsikolojik değerlendirme sonucu kadınların %90.5'inde hafıza kaybı olduğu görülmüştür. Özellikle hafıza kaybı ve karar verme disfonksiyonu gibi subkortikal patternde bozukluklar saptanmış olup sonuçların hafif kognitif bozukluğu bulunan grup ile benzer olduğu gözlenmiştir¹⁷.

FMS'lu hastalarda objektif testler (kavramsal hafıza, günlük dikkat, seçici dikkat) ile yapılan çalışmalarda kognitif problemlere sık raslanmaktadır. Bu hastalarda 20 yaş yaşlanmış gibi, kısa süreli ve işlevsel hafızada bozukluklar görülebilmektedir. Bu hastalar karmaşık ve dikkat gerektiren görevlerde hafıza ile ilgili ciddi problemler yaşamaktadırlar¹⁸. FMS hastalarında kognitif yakınmalar tam bilinmeyen mekanizmalar ile depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, endokrin bozukluklar ve ağrı ile artış göstermektedir. Kognitif disfonksiyon için henüz standardize testler ve tedavi yöntemleri geliştirilmemiştir. Dikkat ve konsantrasyon

problemlerinin iyileştirilmesi için yeterli test yapılmamaktadır ve hastalar tedavisi kalmaktadırlar^{16,18,19}.

Romatizma hastalarının büyük çoğunluğunda özellikle FMS eşlik edenlerde kognitif disfonksiyona sık rastlanmaktadır. Hastalık ciddiyeti, azalmış mental sağlık ile ilgili olarak hafıza ve mental sağlıkta kombine bozukluk görülebilmektedir. Klinisyenler erişkin dikkat eksikliği sendromunda olduğu gibi FMS hastalarında da bu yakınmaları dikkate almalıdırlar²⁰.

FMS'lu hastalarda kognitif muayene yeterince yapılmamaktadır. 86 FMS hastasının hafıza bozukluğu ve mental konfüzyon için test edildiği Leavitt ve arkadaşlarının²¹ yaptığı çalışmada; FMS hastalarının %95'inde kognitif disfonksiyon rapor edilmiştir. Kognitif disfonksiyonun FMS semptomlarının yoğunluğu, mental iyilik halinde azalma ve isteksizlik hali ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. FMS'lu hastalarda kognitif disfonksiyonun gerçek beyin hasarından ayırıcı tanısını da yapmak gereklidir. Tesio ve arkadaşlarının²² yaptığı çalışmada FMS'lu hastalarda dikkat, uzun süreli hafıza, kısa süreli hafıza ve karar verme fonksiyonları (executive function)'nda sağlıklı kontrollere göre defisitler saptanmıştır.

FMS'lu hastalarda kognitif ve davranışsal bozukluklar ağrıdan daha çok engellilik yaratan özelliklerden olabilir. Fakat kognitif ve davranışsal bozuklukları tespit edecek klinik belirteçler yetersizdir. Geleneksel nöropsikiyatrik değerlendirmeler halen önemli tanısal araçlardır²³. Kognitif tarama testleri içinde Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) bundan 40 yıl önce demans ve depresyonu birbirinden ayırd etmek için geliştirilmiş, zaman içinde tüm dünyada ve ülkemizde de kognitif tarama için en yaygın kullanılan test haline gelmiştir²⁴. FMS'lu hastalara MMSE ile bakıldığında yüksek oranda kognitif disfonksiyon saptanmıştır²⁵.

FMS'da kısa süreli hafıza bozukluğu MRI'de nöral bağlantı değişiklikleri ile açıklanmaktadır. Buna göre FMS hastalarında frontotemporal hafıza ağındaki nöral aktivasyon değişiklikleri hem ağrı hem de ağrı ile ilişkili depresyon ve anksiyete'den sorumlu olabilir²⁶.

FMS'lu hastalarda genel kognitif fonksiyonlarda bozulmaya dair pek çok delil vardır. Buna rağmen işitsel (verbal) ve görsel-çevresel (visuo-spasyal) hafıza bozuklukları ile ilişkili bir kaç çalışma mevcuttur. Kim ve arkadaşlarının²⁷ yaptığı çalışmada FMS hastalarında görsel-çevresel hafızanın daha fazla bozulduğu gözlenmiştir.

Son yıllarda bu hastalıkta hangi kognitif disfonksiyonun olduğu ilgi çeken araştırma konularındandır. 1995-2012 yılları arasında FMS hastalarındaki kognitif disfonksiyonun

araştırıldığı çalışmalarda; temel hafıza, karmaşık yapıda ve dikkat gerektiren fonksiyonlarda yetersizlikler ve dikkat dağınıklığı saptanan en önemli bulgular arasındadır. Ağrı derecesinin kognitif disfonksiyon düzeyi ile direk ilişkili olduğu konusunda ortak görüş olmasına rağmen; depresyon ve anksiyetenin nasıl kognitif fonksiyonu etkilediği açıklanamamaktadır²⁸.

Örtülü bellek farkında olmadan geçmiş deneyimlerimizin davranışlarımıza yansımalarıdır. Duschek ve arkadaşlarının²⁹ yaptığı çalışma ile örtülü belleğin FMS'lu hastalarda azaldığı saptanmıştır. Klasik hafıza testleri ile bozuk performansın saptandığı eski bulguların aksine örtülü bellek istemsel yetersizlikler ile açıklanamamaktadır. Yerine santral sinir nosiseptif aktivite ve kognitif süreç arasındaki fonksiyonel ilişki sonucu meydana gelen anormallikler ile ilgili olabileceği düşünülmektedir³⁰.

Fibromiyalji ve Duygudurum Bozuklukları

FMS profesyonel ve sosyal hayata katılımı sınırlayıcı etkide bulunan, fiziksel ve psikolojik bozukluklar ile karakterize, yaşam kalitesini düşüren kronik ağrılı bir durumdur. Özellikle bayanlarda en sık eşlik eden durum 'depresyon'dur. Anksiyete ve ağrı semptomları FMS'da kognitif fonksiyonu olumsuz yönde etkilemektedir. Elde edilen veriler ışığında FMS hastalarında anksiyete ve ağrı arttıkça, kognitif fonksiyon düzeyleri düşmektedir^{14,15}.

FMS'lu hastalarda yüz ifadelerinin klinik parametreler ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmada; bu hastalarda ağrı ciddiyeti, depresyon ve okuma zorluğu farkındalık performansı ile ters ilişki içinde bulunmuştur. FMS'lu hastalarda kişilerarası ilişkilerdeki zorluk ve azalmış sosyal fonksiyonu artıracak olan bozulmuş duygusal farkındalık tespit edilmiştir³¹.

Fibromiyalji ve Uyku

Uyku bozuklukları FMS'li hastalarda yüksek sıklıkta görülmektedir. FMS'da özellikle 'dinlendirici olmayan uyku' en sık rapor edilen yakınmalardandır. Günlük hayatta görülen kronik ağrı ve yorgunluk 'dinlendirici olmayan uyku' ile ilişkili olabilir. Ağrı uyku sürecini etkiler; uyku bozukluğu ise ağrı eşiğini düşürerek karşılıklı etkileşim içine girerler³².

FMS'lu popülasyonda uyku bozukluğu sık raslandığı halde bunu ölçecek spesifik hasta sonuç ölçeği yoktur. Özellikle hastalardaki ağrı ve tutukluğun, uyku bozuklukları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda uykuya dalma, devam ettirme, huzursuz bacak, derin olmayan uyku, sabah yorgun uyanma ve güne başlamada zorluk çekme gibi kötü uyku kalitesi

ile ilgili bulgular mevcuttur. Fibromiyalji uyku günlüğü (FMSD) adı altında, 8 bölümden oluşan bir hasta sonuç değerlendirme anketi (PRO) geliştirilmiştir. Bu testin FMS'lu hastalarda uyku bozukluğunu göstermede geçerliliği çalışmalarla desteklenmektedir. Bir sonraki hedef bu testin uygulanabilirliği, geçerliliği ve sensitivitesini gösterecek psikometrik değerlendirmeler olmalıdır³³. Elde edilen deliller FMS hastalarında aşırı kiloluluk ve obezitenin; 'uykusuzluk' varlığı ile anlamlı ilişki içinde olduğunu desteklemektedir³⁴.

Fibromiyalji ve Obezite

FMS genel popülasyona kıyasla kilolu veya obez kişiler arasında daha yaygındır. Hem FMS'da hem de romatizmal hastalıklarda kilo vermek hastalık seyrine olumlu etkilidir. Aşırı kilo ve FMS arasındaki ilişkiyi açıklamak için daha fazla bilgiye ve çalışmaya gereksinim vardır³⁵.

Obezitenin diz osteoartriti'nde olduğu gibi çeşitli romatizmal hastalıklarda artıcı faktör olduğunu iyi bilinmektedir. Son yıllardaki önemli deliller FMS ile obezite arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Epidemiyolojik verilerde FMS'da sağlıklı popülasyona kıyasla %40 oranında obezite, %30 oranında ise aşırı kilolu hastalara rastlanmaktadır. Aradaki bu gizli ilişki ile ilgili çeşitli çalışmalar olsa da obezite FMS için bir sebep mi? yoksa sonuç mu? tam bilinmemektedir. Bozulmuş fiziksel aktivite, kognitif disfonksiyon, uyku bozuklukları, psikiyatrik komorbiditeler, tiroid bez disfonksiyonu, büyüme hormon (GH)-insulin benzeri büyüme faktörü (IGF) aksının disfonksiyonu, endojen opioid sistemdeki bozukluk sorumlu tutulan mekanizmalardır. Şu kesindir ki 'obezite' FMS semptomlarını olumsuz etkilemekte ve kilo vermekle hastalık daha iyi seyretmektedir^{36,37}. FMS'lu hastalarda insulin direncinin kognitif disfonksiyon için risk faktörü olabileceği yapılan çalışmalarda desteklenmektedir³⁸.

Fibromiyalji Tedavisi

FMS iş, aile ve sosyal hayatı; fiziksel ve psikolojik performansı etkileyen yaygın kas ağrısı ile karakterize bir hastalıktır. Bu nedenle multidisipliner yaklaşım ile yaşam kalitesi ve semptomların iyileştirilmesi hedeflenir. Tekli tedaviler yerine kombine süreçlerden bu hastalar daha çok fayda görmektedirler³⁹. Yaygın semptomatolojisi, multifaktöryel patogenezi nedeniyle tedavisi farmakolojik ve non-farmakolojik tedavileri içermelidir. Günümüzde hastalığın farmakolojik tedavisi: antidepresanlar, kalsiyum-kanal modülatörleri, antiepileptikler, kas gevşeticiler ve analjezikler; non-farmakolojik tedavi hasta eğitimi, gözetimli aerobik fiziksel aktivite ve kognitif-davranışsal tedaviyi içermektedir⁴⁰.

FMS'lu hastalarda kas kuvveti ve kas kondüsyonu ağrı ve yorgunluktan dolayı düşük olarak saptanmıştır ve bu nedenle mikrotravmalardan etkilenme sonrası ağrı ve yorgunluk ortaya çıktığı ve bir kısır döngü oluştuğu bilinmektedir. Egzersiz β -endorfin düzeylerini artırarak analjezik etki sağlayabilir, kan akımını artırır. Tedavide özellikle aerobik egzersizler önerilmektedir^{40,41}.

Bununla birlikte hastaların çoğu bu tedavilere başarılı yanıt vermez, ilaç yan etkileri veya egzersiz ve fiziksel aktivitelere uyumda yetersizlikler görülmektedir. Bu nedenle klinisyenler hastalığın tedavisinde tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerine yönelmektedirler³⁹.

FMS kliniği heterojen olduğu için tedavi yaklaşımı da hastanın ağrı şiddetine, diğer semptom ve komorbiditelerin varlığına, fonksiyonel yetersizliği derecesine bağlı olarak bireysel olmalıdır. Ayrıca hastalığın kontrolü tüm komorbid ağrı kaynaklarının (periferik ağrı jeneratörleri ve visseral ağrı gibi) tanımlanması ve tedavisini içermelidir⁴². Ayrıca yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif bozukluk, tutukluluk, duygudurum ve anksiyete bozukluğu gibi diğer semptom ve bozuklukların da tanımlanması önemlidir. Sonuçta tedavi ile hastanın fonksiyonu ve global sağlık durumunu iyileştirmeyi hedeflemelidir⁴³. FMS'da psikolojik değişkenler, kognitif fonksiyon ve diğer semptomları iyileştirmede fiziksel aktivitenin etkisinin araştırıldığı çalışmada; 7 tane objektif kognitif ölçüm parametrelerinin 6'sında fiziksel aktivitenin faydalı olduğu gözlenmiştir⁴⁴.

FMS tedavisi komplike ve uzun sürelidir. Antidepresanlar ve psikoterapi büyük önem taşır. Lokal etkili ajanlarında etkinliği ayrıca gözden çıkarılmamalıdır. FMS'lu hastalarda stress denetimi, ağrı kontrolü ve gevşeme teknikleri gibi kognitif-davranışçı hasta eğitim programlarını içeren multimodal tedavi etkili bir tedavi gibi görünmektedir⁴⁵.

Jacopson ve arkadaşlarının⁴⁶ ileri yaş grubundaki (55-95 yaş) FMS'lu hastalardaki semptom karakteristiklerini araştırdıkları çalışmada; hastaların %80'inde fiziksel aktivite, uyku ve duygudurumu etkileyen ağrı ve tutukluluk saptamışlardır. Zamanla ağrının vücudun diğer bölgelerine yayıldığı gözlenmiştir. Hastaların yarısı nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar; dörtte biri opioidler, dörtte biri östrojen, birkaç tanesinin ise çift-etkili antidepresan veya pregabalin tedavisi aldığı gözlenmiştir.

FMS'da pek çok çeşit fiziksel aktivite programları tedavide yer almakla birlikte özellikle; dans, su içi aktiviteler, zindelik çalışmaları (mind-body work), fitnes ve germe egzersizlerini içermektedir. FMS hastalarında fiziksel aktivitenin dahil edildiği multidisipliner bir yaklaşım

yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilerde bulunmaktadır. Özellikle genç yaş gruplu hastalarda kombine tedavilere daha çok başvurulduğu saptanmıştır^{47,48}.

Sonuç

FMS özellikle gelişmiş ülkelerin son yıllarda ciddi iş gücü kaybı ve yaşam kalitesinde düşmeye neden olan önemli sağlık problemlerindedir. Bu hastalarda günlük aktivitelerini yapmada zorluk, yaygın kas iskelet ağrısı ve tutukluğu yanında yorgunluk, uyku bozuklukları, kognitif disfonksiyon ve duygudurum bozukluğu gibi diğer semptomlara da sık raslanmaktadır. Bu hastalarda %95'e varan oranlarda bilinmeyen mekanizmalar ile kognitif yakınmalar görülebilmektedir. Kognitif yakınmalar özellikle dikkat gerektiren görevler, kısa süreli hafıza, karar verme fonksiyonları gibi işlevlerde görülmekte ve biz klinisyenlerce genellikle gözardı edilmektedir. Kognitif disfonksiyon tanısı koymaya ve tedavi strajedisini belirlemede standardize testler yetersizdir. Çoğu hasta tedavisiz kalmaktadır. Son yıllarda artan çalışmalar kognitif disfonksiyon ile ağrı, depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, mental iyilik halinde azalma, isteksizlik gibi semptomların hatta obezitenin karşılıklı etkileşim içinde olduğunu desteklemektedir. Hastalığın tedavisinde ise farmakolojik tedavi, fizik tedavi, egzersiz, kognitif davranışçı tedaviyi içeren kombine tedaviler önerilmektedir. Şu açıktır ki heterojen kliniği ile bir yap-boz'u andıran FMS hakkında çok sayıda cevaplanmayı bekleyen sorular mevcuttur.

Kaynaklar

1. Bennet RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2.596 people with fibromyalgia. BMC Musculoskelet Disord. 2007;8:27.
2. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russel IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis Rheum. 1995;38:19-28.
3. Clauw DJ. Fibromyalgia: an overview. Am J Med. 2009;122:3-13.
4. Symthe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the 'fibrositis' syndrome: clinical study of 50 patients with matched normal controls. Bull Rheum Dis. 1977;28:928-31.
5. Podolecki T, Podolecki A, Hrycek A. Fibromyalgia: pathogenetic, diagnostic and therapeutic concerns. Pol Arch Med Wewn. 2009;119:157-61.
6. Stahl SM. Fibromyalgia-pathways and neurotransmitters. Hum Psychopharmacol. 2009;24:11-7.
7. Jin H, Patil PM, Sharma A. Topical review: the enigma of fibromyalgia. J Oral Facial Pain Headache. 2014;28:107-18.

8. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl.* 2005;75:6-21.
9. Fayed N, Andres E, Rojas G, Moreno S, Serrano-Blanco A, Roca M et al. Brain dysfunction in fibromyalgia and somatization disorder using proton magnetic resonance spectroscopy: a controlled study. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;126:115-25.
10. Wolfe F, Symthe HA, Yunus MB, Bennet RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of the fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-72.
11. Bennett R, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: Validation of the modified 2010 preliminary ACR criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:1364-73.
12. Fitzcharles MA, Shir Y, Ablin JN, Buskila D, Amital H, Henningsen P et al. Classification and clinical diagnosis of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:528952.
13. Belenguer R, Siso A, Ramos-Casals M. Fibromyalgia classification: are there different classes of patients? *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2009;66:146-57.
14. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Di Franco M, Buskila D, Alciati A, Giacomelli C et al. Dysfunctional syndromes and fibromyalgia: a 2012 critical digest. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:143-51.
15. Munguia-Izquierdo D, Legaz-Arrese A, Moliner-Urdiales D, Reverter-Masia J. Neuropsychological performance in patients with fibromyalgia syndrome: relation to pain and anxiety. *Psicothema.* 2008;20:427-3.
16. Schmidt-Wilcke T, Wood P, Lürding R. Cognitive impairment in patients suffering from fibromyalgia. An underestimated problem. *Schmerz.* 2010;24:46-53.
17. Periot-Nierga I, Hernandez-Ferrandiz M, Lozano-Gallego M, Vilalta-Franch J, Cruz-Reina Mdel M, Lopez-Pousa S. Cognitive profile in fibromyalgia. Comparison with a mild cognitive impairment group. *Med Clin (Barc).* 2009;133:91-4.
18. Dick BD, Verrier MJ, Harker KT, Rashed S. Disruption of cognitive function in fibromyalgia syndrome. *Pain.* 2008;139:610-6.
19. Glass JM. Fibromyalgia and cognition. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:20-4.
20. Katz RS, Heard AR, Millis M, Leavitt F. The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. *J Clin Rheumatol.* 2004;10:53-8.
21. Leavitt F, Katz RS, Mills M, Heard AR. Cognitive and dissociative manifestations in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol.* 2002;8:77-84.

22. Tesio V, Torta DM, Colonna F, Leombruni P, Ghiggia A, Fusaro E et al. Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; doi: 10.1002/acr.22403.
23. Bertolucci PH, de Oliveira FF. Cognitive impairment in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:344.
24. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
25. Rodriguez-Andreu J, Ibanez-Bosch R, Portero-Vazquez A, Masramon X, Rejas J, Galvez R. Cognitive impairment in patients with fibromyalgia syndrome as assessed by the mini-mental state examination. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009;10:162.
26. Seo J, Kim SH, Kim YT, Song HJ, Lee JJ, Kim SH et al. Working memory impairment in fibromyalgia patients associated with altered frontoparietal memory network. *PLoS One*. 2012;7:e37808.
27. Kim SH, Kim SH, Kim SK, Nam EJ, Han SW, Lee SJ. Spatial versus verbal memory impairments in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2012;32:1135-42.
28. Gelonch O, Garolera M, Rossello L, Pifarre J. Cognitive dysfunction in fibromyalgia. *Rev Neurol*. 2013;56:573-88.
29. Duschek S, Werner NS, Winkelmann A, Wankner S. Implicit memory function in fibromyalgia syndrome. *Behav Med*. 2013;39:11-6.
30. Glass JM, Park DC. Cognitive dysfunction in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep*. 2001;3:123-7.
31. WeiB S, Winkelmann A, Duschek S. Recognition of facially expressed emotions in patients with fibromyalgia syndrome. *Behav Med*. 2013;39:146-54.
32. Frange C, Hirotsu C, Hachul H, Araujo P, Tufik S, Andersen ML. Fibromyalgia and sleep in animal models: a current overview and future directions. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18:434.
33. Kleinman L, Mannix S, Arnold LM, Burbridge C, Howard K, McQuarrie K et al. Assessment of sleep in patients with fibromyalgia: qualitative development of the fibromyalgia sleep diary. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:111.
34. Apairicio VA, Ortega FB, Carbonell-Baeza A, Camiletti D, Ruiz JR, Delgado-Fernandez M. Relationship of weight status with mental and physical health in female fibromyalgia patients. *Obes Facts*. 2011;4:443-8.
35. Arranz L, Canela MA, Rafecas M. Relationship between body mass index, fat mass and lean mass with SF-36 quality of life scores in a group of fibromyalgia patients. *Rheumatol Int*. 2012;32:3605-11.
36. Ursini F, Naty S, Grembiale RD. Fibromyalgia and obesity: the hidden link. *Rheumatol Int*. 2011;31:1403-8.

37. Arreghini M, Manzoni GM, Catelnuvo G, Santovito C, Capodaglio P. Impact of fibromyalgia on functioning in obese patients undergoing comprehensive rehabilitation. *PLoS One*. 2014;9:e91392.
38. Fava A, Plastino M, Cristiano D, Spano A, Cristofaro S, Opirari C et al. Insulin resistance possible risk factor for cognitive impairment in fibromyalgic patients. *Metab Brain Dis*. 2013;28:619-27.
39. Braz Ade S, de Paula AP, Diniz Mde F, de Almeida RN. Non-pharmacological therapy and complementary and alternative medicine in fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51:269-82.
40. Henriksen M, Lund H, Christensen R, Jespersen A, Dreyer L, Bennet LM et al. Relationships between the fibromyalgia impact questionnaire, tender point count, and muscle strength in female patients with fibromyalgia: a cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009;61:732-9.
41. Staud R, Robinson ME, Price DD. Isometric exercise has opposite effects on central pain mechanisms in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain*. 2005;118:176-84.
42. Gonzalez Gonzalez J, Del Teso Rubio MD, Walino Paniagua CN, Criado-Alvarez JJ, Sanchez Holgado J. Symptomatic pain and fibromyalgia treatment through multidisciplinary approach for Primary Care. *Reumatol Clin*. 2014;pii:S1699-258X(14):00081-3.
43. Etnier JL, Karper WB, Gapin JJ, Barella LA, Chang YK, Murphy KJ. Exercise, fibromyalgia, and fibrofog: a pilot study. *J Phys Act Health*. 2009;6:239-46.
44. Arnold LM. Strategies for managing fibromyalgia. *Am J Med*. 2009;122:31-43.
45. Lange M, Krohn-Grimberghe B, Petermann F. Effects of a cognitive-behavioral patient education on fibromyalgia: a controlled efficacy study. *Z Rheumatol*. 2011;70:324-31.
46. Jacopson SA, Simpson RG, Lubahn C, Hu C, Belden CM, Davis KJ et al. Characterization of fibromyalgia symptoms in patients 55-95 years old: a longitudinal study showing symptom persistence with suboptimal treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2014; doi: 10.1007/s405520-014-0238-7.
47. Cadenas-Sanchez C, Ruiz-Ruiz J. Effect of a physical activity program in patients with fibromyalgia: A systematic review. *Med Clin (Barc)*. 2014. doi: 10.1016/j.medcli.2013.12.010.
48. Sauer K, Kemper C, Glaeske G. Fibromyalgia syndrome: prevalence, pharmacological and non-pharmacological interventions in outpatient health care. An analysis of statutory health insurance data. *Joint Bone Spine*. 2011;78:80-4.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Tuba Tülay Koca
Malatya Devlet Hastanesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği
Malatya, Turkey
e-mail: tuba_baglan@yahoo.com