

T. C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMLU HASTALARDA FİBROMİYALJİ  
SENDROMU PREVALANSI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman SÜNGER

Ankara / 2011

T. C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMLU HASTALARDA  
FİBROMİYALJİ SENDROMU PREVALANSI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman SÜNGER

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL

Ankara / 2011

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış oldukları katkılarından dolayı başta değerli hocam, bilim insanı Sayın Prof. Dr. Mehmet HABERAL olmak üzere, asistanlık eğitimim boyunca hem bilgi ve tecrübelerinden hem de hasta ve hastalıklara yaklaşım açısından kendilerinden çok şeyler öğrendiğim değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL'e, bilgi ve tecrübeleriyle meslek hayatımı şekillendiren tüm kıymetli hocalarıma, kendilerinden bir şeyler öğrenme fırsatı bulduğum tüm iç hastalıkları uzmanlarına, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Uğur ÖZDEMİR arkadaşşıma ve tüm asistan arkadaşlarıma, hayat boyu sevgi ve desteklerini hiç esirgemeyen sevgili anneme ve babama, sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Osman Sünger

## ÖZET

İrritabl bağırsak sendromu (İBS), kronik ve tekrarlayıcı karın ağrısı, diyare, kabızlık ve/veya karında şişkinlik ile seyreden fonksiyonel bir gastrointestinal bozukluktur. Fibromyalji sendromu (FMS), sık görülen, genellikle orta yaş kadınları etkileyen kronik bir yaygın ağrı sendromudur. İBS ile FMS, kronik yorgunluk sendromu, kronik pelvik ağrı, intersitisyel sistit, temporomandibüler eklem bozukluğu gibi hastalıklar arasında sıklıkla çakışma durumu görülmektedir. İBS ve FMS %32-65 gibi yüksek oranlarda birlikte görülmektedir. Bu sık birlikteliğin nedeni bilinmemektedir. Ancak benzer patofizyolojiden kaynaklandıkları ileri sürülmüştür. İBS ve FMS'nin yaşam kalitesi üzerine ciddi olumsuz etkileri vardır.

Çalışmadaki amacımız kendi hasta popülasyonumuzda İBS tanısı alan hastalarda FMS prevalansını araştırmaktır. Çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalına başvuran ve İBS tanısı konulan 38 kadın ve 12 erkek toplam 50 hastada yapıldı. Kontrol grubuna 50 sağlıklı kişi alındı. Hastalara, İBS tanısı Roma III kriterleri, FMS tanısı “American College of Rheumatology (ACR)” (Amerikan Romatoloji Cemiyeti)'nin 1990 ve 2010 kriterleri kullanılarak konuldu. ACR 1990 kriterlerine göre 50 hastanın 13'ü (%26) FMS tanısı aldı, ACR 2010 kriterlerine göre ise 15 (%30) hasta FMS tanısı aldı. Kontrol grubunun hiçbirinde FMS saptanmadı. FMS tanısı alan ve almayan İBS grupları kontrol grubuyla duyarlı nokta sayısı ve şiddeti yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı.

Sonuç olarak, İBS'de FMS görülme oranı yüksektir. Hastalar bu çakışma durumları açısından da değerlendirilmelidir.

## **ABSTRACT**

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disturbance with chronic and recurrent abdominal pain, diarrhea, constipation and/or distention. Fibromyalgia syndrome (FMS) is a frequently-seen chronic generalized pain syndrome which affects middle aged women in general. An overlap is observed among IBS, FMS and diseases such as chronic fatigue syndrome, chronic pelvic pain, interstitial cystitis, temporomandibular joint disorder. IBS and FMS co-occur at high rates between 32-65%. The reason of this frequently-observed co-occurrence is not known. Yet, it has been argued to be the similar pathophysiologies. IBS and FMS have serious adverse affects on patients' quality of life.

In this study our aim is to investigate the prevalence of FMS in people diagnosed with IBS among our patient population. The study was conducted on 50 patients comprising 38 female and 12 male who applied to Division of Gastroenterology in Başkent University Faculty of Medicine. Control group was formed by 50 healthy individuals. In order to diagnose patients with IBS Roma III criteria were applied while American College of Rheumatology's (ACR) Classification Criteria of 1990 and 2010 were applied to diagnose FMS. According to ACR's criteria of 1990, 13 patients out of 50 (26%) were diagnosed with FMS; however according to ACR's criteria of 2010, 15 patients (30%) were diagnosed with FMS. FMS was not detected in the control group. When IBS groups with and without FMS diagnosis were compared with the control group in terms of the number and the severity of sensitive points, a statistically meaningful difference was found.

In conclusion, the prevalence rate of FMS in IBS cases is high. Patients must be evaluated in terms of these overlaps.

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iv</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>ix</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ BÖLÜMÜ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. İrritabl Bağırsak Sendromu .....	3
2.1.1. Epidemiyoloji .....	6
2.1.2. Patofizyoloji .....	6
2.1.2.1. Anormal motilite.....	7
a. Anormal intestinal motor aktivite .....	7
b. Anormal kolonik motor aktivite.....	8
c. İBS’de görülen diğer motor anormallikler .....	9
d. Motor disfonksiyonunda rol oynayan muhtemel mediatörler.....	9
2.1.2.2. Visseral hipersensitivite (artmış organ duyarlılığı) .....	10
a. Visseral duyuşal disfonksiyon.....	11
b. Somatik duyuşal disfonksiyon .....	11
c. Duyuşal fonksiyon bozukluğunda etkili muhtemel mediatörler .....	11
d. Enflamasyon ve visseral hipersensitivite, mast hücreleri ve substance P.....	12
e. Aside duyarlı iyon kanalları .....	13
f. Serotonin reseptörleri .....	14
g. Kolesistokininin reseptörleri .....	14
h. Karın şişkinliği ve distansiyonunda sindirim kanalı sensorimotor fonksiyon bozukluğu.....	15
2.1.2.3. Santral sinir sistemi ve enterik sinir sistemi iletişiminde anormallik .....	16

2.1.2.4. Psikiyatrik rahatsızlıklar ile İBS birlikteliği .....	18
2.1.2.5. Postenfeksiyöz İBS .....	20
2.1.2.6. Otonom sinir sistemi aktivitesinde anormallik .....	22
2.1.2.7. İBS’de genetik faktörlerin rolü .....	22
2.1.2.8. Bakteriyel aşırı çoğalma ve İBS .....	22
2.1.2.9. Gıda alerjisi ve İBS.....	23
2.1. 3. Semptomlar .....	23
2.1. 3.1. Gastrointestinal semptomlar .....	23
2.1.3.2. Gastrointestinal sistem dışı semptomlar ve komorbid hastalıklar ...	25
2.1.4. Tanı.....	25
2.1.5. Tedavi.....	27
a. Diyet.....	27
b. Antidiyareal ajanlar .....	28
d. Antispazmotikler .....	29
e. Serotonerjik reseptör agonist ve antagonistleri.....	29
e.1. 5-HT4 reseptör agonistleri .....	30
e.2. 5-HT3 reseptör antagonistleri .....	30
e.3. Gelişmeye yönelik 5-HT ilaçları.....	31
f. Antidepresanlar .....	31
g. Dışkı hacmini artırıcı ajanlar .....	32
h. Psikoterapi .....	32
2.2. Fibromiyalji Sendromu .....	33
2.2.1. Fibromiyalji sendromunda tanımlama ve sınıflandırma .....	34
2.2.2. Epidemiyoloji .....	35
2.2.2.1. Fibromiyaljide risk faktörleri.....	35
2.2.2.2. Etyopatogenez .....	36
A. Santral teoriler.....	36
B. Periferik Teoriler .....	41
C. Genetik faktörler .....	42
2.2.2.3. Klinik .....	43
2.2.2.4. Fizik Muayene Bulguları .....	46
2.2.2.5. Laboratuvar Bulguları.....	47

2.2.2.6. Tanı.....	47
2.2.2.7. Ayırıcı Tanı.....	50
2.2.2.8. Tedavi .....	50
A. Farmakolojik Tedavi .....	50
B. Nonfarmakolojik Tedaviler .....	53
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>55</b>
3.1. Semptomların Değerlendirmesi .....	56
3.2. İstatistiksel Analiz.....	57
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>59</b>
4.1. Fibromiyalji Sendromu .....	59
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>71</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>76</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>77</b>
<b>8. EKLER .....</b>	<b>96</b>
8.1. Etik Kurul Onayı.....	96
8.2. Aydınlatılmış Onay Formu .....	98



## KISALTMALAR

<b>İBS</b>	: İrritabl bağırsak sendromu
<b>İBS-D</b>	: İrritabl bağırsak sendromu-diyare baskın alttip
<b>İBS-K</b>	: İrritabl bağırsak sendromu-kabızlık baskın alttip
<b>İBS-M</b>	: İrritabl bağırsak sendromu-karışık (mikst) alttip
<b>FMS</b>	: Fibromiyalji sendromu
<b>GÖRH</b>	: Gastroözofageal reflü hastalığı
<b>ACR</b>	: American College of Rheumatology
<b>MMC</b>	: İnterdigestif göç edici motor kompleks
<b>5-HT</b>	: 5-Hidroksi triptamin
<b>5-HIAA</b>	: 5-Hidroksiindol asetik asit
<b>TRPV-1</b>	: Transient receptor potential vanilloid type 1
<b>CGRP</b>	: “Calsitonin gene related peptide”
<b>PARS</b>	: “Proteaz-activated receptors”
<b>IPANs</b>	: İntrinsik primer afferent nöronlar
<b>CCK</b>	: Kolesistokinin
<b>ASIC</b>	: Aside duyarlı iyon kanalı
<b>EMG</b>	: Elektromyografi
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>ACC</b>	: “Anterior cingulat cortex”
<b>PFC</b>	: Prefrontal korteks
<b>LC</b>	: “Locus ceruleus”
<b>CRF</b>	: Kortikotropin salgılatıcı faktör
<b>CRH</b>	: Kortikotropin salgılatıcı hormon

<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropin hormon
<b>BH</b>	: Büyüme hormonu
<b>IGF-1</b>	: İnsülin benzeri growth hormon
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NMDA</b>	: N-Metil d aspartat
<b>COMT</b>	: Katekol-o- metiltransferaz
<b>REM</b>	: Rapid eye movement
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktör
<b>ANA</b>	: Antinükleer antikor
<b>RF</b>	: Romatoid faktör
<b>SOAEİ</b>	: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç
<b>SSRI</b>	: Selektif serotonin reuptake inhibitörü
<b>FDA</b>	: “Food and Drug Administration”
<b>BDT</b>	: Bilişsel ve davranışçı tedavi
<b>VAS</b>	: Görsel analog skala
<b>SS</b>	: Somatik semptom skalası
<b>WPI</b>	: “Wide pain index”
<b>FBDSI</b>	: “Functional bowel disease severity index”
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni
<b>TENS</b>	: Transkutanöz elektriksel stimülasyon
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografi

## ŞEKİLLER

**Sayfa no**

**Şekil 1.** Fizik muayenede ağrı saptanan bölge sayısının gruplara göre dağılımı ..... 67

## TABLolar

	Sayfa no
<b>Tablo 1.</b> Manning Kriterleri (1978) .....	4
<b>Tablo 2.</b> Roma 1 kriterleri (1989) .....	4
<b>Tablo 3.</b> Roma II kriterleri (1999).....	4
<b>Tablo 4.</b> Roma III kriterleri (2006) .....	4
<b>Tablo 5.</b> Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıkları .....	5
<b>Tablo 6.</b> İBS patogenezinde rol oynayan faktörler .....	7
<b>Tablo 7.</b> Bristol Dışkı Form Skalası.....	24
<b>Tablo 8.</b> İBS ve Komorbid durumlar .....	25
<b>Tablo 9.</b> Müller ve arkadaşlarının FMS sınıflandırması .....	35
<b>Tablo 10.</b> FMS hastalarında semptomların görülme sıklığı.....	44
<b>Tablo 11.</b> FMS’de hassas noktalar .....	48
<b>Tablo 12.</b> 2010 ACR tanı kriterlerine göre FMS tanısı konulabilmesi için aşağıdaki 3 kriter karşılanmalıdır.....	49
<b>Tablo 13.</b> Gruplara göre olguların laboratuvar ölçümleri .....	59
<b>Tablo 14.</b> ACR 2010 ve 1990 sınıflandırma kriterlerine göre olguların dağılımı .....	60
<b>Tablo 15.</b> FM (-) ve FM (+) gruplarına göre olguların VAS düzeyleri .....	61
<b>Tablo 16.</b> Gruplara göre olguların ağrıyan bölge sayısı yönünden dağılımı.....	61
<b>Tablo 17.</b> FMS tanısı alan ve almayan olguların fizik muayene bulgularına göre ağrıyan bölgeleri ve ağrı şiddeti yönünden dağılımı .....	62
<b>Tablo 18.</b> FMS tanısı alan olguların fizik muayene bulgularına göre ağrıyan bölgelerin ve ağrı şiddeti yönünden dağılımının kontrol grubuyla karşılaştırılması .....	64
<b>Tablo 19.</b> Gruplara göre olguların ağrıyan bölgeler yönünden dağılımı .....	66
<b>Tablo 20.</b> Gruplara göre referans listede yer alan somatik semptomlar yönünden olguların dağılımı .....	68
<b>Tablo 21.</b> ACR 2010 kriterleri WPI de tanımlanan ve en sık ağrı tarif edilen bölgelerin gruplar arasındaki dağılımı .....	69
<b>Tablo 22.</b> Gruplara göre SS ve WPI toplam puanları .....	70

<b>Tablo 23.</b> İBS alttıplerinin ACR 2010 ve 1990 Tanı Kriterlerine Göre FMS tanısı oranı yönünden incelenmesi .....	70
<b>Tablo 24.</b> İBS ile ilişkili komorbid hastalıklar .....	71

# 1. GİRİŞ BÖLÜMÜ

İrritabl bağırsak sendromu (İBS), fonksiyonel bağırsak hastalıkları grubu içerisinde yer alıp, organik bir patoloji olmaksızın görülen abdominal rahatsızlık veya ağrı ile beraber defekasyon alışkanlığında bozulma ve/veya abdominal distansiyonun bulunduğu bir hastalıktır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde prevalans %9-22 ve dünya genelinde ise %4-35 oranında görüldüğü bildirilmektedir (2-4). Patogenezi tam olarak bilinmemesine rağmen, anormal gastrointestinal motilite, visseral hipersensitivite, psikolojik hastalıklar, düşük derecede inflamasyon, hipotalamik-pituiter aks disfonksiyonu gibi birçok hipotezler ileri sürülmüştür (5, 6). İBS tanısı, hastada var olan semptomlar dikkate alınarak 2006 yılında revize edilerek yayınlanan Roma III kriterleriyle konulur (1).

Fibromiyalji sendromu, kronik, yaygın ağrı şikayeti ile birlikte fizik muayenede hassas noktaların varlığını kapsayan, enflamatuvar olmayan bir romatizmal hastalıktır. Romatizmal hastalıklar arasındaki sıklığı, toplumda yaygın olan osteoartritten sonra ikincidir (7). Fibromiyalji sendromu prevalansı %2-5 arasında olup, kadınlarda erkeklerden 9 kez fazla görülür, doğu ve batı toplumlarında yapılan çalışmalarda benzer oranda olduğu bildirilmektedir (8-13). Patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, santral sinir sistemi (16), nörohormonal (17), biyokimyasal (18), immünolojik (19) faktörlerin patogeneizde rol aldığı bildirilmiştir.

İrritabl bağırsak sendromu, kronik yorgunluk sendromu, iritabl mesane sendromu veya intersitisyel sistit ve temporomandibüler bozukluk gibi hastalıklar fibromiyalji sendromu ile ilişkilendirilmektedir. Bu hastalıkların birçok ortak demografik, klinik ve psikososyal özellikleri yanısıra, ortak objektif bulguları da bulunmaktadır. Hastalar bu ağrılı durumların sadece bir tanesine sahip olabildiği gibi, daha sık olarak da hayatları süresince bu klinik durumların birkaçından etkilenebilmektedir (14, 15). İBS hastalarında daha önce yapılan çalışmalarda, FMS prevalansı %20-50 oranında bulunmuştur

Bu çalışmadaki amacımız; iritabl bağırsak sendromu tanısı olan hastalarda fibromiyalji sendromunun prevalansını kontrollü bir çalışma ile göstermektir.

Buradaki hedef irritabl bağırsak sendromu tanısı olan hastalarda yüksek oranda bildirilen fibromiyalji sendromu prevalansını kendi hasta popülasyonumuzda araştırmak ve sonuçları değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İrritabl Bağırsak Sendromu

İrritabl bağırsak sendromu fonksiyonel bağırsak hastalıkları grubu içerisinde yer alan ve altta yatan herhangi bir organik bozukluk, enfeksiyon veya metabolik bozukluk olmayan, kronik veya tekrarlayıcı gastrointestinal sistem semptomları ile karakterize bir hastalıktır. Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar (Tablo 1) yapısal ve biyokimyasal bozukluklarla açıklanamayan kronik veya tekrarlayıcı bazı gastrointestinal yakınmalardan oluşan değişik hastalıkların oluşturduğu heterojen bir hastalıklar grubundan oluşur (20). Fonksiyonel göğüs ağrısı, fonksiyonel dispepsi ve irritabl bağırsak sendromu toplumda yaygın görülüp, bu klinik durumlarda görülen semptomlar benzer özellikler gösterir ve bu yüzden bu klinik tablolar arasında sıklıkla çakışma (overlap) bulunmaktadır (21).

İrritabl bağırsak sendromu olan hastalarda sıklıkla alt kadrantlarda görülen kronik abdominal ağrı ve bağırsak paterninde bozulmayla birlikte kabızlık, diyare veya birbirini izleyen kabızlık ve diyare atakları görülür. Tarihi süreç içerisinde bu semptomların birlikte görüldüğü klinik tablolara spastik kolon, müköz kolit ve nörojenik kolit gibi isimlendirmeler verilmiş olup bugün için kabul edilen tanımlama irritabl bağırsak sendromudur (22, 23).

İBS hastalarında görülen semptomların ciddiyeti değişkenlik gösterir. Bazı hastalarda hafif semptomlar görülür, bazı hastalarda ise semptomların şiddeti hayat kalitelerini, mesleki ve sosyal hayatlarını bozacak düzeyde görülür. Bu hastalar sağlık merkezlerine defalarca müracaat etmekte ve tanısall amaçlı birçok testlere maruz kalmaktadırlar.



İBS için 1970’li yıllarda Manning ve arkadaşları (24) tarafından tanı amaçlı kriterlendirme çalışmaları yapılmıştır (Tablo 1). Takip eden yıllar içerisinde 1990 yılında Roma I kriterleri (Tablo 2) (25), 1999 yılında Roma II kriterleri yayınlandı (Tablo 3) (26). Son olarak 2006 yılında Roma III kriterleri yayınlandı (Tablo 4) (1).

**Tablo 1.** Manning Kriterleri (1978)

**Tablo 2.** Roma 1 kriterleri (1989)

Manning Kriterleri (1978)	Roma 1 kriterleri (1989)
Aşağıdakilerden $\geq 3$ ’nün varlığı;  Sulu/gevşek gaytayla ilişkili abdominal ağrı Bağırsak hareketlerinin sıklığında artma ile ilişkili abdominal ağrı Abdominal distansiyon Rektumdan mukus çıkışı Defekasyondan sonra tam boşalamama hissi	<b>&gt;3 ay, sürekli veya tekrarlayan semptomlar abdominal ağrı veya rahatsızlık;</b> .Defekasyonla rahatlayan .Gayta sıklığında değişiklik ile ilişkili .Gayta kıvamında değişiklik ile ilişkili <b>Bozulmuş defekasyon (<math>\geq 2</math>’si)</b> Anormal gayta sıklığı (>3 kez/gün veya <3 kez/hafta) .Anormal gayta şekli (sert/sulu-gevşek) .Anormal gayta çıkışı (ıkmama, sıkışma veya tam boşalamama hissi) .Mukus çıkışı

**Tablo 3.** Roma II kriterleri (1999)

**Tablo 4.** Roma III kriterleri (2006)

Roma II kriterleri (1999)	Roma III kriterleri (2006)
$\geq 1$ yılda başlayan, en az 3 ay aşağıdaki 3 özellikten en az 2’siyle beraber aralıklı veya sürekli abdominal rahatsızlık veya ağrı;	$\geq 6$ ayda başlayan, en az 3 ay süren, aşağıdakilerden en az 2’siyle ilişkili tekrarlayıcı abdominal rahatsızlık veya ağrı;
Defekasyonla rahatlama	Defekasyonla rahatlama
Dışkılama sıklığında değişiklik ile ilişkili	Dışkılama sıklığıyla ilişkili
Dışkı şeklinde değişiklik ile ilişkili	Dışkının şeklinde değişiklik ile ilişkili

**Tablo 5.** Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıkları

**A.ÖZOFAGEAL BOZUKLUKLAR**

- 1.Globus
- 2.Geviş getirme sendromu
- 3.Özofageal kaynaklı fonksiyonel göğüs ağrısı
- 4.Fonksiyonel disfaji
- 5.Sınıflandırılmayan fonksiyonel özofagus bozuklukları

**B.GASTRODUODENAL BOZUKLUKLAR**

- 1.Fonksiyonel dispepsi
  - a. Ülser benzeri dispepsi
  - b. Dismotilite benzeri dispepsi
  - c. Spesifiye edilemeyen dispepsi
- 2.Aerofaji

**C. BAĞIRSAK BOZUKLUKLARI**

- 1.İrritabl bağırsak sendromu
- 2.Fonksiyonel abdominal şişkinlik
- 3.Fonksiyonel konstipasyon
- 4.Fonksiyonel diyare
- 5.Sınıflandırılmayan bağırsak bozuklukları

**D. FONKSİYONEL ABDOMİNAL AĞRI**

- 1.Fonksiyonel abdominal ağrı sendromu
- 2.Sınıflandırılmayan abdominal ağrılar

**E.BİLİYER BOZUKLUKLAR**

- 1.Safra kesesi disfonksiyonu
- 2.Oddi sfinkteri disfonksiyonu

**F.ANOREKTAL BOZUKLUKLAR**

- 1.Fonksiyonel inkontinans
- 2.Fonksiyonel anorektal ağrı
  - a.Levator ani sendromu
  - b.Proctalgia fugaks
- 3.Diskezi
  - a.Pelvik taban dissinerjisi
  - b.İnternal anal sfinkter disfonksiyonu
- 4.Sınıflandırılmayan anorektal bozukluklar

### **2.1.1. Epidemiyoloji**

İBS kronik ve tekrarlayıcı bir gastrointestinal tablo olup, karın ağrısı, distansiyon ve bağırsak alışkanlığında değişiklik ile karakterizedir. İnsidans ve prevalans oranları tanı için kullanılan kriterlere bağlı olmakla birlikte tüm çalışmalar bu hastalığın toplumda yaygın görüldüğü konusunda görüş birliği içerisindedir. Mortalite ile ilişki bir hastalık olmamakla birlikte hastalık, sosyal hayat ve yaşam kalitesindeki olumsuz etkilerinden dolayı bıkırtıcı bir özelliğe sahiptir (27-30).

Batı toplumlarında prevalans %8-23 oranında olup bunun %60-70'ini kadınlar oluşturur. En sık 30-50 yaşları arasında görülür (2, 3, 31). Birçok çalışmada diyarenin baskın olarak görüldüğü İBS (İBS-D) grubunun, kabızlığın baskın olarak görüldüğü İBS (İBS-K) grubunun ve kabızlık ile diyarenin karışık olarak görüldüğü İBS (İBS-M) grubunun 1/3 oranında görüldüğü bildirilmektedir (32-34).

### **2.1.2. Patofizyoloji**

İBS patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte patogeneizde birçok faktör rol oynamaktadır. Anormal gastrointestinal motilite, visseral hipersensitivite, santral sinir sistemi, hipotalamik-pituiter aks disfonksiyonu gibi birçok durum İBS patogenezinden sorumlu tutulmaktadır (35).

İrritabl bağırsak sendromunun patogenezinde rolü olduğu düşünülen faktörler Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** İBS patogenezinde rol oynayan faktörler

Anormal motilite
Visseral hipersensitivite; santral veya periferik
Santral bozukluk
Otonom sinir sisteminde düzensizlik
Anormal kolonik flora ve bakteriyel aşırı çoğalma
Psikolojik faktörler
Genetik faktörler
Nöroendokrin ve nöroimmünolojik faktörler
İnce ve kalın barsağı irrite eden lümen içi faktörler Laktoz ve diğer şekerler Safra asidi, kısa zincirli yağ asidi, gıda alerjenleri

### **2.1.2.1. Anormal motilite**

Gastrointestinal ve ekstraintestinal bölgelerdeki motor bozukluk İBS altgruplarında tanımlanmış olmakla birlikte bu durumun semptom patogenezindeki rolü kanıtlanmamıştır. İBS’de motor disfonksiyonuna katkıda bulunduğu öne sürülen birçok mediatör olduğu öne sürülmektedir.

#### **a. Anormal intestinal motor aktivite**

İBS’de ince bağırsak motor fonksiyon bozukluğu sıklıkla görülmekle birlikte, bu defektlerin semptomların oluşmasına katkısı kanıtlanmamıştır. İBS-K’da genellikle ince bağırsak transitinde gecikme, İBS-D’de ise transitte hızlanma olduğu belirtilmekle birlikte, birçok çalışmada bu ilişkinin olmadığı bildirilmektedir (36). MRI (magnetik rezonans) görüntülemelerde, oroçekal transitin İBS-D’de hızlandığı, aynı şekilde İBS-D’de postprandiyal ileokolik transitin de hızlandığı sintigrafik olarak gösterilmiştir (37, 38).

İBS altgruplarında ince bağırsak kontraktıl aktivitesi fazında bazı anormallikler görülmektedir. Açlık sırasında ve beslenmeden sonra mide, ince bağırsaklar ve kolon aralıklı organize kontraksiyonlar yapar. Her paternin kendi karakteristik özellikleri, zamanlaması ve fonksiyonu vardır. En iyi karakterize

edilmiş organize kontraksiyon, midede, ince bağırsakta ve safra ağacında açlık durumunda gözlenen “interdigestif göç edici motor kompleks (MMC)”tir. Bunun yardımıyla antrumdan ileyuma sürekli bir kasılma dalgası iletilir. MMC'nin dinlenme dönemi ve kontraktıl aktivite dönemi, ardışık olarak birbirini izler. Tipik olarak MMC aktivitesi antrumdan kaudal yönde ince barsağın büyük bölümü boyunca dakikada 6-8 cm hızında göç eder. MMC, elektriksel aktivitenin yavaş dalgalar ve elektriksel dikenler içeren bir paterne girer. Her bir MMC siklusu 90-120 dakika sürer (39-41). Yemekten sonra ince bağırsak motilitesi, yaklaşık 4 saat kadar sürecek olan ve irregüler fazik kasılmaların görüldüğü tokluk paternine geçiş yapar. İBS-K hastalarında MMC amplitüdünde azalma ve uzamış frekans görülürken, İBS-D hastalarında ise, MMC döngüsünde kısalma görüldüğü bildirilmektedir. İBS'nin her iki altgrubunda da tokluk paterninin süresi sağlıklı populasyona göre daha kısa sürmektedir (42, 43). Özellikle postprandiyal dönemde, bazı İBS hastalarında duodenum ve jejunumda retrograd kontraksiyonlar görülür. Bazı yayınlarda bu durumun diyare ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (44).

## **b. Anormal kolonik motor aktivite**

İBS'de kolon motor aktivitelerinde anormallik sıklıkla görülmektedir. Genel olarak, İBS-D'de kolon transitinde hızlanma, İBS-K'da kolon transitinde gecikme görülmektedir (45-47). Ancak son yayınlarda, fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların sadece %30-32'sinde anormal kolon transitinin olduğu belirtilmektedir. Kolonik transittteki anormallikler, gaytanın şekli, gayta sıklığı ve pasajın kolay geçişi gibi semptomlarla ilişkilidir (36, 48, 49).

İBS, kolonik myoelektrik aktivitesinde fazik ve tonik kontraktıl fonksiyonlarında değişiklik ile ilişkilendirilmektedir. Mide ve ince barsağın aksine, kolonda baskın bir miyoelektrik pacemaker aktivitesi görülmez. Normal kolon motilitesi; segmental kontraksiyonlar, itici kontraksiyonlar, yüksek amplitüdümlü kontraksiyonların bir karışımından meydana gelmiştir. Segmental kontraksiyonlar dışkıyı karışımını sağlarlar. İtici kontraksiyonlar dışkıyı proksimal veya distal yöne doğru, sadece kısa mesafeler içerisinde sürükleyen peristaltik kontraksiyonlardır.

Yüksek amplitüdümlü kontraksiyonlar ise proksimal kolondan distale doğru uzun bir mesafe kat ederek sonunda hastanın dışkılamasını sağlayan, günde sadece birkaç defa meydana gelen, peristaltik hareketlerdir. Yüksek amplitüdümlü kontraksiyonlar özellikle yemeklerden sonra ortaya çıkan dışkılama hissinden sorumludur (gastrokolik refleks).

İBS-K'da, sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında kolonun kontraktıl aktivitesinde artma görülürken, İBS-D'de yüksek amplitüdümlü kontraksiyonların sıklığında artış görülmektedir (45, 49, 50). Yapılan bir çalışmada yüksek amplitüdümlü kontraksiyonların %90'nın ağrılı episodlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (54). Gastrokolik refleks olarak bilinen miyoelektrik ve motor aktivitesi, yemek alımını takiben uyarılır ve en üst düzeye yemekten 20-30 dakika sonra ulaşır. İBS hastalarında özellikle ağır yemeklerden sonra, 3 saat kadar süren abartılı gastrokolik refleks yanıtları görülür (50-52). İBS'de ince bağırsak ve kolonda; kolorektal balon uygulaması, kolinerjik uyarı, kolesistokinin etkisi, intraluminal deoksikolik asit gibi durumlarda motor aktivitede artış görülmektedir (45, 50, 53).

### **c. İBS'de görülen diğer motor anormallikler**

İBS'de bazı gastrointestinal ve ekstraintestinal bölgelerde motor bozukluklar görülür. Alt özofagus sfinkter basıncında düşüklük ve özofagus kontraksiyonlarında anormallik bazı İBS hastalarında görülmektedir (54). Mide boşalmasında ve gastrik yavaş dalga disritmilerinde gecikme (taşigastri, bradigastri) sonucu dispepsi görülür (55). Safra kesesi motilitesinde bozukluk ve kolesistokinin uyarısına karşı bozulmuş oddi sfinkter relaksasyonu görülür. Bronş düz kaslarında metakoline karşı artmış duyarlılık ve detrusor kaslarda dismotilite görülür.

### **d. Motor disfonksiyonunda rol oynayan muhtemel mediatörler**

İBS'deki motor disfonksiyonun mekanizmasını açıklamak için birçok nörohümorale faktör ileri sürülmektedir. Serotonin (5-hidroksitriptamin [5-HT])

yolakları, sindirim kanalının motilitesinde ve peristaltik hareketlerinin ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. Trombositlerden boşalan 5-HT'nin plazma seviyeleri İBS-D'de özellikle erkeklerde yüksektir ve bu durum da sigmoid kolon kontraktilitesinde artış ile ilişkilidir. İBS-K'da ise 5-HT'nin plazma seviyelerinde düşme görülür (56).

Aynı şekilde, 5-HT ve 5-hidroksiindol asetik asit (5-HT'nin bir metaboliti)'nin plazma oranları İBS-D'de artarken, İBS-K'da ince bağırsaktaki mukozal 5-HT seviyelerinde azalma görülür. İBS'de kadınlarda plazma kynurenin ve triptofan oranlarında anormallik görülür, bu durum semptomların ciddiyeti ile ilişkilendirilmektedir (57).

İBS hastalarında, plazma kolesistokinin ve vazoaktif intestinal peptid seviyelerinde artış, leptin düzeylerinde ise azalma görülmektedir. Nöropeptid Y'nin plazma düzeyi İBS-D hastalarında, İBS-K hastalarına göre daha düşüktür.

### **2.1.2.2. Visseral hipersensitivite (artmış organ duyarlılığı)**

İBS gibi fonksiyonel bağırsak hastalıklarında visseral hipersensitivite görülmektedir. Bu durum ağrı ve rahatsızlık eşliğinde düşüklükle karakterize olup bağırsak hastalıklarındaki ağrı ile ilişkilidir (58). Abdominal duyuların iletimi; gerilime duyarlı mekanoreseptörler, ağrıya duyarlı mezenterik nosiseptörler, osmolarite, ısı ve pH'ya duyarlı kemoreseptörlerin uyarılması sonucu afferent yollar aracılığıyla iletilir. Bu reseptörlerdeki bilgiler afferent yollar aracılığıyla beyine iletilir. Hipersensitivite kendini; hiperaljezi (ağrılı bir uyarın verildiğinde kontrol grubuna göre daha şiddetli ağrı algılaması), allodiniya (kontrol grubunda ağrı oluşturmayan bir uyarının ağrı oluşturması), hipervijilans (kontrol grubuna göre uyarıya karşı oluşan dikkat artımı) şeklinde gösterebilmektedir. Hipersensitivite, spinal kordun arka kök nöronlarındaki duyarlılıktan veya ağrının santral sinir sisteminin algısındaki değişiklikten kaynaklanmaktadır (59).

## **a. Visseral duyusal disfonksiyon**

İBS hastalarında abdominal rahatsızlık ve ağrı görülebilmektedir. Bu durumun sağlıklı insanlarda olmayıp, İBS hastalarında görülmesinin nedeni; MMC'nin değişik fazlarının İBS hastaları tarafından hisedilmesi, ileyumdan çekuma gıda artıklarının pasajı sırasında bağırsaklarda görülen uzamış kontraksiyonlar ve kolondaki yüksek amplitudlu kontraksiyonlardır. Bu durum abdominal rahatsızlık şeklinde kendini göstermektedir (42, 43, 50, 60).

İBS hastalarında ileum ve rektumda balonla gerilmeye karşı artmış ağrılı yanıt vardır. Rektum ve sigmoid kolonda yapılan balon distansiyon çalışmalarında, ağrı uyarılma eşiğinin normal kişilere göre daha düşük olduğu saptanmıştır (45, 61-63). Özofagus, mide ve ince bağırsaklarla yapılan çalışmalarda da duyarlılıkta artış olduğu saptanmıştır (64). Özellikle İBS-D'de soğuk su ve yağlı gıdalara karşı artmış bir kolonik hipersensitivite durumu görülmektedir (65).

İBS hastalarında; sindirim kanalındaki distansiyon sırasında, atipik karın, sırt, omuz veya göğüs ağrıları görülebilmektedir (66).

## **b. Somatik duyusal disfonksiyon**

İBS'de görülen duyusal fonksiyon bozukluklarının sadece sindirim kanalına mı sınırlı olduğu yoksa somatik yapıların hipersensitivite yanıtlarını da içeren yaygın bir durum mu olduğu konusu tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda, elektriksel ve termal uyarı ve soğuk suya daldırma testlerinde İBS ve kontrol grubunda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Fibromyalji hastalarıyla karşılaştırıldığında İBS grubunda, somatik basınç ve elektriksel uygulamaya karşı daha düşük yanıtlar görülmektedir (67, 68).

## **c. Duyusal fonksiyon bozukluğunda etkili muhtemel mediatörler**

İBS'de duyusal disfonksiyona bağlı semptomların oluşmasında rolü olduğu düşünülen birçok faktör vardır. Lokal faktörler aşırı duyarlılığa katkıda bulunabilir.



İBS hastalarına topikal lidokain uygulaması sonrası rektal duyarlılığın azalması bu yanıtta sodyum kanallarının rolünü vurgulamaktadır. Hipersensitivitesi olan hastaların rektal biyopsi örneklerinde, sinir liflerindeki sodyum kanallarında azalma saptanmıştır (69, 70). Ancak, plasebo olarak uygulanan jellerin, topikal tedavilerden daha fazla rektal distansiyonu düşürmeleri psikolojik faktörlerin önemini de aynı derecede göstermektedir.

İBS hastalarında ve hayvan deneylerinde visseral hipersensitivite için nörohümorale anormallikler tanımlanmıştır. İBS-D hastalarının artmış rektal duyarlılığı, rektal biyopsilerindeki birçok enterokromaffin hücrelerle ilişkilendirilmektedir. Farelerde, intraperitoneal veya intraserebroventriküler uygulanan 5-HT<sub>2B</sub> antagonist tedavisi ile visseral hipersensitivitede duyarsızlaşma görülmektedir (71). İBS hastalarının kolon biyopsilerinde, immünreaktif sinir liflerinde substans-P artışı saptanmıştır. Birçok miyelinsiz C lifleri sindirim kanalından gelişen termal, mekanik ve kimyasal uyarılar sonucu ("transient receptor potential vanilloid type 1" (TRPV1) eksprese eder. TRPV1 reseptörleri kapsaisin ve kannabinoidlerle aktive olur. Aktivasyonla birlikte, substans P ve CGRP gibi nöropeptidlerin salınımı sonucu ağrı duyusuna neden olur. TRPV1 reseptörleri aynı zamanda sıcaklık artışıyla da (>43 °C) aktive olmaktadır. TRPV1 reseptörlerinin katılımı hayvan modellerinde visseral hipersensitivite ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, rektal hipersensitivitesi olan İBS hastalarının kolonunda TRPV1 ekspresyonunda artış olduğu belirtilmektedir (72). Diğer taraftan, TRPV1 antagonisti verilen, neonatal asetik asit verilmiş farelerde gerilmeye karşı oluşan kolon duyarlılığında azalma görülmüş ve termal uyarılara karşı farelerde analjezik yanıt oluştuğu saptanmıştır (73). Sağlıklı kişilerde kannabinoid reseptör agonisti olan dronabinol kolon distansiyonuna bağlı ağrı yanıtında artış yapmaktadır (74).

#### **d. Enflamasyon ve visseral hipersensitivite, mast hücreleri ve substance P**

Enflamasyonun visseral hipersensitiviteyi tetiklemedeki mekanizması net olmamakla birlikte, visseral duyuşal nöronlarla bağlantısı olduğu düşünülmektedir.

Gastrointestinal sistem, bakteri ve gıdalar gibi birçok antijenlere maruz kaldığından önemli bir koruyucu fonksiyon özelliğine sahiptir. Sonuç olarak bu fonksiyonu, immun hücreler, nöronlar, mukozal epitelyal hücrelerden salgılanan sitokinler, nöronal transmitterler ve sinirsel faktörler aracılığıyla sağlamaktadır (75).

Nöroimmün ve intestinal epitelyal hücreler arasındaki bu etkileşim sonucu gelişen enflamasyon ve motilite yanıtı, sağlığın korunmasını sağlamakla birlikte, bazı patofizyolojik bağırsak bozukluklarının oluşmasını da tetiklemektedir. Post-enfeksiyöz İBS’de alınan kolon biyopsilerinde enflamatuvar hücreler, T lenfositler ve mast hücrelerinin sebat etmesi kolon hipersensitivitesinde enflamatuvar değişikliklerin etkili olduğunu düşündürmektedir (76-78). İBS hastalarının terminal ileyum, ileoçekal bileşke ve çıkan kolonunda mast hücrelerinin sayısında belirgin artış, VIP ve substans P düzeylerinde de yükselme saptanmıştır. Bu nedenle mast hücreleri, irritabl bağırsak sendromunda görülen karın ağrısının patofizyolojisinden sorumlu tutulmaktadır (79).

Enflamasyonda görülen mast hücre degranulasyonu, serin proteaz triptaz salınımına neden olur. Serin proteazlar da proteaz-activated reseptörler (PARs) aracılığı ile etkinlik gösterir. Hayvan deneylerinde PARs’in visseral hipersensitivitede rolü olduğu gösterilmiştir. İBS hastalarının kolon biyopsileriyle yapılan bir çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında İBS grubunda proteolitik aktivitenin düzeyinde artış olduğu saptanmıştır (80).

### **e. Aside duyarlı iyon kanalları**

Visseral ağrının oluşmasına katkıda bulunan bir diğer faktör de aside duyarlı iyon kanallarıdır “acid-sensing ion channel” (ASIC). Travma, enfeksiyon, enflamasyon veya iskemi sonucu gelişen doku hasarlarında, dokuda lokal olarak asidoz ve ağrı gelişir. Ağrı, asidik pH ile veya TRPV1 reseptörlerinin doğrudan aktivasyonu sonucu gelişir. İlk tanımlanan aside duyarlı iyon kanalı olan ASIC1 sinir sisteminde ekprese edilir ve sodyum selektif bir kanal olup pH 7,4’te kapalıdır ve pH

7'nin altına düşünce aktive olur (81). ASIC1, ASIC2 ve ASIC3 kanallarının nosisepsiyon ve visseral hipersensitivitede rol oynadığı belirtilmektedir. Havyan deneylerinde TRPV1 ve ASIC3'ün kolon hipersensitivitesinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (82).

## **f. Serotonin reseptörleri**

Serotonin (5-HT) beyin-sindirim kanalı etkileşiminde rol oynayan önemli bir nörotransmitter olup, vücuttaki toplam 5-HT'nin %80'i gastrointestinal sistemde yer alır (83). Serotonin enterokromaffin hücrelerden ve trombositlerden salınır ve intrinsik primer afferent nöronlarda (IPANs) bulunan 5-HT3 reseptörleri aracılığıyla enterik motor yanıtlarının oluşmasını sağlar. Pre-sinaptik 5-HT4 reseptörlerinin aktivasyonu, bağırsak kaslarının kasılma gücünü artırır (84). İBS ve fonksiyonel dispepside görülen ağrı şikayetinin yatıştırılmasında 5-HT3 reseptör antagonistleri önerilmekte ve 5-HT4 reseptör agonistleri insanlarda prokinetik etkinlik gösterirler (85).

## **g. Kolesistokininin reseptörleri**

Duodenum ve jejunumdaki enteroendokrin hücrelerden kolesistokininin (CCK) salınır. Kolesistokininin vagal mukozal afferentlerde rol aynar. CCK, gastrik boşalmayı geciktirir. CCK infuzyonu İBS hastalarında alışılageldik karın ağrılarını tetiklemektedir, bu da CCK'nin pronosiseptif etkisi olduğu teorisini desteklemektedir. İBS hastalarında CCK'e karşı artmış bir kolon yanıtı görülmektedir (54, 86). CCK-A reseptör antagonisti olan loksiglumid'in İBS hastalarında semptomları azalttığı gösterilmiştir (87).

## **h. Karın şişkinliği ve distansiyonunda sindirim kanalı sensorimotor fonksiyon bozukluğu**

İBS hastalarında karında şişkinlik hissi sık görülen ve rahatsız edici bir şikayet olup, yaşam kalitesini karın ağrısından daha çok bozmaktadır (88, 89). Bazı hastalar şişkinliği, karın içinde basınç ve dolgunluk hissi olarak tanımlarken, bazıları da karında gerginlik hissi olarak tanımlamaktadır. Özellikle kadın hastalar normalde giydikleri kıyafetlerin, şişkinlik döneminde dar geldiğinden şikayet ederler. Şişkinlik İBS-D ve İBS-K hastalarının ikisinde de görülür. Jejunal gaz perfuzyonu çalışmalarında İBS hastalarında patolojik gaz birikiminin, semptomların gelişmesi ve bel çevresindeki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (90). Radyoaktif işaretli ksenon sintigrafi ile gaz birikiminin lokalizasyonunu tespit etmek amacıyla fonksiyonel şişkinliği olan hastalarla yapılan çalışmalarda, gaz transitinin ince bağırsakta gecikmeye uğradığı saptanmıştır. Buna göre İBS hastalarında, ileumda olmayan, ama jejunumda olan gaz perfuzyonun gaz retansiyonuna neden olduğu ve duodenal lipid perfuzyonunun selektif olarak ince bağırsaktaki gaz transitini yavaşlattığı belirtilmektedir (91, 92). Rektumdan retrograd uygulanan gaz perfüzyonu çalışmasında, İBS hastalarında proksimal kolondaki gaz klirensinde bozulma saptanması, kolondaki motor defektlerin de bu duruma katkıda bulunduğunu göstermektedir (93).

Distansiyonu olan İBS hastalarının anal basınçlarında artış gösterilmiş ve rektal balon ekspulsiyon zamanında uzama olduğu saptanmıştır. Bu durum gaz belirtilerinin oluşmasında, anorektal çıkış fonksiyon bozukluğunun da rolü olduğunu düşündürmektedir (94).

İBS'de görülen şişkinlik ve distansiyonun oluşmasında katkıda bulunduğu düşünülen diğer bir faktör de, diyafragma ve abdominal somatik kas sisteminin anormal aktivitesidir. Şişkinlik ve distansiyonu olan hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan bir çalışmada, bu kişilerin diyafragmalarının kontrol grubuna göre fazla aşağıda olduğu saptanmıştır. Rektal gaz perfüzyonu ile yapılan bir çalışmada, internal ve eksternal oblik kaslarının kasılmasında farklılık gösterilmiş ve bu durum,

İBS’de görülen fonksiyonel şişkinlik şikayetlerindeki artış ile ilişkilendirilmiştir (95). Ancak elektromyelografik (EMG) çalışmalarda İBS hastalarıyla, kontrol grubu arasında bir fark saptanmaması, abdominal kas sisteminin, şişkinlik ve distansiyondaki rolü üzerindeki düşünceleri zayıflatmıştır (3, 96, 97).

### **2.1.2.3. Santral sinir sistemi ve enterik sinir sistemi iletişimde anormallik**

Gastrointestinal sistem fonksiyonunu; santral sinir sistemi, enterik sinir sistemi ile, periferik, duysal, otonomik sinirlerin birlikte çalışmaları sonucu gerçekleştirmektedir. Bu sistemler arasındaki bağlantıya, beyin bağırsak aksı adı verilmektedir. İBS’de, hastaların bağırsak ve beyin arasında iletişim anormalliklerinin bulunduğu görüşü son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda önem kazanmaktadır.

Sindirim kanalı lümenindeki uyarılar, visseral afferent yollar (enterik, spinal, vagal) ile santral sinir sistemine ulaştırılır (98). Sindirim kanalından gelişen fizyolojik ve patolojik afferent uyarılar, enterik sinir sistemi, spinal kord ve pontomedüller nükleus ve limbik bölgelerde ortaya çıkar (99). Gastrointestinal sistemin yoğun intrinsik duysal innervasyonu intestinal duvar veya lümeninde olan değişikliklere verilen lokal sekretuar ve motor yanıtı kontrol eder ve bu arada SSS ile olan bağlantılarıyla beyine lokal değişiklikleri iletebilir (100). İntrinsik primer afferent motor nöronlar, refleks yolların kontrolü, motilite kontrolü, kan akışı kontrolü, sekresyon gibi birçok görevi yerine getirir ve pek çok uyarı (ısı, lümendeki kimyasal değişiklikler, mukozada oluşan mekanik stimülasyon gibi) iletirler (101-103).

Algı hücreleri benzer uyarılara çeşitli zamanlarda farklı yanıtlar verebilirler. Visseral afferentlerin değişebilen algılama özelliklerine “plastisite” adı verilir (104). Pek çok uyarı algıyı etkileyebilir. Visseral hipersensitivite de bu sayede oluşup fonksiyonel hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayabilir. Visseral

hipersensitivitede suçlanan pek çok mekanizma söz konusudur. Gastrointestinal sistem afferentlerinin sensitizasyonu bunlardan birisidir. Enfeksiyonlar, enflamasyon gibi faktörler ve gıdalar algının değişmesine yol açabilir (105, 106).

Gönderilen uyarıların beyinde algılanım farklılıklarının da visseral hipersensitivitede rol oynadığı düşünülmektedir (107). Bu farklılık gelen duyuşal sinyalin artmış algısına bağılı olabileceğı gibi, ağırı inhibisyonunun azalmasına da bağılı olabilir. Beyin limbik sistem ile fonksiyonel hastalıklar arasında ilişki olduğunu düşündüren pek çok özellik mevcuttur. Anksiyete ve psikososyal stresin fonksiyonel hastalıkların semptomlarını artırıcı rolü ve santral etkili ilaçların bazı olgularda fonksiyonel hastalıklarda faydalı olması bunlar arasında sayılabilir (107).

Visseral distansiyon ile oluşun hipersentivite İBS'de pek çok kez gösterilmiştir. Görüntüleme çalışmalarında İBS'li hastalarda kontrollere göre artmış talamik aktivasyon gözlenmiştir. Kontrollerde ağırlı uyanlara anterior singulat korteks'te (ACC) yanıt varken İBS'li hastalarda bu aktivasyonun anterior singulat korteksin yanısıra prefrontal kortekste de (PFC) olduğu gözlenmiştir (108). Başka bir çalışmada İBS'li olgularda kontrollere oranla anterior singulat kortekste daha fazla aktivasyon olduğu izlenmiştir (109).

Visseral hipersensitivitenin kesin nedeni ve mekanizması bilinmemektedir. Hastalarla kontrollerin jejunal distansiyon ve primer afferentlerin elektriksel uyarılmaya verdikleri yanıt karşılaştırıldığında mekanoreseptörler düzeyinde anormallik olduğu görülmüştür. Yine ekstrinsik periferik yollar düzeyindeki anormallikler de hipersensitiviteye yol açabilir. İBS'li olgularda splanknik lumbar afferentlerde sensitizasyon olduğu gözlenmiştir (110). Sonuçta mural enflamasyon, nöromuskular bozukluklar ve santral değışiklikler visseral hipersensitivitenin nedeni olabilir (111). Daha önce normal olarak algılanan veya hiç algılanmayan bir uyan herhangi bir tetikleyici sebeple (enflamasyon, gıdalar, psikolojik stres gibi) sıkıntı verir şekilde algılanabilir. Bu algının herhangi bir aşamasında gelişmiş sensitizasyon sonucu da olabilir. Yine İBS'li olgularda intestinal gaz dinamiklerinin değıştiğı, bu

olguların gaza karşı toleransında belirgin azalma olduğu ve gaz retansiyonunun olduğu gösterilmiştir (112).

Yapılan prelinik ve klinik çalışmalar sonucu, santral “corticotropin-releasing factor” (CRF)-CRF1 reseptör sinyal sisteminin, kolonun stresle uyarılan bazı akut ve kronik visseral hiperaljezi formlarına aracılık ettiği gösterilmiştir (113, 114).

#### **2.1.2.4. Psikiyatrik rahatsızlıklar ile İBS birlikteliği**

Psikiyatrik rahatsızlıklarla İBS arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. İBS hastalarında majör depresif bozukluk (MDB), panik bozukluk ve anksiyete bozukluklarının sıklığının arttığı bildirilmektedir. Ayrıca, MDB tanısı almış olan hastalarda da İBS ek tanısının sıkça görüldüğü saptanmıştır (117). İBS ve depresyonun sıklıkla birlikte görüldüğüne ilişkin epidemiyolojik kanıtlara karşın aradaki ilişkinin doğası tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. İBS ile psikiyatrik rahatsızlıkların sıkça birlikte görülmesi sempatik etkinlikteki artış ile açıklanmaya çalışılmıştır (113, 115, 116).

MDB seyrinde bağırsak alışkanlığında değişiklik olduğu ve İBS'nin de sıkça görüldüğü bilinmektedir. Bir çalışmada MDB tanısı alan hastaların %30'unda İBS ölçütlerinin karşılandığı; buna karşılık psikiyatrik açıdan sağlıklı kontrol grubunda İBS oranının %11'de kaldığı bildirilmiştir (118).

Emosyonel motor sistem, organizmanın homeostazına yönelik tehdit algılandığında devreye giren somatik, otonomik, anti-nosiseptif ve endokrin yanıtları düzenleyen bir dizi paralel yolaktan oluşmaktadır. Bu yolakta norepinefrin ve serotonin (5-HT) kadar kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) de rol oynamaktadır. İBS gibi fonksiyonel gastrointestinal rahatsızlıklar ile panik bozukluk gibi psikiyatrik rahatsızlıklarda viseral afferent yolağın yüksek duyarlılığı veya viseral afferent girdinin santralde amplifikasyonu sonucu bazı viseral uyarıların artmış şekilde algılandığından söz edilmektedir (119). Kolondaki distansiyon deneysel olarak

artırıldığı takdirde “locus ceruleusun” (LC) ateşleme hızı ve bunun sonucunda sempatik deşarj ile santral sinir sisteminin uyarılması artmaktadır (120). Bu durumda santral sinir sisteminin artmış uyarılması gastrointestinal rahatsızlık ve motilite artışı şeklinde gözlenebilirken, gastrointestinal rahatsızlık (kramp ve ağrı) da LC’ a ulaşan girdiler aracılığı ile santral sinir sistemini uyarabilmektedir (116).

Anksiyete; sempatik aktivitede artmaya, nörotransmitterlerin salınımına, intestinal duvarda reseptör duyarlılığında artışa ve bunlardan etkilenen motilite cevabı ile de semptomların açığa çıkmasına neden olmaktadır. Bu regülasyonda substans P, opiyoid enkefalinler, CGRP, nitrik oksit(NO), kolesistokinin, 5-HT, CRF gibi birçok nörotransmitter görev alır.

İBS patofizyolojisinde rol oynayan viseral hipersensitiviteden kısmen de olsa somatostatin, nörokininler (substans P, nörokinin A ve nörokinin B) ve CRF’nin sorumlu olduğu öne sürülmektedir (121). Somatostatin ve nörokininler ile reseptörlerinin, hem gastrointestinal kanal hem de viseral ağrı iletimi ve değerlendirmesinden sorumlu alanlarda (medulla spinalisin dorsal boynuzu, beyin sapı ve limbik sistem) bulunması dikkatleri bu mediatörler üzerine çekmiştir.

Kontrol grubuyla kıyaslandığında İBS hastalarında, majör depresyon, somatizasyon bozukluğu, generalize anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, nevrotik kişilik, postravmatik stres bozukluğu, fobiler, hipokondriyaz, saldırganlık, bastırılmış öfke gibi psikiyatrik durumlar daha sık görülmektedir (121-123). Yapılan çalışmalar sonucu İBS’nin psikolojik stres ile güçlü bir bağlantısı olduğu gösterilmiş ve stresli olaylarla karşılaşıldığında İBS semptomlarında alevlenme görüldüğü belirtilmektedir. Bir çalışmada stres atağını takiben 1-2 hafta sonra semptomlarda artışın görüldüğü bildirilmiştir (124). İBS hastalarında, geceleri sık sık uyanma, sabah dinlenememiş halde uyanma gibi uyku bozuklukları sık görülmektedir. Uykunun “rapid eye movement” (REM) fazına geçişte gecikme, uykunun evre 3 ve 4 fazında uzama ve psikolojik stres döneminde REM fazında kısalma yapılan polisomnografik çalışmalarda saptanmıştır (125). Yapılan araştırmalarda İBS



hastalarında topluma göre geçmişte fiziksel ve cinsel istismara uğramış olma sıklığında artış olduğu belirtilmektedir (126).

### 2.1.2.5. Postenfeksiyöz İBS

İBS'nin akut gastroenterit enfeksiyonu sonrası gelişebileceği gösterilmiş ve postenfeksiyöz İBS (PE-İBS) olarak isimlendirilmiştir. Bakteriyel, viral veya paraziter akut gastroenterit epizotları sonrasında PE-İBS vakaları bildirilmiştir. Akut gastroenterit ateş, kusma, akut diyare, pozitif gayta kültürünün 2 veya daha fazlasının olması olarak tanımlanır. Bunun sonrasında Roma Kriterlerine göre belirlenen İBS gelişmesi PE-İBS olarak adlandırılır. PE-İBS'de diyare predominant form daha yaygın olarak görülmektedir (127). Tipik olarak akut enfeksiyonun semptomlarından kusma ve ateş düzelerken abdominal rahatsızlık, şişkinlik ve diyare yakınmaları devam eder. İBS hastalarının %6-17'sinin semptomların enfeksiyon sonrasında başladığı düşünülmektedir. Akut bakteriyel enfeksiyonlardan sonra %4-32 oranında İBS geliştiği bildirilmiştir (128). İngiltere'de yapılan bir çalışmada postenfeksiyöz İBS prevalansı, birinci basamakta %17, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise üçüncü basamakta prevalans %6 olarak bulunmuştur (129).

*Kampylobacter*, *Salmonella*, *Escherichia coli* ve *Şigella*'ya bağlı enfeksiyonlar sonrasında PE-İBS vakaları bildirilmiştir (80, 130, 131). Yapılan bir çalışmada enfeksiyon sonrasında İBS gelişme oranı %10 olarak saptanmıştır. Enfeksiyon sonrası İBS gelişme riskinde 6 kat artış olduğu görülmüştür (132). Başka bir çalışmada ise, bakteriyel gastroenterit sonrası İBS gelişme oranı %18 olarak bildirmiştir (133). Yapılan bir çalışmada viral gastroenterit salgını sonrası %23,6 oranında İBS geliştiği gösterilmiştir (134). *Giyardia lamblia* enfeksiyonu sonrası %6,5-10, *Trişinella* enfeksiyonu sonrasında %13,9 oranında İBS geliştiği gösterilmiştir (135-137).

Postenfeksiyöz İBS gelişmesi için risk faktörleri; genç yaşta olmak, kadın cinsiyet, enfeksiyon esnasında karında krampların, kilo kaybının, kanlı ve uzamış

diyarenin olmasıdır (138). Ayrıca PE-İBS gastroenterit tablosu 3 haftadan uzun sürelerde 1 haftadan kısa sürelerle göre 11 kat fazla görülmüştür (139).

Daha önce geçirilmiş enterik enfeksiyonlar sonrası oluşan mast hücre aktivasyonu bağırsak hipersensivitesinde rol oynamaktadır. İlk olarak, enflamatuvar bağırsak hastalığı olup remisyonda olan hastalarda İBS benzeri semptomlar gelişmesi, ikincil olarak enfeksiyöz gastroenteritin akut epizodu sonrasında İBS semptomlarının gelişmesi, üçüncül olarak da İBS'li hastaların kolonik, intestinal mukozasında ve jejunum muskularis eksternasında, duodenumda mast hücreleri, T lenfositler ve makrofajlar gibi enflamatuvar hücrelerin sayıca artmış olarak bulunması bu hipotezi desteklemektedir (140). Başlangıçta enflamatuvar yanıtta CD3 lenfositler, CD8 intraepitelyel lenfositler ve kalprotektin pozitif makrofajlar artmaktadır. Çoğu hastada bu değişiklikler hızla azalarak normale döner. Persistan semptomları olan hastaların bir kısmında ise bu normale dönüş görülmemektedir (128). Sitokin profilleri postenfeksiyöz İBS'de enflamasyonun rol oynadığı fikrini desteklemektedir. Postenfeksiyöz İBS gelişen hastalarda proenflamatuvar sitokin İL-1'in ekspresyonunun arttığı ve bunun enfeksiyon sonrasında da sürdüğü gösterilmiştir. Artmış İL-1 düzeyi akut enfeksiyöz enterit sonrasında görülen enflamatuvar cevabın yetersiz baskılanması fikrini desteklemektedir (80, 130).

Artmış enflamatuvar hücreler ve sitokinler ince bağırsak permeabilitesini arttırabilir. PE-İBS'de artmış intestinal permeabilite gösterilmiştir (128, 141). Artmış intestinal permeabilite bakteriyel veya diğer luminal ajanların nöromusküler bölgeye maruziyetini artırabilir. Bu da visseral sensitivitede değişime ve enterik dismotiliteye neden olabilir (142). PE-İBS'nin patogeneğinde geçici enfeksiyöz gastroenterit, artmış mukozal permeabiliteyle birlikte hafif derecede sürekli enflamatuvar cevaba (T hücreler, mast hücreleri) ve enterokromafin hücre hiperplazisine yol açar. Enflamatuvar hücreler, mediatörler (örn, histamin, proteaz ve sitokinler), enterokromafin hücreler ise serotonin salıverir. Bu mediatörler ile serotonin enterik sinir sisitemini ve düz kas aktivitesini etkileyerek intestinal motor disfonksiyona neden olur. Bu mediatörler afferent uyarı olarak algılanarak visseral sensitiviteyi artırır (143).

### **2.1.2.6. Otonom sinir sistemi aktivitesinde anormallik**

Otonom sinir sistemi aktivitesinde bozulma İBS'de gösterilmiş olup bu durum İBS'nin değişik alttiplerinin görülmesiyle ilişkilendirilmektedir. Genel olarak İBS-D'de artmış bir sempatik adrenerjik aktivite görülürken, İBS-K'da ise vagal parasempatik fonksiyonlarda bozulma görülmektedir (144, 145).

### **2.1.2.7. İBS'de genetik faktörlerin rolü**

İBS aile bireyleri arasında sık görülür. İBS hastalarının birinci dereceden akrabalarında İBS'nin görülme sıklığı normal popülasyona göre yaklaşık iki kat artmıştır (146). Ancak bu çalışmalar genetik ve çevresel faktörlerin ayırımını tam olarak yapamamaktadır. Monozigot ve dizigot ikizlerle yapılan bir çalışmada, monozigotlarda İBS oranı %17 dizigotlarda ise %8 olarak bulunmuştur. Ancak, bu çalışmada dizigot ikizlerin annelerinde görülen İBS oranı, dizigotun eşikizinde görülme oranından yüksek çıkmıştır. Bu durum, sosyal öğrenmenin, genetik faktörlerle eşit ya da daha fazla önemi olduğunu göstermektedir (147). İkiz çalışmaları, çevresel etkilerin genetik etkilerden daha önemli olduğunu göstermiştir.

Serotonin transporter 5-HTT,  $\alpha$  adrenerjik reseptör, İL-10 ve tümör nekroz faktör  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) gen polimorfizimleri İBS'nin bazı formlarıyla ilişkilendirilmiştir (148,149). 5-HTT gen polimorfizmi varlığında, 5-HT 3 antagonisti olan alosetrona karşı kolonik transit zamanında belirgin yavaşlama olduğu gösterilmiştir (150).

### **2.1.2.8. Bakteriyel aşırı çoğalma ve İBS**

İBS semptomlarında bakteriyel aşırı çoğalmanın rolü tartışmalı bir konudur. Bakteriyel aşırı çoğalma ile İBS'nin semptomları benzerdir (151, 152). Yapılan bir çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında İBS hastalarında laktüloz nefes testinde anormallik saptanmış ve bağırsak bakterilerinin eradikasyonu ile, bazı hastalarda özellikle şişkinlik ve distansiyon gibi semptomlarda düzelmenin görülmüş

olması sonucunda İBS semptomlarının oluşmasında, bağırsak bakterilerinin oluşturduğu gazın cinsiyle ilişkilendirilmesi düşüncesini ortaya çıkarmıştır (153).

### **2.1.2.9. Gıda alerjisi ve İBS**

Birçok İBS hastası öğünlerden sonra semptomlarda artış olduğundan yakındığından, İBS semptomlarının alınan gıdaya karşı bir tolerans bozukluğundan kaynaklanıyor olabileceği görüşü yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Yemek yedikten sonra artış gösteren belirtiler, kolonun motor aktivitesindeki artmayla veya hipersensitiviteyle açıklanabilir (154). Birçok araştırma sonucunda diyetle süt, yumurta ve buğday alımının, semptomlarda artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (155, 156). Bazı çalışmalarda, farklı yiyeceklere karşı gelişen IgG ve IgE antikorlarını ve bu yiyeceklerin diyetten uzaklaştırılmasıyla semptomlarda düzelme ile olan ilişki araştırılmıştır (157-159).

## **2.1. 3. Semptomlar**

### **2.1. 3.1. Gastrointestinal semptomlar**

İBS'nin ana semptomu, bağırsak alışkanlığında değişiklik ile beraber görülen kronik veya tekrarlayıcı karın ağrısı veya karında rahatsızlık hissidir. Ağrı genellikle alt abdomende lokalizedir. Ağrı klasik olarak kramp ve zonklama tarzındadır ve epizodlar şeklinde gelir. Nitelik, şiddet ve süre açısından değişkendir. Ağrı defekasyonla azalır ve dışkı sıklığı ve kıvamıyla ilişkilidir. Dışkılama sıklığında anormallik (haftada<3 veya günde>3), gayta şeklinde değişiklik (katı ve topak topak veya yumuşak ve şekilsiz), “urgency”, defekasyon sonrasında tam boşalamama hissi, mukus pasajı ve şişkinlik gibi belirtiler İBS hastalarında görülür.

Şişkinlik İBS'de sık görülen semptomlardandır. Abdominal distansiyon dışarıdan da görülebilir ve buna bağlı olarak hastalar kıyafetlerini genişletmek zorunda kalabilirler, hatta bazı kadınlar hamile gibi göründüklerinden şikayet ederler.








İBS'li hastaların %25-50'si dispepsi, göğüste yanma, bulantı ve kusmadan yakınıdır. Bu da tutulan bölgenin kolondan ziyade bütün bağırsaklar olduğunu gösterir. Gastroözefagiyal reflüye ait semptomlar ve dispepsi, İBS 'li hastaların üçte birinde görülmektedir. Bazı hastalar yutma güçlüğünden şikayet ederler, bu özellikle yemekler arasında boğazda kitle hissi (globus) şeklinde olur (114).

İBS'de semptomlar inceleğinde 3 alt tip görülmektedir (160);

1. Konstipasyon ağırlıklı İBS (İBS-K)
2. Diyare ağırlıklı İBS (İBS-D)
3. Değişken defekasyon paterni-karma (mikst) tip (İBS-M, konstipasyon ve diyarenin görüldüğü tip)

İBS-D, İBS-K ve İBS-M prevalans oranlarının yaklaşık %33'er olduğu bir hasta popülasyonunda, hastaların %75 inde alt tip değişmekte ve %29 unda 1 yıl içinde İBS-K ile İBS-D arasında dönüşüm olmaktadır (161). Diğer araştırmalarda hastaların yaklaşık %50 sinde İBS-M bildirilmiştir (162). İBS-M'li hastaların saatler veya günler süren aralıklarla hem katı hem de gevşek dışkılamaları olmaktadır. Bristol Dışkı Formu Skalası kullanılarak diyare ve konstipasyon da kendi içinde sınıflanır (Tablo 7) (163).

**Tablo 7.** Bristol Dışkı Form Skalası

TİP	DIŞKI ŞEKLİ	ŞEKİL TANIMLAMA
Tip 1		Fındık gibi ayrı ve sert kümeler
Tip 2		Sosis biçimli ancak topak topak
Tip 3		Sosis biçimli ancak yüzeyinde çatlaklar var
Tip 4		Sosis ya da yılan gibi, yumuşak ve düzgün yüzeyli
Tip 5		Sınırlar keskin yumuşak kabarcıklar (çıkışı kolay)
Tip 6		Kenarları parçalanmış yumuşak parçalar, lapa gibi
Tip 7		Sulu, katı parça yok, tamamen sıvı

### 2.1.3.2. Gastrointestinal sistem dışı semptomlar ve komorbid hastalıklar

İBS’de gastrointestinal sistem dışı semptomlar sıklıkla görülür. Başağrısı (%23-45), sırt ağrısı (%27-81), yorgunluk (%36-63), miyalji (%29-36), disparanoya (%9-42), mesanenin tam boşalamama hissi ve üriner semptomlar (%21-61), baş dönmesi (%11-27) görülebilmektedir. İBS ile görülen komorbid hastalıklar Tablo 8’de belirtilmiştir (164).

**Tablo 8.** İBS ve Komorbid durumlar

A	1. prevalansı (%)	2. prevalansı (%)
GÖRH	47	46.5
Fonksiyonel Dispepsi	28 - 47	28 - 57
Fibromiyalji	32 - 77	28 - 65
Kronik Yorgunluk Sendromu	35 - 92	14 ^
Kronik Pelvik Ağrı	29 - 79	35^
Temporaomandibüler Eklem Rahatsızlığı	64 ^	16^
İntersitisyel Sistit	30, 2 ^	-

^ sadece bir çalışmanın sonuçlarına göre alınmıştır (164).

GÖRH; gastroözofageal reflü hastalığı

1. A’da belirtilen hastalıklarda İBS prevalansı
2. İBS tanısı olan hastalarda A’da belirtilen hastalıkların prevalansı

### 2.1.4. Tanı

İBS tanısını koyduracak herhangi bir biyokimyasal belirteç bulunmadığından, tanı semptomlar değerlendirilerek konulur. Tanı var olan klinik bulguların belirlenmesi ve diğer organik hastalıkların dışlanmasına bağlıdır. Dikkatli bir hikaye ve fizik muayene tanı koymak için yeterlidir. İBS’de tanıyı kolaylaştırmak ve standardize etmek amacıyla, semptoma dayalı bir dizi kriterler geliştirilmiştir. Bunlar Manning, Roma I ve Roma II ve son olarak 2006 yılında yayınlanan Roma III kriterleridir. Bu kriterler Tablo 1, 2, 3 ve 4’te gösterilmiştir.

Roma III’te Roma II’den farklı olarak şu ana değişiklikler vardır:

1. Kriterleri karşılayacak semptomlar için bir sıklık basamağının belirlenmesi (örneğin son 3 ayda her ay için 3 ya da daha fazla günde)
2. Tanıdan önceki semptomların süresi (6 aydan daha uzun)
3. İBS'nin alt tiplerinin yeniden düzenlenmesi
4. Roma II kriterlerinde alt tipler dışkı sıklığı, dışkı şekli, dışkılama semptomları ile uzman görüşüne bağlanırken Roma III'te alt sınıflama yalnızca dışkı yoğunluğuna dayandırılarak yeniden düzenlenmiştir.

İBS tanısı almış 328 hastada yapılan bir çalışmada, Roma III kriterlerinin sensitivitesi 0,707 ve spesifitesi 0,878 olarak bulunmuştur (165). Her ne kadar alarm semptomları olanlar için yeni bir tanısal yaklaşım gerekse de, bu hastaların İBS tanısı dışında bırakılması önerilmemektedir. Ortalama olarak İBS hastalarında en az 1,65 alarm semptomu görülmektedir (166). Amerikan Gastroenteroloji Birliği, alarm semptomlarının yokluğu ve/veya pozitif görüntüleme çalışması olmaması durumunda ek tanısal testlerin gerekli olmadığını bildirmiştir. İBS tanısında semptomlarla ilişkili bütün hastalıkları dışlama şeklindeki eski görüş, gereksiz maliyet kaybı ve hasta rahatsızlığı nedeniyle terkedilmiştir. Dikkatli bir hikaye ve fizik muayene tanı koymak için yeterlidir. Hastada belli tipik semptomları tanıyarak, alarm belirtilerini kontrol ederek, fizik muayeneyle bireyselleştirilmiş tanısal testler kullanılmaktadır. Bu daha basit yaklaşım, çoğu hastada güvenilir bir tanı konulmasına ve kapsamlı testlerin özel durumlar için saklanması olanak sağlar. Semptomların ortaya çıkış süresi kısa olan, semptomların ortaya çıkışı ileri yaşlarda olan, organik gastrointestinal hastalıklar için aile hikayesi bulunan hastalarda, tam kan sayımı ve gizli kan taraması önerilmektedir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum biyokimyası ve semptom tipine, coğrafi bölgeye ve diyare baskınlığı gibi ilgili klinik özelliklere göre parazitler için dışkı incelemesi yapılmalıdır. Eğer 50 yaşın üzerinde ise ayrıca fleksible sigmoidoskopi, kontrastlı kolon grafisi veya kolonoskopi ile görüntüleme önerilmektedir (167). Bazı uzmanlar laktoz malabsorpsiyonu ve tiroid fonksiyon bozukluğunu dışlamak amacıyla Hidrojen nefes testi ve tiroid fonksiyon testini de önermektedir (168). Alarm özelliklerinin bulunmaması durumunda, Roma Kriterlerine dayalı İBS tanısı için daha fazla ileri tetkike gerek yoktur (169).

İBS tanısını desteklemeyen ve dikkate alınması gereken alarm semptomları şunlardır (166).

- Hastalığın 50 yaşından sonra başlaması
- İstemsiz kilo kaybı
- Ailede gastrointestinal malignansi öyküsü olması
- Şiddetli ve süregelen büyük hacimli diyare varlığı
- Ateş, üşüme-titreme, yakın tarihte endemik bölgelere seyahat öyküsü
- Noktürnal semptomlar
- Hematokezya
- Fizik muayene ile ilişkili bulguların varlığı (artrit, cilt lezyonları, lenfadenopati, abdominal kitle)

### **2.1.5. Tedavi**

İBS tanısı konulduktan sonra doğru bir tedavi programı belirlenmelidir. İBS tipik olarak kronik bir hastalık olduğundan tedavinin amacı hastanın güveninin kazanılması, hastalık konusunda eğitimi ve semptomların iyileştirilmesine dayanır. Bu en iyi şekilde gerçekçi hedefler ve beklentiler ortaya konarak geliştirilecek iyi bir hasta-hekim ilişkisi ile mümkündür. İyi bir hasta-hekim ilişkisinin unsurları; yargısal olmayan hasta-hekim görüşmeleri, dikkatli ve maliyet-etkin bir değerlendirme, hastanın hastalığını anlaması, hasta eğitimi ve hastanın tedavi seçeneklerine katılımını sağlamak olarak sıralanabilir (170, 171).

#### **a. Diyet**

Birçok hasta belli yiyeceklere karşı değişken semptom yanıtı olduğunu belirtmektedir. Hastaların çoğu diyetle semptomların tamamını kontrol edemese de, uygun bir diyet, yiyeceklerin tetikleyebileceği belirtilerin azalmasına yardımcı olabilir. Yüksek oranda yağ içeren yiyecekler, çiğ sebze ve meyveler ve kafein içeren içecekler semptomları tetikleyebileceğinden diyetten uzaklaştırılmalıdır. Lahana, fasulye, bakliyat, mercimek gibi gıdalar kolonda fermente olarak gaz miktarını



artırdıklarından, yenmemeleri faydalı olabilir. Süt ürünlerinden kaçınmak, laktoz intoleransı olmayan hastalarda da fayda sağlayabilmektedir (172). İBS’li hastalara diyetteki lif oranını, özellikle de kepekli tahıl ürünlerinin miktarını artırmaları önerilse de, literatürde bu yaklaşımı destekleyecek yeterli veri bulunmamaktadır. Bir çalışmada, tahıl lifinin %55 vakada semptomları kötüleştirdiği, %11 vakada da semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir (173). Suda çözünebilir ve düşük oranda fermente olma özelliği olan “psyllium” ve “ispaghula” liflerinin diyetinde bulunmasının daha avantajlı olduğu belirtilmektedir. Kepekli diyetindeki lif miktarının artırılması dışkıının hacmini artırır, kıvamını yumuşatır ve geçişini kolaylaştırarak konstipasyonu azaltır. Genellikle başlangıçta görülen şişkinlik ve gaz şikayetlerini azaltmak için, lif içeriği yavaş yavaş artırılmalıdır. “Psyllium” lifleri gibi hacim artırıcı ajanlar, günlük 5 gram gibi düşük dozlarda başlanmalı, toplam 15-20 gram doza kadar 1 ya da 2 haftada bir yavaş yavaş artırılmalı ve günde 2 ya da 3 seferde verilmelidir.

## **b. Antidiyareal ajanlar**

Opiyoid analogları olan loperamid ve difenoksilat atropin enterik sinir sisteminde presinaptik reseptörleri uyararak, peristaltizmi ve gastrointestinal sekresyonu azaltırlar. Loperamid İBS-D hastalarında diyareyi azaltırlar ancak abdominal ağrıya faydalı olmamaktadır (174). Konfüzyon ve antikolinergik yan etkileri olmadığından loperamid, difenoksilat atropine tercih edilmektedir.

## **c. Laksatifler**

Osmotik laksatifler İBS-K ve kronik konstipasyon tedavisinde sıklıkla kullanılırlar. Etkinliklerini gösteren randomize kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen İBS-K’da semptomların azaltılmasında yararlı olabilirler. Polietilen glikol veya magnezyum içerikli olanlar güvenli olup iyi tolere edilirler. Polietilen glikol dozu, hasta tarafından dışkı kıvamı ve sıklığına göre kolayca titre edilebilir. Laktüloz ve sorbitol dışkılama sıklığını artırır. Ancak İBS hastalarında şişkinlik ve karın krampları gibi yan etkilere neden olabilirler. “Senna, cascara, bisacodyl” gibi

stimülan laksatifler dirençli kabızlıkta kullanılabilir ve sıklıkla kramplara ve taşiflaksi ile bağımlılığa neden olabilirler. Bir çalışmada polietilen glikolün laktuloza göre daha az şişkinlik yaptığı ve etkinlik açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir (175).

#### **d. Antispazmotikler**

Bu ilaçlar etkilerini, ince bağırsak düz kaslarını direkt etkileyerek (ör; mebeverin, pinaverin) ve antikolinergik veya antimuskarinik özellikleriyle (ör; disiklomin, hiyozin) gösterirler. Randomize kontrollü çalışmalarda, plaseboyla kıyaslandığında genel iyileşmede %56'ya karşı %38, karın ağrısının iyileşmesinde ise %53'e karşı %41 ile üstünlüğü gösterilmiştir (176).

Hiyosin gibi selektif olmayan antikolinergik ajanların kullanımı görme bozukluğu, ağız kuruluğu, taşikardi gibi yan etkilere neden olur. Gastrointestinal kanal düz kasına karşı daha büyük bir selektiviteye sahip olan disiklomin, simetropium bromid, propantelin bromid gibi ilaçlarda ise daha az yan etki görülür. Pinaverium bromür gibi gastrointestinal kanala selektif kalsiyum kanal blokerlerinin, İBS'deki karın ağrısının tedavisinde yararlı oldukları gösterilmiştir. Bu ilaçlar gastrointestinal kanal düz kasını gevşetirler ve kalın bağırsaktan su absorpsiyonunu uyararak İBS-D'li hastalarda dışkı kıvamını düzeltirler (177). Opiyoid antagonisti olan trimebutinin, kabızlık çeken hastalarda motiliteyi artırır, İBS-D hastalarında ise motilite hızını azaltır (178, 179).

#### **e. Serotonerjik reseptör agonist ve antagonistleri**

Serotonin (5-HT), 5-HT<sub>3</sub> ve 5-HT<sub>4</sub> reseptörleri üzerinden etki ederek, gastrointestinal motilitenin kontrolü, visseral duyu ve sekresyon fonksiyonlarında rol oynamaktadır (180,181). İBS hastalarında konstipasyon varlığında plazma 5-HT konsantrasyonunda düşüklük, diyarede ise 5-HT plazma konsantrasyonlarında artma olduğu gösterilmiştir (56, 182, 183).

### **e.1. 5-HT4 reseptör agonistleri**

Tegaserod 5-HT4 reseptörünün selektif parsiyel agonisti olup, sindirim kanalının transitinde uyarıcı etkiye sahiptir. Visseral duyu üzerine de etkili olduğu belirtilmektedir (184, 185). 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerine yüksek affinite ile bağlanırsa da diğer serotonin reseptör alt tipleri ya da muskarinik, adrenerjik, dopaminerjik, histaminerjik veya opiyat reseptörleri üzerine aktivitesi ihmal edilebilecek kadar düşüktür. Tegaserod 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerinde serotonin aktivitesinin beşte birine sahiptir. Parsiyel agonist olması nedeniyle 5-HT<sub>4</sub> reseptörlerinin dengeli modülasyonunu sağlar ve böylece bağırsak fonksiyonlarını düzeltir (186, 187). Tegaserod, kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP), substans P ve vasoaktif intestinal polipeptit salıverilmesi sonucunda peristaltizmi tetikler (188), gastrointestinal kanalda motiliteyi artırır ve tegaserod kalın bağırsakta klor ve su sekresyonunu uyararak dışkı içeriğinin yumuşamasını sağlar (189). Yapılan birçok çalışma sonucunda tegaserodun İBS-K hastalarının semptomlarını düzeltmede etkili olduğu gösterilmiştir (190).

### **e.2. 5-HT3 reseptör antagonistleri**

Alosetron 5-HT3 reseptör antagonisti olup, İBS-D'de yalnızca kadınlarda kullanım ile kısıtlanmış olup, konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen hastalarda kullanılmaktadır. Kadınlarda karın ağrısı veya rahatsızlığı, “urgency” ve dışkılama sıklığında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (191). Bu kısıtlama, iskemik kolit ve ciddi konstipasyon gibi yan etkileri nedeniyle getirilmiştir. Bu yan etkiler iskemik kolit için yılda 1,1/1000, kabızlık için yılda 0,66/1000'dir (192). Bir çalışmada plaseboyla kıyaslandığında alosetron kullananlarda, iskemik kolit oranının arttığı (%0,15 vs 0%), ancak konstipasyonun oranında değişiklik olmadığı saptanmıştır (193).

### **e.3. Gelişmeye yönelik 5-HT ilaçları**

İBS-D'de kullanılan bir diğer 5-HT<sub>3</sub> antagonisti cilansetron'un plasebo ile karşılaştırıldığında hem kadın hem de erkeklerde abdominal ağrı ve rahatsızlık hissini iyileştirme oranları yüksek bulunmuştur (194, 195). 5-HT<sub>4</sub> reseptör agonist/5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti karma etkisini gösteren renzapride İBS-K hastalarında kolon transit zamanını hızlandırdığı gösterilmiştir (196).

### **f. Antidepresanlar**

Trisiklik antidepresanlar antikolinergik ve selektif olmayan serotonin reuptake inhibitörü özelliğine sahip ilaçlardır. İBS'de kullanımı antidepresan mekanizmalardan bağımsız olup, antikolinergik etkilerine ve santral sinir sistemindeki ağrı düzenlemesi ile ilgili mekanizmalara bağlıdır. Trisiklik antidepresanlar analjezik etkisi nedeniyle İBS'de düşük dozlarda kullanılır. Antidepresanların İBS'de; depresyon ve anksiyetenin İBS'li hastalardaki prevalansının yüksek olması ve bu ilaçların somatik ağrı üzerinde psikiyatrik etkilerinden bağımsız faydalarının olması nedeniyle kullanılmaktadır (197).

Desipramin ile yapılan bir çalışmada, 12 haftalık kullanımda plaseboyla karşılaştırıldığında özellikle İBS-D hastalarında semptomları azaltmada anlamlı derecede etkinliği gösterilmiştir (%73 vs %49) (198). Hastaların birçoğu yan etkileri nedeniyle ilaç alımını bırakmaktadır. Antidepresanların en sık görülen yan etkileri; ağız kuruluğu, kabızlık, yorgunluk ve uyku halidir. Yan etkilerini minimize etmek için 10 mg gibi düşük bir dozda başlanmalı ve semptomlara göre doz artışı yapılarak 75 mg dozuna kadar verilebilir. Eğer hastada uyku bozukluğu mevcutsa amitriptilin antihistaminik etkisi nedeniyle sedasyon sağlayacağından tercih edilmelidir. Desipramin ve nortriptylinin ise sedatif etkileri daha azdır. İBS-K'da antidepresan kullanılacaksa antikolinergik etkisiyle kabızlık yapıcı etkisi daha az olan desipramin tercih edilmelidir.

Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) ile yapılan plasebo kontrollü çalışma sayısının azlığına rağmen, İBS hastalarında kullanımları yaygındır. Yapılan çalışmalarda SSRI'ların yaşam kalitesi, semptom sıklığı, karın ağrısı ve duygudurum gibi parametrelerde olumlu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Paroksetin ile yapılan bir çalışmada İBS semptomlu hastaların yaşam kalitesini iyi yönde etkilediği saptanmıştır (199). Fluoksetinle yapılan bir çalışmada İBS-K'da plaseboyla karşılaştırıldığında abdominal rahatsızlık ve şişkinlik semptomlarında azalma olduğu gösterilmiştir (200). Antidepresanların ağrı semptomunu azaltma açısından SSRI'lara göre üstün olduğunu gösteren daha çok veri olduğu halde bu ilaçlar SSRI'lara göre daha az tolere edilirler ve bu konuda daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

### **g. Dışkı hacmini artırıcı ajanlar**

Doğal ve sentetik lifler gibi dışkı hacmini artırıcı ajanlar İBS-K hastalarının, dışkılama sıklığını artırmaları ve kolon transit zamanını kısaltmaları açısından değerlendirilmiştir. 2004 yılında yapılan bir meta analizde çözünür liflerin ("psyllium, ispaghula, kalsiyum polycarbophil") İBS semptomlarını düzelmesinde anlamlı bir sonuç verirken, çözünür olmayan liflerin ise semptomlarda kötüleşme yaptığı belirtilmiştir (201). 2005 yılında yapılan başka bir meta analiz sonucu ise; hacim artırıcı ajanlar plaseboyla karşılaştırıldığında İBS semptomlarının tedavisinde yararlılığı gösterilememiş olup bu ajanların enterik bakteriler tarafından metabolize edilmesi sonucu oluşan gazın şişkinlik ve karında rahatsızlık şikayetlerinde artış olduğu belirtilmiştir (202).

### **h. Psikoterapi**

İBS hastalarında depresyon ve anksiyete bozukluklarının sıklığının arttığı bilinmektedir. Ayrıca, depresyon tanısı almış olan hastalarda da İBS ek tanısının sıkça görüldüğü saptanmıştır (117). İBS hastalarında, gevşeme ve stres yönetimi, kognitif-davranışsal tedavi, hipnoz ve psikodinamik veya kişisel psikoterapi gibi tedavi metodlarının olumlu sonuçlar verdiği belirtilmektedir. Birçok çalışma psikolojik tedaviler ile stres, anksiyete ve depresyonu azaltmanın İBS ile ilişkili karın

ağrısı ve rahatsızlık hissi semptomlarına yararlı olduğu gösterilmiş olup, tedavi amacıyla kullanımını desteklemektedir (203).

## **2.2. Fibromiyalji Sendromu**

Fibromiyalji Sendromu (FMS); yorgunluk, uyku bozuklukları, kognitif disfonksiyon ve depresif episodlar gibi birçok semptomları içeren ve kas-iskelet sisteminde yaygın ağrıyla karakterize bir hastalıktır (204). FMS'li hastalarda, kronik yorgunluk sendromu, irritabl bağırsak sendromu, irritabl mesane sendromu veya intersitisyel sistit ve temporomandibüler bozukluk gibi rahatsızlıklardan bir veya birkaçı görülebilmektedir (14, 15).

Gowers (205), kas-iskelet hassasiyetinin enflamasyona bağlı olduğunu savunarak kas ağrıları için ilk kez fibrozit terimini kullanmıştır. Hastalığın sıklıkla depresif kadınlarda ve askerlerde görülmesinden dolayı 20. yüzyılın ortalarında psikojenik romatizma terimi gündeme gelmiştir. Hench (206), 1976 yılında sendromun ana kliniğini oluşturan kas ağrısını gözönüne alarak "fibromiyalji" terimini ortaya atmıştır. 1981 yılında Yunus ve arkadaşları (207) da biyopsilerde gerçek bir enflamasyon saptanmaması nedeni ile fibrozit teriminin yerine fibromiyaljinin kullanılmasını önermişlerdir. Daha sonra 1990 yılında ACR tarafından fibromiyalji için sınıflandırma kriterleri yayınlanmış ve bu kriterler genel kabul göerek yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (208). Klinik pratikte tanı koyma zorluğu nedeniyle, 2010 yılında ACR tarafından 1990 ACR tanı kriterlerinin yerini almayan fakat birinci basamak sağlık hekimi ve hassas nokta muayenesini bilmeyen klinisyenlere alternatif metod olabilecek, hassas noktaların olmadığı ve semptom şiddet skalasını içeren yeni sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır (209).

### 2.2.1. Fibromiyalji sendromunda tanımlama ve sınıflandırma

1990 ACR tanı kriterlerine göre FMS tanısı için en az üç aydır, vücudun dört kadranında (aksiyel iskelet de dahil) yaygın ağrı bulunması ve fizik muayenede 18 hassas noktadan 11'inde palpasyonla ağrı saptanması gerekmektedir. Tanıda %88,4 duyarlılık ve %81,1 özgüllüğü olmasına rağmen son yıllarda ACR kriterlerinin tanıdaki yeterliliği ve kullanılabilirliği tartışılmaktadır (220). Genel olarak bu sınıflandırma kriterlerinin epidemiyolojik araştırmalarda, hasta gruplarının toplanmasında yeterli olabileceği, fakat günlük pratikte, atipik ağrıları olan hastalarda ve tedavi düzenlenmesinde yetersiz olduğu düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar fibromiyalji sendromlu hastalarda tüm vücutta artmış bir hassasiyetin olduğunu ve hassas nokta kavramının tartışılması gerektiğini ileri sürmüştür. Bazı otörler ise tanı için 11 hassas nokta sayısının önemli olmadığını, eşlik eden klinik bulguların varlığında 8-9 hassas nokta sayısının yeterli olabileceğini bildirmişlerdir (210-213).

FMS temelde primer ve sekonder olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Primer FMS'de ağrıyı açıklayabilecek kesin bir organik faktör bulunmazken, kollajen veya enflamatuvar romatolojik süreçler gibi altta yatan başka bir hastalık varlığında sekonder FMS tanımlaması kullanılmaktadır (214-216). Thieme ve arkadaşları (217) primer fibromiyalji sendromunu 3 alt gruba ayırmışlardır. Birinci gruptaki hastalar disfonksiyonel olarak adlandırılmış ve anksiyetenin temel problem olduğu bildirilmiştir. İkinci grup psikiyatrik problemlerin eşlik ettiği fibromiyaljili hastaları kapsamakta, üçüncü gruptaki hastalarda ise psikiyatrik problem saptanmamaktadır. Giesecke ve arkadaşları (218) da benzer şekilde üç ana alt grup bildirmişlerdir. Birinci gruptaki hastalarda hassas noktalarda belirgin olarak artmış hassasiyet vardır, fakat psikiyatrik bozukluk saptanmamıştır. İkinci gruptaki hastalarda orta derecede hassasiyet artışı ve hafif psikiyatrik değişiklikler gözlenmiş, üçüncü gruptaki hastalarda ise depresif ve kognitif değişikliklerin belirgin olduğu psikiyatrik bozukluklar saptanmıştır. Müller ve arkadaşları (228) ise primer fibromiyaljiyi dört alt gruba ayırmış ve tedavinin bu gruplara göre belirlenmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir.

**Tablo 9.** Müller ve arkadaşlarının FMS sınıflandırması

<b>Grup 1</b>	<b>Ağrıya karşı artmış duyarlılıkla karakterize (psikolojik bozukluk yok)</b>
Grup 2	Fibromiyalji ve kronik ağrıya bağlı depresyon birlikteliği
<b>Grup 3</b>	<b>Fibromiyalji ve depresyon birlikteliği</b>
Grup 4	Somatizasyon bozukluğuna bağlı fibromiyalji

## 2.2.2. Epidemiyoloji

Dünyada genel olarak prevalansı benzer orandadır. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (9/1). Yapılan çalışmalar sonucunda FMS'nin tüm dünyada görülme prevalansının %0,5-5,8 arasında olduğu saptanmıştır (219-221). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, FMS prevalansı 20-64 yaş arası kadınlarda %3,6 ve 20-29 yaş arasında %0,9 olarak saptanmıştır (11). Prevalans yaşla birlikte artmakta ve 60-79 yaşları arasında en yüksek düzeye (>%7) ulaşmaktadır (8). Wolfe ve arkadaşları (222), genel polikliniklere başvuran hastaların %5-6'sının, romatoloji polikliniklerine başvuranların ise %10-20'sinin FMS'li hastalardan oluştuğunu belirtmişlerdir.

### 2.2.2.1. Fibromiyaljide risk faktörleri

Kadın cinsiyet fibromiyaljide önemli risk faktörlerinden olup, erkek cinsiyetle kıyaslandığında yaklaşık 7 katlık bir risk artışı vardır (223). Bir diğer risk faktörü ise aile öyküsüdür. Yapılan bir çalışmada FMS'li hastaların birinci derece akrabalarının FMS'ye yakalanma olasılığının romatoid artrit (RA)'li hastalarinkinden sekiz kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (15). Yapılan çalışmalarda özellikle aksiyel iskelete yönelik olan fiziksel travmalar, cerrahi müdahaleler, trafik kazaları ve enfeksiyonlar (*Borrelia Burgdorferi*, *Parvovirus*, *Koksakivirüs*, *Epstein-Barr Virus-EBV*, *Hepatit C Virüs-HCV*, *Hepatit B Virüs-HBV*, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü-HIV, İnsan T Hücre Lenfotrofik Virüs Tip 1-*HTLV-1*) sonrasında FMS



görülme sıklığında artış saptanmıştır. Travmatik çocukluk dönemi, psikolojik veya fiziksel şiddet, cinsel istismar, boşanma, aşırı aktif ve mükemmeliyetçi yaşam tarzı gibi akut veya kronik emosyonel stres faktörlerinin de görülme sıklığını artırdığı bildirilmektedir (224-226).

Fibromiyalji sendromu ile sigara içimi arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada sigara içen ve içmeyen fibromiyaljili hastalar kıyaslanmış ve sigara içenlerde ağrı başta olmak üzere semptomların daha ağır olduğu saptanmıştır. Fibromiyalji hastalarında beden kitle indeksinin (BKİ) artması ile duyarlı nokta sayısında artış ve yorgunlukta artış saptanmıştır (227, 228).

### **2.2.2.2. Etyopatogenez**

FMS'nin etyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte yapılan çalışmalar sonucunda genetik ve çevresel faktörlerin etyopatogenezde rol aldığını göstermektedir. Genetik olarak yatkın bireylerde çeşitli çevresel faktörlerin FMS gelişimini tetiklediği düşünülmektedir (229). FMS patogenezi santral ve periferik teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır.

#### **A. Santral teoriler**

1. Santral sinir sistemi fonksiyonel aktivite bozukluğu
2. Santral sensitizasyon-amplifikasyon
3. Uyku bozuklukları
4. Nöropeptid ve nöroendokrin bozukluklar

#### **B. Periferik teoriler**

1. Kas dokusu ve kas işlevlerinde bozukluk
2. Sempatik sinir sistemi aktivitesinde bozukluk
3. İmmünolojik disfonksiyon

### **A. Santral teoriler**

#### **1. Santral sinir sistemi fonksiyonel aktivite bozukluğu**

Beyin görüntüleme çalışmalarında FMS hastaları kontrol grubuyla kıyaslandığında FMS hastalarının ağrıya yanıtında farklılıklar saptanmıştır. Yapılan

bir çalışmada fonksiyonel MRI görüntülemesinde FMS ve kontrol grubuna periferik ağrı uyararı verildiğinde her iki grupta beyin pek çok alanına kan akışının olduğu ancak FMS hastalarında daha düşük eşiklerde bu durumun görüldüğü saptanmıştır. Fonksiyonel MRI görüntülemeleri sonucu fibromiyalji hastalarında hem periferik ağrı uyararı varlığında hem de uyararı yokluğunda beyin ağrı ile ilişkili bölgelerinde aktivite artışı saptanmıştır (241). FMS hastalarının beyin PET görüntülemelerinde ağrılı uyarının yokluğunda talamusun bazal metabolik aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiş, bu durum başlangıçtaki ağrı sinyalinin işlenmesinde anormallik olduğu görüşünü ortaya çıkarmıştır (242). PET yöntemi ile bölgesel serebral glukoz metabolizmasının incelendiği bir çalışmada ise hastaların bölgesel serebral kan akımları ile glukoz metabolizmaları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (243).

## **2. Santral sensitizasyon-amplifikasyon**

Kronik ağrı yolları üzerinde yapılan çalışmalar fibromiyalji hastalığında santral sensitizasyonun etiyolojide önemli rolü olduğunu göstermektedir. Genetik, uyku bozukluğu, travma, endokrin disfonksiyon, artmış sempatik aktivite, viral enfeksiyon, çevresel faktörler ve psikososyal streslerin farklı mekanizmalarla santral sensitizasyona neden olabileceği bildirilmektedir. Fibromiyalji hastalarında da ağrıdaki temel mekanizma hiperaljezi ve allodinidir. Fibromiyaljide sadece ağrıya karşı değil, sıcak, soğuk, kutanöz ve intramüsküler elektrik gibi farklı birçok duysal stimülasyona karşı aşırı hassasiyet olduğu belirtilmektedir (223, 224, 244, 245.). Nositseptörler deri ve deri altı dokularda bulunan serbest sinir uçlarıdır. Uyarılar afferent nosiseptif lifler boyunca spinal korda iletilirler. Bu lifler iki türdür; hızlı iletken ince myelinli A-delta lifler ve yavaş iletken myelinsiz C liflerdir. Ağrılı uyarı sonrası duysal uyarılar santral sinir sistemine ulaşarak dorsal boynuz reseptif alanında değişikliklere neden olur. Santral sinir sistemi değişiklikleri reseptif alan genişliğinde artışla birlikte gelen uyarıya verilen cevabın şiddet ve süresinde artışa, ağrı eşiğinin düşmesine neden olur. Böylece normalde ağrısız bir uyarı nosiseptif enformasyon getirerek ağrı şeklinde de algılanabilir. Transmisyonun supraspinal seviyelere (talamus, anterior singulat korteks, insular korteks ve somatosensoriyel korteks) kadar olan postsinaptik cevabı birçok nörotransmitter modüle etmekte olup

bu nörotransmitterlerden olan glutamat, N-metil d aspartat (NMDA) reseptör blokajı yaparak plastisiteye neden olur. Santral sensitizasyonunda çeşitli nörotransmitterler (substance P, glutamat, “calsitonin gene related peptid” (CGRP), gamaamino-butirik-asit ve nörokininler) rol oynamaktadır. Normal istirahat membran potansiyelinde NMDA reseptör iyon kanalı magnezyum ile bloke durumdadır. NMDA reseptörünün uyarılmasıyla magnezyum blokajı ortadan kalkar ve kalsiyum hücre içine girmeye başlar, sonuçta hücre eksitabilitesi artar. Eğer periferden gelen sinyaller kronikleşirse glutamat fazla miktarda aralığa boşaltılmakta ve sinyal gelişi kesilse bile postsinaptik sinir ucu spontan aktivite göstererek santrale ağrı sinyalleri göndermeye devam etmektedir. Bu olaya “wind-up” fenomeni (temporal sumasyon) denmektedir. “Wind-up” fenomeni eşit yoğunluktaki ardışık uyarılar sonrasında sağlıklı bireylerde de görülebilir ancak FMS’li hastalarda daha yoğun ve abartılı şekilde görüldüğü belirtilmektedir (246-249).

### **3. Uyku bozuklukları**

FMS hastaları sıklıkla rahatlatmayan ve dinlendirmeyen uykudan yakınmaktadırlar. FMS’li hastaların EEG’lerinde uyku sırasında anormal paternlerin olduğu ilk defa Moldofsky ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (250). Bu anormal patern alfa EEG non rapid eye movement (non-REM) anomalisi olarak isimlendirilir ve rölatif olarak hızlı alfa dalgalarının daha yavaş olan delta dalgaları üzerine süperpoze olması ile karakterizedir. Aynı araştırmacılar daha sonra yaptıkları çalışmalarda uyku bozukluğu oluşturulan sağlıklı bireylerde de aynı EEG bulgusunu göstermişler ve bu kişilerde artmış hassasiyet olduğunu ileri sürmüşlerdir (251). Ancak, bu EEG bulgularının FMS’ye spesifik olmadığını ve depresyon ve diğer kronik ağrı sendromlarında da ortaya çıkabileceğini bildiren çalışmalar çoğunluktadır (252). FMS’li hastaların büyük bir kısmı uyuyamamaktan, sık sık uyanmaktan veya dinlendirmeyen uykudan şikayet ederler. FMS’li hastalarda özellikle dinlendirici uykunun olmayışı artmış ağrı ve yorgunluk şiddeti ile ilişki göstermektedir. FMS’li hastalarda uyanma sıklığı ve indeksinde artış saptanmış ve bu bozukluk apne veya hipopne şeklindeki respiratuvar anomali ile bağlantılı bulunmuştur (253). Uyku bozukluğunun birebir FMS semptomlarının ekspresyonunda rol oynadığı

düşünülmekle birlikte uyku bozukluğu anksiyete, depresyon veya gece ağrısı gibi FMS semptomlarına sekonder olarak da gelişebilmektedir (254).

#### **4. Nöropeptid ve nöroendokrin bozukluklar**

Yapılan birçok çalışma sonucunda hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aksın fonksiyon bozukluğu ile karakterize nöroendokrin bozuklukların FMS patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. FMS'li hastalarda HPA aksını araştıran çalışmalarda diürenal paternde düzleşme ile birlikte yüksek kortizol düzeyleri bulunmuş ve bu yüksek kortizol düzeylerinin deksametazon uygulaması ile baskılanmadığı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, FMS'li hastalarda 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük iken, akşam toplanan total ve serbest kortizol düzeylerinin ise FMS'li hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, kortikotrop salgılayıcı hormon (CRH) stimülasyonuna kortizol cevabının FMS'li hastalarda kontrol grubuna oranla azaldığı gösterilmiş, bazal üriner ve akşam plazma serbest kortizol düzeylerindeki farklılığın bozulmuş HPA aks fonksiyonunu, CRH'ya düşük kortizol yanıtının ise adrenal cevap azlığını gösterdiği belirtilmiştir (255). Türkiye'de yapılan bir çalışmada; FMS'li hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük kortizol düzeyleri bulunmuştur. Yine bu çalışmalar sonucunda kortizol seviyelerindeki düşüklüğün depresyon düzeyi yüksek olan hastalarda daha fazla görüldüğü, yorgunluk ve uyku bozukluğu olanlarda ise anlamlı derecede düşük olduğu ve kortizol düzeyi ile hassas nokta sayısı arasında negatif bir ilişki bulunduğu belirtilmiştir (256).

Bir çalışmada FMS'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla dolaşımdaki somatomedin C seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Kronik olarak düşük somatomedin C düzeylerine bağlı olarak büyüme hormonu (BH) salınımı persistan olarak bozulmakta ve bunun sonucu olarak da HPA aks cevabı bozulmakta veya adrenal cevap yetersizliği gelişmektedir. BH salınımındaki azalma aynı zamanda hastalarda kas mikrotravmasına ve/veya mikrotravmanın normal süreçte iyileşmesinin bozulmasına yol açabilir (257).

FMS'li hastalarda serotonin ve prekürsörü olan triptofan mekanizmalarında da anormallik saptanmıştır. Kontrol grubuyla kıyaslandığında serum serotonin

düzeyleri azalmış, trombositlerde serotonin reuptake reseptörlerinin sayısı artmıştır. Ağrı şiddeti ve subjektif sabah ağrısı ile serum triptofan düzeyi arasında ters korelasyon olduğu saptanmıştır (258, 259). FMS'li hastalarda düşük serum serotonin düzeyleri ile birlikte serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asitin (5-HIAA) beyin omurilik sıvısında sağlıklı kontrollere oranla düşük olduğu saptanmıştır. FMS'li hastaların beyin omurilik sıvısında substans P düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir (260). Serotonin, derin uyku ve ağrı algılanmasından sorumlu bir kimyasal mediatördür ve sensoriyel uyarılarla substans P düzeyindeki değişimleri düzenler. Substans P ağrıya özgül olmayıp, davranışsal aktivasyonla ilgilidir ve immünolojik fonksiyonları düzenler. Bu nedenle plazma serotonin ve BOS'da 5-HIAA düzeylerinin düşük olması bu hastalarda görülen uyku bozukluğuna katkıda bulunabilir (261). Bununla birlikte BOS'da yüksek substans P düzeyleri ile FMS'li hastalardaki ağrı algılanması veya ağrı eşliği seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bu nedenle nöroendokrin anomalilerin bu hastalardaki anormal ağrı algılanmasından tek başına sorumlu olmadığı düşünülmektedir. Bir başka çalışmada FMS'li hastalarda plazma melatonin gece düzeyleri kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Melatonin seviyelerinin artmış oluşu stres nedenli hipotalamik bozukluklara artmış duyarlılığın bir göstergesi olabilir (262). FMS prevalansının kadınlarda daha fazla olması etyopatogeneze seks hormonlarının rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda, luteal fazda FMS'li kadın hastalarda testosteron düzeylerinin yükseldiği fakat progesteron ve östrojen düzeylerinde anlamlı fark olmadığı, östrojen ile substans-P ve serotonin arasında bir ilişkinin olduğu ve bu nörotransmitterlerin östrojen tarafından modüle edildiği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, menstrüel siklus boyunca hormonal değişiklikler ve ağrı hassasiyeti ölçülmüş ve her iki grupta da menstrüel döngünün normal olduğu saptanarak kadın prevalansının FMS'de yüksek olmasının seks hormonlarının anormal düzeylerine bağlanamayacağı sonucuna varılmıştır (263).

## **B. Periferik Teoriler**

### **1. Kas Dokusu ve Kas İşlev Bozuklukları**

Yapılan kas biyopsileri sonucunda FMS hastalarında herhangi bir enflamasyon ve miyopati bulgusuna rastlanmamış olup, lokal anoksi bulguları saptanmıştır. Atrofik anguler düzensizlik ve fibriler ve filamentöz düzensizlik gibi nonspesifik bulgular saptanmıştır. Mitokondrilerde düzensiz krista paterni ve lipofüksin inklüzyonları saptanması hücresel hasarı gösterse de, kas hipoksiyle birlikte metabolik bozukluklarda da bu bulgular görülebilmektedir. Elektron mikroskopisinde ise en dikkat çekici lezyonlar, Z bant ve mitokondrilerde yapısal anormallikler ile nükleer delesyonlardır (264, 265). Kasta bir sorunun varlığı kabul edilmekle birlikte bu durum günümüze kadar histolojik ve EMG çalışmaları ile açıklanamamaktadır. Kas dokusundaki anormalliklerin, ağırlı FMS semptomları üzerine etkisine dair çelişkili yayınlar mevcut olup bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

### **2. Sempatik sinir sistemi aktivitesinde bozukluk**

FMS'de otonom sinir sisteminin etkilendiğini düşündüren çeşitli bulgular vardır. Bu hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında çeşitli otonomik fonksiyon testlerinin belirgin olarak bozulduğu tespit edilmiştir. Çalışmalarda egzersiz, hipoglisemi, tilt ve soğuk basınç testleri ile oluşturulan stres sonrasında vazokonstrüksiyon ve ortostatik hipotansiyon gibi otonomik disfonksiyon bulguları gözlenmiştir. Tilt testinde, kan basıncı ve kalp hızı değişkenliği ile sempatovagal dengenin araştırıldığı bir çalışmada fibromiyalji sendromlu hastalarda anormal yanıtlar saptanarak bu sendromun gelişiminde otonom sinir sistemi disfonksiyonunun da rol oynayabileceği düşünülmüştür (266, 267). FMS'de görülen otonomik disfonksiyon bu hastalığın multisistem bulgularını teorik olarak açıklayabilir. Nokturnal sempatik hiperaktivite, bu hastalarda karakteristik uyku bölünmesine neden olabilir. Yorgunluk, strese sempatik cevapta bozulmayla açıklanabilir. Adrenerjik aktivite artışı anksiyete, sıkka semptomları, Raynaud

benzeri fenomen ve irritabl bağırsak sendromuna neden olabilir. FMS'nin asıl bulgusu olan yaygın ağrı da sempatik disfonksiyonla açıklanabilir. Sempatik sinir sistemi bozukluğunun kronik ağrı ve allodiniye yol açabileceği bilinmektedir (268).

### **3. İmmünolojik disfonksiyon**

Son yıllarda yapılan çalışmalar sitokinlerin FMS patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. FMS'li hastaların yaklaşık %50'si şikayetlerinin grip benzeri ateşli bir hastalıktan sonra ani olarak başladığını ifade etmektedirler. Ayrıca *Koksakivirüs*, *Parvovirüs* ve *HIV* enfeksiyonlarından sonra da FMS vakaları bildirilmiştir (269-271). FMS'de enfeksiyonun immün veya enflamatuvar bir süreci tetikleyebileceği veya enfeksiyonların davranışları engelleyici, inaktivite ve stresi tetikleyici bir mekanizma olduğu bildirilmiştir (272). İL-1 beta, İL-6, İL-8 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin doğrudan santral ve periferik nöropatik ağrının oluşumuna katkıda buldukları gösterilmiştir (273, 274). İL-1; prolaktin, GH ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını artırıp, tirotropin salınımını azaltarak yorgunluk, ateş, aşırı uyku haline neden olurken, TNF- $\alpha$  allodiniye, İL-6 ise yorgunluk, bilişsel disfonksiyon, depresyon ve ağrıya yol açmaktadır (275). Türkiye'de Gür ve arkadaşlarının (276) yaptıkları bir çalışmada FMS'li hastaların serumlarında İL-2r ve İL-8 düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmış olup, İL-8 düzeyleri ile ağrı şiddeti arasında ilişki bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise sol kaudat nükleus kan akımı ile serum İL-2r düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

### **C. Genetik faktörler**

FMS'de genetik araştırmalarla ilgili yapılan iki çalışmada otozomal dominant kalımlı geçiş olduğu belirtilmiştir (230, 231). Bu çalışmalardan birinde kadın cinsiyetin baskın olduğu ve hastalığın bir latent döneminin olduğu ve palpasyonla bu kişilerin kas katılığında anormallik olduğu ileri sürülmektedir. Eğer böyle latent bir

evrenin olduğu kabul edilirse bu çalışmada hasta kişilerin çocuklarında %70 oranında FMS ile etkilenim olmakta ve bu durum otozomal dominantta görülen %50 kalıtmıli geçişten daha yüksek bir oran olduğundan abartılı tanıdan bahsedilmektedir (230).

Buskilla ve arkadaşlarının (232) yaptığı bir çalışmada, FMS tanısı olan 20 anneden olan 58 çocuk incelenmiş ve bunlardan 16'sında %28 FMS tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada, FMS tanısı olan 30 kadın ve bunların 117 yakın akrabası (anne, baba, kardeş, çocuk) araştırılmış, ve bu grupta FMS prevalansı %26 olarak saptanmıştır (233).

Çalışmalarda FMS ile insan lökosit antiğeni (HLA) arasında da bir ilişki saptanmıştır. Bir çalışmada, FMS'li hastaların %67'sinde DR4 mutasyonu saptanmıştır (234). Başka bir çalışmada ise HLA-B58, -DR8, ve -DR5 ile ilişkilendirilmiştir (235). Bir başka çalışmada, serotonin transportunu düzenleyen gen analiz edilmiş ve FMS'li hastalarda kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı oranda S/S genotipi saptanmıştır (%31 vs %16) (236). İsrail'de yapılan bir çalışmada, FMS tanısı olan iki etnik gruptan 99 kişi incelenmiş FMS ile serotonin transportunu sağlayan genin promoter bölgesinin (5-HTTLPR) polimorfizminin ilişkisi saptanmıştır (237). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise, Türk toplumunda serotonin polimorfizmi ile FMS arasında bir ilişki bulunamamıştır (238). Başka bir çalışmada ise, FMS'li hastalarda ağrı modülasyonunu sağlayan ve katekolamin metabolizmasını rol oynayan katekol-O-metiltransferaz (COMT)'da Val 158Met polimorfizmi gösterilmiştir (239). Ayrıca, yakın tarihte yapılan başka bir çalışmada dopaminerjik sistemler çalışılmış ve D4 reseptör geninin ekzon III bölgesindeki allellerde polimorfizm saptanmıştır (240).

### **2.2.2.3. Klinik**

Fibromiyalji sendromunda klinik tabloyu oluşturan bulgu ve belirtiler çok çeşitlidir. FMS'de kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, bitkinlik,



sabahları yorgun uyanma, dinlenememe, sabah tutukluğu, yumuşak dokularda subjektif şişkinlik hissi, parestezi, tremor, aşırı terleme, soğuk ekstremiteler, globus hissi, baş ağrısı, temporamandibüler eklem ağrısı, dismenore, premenstrüel sendrom, iritabl kolon sendromu, dizüri, fonksiyonel solunum sistemi semptomları, fonksiyonel kardiyak semptomlar, semptomların hava şartları ile değişmesi, semptomların stres ve anksiyete ile artması, anksiyete, Raynaud fenomeni, sıkka semptomları şeklinde çok farklı semptomlar görülmektedir (277, 278). “National Data Bank for Rheumatic Diseases” 2006’da 2784 FMS hastası üzerinde yapılan çalışmada semptomların görülme yüzdeleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 10.** FMS hastalarında semptomların görülme sıklığı

No	SEMPTOM	%	No	SEMPTOM	%
1	Uyku bozukluğu	89,1	21	Üst karın bölgesinde ağrı	40,3
2	Bitkinlik veya yorgunluk	88,6	22	Sinirlilik	39,7
3	Kas ağrısı	85,2	23	Bulantı	37,7
4	Kas güçsüzlüğü	70,2	24	Diyare	33,6
5	parestezi	67,6	25	Nefes darlığı	32,3
6	Kognitif problemler	66,3	26	İşitme problemleri	29,8
7	Baş ağrısı	64,7	27	Saçlarda dökülme	23,6
8	Ağız kuruluğu	53,3	28	Oral ülserler	22,4
9	İnsomnia	51,8	29	“Wheezing”	21,4
10	Kolay morarma	49,1	30	İştahta azalma	21,1
11	Kuru göz	47,5	31	Raynaud fenomeni	20,1
12	Depresyon	47,5	32	Göğüs ağrısı	19,2
13	Bulanık görme	47	33	Rash/döküntü	17,1
14	İrritabl bağırsak sendromu	46,3	34	Güneşe duyarlılık	16,7
15	Göğüste yanma	44,4	35	Tat bozukluğu	14,4
16	Kaşıntı	44,3	36	Ateş	13,4
17	Baş dönmesi, sersemlik hissi	42,1	37	Kurdeşen/döküntü	9,3
18	Kabızlık	41,9	38	Kusma	9,1
19	Karında ağrı ve kramplar	41,5	39	Kasılma	1,7
20	Kulak çınlaması	41,4			

Hastalığın en önemli bulgusu kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısıdır. Ağrı vücudun sol veya sağ yarısında, alt ekstremitte veya üst ekstremitede hissedilebilmektedir. Ağrı hissi 3 aydan daha uzun süredir devam edip, ağrının en çok hissedildiği bölgeler; boyun, bel, alt ekstremitte, sırt, dirsek, göğsün ön tarafı ve çenedir. Ağrı geniş bir alandadır ve hasta sınırlarını net olarak çizemez (16, 279). Hastalar ağrılarını yanıcı, batıcı, kemirici veya sızlayıcı gibi farklı biçimlerde ifade

etmektedirler (280). Yumuşak dokularda objektif olarak tespit edilemeyen şişlik hissi, kol ve bacaklarda daha fazla olmak üzere yaygın uyuşma ve karıncalanma da ağrıya eşlik edebilmektedir. Hastaların %40'ında ağrıya bacak krampları eşlik etmektedir. Hastaların yaklaşık %50-55'inde gerilim tipi baş ağrısı ve daha seyrek olarak migren görülmektedir (281). Ayrıca boğaz ağrısı, karın ağrısı ve pelvik ağrı hastalarda sıklıkla görülmektedir. Aşırı fiziksel aktivite, yumuşak doku yaralanmaları, uykusuzluk, mental stres gibi olaylar ve soğuk ile nemli havalar ağrı şikayetinde artmaya neden olmaktadır.

### **a. Yorgunluk**

FMS'li hastalarda en sık rastlanan semptomlar arasındadır. Genellikle gün boyu sürer. Hastalar tipik olarak daima yorgun olduklarını ifade ederler. Hastaların fiziksel aktivitesini etkiler, günlük işlerini yaparken güçsüzlük ve halsizlik tanımlarlar. Hastalar kas güçsüzlüğünden yakınmakla birlikte muayenede objektif kas gücü kaybı saptanmamaktadır (281, 282).

### **b. Tutukluk**

Sabahları daha belirgin olup tüm gün sürebilmektedir. Yalnız ellerde değil tüm vücutta ve fonksiyonel kayıp yaratmamaktadır (283).

### **c. Uyku bozukluğu**

Yapılan çalışmalarda uyku bozukluğu %70-90 arasında değişmektedir. Hastalar genellikle uykuya dalmada güçlük, sık uyanma, sabahları erken ve yorgun uyanma, yataktan kalkma zorluğundan şikayet ederler (281, 284, 285). Bu durum hastaların sabahları dinlenmemiş olarak uyanmaları sonucunu doğurur.

### **d. Parestezik Şikayetler**

Alt ekstremiteden çok üst ekstremitede ve gövdede rastlanır, ancak segmental bir dağılım söz konusu değildir. Bazı hastalar tüm ekstremitelerinde parestezik şikayetlerden yakınabilirler (286).

### **e. Psikiyatrik ve Bilişsel Fonksiyon Bozuklukları**

FMS'de psikolojik sorunlar sık görülmektedir. Depresyon %20-80, anksiyete %13-63 oranında en sık görülen durumlardır. Kısa dönem hafızada bozulma, konsantrasyon, mantıksal analizler ve motivasyonda zorluk gibi bilişsel fonksiyonlarda bozulmalar da sıklıkla görülmektedir (281, 287, 288).

### **f. İrritabl Kolon Sendromu**

FMS'de hastalarda gastrointestinal problemler çok sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda FMS'li hastalarda İBS görülme sıklığı %32-77 arası değişen oranlarda bildirilmiştir (164).

### **g. Huzursuz Bacak Sendromu**

FMS'de %30 oranda görülür. Semptomlar daha çok uyku öncesinde baş gösterir, baldırda bazen kalça, uyluk ve ayakları da içerecek şekilde tüm alt ekstremitede ağrı ve halsizlik ile seyreden bir tablodur (16).

### **h. Diğer Klinik Bulgular**

FMS, Raynaud fenomeni, Sjögren sendromu, ankilozan spondilit, romatoid artrit, sistemik lupus eritematoz gibi konnektif doku hastalıkları ile birlikte görülebilir. FMS'de ayrıca mitral valv prolapsusu, temporomandibular eklem disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, vulvodini, vertigo, tinnitus, dismenore, tekrarlayan tendinit, plantar fasiyit, kostokondrit, bursit görülebilir (276, 279, 289).

#### **2.2.2.4. Fizik Muayene Bulguları**

FMS'nin en karakteristik bulgusu başparmakla uygulanan 4 kg/cm<sup>2</sup> basınçla kasta veya kas-tendon birleşim yerlerinde yumuşak doku hassasiyetinin varlığıdır. Hassas noktaların fibromiyalji için gerek duyarlılığı gerekse de özgüllüğü yüksek bulunmuştur. FMS hastalarında deri kıvrım hassasiyeti görülmektedir. Deri kıvrım hassasiyeti cilt ve cilt altı dokusunun sıkılması ile elde edilen hassasiyettir. Hassas

nokta ile sıkı korelasyon gösterir. Hassas nokta bölgelerinde palpasyonla muayeneden sonra eritem görülmesi kutanöz hiperemi olarak tanımlanmaktadır. FMS’de flushing, livedo retikularis ve ellerde kızarıklık gibi bulgular da görülebilmektedir (220, 290, 291).

### **2.2.2.5. Laboratuvar Bulguları**

FMS’de rutin laboratuvar testleri, serolojik testler, röntgen, bilgisayarlı tomografi (BT), MRG, sintigrafik yöntemler ve EMG incelemeleri normaldir. Temel değerlendirmede, minimal temel kan testleri veya gereğinde tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, kan biyokimyası ve tiroid hormonları incelenmelidir. Eşlik eden artrit, diskopati gibi bir durum yoksa, enflamatuvar omurga ağrısı şikayeti yoksa veya başka bir hastalık düşünülmüyorsa radyografik incelemeler, BT, MRG ve sintigrafik yöntemlere gerek yoktur. Enflamatuvar bir bağ dokusu kliniği yoksa romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikora (ANA) bakılmamalı ancak gözle görülür enflamasyon varlığında romatolojik hastalıklara spesifik parametrelere bakılmalıdır (280, 281, 288, 229).

### **2.2.2.6. Tanı**

FMS’ye spesifik laboratuvar bulgusu veya görüntüleme yöntemi olmadığından tanı ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve ACR tanı kriterleriyle koyulmaktadır. ACR 1990 yılında fibromiyalji klasifikasyon kriterlerini yayınlamıştır. Duyarlılığı %88,4 özgüllüğü %81,1’dir .

ACR’nin 1990’da yayınlanan çok merkezli çalışmasına dayanarak saptadığı FMS tanı kriterleri şunlardır (220) :

- 1- En az 3 aydır yaygın ağrıların olması (vücutun sol yanında, sağ yanında, belden yukarıda, belden aşağıda) aksiyel ağrı (boyun, göğsün ön duvarı, torakal omurga veya bel ağrısı şeklinde).
- 2- On sekiz duyarlı noktadan en az 11'inde hassasiyetin varlığı.

**Tablo 11.** FMS'de hassas noktalar

	<b>Bölgeler</b>	<b>Tanımlama</b>
1	Oksiput	Bilateral, suboksipital kas insersiyonlarında
<b>2</b>	<b>Alt servikal</b>	<b>Bilateral, C5-C7 intertransvers aralığın önünde</b>
3	Trapez	Bilateral, üst sınırın orta noktasında
<b>4</b>	<b>Supraspinatus</b>	<b>Bilateral, origolarda, spina skapula üzerinde, spina iç kenarına yakın</b>
5	İkinci kosta	Bilateral, ikinci kostokondral bileşkede, bileşkenin üst yüzeyinin hemen lateralinde
<b>6</b>	<b>Lateral epikondil</b>	<b>Bilateral, epikondillerin 2 cm. distalinde</b>
7	Gluteal	Bilateral, kasın ön kıvrımında kalça üst dış kadranında
<b>8</b>	<b>Büyük trokanter</b>	<b>Bilateral, trokanterik çıkıntının posteriorunda</b>
9	Diz	Bilateral, medial yağ yastıkçığında, eklem çizgisi proksimalinde

Klinik pratikte yoğunluk nedeniyle hassas nokta sayımının yapılamaması veya yanlış yapılması sonucu semptomlara dayalı tanı konulabilmesi, yorgunluk ve bilişsel bozukluk gibi hastalıkta görülen bulguların 1990 ACR tanı kriterleri içinde yer almaması, semptom şiddeti hafifleyen hastalarda hassas nokta sayısının azalmasına bağlı olarak tanı koyma zorluğu yaşanması gibi nedenlerden dolayı 2010 yılında ACR klinik pratikte alternatif metod olabilecek hassas noktaların olmadığı ve semptom şiddet (SS) skalasını içeren yeni kriterler yayınlamıştır (Tablo 12) (209).

**Tablo 12.** 2010 ACR tanı kriterlerine göre FMS tanısı konulabilmesi için aşağıdaki 3 kriter karşılanmalıdır.

1.	Yaygın ağrı indeksi (WPI) $\geq 7$ , semptom şiddet skala skoru (SS) $\geq 5$ veya WPI 3-6 SS $\geq 9$ olması
2.	Semptomların en az 3 aydır var olması
3.	Ağrıyı açıklayacak başka bir hastalığın olmaması

**ACR:** “American College of Rheumatology”, **FMS:** Fibromiyalji Sendromu, **WPI:** “Chronic Widespread Pain Index”, **SS:** “Symptom Severity”

ACR 2010 tanı kriterlerinde WPI; sağ ve sol omuz kuşağı, sağ ve sol üst kol, sağ ve sol alt kol, sağ ve sol kalça, sağ ve sol üst bacak, sağ ve sol alt bacak, sağ çene, sol çene, göğüs, karın, üst sırt, alt sırt ve boyun olarak tanımlanan 19 bölgede ağrıyan bölgelerin sayısına göre puan verilerek değerlendirilir. SS ise, kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, bitkinlik/yorgunluk, düşünme odaklanma veya hatırlama problemleri, baş dönmesi/sersemlik, parestezi, uyku problemleri, depresyon, başağrısı, kabızlık, üst karın bölgesinde ağrı, bulantı, kusma, irritabl bağırsak sendromu, karında ağrı veya kramp, göğüs ağrısı, bulanık görme, kuru göz, ağız kuruluğu, ateş, ishal, kaşıntı, ürtiker, döküntü (rash), güneşe duyarlılık, wheezing, nefes almada zorluk nefes darlığı, Raynaud fenomeni, kulakta çınlama, oral ülser, tat duyusunda bozukluk, iştahta azalma, işitme problemleri, saç dökülmesi, sık idrara çıkma, ağrılı idrar yapma, mesane spazmları, göğüste yanma hissi, kasılma nöbetleri, kolay morarma olarak tanımlanan semptomların varlığına göre değerlendirilir. Son 1 haftada yorgunluk/bitkinlik, dinlenememiş uyanma, kognitif belirtiler hiç yok ise 0, hafif şiddette ise 1, orta şiddette ise 2, ağır şiddette ise 3 puan ve somatik semptomların geneli dikkate alınarak, tanımlanan semptomlar hastada hiç yok ise 0, az sayıda varsa 1, orta sayıda varsa 2, çok sayıda varsa 3 puan verilir (Tablo 12) (209).

SS skala skoru a, b, c ve d nin toplamı olup, 0-12 arası değerlerdir.

Son 1 haftada ; 0 : Şikayet yok  
1: Hafif , ılımlı, az ve tekrarlayan şikayet  
2 : Orta düzeyde şikayet  
3: Ciddi, devamlı, yaygın, rahatsız eden ,huzursuz eden şikayet

a. Yorgunluk, bitkinlik

- b. Dinlenememiş uyanma
- c. Kognitif belirtiler (algılama, hatırlama, muhakeme)
- d. Somatik semptomların geneli dikkate alınarak, hastada var olan ; 0: Hiç semptom yok, 1: Az sayıda semptom var, 2: Orta sayıda semptom var, 3: Çok sayıda semptom var.

### **2.2.2.7. Ayırıcı Tanı**

Yaygın ağrı ve yorgunluk romatizmal ve romatizmal olmayan birçok hastalıkta görülen semptomlardır. Ayırıcı tanıda, miyofasiyal ağrı sendromu (MAS), kronik yorgunluk sendromu, psikojenik ağrı, depresyon, spondilartirit, romatoid artrit, sistemik lupus eritematoz, polimiyaljiya romatika, Sjögren sendromu, bağ dokusu hastalıkları, poliartiküler osteoartrit, polimiyozit, dermatomiyozit gibi romatizmal hastalıklar, psikojenik ağrı, metastatik maligniteler, hipotiroidi ve nöropatiler düşünülmelidir. Bu hastalıkların ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar incelemeleri oldukça faydalıdır (20, 38).

### **2.2.2.8. Tedavi**

Yaklaşım multidisipliner ve hastalıktan çok hastaya yönelik olmalıdır. Hasta eğitimi, bilişsel ve davranışsal tedavi, fizik tedavi ve hidroterapi uygulamaları, egzersiz, akupunktur ve ilaç tedavisi başlıca farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yöntemlerindedir.

## **A. Farmakolojik Tedavi**

Fibromiyalji sendromu tedavisinde kullanılan ilaçlar analjezikler SOAEİ'ler, kas gevşeticiler, antidepresanlar ve antiepileptiklerdir.

### **1. Analjezikler ve SOAEİ'ler**

Parasetamol gibi basit analjeziklerin veya SOAEİ'lerin tek başına etkili olduğunu gösteren yeterli veri yoktur (7). Parasetamol ve tramadol kombinasyonları, yapılan randomize kontrollü çalışmada etkili bulunmuştur. Parasetamol ve tramadol

kombinasyonları ile tedavide yan etkiler nedeniyle tedaviye devam edemememe oranı %19, plaseboda ise %12 olarak bildirilmiştir. En sık yan etkiler: bulantı, baş dönmesi, somnolans ve kabızlıktır (292, 293). SOAEİ'ler analjezik amaçlı başlanabilir ancak uzun dönemde FMS ile ilişkili semptomlara etkisizdir.

## 2. Antidepresanlar

Antidepresan ilaçlar, serotonin ve epinefrin gibi aminlerin geri alımını etkileyerek, endojen opioid artışını sağlayarak, santral olarak motor aktiviteyi düzenleyerek ve depresyonu düzelterek fibromiyaljide etki gösterirler. Nöroplastisitede değişiklikler yaparak, histamin, asetilkolin, glutamat gibi nörotransmitterleri etkileyerek, iyon kanallarını bloke ederek analjezik etki ederler. Antidepresan etkilerinden bağımsız olarak analjezik etkileri vardır (7, 292-294). Düşük doz amitriptilin (25 mg/gün) kullanımı ile 6 ve 8. haftalarda ağrı, uyku ve yorgunlukta anlamlı düzelme saptanırken, 12. haftada bu etki gözlenmemiştir (295). FMS tedavisindeki dozu 50 mg/günü geçmemelidir. Trisiklik bir ajan olan siklobenzaprine ilave olarak kas gerilimini de azaltır, serotonin, dopamin ve adrenalın sinaptik seviyesini artırır. Çift kör ve kontrollü olarak yapılan bir çalışmada antidepresan olan amitriptilin ve siklobenzaprinenin plasebo ile karşılaştırılmasında kısa dönemde her iki ilaç da plasebodan daha etkin bulunmuştur (296). Yapılan karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda ise semptom kontrolünde trisiklik antidepresanların SSRI'lardan daha etkili olduğu saptanmıştır (297). Sitalopramın plaseboya üstünlüğü saptanmamıştır (298). Fluoksetinin 10-80 mg/gün kullanımının ağrı, fonksiyonel durum, hassas nokta sayısında plaseboya üstün olduğu bulunmuştur (299). Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri olan duloksetin ve milnasipran FDA onayı almıştır ve FMS tedavisinde etkili oldukları gösterilmiştir. Duloksetinin analjezik etkisi antidepresan etkinliğinden bağımsızdır. 60-120 mg/gün duloksetinin plasebo ile karşılaştırıldığı çift-kör randomize kontrollü çalışmaların sonucunda duloksetin plaseboya üstün bulunmuştur (300). Milnasipranın 200 mg/gün kullanımı ağrı, yorgunluk, depresyon ve uykuda anlamlı düzelme sağlamaktadır (301).



### **3. Antiepileptikler**

Pregabalin, presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarının  $\alpha 2$ delta ligandına bağlanıp presinaptik transmitterlerin salınımını azaltarak etki gösterir. Yapılan çalışmalarda 300-450-600 mg/gün kullanımı ağrı, uyku ve fonksiyonel durumda iyileşme açısından plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (302-304) Gabapentin ise gama amino bütirik asit (GABA) agonistidir ve santral seviyede GABA konsantrasyonunu ve sentezini arttıran bir antiepileptik ilaçtır. Yapılan çalışmalarda 1200-2400 mg/gün kullanımı ağrı, uyku ve fonksiyonel kapasite açısından plaseboya üstünlüğü saptanmıştır (305).

### **4. Pramipeksol**

Huzursuz bacak sendromu ve parkinson hastalığı için geliştirilmiş bir dopamin agonistidir. Altmış FMS hastasının alındığı bir grupta 14 haftalık 4,5 mg/gün kullanımında ağrı, yorgunluk, fonksiyon ve global statusta plaseboya göre anlamlı iyileşme saptanmıştır. Yan etki olarak kilo kaybı, anksiyete, somnolans ve diare bildirilmiştir (306).

### **5. Büyüme homonu**

FMS hastalarında büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyleri düşük olarak saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada düşük IGF-1 seviyeli FMS tanısı olan kadın hastalarda günlük subkutan büyüme hormonu enjeksiyonları ile plaseboya göre FMS semptomlarında anlamlı iyileşme saptanmıştır (307). Bir başka randomize kontrollü çalışmada standart tedaviye subkutan BH eklenmiş ve sadece standart tedavi yapılanlara göre hassas nokta sayısında, ağrıda azalma ve fonksiyonel durumda düzelme saptanmıştır (308).

## **B. Nonfarmakolojik Tedaviler**

### **1. Hasta Eğitimi**

FMS'nin nasıl bir hastalık olduğu, belirtileri, tedavi seçenekleri anlatılmalıdır. Uyku kalitesinin ve bireyin tedaviye aktif katılımının önemi vurgulanmalıdır. Hasta eğitimi sırasında semptomlar açıklanmalı ve fibromiyaljinin destrüktif bir hastalık olmadığı vurgulanmalıdır. Hastaya semptomlarla baş etme becerisi kazandırma, başa çıkma davranışlarının geliştirilmesi amaçlanmalıdır. Anksiyete, depresyon, stres, mevsimsel değişiklikler, uyku bozukluğu, çalışma koşulları, kötü postür, travma gibi faktörlerin şikayetleri artırabileceği anlatılmalıdır.

### **2. Bilişsel davranışçı tedavi**

Bilişsel-davranışçı tedaviler (BDT), bireylerin günlük yaşamlarında üstesinden gelemedikleri güçlükler ve yaşam problemleri ile karşılaştıklarında onlara yardım etmek için öğrenme kuramlarını uygulayan davranışçı psikolojik danışma kuramından temel alınarak geliştirilmiş bir tedavi şeklidir. FMS tedavisinde bilişsel-davranışsal tedavi yöntemleri ile olumsuz düşüncelerin daha olumlu ve daha etkin hale çevrilmesi, hastanın deneyimlere verdiği reaksiyon ve başatme alışkanlıklarını onarma, sorun çözmeye yönelik düşüncelerin daha efektif hale getirilmesi, günlük yaşam aktivitelerinde kronik ağrı ile başatme yolları, günlük aktivitelerin artırılması, gevşeme teknikleri, uyku ve dinlenme, atakları önleme yöntemlerini öğretmeyi amaçlanmalıdır. Yapılan çalışmalarda bilişsel-davranışsal tedavinin FMS'li hastalarda ağrı şiddeti, ağrıyı kontrol edebilme yetisi, emosyonel distres ve fonksiyonel kapasite açısından etkili olduğu saptanmıştır (309, 310). BDT'nin etkinliğinin gösterildiği çalışmaların çoğunda ağrı ilişkili davranış, başa çıkma stratejileri ve fiziksel fonksiyonlarda iyileşme saptanmış ancak, birçok hastada bu etkinin 6 ay gibi kısa süreli olduğu gözlenmiştir (311).

### **3. Egzersiz**

Yapılan çalışmalar sonucunda FMS tedavisinde egzersizin olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. FMS tedavisinde aerobik egzersizler, diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilebilen egzersiz programları önerilmektedir (312).

Egzersiz serum  $\beta$ -endorfin düzeylerini artırarak analjezik etki sağlayabilir (313). Kaslarda kan akımını artırır. Serum ACTH ve kortizol düzeylerini artırır (314). Fibromiyalji tedavisinde önerilen aerobik egzersizler, yürüme, yüzme, bisiklet, su içi aerobik egzersizler olarak sayılabilir. Egzersizin yoğunluğu ve miktarı bireyin fiziksel dayanıklılık seviyesine göre uyarlanmalıdır. Kapasitelerinin altında bir seviyede başlanıp yavaş bir şekilde artırılmalıdır. Yapılan bir meta-analizde, öngörülen maksimum kalp hızının %55-90'ında, haftada iki gün ve en az 20 dakika yapılan aerobik egzersiz programının aerobik kapasitede %17, hassas nokta ağrı eşiğinde %28 ve ağrı şiddetinde ise %11 oranında düzelmeye sağladığı bildirilmiştir (312). Aerobik egzersiz ağrıyı, yorgunluğu ve depresif ruh halini azaltmakta, yaşam kalitesini ve fiziksel dayanıklılığı arttırmaktadır. Yapılan çalışmalar düşük şiddetli güçlendirme egzersiz programlarının kas gücünü arttırdığını ancak ağrı şiddeti ve hassas nokta sayısını azaltmada daha az etkinliğinin olduğunu göstermektedir (315).

#### **4. Fizik tedavi modaliteleri**

Semptomları kısa süreli olarak gidermekle birlikte uzun vadeli iyileşme sağlamamaktadır. Bu amaçla yüzeysel sıcak, buz tatbiki, masaj, lazer, kaplıca, akupunktur, transkutanöz elektriksel stimülasyon (TENS), EMG "biofeedback" gibi prosedürler tedavide kullanılmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2011 ile Kasım 2011 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniğine başvuran ve Roma III Kriterlerine göre irritabl bağırsak sendromu tanısı konan 18-59 yaş arası 38 kadın ve 12 erkek hasta üzerinde yapıldı. Sorgulama ve değerlendirmede tüm hastalar için standart bir form kullanıldı. Çalışma için Başkent Üniversitesi Etik Kurulu'ndan KA11/119 numaralı proje ile onay alındı. Çalışmaya alınan hastalara çalışma öncesinde bilgi verildi ve katılımları için onay alındı.

Çalışmaya Roma III kriterlerine göre İBS tanısı konan hastalar alındı. Tanımlanmış, bilinen bir sistemik, metabolik, endokrin, tümöral, enfeksiyöz, nörolojik veya kardiyovasküler hastalığı olanlar, alkol, herhangi bir ilaç bağımlısı olanlar ve hamileler çalışmaya alınmadı. Amerikan Gastroenteroloji Birliğinin belirttiği, alarm özellikleri veya kırmızı işaretleri bulunanları ileri tetkikler için yönlendirildi, çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan tüm hastalar ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ile değerlendirildi. Hastalar alarm semptomları açısından sorgulandı ve organik bir hastalığı dışlamak için tam kan sayımı (CBC), ESH, CRP, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ve diyare semptomu olan hastalarda gaytada eritrosit, lökosit, parazit tetkikleri çalışıldı. Kontrol grubu olarak da bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet bakımından hasta grubuna benzer 50 gönüllü alındı.

Bu çalışmadaki amacımız; İBS tanısı konan hastalarda çok yüksek oranda olduğu bildirilen fibromiyalji sendromu prevalansını kendi hasta popülasyonumuzda araştırmak ve sonuçların literatür bilgileriyle korele olup olmadığını değerlendirmektir.

İBS tanısı 2006 yılında yayınlanan Roma III kriterlerine göre konuldu. FMS tanısı ACR tarafından 1990 yılında yayınlanan vücudun sol ve sağ yarısında, yukarısında ve aşağısında aksiyel iskelet de dahil 3 aydan uzun süren ağrı ve tanımlanmış 18 hassas noktadan en az 11'inin başparmak palpasyonla 4 kg/cm<sup>2</sup>'nin

altındaki basınçta ağırlı olması kriterlerine göre konuldu. Ayrıca hastalarda FMS tanısı ACR tarafından 2010 yılında yayınlanan hassas noktaların olmadığı ve semptom şiddet (SS) skalasını içeren yeni kriterlerine göre de değerlendirildi. Buna göre SS skala skoru değerlendirilirken hiç semptom yoksa 0 puan, 1-9 (9 dahil) arası semptom varsa az sayıda semptom olarak değerlendirilip 1 puan, 10-15 (15 dahil) semptom varsa orta sayıda semptom olarak değerlendirilip 2 puan,  $\geq 16$  semptom varsa çok sayıda semptom olarak değerlendirilerek 3 puan verildi.

### **3.1. Semptomların Değerlendirmesi**

Hastaların ağrı şiddeti, yorgunluk, dinlenememiş halde uyanma, anksiyete uyku bozukluğu dereceleri Görsel Analog Skala (Visual Analog Scala- VAS) ile değerlendirildi.

#### **a. VAS-Ağrı**

Çalışmamızda ağrı şiddeti VAS ile değerlendirildi. VAS'ın iki ucu farklı olarak numaralandırılmış olup sol taraftaki 0 rakamı hiç ağrı olmadığını, sağ taraftaki 10 rakamı ise düşünülebilecek en şiddetli ağrıyı ifade etmektedir. Hastaya son bir haftada hissettiği ağrı şiddetinin ortalaması soruldu ve çizgi üzerine işaretlemesi istendi.

#### **b. VAS-Yorgunluk**

Yorgunluk şiddetine çalışmamızda VAS ile bakıldı. Hastadan son bir hafta içerisinde hissettiği yorgunluk şiddetinin ortalaması, 0'dan 10'a kadar oluşan rakamlardan VAS çizgisi üzerinde işaretlemesi istendi.

#### **c. VAS-Anksiyete**

Anksiyete derecesi çalışmamızda VAS ile bakıldı. Hastadan son bir hafta içerisinde hissettiği anksiyete şiddetinin ortalaması, 0'dan 10'a kadar rakamlardan oluşan VAS çizgisi üzerinde işaretlemesi istendi.

#### **d. VAS- Uyku bozukluğu**

Uyku bozukluğu derecesi çalışmamızda VAS ile bakıldı. Hastadan son bir hafta içerisinde hissettiği uyku bozukluğu şiddetinin ortalaması, 0'dan 10'a kadar rakamlardan oluşan VAS çizgisi üzerinde işaretlemesi istendi. Ayrıca uyku bozukluğu tipinin, geceleri sık sık uyanma, uykuya dalmada gecikme, uyanıp tekrar uyuyamama seçeneklerinden hangisine uyduğunun seçeneklerde işaretlenmesi istendi.

#### **e. VAS-Dinlenememiş uyanma**

Dinlenememiş uyanma derecesi çalışmamızda VAS ile bakıldı. Hastadan son bir hafta içerisinde hissettiği dinlenememiş uyanma şiddetinin ortalaması, 0'dan 10'a kadar rakamlardan oluşan VAS çizgisi üzerinde işaretlemesi istendi.

#### **f. Hassas nokta sayısı**

Çalışmamızda ağrı hassasiyetini ve hastalık aktivitesini belirlemek amacıyla, 1990 yılında ACR tarafından belirlenen hassas noktaların sayısına bakıldı. Aynı başparmakla bilateral olarak 18 hassas nokta üzerine kuvvet uygulandı. Başparmak pulpası beyazlaşana kadar uygulanan 4 kg/cm<sup>2</sup> basınç ile hastanın ağrısı olup olmadığına göre hassas nokta sayısı belirlendi.

#### **g. Ağrı şiddeti**

Çalışmamızda şiddeti olarak aşağıdaki skora yöntemi kullanıldı.

0 : Ağrı yok

1 (Hafif Ağrı) : Yüz buruşturma, kaçınma ve geri çekilme olmaksızın ağrı yakınması olması

2 (Orta düzeyde ağrı) : Ağrıyla beraber yüz buruşturma veya kaçınma olması

3 (Ağır düzeyde ağrı) : Ağrıyla beraber çekilme veya geri çekilme olması

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma

(en küçük–en büyük) veya ortanca (en küçük–en büyük) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle incelendi. Tek yönlü varyans analizi sonucunda anlamlı fark görülen durumlarda post hoc Tukey testi kullanılarak farkın kaynağı tespit edildi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare testiyle değerlendirildi. 1990 ve ACR 2010 kriterlerine göre olgularının dağılımına ilişkin uyum düzeyi kapa katsayısı hesaplanarak incelendi.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 hastanın 38'i (%76) kadın, 12'si (%24) erkek idi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 35,9±10,5 (18-59) yıl idi. Kontrol grubunda olan 50 gönüllünün 38'i (%76) kadın, 12'si (%24) erkek idi. Kontrol grubuna alınan gönüllülerin yaş ortalaması 35,3±5,7 (22-51) yıl idi. Yaş ve cinsiyet yönünden hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (yaş için p=0,705 cinsiyet için p=1). İBS tanısı konan hastaların semptomların ortalama süresi 3 yıl (1-30) idi. İBS tanısı konan hastaların 24'üne (%48) kolonoskopi yapıldı. Bu hastaların kolonoskopi sonucunda başka bir hastalığı düşündürecek herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. İBS, FMS ve kontrol grubunda bakılan sedimentasyon, CRP ve tam kan sayımı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmadı.

**Tablo 13.** Gruplara göre olguların laboratuvar ölçümleri

Değişkenler	Kontrol Grubu	İBS grubu	FMS grubu	p değeri
Hemoglobin g/dl	13,4±2,2	13,6±1,6	12,6±2,0	0,325
CRP mg/l	1,1 (0,2-17,1)	1,7 (0,2-32,0)	2,0 (0,6-8,1)	0,057
ESH mm/s	7,5 (2,0-46,0)	11,0 (2,0-69,0)	12,0 (0,0-48,0)	0,410
TSH µIU/ml	-	1,7 (0,0-9,5)	1,3 (0,6-9,5)	0,674

### 4.1. Fibromiyalji Sendromu

Roma III kriterlerine göre İBS tanısı konan 50 hastaya ACR 1990 ve ACR 2010 kriterlerinin ikisiyle de değerlendirildi. Buna göre ACR 1990 kriterlerine göre 13 , ACR 2010 kriterlerine göre ise 15 kişide fibromiyalji sendromu saptandı. Buna göre ACR 1990 kriterleriyle FMS tanısı alanların tümü, ACR 2010 kriterlerine göre de FMS tanısı aldı. Ancak, ACR 1990 kriterlerine göre FMS tanısı almamış 2 hasta ACR 2010 kriterlerine göre FMS tanısı aldı. 50 kontrol grubunun hiçbirinde fibromiyalji sendromu saptanmadı.



**Tablo 14.** ACR 2010 ve 1990 sınıflandırma kriterlerine göre olguların dağılımı

1990	ACR 2010		
	<i>Negatif</i>	<i>Pozitif</i>	<i>Toplam</i>
<i>Negatif</i>	35 (%70)	2 (%4)	37 (%74)
<i>Pozitif</i>	-	13 (%26)	13 (%26)
<i>Toplam</i>	35 (%70)	15 (%30)	50 (%100)

(Kappa=0,901; p<0,001)

### VAS

Hastaların VAS-Ağrı değerlerine bakıldığında FMS tanısı alan hastalarda ortalama değer  $6,7\pm 1,6$  iken FMS tanısı almayan İBS hastalarında ise ortalama değer  $3,6\pm 2,4$  olarak bulundu. Elde edilen p değeri  $<0,001$  olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. VAS-Yorgunluk değerlerine bakıldığında FMS tanısı almayan hastalarda ortalama değer  $5,0\pm 2,4$  iken, FMS tanısı alan İBS hastalarında ise ortalama değer  $7,2\pm 1,8$  olarak bulundu. FMS tanısı alan hastalarda VAS-yorgunluk değerleri daha yüksek olmasına rağmen elde edilen değer istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p=0,006$ ). VAS-Uyku problemleri değerlendirildiğinde FMS tanısı almayan İBS hastalarında ortalama değer  $2,7\pm 2,8$  iken FMS tanısı alan İBS hastalarında ortalama değer  $4,5\pm 2,5$  olarak bulundu. VAS-uyku değerleri FMS tanısı alan hastalarda daha yüksek olmasına rağmen elde edilen değer istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p=0,05$ ). VAS-Dinlenememiş uyanma değerine bakıldığında FMS tanısı almayan İBS hastalarında ortalama değer  $4,9\pm 3,0$  iken, FMS tanısı alan İBS hastalarında ise ortalama değer  $7,4\pm 1,7$  olarak bulundu. VAS-dinlenememiş uyanma değerleri FMS tanısı alan hastalarda daha yüksek değerlerde olmasına rağmen elde edilen değer istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p=0,08$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15.** FM (-) ve FM (+) gruplarına göre olguların VAS düzeyleri

Değişkenler	FM (-)	FM (+)	p-değeri
VAS Ağrı	3,6±2,4	6,7±1,6	<0,001
VAS Yorgunluk	5,0±2,4	7,2±1,8	0,006
VAS Uyku Problemi	2,7±2,8	4,5±2,5	0,050
VAS Dinlenmemiş Uyanma	4,9±3,0	7,4±1,7	0,008

Tablo 16’da FMS tanısı alan hastalar, FMS tanısı almayan hastalar ve kontrol grubundaki kişilerin ACR 1990 kriterlerine göre tanımlanan 18 hassas noktanın gruplar arasındaki dağılımı kıyaslanmaktadır. Buna göre FMS tanısı alan hastalarda hassas nokta sayısı ortalaması 13,1±1,1 iken, FMS tanısı olmayan İBS hasta grubunda hassas nokta sayısı ortalaması 3,2±2,6 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise hassas nokta sayısı ortalaması 0,6±0,9 olarak bulundu. Elde edilen p değeri her 3 grubun kıyaslamasında da p<0,001 olup anlamlı olarak saptandı.

**Tablo 16.** Gruplara göre olguların ağrıyan bölge sayısı yönünden dağılımı

Gruplar	Ağrıyan Bölge Sayısı
Kontrol Grubu	0,6±0,9 <sup>a,b</sup>
FMS (-)	3,2±2,6 <sup>a,c</sup>
FMS (+)	13,1±1,1 <sup>b,c</sup>
p-değeri	<0,001

a: Kontrol grubu ile FMS (-) grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), b: Kontrol grubu ile FMS (+) grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), c: FMS (-) grubu ile FMS (+) grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

ACR 1990 kriterlerine göre FMS tanısı alan hastaların hassas noktaları ve duyarlılık dereceleri değerlendirildi. Tablo 17 incelendiğinde FMS tanısı alan hastaların hassas noktalarına bakıldığında ağrı tespit edilen bölgelerin en çok supraspinatus ve alt servikal bölgelerdeki hassas noktalar olduğu görülmektedir (Tablo 17).

**Tablo 17.** FMS tanısı alan ve almayan olguların fizik muayene bulgularına göre ağrıyan bölgeleri ve ağrı şiddeti yönünden dağılımı

<b>Değişkenler</b>	<b>Ağrı Yok</b>	<b>Hafif Ağrı</b>	<b>Orta Ağrı</b>	<b>Ciddi Ağrı</b>
<b>Oksiput Sağ</b>				
FMS -	33 (%89,2)	4 (%10,8)	-	-
FMS +	2 (%15,4)	6 (%46,2)	3 (%23,1)	2 (%15,4)
<b>Oksiput Sol</b>				
FMS -	35 (%94,6)	2 (%5,4)	-	-
FMS +	4 (%30,8)	4 (%30,8)	3 (%23,1)	2 (%15,4)
<b>Alt Servikal Sağ</b>				
FMS -	28 (%75,7)	9 (%24,3)	-	-
FMS +	-	5 (%38,5)	5 (%38,5)	3 (%23,1)
<b>Alt Servikal Sol</b>				
FMS -	25 (%67,6)	12 (%32,4)	-	-
FMS +	1 (%7,7)	4 (%30,8)	6 (%46,2)	2 (%15,4)
<b>Trapez Sağ</b>				
FMS -	29 (%78,4)	8 (%21,6)	-	-
FMS +	2 (%15,4)	6 (%46,2)	4 (%30,8)	1 (%7,7)
<b>Trapez Sol</b>				
FMS -	26 (%70,3)	10 (%27,0)	1 (%2,7)	-
FMS +	4 (%30,8)	6 (%46,2)	2 (%15,4)	1 (%7,7)
<b>Supraspinatus Sağ</b>				
FMS -	20 (%54,1)	14 (%37,8)	2 (%5,4)	1 (%2,7)
FMS +	-	5 (%38,5)	2 (%15,4)	6 (%46,2)
<b>Supraspinatus Sol</b>				
FMS -	21 (%56,8)	13 (%35,1)	2 (%5,4)	1 (%2,7)
FMS +	-	5 (%38,5)	2 (%15,4)	6 (%46,2)
<b>İkinci Kosta Sağ</b>				
FMS -	32 (%86,5)	4 (%10,8)	1 (%2,7)	-
FMS +	2 (%15,4)	6 (%46,2)	4 (%30,8)	1 (%7,7)

**Tablo 17.** Fibromiyalji sendromu tanısı alan olguların fizik muayene bulgularına göre ağrıyan bölgelerin ve ağrı şiddeti yönünden dağılımı-devamı

<b>Değişkenler</b>	<b>Ağrı Yok</b>	<b>Hafif Ağrı</b>	<b>Orta Ağrı</b>	<b>Ciddi Ağrı</b>
<b>İkinci Kosta Sol</b>				
FMS -	33 (%89,2)	3 (%8,1)	1 (%2,7)	-
FMS +	7 (%53,8)	3 (%23,1)	2 (%15,4)	1 (%7,7)
<b>Lateral Epikondil Sağ</b>				
FMS -	34 (%91,9)	2 (%5,4)	1 (%2,7)	-
FMS +	2 (%15,4)	8 (%61,5)	3 (%23,1)	-
<b>Lateral Epikondil Sol</b>				
FMS -	32 (%86,5)	3 (%8,1)	1 (%2,7)	1 (%2,7)
FMS +	8 (%61,5)	2 (%15,4)	3 (%23,1)	-
<b>Gluteal Sağ</b>				
FMS -	29 (%78,4)	6 (%16,2)	2 (%5,4)	-
FMS +	2 (%15,4)	6 (%46,2)	5 (%38,5)	-
<b>Gluteal Sol</b>				
FMS -	27 (%73,0)	9 (%24,3)	1 (%2,7)	-
FMS +	4 (%30,8)	4 (%30,8)	5 (%38,5)	-
<b>Büyük Trokanter Sağ</b>				
FMS -	36 (%97,3)	1 (%2,7)	-	-
FMS +	5 (%38,5)	6 (%46,2)	2 (%15,4)	-
<b>Büyük Trokanter Sol</b>				
FMS -	37(%100,0)	-	-	-
FMS +	7 (%53,8)	4 (%30,8)	2 (%15,4)	-
<b>Diz Sağ</b>				
FMS -	35 (%94,6)	2 (%5,4)	-	-
FMS +	5 (%38,5)	5 (%38,5)	3 (%23,1)	-
<b>Diz Sol</b>				
FMS -	34 (%91,9)	3 (%8,1)	-	-
FMS +	8 (%61,5)	2 (%15,4)	3 (%23,1)	-

**Tablo 18.** FMS tanısı alan olguların fizik muayene bulgularına göre ağrıyan bölgelerin ve ağrı şiddeti yönünden dağılımının kontrol grubuyla karşılaştırılması

<b>Değişkenler</b>	<b>Ağrı Yok</b>	<b>Hafif Ağrı</b>	<b>Orta Ağrı</b>	<b>Ciddi Ağrı</b>
<b>Oksiput Sağ</b>				
Kontrol grubu	49 (%98)	1 (%2)	-	-
FMS Grubu	35 (%70)	10 (%20)	3 (%6)	2 (%4)
<b>Oksiput Sol</b>				
Kontrol grubu	49 (%98)	1 (%2)	-	-
FMS Grubu	39 (%78)	6 (%12)	3 (%6)	2 (%4)
<b>Alt Servikal Sağ</b>				
Kontrol grubu	47 (%94)	3 (%6)	-	-
FMS Grubu	28 (%56)	14 (%28)	5 (%10)	3 (%6)
<b>Alt Servikal Sol</b>				
Kontrol grubu	50 (%100)	-	-	-
FMS Grubu	26 (%52)	16 (%32)	6 (%12)	2 (%4)
<b>Trapez Sağ</b>				
Kontrol grubu	45 (%90)	5 (%10)	-	-
FMS Grubu	31 (%62)	14 (%28)	4 (%8)	1 (%2)
<b>Trapez Sol</b>				
Kontrol grubu	48 (%96)	2 (%4)	-	-
FMS Grubu	30 (%60)	16 (%32)	3 (%6)	1 (%2)
<b>Supraspinatus Sağ</b>				
Kontrol grubu	47 (%94)	3 (%6)	-	-
FMS Grubu	20 (%40)	19 (%38)	4 (%8)	7 (%14)
<b>Supraspinatus Sol</b>				
Kontrol grubu	45 (%90)	5 (%10)	-	-
FMS Grubu	21 (%42)	18 (%36)	4 (%8)	7 (%14)
<b>İkinci Kosta Sağ</b>				
Kontrol grubu	48 (%96)	2 (%4)	-	-
FMS Grubu	34 (%68)	10 (%20)	5 (%10)	1 (%2)

**Tablo 18.** FMS tanısı alan olguların fizik muayene bulgularına göre ağrıyan bölgelerin ve ağrı şiddeti yönünden dağılımının kontrol grubuyla karşılaştırılması-devamı

<b>Değişkenler</b>	<b>Ağrı Yok</b>	<b>Hafif Ağrı</b>	<b>Orta Ağrı</b>	<b>Ciddi Ağrı</b>
<b>İkinci Kosta Sol</b>				
Kontrol grubu	49 (%98)	1 (%2)	-	-
FMS Grubu	40 (%80)	6 (%12)	3 (%6)	1 (%2)
<b>Lateral Epikondil Sağ</b>				
Kontrol grubu	47 (%94)	3 (%6)	-	-
FMS Grubu	36 (%72)	10 (%20)	4 (%8)	-
<b>Lateral Epikondil Sol</b>				
Kontrol grubu	49 (%98)	1 (%2)	-	-
FMS Grubu	40 (%80)	5 (%10)	4 (%8)	1 (%2)
<b>Gluteal Sağ</b>				
Kontrol grubu	49 (%98)	1 (%2)	-	-
FMS Grubu	31 (%62)	12 (%24)	7 (%14)	-
<b>Gluteal Sol</b>				
Kontrol grubu	49 (%98)	1 (%2)	-	-
FMS Grubu	31 (%62)	13 (%26)	6 (%12)	-
<b>Büyük Trokanter Sağ</b>				
Kontrol grubu	50 (%100)	-	-	-
FMS Grubu	41 (%82)	7 (%14)	2 (%4)	-
<b>Büyük Trokanter Sol</b>				
Kontrol grubu	50 (%100)	-	-	-
FMS Grubu	44 (%88)	4 (%8)	2 (%4)	-
<b>Diz Sağ</b>				
Kontrol grubu	50 (%100)	-	-	-
FMS Grubu	40 (%80)	7 (%14)	3 (%6)	-
<b>Diz Sol</b>				
Kontrol grubu	48 (%96)	2 (%4)	-	-
FMS Grubu	42 (%84)	5 (%10)	3 (%6)	-

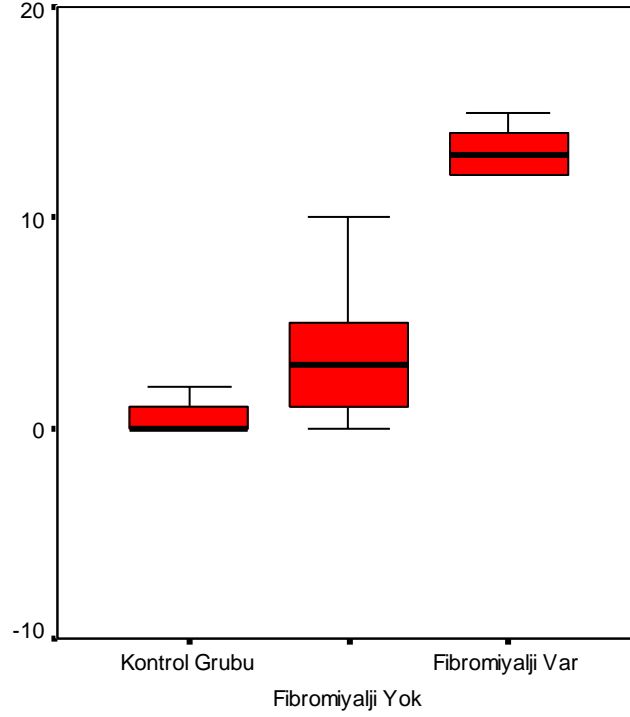
Tablo 17 ve 18’de ACR 1990 kriterlerine göre tanımlanan hassas bölgelerin dağılımı FMS tanısı alan İBS hastalarında, FMS tanısı almayan İBS hastalarında ve kontrol grubunda incelendiğinde. FMS tanısı alan grupta en sık ağrıyan hassas bölgelerin supraspinatus ve alt servikal bölgeler olduğu görülmektedir. FMS tanısı alan grupta en az görülen hassas nokta bölgeler incelendiğinde ise, sol diz 5 kişi (%38,5), sol lateral epikondil 5 kişi (%38,5) ve sol 2. kosta 6 kişi (%46,2) ile sol büyük trokanter (%46,2) olduğu görülmektedir.

**Tablo 19.** Gruplara göre olguların ağrıyan bölgeler yönünden dağılımı

Değişkenler	Kontrol Grubu	FM (-)	FM (+)	p değeri
Oksiput Sağ	1 (%2,0) <sup>a</sup>	4 (%10,8) <sup>b</sup>	11 (%84,6) <sup>a, b</sup>	<0,001
Oksiput Sol	1 (%2,0) <sup>a</sup>	2 (%5,4) <sup>b</sup>	9 (%69,2) <sup>a, b</sup>	<0,001
Alt Servikal Sağ	3 (%6,0) <sup>a, c</sup>	9 (%24,3) <sup>b, c</sup>	13 (%100,0) <sup>a, b</sup>	<0,001
Alt Servikal Sol	0 (%0) <sup>a, c</sup>	12 (%34,2) <sup>b, c</sup>	12 (%92,3) <sup>a, b</sup>	<0,001
Trapez Sağ	5 (%10,0) <sup>a</sup>	8 (%21,6) <sup>b</sup>	11 (%84,6) <sup>a, b</sup>	<0,001
Trapez Sol	2 (%4,0) <sup>a, c</sup>	11 (%29,7) <sup>b, c</sup>	9 (%69,2) <sup>a, b</sup>	<0,001
Supraspinatus Sağ	3 (%6,0) <sup>a, c</sup>	17 (%45,9) <sup>b, c</sup>	13 (%100,0) <sup>a, b</sup>	<0,001
Supraspinatus Sol	5 (%10,0) <sup>a, c</sup>	16 (%43,2) <sup>b, c</sup>	13 (%100,0) <sup>a, b</sup>	<0,001
İkinci Kosta Sağ	2 (%4,0) <sup>a</sup>	5 (%13,5) <sup>b</sup>	11 (%84,6) <sup>a, b</sup>	<0,001
İkinci Kosta Sol	1 (%2,0) <sup>a</sup>	4 (%10,8) <sup>b</sup>	6 (%46,2) <sup>a, b</sup>	<0,001
Lateral Epikondil Sağ	3 (%6,0) <sup>a</sup>	3 (%8,1) <sup>b</sup>	11 (%84,6) <sup>a, b</sup>	<0,001
Lateral Epikondil Sol	1 (%2,0) <sup>a</sup>	5 (%13,5)	5 (%38,5) <sup>a</sup>	0,002
Gluteal Sağ	1 (%2,0) <sup>a, c</sup>	8 (%21,6) <sup>b, c</sup>	11 (%84,6) <sup>a, b</sup>	<0,001
Gluteal Sol	1 (%2,0) <sup>a, c</sup>	10 (%27,0) <sup>b, c</sup>	9 (%69,2) <sup>a, b</sup>	<0,001
Büyük Trokanter Sağ	0 (%0) <sup>a</sup>	1 (%2,7) <sup>b</sup>	8 (%61,5) <sup>a, b</sup>	<0,001
Büyük Trokanter Sol	0 (%0) <sup>a</sup>	0 (%0) <sup>b</sup>	6 (%46,2) <sup>a, b</sup>	<0,001
Diz Sağ	0 (%0) <sup>a</sup>	2 (%5,4) <sup>b</sup>	8 (%61,5) <sup>a, b</sup>	<0,001
Diz Sol	2 (%4,0) <sup>a</sup>	3 (%8,1) <sup>b</sup>	5 (%38,5) <sup>a, b</sup>	0,006

a: Kontrol grubu ile FM (+) grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01), b: FM (-) grubu ile FM (+) grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), c: Kontrol grubu ile FM (-) grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Şekil 1’de ACR 1990 kriterlerine fizik muayenede ağrı saptanan bölge sayısının gruplara göre dağılımı görülmektedir.



**Şekil 1.** Fizik muayenede ağrı saptanan bölge sayısının gruplara göre dağılımı

Tablo 20’de ACR 1990 kriterlerine göre FMS tanısı almış 13 hasta, ACR 2010 kriterlerine göre tanımlanan ve referans listesinde yer alan somatik semptomlar yönünden incelendi. Buna göre kas ağrısı ve bitkinlik-yorgunluk semptomları FMS (+) grubunda %100 görülürken FMS (-) İBS grubunda ise kas ağrısı %88,9, bitkinlik-yorgunluk %83,3 oranında görüldü. Kontrol grubunda ise kas ağrısı saptanmazken, bitkinlik-yorgunluk semptomu %40 oranında saptandı. Buna göre FMS (+) grup ile kontrol grubu arasındaki fark ile FMS (-) grubuyla kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel fark anlamlı bulundu. Baş ağrısı FMS grubunda %76,9 oranında, FMS (-) grupta %47,2 oranında ve kontrol grubunda ise %32 oranında saptandı. Buna göre FMS (+) ve FMS (-) arasındaki fark ile FMS (+) ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kas güçsüzlüğü FMS (+) grubunda %%76,9, FMS (-) grupta %27,8, kontrol grubunda ise %6 oranında saptandı. Buna göre FMS (+) grup ile kontrol grubu arasındaki fark ile FMS (-)



grubuyla kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel fark ve FMS(+) grup ile FMS (-) grup arasındaki istatistiksel fark anlamlı bulundu. Kognitif disfonksiyon FMS (+) grupta %69,2 FMS (-) grupta %36,1 kontrol grubunda %22 olarak görüldü. Buna göre FMS grubuyla kontrol grubu arasındaki fark ile FMS (+) ile FMS (-) arasındaki istatistiksel fark anlamlı bulundu. Parestezi FMS grubunda %69,2, FMS (-) grubunda %47,2 ve kontrol grubunda %12 oranında görüldü. Buna göre FMS (+) grup ile kontrol grubu arasındaki fark ile FMS (-) grubuyla kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel fark anlamlı bulundu. Tablo 20’de bu 3 grup arasında en sık görülen semptomlar yönünden dağılımı incelenmektedir.

**Tablo 20.** Gruplara göre referans listede yer alan somatik semptomlar yönünden olguların dağılımı

Değişkenler	Kontrol Grubu	FM (-)	FM (+)	p- değeri
<b>Kas ağrısı</b>	0 (%0) <sup>a, b</sup>	32 (%88,9) <sup>a</sup>	13(%100,0) <sup>b</sup>	<0,001
<b>Bitkinlik-yorgunluk</b>	20(%40,0) <sup>a, b</sup>	30(%83,3) <sup>a</sup>	13(%100,0) <sup>b</sup>	<0,001
<b>Kas güçsüzlüğü</b>	3 (%6,0) <sup>a, b</sup>	10(%27,8) <sup>a, c</sup>	10(%76,9) <sup>b, c</sup>	<0,001
<b>Uyku problemi</b>	8 (%16,0) <sup>a, b</sup>	14(%38,9) <sup>a</sup>	6 (%46,2) <sup>b</sup>	0,021
<b>Baş ağrısı</b>	16 (%32,0) <sup>b</sup>	17 (%47,2)	10 (%76,9) <sup>b</sup>	0,012
<b>Düşünme odaklanma problemleri</b>	11 (%22,0) <sup>b</sup>	13(%36,1) <sup>c</sup>	9 (%69,2) <sup>b, c</sup>	0,005
<b>Karıncalanma</b>	6 (%12,0) <sup>a, b</sup>	17(%47,2) <sup>a</sup>	9 (%69,2) <sup>b</sup>	<0,001
<b>Ağız kuruluğu</b>	1 (%2,0) <sup>a, b</sup>	9 (%25,0) <sup>a</sup>	5 (%38,5) <sup>b</sup>	<0,001
<b>Göz kuruluğu</b>	2 (%4,0) <sup>a, b</sup>	16(%44,4) <sup>a</sup>	5 (%38,5) <sup>b</sup>	<0,001
<b>Kolay morarma</b>	6 (%12,0) <sup>b</sup>	10 (%27,8)	6 (%46,2) <sup>b</sup>	0,019
<b>Raynaud fenomeni</b>	1 (%2,0) <sup>b</sup>	1 (%2,8)	3 (%23,1) <sup>b</sup>	0,037
<b>Depresyon</b>	6 (%12,0) <sup>a, b</sup>	14(%38,9) <sup>a</sup>	9 (%69,2) <sup>b</sup>	<0,001
<b>Saç dokülmesi</b>	11 (%22,0)	6 (%16,7)	3 (%23,1)	0,800
<b>Göğüste yanma</b>	7 (%14,0) <sup>b</sup>	7 (%19,4) <sup>c</sup>	7(%53,8) <sup>b, c</sup>	0,008

a: Kontrol grubu ile FM (-) grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), b: Kontrol grubu ile FM (+) grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), c: FM (-) grubu ile FM (+) grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 21’de ACR 2010 kriterlerine göre “Wide Pain Index” (WPI)’te tanımlanan 19 bölgenin FMS tanısı alan grupta, FMS tanısı almayan İBS grubunda ve kontrol grubunda, grupların en sık ağrı tanımladığı bölgeler yönünden karşılaştırılması yapıldı. Buna göre FMS grubunda en sık ağrı tariflenen bölgeler karın (%100), üst sırt bölgeleriydi (%100). FMS (-) grupta karın ağrısı tarif edenlerin oranı %64,9 iken kontrol grubunda bu oran %8 idi. FMS (-) grupta üst sırtta ağrı tarif edenlerin oranı %27 iken kontrol grubunda bu oran %8 olarak bulundu. Alt sırt bölgesinde ağrı tarif edenler, FMS grubunda %76,9, FMS (-) grupta %40,5 ve kontrol grubunda %6 olarak saptandı. Buna göre bu bölgelerdeki ağrı dağılımları incelendiğinde FMS grubu ile FMS (-) grup ve FMS grubu ile kontrol grubu arasındaki fark ile FMS (-) grup ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

**Tablo 21.** ACR 2010 kriterleri WPI de tanımlanan ve en sık ağrı tarif edilen bölgelerin gruplar arasındaki dağılımı

Değişkenler	Kontrol Grubu	FM (-)	FM (+)	p-değeri
<b>Karın</b>	4 (%8,0) <sup>a, b</sup>	24 (%64,9) <sup>a, c</sup>	13 (%100,0) <sup>b, c</sup>	<0,001
<b>Alt Sırt</b>	3 (%6,0) <sup>a, b</sup>	15 (%40,5) <sup>a, c</sup>	10 (%76,9) <sup>b, c</sup>	<0,001
<b>Üst Sırt</b>	4 (%8,0) <sup>a, b</sup>	10 (%27,0) <sup>a, c</sup>	13 (%100,0) <sup>b, c</sup>	<0,001
<b>Boyun</b>	14 (%28,0) <sup>b</sup>	11 (%29,7) <sup>c</sup>	11 (%84,6) <sup>b, c</sup>	<0,001
<b>Sol Omuz Kuşağı</b>	5 (%10,0) <sup>b</sup>	9 (%24,3) <sup>c</sup>	9 (%69,2) <sup>b, c</sup>	<0,001
<b>Sağ Omuz Kuşağı</b>	6 (%12,0) <sup>b</sup>	5 (%13,5) <sup>c</sup>	9 (%69,2) <sup>b, c</sup>	<0,001

a: Kontrol grubu ile FM (-) grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), b: Kontrol grubu ile FM (+) grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), c: FM (-) grubu ile FM (+) grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 22’de ACR 2010 kriterlerinde tanımlanan somatik semptom skalasında semptomların ve WPI’de tanımlanmış 19 bölgenin ortalama toplam değerleri 3 grup arasında karşılaştırıldı. Buna göre somatik semptom değeri FMS grubunda ortalama 9,1±1,5 iken, FMS (-) grupta 6,7±2,4 ve kontrol grubunda ise 1,9±1,2 olarak saptandı. WPI toplamı ortalaması ise FMS grubunda 9,8±2,8 FMS (-) grupta 3,2±1,8 kontrol grubunda ise 1,1±0,9 olarak saptandı. Elde edilen değerler sonucunda FMS grubu FMS (-) grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p<0,001).

**Tablo 22.** Gruplara göre SS ve WPI toplam puanları

Değişkenler	Kontrol Grubu	Fibromiyalji		p-değeri
		Yok	Var	
<b>SS Toplam</b>	1,9±1,2 <sup>a, b</sup>	6,7±2,4 <sup>a, c</sup>	9,1±1,5 <sup>b, c</sup>	<0,001
<b>WPI Toplam</b>	1,1±0,9 <sup>a, b</sup>	3,2±1,8 <sup>a, c</sup>	9,8±2,8 <sup>b, c</sup>	<0,001

a Kontrol grubu ile fibromiyalji yok grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,001$ ), b Kontrol grubu ile fibromiyalji var grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,001$ ), c Fibromiyalji yok grubu ile fibromiyalji var grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,001$ ).

İBS tanısı alan hastalar İBS alt tiplerine göre hem ACR 1990 hem de ACR 2010 kriterlerine göre FMS tanısı almış olma oranlarına göre Tablo 23'te incelendi. Buna göre alttipler arasında FMS görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Tablo 23).

**Tablo 23.** İBS alttiplerinin ACR 2010 ve 1990 Tanı Kriterlerine Göre FMS tanısı oranı yönünden incelenmesi

Tanı Kriteri	İshal	Kabızlık	İshal+Kabızlık	p-değeri
<b>ACR 2010</b>				0,924
<i>Negatif</i>	11 (%73,3)	14 (%70,0)	10 (%66,7)	
<i>Pozitif</i>	4 (%26,7)	6 (%30,0)	5 (%33,3)	
<b>1990</b>				0,794
<i>Negatif</i>	12 (%80,0)	14 (%70,0)	11 (%73,3)	
<i>Pozitif</i>	3 (%20,0)	6 (%30,0)	4 (%26,7)	

## 5. TARTIŞMA

İrritabl bağırsak sendromu fonksiyonel bağırsak hastalıkları grubu içerisinde yer alan ve altta yatan herhangi bir organik bozukluk, enfeksiyon veya metabolik bozukluk olmayan, kronik veya tekrarlayıcı gastrointestinal sistem semptomları ile karakterize bir hastalıktır. İBS ile fonksiyonel bağırsak hastalıkları arasında sıklıkla çakışma durumu görülmektedir. Literatürde İBS’de görülen komorbid hastalıklar tanımlanmış olup Tablo 24’te belirtilmiştir.

**Tablo 24.** İBS ile ilişkili komorbid hastalıklar

Fonksiyonel	Psikolojik komorbidite	Açıklanamayan semptomlar
Fibromiyalji sendromu Kronik yorgunluk sendromu Kronik pelvik ağrı İntersitisyel sistit Temporomandibüler eklem rahatsızlığı	Depresyon Somatizasyon bozukluk Anksiyete Panik bozukluk	Uyku bozuklukları Baş ağrısı Yorgunluk Ağız kuruluğu Göz kuruluğu

İBS’nin FMS, kronik yorgunluk sendromu, kronik pelvik ağrı, uyku bozuklukları, temporomandibüler eklem bozukluğu gibi hastalıklarla sık görülen birlikteliği literatürde birçok çalışmada belirtilmektedir. Bu hastalıklar için karakteristik olan birçok ortak özellikler vardır. Epidemiyolojik açıdan kadınlarda daha sık görülürler. Etyolojileri tam olarak bilinmemekle birlikte, patofizyolojilerinde enflamasyon, hipersensitivite, duyuşal bilgilerin santral işleminde bozukluk, serotoninin rolü, psikolojik stres, somatizasyon, ağrıya karşı artmış duyarlılık, otonomik disfonksiyon, immün sistem anormallikleri, gibi benzer mekanizmalar rol almaktadır. Bir başka özellik de bu gruptaki hastalıkların standart medikal tedavilere düşük yanıtının olmasıdır. Bu benzerliklerin olması ve kendi aralarında çakışma (overlap) sıklığının olması bu hastalıklarla ilgili birçok hipotezin ileri sürülmesine neden olmuştur. Bu hipotezlerden bir tanesine göre bütün bu overlap görülen hastalıkların aynı somatik sendromun değişik varyantları olduğu görüşüdür (319). Yapılan çalışmalarda birden fazla rahatsızlıkların görüldüğü kişiler ile bu rahatsızlıklardan sadece bir tanesinin görüldüğü kişiler karşılaştırılmış ve

çoklu rahatsızlıkların görüldüğü kişilerde yaşam kalitesinde kötüleşme ve semptomların ciddiyetinde artış olduğu gösterilmiştir (164). Hastaların karakteristik özelliklerinin benzerliği, yaşam kalitesinin üzerine olan olumsuz etkileri, psikolojik komorbidite, tedavi ve patogenezdeki benzerlikler nedeniyle bu gruptaki hastalıklarda birbirinden farklı semptomlarla ayrılabilen ana bir tablonun olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle pek çok otorite bu hastalıkların ayrı birer hastalık olarak sınıflandırılmasının yararsız olduğu görüşünü savunmaktadır (316-319).

FMS; yorgunluk, uyku bozuklukları, kognitif disfonksiyon ve depresif episodlar gibi birçok semptomları içeren ve kas-iskelet sisteminde yaygın ağrıyla karakterize bir hastalıktır. FMS'li hastalarda, kronik yorgunluk sendromu, irritabl bağırsak sendromu, intersitisyel sistit ve temporomandibüler bozukluk gibi rahatsızlıklardan bir veya birkaçının çakıştığı görülebilmektedir. FMS patogenezinde somatik hipersensitivite ön planda görülürken, İBS patogenezinde visseral hipersensitivite ön planda rol oynamaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, İBS hastalarının intestinal ağrı eşiklerinin daha düşük olduğu ama somatik ağrı eşiklerinin kontrol grubuyla aynı olduğu gösterilmiştir (66). Buna karşın, FMS hastalarının somatik ağrı eşiklerinin daha düşük olduğu ancak intestinal ağrı eşiklerinin kontrol grubuyla aynı olduğu gösterilmiştir (68). Yapılan bir çalışmada İBS ve FMS komorbidite birlikteliği olan kadınların, FMS ile komorbiditesi olmayan İBS grubuna göre somatik stimülasyon duyarlılığında artış olduğu gösterilmiştir (320).

Serotonin gastrointestinal sistem motilitesinde önemli bir nörotransmitter olup anormalliği duygudurum bozukluklarına yol açabilmektedir. Antidepresanlar santral sinir sistemi ve periferik serotonin düzeyini etkileyerek İBS hastalarında ve FMS gibi komorbid hastalıklarda faydalı olabilmektedir (321, 322). İBS ve FMS'nin antidepresan tedavisine benzer şekilde yanıt vermesi, serotonin ile ilişkili ortak patogenezlere kaynaklandığı görüşünü düşündürmektedir. Antidepresanların İBS'nin bağırsak semptomları üzerine olan etkisi depresyona olan etkisinden bağımsızdır (323). Yapılan bir çalışmada, FMS hastalarında hem depresyon varlığında hem de yokluğunda serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörlerinin semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir (324). Serotonin hipotezi İBS ve diğer

somatik sendromların ortak patogeneze kaynaklandığını göstermekle birlikte, tüm hastaların neden antidepresanlara yanıt vermediğini açıklayamamaktadır ve bu somatik hastalıklarda görülen artmış ağrı duyarlılığı ve depresyon dışındaki özelliklerini açıklamaktan uzaktır (325).

Stres durumunda salgılanan kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) ve kortizol gibi nöroendokrin sistemdeki bozulmanın İBS ve FMS'nin mekanizmasında rol oynadığı düşünülmüştür. İBS'de strese karşı artmış bir CRF ve ACTH yanıtı gözlenirken, FMS'de ise düşük kortizol seviyeleri ve azalmış hipotalamus-pitüiter aks aktivitesi olduğu gösterilmiştir (326, 327).

Literatürde İBS'de FMS prevalans çalışmalarında ACR 1990 kriterlerine göre bu oran %30-35 oranında olduğu görülmektedir (328). Bu oran bazı çalışmalarda %70'lere kadar çıkabilmektedir (316). Yapılan başka bir çalışmada İBS hastalarında FMS görülme prevalansı %32-77 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada İBS hastalarında temporomandibüler eklem bozukluğu prevalansı %64, kronik yorgunluk sendromu %35-92, kronik pelvik ağrı %29-79 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda FMS hastalarında İBS görülme prevalansı %28-65, kronik yorgunluk sendromu %14, kronik pelvik ağrı %35, temporomandibüler eklem bozukluğu %16 oranında saptanmıştır (164, 329).

Bizim yaptığımız bu prevalans çalışmasında hastalar hem ACR 1990 kriterlerine göre hem de ACR 2010 kriterlerine göre değerlendirildi. ACR 1990 kriterlerine göre prevalans %26 olarak bulunurken, ACR 2010 kriterleri göre bu oran %30 olarak bulundu. Türkiye'de daha önce yapılan çalışmaların birinde prevalans %23, başka bir çalışmada bu oran %19 olarak bulunmuştur (330, 331) Çalışmamızın diğer çalışmalardan farkı, FMS tanı kriteri olarak ACR 1990 kriterleriyle birlikte ACR 2010 tanı kriterlerinin de kullanılmasıydı. Her iki kritere göre de bulunan değerler Türkiye'de yapılmış olan çalışmalar sonucunda bulunmuş değerlerden daha yüksek saptanmakla birlikte, bu değerler literatür bilgileriyle uyumlu idi. ACR 1990 kriterlerine göre FMS tanısı almış hastaların tümü ACR 2010

kriterlerine göre de FMS tanısı aldı. Ancak ACR 1990 kriterlerine göre FMS tanısı almamış 2 hasta ACR 2010 kriterlerine göre FMS tanısı aldı.

Bu çalışmadaki duyarlı nokta sayısı ve ağrının şiddeti FMS tanısı almayan İBS hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu bulgu daha önce yapılmış çalışmalardaki bulgular ile uyumlu idi (332, 333). Bu durum İBS hastalarında, somatik hipersensitivitenin varlığını düşündürmektedir. Ağrılı uyarıların santral algılanması ve işlenmesindeki bozukluklar da buna neden olabilmektedir.

Yapılan çalışmalar sonucunda İBS'nin psikolojik stres ile güçlü bir bağlantısı olduğu gösterilmiş ve stresli olaylarla karşılaşıldığında İBS semptomlarında alevlenme olduğu belirtilmiştir. Çalışmalarda İBS hastalarında, majör depresyon, somatizasyon bozukluğu, generalize anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, nevrotik kişilik, post travmatik stres bozukluğu, fobiler, hipokondriyaz, saldırganlık, bastırılmış öfke gibi psikiyatrik durumlar daha sık görülmeyle birlikte aradaki ilişki henüz aydınlatılabilmemiş değildir (121-124). Aynı şekilde FMS'de depresyon, anksiyete ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi durumların görülme sıklığında artış vardır (281, 287, 288). Bugün için kabul edilen görüş İBS ve FMS'nin psikiyatrik bir hastalık olmadığı, bu hastalıklarda görülen kronik şikayetlere sekonder olarak anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik rahatsızlıkların görülebildiğidir. Ancak, psikiyatrik hastalıkların bu hastalıklarda görülen semptomların şiddetini artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle psikiyatrik rahatsızlıklar ile İBS ve FMS arasında kısır bir döngü olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle hem İBS hem de FMS'de eşzamanlı görülen psikiyatrik rahatsızlıkların tedavisi bu kısır döngünün kırılmasını sağlayacak ve hastalarda görülen semptomların şiddetini azaltarak yaşam kalitesinde iyileşme sağlanacaktır. Bu çalışmada hastalar subjektif bir ölçüt olarak depresyon açısından sorgulandığında hem İBS grubunun hem de FMS tanısı almış İBS grubunun kontrol grubuna kıyasla depresyon oranlarının yüksek olduğu görülmüştür. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı iken, FMS (+) grup ile FMS (-) grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Çalışmamızda kontrol grubuyla kıyaslandığında uyku problemlerinin FMS tanısı almış grupta daha yüksek olduğu görülmekle birlikte, FMS (+) grup ile FMS (-) grup arasında uyku problemleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaması bu sorunun her iki hastalık için de anlamlı bir semptom olduğunu göstermektedir. Parestezi şikayeti hem FMS (+) hem de FMS (-) grupta, kontrol grubuna göre daha yüksek oranda görüldü. Ayrıca, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen FMS (+) hastalarda daha sık görülmektedir.

Yorgunluk ve dinlenememiş halde uyanma hem İBS hem de FMS hastalarında sık görülen semptomlardır. Çalışmamızda subjektif parametre ölçütleri ile VAS kullanılarak değerlendirildi. Semptomların varlığı ve şiddetine bakıldığında hem İBS hem de FMS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ( $p < 0,001$ ). FMS (+) grup, FMS (-) grup ile kıyaslandığında bu semptomların görülme sıklığı ve şiddetinde artış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Çalışmamızda İBS alttıpleriyle FMS tanısı arasındaki ilişkiye de bakıldı. İBS alttıpleri hem ACR 1990 kriterleri hem de ACR 2010 kriterleriyle incelendiğinde, İBS alttıpleriyle FMS tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Bu bulgu daha önce yapılan çalışmalardaki sonuçlar ile uyumlu idi. Bu çalışmalarda FMS görülme sıklığının İBS alttıpiyle ilişkili olmadığı, semptom ciddiyetini gösteren “Functional Bowel Disease Severity Index” (FBDSI) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (334).



## 6. SONUÇ

İBS ve FMS arasında sıkı bir ilişki mevcuttur. Bu nedenle İBS veya FMS tanısı koyan hekimlerin hastaları bu yandaş hastalıklar nedeniyle de değerlendirmeleri hastaların yaşam kalitesi açısından önem arz etmektedir. FMS hastaları değerlendirilirken ACR 1990 ve ACR 2010 kriterleri benzer tanısal değere sahiptir. FMS tanısının yeni olan 2010 kriterleri kullanılarak konulması, standartizasyon açısından yararlı olacaktır. İBS, FMS, kronik pelvik ağrı, temporomandibüler eklem bozukluğu, intersitisyel sistit gibi durumların çakışması sık olarak görüldüğünden hastalarda bunlardan bir tanesinin varlığı durumunda diğer yandaş hastalıkların sorgulanması ve araştırılması önemlidir. Bu ortak şikayetler, bu iki hastalık arasında ortak patogeneze olduğunu düşündürmektedir. İBS ve FMS’de psikiyatrik rahatsızlıklarla da sıklıkla çakışma görülmektedir. Anksiyete ve depresyon gibi yandaş hastalıkların varlığı durumunda semptomların şiddetinde artış ve yaşam kalitesinde bozulma görüldüğünden hastaların psikiyatrik açıdan da değerlendirilmesi ve psikoterapiyle birlikte gerektiğinde medikal tedavinin verilmesi bu kısır döngünün kırılmasında ve semptomların iyileşmesinde yarar sağlayabildiği göz önünde bulundurulmalıdır. İBS ve FMS kronik hastalıklar olduğundan bu tanıyı almış hastalara hastalıkları ile ilgili detaylı bir bilgi vermek tedavi yaklaşımlarını ve tedavi seçeneklerini anlatmak, yaşamı tehdit eden hastalıklar olmadığına inandırmak hastaların hastalığı daha iyi anlamasını sağlayacak ve kaygılarını azaltarak, semptomlarla baş edebilme çabalarında artış sağlayacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Longstreth GF, Thompson WG, Chevy WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491.
2. Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, et al. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991; 101: 927-934.
3. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders: prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1569-1580.
4. Saito YA, Locke GR, Talley NJ, et al. A comparison of the Rome and Manning criteria for case identification in epidemiological investigations of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2816-2824.
5. Gasbarrini A, Lauritano EC, Garcovich M, et al. New insights into the pathophysiology of IBS: intestinal microflora, gas production and gut motility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12: 111-117.
6. Quigley EM. Disturbances of motility and visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: biological markers or epiphenomenon. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 221-233.
7. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004; 292: 2388-2395.
8. Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 19-28.
9. White KP, Speechley M, Harth M, et al. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol* 1999; 26: 1570-1576.
10. Lindell L, Bergman S, Petersson IF, et al. Prevalence of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Scand J Prim Health Care* 2000; 18: 149-153.
11. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, et al. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 140-144.
12. Forseth KO, Gran JT. The prevalence of fibromyalgia among women aged 20-49 years in Arendal, Norway. *Scand J Rheumatol* 1992; 21: 74-78.
13. Scudds RA, Li EKM, Scudds RJ. The prevalence of fibromyalgia syndrome in Chinese people in Hong Kong. *J Musculoskelet Pain* 2006; 14: 3-11
14. 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: 441-446.
15. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 944-952.
16. Talley NJ, Spiller R. Irritable Bowel Syndrome A poorly understood organic disease? *Lancet* 2002; 360: 555-564.
17. Atlı AD. Öztekin F, Erdoğan S. Primer Fibromialji sendromunda nöktürnal growth hormon sekresyonu. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1997; 22: 106-110.

18. Russell IJ.: A metabolic basis for fibromyalgia syndrome; *Fibromyalgia and Myofascial Pain*, H. Vaeroy & H.Merskey, Elsevier science Publishers, 1993; 283-309.
19. Caro VJ.: IS there an immunologic component to the fibromyalgia syndrome?; *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1989; 15: 1; 169-186.
20. Drossman DA, Thomson WG, Talley NJ, et al. Identifications of subgroups of functional bowel disorders *Gastroenterol Int* 1990 ; 3 : 159-172.
21. Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and Dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995; 109: 671–680.
22. Jacobson E. Spastic esophagus and mucous colitis: etiology and treatment by progressive relaxation. *Arch Int Med* 1927; 39: 433–445.
23. Bockus HI, Bank J, Wilkinson SA. Neurogenic mucous colitis. *Am J Med. Sci.* 1928; 176: 813–29.
24. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, et al. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *BMJ* 1978; 2: 653–654.
25. Drossman DA, Thompson WG, Talley NJ, et al. Identification of subgroups of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Int* 1990; 3: 159–172.
26. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45: 1143–1147.
27. Andrews EB, Eaton SC, Hollis KA, et al. Prevalence and demographics of irritable bowel syndrome: results from a large web-based survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 935–942.
28. Dean BB, Aguilar D, Barghout V, et al. Impairment in work productivity and health related quality of life in patients with IBS. *Am J Manag Care* 2005; 11: 17–26.
29. Longstreth GF, Bolus R, Naliboff B, et al. Impact of irritable bowel syndrome on patients' lives: development and psychometric documentation of a diseasespecific measure for use in clinical trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 411–420.
30. Chang L. Epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 31–39.
31. Kumano H, Kaiya H, Yoshiuchi K, et al. Comorbidity of irritable bowel syndrome, panic disorder, and agoraphobia in a Japanese representative sample. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 370–376.
32. Tillisch K, Labus JS, Naliboff BD, et al. Characterization of the alternating bowel habit subtype in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 896–904.
33. Mearin F, Balboa A, Badia X, et al. Irritable bowel syndrome subtypes according to bowel habit: revisiting the alternating subtype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 165–172.
34. Drossman DA, Morris CB, Hu YM, et al. A prospective assessment of bowel habit in irritable bowel syndrome in women: defining an alternator. *Gastroenterology* 2005; 128: 580-589.
35. Accarino AM, Azpiroz F, Malagelada JR. Mechanosensitive intestinal afferents in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 108: 636–643.

36. Camilleri M, McKinzie S, Busciglio I, et al. Prospective study of motor, sensory, psychologic, and autonomic functions in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 772–781.
37. Marciani L, Cox EF, Hoad CL, et al. Postprandial changes in small bowel water content in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2010; 138: 469–477.
38. Deiteren A, Camilleri M, Burton D, et al. Effect of meal ingestion on ileocolonic and colonic transit in health and irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 384–391.
39. Malagelada J. R: *Physiology of the Stomach and the Gastroduodenal Junction: techniques for Evaluation* Fisher RS, Krevsky B. *Motor disorders of the gastrointestinal tract: What's new&what to do* Academy Professional Information Services, Inc. New York 1993; 51-56.
40. Mintchew MP: *Electrogastrography Methodology and Clinical Applicability* University of Calgary Canada 1995.
41. Rees WDW, Brown CM. *Physiology of the Stomach and duodenum.* Haubrich WS, Schaffner F, Berk J. E: *Bockus gastroenterology.* WB Saunders Company Philadelphia, 1995; 5: 582-614.
42. Kellow JE, Phillips SF. Altered small bowel motility in irritable bowel syndrome is correlated with symptoms. *Gastroenterology* 1987; 92: 1885–1893.
43. Kellow JE, Gill RC, Wingate DL. Prolonged ambulant recordings of small bowel motility demonstrate abnormalities in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98: 1208–1218.
44. Simren M, Castedal M, Stevland J, et al. Abnormal propagation pattern of duodenal pressure waves in the irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2151–2161.
45. Whitehead WE, Engel BT, Schuster MM. Irritable bowel syndrome: physiological and psychological differences between diarrhea-predominant and constipationpredominant patients. *Dig Dis Sci* 1980; 25:404–413.
46. Bazzocchi G, Ellis J, Villanueva-Meyer J, et al. Postprandial colonic transit and motor activity in chronic constipation. *Gastroenterology* 1990; 98: 686–693.
47. Sadik R, Stotzer PO, Simren M, et al. Gastrointestinal transit abnormalities are frequently detected in patients with unexplained GI symptoms at a tertiary centre. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 197–205.
48. Manabe N, Wong BS, Camilleri M, et al. Lower functional gastrointestinal disorders: evidence of abnormal colonic transit in a 287 patient cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 282–293.
49. Deiteren A, Camilleri M, Bharucha AE, et al. Performance characteristics of scintigraphic colon transit measurement in health and irritable bowel syndrome and relationship to bowel functions. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 415–423.
50. Chey WY, Jin HO, Lee MH, et al. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1499–1506.
51. Snape WJ, Carlson GM, Matarazzo SA, et al. Colonic myoelectric activity in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1976; 70: 326–330.
52. Sullivan MA, Cohen S, Snape WJ. Colonic myoelectric activity in irritable-bowel syndrome. Effect of eating and anticholinergics. *N Engl J Med* 1978; 298: 878–883.

53. Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SI, et al. Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2550–2561.
54. Whorwell PJ, Clouter C, Smith CL. Oesophageal motility in the irritable bowel syndrome. *Br Med J* 1981; 282: 1101–1102.
55. Evans PR, Bak YT, Shuter B, et al. Gastroparesis and small bowel dysmotility in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2087–2093.
56. Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ, et al. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2006; 130: 34–43.
57. Fitzgerald P, Cassidy EM, Clarke G, et al. Tryptophan catabolism in females with irritable bowel syndrome: relationship to interferon-gamma, severity of symptoms and psychiatric co-morbidity. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 1291–1297.
58. Heaton KW, Ghosh S, Braddon FE. How bad are the symptoms and bowel dysfunction of patients with the irritable bowel syndrome? A prospective, controlled study with emphasis on stool form. *Gut* 1991; 32: 73–79.
59. Anand P, Aziz Q, Wilbert R, et al. Peripheral and central mechanisms of visceral sensitization in man. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 29–46.
60. Kellow JE, Eckersley CM, Jones MP. Enhanced perception of physiological intestinal motility in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991; 101: 1621–1627.
61. Sun WM. The relationship between rectal sensatin and anal functions in normal subjects and patients in faecal incontinance *Gut* 1990; 31: 1056-1061.
62. Prior A, Maxton DG, Whorwell PJ. Anorectal manometry in irritable bowel syndrome: differences between diarrhoea and constipation predominant subjects. *Gut* 1990; 31: 458–462.
63. Ritchie J. Pain from the distention of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut* 1973; 14: 125–132.
64. Bouin M, Lupien F, Riberdy M, et al. Intolerance to visceral distension in functional dyspepsia or irritable bowel syndrome: an organ specific defect ora pan intestinal dysregulation? *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 311–314.
65. Munakata J, Naliboff B, Harraf F, et al. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997; 112: 55–63.
66. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, et al. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 40–52.
67. Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P, et al. Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98: 1187–1192.
68. Chang L, Mayer EA, Johnson T, et al. Differences in somatic perception in female patients with irritable bowel syndrome with and without fibromyalgia. *Pain* 2000; 84: 297–307.
69. Yiangou Y, Facer P, Chessel IP, et al. Voltage-gated ion channel Nav1.7 innervation in patients with idiopathic rectal hypersensitivity and paroxysmal extreme pain disorder (familial rectal pain). *Neurosci Lett* 2007; 427: 77–82.

70. Verne GN, Robinson ME, Vase L, et al. Reversal of visceral and cutaneous hyperalgesia by local rectal anesthesia in irritable bowel syndrome (IBS) patients. *Pain* 2003; 105: 223–230.
71. O'Mahony SM, Bulmer DC, Coelho AM, et al. 5-HT(2B) receptors modulate visceral hypersensitivity in a stress-sensitive animal model of brain-gut axis dysfunction. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 573–578.
72. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, et al. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut* 2008; 57: 923–929.
73. Winston J, Shenoy M, Medley D, et al. The vanilloid receptor initiates and maintains colonic hypersensitivity induced by neonatal colon irritation in rats. *Gastroenterology* 2007; 132: 615–627.
74. Esfandyari T, Camilleri M, Ferber I, et al. Effects of a cannabinoid receptor agonist on colonic motor and sensory functions in humans: a randomized, placebocontrolled study. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: 137–145.
75. Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 1994; 107: 271–293.
76. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47: 804–811.
77. O'Sullivan M, Clayton N, Breslin NP, et al. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2000; 12: 449–457.
78. Dong WZ, Zou DW, Li ZS, et al. Study of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Chin J Dig Dis* 2004; 5: 103–109.
79. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693–702.
80. Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, et al. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117: 636–647.
81. Waldmann R, Champigny G, Bassilana F, Heurteaux C, Lazdunski M. A protongated cation channel involved in acidsensing. *Nature* 1997; 386: 173–177.
82. Jones RC III, Otsuka E, Wagstrom E, Jensen CS, Price MP, Gebhart GF. Shortterm sensitization of colon mechanoreceptors is associated with long-term hypersensitivity to colon distention in the mouse. *Gastroenterology* 2007; 133: 184–194.
83. Greenwood-van Meerveld B. Importance of 5-hydroxytryptamine receptors on intestinal afferents in the regulation of visceral sensitivity. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 13–18.
84. Delgado-Aros S, Camilleri M. Visceral hypersensitivity. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 194–203.
85. Holzer P. Gastrointestinal afferents as targets of novel drugs for the treatment of functional bowel disorders and visceral pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 177–193.
86. Roberts-Thomson IC, Fettman MJ, Jonsson JR, Frewin DB. Responses to cholecystokinin octapeptide in patients with functional abdominal pain syndromes. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7: 293–297.

87. Cann PA, Rovati LC, Smart HL, Spiller RC, Whorwell PJ. Loxiglumide, a CCK-A antagonist, in irritable bowel syndrome. A pilot multicenter clinical study. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 713: 449–450.
88. Lembo T, Naliboff B, Munakata J, et al. Symptoms and visceral perception in patients with pain-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1320–1326.
89. Sach J, Bolus R, Fitzgerald L, et al. Is there a difference between abdominal pain and discomfort in moderate to severe IBS patients? *Am J Gastroenterol* 2002; 12: 3131–3138.
90. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2001; 48: 14–19.
91. Salvioli B, Serra J, Azpiroz F, et al. Origin of gas retention and symptoms in patients with bloating. *Gastroenterology* 2005; 128: 574–579.
92. Salvioli B, Serra J, Azpiroz F, et al. Impaired small bowel gas propulsion in patients with bloating during intestinal lipid perfusion. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1853–1857.
93. Hernando-Harter AC, Serra J, Azpiroz F, et al. Colonic responses to gas loads in subgroups of patients with abdominal bloating. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 876–882.
94. Shim L, Prott G, Hansen RD, et al. Prolonged balloon expulsion is predictive of abdominal distension in bloating. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 883–887.
95. Tremolaterra F, Villoria A, Azpiroz F, et al. Impaired viscerosomatic reflexes and abdominal-wall dystonia associated with bloating. *Gastroenterology* 2006; 130: 1062–1628.
96. Johnsen R, Jacobsen BK, Forde OH. Associations between symptoms of irritable colon and psychological and social conditions and lifestyle. *BMJ* 1986; 292: 1633–1635.
97. Heaton KW, Radvan J, Cripps H, Mountford RA, Braddon FE, Hughes AO. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. *Gut*. 1992; 33: 818–824.
98. Bielefeldt K, Christianson JA, Davis BM. Basic and clinical aspects of visceral sensation: transmission in the CNS. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 488–499
99. Mayer EA, Naliboff BD, Craig AD. Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology* 2006; 131: 1925–1942
100. Grundy D. Neuroanatomy of visceral nociception: Vagal and splanchnic afferent. *Gut* 2002; 51: 2-5
101. Furness JB, Clerc N, Vogalis F, et al. The enteric nervous system and its extrinsic connections. In: Tadataka Yamada ed. *Textbook of Gastroenterology*. Fourth Edition, Lippincott Williams and Wilkins 2003; 12-34.
102. Wood JN. Recent advances in understanding molecular mechanisms of primary afferent activation. *Gut* 2004; 53: 9-12.
103. Szurszewski JH, Ermilov LG, Miller SM. Prevertebral ganglia and intestinofugal afferent neurones. *Gut* 2002; 51: 6-10.
104. Costa M, Brookes SHJ, Zagorodnyuk V. How many kinds of visceral afferents *Gut* 2004; 53: 1–4.

105. Furness JB, Stebbing MJ, Clerc N. Sensory neurons of the gastrointestinal tract. In: Tadatak Yamada ed. Textbook of Gastroenterology. Fourth Edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2003; 4: 34-48.
106. McMahon SB. Sensitization of gastrointestinal tract afferents. *Gut* 2004; 53: 13-15.
107. Mertz H. Role of the brain and sensory pathways in gastrointestinal sensory disorders in humans. *Gut* 2002; 51: 29-33.
108. Silverman DH, Munakata J, Ennes H, et al. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology* 1997; 112: 64-72.
109. Mertz H, Morgan V, Tanner G, et al. Regional cerebral activation in IBS and controls with painful and nonpainful rectal distension. *Gastroenterology* 2000; 118: 842-848.
110. Lembo T, Munakata J, Mertz H, et al. Evidence for the hypersensitivity of lumbar splanchnic afferents in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1994; 107: 1686-1696.
111. Malagelada J-R. Sensation and gas dynamics in functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2002; 51: 72-75.
112. Sera J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 48: 14-19.
113. Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, et al. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin. Invest.* 2007; 117: 636-647.
114. Martinez V, Tach'e Y. CRF1 receptors as a therapeutic target for irritable bowel syndrome. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 4071-4088.
115. Creed F, Guthrie E. Psychological factors in the irritable bowel syndrome. *Gut* 1987; 28: 1307-1318.
116. Lydiard B. Irritable bowel syndrome, anxiety, and depression: what are the links? *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 38-45.
117. Garakani A, Win T, Virk S, Gupta S, Kaplan D, Masand PS. Comorbidity of irritable bowel syndrome in psychiatric patients: a review. *Am J Ther* 2003; 10: 61-67.
118. Tollefson GD, Tollefson SL, Pederson M. Comorbid irritable bowel syndrome in patients with generalized anxiety disorder and major depression. *Ann Clin Psychiatry* 1991; 3: 215-222.
119. Mayer EA, Craske M, Naliboff BD. Depression, anxiety, and the gastrointestinal system. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 28-36.
120. Coplan J, Lydiard RB. Brain circuits and panic disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1264-1276.
121. Mayer EA, Tillisch K, Bradesi S. Review article: modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 919-933.
122. Whitehead WE, Crowell MD, Robinson JC, et al. Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction. *Gut* 1992; 33: 825-830.
123. Beesley H, Rhodes J, Salmon P. Anger and childhood sexual abuse are independently associated with irritable bowel syndrome. *Br J Health Psychol* 2010; 15: 389-399.



124. Blanchard EB, Lackner JM, Jaccard J, et al. The role of stress in symptom exacerbation among IBS patients. *J Psychosom Res* 2008; 64: 119–128.
125. Heitkemper M, Charman AB, Shaver J, et al. Self-report and polysomnographic measures of sleep in women with irritable bowel syndrome. *Nurs Res* 1998; 47: 270–277.
126. Drossman DA, Li Z, Leserman J, et al. Health status by gastrointestinal diagnosis and abuse history. *Gastroenterology* 1996; 110: 999–1007.
127. Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1578-1583.
128. Spiller RC, Campbell E. Post-infectious irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 13-17.
129. Longstreth GF, Hawkey CJ, Mayer EA, et al. Characteristics of patients with irritable bowel syndrome recruited from three sources: implications for clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 959–964.
130. Gwee KA, Collins SM, Read NW. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1B in recently acquired postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 523-526.
131. Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53: 1096-1101.
132. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and metaanalysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 535-544.
133. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Panés J. Risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: Influence of comorbidities. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 465-469.
134. Marshall JK, Thabane M, Borgaonkar MR, James C. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 457-460.
135. Grazioli B, Matera G, Laratta C, et al. *Giardia lamblia* infection in patients with irritable bowel syndrome and dyspepsia: a prospective study. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1941-1944.
136. Dizdar V, Gilja OH, Hausken T. Increased visceral sensitivity in *Giardia*-induced postinfectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. Effect of the 5HT<sub>3</sub>-antagonist ondansetron. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 977-982.
137. Soy Turk M, Akpınar H, Gurler O, et al. Irritable bowel syndrome in persons who acquired trichinellosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1064-1069.
138. Marshall, JK, Thabane, M, Garg, AX, et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology* 2006; 131: 445-450.
139. Neal, KR, Hebden, J, Spiller, R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: Postal survey of patients. *BMJ* 1997; 314: 779-782.
140. Barbara G, Giorgio R, Stanghellini V, et al. New pathophysiological mechanism in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1-9.

141. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, et al. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1317-1322.
142. DuPont AW. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 594-599.
143. Barbara G, Cremon C, Pallotti F, et al. Postinfectious irritable bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 95-97.
144. Aggarwal A, Cutts TF, Abell TL, et al. Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. *Gastroenterology* 1994; 106: 945-950.
145. Thompson JJ, Elsenbruch S, Harnish MJ, et al. Autonomic functioning during REM sleep differentiates IBS symptom subgroups. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2865-2871.
146. Kalantar JS, Locke GR, Zinsmeister AR, et al. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a prospective study. *Gut* 2003; 52: 1703-1707.
147. Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, et al. Irritable bowel syndrome in twins: hereditary and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 2001; 121: 799-804.
148. Saito YA, Cremonini F, Talley NJ. Association of the 1438G/A and 102T/C polymorphism of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene with irritable bowel syndrome 5-HT<sub>2A</sub> gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 835-836.
149. Park MI, Camilleri M. Genetics and genotypes in irritable bowel syndrome: implications for diagnosis and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 305-317.
150. Camilleri M, Atanasova E, Carlson PJ, et al. Serotonin-transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 425-432.
151. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3503-3506.
152. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412-419.
153. Pimentel M, Mayer AG, Park S, et al. Methane production during lactulose breath test is associated with gastrointestinal disease presentation. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 86-92.
154. Rogers J, Raimundo AH, Misiewicz JJ. Cephalic phase of colonic pressure response to food. *Gut* 1993; 34: 537-543.
155. Bentley SJ, Pearson DJ, Rix KJ. Food hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1983; 2: 295-297.
156. Farah DA, Calder I, Benson L, et al. Specific food intolerance: its place as a cause of gastrointestinal symptoms. *Gut* 1985; 26: 164-168.
157. Petitpierre M, Gumowski P, Girard JP. Irritable bowel syndrome and hypersensitivity to food. *Ann Allergy* 1985; 54: 538-540.
158. Zwetchkenbaum J, Burakoff R. The irritable bowel syndrome and food hypersensitivity. *Ann Allergy* 1988; 61: 47-49.

159. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, et al. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53: 1459-1464.
160. Talley NJ, Zinsmeister AR, Melton LJ. Irritable bowel syndrome in a community; symptom subgroups, risk factors, and health care utilization. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 76-83.
161. Tilisch K, Labus JS, Nalibof BD, Bolus R, Shetzline M, Mayer EA, Chang L. Characterization of the alternating bowel habit subtype in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterology* 2005; 128: 580-589.
162. Guisasa M, Balboa A, Mearin F. Bowel habit subtypes and temporal patterns in irritable bowel syndrome: systematic review. *Am J Gastroenterology* 2005; 100: 1174-1184.
163. Donnell LJD, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *Br Med J* 1990; 300: 439-440.
164. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 2002; 122: 1140-1156.
165. Whitehead WE. Development and validation of the ROME III diagnostic questionnaire. In: DA, Corazzari E, Delvaux M, et al, editors. *Rome III: the functional gastrointestinal disorders*. Durham (NC): Degnon; 2006; 835-853.
166. Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD, et al. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 137-146.
167. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2108-2131.
168. Schmulson MW, Chang L. Diagnostic approach to the patient with irritable bowel syndrome. *Am J Med* 1999; 107: 20-26.
169. Camilleri M, Heading RC, Thompson WG. Consensus report: clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1407-1430.
170. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390.
171. Cash BD, Chey WD. Irritable Bowel Syndrome Patients: A Systematic Review. *Clinics in Family Practice* 2004; 6: 132-145.
172. Talley NJ. Pharmacologic therapy for the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterology* 2003; 98: 750-758.
173. Francis CY, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: time for reappraisal. *Lancet* 1994; 344: 39-40.
174. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, et al. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci* 1984; 29: 239-247.
175. Attar A, Lemann M, Ferguson A, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut* 1999; 44: 226-230.
176. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 355-361.

177. IBS Genel Bakis (Novartis). 2004; 15.
178. Frexinos J, Fioramonti J, Bueno L: Effect of trimebutine on colonic myoelectrical activity in IBS patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 181 - 185.
179. Schang JC, Devroede G, Pilote M: Beneficial effects of trimebutine in patients suffering from irritable bowel disease with normal transit and constipation. *Gastroenterology* 1988; 94: 403.
180. Spiller RC. Effects of serotonin on intestinal secretion and motility. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17: 99–103.
181. Gershon MD. Review article: roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 15–30.
182. Houghton LA, Atkinson W, Whitaker RP, et al. Increased platelet depleted plasma 5-hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 663–670.
183. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 349–357.
184. Coffin B, Farmachidi JP, Rueegg P, et al. Tegaserod, a 5-HT<sub>4</sub> receptor partial agonist, decreases sensitivity to rectal distension in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 577–585.
185. Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, et al. Tegaserod accelerates orocecal transit in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: 463–468.
186. Camilleri M. Review article: tegaserod. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 277–289.
187. Pfannkuche HJ, Buhlt, Gamse R, Hoyer D, Mattes H, Bucheit KH: The properties of a new prokinetically active drug, SDZ HTF 919. *Neurogastroenterol. Motil.* 1995; 7: 280.
188. Grider JR, Foxx-Orenstein AE, Jin JG. 5-Hydroxy-tryptamine<sub>4</sub> receptor agonists initiate the peristaltic reflex in human, rat, and guinea pig intestine. *Gastroenterology* 1998; 115 : 370-380.
189. Stoner M, Arcuni J Lee J. A selective 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist induces cAMP mediated Cl<sup>-</sup> efflux from rat colonocytes. *Gastroenterology* 1999; 116: 648.
190. Bardhan KD, Forbes A, Marsden CL, et al. The effects of withdrawing tegaserod treatment in comparison with continuous treatment in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain/discomfort, bloating and constipation: a clinical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 213–222.
191. Camilleri M, Mayer EA, Drossman DA et al. Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel with alosetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *Alim Pharm Ther* 1999; 13: 1149-1159.
192. Harris L, Chang L. Alosetron: an effective treatment for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Womens Health* 2007; 3: 15–27.
193. Chang L, Chey WD, Harris L, et al. Incidence of ischemic colitis and serious complications of constipation among patients using alosetron: systematic review of clinical trials and post-marketing surveillance data. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1069–1079.
194. Bradette M, Moennikes H, Carter, F. Cilansetron in irritable bowel syndrome with diarrhea predominant (IBS-D): efficacy and safety in a 6 month global study. [Abstract] *Gastroenterology* 2004; 126: 43.

195. Coremans G, Clouse RE, Carter F, et al. Cilansetron, a novel 5-HT<sub>3</sub> antagonist, demonstrated efficacy in males with irritable bowel syndrome with diarrhoea predominance (IBS-D). [Abstract] *Gastroenterology* 2004; 126: 634.
196. Camilleri M, McKinzie S, Fox J, et al. Effect of renzapride on transit in constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 895–904.
197. Clouse RE. Antidepressants for functional gastrointestinal syndromes. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2352-2363
198. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, et al. Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2003; 125: 19–31.
199. Creed F, Fernandes L, Guthrie E, Palmer S, Ratcliff J, Read N, Rigby C, Thompson D, Tomenson B. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003; 124: 303-317.
200. Vahedi H, Merat S, Rashidioon A, et al. The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 381–385.
201. Bijkerk CJ, Muris JW, Knottnerus JA, Hoes AW, de Wit NJ. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 245–251.
202. Quartero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J, Rubin G, de Wit N. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003460.
203. Svedlund J, Sjodin I, Ottosson J, et al. Controlled study of psychotherapy in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1983; 2: 589–592.
204. 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.
205. Gowers WR. A Lecture on Lumbago: Its Lessons and Analogues: Delivered at the National Hospital for the Paralysed and Epileptic. *BMJ* 1904; 1: 117-121.
206. Hench PK. Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: Review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 1081-1089.
207. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: Past to present. *Curr Pain Headache Rep* 2004; 8: 369-378.
208. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB. The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-172.
209. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 600-610.
210. Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K, Khine A, Gracely RH. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effect of stimulus type and mode of presentation. *Pain* 2003; 105: 403-413.

211. Clauw D. Fibromyalgia: Update on mechanism and management. *J Clin Rheumatol* 2007; 13: 102-109.
212. Katz RS, Wolfe F, Michaud K. Fibromyalgia diagnosis: a comparison of clinical, survey, and American College of Rheumatology criteria. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 169-176.
213. Harden RN, Revivo GR, Song S, Nampiaparampil D, Golden G, Kirincic M, et al. A critical analysis of the tender points in fibromyalgia. *Pain Med* 2007; 8: 147-156.
214. Häuser W, Bernardy K, Arnold B, Offenbächer M, Schiltenwolf M. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 216-224.
215. Müller W, Schneider EM, Stratz T. The classification of fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2007; 27: 1005-1010.
216. Brady DM, Schneider MJ. Fibromyalgia syndrome: a new paradigm for differential diagnosis and treatment. *J Manipulative Physiol Ther* 2001; 24: 529-541.
217. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med* 2004; 66: 837-844.
218. Giesecke T, Williams D, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain threshold and psychological factors. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2716-2717
219. Ozkan O, Yildiz M, Köklükaya E. The Correlation of laboratory tests and sympathetic skin response parameters by using artificial neural networks in fibromyalgia patients *J Med Syst* 2011.
220. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain* 2010; 14: 5-10.
221. Ngian GS, Guymer EK, Littlejohn GO. The use of opioids in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis* 2011; 14: 6-11.
222. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 403-425.
223. Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheumatol*. 2006; 12: 124-128.
224. Mease PJ, Clauw DJ, Arnold LM, et al. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 2005; 32: 2270-2277.
225. Cosci F, Pennato T, Bernini O, Berrocal C. Psychological well-being, negative affectivity, and functional impairment in fibromyalgia. *Psychother Psychosom* 2011; 80: 256-258.
226. Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed* 2007; 78: 88-95
227. Gran JT. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Clinical Rheumatology* 2003; 17: 547-561.
228. Yunus MB, Arslan S, Aldag JC. Relationship between body mass index and fibromyalgia features. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 27-31.

229. Walsh CM, Zainal NZ, Middleton SJ, Paykele ES: A family history study of chronic fatigue syndrome. *Psychiatr Genet* 2001, 11: 123-128.
230. Pellegrino MJ, Walonis GW, Sommer A: Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 1989, 70: 61-63.
231. Stormorken H, Brosstad F: Fibromyalgia: family clustering and sensory urgency with early onset indicate genetic predisposition and thus a "true" disease. *Scand J Rheumatol* 1992; 221: 207.
232. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R: Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 605-611.
233. Buskila D, Neumann L: Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol* 1997; 24: 941-944.
234. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S: Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26: 408-412.
235. Hørvén S, Stiles T Ch, Holst A, Moen T HLA Antigens in primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 1269-1270.
236. Offenbaecher M, Bondy B, de Jong S, Glatzeder K, Kruger M, Schoeps P, Ackenheil M: Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2482-2488.
237. Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebstein RP: Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety related personality traits. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 845-847.
238. Gursoy S: Absence of association of the serotonin transporter gene polymorphism with the mentally healthy subset of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 2002, 21: 194-197.
239. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, Koeppe RA, Stohler CS, Goldman D: COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003; 299: 1240-1243.
240. Buskila D, Cohen H, Neumann L, Ebstein RP: An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship personality traits. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 730-731.
241. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1333-1343.
242. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 2823-2833.
243. Yunus MB, Young CS, Saeed SA, Mountz JM, Aldag JC. Positron emission tomography in patients with fibromyalgia syndrome and healthy controls. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 513-518.
244. Lautenbacher S, Rollman GB, McCain GA. Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia. *Pain* 1994; 59: 45-53.
245. Sorensen J, Graven-Nielsen T, Henriksson KG, Bengtsson M, Arendt-Nielsen L. Hyperexcitability in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1998; 25: 152-155.
246. Bockenek W L, Stewart P J B: Pain in Patients with Spinal Cord Injury. Editors Kirshblum S, Campagnolo D L, Delisa J A, *Spinal Cord Medicine* 2002: 389-408.

247. Tan E: Nöropatik Ağrı. Türk Nöroloji Dergisi 2004; 10: 390-400.
248. Berker E: Nöropatik Ağrı ve Fizyopatolojik Mekanizmalar. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi Mart 2005; 1-5.
249. Petersel DL, Dror V, Cheung R. Central amplification and fibromyalgia: disorder of pain processing. *J Neurosci Res* 2011; 89: 29-34.
250. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbances in patients with 'fibrositis' syndrome and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975; 37: 341-351.
251. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neuroasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976; 38: 35-44.
252. Mac Farlane 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: 200-204.
253. Jennum P, Drewes AM, Andreasen A, Nielsen KD. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. *J Rheumatol* 1993; 20: 156-159.
254. Theadom A, Cropley M. Dysfunctional beliefs, stress and sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Med* 2008; 9: 376-381.
255. 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: 1583-1592.
256. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1504-1506.
257. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burchardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome: a possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1113-1116.
258. Russell, Orr MD, Littman B, et al. Elevated cerebrospinal fluids levels of substance P in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1593-1601.
259. Crofford LJ, Demitrack MA. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 267-284.
260. Vaeroy H, Helle R, Forre Q, Kass E, Terenius L. Elevated CFS levels of substance P and high incidence of Reynold phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988; 32: 21-26.
261. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997; 24: 555-559.
262. Korszun A, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E, Brucksch C, Masterson L, Engelberg NC, et al. Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26: 2675-2680.
263. Okifuji A, Turk DC. Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2006; 7: 851-859.



264. Le Goff P. Is fibromyalgia a muscle disorder? *Joint Bone Spine* 2006; 73: 239-242.
265. Jacobsen S, Bartels EM, Danneskiold-Samsøe B. Single cell morphology of muscle in patients with chronic muscle pain. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 336-343.
266. Staud R. Heart rate variability as a biomarker of fibromyalgia syndrome. *Fut Rheumatol* 2008; 3: 475-483.
267. Bou-Holaigah I, Calkins H, Flynn JA, et al. Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 239-246.
268. Akkoç Y. Fibromyalji Sendromunda etyopatogenez, nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi. IV. RASD Geleneksel Sempozyumu Özet Kitabı, Elazığ, 2001.
269. Buchwald D, Goldenberg DL, Sullivan JL, Komaroff AL. The chronic, active Epstein Barr virus infection syndrome and primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1132-1136.
270. Berg AM, Naides SJ, Simms RW. Established fibromyalgia syndrome and parvovirus B 19 infection. *J Rheumatol* 1993; 20: 1941-1943.
271. Simms RW, Zerbini CA, Ferrante N, Anthony J, Felson DT, Craven DE. Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston City Hospital Clinical AIDS Team. *Am J Med* 1992; 91: 368-374.
272. Goldenberg DL. Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1489-1492.
273. Gur A, Karakoc M, Nas K, Cevik R, Denli A, Sarac J, et al. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002; 29: 358-361
274. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an etiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology* 2001; 40: 743-749.
275. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia? *Curr Pharm Des* 2006; 12: 17-22
276. Gür A. Fibromiyaljide Etiyopatogenez. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2008; 54: 4-11.
277. Akkuş S., Koşar A., Beyazıt O.: Fibromiyalji tanısı konan 220 vakanın klinik özellikleri, *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 1998; 1: 1; 41-46.
278. Pellegrino M.J.: Atypical chest pain as initial presentation of primary fibromyalgia; *Arch. Phys. Med. Rehabil* 1990; 71: 6526-6528.
279. Brückle W., Lautenschlager J., Müller W.: The course and topography of pain in fibromyalgia; *EULAR Bulletin* 1992; 1: 12-18.
280. Goldenberg DL. Fibromyalgia. In Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. London Mosby, 1994; 5: 1-12.
281. Yılmaz S, Erdem H. Clinical and laboratory findings in fibromyalgia syndrome. *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2009; 2: 9-15.
282. Yunus MB., Masi A.T.: Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb, Movement Disorder and Psychogenic Pain; In *arthritis and allied Condition*, 12th edition, Lea & Febiger edited by D.J. Mc Carty and WJ. Kopman, 1992; 1383-1385.

283. Yurdakul S: Yumuşak doku romatizması, ‘‘Romatoloji sempozyumu’’, İstanbul 1989; 18-24.
284. Theadom A, Cropley M, Humphrey KL. Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *J Psychosom Res* 2007; 62: 145-151.
285. Roizenblatt S, Neto NS, Tufik S. Sleep disorders and fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15: 347-357.
286. Simms R.W., Goldenberg D. L.; Symptoms Mimicking Neurologic Disorders in Fibromyalgia Syndrome, *J.Rheumatol*, 1988; 15: 1271-1273.
287. Kasper S The psychiatrist confronted with a fibromyalgia patient. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24: 25-30.
288. Bennett RM. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35: 215-232.
289. Bonafade R.P., Downey D.C., Bennet R. M., An association of fibromyalgia with primary Sjögren’s syndrome: A prospective study of 72 patients, *J. Rheumatology*, 1995; 22: 133-136.
290. Gençosmanoğlu E. B, Eryavuz M. Fibromyalji Sendromu Dergisi 1999; 4: 98-106.
291. Fontaine KR, Conn L, Clauw DJ. Effects of lifestyle physical activity on perceived symptoms and physical function in adults with fibromyalgia: results of a randomized trial. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 55.
292. 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. *Am J Med* 2003; 114: 537-545.
293. Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: A controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998; 18: 13-19.
294. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 536-541.
295. Nishishinya B, Urrútia G, Walitt B, Rodriguez A, Bonfill X, Alegre C, et al. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: A systematic review of its efficacy. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1741-1746.
296. Carrette S, Bell MJ, Reynolds WJ. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia; *Arthritis and Rheum* 1994; 32-40.
297. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31: 206-219.
298. Nørregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsøe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995; 61: 445-459.
299. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE Jr. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med.* 2002; 112: 191-197.
300. Arnold LM, Clauw DJ, Wohlreich MM, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, et al. Efficacy of duloxetine in patients with fibromyalgia: pooled analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009; 11: 237-244.

301. Vitton O, Gendreau M, Gendreau J, Kranzler J, Rao SG. A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 27-35.
302. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP Jr, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain* 2008; 9: 792-805.
303. Russell IJ, Crofford LJ, Leon T, Cappelleri JC, Bushmakin AG, Whalen E, et al. The effects of pregabalin on sleep disturbance symptoms among individuals with fibromyalgia syndrome. *Sleep Med* 2009; 10: 604-610.
304. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP Jr, Martin SA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2008; 35: 502-514.
305. 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 Rheum* 2007; 56: 1336-1344.
306. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2495-2505.
307. Bennett RM, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM. Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-1 axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997; 24: 1384-1389.
308. Cuatrecasas G, Riudavets C, Güell MA, Nadal A. Growth hormone as concomitant treatment in severe fibromyalgia associated with low IGF-1 serum levels. A pilot study. *BMC Musculoskelet Dis* 2007; 8:119.
309. Nielson WR, Walker C, McCain GA. Cognitive behavioral treatment of fibromyalgia syndrome: preliminary findings. *J Rheumatol* 1992; 19: 98-103.
310. van Koulil S, van Lankveld W, Kraaijmaat FW, van Helmond T, Vedder A, van Hoorn H, et al. Tailored cognitive-behavioral therapy and exercise training for high-risk fibromyalgia patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1377-1385.
311. Lawson K. Treatment options and patient perspectives in the management of fibromyalgia: future trends. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008; 4: 1059-1071.
312. Mannerkorpi K, Henriksson C. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 513-534
313. Goldfarb AH, Jamurtas AZ. Beta-endorphin response to exercise. An update. *Sports Med* 1997; 24: 8-16.
314. Hill EE, Zack E, Battaglini C, Viru M, Viru A, Hackney AC. Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 587-591.
315. Zinnuroglu M. Nonpharmacological and multidisciplinary treatment of fibromyalgia syndrome. *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2009; 2: 59-66.
316. Veale D, Kavanagh G, Fielding JF, Fitzgerald O. Primary fibromyalgia and the irritable bowel syndrome: different expressions of a common pathogenetic process. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 220-222.

317. Gruber AJ, Hudson JI, Pope HG Jr. The management of treatment-resistant depression in disorders on the interface of psychiatry and medicine. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19: 351-369.
318. Hudson JI, Goldenberg DL, Pope HGJ, Keck PEJ, Schlesinger L. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med* 1992; 92: 363-367.
319. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet* 1999; 354: 936-939.
320. Chang L, Berman S, Mayer EA, et al. Brain responses to visceral and somatic stimuli in patients with irritable bowel syndrome with and without fibromyalgia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1354-1361.
321. Jackson JL, O'Mally PG, Tomkins G, et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a metaanalysis. *Am J Med* 2000; 108: 65-72.
322. Fishbain D. Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann Med* 2000; 32: 305-316.
323. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001; 120: 652-658.
324. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al. A double blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; 2974-2984.
325. Levy RL, Von Korff M, Whitehead WE, et al. Costs of care for irritable bowel syndrome patients in a health maintenance organization. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3122-3129.
326. Poserud I, Agerforz P, Ekman R, et al. Altered visceral perceptual and neuroendocrine response in patients with irritable bowel syndrome during mental stress. *Gut*. 2004; 53: 1102-1108.
327. Parker AJ, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med* 2001; 31: 1331-1345.
328. Pace F, Manzionna G, Bollani S, Sarzi-Puttini P, Bianchi Porro G. Visceral sensitivity in patients with fibromyalgia and in normal patients [abstract]. *Gastroenterology* 1997; 112: A802.
329. Jones KR, Palsson OS, Levy RL, et al. Comorbid disorders and symptoms in irritable bowel syndrome (IBS) compared to other gastroenterology patients. *Gastroenterology* 2001; 120: A66.
330. Canataroğlu A, Gümürdüllü Y. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2001; 12: 30-34.
331. Dikici H, Süleymanlar İ, İrritabl barsak sendromunda fibromiyalji ve sıkka kompleksi prevalansı 2002; 25-26.
332. Blomhoff S, Sspelalen S, et al. Rectal tone and brain information processing in IBS. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1153-1159
333. Aziz G, Thompson D. Brain-gut axis in health and disease. *Gastroenterology* 1998; 114: 559-578.
334. Fibromyalgia in patients with IBS; an association with the severity of the intestinal disorder. *Int. J. Of Colorectal Disease, Clinical and Molecular Gastroenterology and Surgery* 2001; 16: 211-215.

## 8. EKLER

### 8.1. Etik Kurul Onayı



1993

**Başkent Üniversitesi**

**Tıp ve Sağlık Bilimleri  
Araştırma Kurulu**

Dr. Zeynep Kayhan  
Dr. Hakan Özkardes  
Dr. A. Eftal Yücel  
Dr. Feride Şahin  
Dr. Handan Özdemir  
Dr. Şule Bulut  
Dr. Meriç Çolak

Sayı:B.30.2.BŞK.0.05.05.05/050.01.08.01-548  
Konu: Proje onayı

12/07/2011

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına,

Anabilim Dalımızda görev yapmakta olan Dr. Osman Sünger tarafından yürütülecek olan KA11/119 nolu "İrritabl barsak sendromu tanısı alan hastalarda Fibromiyalji sendromu sıklığı" başlıklı araştırma projesi bilimsel ve etik açıdan uygun görülmüş olup, projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayınlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

  
Prof. Dr. Zeynep Kayhan

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

Başkent Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
16. Sokak No. 11  
Bahçelievler, 06490  
Ankara

Tel : 0312 212 90 65  
Faks : 0312 221 37 59

[arastirma@baskent.edu.tr](mailto:arastirma@baskent.edu.tr)

LD

İşlemlerinizi hızlandırmak için anabilim dalı üzerinden resmi yazışma ve imza gerektirmeyen her türlü bilgi alışverişinde [arastirma@baskent.edu.tr](mailto:arastirma@baskent.edu.tr) e-posta adresimizi kullanınız (Bağlantı- Araştırma Kurulu Sekreteri: Lilifer Demirağ).

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR

KARAR TARİHİ	KARAR SAYISI	PROJE NO
10/06/2011	11/100	KA11/119

İç Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapmakta olan Dr. Osman Sünger tarafından yürütülecek olan KA11/119 no'lu ve "İrritabl barsak sendromu tanısı alan hastalarda Fibromiyalji sendromu sıklığı" başlıklı araştırma projesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik açıdan uygun olduğuna karar verildi.

- Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL
- Doç. Dr. Remzi ERDEM
- Prof. Dr. Banu BİLEZİKÇİ Katılmadı (Raporlu)
- Prof. Dr. Kudret GÜVEN Katılmadı.
- Prof. Dr. Mete ÜNGÖR
- Doç. Dr. Bülent ÖZTÜRK
- Doç. Dr. Derya ALDEMİR
- Doç. Dr. Erhan BÜKEN
- Doç. Dr. Meriç ÇOLAK
- Doç. Dr. Murat DERBENT
- Doç. Dr. Zerrin YILMAZ ÇELİK
- Ecz. Münire TURAN Katılmadı (Yıllık izinde)

ASLI GİBİDİR



## 8.2. Aydınlatılmış Onay Formu

### BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

### BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

#### LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız.

#### 1. ARAŞTIRMANIN ADI

İrritabl barsak sendromu tanısı olan hastalarda Fibromiyalji Sendromu sıklığının araştırılması

#### 2. KATILIMCI SAYISI

*Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 50 ' dir*

#### 3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

*Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 1 gündür*

#### 4. ARAŞTIRMANIN AMACI

İrritabl barsak sendromu olan hastalarda Fibromiyalji Sendromu sıklığının araştırılması

#### 5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

*(Bu araştırmaya dahil edilebilmek için sahip olmanız gereken koşullar)*

*-Gastroenteroloji bölümü tarafından İrritabl barsak sendromu tanısı konulmuş olması gerekmektedir*

*-Enflamatuvar barsak hastalıklarınının olmaması*

*-Romatoid artrit gibi bilinen bir romatolojik hastalığı olan hastalar*

*-Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar*

*-Kronik böbrek hastalığı olan hastalar*

*-Ciddi enfeksiyon durumu olan hastalar, kanser tanısı almış hastalar çalışmaya alınmayacaktır*

## 6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

*(Bu araştırmada size uygulanacak tedaviler / girişimler / tetkikler / işlemler vb.)*

Bu çalışma sizde İrritabl barsak sendromuna eşlik eden iltihabi olmayan yumuşak doku romatizması hastalığının (fibromiyalji sendromu) varlığını saptamak amaçlıdır. Bunun için fizik muayene ve romatolojik muayeneniz yapılacak, rutin kan tetkiklerinize bakılacaktır. Size tarafımızca hazırlanmış olan hasta formu verilecek, formdaki soruları cevaplamanız istenecektir.

## 7. KATILIMCININ SORUMLULUKLARI

*(örneğin, uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama, ancak zorunlu olarak ilaç almak durumunda kalındığında mutlaka sorumlu araştırmacıyı bilgilendirme, uygulanan araştırma şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma vb.)*

İltihabi olmayan yumuşak doku romatizması ( Fibromiyalji Sendromu ) tanısı için sistem sorgusunda sorulacak sorulara doğru ve eksiksiz cevaplar verilmelidir, var olan şikayetler belirtilmelidir.

### -Gebelik

*(Varsa, embriyo, fetus veya anne sütü ile beslenen yenidoğan için tahmin edilebilir riskler veya uygunsuzluklar; gerekiyorsa gebe kalınmaması yönünde uyarı ve bu araştırma için kabul edilebilir gebelikten korunma yöntemleri koyu renkte yazılmalıdır, erkek gönüllüler için de gerekiyorsa kendisinin ve partnerinin korunması konusunda uyarı yapılmalıdır.)*

Bu çalışmaya gebeler alınmayacaktır

### -Araştırma Sürecinde Birlikte Kullanılmasının Sakıncalı Olduğu Bilinen İlaçlar / Besinler

Araştırma süresince sakıncalı olduğu düşünülen ilaç ya da besin bulunmamaktadır

## 8. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR

*(örneğin, araştırmadan tıbbi olarak kişisel bir yarar sağlamanın söz konusu olmayabileceği, ancak bu araştırmadan elde edilen sonuçların başka insanların yararına kullanılabilmesi, araştırmanın yalnızca bilimsel araştırma amaçlı olduğu ve gönüllünün doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesinin beklenmeyeceği vb.)*

İrritabl barsak sendromu ile Fibromiyalji sendromu birlikte görülebilen klinik durumlardır. Bu çalışma sonucunda Fibromiyalji sendromu tanısı konulduktan sonra size, bu hastalık hakkında detaylı bilgi verilecektir. Ayrıca tedavi seçenekleri konusunda bilgi verilecektir

## 9. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

*(Örneğin, kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında acı-ağrı duyma, nadiren bayılma, morarma, nadiren iğnenin giriş yerinde enfeksiyon, pıhtılaşma veya kanamanın uzaması sayılabilir. Kullanılacak ilaçlara/girişimlere/uygulamalara bağlı aşırı duyarlılık ve öngörülebilen veya beklenmeyen yan etkiler vb. belirtilmelidir)*

*Kan alma işlemi esnasında nadiren acı-ağrı duyma, nadiren bayılma, kan alınan bölgede morarma görülebilir. Bu çalışmada sağlığınız açısından herhangi bir kalıcı risk bulunmamaktadır*



## 10. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeniz söz konusu olursa, tedavi için gereken masraflar Ankara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi tarafından karşılanacaktır.

## 11. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığımızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

**İstediginizde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Hekimin Adres ve Telefonları: ,**

**Ankara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Dr. Osman SÜNGER**

**Başkent Üniversitesi Hastanesi İş: 212 68 68 – 1029 Cep:0505 7036968**

## 12. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

## 13. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM

Araştırmayı destekleyen kurum Ankara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'dir

## 14. KATILIMCIYA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

## 15. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz (*tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir*).

## 16. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi

araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır. Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

#### **17. ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŞINDAKİ DİĞER TEDAVİLER**

Size konan tanı için uygulanabilecek, ancak bu araştırmanın gereği olarak size uygulanmayacak olan (varsa) diğer tedaviler ya da işlemler ve onlara ait yararlar ve olası riskler aşağıda belirtilmektedir.

<u>İlaç/Uygulama Etkiler</u>	<u>Olası Yararlar</u>	<u>Olası Yan</u>
.....		
.....		
.....		
.....		
.....		

#### **18. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır

Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

#### **19. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŞILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI**

Araştırma sürerken, araştırmayla ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede size veya yasal temsilcinize iletilecektir. Bu sonuçlar sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz.

#### ***(Katılımcının/Hastanın Beyanı)***

Sayın Dr. Osman Sünger tarafından Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*). Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim anlatıldı.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

### ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜ		İMZASI
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

VASİ (Varsa)		İMZASI
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ARAŞTIRMACI		İMZASI
İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ	Osman Sünger - Doktor	
ADRES	Başkent Üniversitesi Hastanesi iç hastalıkları ABD	
TELEFON	212 68 68 – 1029 Cep: 0505 703 69 68	
TARİH		

ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİ		İMZASI
İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		