

Fibromiyalji Sendromu ve Nöropatik Ağrı

A Fibromyalgia Syndrome and Neuropathic Pain

Meryem Kösehasanoğulları¹, Nihal Yılmaz¹

¹ Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

ÖZET

Fibromiyalji sendromu yaygın vücut ağrısı ve belirli anatomik bölgelerde hassas noktaların varlığı ile karakterize, etiyoloji net olarak bilinmeyen, iş gücü kaybı ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açan kronik bir kas-iskelet sistemi hastalığıdır. Fibromiyalji sendromunda en sık görülen ve karakteristik semptomlar yaygın ağrı, sabah katılığı, yorgun uyanma ve uyku bozukluğudur. Aile öyküsü olanlarda Fibromiyaljinin daha fazla görülmesi genetik faktörlerin rol aldığını düşündürmektedir. Fibromiyalji hastalarının ağrılı uyaranlara daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Fibromiyalji sendromunun etiyopatogenezi üzerine uzun yıllardır birçok çalışma yapılmakta olup multifaktöriyel mekanizmalar olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır. Bu faktörler genetik nedenler, immünolojik mekanizmalar ve santral ve periferik teoriler olarak alt başlıklarda toplanmaktadır. Fibromiyaljinin sıklıkla santral sensitivite sendromları ile beraber olması, glutamat ve P maddesi gibi ağrı nörotransmitterlerinin artmış olması, noradrenalin, serotonin ve dopamin gibi antinöroseptif nörotransmitter düzeylerinin azalmış olması, ektopik deşarjlar/periferik sensitizasyon/Aβ liflerinin reorganizasyonu ve hiperaljezi ve alodini varlığı fibromiyaljinin nöropatik ağrı sendromun bir parçası olabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar santral mekanizmaların etkinliğini desteklemektedir. Nöropatik ağrı ve fibromiyalji sendromu ilişkisi literatürde yapılan az sayıda çalışmada gösterilmiştir. Son yıllardaki çalışmalarda fibromiyalji sendromu ile küçük lif polinöropatisi sıklığının saptanması ile periferik sisteminde olaya katkı sağladığı görüşü gündeme gelmiştir. Bu yazıda fibromiyalji sendromu ve nöropatik ağrı son gelişmeler ışığında tekrar gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: fibromiyalji, nöropatik ağrı

ABSTRACT

Fibromyalgia syndrome, which is characterized by widespread body pain and the presence of soreness in certain anatomical regions, is a chronic disease of the musculoskeletal system with an unclear etiology, and is a cause of workforce loss and impairment in quality of life. The most common and characteristic symptoms of fibromyalgia syndrome are widespread pain, morning attendance, tired waking and sleep disturbances. The patients with family history have more frequent fibromyalgia because of genetic factors. Patient with fibromyalgia are more sensitive to painful stimulus than the patients without fibromyalgia. While the etiopathogenesis of fibromyalgia syndrome has been investigated extensively over the years, the opinion that it involves multifactorial mechanisms has gained much support. These factors are listed under the subtitles genetic causes; immunologic mechanisms; and theories involving the central and peripheral nervous systems. Findings indicating that fibromyalgia is frequently accompanied by central sensitivity syndrome, the levels of pain-associated neurotransmitters, such as glutamate and P substance, are increased, and the levels of anti-nociceptive neurotransmitters, such as noradrenalin, serotonin and dopamine, are decreased in the presence of fibromyalgia. Furthermore, the presence of ectopic discharges/peripheral sensitization/Aβ fiber reorganization, as well as the concurrence of hyperalgesia and allodynia, suggest that fibromyalgia may be a part of neuropathic pain syndrome. Studies performed in recent years have supported the influence of central mechanisms in fibromyalgia. Recent studies have also popularized the opinion that the frequency of small fiber polyneuropathy in fibromyalgia syndrome patients points to the contribution of the peripheral system to the phenomenon. In this article, fibromyalgia syndrome and neuropathic pain will be reviewed again in the light of recent developments.

Keywords: fibromyalgia, neuropathic pain

Fibromiyalji sendromu (FMS) yaygın vücut ağrısı ve belirli anatomik bölgelerde hassas noktaların varlığı ile karakterize, etiyoloji net olarak bilinmeyen kronik bir kas-iskelet sistemi hastalığıdır. Hastaların çoğunda uyku bozukluğu, yorgunluk, tutukluk, uyuşukluk, depresyon, kuru ağız-kuru göz, irritabl barsak sendromu, dismenore, üretral

sendrom, çarpıntı hissi, baş ağrısı ve kognitif bozukluklar gibi yakınmalar yaygın ağrıya eşlik edebilir (1,2,3).

FMS tüm etnik gruplarda, her yaş ve cinsiyette görülebilmekle beraber 40-60 yaş ve kadın hastalarda en sık görülmektedir. Hastaların %85-90'ını kadınlar oluşturmaktadır (4). Prevalansı %2-8 arasındadır. Türkiye de

yapılan bir taramada FMS prevalansı %3-6 bulunmuştur (5). Prevalansı yaşla beraber artmaktadır. 5-6. dekatta görülme sıklığı %7.5-10'a çıkmaktadır. Eğitim ve sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda daha sık görülmektedir (4,5).

FMS de en sık görülen semptomlar yaygın ağrı, sabah katılığı, sabah yorgun uyanma ve uyku bozukluğudur (1). Hastaların yaklaşık %50'si şişlik ve paresteziden yakınıdır. Parestezi radikülopatiyi taklit edebilir. Ancak fizik muayene ve elektrofizyolojik çalışmalarda objektif bir bulgu saptanmaz (6). Ayrıca sersemlik hissi, baş dönmesi, irritabl barsak sendromu, huzursuz bacak sendromu, kuru göz-ağız, Raynaud fenomeni, temporomandibuler eklem disfonksiyonu ve dizüri FMS de görülebilen semptomlardır (7,8).

FMS tanısında 1990 Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından tanı kriterleri tanımlandı (1). Öyküde yaygın kas-iskelet ağrısı, tipik semptomların varlığı ve fizik muayenede 18 hassas noktanın 11'inde hassasiyet saptanması ile tanı konabilir. Ancak 2010 yılında hassas noktanın saptanmasının zor olduğunu ve hasta yakınmalarının daha önemli olduğunu düşünülerek yardımcı tanı kriterlerinin belirlenmesine ihtiyaç duyulmuştur (9). Yardımcı tanı kriterlerinde FMS tanısında semptomların önemi artmıştır. ACR 2010 kriterlerinin son modifikasyonunda hasta yakınmalarının değerlendirildiği hasta sorgulama anketlerini kullanmışlardır.

FMS başka hastalıklar ile de ilişkili olabilir. Bu nedenle efektif bozukluklar, kostokondrit, hepatit C, hiperparatirodizm, hipotiroidizm, hipofosfatemi, paraneoplastik hastalıklar, Polimiyozit, Polimiyaljiya Romatika, kompleks bölgesel ağrı sendromu, seronegatif spondiloartropatiler, spinal stenoz, temporomandibuler eklem hastalıkları, Çölyak hastalığı, romatoid artrit, Parvovirüs enfeksiyonu, osteoartrit gibi hastalıklar da tanıda düşünülmelidir (10). Altta yatan ya da eşlik eden psikiyatrik hastalığın olup olmadığını belirlenmelidir. FMS'nin sıklıkla santral sensitivite sendromu grubundaki diğer hastalıklar ile beraber olması, klinik ve patofizyolojik mekanizmalarının benzemesi fibromiyaljinin bu sendromun bir parçası olabileceğini düşündürmektedir (11,12). Son yıllarda yapılan çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir (13,14).

Fibromiyalji sendromu etiopatogenezinde genetik faktörlerin, immünolojik mekanizmaların, periferik ve santral teorilerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Genetik Faktörler

FMS tanısı alan hastaların ailelerini içeren yapılan çalışmalarda, aile öyküsü olanlarda FMS'nin daha fazla görülmesi genetik faktörlerin rol aldığını düşündürmektedir (15). Ailesel yatkınlığa neden olan bazı gen değişiklikleri tanımlanmıştır. Bir çalışmada kontrollere oranla FMS tanılı hastalarda 5-HT2A reseptör polimorfizmi, başka bir çalışmada ise 5-HTT de yüksek frekans S/S genotipinin bulunduğu gösterilmiştir (16,17). Ayrıca birçok çalışma güçlü bir ailesel yatkınlık yanı sıra serotonerjik, dopaminerjik ve adrenerjik sistemlerde değişikliklerin etiolojide rol oynadığını göstermektedir. Ancak bu polimorfizmlerin FMS'ye özgü olmadığı, başka hastalıklarda da görülebileceği düşünülmektedir (18). Yapılan birçok çalışmada birinci derece akrabalarda artmış risk ve gen defektleri gösterilmişse de genetik nedenler tek başına fibromiyalji sendromu etiopatogenezini açıklayamamaktadır.

İmmünolojik Faktörler:

Bazı fibromiyalji hastalarının ön kol deri biyopsilerinde dermal-epidermal bileşkede IgG depolanmasının görülmesi, bazı hastalarda ANA(antinükleer antikor) pozitifliğinin saptanması etiopatogenezde immünolojik faktörlerin rol aldığını düşündürmektedir. NK (natural killer) hücre aktivitesinde azalma, periferik T-helper/T-supresör hücre oranlarında bozukluk, serum interlekin (IL) düzeylerinde değişiklikler gösterilmiştir (19). Bu proinflamatuvar sitokinler hem santral sinir sisteminde sinyal oluşturarak, hem de beyin ve spinal korda glialar tarafından salınarak ağrı oluşumunda rol alırlar (20). FMS tanılı hastalarda serum sitokin düzeylerinin 6 ay takip edildiği bir çalışmada IL-8 ve TNF-alfa düzeyleri kontrollere oranla daha yüksek saptanmıştır (21). Periferik ağrı sendromları, enfeksiyonlar (Parvovirüs, Epstein-Barr virüsü, Lyme Hastalığı vb.), fiziksel travma, uyku bozuklukları dahil psikolojik stresler, hormonal bozukluklar, bazı ilaç ve aşılarda FMS'yi tetikleyebilir (22,23). Ancak günümüzde FMS ile ilgili spesifik immünolojik bir bozukluk veya enfeksiyöz bir tetikleyici faktör ilişkisini gösterecek yeterli kanıt yoktur.

Periferik Teoriler:

Kaslarda hafif inflamatuvar değişiklikler ve kas liflerinde düzensizliğin gösterilmesi, ATP azlığı, mitokondriyal proliferasyonda azalma, lokal hipoksi, fokal kas spazmı ve sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi periferik teoriler arasında düşünülmektedir (14). FMS'li hastalarda Schwann hücreleri ve miyelinsiz sinir liflerinde farklı paternlerin görülmesi, EMG (Elektromiyografi)'de anormal bulgular saptanması etiyopatogenezinde kasa ait faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (24). Ancak kaslardaki bozuklukların ağrının nedeni mi, ağrı ve inaktivitenin sonucu mu olduğu araştırılmaktadır.

Nöropatik Ağrı:

Nöropatik ağrı, 1994'de Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği (IASP) tarafından, sinir sistemindeki primer bir lezyondan ya da fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan ağrı olarak tanımlanmıştır. Ancak tanımın yetersiz olması nedeniyle nöropatik ağrı tanımı revize edilmiş ve somatosensöriyel sistemde bir lezyon ya da hastalık sonucu gelişen ağrı olarak tanımlanmıştır. Nöropatik ağrının toplumda görülme sıklığında farklı oranlar verilmekle birlikte ABD'de prevalansının %0.6-1.5 arasında değiştiği bildirilmiştir (25-27).

Nöropatik ağrıyı sinir sistemi patolojisinin kaynaklandığı yere göre santral ve periferik olmak üzere ikiye ayırıp etiyolojik sınıflama yapmak daha uygundur. Diyabetes mellitus, hipotiroidi gibi metabolik ve endokrin hastalıklar, B vitamini yetersizlikleri, izoniazid, vinkristin, disülfüram gibi ilaçlar, herpes zoster, HIV gibi enfeksiyonlar, romatoid artrit, Sjögren sendromu, Poliarteritis nodoza gibi kollajen doku hastalıkları ve vaskülitler, kanserler, kompleks bölgesel ağrı sendromları, radikülopatiler, amiloidoz, fantom ağrısı, tuzak nöropatileri periferik nöropatik ağrı nedenleri arasında sayılabilir. Spinal kord yaralanması, tümörler, araknoidit, siringomiyeli, inme, disk hernisi, Parkinson, Multipl skleroz da santral nöropatik ağrı nedenleri arasında sayılabilir (28,29).

Nöropatik ağrı oluşmasında periferik ve santral mekanizmalar rol oynar. Normalde ağrı iletiminde rol oynamayan, dokunma duyusu taşıyan A-beta lifleri de nöropatik ağrı oluştuğunda, ağrılı stimulus iletimine ve allodininin ortaya çıkmasına neden olur. Periferik sinir hasarı sonrası, inflamatuvar hücrelerin devreye girmesiyle nosiseptörlerin uyarılabilirliği artar. Doku hasarı olan bölgede meydana gelen vazodilatasyon, plazma

proteinlerinin damar dışına çıkmasına sebep olur. Hasarlı bölgeye kimyasal mediatörler salgılanır. Böylece nosiseptörler normalde yüksek şiddette ağrılı stimülasyonla uyarılabilirken, sensitize olarak düşük şiddette ağrılı stimulusları da iletmeye başlar. Sonuç olarak termal ve mekanik uyarılar ile hasar bölgesinde hiperaljezi ortaya çıkar. Periferik sinir hasarı sonrası spinal kordda kısa ve uzun süreli değişiklikler görülür. Periferik sensitizasyon ile zararsız uyarılarda dahi ağrı (allodini) oluşturabilir (30-32).

Periferik sinir hasarı sonrası aşırı miktarda duyuusal uyarılar santral sinir sistemine ulaşarak dorsal boynuz reseptif alanında değişikliklere ve nöroplastik reorganizasyona neden olur (33,34). Bu reseptif alanda genişlik, uyarıya verilen cevabın şiddet ve süresinde artışa, ağrı eşliğinin düşmesine sebep olur. Böylece normalde ağrısız bir uyarı, ağrı şeklinde algılanabilir. Santral sensitizasyonda substans-P (SP), glutamat gibi çeşitli nörotransmitterler rol oynamaktadır. Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazole-propionik asit (AMPA) ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri aktive olur. Nosiseptörlerin uyarılabilirliği artar. Komşu nöronlarda eksitabilite artışı, reseptif alanların genişlemesi, sekonder hiperaljezinin oluşması gibi olaylara yardım eder.

Santral mekanizmalardan biri de wind-up fenomenidir. Periferik nosiseptörlerden sürekli gelen uyarı, C lifleri boyunca tekrarlayıcı impuls iletimine neden olur. Sonuçta arka boynuz nöronları aktive olur, uyarıları yaymaya devam eder. Arka boynuz nöronları tarafından yayılan uyarıların amplitüdünü gelen her uyarıyla daha da artar. Amplitüdün giderek yükseldiği bu olaya wind-up fenomeni denir. Uyarım kesilse bile arka boynuz nöronları uyarı yaymaya devam eder, beyine kademeli olarak artan yoğunluktaki uyarıyı iletirler (19,35). Nöropatik ağrıda santral mekanizmalardan bir diğeri de inhibitör kontrollerin kaybıdır (36).

Nöropatik ağrı sürekli olabileceği gibi aralıklı da olabilir. Bazen günlerce sürer, bazen de saniyeler ya da dakikalarca sürer. Nöropatik ağrının karakteri sıklıkla yanıcı, bıçak saplanır tarzda, elektrik çarpar gibi, zonklayıcı, batıcı, sızlayıcı ağrı şeklindedir. Nöropatik ağrıda parestezi, dizestezi, hiperaljezi, allodini ve hiperpati gibi bulgular ortaya çıkar. Nöropatik ağrı, uyku ve duygudurum bozukluklarına yol açabilir. Hastanın yaşam kalitesini belirgin olarak düşürebilir.

Altta yatan doku hasarının net olarak gösterilememesi, inflamatuvar mediatörlerin varlığını doğrulayacak verilerin yetersiz olması ve ağrının antiinflamatuvar ilaçlara yanıt vermemesi nedeniyle FMS'yi yalnızca nosiseptif ağrı olarak tanımlamak doğru değildir (37). FMS etiopatogenezine yönelik yapılan çalışmalar nöropatik ağrı oluşumunda yer alan birçok mekanizmanın ortak olduğunu ortaya koymaktadır. Patogenezdeki benzer yanlarının dışında tedavi yaklaşımlarının da benzer olması nöropatik ağrı olarak algılanması gerektiğini desteklemektedir (37).

Santral Teoriler:

Ağrının İşlenmesi: FMS'li hastaların ağrılı uyarılara daha duyarlı olduğu somatosensöriyel uyarılmış potansiyel testlerle gösterilmiştir (35,38). Ağrının temporal sumasyonunda bozulma ve "wind-up" olduğuna ve tekrarlayıcı termal veya mekanik stimülasyonlar sonrası uzamış ağrı duyusuna dair kanıtlar vardır. Kas hasarı, travma, metabolik anormallikler ve otonomik bozuklukların santral sensitizasyonu tetikleyen periferik faktörler olabilir (39).

Nöroplastisite: SSS'de yoğun ve devamlı uyarıların nöral elemanlarda yapısal, kimyasal ya da fonksiyonel bazı değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (40).

Santral Sensitizasyon: FMS'li hastalarda ağrıya karşı duyarlılığın artması son zamanlarda SSS'deki değişikliklere ve santral sensitizasyona bağlanmaktadır. Normalde ağrı yapmayacak uyarıların fibromiyaljili hastalarda ağrı oluşturduğu gösterilmiştir (39). Glutamat, substans P gibi bazı uyarıcı nörotransmitterlerde hiperaktivite ve santral sensitizasyondan sorumlu olabilir. Birçok çalışmada fibromiyalji sendromlu hastalarda beyin omurilik sıvısında artmış substans P ve serum ve beyin omurilik sıvısında artmış glutamat düzeyleri saptanmıştır (35,41). Fibromiyalji sendromunun etiopatogenezinde en çok kabul gören hipotez santral sensitizasyondur.

Ağrının Modülasyonu: FMS'li hastalarda kontrollere göre serum ve BOS (Beyin Omurilik Sıvısı) serotonin ve noradrenalin, beyin omurilik sıvısında 5-hidroksi-indol asetik asit düzeylerinde düşüklük saptanmıştır. İnhibitör sistemde ki bu azalmalar santral sensitizasyon ve buna bağlı olarak ağrı ve hiperaljeziye neden olur (35,41-43). Serotonin aynı zamanda derin uyku ve ağrı algılanmasından da sorumludur. Bu nedenle plazma serotonin düzeyinin

düşük olması, FMS'li hastalarda görülen uyku bozukluğuna da neden olur.

Ayrıca glisin ve taurin konsantrasyonlarının da ağrı şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (43). Glisin hem inhibitör transmitterdir, hem de NMDA reseptörünün pozitif modülatörüdür. FMS'de NMDA reseptör aktivasyonunda bozukluk olduğu bilinmektedir. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu "wind-up" fenomenine neden olur. Santral sensitizasyon başladıktan sonra da minimal uyarı ile ağrı ortaya çıkışı kolaylaşır.

Otonomik Ve Nöroendokrin Disfonksiyon: FMS'li hastalarda hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aksta disregülasyon olduğu saptanmıştır. Noktürnal sempatik hiperaktivite, kuru göz-ağız, Raynaud ve irritabl bağırsak sendromu artmış adrenerjik aktivite, yaygın ağrı sempatik disfonksiyon ile ilişkili olabilir. Fibromiyaljide görülen hormonal ve otonom yanıt bozukluğunun SSS veya hipotalamusta uyarıya verilen cevabın bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (38).

Klasik nöropatik ağrı sendromlarının tedavisinde kullanılan maddelerin FMS tedavisinde de etkili olması nöropatik ağrı ile FMS'nin ortak patofizyolojik mekanizmaları paylaştığını düşündürmektedir. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan gabapentin, pregabalin, trisiklik antidepressanların FMS tedavisinde etkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur (33,38,44).

Nöropatik ağrı ve FMS ilişkisi literatürde yapılan az sayıda çalışmada gösterilmiştir (45-49). FMS'nin bir nöropatik ağrı sendromu olduğu kavramı yakın zamanda fibromiyaljili hastalarda küçük lif polinöropatisi tanımlayan birkaç kontrollü çalışma ile de güçlendirilmiştir (50-55). Yapılan çalışmalarda küçük sinir liflerinin fonksiyonlarında yetersizlik ve innervasyonda azalma olduğu bildirilmiştir (50,51). Ayrıca FMS olan olgularda cilt biyopsilerinde küçük lif polinöropati bulguları saptanmıştır (51). Benzer şekilde yapılan bir çalışmada yapılan cilt biyopsilerinde epidermal sinir lifi yoğunluğunda azalma ve küçük lif tutulumu saptandığı bildirilmiştir (53). Burada nöro-inflamatuvar mediatörlerin katkısı ile küçük lif polinöropatisinin geliştiği düşünülmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalar, FMS ile küçük lif polinöropati ilişkisini göstermiş ve nöropatik ağrı sendromu FMS ilişkisini bu anlamda da desteklemiştir(55).

AÇIKLAMA

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-172.
2. Uguz F, Çiçek E, Salli A, Karahan AY, Albayrak I, Kaya N, Uğurlu H. Axis I and Axis II psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010;32:105-7.
3. Küçükşen S, Genç E, Yılmaz H, Salli A, Gezer İA, Karahan AY, et al. The prevalence of fibromyalgia and its relation with headache characteristics in episodic migraine. *Clin Rheumatol*. 2013 ;32:983-90.
4. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristic of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28.
5. Topbaş M, Çakırbay H, Güleç H, Akgöl E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2005;34:140-144.
6. Yunus MB, İnanıcı F. Fibromyalgia syndrome: clinical features, diagnosis, and biopathophysiologic mechanisms. In: Rachlin ES, Rachlin IS(Eds). *Myofascial pain and fibromyalgia. Trigger Point Management*. Mosby, St. Louis. 2002, pp.3-31.
7. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol* 1989;19:62-71.
8. İnanıcı F, Yunus MB, Aldag JC. Prevalence of Temporomandibular Disorder (TMD) in Fibromyalgia Syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46: 106.
9. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010;62:600-10.
10. Burkham J, Harris ED. Fibromyalgia: A chronic pain syndrome In: Kelly's Textbook of Rheumatology. Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Servent JS, Ruddy S and Sledge CB(Eds). Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005,522-536.
11. White LA, Birnbaum HG, Kaltenboeck A, et al. Employees with fibromyalgia medical comorbidity, healthcare costs, and work loss. *J Occup Environ Med* 2008;50:13-24.
12. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:339-356.
13. Price D, Staud R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2005;32 Suppl 75:22-28.
14. Staud R. New insights into the Pathogenesis of Fibromyalgia Syndrome: Important Role of Peripheral and Central Pain mechanisms. *Current Rheumatology Reviews*,2007;113-121.
15. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004;50:944-952.
16. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, et al. The T102C polymorphism of the 5-HT2A-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999;6:433.
17. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999;42:2482-2488.
18. Buskila D, Cohen H, Neumann L, Ebstein RP. An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Mol Psychiatry* 2004;9:730-731.
19. Gür A, Karakoç M, Nas K, Çevik R, Denli A., Saraç J. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002;29:358-61.
20. Kelly KW, Bluth RM, Dantzer R, Zhou JH, et al. Cytokine-induced sickness behaviour. *Brain Behav Immun* 2003;17:112-118.
21. Wang H, Moser M, Schiltenswolf M, Buchner M. Circulating cytokine levels compared to pain in patients with fibromyalgia- a prospective longitudinal study over 6 months. *J Rheumatol* 2008;35:1366-1370.
22. Burns JW, Crofford LJ, Chervin RD. Sleep stage dynamics in fibromyalgia patients and controls. *Sleep Med* 2008;9:689-696.
23. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Etiology of fibromyalgia: A possible role of infection and vaccination. *Autoimmun Rev* 2008;8:41-43.
24. Jegede AB, Gilbert C, Tulkin SR. Muscle characteristics of persons with fibromyalgia syndrome. *NeuroRehabilitation* 2008;27:219-223.
25. Merskey H, Bogduk N. International Association for the Study of Pain. IASP pain terminology. Classification of Chronic pain (2nd edition). IASP Press, Seattle 1994;209-214.
26. Trede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-1635.
27. Davis MP. What is new in neuropathic pain? *Support Care Cancer* 2007;15:363-372.
28. Scadding J. Neuropathic pain. *ACNR* 2003;3:8-14.
29. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: a etiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999;353:1959-64.
30. Ertekin C. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve Tedavisinde. Yegül İ ed. *Yapım Matbaacılık*, 1996:1-18.
31. Tan E. Nöropatik ağrı ve tedavisi. *Türk Nöroloji Dergisi* 2004;5:390-400.
32. Blumberg H, Hanig W. Discharge patterns of afferent fibers from a neuroma. *Pain* 1984;20:335-353.
33. Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000;101:359-371.
34. Myers RR. 1994 ASRA Lecture. The pathogenesis of neuropathic pain. *Regional Anesthesia* 1995;20:173-184.
35. Herrero JF, Laid JM, Lopez-Garcia JA. Wind-up of Spinal Cord Neurons and Pain Sensation. *Progress in Neurobiology*

2000;61:169-203.

36. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall E. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992;355:75-78.

37. Kılıç E, Özgöçmen S. Fibromiyalji ve nöropatik ağrı. *Türkiye Klinikleri Özel Sayı* 2012;5:11-17.

38. Crofford LJ. The Relationships of Fibromyalgia to Neuropathic Pain Syndromes. *J Rheumatol.* 2005;32 Suppl 75:41-45.

39. Staud R, Craggs JG, Perlstein WM, Robinson ME, Donald DP. Brain Activity Associated With Slow Temporal Summation of C-fiber Evoked Pain in Fibromyalgia Patients and Healthy Controls. *Eur J Pain* 2008;12:1078-1089.

40. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000;288:1765-1769.

41. Maletic V, Raison CL. Neurobiology of Depression, Fibromyalgia and Neuropathic Pain. *Frontiers in Bioscience* 2009;14:5291-5338.

42. Berker E. Nöropatik ağrı ve fizyopatolojik mekanizmalar. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005;51:A1-A5.

43. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures and treatment. *J Rheumatol* 2005;32:Suppl 75:6-21.

44. Dworkin RH, Fields HL. Fibromyalgia from the perspective of neuropathic pain. *J Rheumatol Suppl.* 2005;75:1-5.

45. Pamuk ÖN, Yepil Y, Çakır N. Factors That Affect the Number of Tender Points in Fibromyalgia and Chronic Widespread Pain Patients Who Did not Meet the ACR 1990 Criteria for Fibromyalgia: Are Tender Points a Reflection of Neuropathic Pain? *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:130-134.

46. L.Giske, Erik Bautz-Holter, Leiv Sandvik, et al. Relationship Between Pain and Neuropathic Symptoms in Chronic Musculoskeletal Pain. *Am. Academy of Pain Med.*2009;10:910-917.

47. 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;32:407-411.

48. Gauffin J, Hankama T, Kautiainen H, Hannonen P, Haanpää M. Neuropathic Pain and use of PainDetect in patients with Fibromyalgia: a cohort study. *BMC neurology* 2013;13:21.

49. Koroschetz J, Rehm SE, Gockel U, et al. Fibromyalgia and neuropathic pain-differences and similarities. A comparison of 3057 patients with diabetic painful neuropathy and fibromyalgia. *BMC Neurology* 2011;11-15.

50. Uceyler N, Zeller D, Kahn AK, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain* 2013;136:1857-67.

51. Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, Klein MM. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain* 2013;154:2310-6.

52. Serra J, Collado A, Sola R, et al. Hyperexcitable C nociceptors

in fibromyalgia. *Ann Neurol* 2014;75:196-208.

53. Giannoccaro MP, Donadio V, Incensi A, Avoni P, Liguori R. Small nerve fiber involvement in patients referred for fibromyalgia. *Muscle Nerve* 2014;49: 757-9.

54. Caro XJ, Winter EF. Evidence of abnormal epidermal nerve fiber density in fibromyalgia: clinical and immunologic implications. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1945-54.

55. Kosmidis ML, Koutsogeorgopoulou L, Alexopoulos H, et al. Reduction of Intraepidermal Nerve Fiber Density (IENFD) in the skin biopsies of patients with fibromyalgia: a controlled study. *J Neurol Sci* 2014;347:143-7..