



T.C
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

ALOPEŞİ AREATALI HASTALARDA FİBROMİYALJİ SENDROMU BİRLİKTELİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökhan ÜÇGÜL
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Ebru ÇELİK

HATAY -2021

T.C
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**ALOPESİ AREATALI HASTALARDA FİBROMİYALJİ
SENDROMU BİRLİKTELİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökhan ÜÇGÜL
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Ebru ÇELİK

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ALOPEŞİ AREATALI HASTALARDA FİBROMİYALJİ
SENDROMU BİRLİKTELİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Gökhan ÜÇGÜL

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Dr. Öğr. Üyesi Ebru ÇELİK
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI
2. Dr. Öğr. Üyesi Ebru ÇELİK
3. Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER.....	iii
IV. TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	v
V. RESİM LİSTESİ	vi
VI. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vii
VII. TEŞEKKÜR.....	viii
VIII. ÖZET	ix
IX. ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Alopesi Areata	3
2.1.1 Tarihçe	3
2.1.2 Epidemiyoloji	5
2.1.3 Normal Saç Döngüsü.....	5
2.1.4 Patofizyoloji	7
2.1.5 Histopatoloji	8
2.1.6 Klinik Bulgular	9
2.1.7 Teşhis.....	10
2.1.8 Tedavi ve Prognoz	12
2.2 Fibromiyalji Sendromu	14
2.2.1 Tarihçe	15
2.2.2 Epidemiyoloji	16
2.2.3 Risk Faktörleri	16
2.2.4 Patofizyoloji	18
2.2.5 Klinik Bulgular	21
2.2.6 Teşhis.....	23
2.2.7 Ayırıcı Tanı	26
2.2.8 Tedavi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1 Etik İzin.....	30
3.2 Denekler.....	30
3.3 Gereçler.....	31

3.4 İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	51
7. KAYNAKLAR.....	52
8. EKLER	71
9. ÖZGEÇMİŞ.....	81



IV. TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1. Alopesi Areata için tanı yöntemleri.....	11
Tablo 2. Fibromiyalji Sendromu ile ilişkili hastalıklar.....	23
Tablo 3. Ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken hastalıklar	27
Tablo 4. Gruplar ve cinsiyetlere göre yaş verilerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 5. Alopesi Totalis ve Universalis tanısı alan birer hastanın verileri.....	34
Tablo 6. Alopesi hastalık verilerinin dağılımları	36
Tablo 7. Alopesi ve kontrol grubunun verilerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 8. Alopesi ve kontrol grubunun fibromiyalji verilerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 9. Alopesi hastaları içerisinde fibromiyalji tanısı konulan ve konulmayan hastaların verilerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 10. Alopesi hastalarında fibromiyalji tanısı koyma açısından yapılan ROC analiz sonuçları.....	42
Tablo 11. Alopesi hastalarında BDI ile FMS'nin karşılaştırılması	43
Şekil 1. Alopesi hastalarına uygulanan tedavilerin dağılımı	35
Şekil 2. Alopesi hastalarının aile hikayelerinde mevcut olan hastalıkların dağılımı.....	37
Şekil 3. Hastaların FMS tanısı amacıyla kullanılan BDI skorlarının ROC analizi.....	42

V. RESİM LİSTESİ

Resim 1. 1817 yılında yayınlanan ilk dermatoloji atlasında alopesi areatanın el çizimi..	4
Resim 2. Normal ve alopesili insanda saç büyüme döngüsü.....	6
Resim 3. Kıl folikülünü çevreleyen "arı sürüsü" lenfosit görünümü.....	9
Resim 4. Tutulum paternine göre bazı alopesi areata alt tipleri	10
Resim 5. Amerikan Romatoloji Birliği tarafından 1990 yılında belirlenen fibromiyalji hassas noktaları	15
Resim 6. Fibromiyalji sendromunun ana bulguları	22
Resim 7. Amerikan Ağrı Derneğinin 2018 kriterlerine göre belirlenen bölgeler	25

VI. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AA: Alopesi Areata

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AT: Alopesi Totalis

ATP: Adenozin Trifosfat

AU: Alopesi Universalis

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BDI: Beck Depresyon Envanteri

EEG: Elektroensalografi

FMS: Fibromiyalji Sendromu

FTR: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

GH: Büyüme Hormonu

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

JAK: Janus Kinaz

SSS: Santral Sinir Sistemi

RA: Romatoid Artrit

VII. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerinden büyük kazançlar sağladığım, üzerimde büyük emekleri olan ve desteklerini her an yanımda hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI'ya ve Prof. Dr. Gamze SERARSLAN'a,

Uzmanlık eğitimime ek olarak tez sürecimde de her aşamada desteğini gördüğüm, değerli bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, bu süreçte büyük hoşgörü ve sabır gösteren tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ebru ÇELİK'e,

Tezimdeki konulardan fibromiyaljiye ilgi duymamı sağlayan ve bundan önceki uzmanlık eğitimim süresince her birinden ayrı ayrı kıymetli bilgiler öğrendiğim, yarattıkları güzel çalışma ortamında bana FTR'yi öğreten, sevdiren, her koşulda desteklerini gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Reyhan ÇELİKER, Prof. Dr. Zeynep GÜVEN, Prof. Dr. Şule ARSLAN, Prof. Dr. Tolga AYDOĞ, Prof. Dr. Selda ÖZÇİRPICI, Prof. Dr. Ayçe ATALAY ve Prof. Dr. Meral BAYRAMOĞLU'na,

Asistanlığım süresince birçok anıyı paylaştığım ve birlikte çalışmaktan her daim keyif aldığım çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Mehmet UZUN, Uzm. Dr. Ebru Okyay, Uzm. Dr. Işın Nur Sultan ÖNCÜ, Dr. Zeynel ÖNDER, Dr. Selim KARTAL, Dr. Yemliha BOZKURT, Dr. Kübra ESİN KORKMAZ, Dr. Şeyma Nur DEMİRTAŞ ve Dr. Deniz DUMAN'a ve diğer tüm Dermatoloji Anabilim Dalı personeline,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, beni sabırla, ilgiyle büyüten, yetiştiren, hayatımın her anında desteklerini hissettiğim, hakları hiçbir şekilde ödenemeyecek olan annem Gülperi ÜÇGÜL'e, babam Mahir ÜÇGÜL'e ve kardeşim Gülünur ÜÇGÜL'e,

Tezimin hazırlanışı esnasında büyük özveri gösteren, bu süreçte bana birçok konuda destek olan, sevgisini her koşulda hissettiren sevgili eşim hayat arkadaşım Merve Şuay ÜÇGÜL'e ve kısa süre önce bizlere katılan, varlıklarıyla en büyük mutluluk sebebimiz olan çocuklarım Barış ve Arda'ya sonsuz teşekkür ederim.

Gökhan ÜÇGÜL

Hatay – 2021

III. ÖZET

Alopesi Areatalı Hastalarda Fibromiyalji Sendromu Birlikteliğinin Araştırılması

Amaç: Alopesi areata (AA); tüm vücudu etkileyebilen ve skar oluşturmeyen otoimmün saç hastalığıdır. Fibromiyalji sendromu ise kronik yaygın ağrı, uyku sorunları, fiziksel yorgunluk ve bilişsel problemlerle karakterize bir hastalıktır. Bu çalışmada AA'lı hastalarda fibromiyalji sendromu birlikteliğinin olup olmadığının belirlenmesi ve elde edilen verilerin; hastalığın şiddeti, süresi ve paterni ile ilişkisinin olup olmadığının saptanması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmamız prospektif ve olgu kontrol tipi bir çalışma olarak tasarlandı. Çalışmaya 37 AA'lı hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 37 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edildi. AA hastalarının hastalık paternleri; AA grubu ve kontrol grubunda çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların Fibromiyalji tanı kriterleri ve muayenede tespit edilen hassas nokta sayıları değerlendirildi. İki grupta yer alan tüm hastalara; Beck Depresyon Envanteri, Fibromiyalji Etki Anketi, Uluslararası Fiziksel Aktivite Kısa formu, Vizüel Analog Skala ve Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi anketleri yüz yüze uygulandı.

Bulgular: Hasta grubunda AA başlangıç yaşı (ortalama $\pm$ SS) 26,6 $\pm$ 9,7 yıl, epizot tekrar sayısı 1,62 $\pm$ 0,99, ilk epizottan itibaren geçen süre 3,4 $\pm$ 6,1 yıl olduğu tespit edildi. En sık tutulan bölge saçlı deri (n=31; %83,8) idi. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında AA'lı hastalarda anlamlı seviyede yüksek oranda fibromiyalji sendromu bulunduğu (AA grubu n=15, %40,5 ve kontrol grubu n=7, %18,9) ve fibromiyalji etki anketi skorlarının yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla p=0,042 ve p=0,006). Hasta grubunda VAS (Sabah) ve VAS (Maksimum) skorları anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla p=0,042 ve p=0,025). AA hasta grubunda Beck Depresyon skorları anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,023). Uyku kalitesi ve fiziksel aktivite açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). Yapılan ROC analizi sonucunda Beck Depresyon skorunun 13,5'in üstünde olmasının %66,7 duyarlılık ve %68,2 özgüllük ile fibromiyalji mevcudiyetini saptayabildiği gösterildi (AUC=0,774; p=0,005).

Sonuçlar: Çalışmamız sonucunda alopesi areatalı hastalarda fibromiyalji sendromu sıklığının arttığı ve Beck Depresyon skorundan bağımsız olarak tüm alopesi hastalarında fibromiyaljiden şüphelenmek gerektiği görüldü. Ancak Beck Depresyon skoru yüksek olan alopesi hastalarında ise fibromiyalji sıklığının çok daha yüksek oranda gözlenmesi nedeniyle bu hastaların mutlaka fibromiyalji açısından değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Alopesi Areata, Depresyon, Fibromiyalji Sendromu

IX. ABSTRACT

Investigation of Fibromyalgia Syndrome in Patients with Alopecia Areata

Background and Aim: Alopecia areata (AA); It is autoimmune hair disease that can affect the whole body and does not cause scarring. Fibromyalgia syndrome is a disease that characterized by chronic widespread pain, sleep problems, physical fatigue and cognitive problems. In this study, it was aimed to determine whether there is fibromyalgia syndrome in patients with AA. The data obtained in the study; It was aimed to determine whether there is a relationship with the severity, duration and pattern of the disease.

Methods: Our study was designed as a prospective and case-control study. 37 patients with AA and 37 age- and gender-matched healthy individuals were included in the study as the control group. Disease patterns of AA patients; Fibromyalgia diagnostic criteria and the number of tender points detected in the examination were evaluated for all patients included in our study in the AA group and control group. All patients in two groups; Beck Depression Inventory, Fibromyalgia Impact Questionnaire, International Physical Activity Questionnaire Short Form, Visual Analogue Scale and Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaires were performed face to face.

Results: In the AA group, the age at onset of AA (mean $\pm$ SD) was 26.6 $\pm$ 9.7 years, the number of episode repetitions was 1.62 $\pm$ 0.99, and the time elapsed from the first episode was 3.4 $\pm$ 6.1 years. The most frequently involved area was the scalp (n=31; 83.8%). When the patient and control groups were compared, it was determined that patients with AA had a significantly higher rate of fibromyalgia syndrome (AA group n=15, 40.5% and control group n=7, 18.9%) and high fibromyalgia impact questionnaire scores (p=0.042 and p=0.006, respectively). VAS (Morning) and VAS (Max) scores were found to be significantly higher in the patient group (p=0.042 and p=0.025, respectively), Beck Depression scores were significantly higher in the AA patient group (p=0.023). There was no significant difference between the two groups in terms of sleep quality and physical activity (p>0.05). As a result of the ROC analysis, it was shown that a Beck Depression score above 13.5% could detect the presence of fibromyalgia with a sensitivity of 66.7% and a specificity of 68.2% (AUC=0.774; p=0.005).

Conclusion: As a result of our study, it was seen that the frequency of fibromyalgia syndrome increased in patients with alopecia areata and it was necessary to suspect fibromyalgia in all alopecia patients regardless of Beck Depression score. However, since the frequency of fibromyalgia was much higher in alopecia patients with a high Beck Depression score, it was concluded that these patients should be evaluated in terms of fibromyalgia.

Key Words: Alopecia Areata, Depression, Fibromyalgia Syndrome

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alopesi areata, skarsız saç kaybına neden olan bir hastalıktır. Hayat boyu görülme sıklığı yaklaşık %2'dir. Tutulum alanı hastadan hastaya değişiklik gösterebilmektedir. Bazı hastalarda sadece çok küçük bir alan etkilenirken, bazı hastalarda tutulum çok daha yaygın olabilmektedir. Kıl folikülü olan herhangi bir alanı etkileyebilmekle beraber çoğunlukla saçlı deri tutulumu yapmakta fakat sakal, kaş gibi bölgelerde de gelişebilmektedir. Alopesi areata kıl folikülünün, organ spesifik otoimmün hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Genetik bir zemini olan hastalığın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Alopesi areata otoimmün tiroid hastalıkları, pernisiyöz anemi, lupus eritematosus gibi diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte de görülebilmektedir (1).

Alopesi areatalı hastalarda gelecekte majör depresif hastalık gelişme riski yüksek olarak tespit edilmiştir. Ayrıca major depresif hastalık da alopesi areata gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Antidepresan ilaç kullanımı bu riski azaltmaktadır (2).

Fibromiyalji sendromu; yaygın vücut ağrısı ve hassas noktalar ile karakterize kronik bir hastalıktır. Ayrıca fibromiyalji sendromlu hastalar sıklıkla yorgunluk, artralji, sabah tutukluğu, uyku bozukluğu, baş ağrısı ve anksiyeteden şikayetçidir (3). Fibromiyalji sendromundaki yaygın ağrı santral sinir sisteminde sensitivite artışına bağlı olarak görülmektedir. Toplumda görülme sıklığı yaklaşık %5'tir. Belirgin derecede fonksiyonel kısıtlılığa yol açan birçok semptom da yaygın ağrıya eşlik etmektedir (4).

2018 yılında Amerikan Ağrı Derneği'nin hazırladığı kriterler fibromiyalji sendromu tanısında kullanılan en güncel kriterlerdir. Bu kriterlere göre; vücuttaki 9 bölgenin en az 6'sında ağrı varlığı, uyku problemi ya da yorgunluğun varlığı ve bu semptomların en az 3 aydır devam etmesi ile fibromiyalji sendromu tanısı konmaktadır (5). Amerikan Romatoloji Derneği'nin 1990 yılında hazırladığı kriterlerde ise baş,

gövde ve ekstremitelerde 18 hassas nokta (tender points) tanımlanmış ve bu hassas noktaların en az 11'inde parmak ile basınç uygulanması sonucunda ağrı ortaya çıkmasının fibromiyalji sendromu tanısını desteklediği belirtilmiştir (6). Fibromiyalji sendromu tanılı hastalarda depresyon ve anksiyete skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (7).

Dermatolojik bozukluklardan akne, psöriyazis, ürtiker, kaşıntı, terleme ve rozasenin fibromiyalji sendromu ile birliktelikleri saptanmıştır (8). Akne vulgaris tanılı hastalarda fibromiyalji ilişkili ağrı, uyku bozuklukları, anksiyete, menstürel döngü bozuklukları gibi durumların görülme sıklığı ve hassas nokta sayısı kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha yüksek saptanmıştır (9). Psöriyazis tanılı hastalarda fibromiyalji ve kronik yaygın ağrı sıklığı sırasıyla %8,3 ve %9 olarak bulunmuştur (10). 126 ürtiker hastasının değerlendirildiği bir çalışmada fibromiyalji sıklığı %70, 50 kişilik kontrol grubunda ise %16 olarak saptanmıştır (11). Fakat başka bir çalışmada ise ürtiker hastaları ve kontrol grubunda fibromiyalji sıklığı benzer bulunmuştur (12).

Literatür verileri tarandığında daha önce alopesi areata ve fibromiyalji sendromu birlikteliği ile ilgili bir çalışmaya rastlanmadı. Bu çalışmada AA'lı hastalarda fibromiyalji birlikteliğinin olup olmadığının belirlenmesi ve bu hasta gruplarında depresyon mevcudiyetinin, uyku kalitesinin ve fiziksel aktivitenin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca elde edilen verilerin hastalığın şiddeti, süresi ve paterni ile ilişkisinin olup olmadığının saptanması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Alopesi Areata

Alopesi terimi Hipokrat döneminden itibaren kullanılmaktadır. Yunanlılar tarafından tilki uyuzunda görülen kürk kaybı durumlarında “alopex” terimi kullanılmaktaydı. Alopesi ise alopec kelimesinden türetilmiştir. Areata terimi ise latince boş bir alan veya yama anlamına gelmektedir. Bu iki terimin birleştirilmesi ile oluşturulan alopesi areata, saçlı deride boş bir alan anlamına gelmektedir (13). Alopesi areata (AA), belirtileri geniş bir yelpazede değişiklik gösteren, saçlı deride sınırları düzenli alanlar içerisinde saç dökülmesi lezyonları gözlenen, skar bırakmayan ve yaygın görülen dermatolojik bir hastalıktır. Cinsiyet ayırt etmeksizin toplumun yaklaşık %2’lik bir kısmını etkilemektedir (14-16). Alopesi areatanın; AA totalis, universalis ve ofiazik gibi alt tipleri de bulunmaktadır. Alt tip ayrımları hastalığın yayılım gösterdiği alana ve ciddiyetine göre yapılmaktadır.

2.1.1 Tarihçe

Günümüzden yaklaşık 3500 yıl önce yani milattan önce 1500 yılında yazılan Ebers papirüsünde AA ayrıntılı olarak tarif edilerek tedavi önerilerinde bulunulmuştur (17). Bu bilgi, bu hastalığın neredeyse yazılı insanlık tarihi kadar eski olduğunu göstermektedir. Milattan sonra yaklaşık 30 yılında De Medica’da Cornelius Celsus saçlı ve sakallı deride meydana gelen kılısız alanları “Alopekia” olarak tarif etmiştir (18). Milattan sonra 600 yılında Chao Yuanfang AA patogenezi kötü ruhların istilası

olarak tanımlamıştır (19). Daha sonrasında ise hem doğu hem de batı kaynaklarında AA hastalığı cüzzamın bir tipi olarak sınıflanmıştır (20). İlk defa alopesi alanı terimi resmi olarak 1664 yılında Johannes Jonston tarafından kullanılmıştır (13). Alopesi areata terimi ise ilk defa François Boissier Sauvages de Lacroix tarafından 1763 yılında kendi kitabı içerisinde kullanılmıştır (21). Ancak günümüzden 250 yıl öncesine kadar AA cüzzam gibi başka hastalıkların neden olduğu saç dökülmesi için tanımlayıcı bir terim olarak kullanılmaktaydı. İlk dermatoloji atlası olan “the Delineations of Cutaneous Disease” kitabı 1817 yılında yayınlanmış olup AA hastalığının elle çizilmiş görüntüsü mevcuttur (22) (Resim 1). Alopesi areataya ait ilk fotoğraf görüntüsü 1868 yılında yayınlanan dermatoloji atlasında gösterilmiştir (23). Yirminci yüzyılın başlarına kadar etiyolojik olarak birçok faktörden şüphelenilmekteydi. 1929 yılına gelindiğinde Fransız dermatolog ve mikolog Raymond Sabouraud, pozitif aile öyküsü ve diğer otoimmün hastalıklarla AA’nın ilişkisini ortaya koymuştur ve otoimmün bir hastalık olduğundan şüphelenmiştir (21). Bu tarihten sonra ise AA’ya olan ilgi yıldan yıla artmıştır ve bu hastalığın otoimmün bir hastalık olduğu gösterilmiştir.



Resim 1. 1817 yılında yayınlanan ilk dermatoloji atlasında alopesi areatanın el çizimi (22)

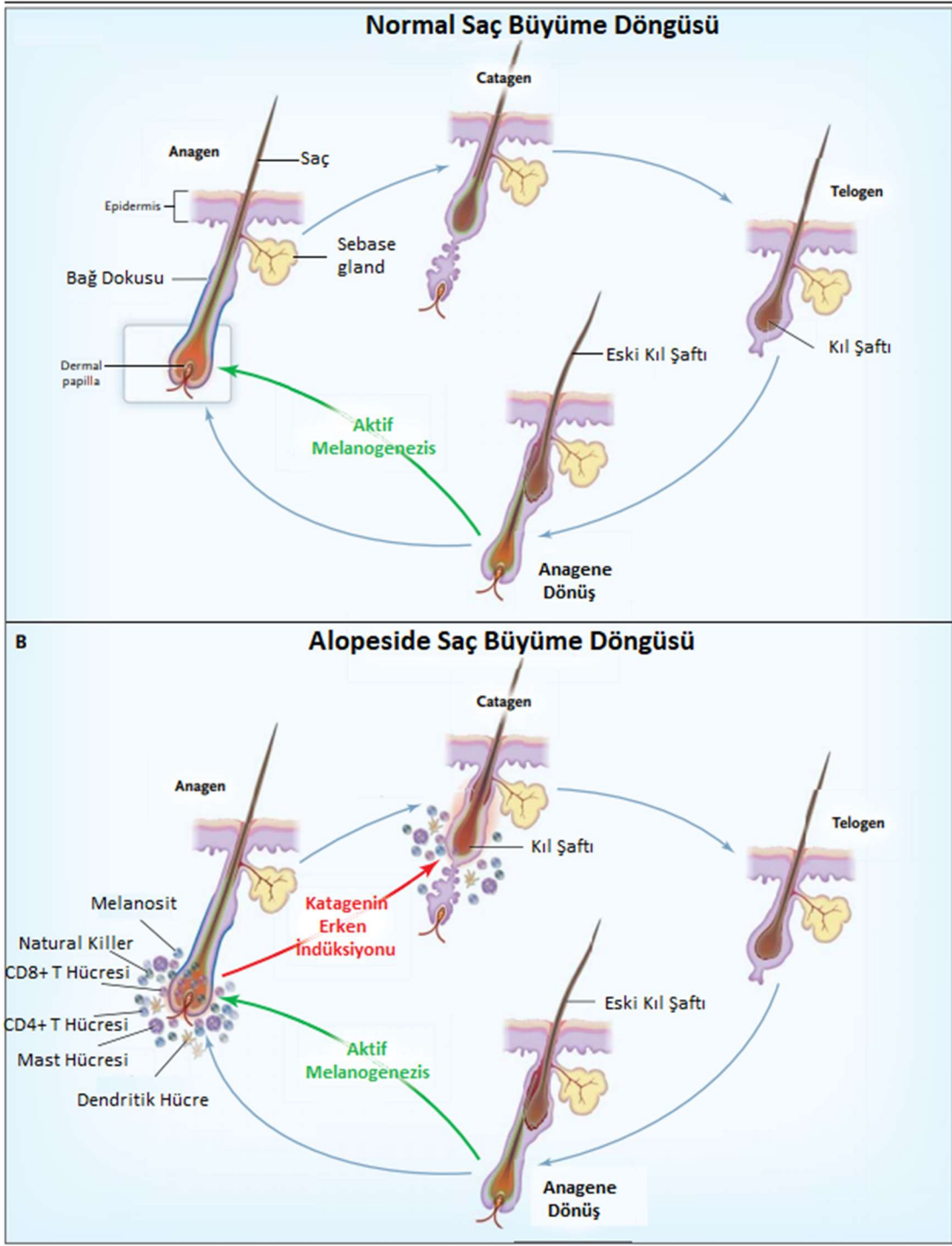
2.1.2 Epidemiyoloji

Alopesi areata epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda AA'nın insidansı tüm toplum içerisinde %2 civarındadır (15). Bu oran cinsiyete ve ırka bağlı olarak değişkenlik göstermemektedir. Alopesi areata her yaşta benzer oranlarda tespit edilmektedir. Yaş arttıkça, yaşam boyu görülme oranı doğrusal olarak artış göstermektedir (24). Kadın cinsiyette daha fazla AA gözlemlendiğini gösteren bazı çalışmalar olmakla beraber Türkiye'de erkeklerde daha fazla AA gözlemlendiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (25). Ancak bu durumun, dini inanışlar gereği baş örtüsü takan kadınların tıbbi yardım aramaktan kaçınmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (25).

Alopesi areatanın bazı diğer hastalık gruplarında prevalansının arttığı gözlemlenmiştir. Diğer otoimmün ve atopik hastalıklarda AA prevalansı artış göstermektedir (26, 27).

2.1.3 Normal Saç Döngüsü

Normal saç gelişimini bilmek alopesi gelişimini anlayabilmek açısından oldukça önemlidir. Normal kıl döngüsünde kıllar; hızlı büyüme, pigmentasyon, kıl shaftı üretiminden (anagen, aktif büyüme evresi, 1'den 6'ya kadar sınıflandırılmaktadır) kısa ve apoptoz güdümlü organ involüsyonu fazına (katagen) geçmektedirler (Resim 2). Katagenden sonra, kıl folikülü anagene yeniden girmeden önce bir nispi sessizlik (telogen) periyoduna girmektedir (28, 29) Bu rejeneratif döngü, çoğunlukla vücutta bulunan keratinosit ve melanosit kök hücrelerinin bolluğu ile mümkün olmaktadır (28-31). Saç-folikül döngüsü ve rejenerasyonu kök hücreye bağımlı olmasına rağmen saç shaftı üretimi ve pigmentasyonu bu kök hücrelerin farklılaşmış başka hücreler tarafından gerçekleştirilmektedir (31). Bu hızla çoğalan keratinositler ve pigment üreten melanositler, alopesi areata'daki inflamatuvar atağın ana hedefi olan anagen saç matrisinde bulunmaktadır (28-35).



Resim 2. Normal ve alopesili insanda saç büyüme döngüsü (33)

2.1.4 Patofizyoloji

Hastalığın kesin patofizyolojisi halen bilinmemektedir. Mevcut bulgular AA'nın; özellikle genetik faktörlere bağlı olarak gelişen ve çevresel faktörlerin de katkı sağlayabileceği, saç foliküllerine karşı gelişen otoimmün bir rahatsızlık olduğunu göstermektedir (36).

Saç büyümesinin dinamikleri alopesi areatalı hastalarda değişmektedir. Alopesili hastalardan alınan saçlarla, etkilenmemiş hastalardan alınan normal saçlar karşılaştırıldığında, telogen saç ve anormal saç shaftlarının oranındaki artışın, shaftın kırılabilirliğinin (distrofik saçlar) artmasıyla sonuçlandığı gösterilmiştir (37). Normal koşullarda, kılların çoğu anagen fazdadır ve distrofik kıllar sınıflandırma içerisinde değerlendirilmemektedir. Alopesi areatada gerçekleşen ilk olay, kıl foliküllerinin anagen fazdan katagen ve telogen fazlarına hızlı bir şekilde ilerlemesidir. Daha az etkilenen foliküller anagende kalmaktadır, ancak süreç ilerledikçe telogene ilerleyen distrofik saç shaftları üretmektedirler (38). . Foliküllerin normal katagen geçişi yoluyla telogene ulaşım henüz bilinmemektedir. Hastalıktan etkilenen foliküller tekrar anagen faza girmektedirler.

Fokal lezyona komşu olan ve anagen fazında bulunan foliküllerin çevresinde peribulbar inflamasyon bulunmaktadır (38). Etkilenen foliküller anagene yeniden girmektedirler. Erken lezyonlar incelendiğinde, sebase glandın üzerindeki bölümün ve bezin kendisinin korunduğunu ve yağ bezi seviyesinin altında folikül boyutunda bir azalma gözlenmektedir. Boyutları azalan anagen folikülünün mitotik olarak daha aktif olduğu ve normal bir iç kök kılıfına sahip olduğu tespit edilmiştir. Saç shaftı korteksi tam olarak keratinize değildir. Bu değişiklikler saç folikülü gelişiminde anagen IV fazında meydana gelmektedir (38-40). Alopesi totalis veya alopesi universalis hastalarının etkilenen yama bölgelerinden yapılan biyopsilerde, anagen III ve IV fazını geçemeyen anagen folikülleri gözlenmektedir. İç kök kılıfı bu aşamada konik keratinize bir yapıdır ve altındaki saç korteksi henüz farklılaşmaya başlamıştır. Foliküller, anagen III/IV'ten hemen sonra telogene dönmekte ve kısaltılmış döngülerden geçmektedirler.

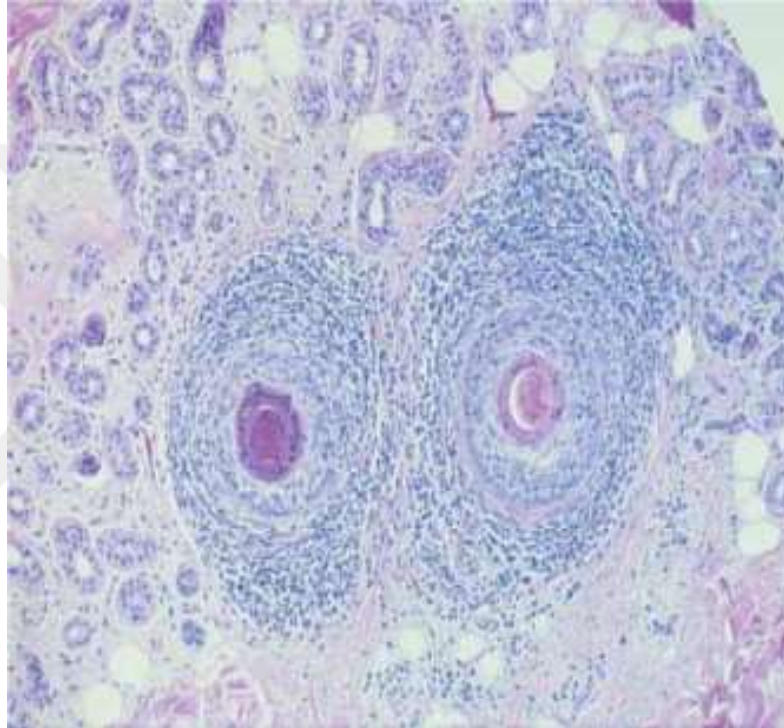
Genetik faktörler: Alopesi areata ile aile öyküsü arasında yüksek bir korelasyon (%10-%42) mevcuttur (41, 42). Alopesi areata ile ilişkili çok sayıda tek nükleotid polimorfizmi belirlenmiştir. Kromozom 6 üzerindeki insan lökosit antijeni-DR (HLA-DR), AA için en büyük risk faktörü olarak görünmektedir (43). Alopesi için risk faktörü olarak değerlendirilen HLA sınıf II genleri, CD4+ ve CD8+ T-hücreleri ile bağlantılı genlerdir (43). Bu genler, hastalık patogeneğinde otofajiyi düzenlemeye yardımcı olan BCL2 benzeri protein 11'i de içermektedir (43). Alopesi areata duyarlılığını etkileyen diğer genler arasında doğal killer hücre reseptörü D ligandlarını ve JAK yolunun aşağı akış efektörlerini kodlayan genler de bulunmaktadır (44, 45). Down sendromunda alopesi areata sıklığı artmaktadır ve Down sendromluların %8,8'inde AA gelişmektedir (46). Down sendromu, 21. kromozomun ek bir kopyası (tam veya kısmi) ile ilişkilidir ve 21. kromozomun Down sendromu bölgesinin, AA patogeneğinde yer alan genleri içerebileceği düşünülmektedir.

2.1.5 Histopatoloji

Alopesi areatada anormal saç döngüsü vardır. Anagen folikülleri erken telogene girebilmekte veya bazı foliküller distrofik anagen durumunda bir süre kalabilmektedirler (38). Sonuç olarak, AA'nın histopatolojik görünümü hastalık süresine bağlı olarak değişmektedir (47). Bununla birlikte, AA'nın herhangi bir aşamasında AA'dan etkilenen cilt bölgelerinde artan sayıda eozinofil bulunabilmekte ve bu bulgu histopatolojik tanıda yararlı olabilmektedir (48, 49).

Akut evrede, bir peribulbar lenfositik infiltrat "arı sürüsü" anagen evrede bulunan folikülleri hedeflemektedir. Bu lenfositik infiltrat hem CD4+ hem de CD8+ T hücrelerinden oluşmaktadır ve CD4+/CD8+ oranı klinik olarak aktif hastalıkta daha yüksek tespit edilmektedir (50). Etkilenen saç foliküllerinin içinde ve çevresinde ödem, mikrovezikülasyon, apoptoz, nekroz, makrofajlar ve yabancı cisim dev hücreleri görülebilmektedir (32). Kök kılıfları ve saç matrisi, lenfositler tarafından infiltre edilmekte ve saç folikülünde pigment inkontinansı, keratinosit hücre nekrozu ve vakuolar hasar gözlenmektedir (51) (Resim 3). Nispeten nadir bir olay olan fokal

matriks hücre vakuolizasyonu ve nekrozunun AA'nın karakteristik bir özelliği olduğu iddia edilmektedir (52). Keratinositik dejenerasyonun, AA'daki matris hücrelerinin katmanlarını etkileyebileceği düşünülmektedir (53). Anagen tutukluğu ve hemen ardından katagen aşamasına geçilmesi, kıl gövdesini zayıflatmakta ve cilt yüzeyinde kırılmalara neden olmaktadır. Folikül, telogene girerken, kırık genişletilmiş uç daha da ekstrüde olmakta ve tipik ünlem işareti saç gözlenmektedir.

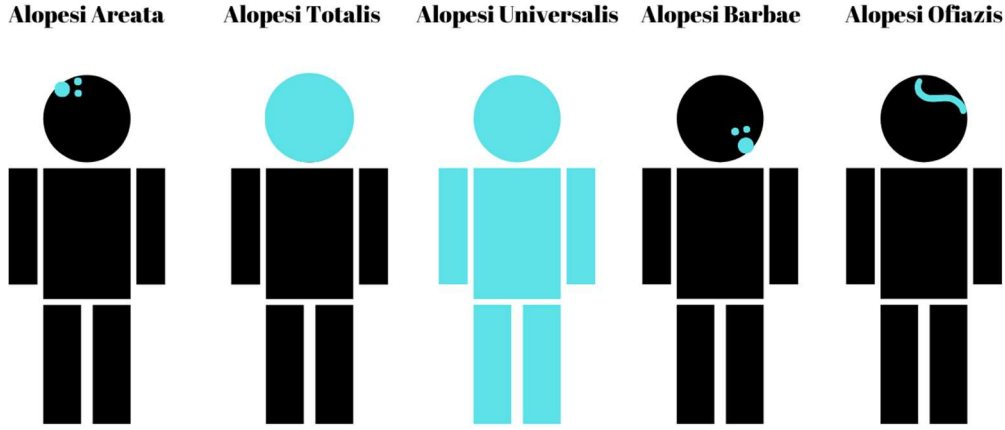


Resim 3. Kıl folikülünü çevreleyen "arı sürüsü" lenfosit görünümü

2.1.6 Klinik Bulgular

AA tipik olarak atrofi olmaksızın pürüzsüz, keskin sınırlı, yuvarlak saç dökülmesi yamaları olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalığın özel tanımlamaları arasında alopesi universalis (AU) (tüm vücut kılı kaybı), alopesi totalis (AT) (kafa derisi saç kaybı), ofiazis paterninde alopesi (temporal ve oksipital kafa derisinde bant benzeri saç

dökülmesi) veya alopesi barbae (sakal bölgesinde kıl kaybı alanı) bulunmaktadır (54) (Resim 4).



Resim 4. Tutulum paternine göre bazı alopesi areata alt tipleri

Alopesi hastalarında dökülme yaşanan bölgenin etrafındaki saç kıllarında ünlem işareti bulgusu ortaya çıkmaktadır (54). Ayrıca bu hastalarda tırnak anormallikleri de sıklıkla gözlenmektedir (55). Sıklıkla gözlenen tırnak anormallikleri; trakionişi, Beau çizgileri, onikoreksis, tırnak incilmesi veya kalınlaşması, onikomadezis, tırnak çukurluğu, transvers lökonişi, kırmızı lunula ve koiloniştir.

2.1.7 Teşhis

Alopesi areata hastalarına tanı klinik olarak konmaktadır. Tanıyı desteklemek amacıyla saç çekme testi veya trikoskopi gibi yöntemler de kullanılmaktadır. Pozitif saç çekme testi tanıyı desteklemektedir. Trikoskopide aktif hastalık tanısı; sarı noktalar, siyah noktalar, “ünlem işareti”, sivrilen saçlar ve kırık saçlar ile konabilmektedir (Tablo 1). Lezyonlardaki vellus kılları AA'nın başka bir belirticidir ve geç veya inaktif hastalığı gösterebilmektedir (56, 57). Kesin tanı konamayan hastalarda ayırıcı tanı için biyopsi alınabilmektedir.

Tablo 1. Alopesi Areata için tanı yöntemleri (33)

Tanı yöntemi	Bulgular
Aile Hikayesi	Atopi, tiroid hastalığı veya diğer otoimmün bozukluklar alopesi areata ile ilişkili olabilmektedir; bu bozuklukların herhangi birinin aile öyküsü bu nedenle tanısal olarak kullanılabilir.
Fizik Muayene	
<i>Saç ve Deri</i>	En karakteristik tanı bulgusu, normal görünen cilt bölgelerinde sınırlı, tüysüz yamalar veya büyük alopesik alanların varlığıdır. Pigmentli saç, aktif hastalıkta saldırıya uğrar ve kaybolur, yeniden büyüme sıklıkla beyaz saç tutamları ile karakterizedir. Saçta ani yalancı beyazlaşma; nadir görülen ve hızla ilerleyen diffüz bir alopesi areata formunda görülmektedir.
<i>Tırnaklar</i>	Tırnak değişiklikleri, varsa, genellikle çukurlaşma ile karakterizedir; onikodistrofi daha az yaygın olarak gözlenmektedir.
<i>Gözler</i>	Oküler anormallikler arasında lens opasiteleri ve retina pigment epitelindeki anormallikler yer almaktadır.
Dermoskopi	
<i>Siyah noktalar</i>	Komedon benzeri kadaverize kıllar (siyah noktalar) da mevcut olabilir
<i>Ünlem işareti saç</i>	Saç shaftının distal bölümü, proksimal ucundan daha geniştir ve bir ünlem işaretine benzemektedir
<i>Foliküler ostium</i>	Saç lifinin deriden çıktığı saç köklerinde açıklıklar, alopesi areatada iyi korunmaktadır.
<i>Sarı Noktalar</i>	Sıklıkla alopesi areatada görülür ancak tanı için spesifik değildir. (Foliküler ostiumlarda keratotik tıkaçlar)
Çekme Testi	Telogen veya distrofik anagen tüyler üreten alopesik lezyonların kenarlarında pozitif bir çekme testi, klinik olarak tanıyı desteklemektedir.
Laboratuvar Testleri	Alopesi tanısını doğrulamak için hiçbir laboratuvar testi mevcut değildir. Ancak alopesi areata ve tiroid otoimmünitesi arasındaki artan ilişki nedeniyle tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikorları için testler önerilmektedir (58). Tiroid fonksiyon testlerinin anormal sonuçları, tiroid otoantikorlarının varlığı veya ikisinin birlikteliği alopesi areatanın klinik veya histolojik tanısını desteklemektedir.
Histolojik inceleme	Biyopsi, yalnızca klinik tanıdan şüphe duyulduğunda alınmalıdır; histolojik incelemede akut alopesi areatada yoğun, peribulber lenfositik infiltrat görülmektedir.

2.1.8 Tedavi ve Prognoz

Hastalığın prognozu tahmin edilememektedir. Mevcut veriler hastaların %34-50'sinin 1 yıl içinde iyileştiğini, hastaların %14-25'inin AT veya AU'ya ilerleyebileceğini ve bu durumdaki hastaların nadiren tam olarak iyileştiğini göstermektedir (59, 60). Retrospektif olarak bakıldığında AU veya AT tanısı alan hastaların 10 yıl içerisinde %17'sinde tam saç büyümesi olduğu ve %24'ünde ise yeniden saç çıktığı görülmüştür (61). Alopesi totalis tanısı alan hastaların %20'sinde ve AU tanısı alan hastaların %65'inde tekrar saç çıkmamaktadır (61). Alopesi tanısı alan hastalar yaşamları boyunca çeşitli saç dökülmesi ve ardından yeniden çıkma olayları yaşayabilmektedirler. Ailede AA öyküsü olması, genç yaşta başlangıç, tırnak distrofisi, yaygın saç dökülmesi, ofiazis, atopi öyküsü veya diğer otoimmün hastalıkların varlığı kötü prognozla ilişkili olarak tespit edilmiştir (62).

Alopesi areata tanısı koymak nispeten kolay olsa da günümüz şartlarında tedavisi o kadar kolay değildir. Henüz küratif bir tedavi mevcut değildir. Mevcut tedavi seçeneklerinin yaşam kalitesi üzerine yapılan çalışmaların sayısı oldukça kısıtlıdır (63). Günümüzde hastalarda yüksek remisyon olmasından dolayı takip öneren; AU veya AT gelişmesi durumunda ise peruk kullanımını öneren klinisyen sayısı çok fazladır (63). Ancak kanıtları kısıtlı da olsa nükseden AA için yararlı olabilecek bazı tedavi seçenekleri mevcuttur (64-67). Klinisyenlerin iki tedavi seçenekleri mevcuttur; immün süpresan tedavi (akut ve hızlı seyirli alopesi areata hastalarında tercih edilmektedir) veya immün deviasyon tedavisi (Kronik seyirli veya relaps gelişen hastalarda tercih edilmektedir) (68).

Etkinliği gösterilmiş en iyi immün süpresan tedavi, intradermal triamsinolon asetonid (mililitrede 5 ila 10 mg ve 2 ila 6 haftada bir verilir) enjeksiyonlarıdır. İntradermal triamsinolon asetonid uygulanan vakaların %60 ila 67'sinde lokalize yeniden büyüme gözlenmektedir. Ancak bu tedavinin yan etkiler arasında lokalize cilt atrofisi, ağrı ve depigmentasyon bulunmaktadır. Tedavi sonrası nüks oranı yüksektir (69). Güçlü topikal glukokortikoidler, çocuklarda ve %50'den az saçlı deri dökülmesi olan yetişkinlerde sıklıkla kullanılmaktadır (70). Yüksek potense sahip glukokortikoidlerle yapılan pansumanlar en etkili tedavi yöntemlerinden birisidir ve

etkilenen hastaların %25'inden fazlasında iyileşme göstermektedirler (71). Ancak, glukokortikoid kaynaklı folikülit yaygın bir yan etki olarak gözlenmektedir (54, 64).

Sistemik glukokortikoidlerin kullanımı, yan etki profilleri nedeniyle sınırlıdır. Sistemik tedavi edilen hastalarda %60'a varan oranlarda tedavi görülebilmektedir ancak tedaviye yanıt veren hastaların bir kısmında ilk 3 ay içerisinde nüks gözlenmektedir (72). Ardışık 3 günde uygulanan 500mg intravenöz metilprednizolon ile hastaların yarısından fazlasında tekrar saç büyümesi gözlenmektedir. Bununla birlikte tedaviye yanıt verenlerin üçte birinde nüks gözlenmektedir ve nüks oranı zamanla giderek artmaktadır (73). Diğer otoimmün hastalıklarla birlikte saç dökülmesi olan hastalarda diğer potansiyel immünosupresif stratejiler önerilmektedir. Hastanın sahip olduğu otoimmün hastalığı tedavi etmek için azatioprin gibi sistemik immün süpresan ajanlar kullanıldığında yeniden büyüme gözlenmektedir (74, 75).

Topikal immün modülasyon tedavisinin en basit şekli, bir antipsoriatik ajan olan antralinol (76). Ditranol (%0,2 ila %0,8) ilk kısa temas tedavisi olarak günde 20 ila 30 dakika uygulanır, temas süresi kademeli olarak 2 haftada bir 10 dakika artırılarak maksimum 1 saate veya düşük dereceli dermatit gelişene kadar devam ettirilir. Ditranol tedavisi, kronik hastalığa sahip olan çocuk ve yetişkinler için ikinci basamak tedavi olarak değerlendirilmektedir (64). Bu tedaviyle, ofiazis dahil sınırlı hastalığa sahip tüm hastaların %75'inde ve alopesi totalis hastalarının %25'inde yeniden saç büyümesi gözlemlenmektedir (76).

İmmünoterapinin en etkili şekli, difenilsiklopropenon (difensipron) veya kareik asit dibütil ester ile topikal duyarlılaştırmadır. Difensipron artık alopesi areata totalis için birinci basamak tedavi olarak düşünülmektedir (64). Hasta, bu sentetik alerjene duyarlı hale getirildikten sonra hafif tahrişe neden olan en düşük difensipron konsantrasyonu bir hafta boyunca uygulanmaktadır (ilaç konsantrasyonu, duyarlılığı korumak amacıyla düzenli olarak artırılmaktadır). Bu tedavi ile AU ve AT hastalarının %17'sinde; %75 ila %99 saç dökülmesi olan hastaların %60'ında ve daha az saç dökülmesi olan tüm hastalarda saçların yeniden çıktığını gösterilmiştir (76). Difensipron şiddetli alopesi areatalı çocuklarda da kullanılmaktadır ancak vakaların ancak üçte birinde yeniden büyüme bildirilmektedir (63). Terapi kesildikten sonra relapslar yaygın olarak gözlenmektedir (33, 77). En sık görülen yan etki kaşıntıdır ve ağrı, lokal

inflamasyona bağlı lenfadenopati, jeneralize kontakt egzama, grip benzeri semptomlar ve uygulama bölgesinde cilt rengindeki değişiklikler de gözlenebilmektedir (54, 64, 66, 67, 77).

Uzun süredir kullanılan topikal minoksidil; androjenetik alopeside genel bir saç büyüme uyarıcısı olarak, dıtranol krem veya oral glukokortikoidler gibi diğer tedavilerle birlikte alopesi areatada da kullanılabilmektedir (64). Altı haftalık oral glukokortikoid tedavisinden sonra %2 minoksidilin topikal uygulaması, glukokortikoidlere yanıt veren hastalarda nüksü önlemeye veya geciktirmeye yardımcı olabilmektedir (78, 79). Alopesi hastalarına birçok farmakolojik tedavi denenmiştir ancak net bir fayda sağlanamamıştır (63, 64).

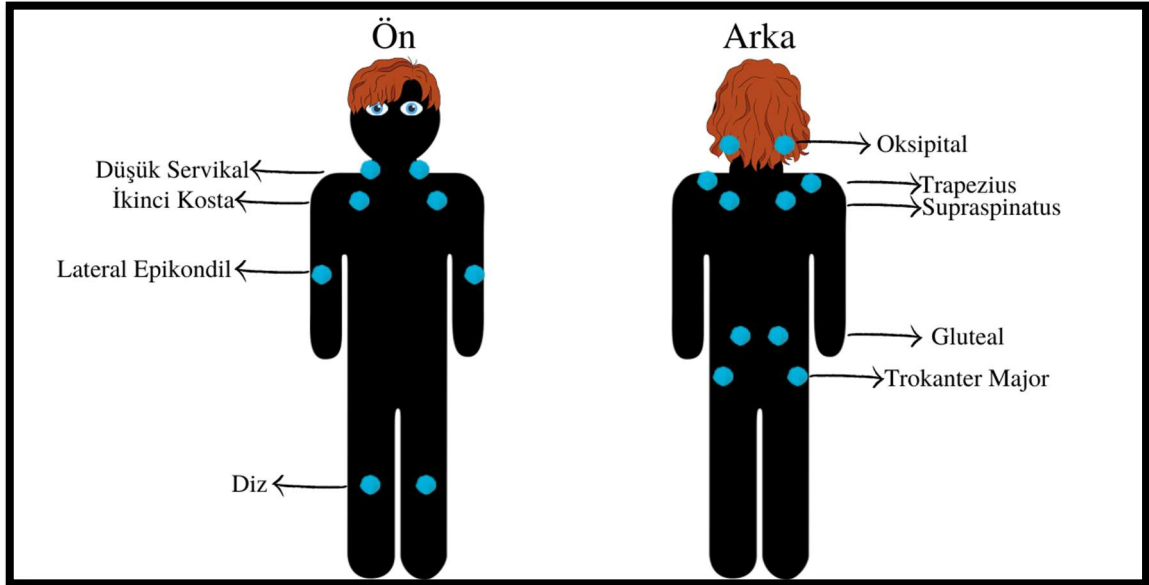
Alopesi tedavisinde kullanılan en güncel tedavi seçeneklerinden birisi tofasitinib tedavisidir. Tofasitinib sitrat, janus kinaz (JAK) inhibitörü olup romatoid artrit tedavisi için onaylanmış bir ilaçtır. Ancak son beş yıldır alopesi hastalarının tedavisinde de kullanılmaktadır (80-82). JAK inhibitörlerinin uzun süreli tedavi sonuçları henüz tam olarak bilinmese de kısa vadeli sonuçları umut vadetmektedir (83). Bu grup ilaçların alopesi tedavisinde kullanılmak üzere oral ve topikal formları mevcuttur. Tofasitinib, günde 2 defa 5mg olarak uygulanmaktadır (82). Bu tedavi uygulanan hastaların yaklaşık yarısında tekrar saç büyümesi gözlenmektedir ancak ilacın bırakılmasının ardından iki ay içerisinde tüm hastalarda tekrar saç dökülmesi gözlenmektedir (82).

2.2 Fibromiyalji Sendromu

Ağrı, günlük pratik içerisinde hekimlerin en sık karşılaştıkları semptomlardan birisidir. Tüm insanların yaklaşık %20'si günlük hayatları içinde kronik ağrı yaşamaktadırlar(84). Bu durum ise insan yaşamını olumsuz olarak etkilemektedir. Kronik yaygın ağrının en sık sebeplerinden birisi fibromiyalji sendromudur. Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yaygın ağrı, uyku sorunları, fiziksel yorgunluk ve bilişsel problemlerle karakterize yaygın bir hastalıktır.

2.2.1 Tarihçe

Yüzyıllardır insanlarda yaygın kas ağrısı ve fiziksel yorgunlukla giden durumlar hakkında birçok bilim adamı araştırmalar yapmışlardır. Ancak bu hastalık genellikle kas romatizması olarak adlandırılmıştır (85). Özellikle eklem tutulumu olmamasından dolayı bu şekilde adlandırıldığı düşünülmektedir. Edinburgh üniversitesinde çalışmakta olan Dr. William Balfour, 1824 yılında ilk defa hassas noktaları tarif etmiştir. Bu tarihten 1976 yılına kadar fibromiyalji sendromu için onlarca farklı isim kullanılmıştır. Hench ve ark. 1976 yılında ilk defa fibromiyalji sendromu tanımını kullanmışlardır. Fibromiyalji sendromunun tanımlanmasının ardından FMS ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı hızla artmıştır. Amerikan Romatoloji Birliği 1990 yılında FMS'yi sınıflamış ve hassas noktaları lokalizasyonları ile tanımlamıştır (85) (Resim 5). 2010 yılına gelindiğinde ise FMS için tanı kriterleri tekrar düzenlenerek hassas nokta muayenesini kaldırılmıştır. Bunun yerine ağrıyan bölgeler eklenmiştir.



Resim 5. Amerikan Romatoloji Birliği tarafından 1990 yılında belirlenen fibromiyalji hassas noktaları (6)

2.2.2 Epidemiyoloji

Osteoartritten sonra, FMS en yaygın gözlenen ikinci romatizmal hastalıktır. Fibromiyalji sendromunun prevalansı ülkeden ülkeye ve kullanılan tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte genel popülasyonda %2'nin üzerinde gözlenmektedir. Bazı çalışmalarda toplumun %9'unda gözlendiği gösterilmiştir (86). Genel olarak kadınlarda erkeklerden çok daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (87). Bazı çalışmalarda kadınlarda erkeklerden 39 kat daha fazla FMS gözlenmiştir (88). Bu durumun, Amerikan Romatoloji Birliğinin 1990 yılında koyduğu kriterlerde hassas nokta muayenesinin olması nedeniyle gözlendiği düşünülmektedir. Çünkü kadınların hassas noktalara daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Daha yeni tanı kriterleri tamamen semptoma dayalı olarak yapılandırılmıştır ve hassas noktaların muayenesi gerekmemektedir (89). Tanı kriterlerinin değişmesi ile birlikte erkek ve kadın oranı birbirine yaklaşmakla beraber; kadınlarda 2 kat daha fazla gözlendiği saptanmıştır (90). Fibromiyalji, çocukluk da dahil olmak üzere her yaşta gelişebilmektedir. Tüm ülkelerde, kültürlerde ve etnik gruplarda benzer prevalans gözlenmektedir. Gelişmiş ve sanayileşmiş ülkelerde daha fazla görüldüğüne dair henüz bir kanıt yoktur (91).

2.2.3 Risk Faktörleri

Fibromiyalji, merkezi bir ağrı durumudur. Merkezi ağrı, farklı zamanlarda vücudun farklı bölgelerinde yaşanan ağrılarla kendini gösteren, ergenlik veya genç erişkinlik döneminde başlayan ve yaşam boyu süren bir rahatsızlıktır (92-94). “Merkezileşmiş” ağrının merkezi sinir sisteminden köken almasını veya merkezi sinir sistemi tarafından şiddetlendirilmesini ifade etmektedir. Bu terim, periferik nosiseptif girdinin (vücut bölgelerindeki hasar veya inflamasyon) bu bireylerin ağrısına katkıda bulunmadığını; aksine nosiseptif girdinin derecesine bağlı olarak normalde beklenenden daha fazla ağrı hissettiklerini belirtmektedir. Merkezi ağrıyı anlamak cerrahlar ve klinisyenler için oldukça önemlidir çünkü çok uzun yıllardır ağrıyı gidermek amacıyla

müdahaleler yapılmaktadır. Ayrıca hastalar da bu müdahaleleri talep edebilmektedirler (95). Beklendiği üzere FMS'ye sahip bir hastada yapılabilecek cerrahi müdahaleler sonucunda iyi bir yanıt alınamamaktadır (96)

Fibromiyalji Sendromuna sahip hastaların aile üyelerinde de kronik ağrı öyküsü olabilmektedir. Sağlıklı popülasyona göre FMS'ye sahip hastaların birinci derece akrabalarının FMS ve diğer kronik ağrı durumlarına sahip olma olasılığı daha yüksektir (97). Fibromiyalji sendromuna ve birçok kronik ağrı durumuna ailesel yatkınlık tespit edilmiştir (94, 98). Genler, kronik ağrının azalması veya artması ile direkt olarak ilişkilidir. Ağrı sensitivitesi, ağrı duyarlılığı ile ilişkili genler tarafından nörotransmitterleri veya inflamatuvar yolları düzenleyerek modüle edilmektedir. Ağrı duyarlılığı poligeniktir ve bireyler arasında farklı ağrı duyarlılığı ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle FMS'ye sahip farklı bireylerde farklı mekanizmalar ve farklı nörotransmitterler üzerinden ağrı sensitivitesi oluşabilmektedir. Bu durum, merkezi olarak etkili analjeziklerin neden ortaya çıkan birçok semptoma (ağrı, uyku, ruh hali, yorgunluk) karşı yardımcı olduğunu veya bazı bireylerde hiç yardımcı olmadığını açıklamaktadır. İkiz araştırmaları, FMS ve benzeri durumların geliştirme riskinin yaklaşık %50 olduğunu ve aynı şekilde irritabl bağırsak sendromunun ve baş ağrısının %50'sinin çevresel nedenlerle oluştuğunu göstermektedir (99).

Fibromiyaljiyi tetikleme olasılığı en yüksek olan çevresel faktörler, normalde birkaç hafta sürecektir olan ve sağlıklı bireylerde akut ağrı oluşturabilen stres faktörleridir. Fibromiyalji Sendromu veya kronik yorgunluk sendromu gibi benzer hastalıklar, belirli enfeksiyon türleri (100) (örneğin, Epstein-Barr virüsü, Lyme hastalığı, Q ateşi, viral hepatit), travma (101) (motorlu araç çarpışmaları) veya savaş durumlarında tetiklenebilmektedir (102). Psikolojik stres de fibromiyaljiyi tetikleyebilmektedir.

Fibromiyalji Sendromu ile beraber birçok romatolojik hastalık gözlenmektedir. Bu hastalıklardan bazıları; osteoartrit, romatoid artrit ve lupus gibi diğer kronik ağrı durumlarıdır. Bu romatizmal hastalıkları olan hastaların yaklaşık %10 ila %30'u aynı zamanda fibromiyalji kriterlerini de karşılamaktadır (103).

Fibromiyalji hastalarının yaygın hassasiyete sahip olduğu gözlemi, fonksiyonel, kimyasal ve yapısal nörolojik görüntüleme çalışmalarının yapılmasına yol açmıştır. Yapılan çalışmalar, FMS ağrısının ve diğer kronik ağrı sendromlarının benzer biyolojik

temele oturduğunu saptamışlardır (104). Fibromiyalji hastaları, FMS olmayan hastaların dokunma olarak algıladıkları uyaranları ağrı olarak hissedebilmektedirler. Hafif bir basınç veya ısı uyarısı verildiğinde fibromiyalji hastalarının ağrı işleme alanlarında beynin bu uyaranlara verdiği yanıt fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları ile gösterilmiştir (105, 106).

Psikolojik, davranışsal ve sosyal sorunlar FMS'nin patogeneze katkıda bulunmaktadır ve tedavisini zorlaştırmaktadır. Fibromiyaljisi olan bireylerin depresyon, anksiyete, obsesif-kompulsif bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu gibi psikiyatrik bozuklukları olma olasılığı daha yüksektir (107). Ağrı iletimine aracılık eden nörotransmitterler ayrıca ruh halini, hafızayı, yorgunluğu ve uykuyu etkileyebilmektedir. Fibromiyalji gelişimi için risk faktörlerinin birçoğu değiştirilemeyen risk faktörlerinden oluşmaktadır ancak değiştirilebilir risk faktörleri arasında kötü uyku kalitesi, obezite, fiziksel hareketsizlik ve düşük yaşam memnuniyeti yer almaktadır (108). Felaket düşünceleri (ağrı hakkında çok olumsuz sonuçlara yol açacak şekilde düşünmekten uzaklaşma) veya hareketin ağrıyı kötüleştirmesinden korkma gibi bilişsel faktörler, fibromiyalji ve diğer kronik ağrı durumları için kötü prognostik faktörlerdir. Fibromiyalji veya diğer ağrı durumlarının psikolojik bileşenleri, çok etkili olabilen ancak maalesef klinik uygulamada nadiren kullanılan bilişsel davranışçı terapi ile tedavi edilebilmektedir. Rutin klinik uygulamada görülen ve fibromiyalji veya fibromiyalji benzeri sendromları olan birçok hasta, stres azaltma, uyku düzenlerini iyileştirme ve artan aktivite ve egzersiz gibi basit müdahalelere iyi yanıt verebilmektedir (109).

2.2.4 Patofizyoloji

Akut ağrının klasik modelinde, deriye veya kasa bir uyarı uygulanır ve bu dokulardaki sinir reseptörlerinden gelen duyuşal girdiler, birincil afferentler (A- δ ve C sinir lifleri) boyunca omuriliğin dorsal boynuzlarına iletilmektedir (110). Duyuşal girdi daha sonra ikinci sıra spinal nöronlar aracılığıyla beyne iletilmektedir, ancak bu girdi dorsal boynuzlarda meydana gelen fizyolojik süreçler tarafından değiştirilebilmektedir.

Norepinefrin, serotonin ve endorfin ağrı yollarının aktivasyonunu inhibe ederek, omurilikteki ağrı iletimini modüle edebilmektedirler (111).

Normal ağrı iletiminde, birincil afferentler aksiyon potansiyellerini omurilik dorsal boynuzlarındaki presinaptik terminallere iletmektedir. Presinaptik terminallerde P maddesi ve glutamat gibi uyarıcı aminoasitler bulunmaktadır. Bu nöropeptitler; talamus, somatosensoriyel korteksler ve limbik sistem dahil olmak üzere beynin çeşitli bölgelerine duysal girdileri yükselten ve ileten ikinci derece ağrı iletim nöronları üzerinde bulunan postsinaptik reseptörlere bağlanmaktadır ve bunları aktive etmektedir. Anormal ağrı iletiminde ise, ağrı iletim nöronları ağırlı uyaranlara yoğun veya uzun süreli maruz kalmaya yanıt olarak gelen ağrı sinyallerine duyarlı hale gelmektedir. Bu duyarlılığın altında yatan mekanizmalardan biri, uyarıcı aminoasitlerin presinaptik salınımını artıran ve ağrı iletim nöronlarının aşırı uyarılabilir hale gelmesine neden olan postsinaptik nitrik oksit üretiminin aşırı aktivasyonudur (110).

Spinal glial hücrelerin merkezi sensitizasyondaki rolü ve artan ağrı duyarlılığındaki rolü klinik öncesi çalışmalarda gösterilmiştir (112, 113). Dorsal boynuzda bulunan glial hücrelerin; nitrik oksit, prostaglandinler, fraktalkin, substans P, adenosin trifosfat (ATP) ve ağrı iletim nöronlarından salınan uyarıcı aminoasitlerin salınımı ile aktive olduğu varsayılmaktadır. Glia, sırasıyla proinflatuar sitokinleri, nitrik oksiti, prostaglandinleri, reaktif oksijen türlerini, ATP ve uyarıcı aminoasitleri salgılamaktadır. A- δ ve C-afferentlerinden; substans P ve glutamat salınımını daha da artırmaya ek olarak, bu maddeler ağrı iletim nöronlarının uyarılabilirliğini artırmakta veya uzatmaktadır. Bu arttırılmış uyarılabilirlik, ağrı sinyallerinin iletimini artırarak ağrı durumunu oluşturmakta, bu da nöropatik ağrı sendromları olan kişiler tarafından sergilenen hiperalezik tepkilerle sonuçlanmaktadır.

Oluşturulan nöropatik ağrı modellerinde, duysal girdinin kaynağı (örneğin, sinir hasarı) tanımlanabilmekte ve kaynak ortadan kaldırıldığında ağrı duyarlılığı azalmaktadır. Buna karşılık, fibromiyalji hastalarda duysal girdinin kaynağı bilinmemektedir. Bu nedenle, fibromiyalji hastalarında duysal girdinin, merkezi olarak artırıldığı düşünülmektedir (113).

Duysal girdinin arttırılması, ağrıya karşı artan hassasiyet ile ilişkilidir (114). Sağlıklı insanlara göre fibromiyalji hastalarda bir ağrı tepkisi uyandırmak için yaklaşık

%50 daha düşük uyaran yoğunluğu gerekmektedir (105). Aynı zamanda fibromiyaljinin ağrılı semptomlarının, azalan ağrı inhibisyon yolları nedeniyle de oluşabileceği gösterilmiştir (115, 116). Fibromiyaljili kişilerde, endojen ağrı inhibisyon sisteminin işlevi, ağrıyı inhibe edebilen nörotransmitterlerin santral sinir sistemi (SSS) seviyelerindeki eksiklikler nedeniyle bozulabilmektedir. Sağlıklı insanlara kıyasla, fibromiyalji hastalarının kan serumunda daha düşük serotonin seviyeleri ve beyin omurilik sıvısında (BOS) düşük seviyelerde serotonin, norepinefrin ve dopamin tespit edilmiştir (115, 116).

Fibromiyalji Sendromu, genellikle hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninde anormal işleyişi içeren strese bağlı bir bozukluk olarak kabul edilmektedir. Psikiyatrik bozukluklara benzer şekilde FMS, kortizolün baskılanmaması ile ilişkilendirilmektedir. Fibromiyalji sendromu hastaları yüksek plazma kortizol seviyelerine sahiptirler. Romatoid artrit (RA) hastaları ile karşılaştırıldığında FMS hastalarının plazma kortizol seviyeleri daha yüksek tespit edilmiştir (117). Ayrıca, deksametazon ile tedavi edilen fibromiyaljili hastaların %35'inde, RA'lı hastaların %5'inde plazma kortizol seviyeleri baskılanmamaktadır. Ancak kortizol seviyeleri ile semptomlar arasında direkt bir ilişki tespit edilememiştir (118).

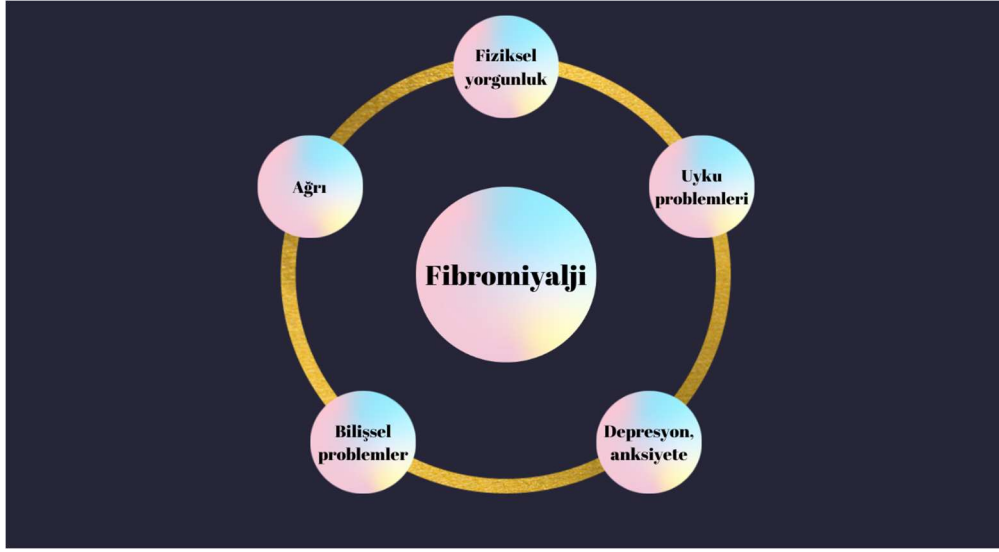
Otonom sinir sistemi fonksiyonundaki anormallikler sıklıkla fibromiyaljili hastalarda gözlenmektedir. Otonom sinir sistemi anormallikleri, etkili stres yönetimi için gereken fizyolojik tepkilerin değiştirilmesiyle (örneğin, kan basıncındaki artışlar) fibromiyalji semptomlarını artırabilmektedir. Ayrıca otonom sinir sistemi, büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) üretimi yoluyla artan ağrıya ve fibromiyalji ile ilişkili diğer klinik sorunlara katkıda bulunabilmektedir. Otonom sinir sistemi işlevindeki değişiklikler, azalmış mikro dolaşım vazokonstriksiyonu ve ortostatik hipotansiyonu içermektedir. Fibromiyalji hastalarında soğuğa ve işitsel stimülasyonlara karşı mikro dolaşım vazokonstrüksiyon yanıtlarında azalma gözlenmiştir (119). Fibromiyaljili hastalara tilt-table testi uygulandığında hastaların büyük bir kısmında kan basıncında anormal düşüşler kaydedilmiştir. Ayrıca tilt-table testi uygulanan hastaların tümünde fibromiyalji semptomlarında artış gözlenmiştir (120). Kan basıncı seviyelerini korumadaki zorluk, yorgunluk ve baş dönmesi gibi sıklıkla fibromiyalji ile ilişkili bazı hoş olmayan semptomlara doğrudan katkıda bulunabilmekte ve ayrıca stres faktörlerine verilen fizyolojik tepkileri etkileyebilmektedir. Ayrıca

otonom sinir sisteminde gözlenen bu değişiklikler cinsiyete göre önemli farklılıklar göstermektedir (121). Özellikle bu durumun FMS'nin neden kadınlarda daha fazla gözlemlendiğini açıklayabileceği düşünülmektedir.

Fibromiyalji hastaları sıklıkla uyku problemleri yaşamaktadırlar. Fibromiyalji hastalarının uyku saatleri normal olsa bile uyku kaliteleri sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha düşüktür (122, 123). Ayrıca kötü uyku kalitesine sahip hastaların ağrı semptomlarının da kötüleştiği gözlenmektedir. Polisomnografi çalışmalarında, fibromiyalji hastalarında kesintili ve restoratif olmayan uyku ile ilişkili uyku düzenleri sıklıkla gözlenmiştir (124). Uyku bozuklukları, fibromiyalji hastalarda sıklıkla bulunan enerji azalması ve yorgunluk ile ilişkili olabilmektedir. Rahatsız uyku da artan ağrıya katkıda bulunabilmektedir. Dalga uykusu sırasında sık görülen dalga değişiklikleri, GH ve IGF-1 üretiminin azalmasıyla ilişkilendirilmektedir (125, 126). GH ve IGF-1'in kas mikro travmasının onarımı için gerekli olduğu göz önüne alındığında, uyku bozukluklarının kas dokusu hasarının iyileşmesini bozabileceği, böylece hasarlı kas dokusundan SSS'ye duyusal uyarıların iletimini uzatabileceği ve kas ağrısı algısını arttırabileceği düşünülmektedir (127). Buna karşılık, bu artan ağrı da uyku bozukluğunun artmasına katkıda bulunabilmektedir, böylece hastanın yorgunluğu ve yetersiz kas onarımı döngüsü devam etmektedir. Bu bulgular, uyku kalitesini iyileştiren farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin de ağrıyı azaltmaya yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (128).

2.2.5 Klinik Bulgular

Fibromiyalji hastalarında yüzyıllardır ağrı üzerine odaklanılmıştır. 1970'li yıllardan sonra ise ağrıya ek olarak uyku bozukluklarının olduğunun ve EEG değişikliklerinin saptanması üzerine ek bulgular üzerine yoğunlaşmaya başlanmıştır. Fibromiyaljinin klinik bulguları 5 ana başlık altında toplanmaktadır; fiziksel yorgunluk, ağrı, bilişsel problemler, depresyon, anksiyete ve son olarak ise uyku problemleri (129, 130) (Resim 6).



Resim 6. Fibromiyalji sendromunun ana bulguları

Klinisyen, ağrı şikayeti ile başvuran hastanın ağrısının özelliklerini araştırmalıdır. Fibromiyaljide, tipik olarak yaygın, çok odaklı, derin, kemirici veya yakıcı ağrı gözlenmektedir. Ağrı genellikle artmakta, azalmakta ve yer değiştirmektedir. Bu tarz bir ağrı şikayeti bulunan hastada fibromiyaljiden şüphelenilmelidir. Çünkü bu tarz ağrılar genellikle ilgili bölgelerdeki inflamasyon veya hasarın sonucu değildir. Kilo dalgalanmaları, sabah tutukluğu, irritabl bağırsak hastalığı, kognitif bozukluk, baş ağrıları, sıcak ve soğuk intoleransı, irritabl mesane sendromu, huzursuz bacak sendromu ve Reynaud fenomeni gibi fibromiyalji ile alakasız gibi görünebilen ek semptomların değerlendirilmesi de önemlidir (131). Fibromiyalji hastalarında kas-iskelet sistemi ve nörolojik muayeneler normaldir (132).

Fibromiyaljisi olan hastalarda genellikle restoratif olmayan uyku, uykusuzluk, sabah erken uyanma ve uyku kalitesinin düşük olması gibi uyku sorunları vardır (122, 123). Fiziksel yorgunluk belirtisinin ise hem uyku problemlerine hem de yaygın ağrı semptomlarına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Hastalarda artan ağrı düzeyleri uyku problemleri ve diğer semptomları daha da kötüleştirmekte, diğer semptomlar kötüleştikçe ağrı düzeyleri yükselmektedir. Hasta böylece kısır bir döngünün içerisine girmektedir. Fibromiyalji hastalarında bilişsel fonksiyonlarda; özellikle hafıza ve odaklanmada problemler gözlenmektedir. Hayat kalitesinin düşmesi ile beraber depresyon ve anksiyete gibi psikolojik problemler FMS'ye sıklıkla eşlik etmektedir.

Fibromiyalji ile ilgili yapılan çalışmalarda birçok hastalık FMS ile ilişkili olarak tespit edilmiştir. Özellikle kas iskelet sistemi, Genitoüriner sistem ve gastrointestinal sistem hastalıkları sıklıkla FMS ile birliktelik göstermektedir. Fibromiyalji ile birlikteliği tespit edilen hastalıklar arasında romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve Sjögren gibi otoimmün hastalıklar da bulunmaktadır. Ayrıca bu hastalıklara ayırıcı tanı da dikkat edilmesi gerekmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Fibromiyalji Sendromu ile ilişkili hastalıklar (133-136)

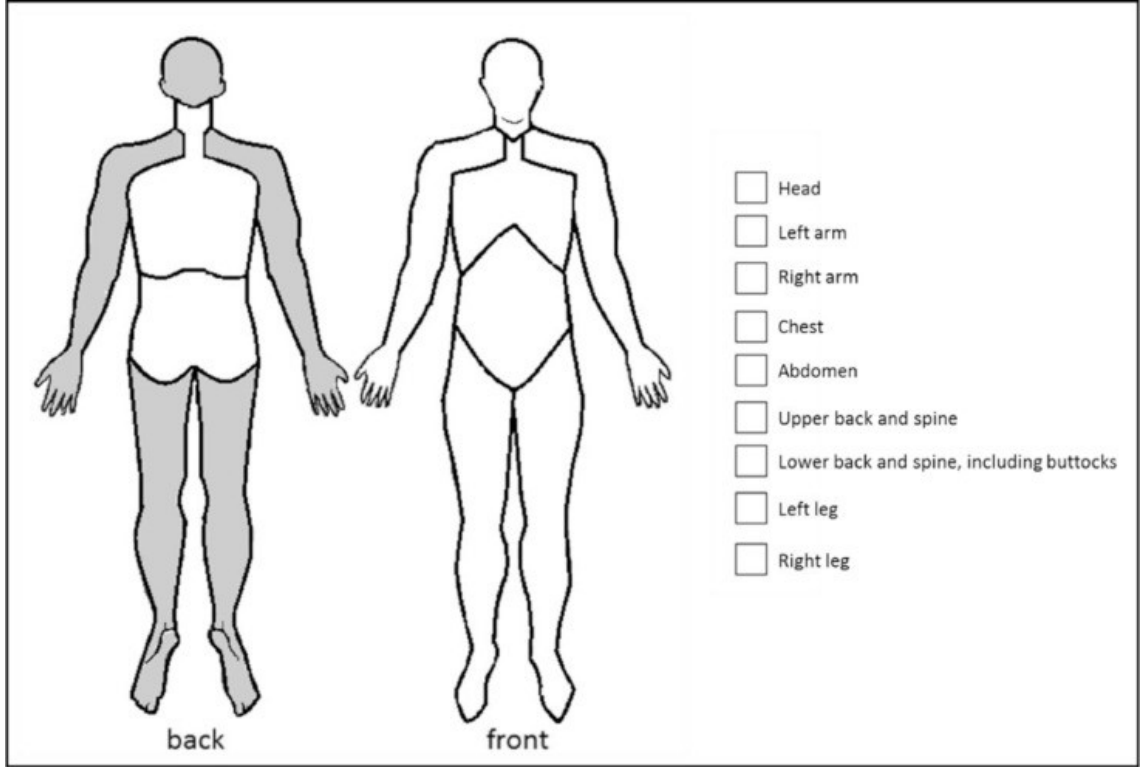
Kas-İskelet	Genitoüriner	Gastrointestinal	Çeşitli
Nondermatomal parestezi	Dismenore	İrritabl bağırsak sendromu	Gerilim tip/Migren baş ağrısı
Temporomandibular eklem sendromu	İnterstisyel sistit	Özefagus dismotilitesi	Mitral kapak prolapsusu
Hiper mobilite sendromu	Vulvodini		Vestibüler rahatsızlıklar
Huzursuz bacak sendromu	Üretral sendrom		Oküler rahatsızlıklar
Romatoid artrit	Vulvar vestibulit		Anksiyete bozuklukları
Sistemik lupus eritematozus	Premenstrüel sendrom		Reynaud fenomeni
Sjögren sendromu			Tiroid fonksiyon bozukluğu
Osteoartrit			Lyme hastalığı
Kronik yorgunluk sendromu			Hiperventilasyon
Karpal tünel sendromu			Bilişsel fonksiyon bozukluğu
Miyofasiyal ağrı sendromu			

2.2.6 Teşhis

Fibromiyalji Sendromuna sahip hastaları ayırt edebilmek adına yıllar içerisinde birçok tanı kriteri tanımlanmış ve sınıflamalar yapılmıştır (6, 137). İlk sınıflamalar ve

tanı kriterleri özellikle ağrı belirtisine odaklanmaktadır. Amerikan Romatoloji Birliği 1990 yılında hassas noktalara dayalı bir sınıflama yaparak ek bulguları sınıflandırma amacıyla kullanmamıştır (6, 137, 138). Amerikan Romatoloji Birliğinin 1990 kriterleri, FMS araştırma çalışmalarını ilerletmeye yardımcı olmasına rağmen, kriterler klinik uygulamada kullanım için tasarlanmamıştır. Yaygın olarak ilişkili semptomları içermemekte ve klinik ortamda kullanım için pratik olmayan bir hassas nokta muayenesi gerektirmekteydi (139). Sonrasında Amerikan Romatoloji Birliğinin 2010 ve 2011 kriterlerinin yayınlanması ile birlikte, FMS tanımı, ağırlıklı olarak kronik bir ağrı bozukluğundan çok semptomlu bir bozukluğa taşınmıştır ve tanı için bir gereklilik olarak hassas nokta muayenesi kaldırılmıştır (89). Amerikan Ağrı Derneği 2018 yılında FMS çalışma grubunun sonuçlarını paylaşarak, FMS için 5 boyutlu bir sınıflandırma sistemi üretmişlerdir (5). Güncel olarak bu sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Tanımlanan bu boyutlar sırasıyla; 1. boyut temel tanı kriterleri, 2. boyut ortak özellikler, 3. boyut yaygın tıbbi komorbiditeler, 4. boyut nörobiyolojik psikososyal ve işlevsel sonuçlar ve 5. boyut varsayılan nörobiyolojik ve psikososyal mekanizmalar ve risk faktörleri olarak sınıflandırılmıştır.

Amerikan Ağrı Birliğinin 2018 kriterlerine göre FMS tanısı koyabilmek için hastada kronik ağrı olması gerekmektedir. Ancak asıl önemli olan ağrının klinisyen tarafından nasıl tanımlandığıdır. Belirlenen 9 vücut bölgesinden 6 veya daha fazla bölgede ağrı olması temel teşhis kriterlerinden birisi olarak belirlenmiştir (Resim 7). Diğer önemli faktör orta ila şiddetli uyku sorunları veya yorgunluk bulunmasıdır. Son teşhis kriteri ise bu semptomların en az 3 aydır devam ediyor olmasıdır.



Resim 7. Amerikan Ağrı Derneğinin 2018 kriterlerine göre belirlenen bölgeler

Son belirlenen kriterlere göre ağrı, yorgunluk ve uyku problemleri 3 anahtar semptom olarak belirlenmiştir. Bu semptomların hepsinin varlığında ancak FMS'den söz edilebilmektedir (140, 141). Hastada bu semptomların dışında FMS tanısını destekleyebilecek bazı ek bulgular mevcuttur. Bu bulgular 2. boyut olarak değerlendirilmektedir. Yumuşak doku ve kasların genel olarak dokunmaya karşı duyarlılaşması bu bulgulardan birisidir. Kognitif bozukluklar (örneğin, konsantre olma sorunu, unutkanlık ve düzensiz veya yavaş düşünme) giderek artan bir şekilde FMS'nin önemli bir özelliği olarak kabul edilmektedir (142). Tüm FMS hastaları, değişen derecelerde kas-iskelet sistemi sertliği yaşar. Fibromiyalji hastalarındaki sertliği, romatoid artrit, polimiyalji romatika ve ankilozan spondilit gibi durumlardaki sertlikten ayırt etmek zordur (143). Parlak ışıklara, yüksek seslere, parfümlere ve soğuğa karşı tahammülsüzlük olarak ortaya çıkan çevresel duyarlılık veya aşırı uyanıklık, FMS hastalarının ortak bir şikayetidir. Muhtemelen merkezi duyarlılığın bir yansıması olarak ortaya çıkmaktadır (144, 145).

Fibromiyalji sendromunun 3. boyutu yaygın tıbbi ve psikiyatrik komorbiditeler olarak sınıflandırılmaktadır. Bu boyutta FMS'nin direkt olarak parçası olmayıp eşlik eden komorbiditeler ele alınmaktadır. Fibromiyalji sendromu; diğer somatik ağrı bozuklukları, psikiyatrik durumlar, uyku bozuklukları, romatizmal hastalıklar ve diğer durumlar olarak kategorize edilebilecek birçok komorbidite ile ilişkilidir. Bu ilişkilerin çoğunun merkezi duyarlılığın bir sonucu olduğu varsayılmaktadır, ancak bu mekanizma tüm ilişkileri açıklayamamaktadır (146). Fibromiyalji sendromu ile ilişkili somatik ağrı durumları arasında en iyi bilinenleri irritabl bağırsak sendromu, kronik pelvik ağrı, interstisyel sistit, temporomandibular bozukluk, otojenik semptomlar ve migren bozukluğu gibi kronik baş ağrısı durumlarıdır (129, 147-151). Fibromiyalji sendromu ile ilişkili psikiyatrik durumlar arasında majör duyu durum bozukluğu (örn. majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk), anksiyete bozuklukları (örn. genel anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, sosyal fobi ve obsesif kompulsif bozukluk) ve madde kötüye kullanımı bulunmaktadır (135, 152). Obezite, FMS hastalarında yaygındır ve daha fazla ağrı şiddeti, daha kötü uyku ve azalmış fiziksel güç ve esneklik ile ilişkilidir (153). Fibromiyalji kriterleri nispeten yeni belirlenen kriterler olduğundan FMS'nin uzun vadeli sonuçları halen tam olarak bilinmemektedir.

2.2.7 Ayırıcı Tanı

Fibromiyalji sendromuna eşlik eden birçok hastalık FMS'nin ayırıcı tanısında da yer almaktadır. Hastalar FMS tanısı konmadan önce mutlaka bu tanıların dışlanması gerekmektedir. Bu durum, klinik uygulamada zorlayıcı olabilmektedir, çünkü diğer kronik ağrı bozuklukları da dahil olmak üzere komorbid bozukluklar FMS'li hastalarda yaygın olarak gözlenmektedir (154). Hipotiroidizm ve inflamatuvar romatizmal hastalıklar gibi çeşitli bozukluklar FMS'yi taklit edebilmektedir. Ayrıca, statinler, aromataz inhibitörleri, bifosfonatlar ve opioidler (yani, opioid kaynaklı hiperaleji) gibi bazı ilaçlar da ağrıya katkıda bulunabilmektedir. Diğer bozuklukların varlığı mutlaka FMS tanısını dışlamaz ve tüm bozuklukların klinik olarak tedaviye ihtiyacı vardır (Tablo 3).

Tablo 3. Ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken hastalıklar(5)

Ayırıcı Tanı	Bulgu ve Semptomları
Romatolojik	
Romatizmal eklem hastalığı	Baskın eklem ağrısı, simetrik eklem şişmesi, eklem hattı hassasiyeti, >1 saat sabah tutukluğu
Sistemik Lupus Eritematosus	Çoklu sistem tutulumu, eklem/kas ağrısı, döküntü, ışığa duyarlılık, ateş
Poliartiküler osteoartrit	Eklem sertliği, krepitus, çoklu ağrılı eklemler
Polimiyalji romatika	Proksimal omuz ve kalça kuşağı ağrısı, halsizlik, sertlik, yaşlılarda daha sık görülür
Polimiyozit veya diğer miyopatiler	Simetrik, proksimal kas zayıflığı ve ağrısı
Spondiloartropati	Omurilik ağrısının boyun, orta göğüs, ön göğüs duvarı veya bel bölgelerindeki belirli bölgelere lokalizasyonu, ağrı ve sertlik nedeniyle omurga hareketliliğinin objektif olarak kısıtlanması
Osteomalazi	Yaygın kemik ağrısı, kırıklar, kas güçsüzlüğü ile birlikte proksimal miyopati
Nörolojik	
Nöropati	Çakıcı veya yanıcı tipte ağrı, karıncalanma, uyuşma, halsizlik
Multipl skleroz	Görme değişiklikleri (tek taraflı kısmi veya tam kayıp, çift görme), bacakta artan uyuşma veya bant benzeri gövde uyuşması, konuşma bozukluğu (dizartri)
Enfeksiyon	
Lyme hastalığı	Döküntü, artrit veya artralji, endemik hastalık alanlarında ortaya çıkar
Hepatit	Sağ üst kadranda ağrısı, bulantı, iştah azalması
Endokrin	
Hiperparatiroidizm	Artan susuzluk ve idrara çıkma, böbrek taşları, bulantı/kusma, iştah azalması, kemiklerin incilmesi, kabızlık
Cushing sendromu	Hipertansiyon, diyabet, hirsutizm, ay yüzü, kilo alımı
Addison hastalığı	Postural hipotansiyon, bulantı, kusma, cilt pigmentasyonu, kilo kaybı
Hipotiroidizm	Soğuk intoleransı, zihinsel yavaşlama, kabızlık, kilo alımı, saç dökülmesi

2.2.8 Tedavi

Fibromiyaljiye en iyi şekilde, hastaları sürece aktif katılımcılar olarak dahil ederek ve farmakolojik-nonfarmakolojik tedavileri entegre ederek yaklaşılr. Fibromiyalji, birinci basamak ortamında teşhis ve tedavi edilebilen bir rahatsızlıktır. Uzmanlara sevk, yalnızca tanının belirsiz olduğu hastalarda (örn. semptomlara bağlı olarak bir romatolog ve fizik tedavi uzmanına) veya tedaviye yanıt vermeyen (örn. multidisipliner ağrı kliniklerine) veya önemli eşlik eden psikiyatrik sorunları olan hastalarda (örn. bir psikiyatriste veya psikoloğa) yapılmalıdır. Tedavi ekipleri geliştirmek, bu hasta grubu için oldukça faydalı olacaktır. Bu ekip; hasta eğitimi (örneğin, orta düzey pratisyenler veya hemşire eğitimciler), egzersiz terapisi (örneğin, fiziksel veya mesleki terapistler) ve bilişsel davranışçı terapi konusunda uzman klinisyenleri içermelidir. Birçok fibromiyalji tedavi rehberi genel olarak hastaların, bu durumun doğasının (yani ağrının ağrılı bölgelerin hasarından kaynaklanmadığı ve ilerleyici olmadığı) yanı sıra kendi bakımlarında aktif bir rol oynamanın önemi hakkında eğitim almasını tavsiye etmektedir (155). Özellikle stres azaltma, uyku ve egzersizin önemi sürekli olarak pekiştirilmelidir. Farmakolojik tedaviler bazı semptomların hafifletilmesinde yardımcı olabilir, ancak hastalar bu temel öz-yönetim stratejilerini benimsemeden nadiren anlamlı iyileşmeler elde etmektedirler.

2.2.8.1 Farmakolojik Tedavi

Etkili farmakolojik tedaviler genellikle semptomların hafifletilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Bu tedaviler; uyarıcı nörotransmitterlerin aktivitesini azaltarak (Gabapentinoidler glutamati azaltarak etki eder) veya norepinefrin ve serotonin gibi inhibitör nörotransmitterlerin etkisini artırarak (trisiklikler, serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri) etki etmektedirler (156-159). Fibromiyaljideki hiperaktif endojen opioid sistemi, nedeniyle opioidler etkisiz görünmektedir (160).

2.2.8.2 Nonfarmakolojik Tedavi

En etkili farmakolojik olmayan tedaviler eğitim, bilişsel davranışçı terapi, fizik tedavi modaliteleri ve egzersizdir. Hepsinin fibromiyaljide etkinlik için güçlü kanıtları mevcuttur. Bu terapilerin tedavi etkinlikleri farmakolojik olan tedavilerin yanıtlarından daha yüksek seviyelerdedir. Bu tedaviler, tam iyileşmelerle sonuçlanabilmektedir. Tedaviye erişim, uyum, yeterli klinik uygulamada yaşanan problemler en önemli sınırlamalardır. Tamamlayıcı ve alternatif tedaviler, fibromiyalji için tedavi yardımcıları olarak faydalı olabilmektedir. Tetik nokta enjeksiyonları, kayropraktik manipölasyon, tai chi, yoga, akupunktur ve miyofasyal gevşetme terapisinin hepsinin bir miktar etkinlik kanıtı vardır ve sık kullanılan tedaviler arasında yer almaktadırlar (161). Bazı kanıtlar, bu tedavilerin hastalara kendi yaşamları üzerinde daha fazla kontrol hissi verdiğini göstermektedir. Hastalara bir tedavi seçeneği sunmak, vücudun dahili analjezik mekanizmalarını harekete geçirerek plasebo yanıt olasılığını artırabilmektedir. Etkinliğine ilişkin yüksek kalitede kanıt olmamasına rağmen, kronik ağrıyı tedavi etme seçenekleri sınırlı olduğundan, alternatif tedaviler zarar vermedikleri sürece faydalı olabilmektedir. Fibromiyaljinin genellikle periferik hasar veya inflamasyondan kaynaklandığı düşünülme de periferik ağrı oluşturunucuların tedavisini destekleyen bazı kanıtlar mevcuttur. Muhtemelen, periferik nosiseptif girdi, merkezi uyarılmayı tetiklemektedir (162). Fibromiyalji ve eşlik eden osteoartrit veya miyofasiyal ağrıları olan hastalarda, lokal tedavilerle tedavi edildiğinde genel fibromiyalji ağrılarında ve hassasiyetlerinde iyileşme görülmektedir (163).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik İzin

Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınarak başlandı. Çalışmamız, prospektif ve olgu kontrol tipi bir çalışmadır.

3.2 Denekler

Çalışma kapsamında 1 Mart 2020 – 1 Mart 2021 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran klinik olarak alopesi areata tanısı alan 37 hasta ve alopesi areata tanısı olmayan 37 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmaya 18 yaşından küçük olanlar, gebe olanlar, emzirenler, daha önceden tanı konmuş herhangi bir sistemik hastalığı (diyabet, hipertansiyon, kalp hastalıkları, hipotiroidi, hipertiroidi, romatolojik hastalıklar, psikiyatrik bozukluklar) olanlar, son 1 yıl içerisinde D vitamini eksikliği tanısı konanlar, COVID hastalığı geçireler, herhangi bir engeli bulunanlar veya malignite öyküsü olanlar dahil edilmedi.

3.3 Gereçler

Çalışmaya dahil edilecek hastalar ve sağlıklı gönüllüler 2018 Amerikan Ağrı Derneği Fibromiyalji Sendromu Tanı Kriterleri açısından değerlendirildi. Ayrıca fibromiyalji sendromundaki hassas noktalar fizik muayene ile değerlendirilerek hassas noktaların sayısı kaydedildi.

Çalışmada katılımcılar sosyodemografik veriler, Beck Depresyon Ölçeği (Ek-A), Fibromiyalji Etki Anketi (Ek-B), Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi Kısa Formu (Ek-C) ile değerlendirileceklerdir. Ağrı değerlendirmesi ise Vizüel Analog Skala (VAS) (Ek-D) ile sabah uyandığındaki ağrı skoru (VASsabah) ve gün içindeki maksimum ağrı skoru (VASmax) olarak kaydedildi. Hastalara ayrıca Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) (EK-E) uygulandı.

Beck Depresyon Ölçeği (BDI) karakteristik tutum ve depresyon belirtilerini ölçen 21 maddelik bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Uygulamanın tamamlanması yaklaşık 10 dakika sürer. 13 yaş ve üzeri kişiler için tasarlanmıştır. Sorular dörderli gruplar halinde oluşturulmuş olup cevaplar 0,1,2,3 şeklinde puanlanmaktadır (164).

Fibromiyalji etki anketi; fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı özelliği ölçer. Kendini iyi hissetme özelliği hariç, düşük skorlar iyileşmeyi veya hastalıktan daha az etkilendiğini gösterir. Anket hasta tarafından doldurulur ve tamamlanması yaklaşık 5 dk sürer. Her alt başlığın maksimum olabilecek skoru 10'dur. Böylece toplam maksimum skor 100'dür (165).

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi Kısa Formu; 15-65 yaş aralığındaki katılımcıların fiziksel aktivite düzeylerini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Bütün aktivitelerin değerlendirilmesinde her bir aktivitenin tek seferde en az 10 dk yapıyor olması ölçüt alınmaktadır. Yürüme, orta şiddetli ve şiddetli aktivitelerde harcanan zaman ve otururken harcanan zaman hakkında bilgi sağlamaktadır. Kısa formun toplam skorunun hesaplanması yürüme, orta şiddetli aktivite ve şiddetli aktivitenin süre (dakikalar) ve frekans (günler) toplamını içermektedir. Aktiviteler için gerekli olan enerji MET-dakika skoru ile hesaplanır (166).

Vizüel Analog Skala 0-10 cm'lik bir çizelgenin katılımcıya verilerek uygulanır. Bu çizelgede hiç ağrı olmaması 0, hayatta hissedilen en şiddetli ağrı 10 olarak açıklanır ve katılımcıdan ağrı şiddetini işaretlemesi istenir. Daha sonra cetvelle işaretlenen nokta ölçülüp kaydedilir (167).

Her hastanın uyku kalitesini belirleyebilmek amacıyla hastalara Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) uygulanmaktadır (168). PUKİ, uyku bozukluğunu ve şiddetini değerlendiren bir ankettir. Anket, toplam 10 ana sorudan oluşmakta olup toplam 24 sorudan oluşmaktadır. Her bir soru 0-3 puan arasında skorlanmakta olup toplam 21 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Toplam skorun 5'ten büyük olması kötü uyku kalitesine işaret etmektedir (169).

3.4 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 22.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında, Ki Kare test (Pearson ve Fisher's Exact) istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi değişkenler normal dağılım göstermediği için Mann Whitney U testi kullanıldı. Çalışmada cut-off değerlendirmek amacıyla ROC analizine başvuruldu, sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) değerleri hesaplandı ve ROC eğrisi altında kalan alan değerlendirildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 37 alopesi vakası ve 37 kontrol vakası olmak üzere toplam 74 hasta dahil edildi. Yaş açısından gruplar, cinsiyete göre karşılaştırıldığından hem erkek cinsiyette hem de kadın cinsiyette yaş açısından gruplar arasında bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,963$ ve $p=0,357$) (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplar ve cinsiyetlere göre yaş verilerinin karşılaştırılması

		Alopesi (n=37) Ort±SS (Yıl)	Kontrol (n=37) Ort±SS (Yıl)	p*
Cinsiyet	Erkek (n=36)	31,6±10,7	31,1±9,2	0,963
	Kadın (n=38)	28,4±10,1	30,3±9,2	0,357

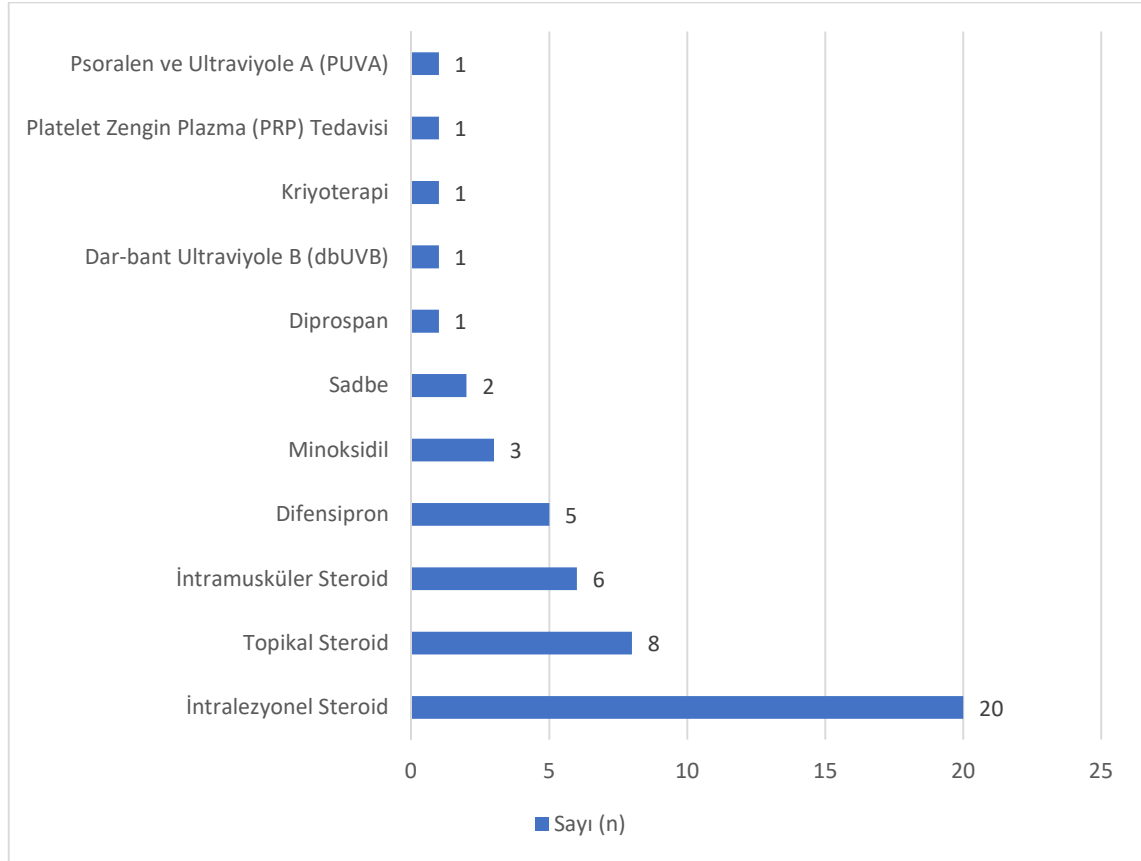
*: Mann Whitney U testi

Ailede alopesi hikayesi olan hastaların oranı %18,9 (n=7) olarak bulundu. Birer hastada ise alopesi totalis ve alopesi universalis tanıları konuldu. Bu iki hastanın verileri Tablo 5’te özetlendi.

Tablo 5. Alopesi Totalis ve Universalis tanısı alan birer hastanın verileri

	Alopesi Totalis	Alopesi Universalis
Yaş	19	23
Cinsiyet	Erkek	Erkek
Vücut kitle indeksi	30,1	23,9
Medeni Durum	Bekar	Bekar
Deri tipi	4	4
İlk epizot başlangıç yaşı, Yıl	11	15
İlk epizottan itibaren geçen süre, Yıl	8	8
İlk epizot süresi, Ay	3	96
Tekrar sayısı	3	1
Beck depresyon Envanteri	12	19
VAS (Sabah)	0	0
VAS (Maks)	0	1
Fibromiyalji etki skoru	7,3	21,2
Fibromiyalji Mevcudiyeti	Yok	Yok
PUKİ skoru	7	10
Fiziksel Aktivite Skoru, (MET-dk)	2480	1914
Fiziksel aktivite grubu	Orta	Orta

Alopesi tanısı konulan 37 hastanın 24'ünün (%64,9) tedavi aldığı gözlemlendi. Hastalara uygulanan tedavilerin dağılımı Şekil 1'de özetlendi.



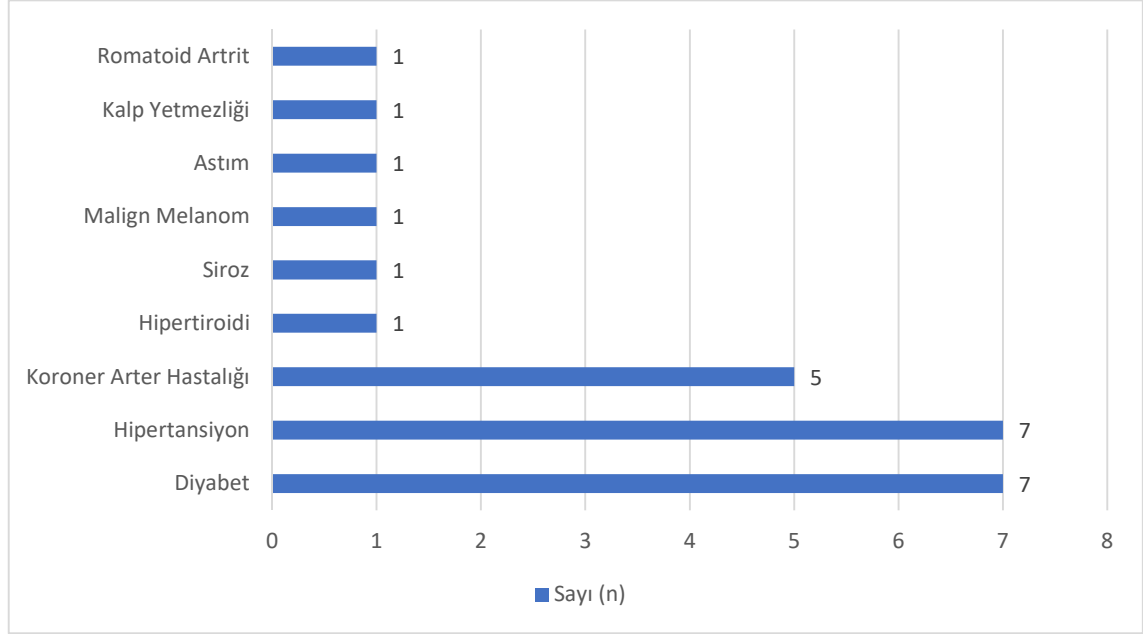
Şekil 1. Alopesi hastalarına uygulanan tedavilerin dağılımı

Yalnızca alopesi hastalarının olduğu grup değerlendirildiğinde ailede alopesi öyküsü olan hastaların oranı %18,9 (n=7) olarak saptandı. En fazla gözlenen tutulum bölgesinin saçlı deri (n=31; %83,8) olduğu gözlemlendi. Tutulum bölge sayılarına bakıldığında ise hastaların 27'sinde (%73) tek bir bölgenin tutulduğu tespit edildi. Toplam 4 alopesi hastasında (%10,8) tırnak tutulumu saptandı. Bu hastalarda sırasıyla 3 ay, 12 ay, 48 ay ve 60 ay önce tırnak tutulumunun başladığı gözlemlendi. Hastaların ilk epizot başlangıç yaşının 26,6 yıl olduğu, ilk epizot süresinin ise ortalama 14,3 ay olduğu bulundu. Bu çalışmada ilk epizottan itibaren geçen ortalama sürenin 3,4 yıl olduğu görüldü. Ortalama epizot tekrar sayısı 1,8 olarak saptandı. Ortalama lezyon sayısı 2,5 ve en büyük lezyonun ortalama çapı ise 3,1 cm olarak tespit edildi (Tablo 6).

Tablo 6. Alopesi hastalık verilerinin dağılımları

Hastalık verileri	Alopesi Grubu (n=37)
Ailede Alopesi Öyküsü, n, (%)	
Var	7 (%18,9)
Yok	30 (%81,1)
Tutulum Bölgesi, n, (%)	
Saçlı Deri	31 (%83,8)
Sakal	12 (%32,4)
Kaş	5 (%13,5)
Kırpık	3 (%8,1)
Vücut	1 (%2,7)
Tutulum Bölge sayısı, n, (%)	
1 bölge	27 (%73,0)
2 bölge	8 (%21,6)
3 bölge	0 (%0)
4 bölge	1 (%2,7)
5 bölge	1 (%2,7)
Alopesi Tipi, n, (%)	
Yama	31 (%83,8)
Ofiazik	4 (%10,8)
Totalis	1 (%2,7)
Universalis	1 (%2,7)
Tırnak Tutulumu, n, (%)	
Var	4 (%10,8)
Yok	33 (%89,2)
İlk epizot başlangıç yaşı, Ort±SS (Min-Maks), Yıl	26,6±9,7 (11-46)
İlk epizottan itibaren geçen süre, Ort±SS (Min-Maks), Yıl	3,4±6,1 (0-32)
İlk epizot süresi, Ort±SS (Min-Maks), Ay	14,3±22,7 (0,25-96)
Tekrar sayısı, Ort±SS (Min-Maks)	1,62±0,99 (1-6)
Lezyon sayısı, Ort±SS (Min-Maks)	2,5±2,4 (1-12)
En büyük lezyonun çapı, Ort±SS (Min-Maks), cm	3,1±1,4 (1-8)

Alopesi tanısı konulan 37 hastanın 17'sinin (%45,9) ailesinde bir hastalık mevcudiyeti saptandı (Şekil 2).



Şekil 2. Alopesi hastalarının aile hikayelerinde mevcut olan hastalıkların dağılımı

Alopesi grubu ve kontrol grubu; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, medeni durum ve deri tipi açısından karşılaştırıldığında iki grubun benzer dağılım gösterdiği saptandı ($p>0,05$). Alopesi grubunda fibromiyalji saptanan hastaların oranı %40,5 iken kontrol grubunda bu oran %18,9 olarak bulundu ($p=0,042$). Alopesi grubunda bulunan hastaların VAS (Sabah) ve VAS (Maks) skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,042$ ve $p=0,016$). Fibromiyalji etki anketi sonucunda elde edilen skora bakıldığında ise alopesi grubunda gözlenen değer $35,9\pm19,8$ ve kontrol grubunda gözlenen değer ise $23,3\pm13,2$ idi. İki grup arasında bu skorlar açısından anlamlı bir fark gözlemlendi ($p=0,006$). BDI skoru açısından ise alopesi grubunun skorlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p=0,023$). Pittsburgh uyku kalite indeksi (PUKİ) skorlarına göre iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Aynı şekilde fiziksel aktivite skoru ve fiziksel aktivite gruplarının dağılımı açısından da iki grup arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (sırasıyla $p=0,125$ ve $p=0,393$) (Tablo 7).

Tablo 7. Alopesi ve kontrol grubunun verilerinin karşılaştırılması

	Alopesi Grubu (n=37)	Kontrol Grubu (n=37)	p
Yaş, Ort±SS, yıl	31,4±9,8	29,3±9,6	0,537*
Cinsiyet, n, (%)			
Erkek	18 (%48,6)	18 (%48,6)	1,000**
Kadın	19 (%51,4)	19 (%51,4)	
VKİ, Ort±SS	25,1±4,5	24,0±3,6	0,375*
Medeni Durum, n, (%)			
Bekar	23 (%62,2)	21 (%56,8)	0,636**
Evli	14 (%37,8)	16 (%43,2)	
Deri tipi, Ort±SS	3,6±0,6	3,4±0,6	0,181*
Fibromiyalji Mevcudiyeti, n, (%)			
Var	15 (%40,5)	7 (%18,9)	0,042**
Yok	22 (%59,5)	30 (%81,1)	
VAS (Sabah), Ort±SS	1,7±1,9	0,8±1,3	0,042*
VAS (Maks), Ort±SS	4,5±2,8	3,1±2,4	0,025*
Fibromiyalji etki skoru, Ort±SS	35,9±19,8	23,3±13,2	0,006*
Beck depresyon Envanteri, Ort±SS	12,4±7,3	9,2±6,8	0,023*
PUKİ skoru, Ort±SS	10,3±3,0	9,4±2,1	0,300*
Fiziksel Aktivite Skoru, Ort±SS, (MET-dk)	1320,3±1008,7	1902,6±1560,5	0,125*
Fiziksel aktivite grupları, n, (%)			
Düşük	13 (%35,1)	9 (%24,3)	0,393**
Orta	19 (%51,4)	19 (%51,4)	
Yüksek	5 (%13,5)	9 (%24,3)	

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, VAS: Vizüel Analog Skala, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, MET-dk: Metabolik Eşdeğer Dakika, Maks: Maksimum, Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma

*: Mann Whitney U testi

**: Ki Kare testi

Alopesi hastaları ve kontrol grubuna ait fibromiyalji verileri karşılaştırıldığında alopesi hastalarında yaygın ağrı ve orta-şiddetli uyku problemleri görülme oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,042$ ve $p=0,034$). Gün içi yorgunluk gözlenmesi açısından ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0,352$). Eski fibromiyalji tanı kriterlerinde bulunan hassas nokta sayısı ve yeni tanı kriterlerinde mevcut olan ağrı bölge sayısının alopesi grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,045$ ve $p=0,016$) (Tablo 8).

Tablo 8. Alopesi ve kontrol grubunun fibromiyalji verilerinin karşılaştırılması

	Alopesi Grubu (n=37)	Kontrol Grubu (n=37)	p*
Yaygın ağrı, n, (%)			
Var	15 (%40,5)	7 (%18,9)	0,042**
Yok	22 (%59,5)	30 (%81,1)	
Orta-Şiddetli uyku problemi, n, (%)			
Var	20 (%54,1)	11 (%29,7)	0,034**
Yok	17 (%45,9)	26 (%70,3)	
Gün içi yorgunluk, n, (%)			
Var	21 (%56,8)	17 (%45,9)	0,352**
Yok	16 (%43,2)	20 (%54,1)	
Hassas nokta sayısı, Ort±SS	6,4±5,3	3,9±4,0	0,045*
Ağrı bölgeleri, Ort±SS	3,9±2,6	2,5±2,3	0,016*

*: Mann Whitney U testi

** : Ki Kare testi

Alopesi hastaları kendi içinde fibromiyalji gözlenen ve gözlenmeyen hastalar olarak iki gruba ayrıldığında ise yaş açısından homojen bir dağılım olduğu gözlemlendi ($p=0,986$). Fibromiyalji gözlenen hastaların çoğunluğunun (%80) kadın cinsiyetteki hastalardan oluştuğu saptandı ($p=0,004$). VAS (Sabah), VAS (Maks), Fibromiyalji etki skoru, BDI skoru ve PUKİ skoru fibromiyalji gözlenen grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,004$ ve $p=0,039$). Fiziksel aktivite skoru açısından iki grup arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p=0,725$). Alopesi hastalık verileri açısından karşılaştırıldığında ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 9).



Tablo 9. Alopesi hastaları içerisinde fibromiyalji tanısı konulan ve konulmayan hastaların verilerinin karşılaştırılması

	Fibromiyalji Grubu (n=15)	Fibromiyalji olmayan Grup (n=22)	p
Yaş, Ort±SS, yıl	30,5±10,6	30,3±9,4	0,986*
Cinsiyet, n, (%)			
Erkek	3 (%20,0)	15 (%68,2)	0,004**
Kadın	12 (%80,0)	7 (%31,8)	
VAS (Sabah), Ort±SS	2,9±1,8	0,6±1	0,001*
VAS (Maks), Ort±SS	6±1,8	2,8±2,4	0,001*
Fibromiyalji etki skoru, Ort±SS	47±15,8	22,3±13	0,001*
Beck depresyon Envanteri, Ort±SS	15,4±6,4	8,9±6,7	0,004*
PUKİ skoru, Ort±SS	11,2±2,9	9,3±2,3	0,039*
Fiziksel Aktivite Skoru, Ort±SS, (MET-dk)	1452,8±1085,2	1678,5±1435,2	0,725*
Alopesi areata tutulum paterni, n, (%)			
Yama	13 (%86,7)	18 (%81,8)	-
Ofiazik	2 (%13,3)	2 (%9,1)	
Totalis-Universalis	0 (%0)	2 (%9,1)	
İlk epizot başlangıç yaşı, Ort±SS, Yıl	19,7±16,2	10,6±13,7	0,290*
İlk epizottan itibaren geçen süre, Ort±SS, Yıl	1±1,8	2±5,3	0,237*
İlk epizottan itibaren geçen süre, n, (%)			
<1 yıl	10 (%66,7)	11 (%50)	0,315
>1 yıl	5 (%33,3)	11 (%50)	
İlk epizot süresi, Ort±SS, Ay	8,4±18	6,6±17,4	0,417*
Tekrar sayısı, Ort±SS	0,9±0,8	0,9±1,4	0,249*
Lezyon sayısı, Ort±SS	1,7±1	3,1±2,9	0,107*
En büyük lezyonun çapı, Ort±SS, cm	3,1±1,3	3,1±1,5	0,961*

*: Mann Whitney U testi

** : Ki Kare testi

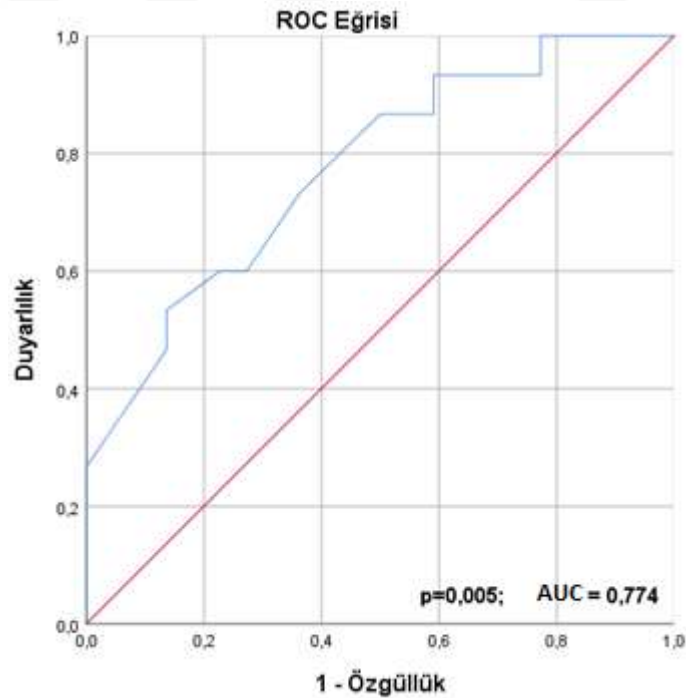
Alopesi hastalarında fibromiyalji tanısı koyma açısından Beck depresyon envanterinin duyarlılık ve özgüllüğü değerlendirildiğinde 13,5 skorun üstünde %66,7 duyarlılık ve %68,2 özgüllük ile tanı konulabildiği gözlemlendi. ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) 0,774 olarak bulundu ($p=0,005$) (Tablo 10).

Tablo 10. Alopesi hastalarında fibromiyalji tanısı koyma açısından yapılan ROC analiz sonuçları

Bulgu	Durum	Beck Depresyon Envanteri Ort±SS	AUC	p*	Kesim Değeri	Duyarlılık (%) Özgüllük (%)
Fibromiyalji mevcudiyeti	Var (n=15)	15,4±6,4	0,774	0,005	>13,5	%66,7
	Yok (n=22)	8,9±6,7				%68,2

AUC: ROC analizinde eğri altında kalan alan

*: ROC analizi



Şekil 3. Hastaların FMS tanısı amacıyla kullanılan BDI skorlarının ROC analizi

Alopesi hastalarının BDI skorları ile FMS mevcudiyeti karşılaştırıldığında BDI skoru 16'nın altında olan hastaların %74'ünün FMS tanısı almadığı görüldü. BDI skoru 16'nın üstünde olanlarda ise FMS tanısı konma oranı %64,3 olarak bulundu ($p=0,022$). Kontrol grubunda ise BDI skoru ile FMS tanısı konması arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,233$) (Tablo 11).

Tablo 11. Alopesi hastalarında BDI ile FMS'nin karşılaştırılması

		BDI<16	BDI>16	p
Alopesi	FMS yok	17 (%73,9)	5 (%35,7)	0,022*
	FMS var	6 (%26,1)	9 (%64,3)	
Kontrol	FMS yok	27 (%84,4)	3 (%60)	0,233**
	FMS var	5 (%15,6)	2 (%40)	

*: Pearson Ki Kare testi

** : Fisher's Exact test

5. TARTIŞMA

Alopesi areatanın patofizyolojisi henüz kesin olarak bilinmemekle beraber otoimmün temeli olduğu düşünülmektedir (170, 171). Bu temeli desteklemek amacıyla yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Alopesi hastalarında, otoimmün ve romatolojik hastalıklar da dahil olmak üzere birçok hastalığın insidansının arttığı gösterilmiştir (172, 173). Bizim çalışmamızda ise alopesi hastalarında Fibromiyalji Sendromunun (FMS) varlığı araştırıldı. Alopesi hastalarında fibromiyalji kriterleri analiz edilerek ve uygun testlerle karşılaştırılarak AA ve FMS'nin birlikteliğinin hasta hayatına ne boyutta etki ettiğinin ortaya çıkarılması amaçlandı. Literatür verileri tarandığında alopesi ve fibromiyaljinin birlikteliğini sorgulayan bir çalışmaya rastlanmadı. Bu yönüyle çalışmamız bu konuda öncü bir çalışma olacağı düşünülmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Goh ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada toplam 513 AA'lı hastanın verileri incelenmiştir (174). Tüm hastaların ortalama yaşı 36,3 olarak bulunmuştur. Hastalık başlangıç yaşı değerlendirildiğinde ise yamalı AA hastalarının ortalama başlangıç yaşı 24,5 iken totalis ve universalis hastalarının ortalama başlangıç yaşı 18,5 olarak tespit edildi. Sellow ve arkadaşları AA tanısı olan yaklaşık 800 hastayla görüşme yaparak anket çalışması düzenlemişlerdir (175). Hastaların yaklaşık yarısının AA başlangıç yaşı 20'nin altında saptanmıştır. Chu ve arkadaşlarının çalışmasında (27) alopesi areatanın başlangıç yaşı araştırılmıştır. Toplam 12 yıl boyunca AA tanısı konulan 4334 hastanın verileri derlenmiştir. Çalışma sonucunda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 32 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 31 ve ortalama hastalık başlangıç yaşı 26,6 olarak bulundu. Literatürde bu konuda çok farklı sonuçlar bulundu ancak yapılan geniş çaplı çalışmalarda ortalama 25-30 yaş civarında yaş ortalamaları tespit edildi. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz ortalama başlangıç yaşı da literatürde saptanan bu aralığa uymaktadır. Bu yönüyle çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatür ile uyumlu bulundu.

Alopesi areata hastalarının cinsiyet durumu değerlendirildiğinde Goh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (174) AA hastalarının %74'ünü kadın cinsiyetteki hastalar oluşturmaktaydı. Sellow ve arkadaşlarının çalışmasında (175) AA hastalarının %72'sinin kadın cinsiyette olduğu bulunmuştur. Güleç ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (176) ise değerlendirilen 52 AA hastasının %65'inin erkek cinsiyette olduğu tespit edilmiştir. Kavak ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (25) 539 AA hastasını değerlendirmiştir. Hastaların %62'sinin erkek olduğu saptanmıştır. Aslında genel literatür verisi olarak alopesi hastalığının cinsiyetten bağımsız olarak etkilediği bilinmektedir (15) ancak literatürde bu şekilde kadın ve erkek oranlarını yüksek bulan çalışmalar da mevcuttur. Özellikle Türkiye'deki çalışmalarda erkek oranı yüksek bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda erkek ve kadın oranı birbirine yakın bulundu. Elde ettiğimiz cinsiyet oranı genel olarak literatür ile uyumlu bulundu.

Goh ve arkadaşları, çalışmalarında (174) hastaların yaklaşık %33'ünde aile öyküsü olduğunu bulmuşlardır. Tan ve arkadaşlarının Singapur'da yaptıkları çalışmada (177) toplam 219 hasta incelenmiş olup bu hastaların yaklaşık %60'ında aile öyküsü saptanmıştır. Sellow ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (175) aile öyküsü %42 civarında tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda aile öyküsü olan AA hastalarının oranı %18,9'dur. Literatüre bakıldığında AA hastalarında aile öyküsü olma oranı %30 ila %60 arasında değişen oranlarda görülmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran literatüre göre düşük bulundu. Literatürde yapılan çalışmaların neredeyse tamamında tüm AA hastaları çalışmalara dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda karıştırıcı faktörleri elimine edebilmek adına özgeçmişinde hastalık bilgisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Yani izole bilinen AA hastaları çalışmamız kapsamında değerlendirildi. Bu nedenle aile öyküsünün tespit edilme oranının düşük olabileceği düşünülmeyle beraber bu durumu destekleyen bilimsel bir kanıt mevcut değildir.

Goh ve arkadaşlarının ABD'de yaptıkları çalışmada (174) AT ve AU hastalarının oranı %40 civarında idi. Safavi ve arkadaşlarının 15 yıllık süreçte yaptıkları bir çalışmada (14) AT ve AU insidansı yaklaşık %7 olarak bulunmuştur. Safavi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma bir şehirde 15 yılı kapsayan kohort bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışma sonucunda 15 yıl içinde AA tanısı konan 292 hastanın verileri incelenmiştir. Bu yönüyle insidansı belirleme açısından oldukça önemli bir çalışmadır. Bizim çalışmamızda ise bir hastada AT tanısı bir hastada ise AU tanısı konulduğu

gözlendi. Toplam insidans %5,5 olup; Safavi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya yakın bir oran bulundu. Bu iki hastanın verileri ayrı olarak incelendi. İki hastanın da ortak özelliklerine baktığımızda genel ortalamaya göre erken başlangıçlı oldukları görüldü. AT hastasının ilk epizot başlangıç yaşı 11 iken AU hastasının ilk epizot başlangıç yaşı 15'tir. İki hastanın da fibromiyalji ile ilgili bir problemi saptanmadı ancak AT hastasının BDI skoruna bakıldığında Hafif ruhsal sıkıntı; AU hastasının BDI skoruna bakıldığında ise orta seviye ruhsal sıkıntı mevcudiyeti gözlendi.

Goh ve arkadaşlarının çalışmasında (174) incelenen 513 AA hastasının bir tanesinde fibromiyalji tanısı mevcuttu. Yani hastaların %0,2'sinde fibromiyalji tanısı mevcuttu. Bu oran, genel popülasyonda yapılan çalışmaların çok altında bir orandır (84). Toplumun genelinde yapılan bazı çalışmalarda fibromiyalji insidansı %10'un üstüne çıkabilmektedir. Grafe ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları çalışmada (178) lupus tanısı konulmuş 60 hastayı fibromiyalji açısından değerlendirmişlerdir. Lupus tanısı konmuş 60 hastanın 10'unda fibromiyalji tanısı konmuştur. Çalışma sonucunda lupus ile fibromiyalji arasında bir ilişki saptanmasa da fibromiyalji tanısı konulan 10 hastanın 9'unda alopesi tarzında saç dökülmesi olması dikkat çekici bir sonuç olarak bulunmuştur. Fibromiyalji tanısı konulmayan 50 hastada ise bu oran %20 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada hastaların hepsi mutlaka bir Dermatoloji uzmanı ve Romatoloji uzmanına muayene olmuşlardır. Fibromiyalji tanısı konulan ve konulmayan hastalar karşılaştırıldığında anlamlılık düzeyi en yüksek olan ilişki fibromiyalji ile alopesi arasında bulunmuştur. Bu ilişki; sabah yorgunluğu, kas ağrısı ve halsizlik gibi fibromiyalji tanı kriterlerinden bile yüksek seviyede tespit edilmiştir. Otoimmün tiroid hastalarının FMS ile birlikteliğini araştıran bir çalışmada (179) 182 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalarda alopesi görülme insidansı %29,7 olarak bulunmuştur. Otoimmün tiroid hastalığı olmayan FMS hastalarında ise alopesi görülme insidansı %28,3 olarak bulunmuş olup gruplar arası istatistiksel açıdan bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamıza dahil edilen ve daha önceden bilinen hiçbir hastalığı olmayan 37 AA hastasının 15'inde (%40,5) fibromiyalji varlığı tespit edildi. Bu oran kontrol grubunda %18,9 olarak bulundu. Aynı şekilde AA hastalarının hepsine uygulanan fibromiyalji etki anketinden elde edilen skor sağlıklı kontrollere göre yüksek saptandı ($p=0,006$). Alopesi grubundaki hastaların hem VAS (Sabah) değerleri hem de VAS (Maks) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla

p=0,042 ve p=0,016). Aynı şekilde alopesi grubunda yaygın ağrı ve orta-şiddetli uyku bozukluğu şikayetleri kontrol grubuna göre yüksek oranda saptandı (sırasıyla p=0,020 ve p=0,034). Bu oranların hepsi bir arada değerlendirildiğinde AA hastalarının normal popülasyona göre FMS'ye daha yatkın oldukları görüldü. Fibromiyalji tanı kriterleri 2010 yılında değiştirilmiş olup FMS insidansı ve prevalansı ile ilgili bu tarihten itibaren yeterli çalışma bulunmamaktadır. 2010 yılında değiştirilen kriterlerle ABD'de yapılan bir çalışmada (90) FMS prevalansı genel popülasyonda %6,4 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda AA hastalarında tespit edilen FMS oranı (%40) literatürde saptanan diğer çalışmalardan daha yüksektir ancak kontrol grubu (%19) ile karşılaştırıldığında yaklaşık 2 katlık bir yükseklikten söz edilebilmektedir. Çalışma sonucunda elde ettiğimiz FMS oranları literatüre göre yüksek bulundu ve AA hastalarında FMS oranlarının yüksek olduğu saptandı.

Alopesi areata hastalarında BDI skorlarının nasıl etkilendiğiyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Güleç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (176) 52 AA hastası ve benzer demografik özelliklerde 52 kontrol hastası psikolojik testler açısından karşılaştırılmıştır. BDI skoru, AA hastalarında ortalama 11,5 iken kontrol grubunda 9,2 olarak bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır. İran'da yapılan bir çalışmada (180) Aghaei ve arkadaşları, AA hastalarının psikolojik etkilenimlerini analiz etmişlerdir. Bu amaçla 40 AA hastası ve 40 gönüllü kontrole psikolojik testler uygulanmıştır. Uygulanan testlerinden birisi de Beck Depresyon Envanteridir. BDI skorlarına bakıldığında AA hasta grubunun kontrol grubuna göre skorlarının anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,008). Yakın zamanda yapılmış bir meta-analizde (181) ise AA hastalarında anksiyete ve depresyon durumu değerlendirilmiştir. Yapılan meta-analiz sonucunda ise AA hastalığına sahip olmanın hem depresyon hem de anksiyete için risk faktörü olduğuna karar verilmiştir. Literatürde elde edilen bu sonuçlara göre AA hastalarında depresyon oranının normal popülasyona göre yüksek olduğu sonucuna varılmaktadır. Bizim çalışmamıza baktığımızda ise AA hastalarının ortalama BDI skoru yaklaşık 12,4 iken kontrol grubunda ortalama 9,2 olarak saptandı. Arada bulunan fark ise istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0,023). Elde ettiğimiz bu sonuç literatür ile uyumlu bulundu.

Literatürde FMS hastalarındaki depresyon durumunu değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Güven ve arkadaşları FMS tanısı alan kadınların ağrı ve depresyon

durumlarını değerlendirmişlerdir (182). FMS tanısı alan hastaların ortalama BDI skorları 15,7 olup sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Çeliker ve arkadaşlarının çalışmasında (7) 93 FMS hastası ile kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucunda FMS hastalarının ortalama BDI skorları 13,2 iken kontrol grubunda ortalama BDI skorlarının 4,6 olduğu ve aradaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Calandre ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (183) FMS tanılı hastaların psikolojik durumlarını ve hayat kalitelerini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda elde edilen verilere göre hastaların yaklaşık %48'i intihar düşüncesi bildirmiştir. Tüm hastaların yaklaşık %8,3'ü ise aktif intihar düşüncesi bildirmiştir. Bu hastaların ortalama BDI skorlarının ise 25'in üstünde olduğu hatta intihar düşüncesine sahip olanların ortalama BDI skorunun 30'un üstünde olduğu saptanmıştır. Literatür verileri birlikte değerlendirildiğinde FMS hastalarında psikolojik etkilendirildi ve depresyona bir meyil olduğu ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızdaki AA hastaları arasındaki FMS tanısı alanlarla almayanların karşılaştırmasında FMS tanısı alan hastaların ortalama BDI skorları 15,4 iken FMS tanısı almayanların ortalama BDI skorları 8,9 olarak bulundu. Yani FMS tanısı alan hastaların depresyona eğilimi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,004$). Elde ettiğimiz tüm sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde AA tanısı alan hastaların depresyona eğilimi normal popölasyona göre yüksek iken hastaların bir de FMS tanısı alınması durumunda depresyona eğilimi daha da artmaktadır. Depresyona eğilimi artıran bu iki hastalığın bir araya gelmesi hastalardaki depresyon durumunu kötüleştirebilmektedir. Alopesi Areata tanısı alan hastalarda BDI skoru açısından ROC analizi yapıldığında ise BDI skorunun 13,5'in üstünde olması durumunda %66,7 duyarlılık ve %68,2 özgüllük ile tanı konulabilmektedir. Bu elde ettiğimiz sonuç, AA hastalarında BDI skorunun yüksek çıkması durumunda FMS tanısının düşünölebileceğini göstermektedir.

Literatürde AA hastalarının fiziksel aktivitelerini ölçen çok az çalışma bulunmakla birlikte FMS hastalarında fiziksel aktivite durumu ilgi çeken bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada AA hastalarının motive olmaya duydukları ihtiyaç yüzünden alternatif arayışlara girdikleri ve birçoğunun fiziksel aktivitelere yöneldiğı bulunmuştur (184). Rajoo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (185) ise AA'lı hastaların fiziksel aktivitelerinin sağlıklı insanlara göre düşük olduğu saptanmıştır. Bu durumun, özellikle AA

hastalarının sosyal ortamlara karışmak istememelerine ve bir kısmının peruk kullanmasının fiziksel aktiviteyi kısıtlamasına bağı olduğu düşünölmüştür. Fibromiyalji özelinde bakıldığında ise yalnızca kadınları değerdendiren bir çalışmada (186) FMS tanısı konulan kadınların sağılıklı kadınlara göre daha düşük fizik aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur. Joustra ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (187) FMS tanısı almış hastaların sağılıklı insanlara göre düşük fiziksel aktivite gösterdikleri saptanmıştır. Yapılmış başka bir çalışmada (188) ise FMS hastalarının fiziksel aktiviteleri ile fiziksel aktivite anketi arasında korelasyon tespit edilememiştir ve bu nedenle kullanımı önerilmemektedir. Çalışmamızda AA hastaları ile kontrol grubu fiziksel aktivitelerine göre karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,300$). AA hastaları içinde FMS tanısı konulan ve konulmayan hastalar arasında da anlamlı bir fark tespit edilmedi. AA hastaları ile kontrol grubunun karşılaştırılmasına bakıldığında AA hastalarının daha düşük fiziksel aktivite gösterdikleri ancak bu düşöklüğün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu. Literatürde fiziksel aktivite ve AA arasındaki ilişki açısından çelişkili bulgular mevcuttur. Çok fazla veri olmamasına rağmen AA'nın fiziksel aktiviteyi artırdığını ve azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda AA'lı hastaların daha düşük fiziksel aktivite gösterdikleri ancak bu durumun anlamlı olmadığı saptandı. FMS hastaları özelinde baktığımız zaman ise AA hastaları içinde FMS tanısı konulan hastaların fiziksel aktivite skorları FMS tanısı konulmayanlarla benzer bulundu. Bu sonuç literatürden farklı bulundu ancak fiziksel aktivite anketinin güvenilir olmadığına dair çalışmaların da mevcut olması bu çelişkili durumu açıklayabilmektedir.

Uyku kalitesine bakıldığında Öztekin ve arkadaşlarının çalışmasında (189) AA hastalarının uyku kalitesi ile hastalığın birçok karakteristiğı karşılaştırılmıştır ancak yalnızca atopik dermatiti olan 3 hastanın ve 5 yıldan uzun süredir hastalığa sahip olan 3 hastanın ortalama uyku kalitesinin diğerd gruba göre düşük olduğu bulunmuştur. Bu durum ile ilgili bir açıklamada bulunulmamıştır. Kashaninasab ve arkadaşları AA hastalarının hayat kaliteleri ve uyku kalitelerini incelemek amacıyla 70 AA hastası üzerinde bir çalışma yapmışlardır (190). Çalışma sonucunda AA hastalarının uyku kalitesinde diğerd gruplara göre anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. İran'da Ghafarpour ve arkadaşları AA hastalarındaki uyku bozukluklarını araştırmışlardır (191). Çalışma sonucunda 46 AA hastası ile kontrol grubu arasında PUKİ skorları açısından anlamlı bir

fark bulunmamıştır. Literatüre bakıldığında AA hastalarında uyku bozukluğu olduğuna dair bir kanıt henüz mevcut değildir. Bizim çalışmamızda da AA hastaları ile kontrol grubu arasında PUKİ skorları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamızın sonuçları bütüncül olarak değerlendirildiğinde AA hastalarında FMS oranının arttığı ve buna bağlı FMS parametrelerinin de yüksek bulunduğu saptandı. Bu yönde literatürde benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürle paralel şekilde AA hastalarının depresyona eğilimli olduğu gözlemlendi. Uyku açısından AA hastalarında anlamlı bir problem saptanmadı. Elde ettiğimiz bulguların genelinin literatür ile uyumlu olduğu bulundu.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda FMS ile AA arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Literatür verilerine bakıldığında FMS ve AA birlikteliğini sorgulayan bir çalışma olmasa bile bu birlikteliği ima edebilecek sonuçlara sahip çalışmalar mevcuttur. Bu yönüyle çalışmamız literatürde öncü çalışmalardan birisi olup mevcut boşluğu doldurmaktadır. Dermatoloji kliniğimize başvuran alopesi hastaları psikiyatri kliniğine gönderilmekte ve psikolojik incelemelerden geçmektedir ancak rutin olarak fibromiyalji değerlendirilmesi yapılmamakta ve fibromiyaljiden şüphelenilmemektedir. Bu çalışma sonucunda elde ettiğimiz verilere göre alopesi tanısı konulan her 2-3 hastadan birisinde FMS olabileceği görüldü. Böylelikle dermatoloji kliniğine başvuran ve alopesi tanısı konulan hastalarda hem diğer romatolojik hastalıklar hem de FMS hastalığı olabileceğinin akılda tutulması gerektiği ve ilgili branşlara konsülte edilmesi gerekliliği görüldü. Her ne kadar çalışmamız sonucunda alopesi hastalarında fibromiyalji ile BDI skorları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilse de Beck depresyon skalasında ruhsal problem saptanmaması veya hafif ruhsal sıkıntı saptanması durumunda FMS akılda bulundurulmalıdır. Çünkü Beck depresyon envanterinde 16'nın altında skora sahip olan hastaların %26'sında FMS tanısı konduğu görüldü. Bu nedenle depresyon skoru düşük olan alopesi hastalarında da fibromiyalji olabileceği düşünülmelidir. Çalışmamızın tek merkezli olması ve küçük bir popülasyonda yapılmış olması en büyük kısıtlılıklardandır. İleride yapılacak olan çalışmaların çok merkezli kohort çalışmalar olması durumunda bu ilişkinin daha derinlemesine analiz edilebileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Trüeb RM, Dias MFRG. Alopecia areata: a comprehensive review of pathogenesis and management. Clinical reviews in allergy immunology, 2018. 54(1): p. 68-87.
2. Vallerand IA, Lewinson RT, Parsons LM, Hardin J, Haber RM, Lowerison MW, ve ark. Assessment of a bidirectional association between major depressive disorder and alopecia areata. JAMA dermatology, 2019. 155(4): p. 475-479.
3. Giacomelli C, Sernissi F, Sarzi-Puttini P, Di Franco M, Atzeni F, Bazzichi L. Fibromyalgia: a critical digest of the recent literature. Clin Exp Rheumatol, 2013. 31(6 Suppl 79): p. S153-7.
4. Boomershine C. Fibromyalgia: the prototypical central sensitivity syndrome. Current rheumatology reviews, 2015. 11(2): p. 131-145.
5. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, ve ark. AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia. The Journal of Pain, 2019. 20(6): p. 611-628.
6. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, ve ark. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. ArthritisRheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1990. 33(2): p. 160-172.
7. Celiker R, Borman P, Öktem F, Gökçe-Kutsal Y, Başgöze O. Psychological disturbance in fibromyalgia: relation to pain severity. Clinical rheumatology, 1997. 16(2): p. 179-184.
8. Laniosz V, Wetter DA, Godar DA. Dermatologic manifestations of fibromyalgia. Clinical rheumatology, 2014. 33(7): p. 1009-1013.

9. Yazmalar L, Celepkolu T, Batmaz I, Sariyildiz MA, Sula B, Alpayci M, ve ark. High frequency of fibromyalgia in patients with acne vulgaris. Archives of rheumatology, 2016. 31(2): p. 170.
10. Thune PO. The prevalence of fibromyalgia among patients with psoriasis. Acta dermato-venereologica, 2005. 85(1).
11. Torresani C, Bellafore S, De Panfilis G. Chronic urticaria is usually associated with fibromyalgia syndrome. Acta dermato-venereologica, 2009. 89(4): p. 389-392.
12. Yener M, Erturan I, Ceyhan AM, Inal EE, Kazanoglu OO. The evaluation of prevalence of fibromyalgia in patients with chronic urticaria. Medical science monitor: international medical journal of experimental clinical research, 2013. 19: p. 757.
13. Callander J, Yesudian PD. Nosological Nightmare and Etiological Enigma: A History of Alopecia Areata. Int J Trichology, 2018. 10(3): p. 140-141.
14. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton III LJ. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. in Mayo Clinic Proceedings. 1995. Elsevier.
15. Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MD, Torgerson RR. Lifetime incidence risk of Alopecia Areata estimated at 2.1 percent by Rochester Epidemiology Project, 1990–2009. The Journal of investigative dermatology, 2014. 134(4): p. 1141.
16. Fricke ACV, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. Clinical, cosmetic investigational dermatology, 2015. 8: p. 397.
17. Ebers G, Stern L. Papyrus Ebers: das Hermetische Buch über die Arzneimittel der alten Ägypter in hieratischer Schrift. 1875.
18. Celsus AC. De Medicina, trans. Wg spencer, 1831.
19. Buchillet D. Climate, Environment and Epidemic Febrile Diseases: A View from Chinese Medicine. Socio-Ecological Dimensions of Infectious Diseases in Southeast Asia, 2015: p. 9-25.

20. Jadassohn J, Marchionini A. Handbuch der Haut-und Geschlechtskrankheiten. Vol. 10. 1927: Springer.
21. de Sauvages FB. Nosologia methodica sistens morborum classes juxta Sydenhami mentem et botanicorum ordinem. Vol. 2. 1768: sumptibus Fratrum de Tournes.
22. Broadley D, McElwee KJ. A “hair-raising” history of alopecia areata. *Experimental dermatology*, 2020. 29(3): p. 208-222.
23. Hardy A, de Montméja A. Clinique photographique de l'Hôpital Saint Louis. 1868: Chamerot et Lauwereyns.
24. Darwin E, Hirt PA, Fertig R, Doliner B, Delcanto G, Jimenez JJ. Alopecia Areata: Review of Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis, and New Treatment Options. *Int J Trichology*, 2018. 10(2): p. 51-60.
25. Kavak A, Yeşildal N, Parlak AH, Gökdemir G, Aydoğan I, Anul H, ve ark. Alopecia areata in Turkey: demographic and clinical features. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008. 22(8): p. 977-81.
26. Barahmani N, Schabath MB, Duvic M, Registry NAA. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2009. 61(4): p. 581-591.
27. Chu S-Y, Chen Y-J, Tseng W-C, Lin M-W, Chen T-J, Hwang C-Y, ve ark. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2011. 65(5): p. 949-956.
28. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *New England journal of medicine*, 1999. 341(7): p. 491-497.
29. Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R. The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Current Biology*, 2009. 19(3): p. R132-R142.
30. Tobin DJ. The cell biology of human hair follicle pigmentation. *Pigment cell melanoma research*, 2011. 24(1): p. 75-88.

31. Cotsarelis G. Epithelial stem cells: a folliculocentric view. *Journal of investigative dermatology*, 2006. 126(7): p. 1459-1468.
32. Whiting DA. Histopathologic features of alopecia areata: a new look. *Archives of dermatology*, 2003. 139(12): p. 1555-1559.
33. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *New England Journal of Medicine*, 2012. 366(16): p. 1515-1525.
34. Khoury EL, Price VH, Greenspan JS. HLA-DR expression by hair follicle keratinocytes in alopecia areata: evidence that it is secondary to the lymphoid infiltration. *Journal of investigative dermatology*, 1988. 90(2): p. 193-200.
35. Dy LC, Whiting DA. Histopathology of alopecia areata, acute and chronic: why is it important to the clinician? *Dermatologic therapy*, 2011. 24(3): p. 369-374.
36. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*, 2010. 62(2): p. 177-88, quiz 189-90.
37. Eckert J, Church RE, Ebling FJ. The pathogenesis of alopecia areata. *Br J Dermatol*, 1968. 80(4): p. 203-10.
38. Messenger AG, Slater DN, Bleehen SS. Alopecia areata: alterations in the hair growth cycle and correlation with the follicular pathology. *Br J Dermatol*, 1986. 114(3): p. 337-47.
39. Chase HB, Rauch R, Smith VW. Critical stages of hair development and pigmentation in the mouse. *Physiol Zool*, 1951. 24(1): p. 1-8.
40. Van Scott EJ. Morphologic changes in pilosebaceous units and anagen hairs in alopecia areata. *J Invest Dermatol*, 1958. 31(1): p. 35-43.
41. McDonagh AJ, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol*, 2002. 27(5): p. 405-9.
42. Biran R, Zlotogorski A, Ramot Y. The genetics of alopecia areata: new approaches, new findings, new treatments. *J Dermatol Sci*, 2015. 78(1): p. 11-20.

43. Betz RC, Petukhova L, Ripke S, Huang H, Menelaou A, Redler S, ve ark. Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nat Commun*, 2015. 6: p. 5966.
44. Petukhova L, Christiano AM. Functional Interpretation of Genome-Wide Association Study Evidence in Alopecia Areata. *J Invest Dermatol*, 2016. 136(1): p. 314-317.
45. Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, Norris D, Price V, Shimomura Y, ve ark. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature*, 2010. 466(7302): p. 113-7.
46. Pratt CH, King LE, Jr., Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*, 2017. 3: p. 17011.
47. Weedon D. Diseases of cutaneous appendages. *Weedon's skin pathology*, 2002: p. 422-424.
48. Elston DM, McCollough ML, Bergfeld WF, Liranzo MO, Heibel M. Eosinophils in fibrous tracts and near hair bulbs: a helpful diagnostic feature of alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1997. 37(1): p. 101-106.
49. El Darouti M, Marzouk SA, Sharawi E. Eosinophils in fibrous tracts and near hair bulbs: a helpful diagnostic feature of alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2000. 42(2): p. 305-306.
50. Todes-Taylor N, Turner R, Wood GS, Stratte PT, Morhenn VB. T cell subpopulations in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 1984. 11(2 Pt 1): p. 216-23.
51. Tobin DJ. Morphological analysis of hair follicles in alopecia areata. *Microsc Res Tech*, 1997. 38(4): p. 443-51.
52. Dawber R. An Atlas of Hair Pathology—with Clinical Correlations. *J R Soc Med*. 2003 Oct;96(10):516-7.
53. Tobin DJ, Fenton DA, Kendall MD. Cell degeneration in alopecia areata. An ultrastructural study. *Am J Dermatopathol*, 1991. 13(3): p. 248-56.

54. Alkhalifah A. Alopecia areata update. *Dermatol Clin*, 2013. 31(1): p. 93-108.
55. Gandhi V, Baruah MC, Bhattacharaya SN. Nail changes in alopecia areata: incidence and pattern. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2003. 69(2): p. 114-5.
56. Mubki T, Rudnicka L, Olszewska M, Shapiro J. Evaluation and diagnosis of the hair loss patient: part II. Trichoscopic and laboratory evaluations. *J Am Acad Dermatol*, 2014. 71(3): p. 431.e1-431.e11.
57. Mane M, Nath AK, Thappa DM. Utility of dermoscopy in alopecia areata. *Indian J Dermatol*, 2011. 56(4): p. 407-11.
58. Christoph T, Müller-Röver S, Audring H, Tobin D, Hermes B, Cotsarelis G, et al. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *British Journal of Dermatology*, 2000. 142(5): p. 862-873.
59. Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2006. 55(3): p. 438-41.
60. Gip L, Lodin A, Molin L. Alopecia areata. A follow-up investigation of outpatient material. *Acta Derm Venereol*, 1969. 49(2): p. 180-8.
61. Jang YH, Hong NS, Moon SY, Eun DH, Lee WK, Chi SG, et al. Long-Term Prognosis of Alopecia Totalis and Alopecia Universalis: A Longitudinal Study with More than 10 Years of Follow-Up: Better than Reported. *Dermatology*, 2017. 233(2-3): p. 250-256.
62. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol*, 2000. 42(4): p. 549-66; quiz 567-70.
63. Delamere FM, Sladden MJ, Dobbins HM, Leonardi-Bee J, Macbeth A. Interventions for alopecia areata. *Cochrane database of systematic reviews*, 2008(2).
64. Harries M, Sun J, Paus R, King L. Management of alopecia areata. *Bmj*, 2010. 341.

65. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part II. Treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2010. 62(2): p. 191-202.
66. Garg S, Messenger AG. Alopecia areata: evidence-based treatments. in *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2009. No longer published by Elsevier.
67. Tosti A, Duque-Estrada B. Treatment strategies for alopecia. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2009. 10(6): p. 1017-1026.
68. Wiseman MC, Shapiro J, MacDonald N, Lui H. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone. *Archives of dermatology*, 2001. 137(8): p. 1063-1068.
69. Chang KH, Rojhirunsakool S, Goldberg LJ. Treatment of severe alopecia areata with intralesional steroid injections. *Journal of drugs in dermatology*, 2009. 8(10): p. 909-912.
70. Pascher F, Kurtin S, Andrade R. Assay of 0.2% fluocinolone acetonide cream for alopecia areata and totalis. *Dermatology*, 1970. 141(3): p. 193-202.
71. Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vincenzi C. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2003. 49(1): p. 96-98.
72. Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2005. 52(2): p. 287-290.
73. Luggen P, Hunziker T. High-dose intravenous corticosteroid pulse therapy in alopecia areata: own experience compared with the literature. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2008. 6(5): p. 375-378.
74. Goddard CJ, August P, Whorwell P. Alopecia totalis in a patient with Crohn's disease and its treatment with azathioprine. *Postgraduate medical journal*, 1989. 65(761): p. 188-189.
75. Farshi S, Mansouri P, Safar F, Khiabanloo SR. Could azathioprine be considered as a therapeutic alternative in the treatment of alopecia areata? A pilot study. *International journal of dermatology*, 2010. 49(10): p. 1188-1193.

76. Schmoeckel C, Weissmann I, Plewig G, Braun-Falco O. Treatment of alopecia areata by anthralin-induced dermatitis. *Archives of dermatology*, 1979. 115(10): p. 1254-1255.
77. Ohlmeier MC, Traupe H, Luger TA, Böhm M. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropanone of patients with alopecia areata--a large retrospective study on 142 patients with a self-controlled design. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012. 26(4): p. 503-7.
78. Fenton DA, Wilkinson JD. Topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Br Med J*, 1983. 287(6398): p. 1015-1017.
79. Price VH. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1987. 16(3): p. 730-736.
80. Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W, ve ark. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*, 2014. 20(9): p. 1043-9.
81. Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Ulerio G, de Jong A, Clynes R, ve ark. Treatment of an alopecia areata patient with tofacitinib results in regrowth of hair and changes in serum and skin biomarkers. *Exp Dermatol*, 2016. 25(8): p. 642-3.
82. Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG, Li S, Shankar G, Urban JR, ve ark. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight*, 2016. 1(15): p. e89776.
83. Liu LY, Craiglow BG, Dai F, King BA. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2017. 76(1): p. 22-28.
84. Queiroz LP. Worldwide Epidemiology of Fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 2013. 17(8): p. 356.
85. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. *Curr Pain Headache Rep*, 2004. 8(5): p. 369-78.
86. Guermazi M, Ghroubi S, Sellami M, Elleuch M, Feki H, André E, ve ark. [Fibromyalgia prevalence in Tunisia]. *Tunis Med*, 2008. 86(9): p. 806-11.

87. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol*, 1999. 26(7): p. 1570-6.
88. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, ve ark. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*, 2004. 31(3): p. 594-7.
89. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, ve ark. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol*, 2011. 38(6): p. 1113-22.
90. Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, Clauw DJ, Whipple MO, Oh TH, ve ark. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013. 65(5): p. 786-92.
91. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007. 21(3): p. 403-25.
92. Williams DA, Clauw DJ. Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community. *J Pain*, 2009. 10(8): p. 777-91.
93. Tracey I, Bushnell MC. How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease? *J Pain*, 2009. 10(11): p. 1113-20.
94. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 2011. 152(3 Suppl): p. S2-s15.
95. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, ve ark. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 1997. 40(9): p. 1560-70.
96. Brummett CM, Janda AM, Schueller CM, Tsodikov A, Morris M, Williams DA, ve ark. Survey criteria for fibromyalgia independently predict increased postoperative opioid consumption after lower-extremity joint arthroplasty: a prospective, observational cohort study. *Anesthesiology*, 2013. 119(6): p. 1434-43.

97. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, ve ark. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 2004. 50(3): p. 944-52.
98. Holliday KL, McBeth J. Recent advances in the understanding of genetic susceptibility to chronic pain and somatic symptoms. *Curr Rheumatol Rep*, 2011. 13(6): p. 521-7.
99. Kato K, Sullivan PF, Evengård B, Pedersen NL. A population-based twin study of functional somatic syndromes. *Psychol Med*, 2009. 39(3): p. 497-505.
100. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. *Autoimmun Rev*, 2008. 8(1): p. 41-3.
101. McLean SA, Diatchenko L, Lee YM, Swor RA, Domeier RM, Jones JS, ve ark. Catechol O-methyltransferase haplotype predicts immediate musculoskeletal neck pain and psychological symptoms after motor vehicle collision. *J Pain*, 2011. 12(1): p. 101-7.
102. Lewis JD, Wassermann EM, Chao W, Ramage AE, Robin DA, Clauw DJ. Central sensitization as a component of post-deployment syndrome. *NeuroRehabilitation*, 2012. 31(4): p. 367-72.
103. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in the rheumatic diseases: future directions. *Arthritis Rheum*, 2013. 65(2): p. 291-302.
104. Harris RE, Clauw DJ. How do we know that the pain in fibromyalgia is "real"? *Current Pain and Headache Reports*, 2006. 10(6): p. 403-407.
105. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 2002. 46(5): p. 1333-43.
106. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol*, 2004. 31(2): p. 364-78.
107. Uguz F, Çiçek E, Salli A, Karahan AY, Albayrak İ, Kaya N, ve ark. Axis I and Axis II psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. *General hospital psychiatry*, 2010. 32(1): p. 105-107.

108. Notario-Pacheco B, Martínez-Vizcaíno V, Trillo-Calvo E, Pérez-Yus MC, Serrano-Parra D, García-Campayo J. Validity and reliability of the Spanish version of the 10-item CD-RISC in patients with fibromyalgia. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2014. 12(1): p. 1-9.
109. Dobkin PL, Abrahamowicz M, Fitzcharles Ma, Dritsa M, da Costa D. Maintenance of exercise in women with fibromyalgia. *Arthritis Care & Research*, 2005. 53(5): p. 724-731.
110. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci*, 2001. 24(8): p. 450-5.
111. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anaesth*, 2001. 48(10): p. 1000-10.
112. Ledebøer A, Liu T, Shumilla JA, Mahoney JH, Vijay S, Gross MI, et al. The glial modulatory drug AV411 attenuates mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain. *Neuron Glia Biol*, 2006. 2(4): p. 279-91.
113. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. *Adv Exp Med Biol*, 2003. 521: p. 1-21.
114. Clauw DJ. Fibromyalgia: an overview. *The American journal of medicine*, 2009. 122(12): p. S3-S13.
115. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA, Bowden CA. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol*, 1992. 19(1): p. 104-9.
116. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1992. 35(5): p. 550-556.
117. McCain G, Tilbe K. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology. Supplement*, 1989. 19: p. 154-157.

118. Harris RE, Williams DA, McLean SA, Sen A, Hufford M, Gendreau RM, ve ark. Characterization and consequences of pain variability in individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheumatism*, 2005. 52(11): p. 3670-3674.
119. Vaerøy H, Qiao Z, Mørkrid L, Førre O. Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *The Journal of Rheumatology. Supplement*, 1989. 16(11): p. 1460-1465.
120. Bou-Holaigah I, Calkins H, Flynn J, Tunin C, Chang H, Kan J, ve ark. Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. *Clinical experimental rheumatology*, 1997. 15(3): p. 239-246.
121. Stein PK, Domitrovich PP, Ambrose K, Lyden A, Fine M, Gracely RH, ve ark. Sex effects on heart rate variability in fibromyalgia and Gulf War illness. *Arthritis Care Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2004. 51(5): p. 700-708.
122. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1998. 41(11): p. 1966-1971.
123. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2001. 44(1): p. 222-230.
124. Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *The American journal of the medical sciences*, 1998. 315(6): p. 367-376.
125. Cauter EV, Plat L, Copinschi G. Interrelations between sleep and the somatotropic axis. *Sleep*, 1998. 21(6): p. 553-566.
126. Prinz PN, Moe KE, Dulberg EM, Larsen LH, Vitiello MV, Toivola B, ve ark. Higher plasma IGF-1 levels are associated with increased delta sleep in healthy older men. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences Medical Sciences*, 1995. 50(4): p. M222-M226.
127. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link

between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1992. 35(10): p. 1113-1116.

128. Davies K, Macfarlane G, Nicholl B, Dickens C, Morriss R, Ray D, ve ark. Restorative sleep predicts the resolution of chronic widespread pain: results from the EPIFUND study. *Rheumatology*, 2008. 47(12): p. 1809-1813.
129. Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Archives of internal medicine*, 2000. 160(2): p. 221-227.
130. Aaron LA, Buchwald D. A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Annals of internal medicine*, 2001. 134(9_Part_2): p. 868-881.
131. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Spinal cord glia: new players in pain. *Pain Res Manag*, 2001. 93(3): p. 201-205.
132. Gilliland B. Fibromyalgia, arthritis associated with systemic disease, and other arthritides. *Harrison's principles of internal medicine*, 2005.
133. Jahan F, Nanji K, Qidwai W, Qasim R. Fibromyalgia syndrome: an overview of pathophysiology, diagnosis and management. *Oman Med J*, 2012. 27(3): p. 192-5.
134. Tanriverdi F, Karaca Z, Unluhizarci K, Kelestimur F. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress*, 2007. 10(1): p. 13-25.
135. Bradley LA. Psychiatric comorbidity in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*, 2005. 9(2): p. 79-86.
136. Woolf AD. The bone and joint decade 2000-2010. *Ann Rheum Dis*, 2000. 59(2): p. 81-2.
137. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, ve ark. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. 2010. 62(5): p. 600-610.

138. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, ve ark. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016. Elsevier.
139. Gracely RH, Grant MA, Giesecke TJBp, rheumatology rC. Evoked pain measures in fibromyalgia. 2003. 17(4): p. 593-609.
140. Mease PJ, Clauw DJ, Arnold LM, Goldenberg DL, Witter J, Williams DA, ve ark. Fibromyalgia syndrome. *The Journal of rheumatology*, 2005. 32(11): p. 2270-2277.
141. Wu Y-L, Chang L-Y, Lee H-C, Fang S-C, Tsai P-S. Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies. *Journal of psychosomatic research*, 2017. 96: p. 89-97.
142. Glass JM. Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheumatic Disease Clinics*, 2009. 35(2): p. 299-311.
143. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC musculoskeletal disorders*, 2007. 8(1): p. 1-11.
144. Dohrenbusch R, Sodhi H, Lamprecht J, Genth E. Fibromyalgia as a disorder of perceptual organization? An analysis of acoustic stimulus processing in patients with widespread pain. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 1997. 56(6): p. 334-341.
145. Orriols R, Costa R, Cuberas G, Jacas C, Castell J, Sunyer J. Brain dysfunction in multiple chemical sensitivity. *Journal of the neurological sciences*, 2009. 287(1-2): p. 72-78.
146. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2008. Elsevier.
147. Alagiri M, Chottiner S, Ratner V, Slade D, Hanno PM. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. *Urology*, 1997. 49(5A Suppl): p. 52-7.

148. Ifergane G, Buskila D, Simiseshvely N, Zeev K, Cohen H. Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients. *Cephalalgia*, 2006. 26(4): p. 451-456.
149. Lubrano E, Iovino P, Tremolaterra F, Parsons WJ, Ciacci C, Mazzacca G. Fibromyalgia in patients with irritable bowel syndrome. An association with the severity of the intestinal disorder. *Int J Colorectal Dis*, 2001. 16(4): p. 211-5.
150. Marcus DA, Bernstein C, Rudy TE. Fibromyalgia and headache: an epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol*, 2005. 24(6): p. 595-601.
151. Riedl A, Schmidtmann M, Stengel A, Goebel M, Wisser AS, Klapp BF, ve ark. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: a systematic analysis. *J Psychosom Res*, 2008. 64(6): p. 573-82.
152. Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, Auchenbach MB, Javaras KN, Hess EV. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*, 2006. 67(8): p. 1219-25.
153. Gota CE, Kaouk S, Wilke WS. Fibromyalgia and Obesity: The Association Between Body Mass Index and Disability, Depression, History of Abuse, Medications, and Comorbidities. *J Clin Rheumatol*, 2015. 21(6): p. 289-95.
154. Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2011. Elsevier.
155. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, ve ark. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag*, 2013. 18(3): p. 119-26.
156. Harris RE, Napadow V, Huggins JP, Pauer L, Kim J, Hampson J, ve ark. Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology*, 2013. 119(6): p. 1453-64.
157. Harris RE. Elevated excitatory neurotransmitter levels in the fibromyalgia brain. *Arthritis Res Ther*, 2010. 12(5): p. 141.

158. Fishbain D. Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann Med*, 2000. 32(5): p. 305-16.
159. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Uçeyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*, 2012. 26(4): p. 297-307.
160. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci*, 2007. 27(37): p. 10000-6.
161. Mist SD, Firestone KA, Jones KD. Complementary and alternative exercise for fibromyalgia: a meta-analysis. *J Pain Res*, 2013. 6: p. 247-60.
162. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*, 2011. 13(2): p. 211.
163. Affaitati G, Costantini R, Fabrizio A, Lapenna D, Tafuri E, Giamberardino MA. Effects of treatment of peripheral pain generators in fibromyalgia patients. *Eur J Pain*, 2011. 15(1): p. 61-9.
164. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma (A study on the validity of Beck Depression Inventory.). *Psikoloji Dergisi.*, 1988. 6: p. 118-122.
165. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int*, 2000. 20(1): p. 9-12.
166. Öztürk MJYYLT, Ankara: Hacettepe Üniversitesi. Üniversitede eğitim-öğretim gören öğrencilerde uluslararası fiziksel aktivite anketinin geçerliliği ve güvenilirliği ve fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesi. 2005.
167. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain Res Manag*, 1983. 17(1): p. 45-56.
168. Lees VC, Pigott RWJBjops. Early postoperative complications in primary cleft lip and palate surgery—how soon may we discharge patients from hospital? 1992. 45(3): p. 232-234.

169. Ağargün M, Kara H, Anlar OJTPD. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliği ve güvenilirliği. 1996. 7(2): p. 107-115.
170. Alexis AF, Dudda-Subramanya R, Sinha AA. Alopecia areata: autoimmune basis of hair loss. *European journal of dermatology*, 2004. 14(6): p. 364-370.
171. Camacho FM, Randall VA, Price VH. *Hair and its Disorders: Biology. Pathology and Management*. London: Martin Dunitz, 2000: p. 359-67.
172. Werth VP, White WL, Sanchez MR, Franks AG. Incidence of alopecia areata in lupus erythematosus. *Archives of dermatology*, 1992. 128(3): p. 368-371.
173. AlFadhli S, Nanda A. Genetic evidence for the involvement of NOTCH4 in rheumatoid arthritis and alopecia areata. *Immunology letters*, 2013. 150(1-2): p. 130-133.
174. Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2006. 20(9): p. 1055-1060.
175. Shellow WV, Edwards JE, Koo JY. Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patient and family. *Int J Dermatol*, 1992. 31(3): p. 186-9.
176. Güleç AT, Tanrıverdi N, Dürü Ç, Saray Y, Akçalı C. The role of psychological factors in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life. *International Journal of Dermatology*, 2004. 43(5): p. 352-356.
177. Tan E, Tay YK, Goh CL, Chin Giam Y. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore--a study of 219 Asians. *Int J Dermatol*, 2002. 41(11): p. 748-53.
178. Gräfe A, Wollina U, Tebbe B, Sprott H, Uhlemann C, Hein G. Fibromyalgia in lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol*, 1999. 79(1): p. 62-4.
179. Nishioka K, Uchida T, Usui C, Tanaka R, Matsushima T, Matsumoto Y, ve ark. High prevalence of anti-TSH receptor antibody in fibromyalgia syndrome. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2017. 20(6): p. 685-690.

180. Aghaei S, Saki N, Daneshmand E, Kardeh B. Prevalence of psychological disorders in patients with alopecia areata in comparison with normal subjects. *International Scholarly Research Notices*, 2014. 2014.
181. Okhovat J-P, Marks DH, Manatis-Lornell A, Hagigeorges D, Locascio JJ, Senna MM. Association between alopecia areata, anxiety, and depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2019.
182. Güven AZ, Kul Panza E, Gündüz OH. Depression and psychosocial factors in Turkish women with fibromyalgia syndrome. *Eura Medicophys*, 2005. 41(4): p. 309-13.
183. Calandre EP, Navajas-Rojas MA, Ballesteros J, Garcia-Carrillo J, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F. Suicidal ideation in patients with fibromyalgia: a cross-sectional study. *Pain Practice*, 2015. 15(2): p. 168-174.
184. Hussain ST, Mostaghimi A, Barr PJ, Brown JR, Joyce C, Huang KP. Utilization of mental health resources and complementary and alternative therapies for alopecia Areata: a US survey. *International journal of trichology*, 2017. 9(4): p. 160.
185. Rajoo Y, Wong J, Cooper G, Raj IS, Castle DJ, Chong AH, ve ark. The relationship between physical activity levels and symptoms of depression, anxiety and stress in individuals with alopecia Areata. *BMC psychology*, 2019. 7(1): p. 1-7.
186. McLoughlin MJ, Colbert LH, Stegner AJ, Cook DB. Are women with fibromyalgia less physically active than healthy women? *Med Sci Sports Exerc*, 2011. 43(5): p. 905-12.
187. Joustra ML, Zijlema WL, Rosmalen JGM, Janssens KAM. Physical Activity and Sleep in Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia Syndrome: Associations with Symptom Severity in the General Population Cohort LifeLines. *Pain Research and Management*, 2018. 2018: p. 5801510.
188. Benítez-Porres J, Delgado M, Ruiz JR. Comparison of physical activity estimates using International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) and accelerometry in fibromyalgia patients: the Al-Andalus study. *Journal of sports sciences*, 2013. 31(16): p. 1741-1752.

189. Oztekin A, Oztekin C. Disturbed sleep quality and increased depression scores in alopecia areata patients. *Medicine*, 2020. 9(1): p. 33-8.
190. Kashaninasab F, Bandi MFG, Ghazvini A, Goodarzi A, Moudi S, Sadeghzadeh-Bazargan A. The Quality of Sleep and Quality of Life in Patients with Alopecia. *Journal of Sleep sciences*, 2020.
191. Ghafarpour G, Zamanian A, Rasi A, Asadbeigi S, Ghods S. The prevalence of sleep disorders in patients with alopecia areata. 2016.



8. EKLER

Ek-A Beck Depresyon Envanteri

BECK DEPRESYON ENVANTERİ

AÇIKLAMA:

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, BUGÜN DÂHİL GEÇEN HAFTA içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir. Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

- 1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
- 2- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.
1. Gelecek hakkında karamsarıyım.
2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
3. Kendimi tüümüyle başarısız biri olarak görüyorum.
- 4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
3. Her şeyden sıkılıyorum.
- 5- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.
1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7- 0. Kendimden memnunuz.
1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
2. Kendime çok kızıyorum.
3. Kendimden nefret ediyorum.
- 8- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.

2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
 3. Her aksılık karşısında kendimi hatalı bulurum.
- 9- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
 2. Kendimi öldürmek isterdim.
 3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
1. Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
 2. Çoğu zaman ağlıyorum.
 3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 11- 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
 2. Şimdi hep sinirliyim.
 3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- 12- 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
 2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
 3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.
- 13- 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.
1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
 3. Artık hiç karar veremiyorum.
- 14- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.
1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
 2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğini hissediyorum.
 3. Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 15- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
 2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
 3. Hiçbir şey yapamıyorum.
- 16- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
 2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
 3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- 17- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
 2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
 3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- 18- 0. İştahım her zamanki gibi.
1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.

2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok.
- 19-0. Son zamanlarda kilo vermedim.
 1. İki kilodan fazla kilo verdim.
 2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
 3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.
- 20-0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
 1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
 2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
 3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 21-0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.
 1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
 2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
 3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

Depresyon derecesi	Toplam
• Minimal depresyon	0-9
• Hafif depresyon	10-16
• Orta depresyon	17-29
• Şiddetli depresyon	30-63

Ek-B Fibromiyalji etki anketi

Fibromiyalji Etki Anketi

The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

1 Aşağıdaki aktiviteleri yapabiliyor musunuz?

		Daima	Çoğunlukla	Ara sıra	Hiçbir zaman
a	Alışveriş yapmak	☐	☐	☐	☐
b	Çamaşır yıkamak	☐	☐	☐	☐
c	Yemek hazırlamak	☐	☐	☐	☐
d	Bulaşıkları (tabak, kazan vs.) elde yıkamak	☐	☐	☐	☐
e	Elektrik süpürgesi ile halı süpürmek	☐	☐	☐	☐
f	Yatakları düzenlemek	☐	☐	☐	☐
g	Birkaç yüz metre yürümek	☐	☐	☐	☐
h	Arkadaş/akraba ziyareti yapmak	☐	☐	☐	☐
i	Bahçe işleri yapmak	☐	☐	☐	☐
j	Araba kullanmak	☐	☐	☐	☐
k	Merdiven çıkmak	☐	☐	☐	☐

Toplam Skor:

$[(a+b+...+k) / 10 \times 3.33]$

2

Son bir hafta içinde kendinizi kaç gün iyi hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

3

Geçen hafta boyunca kaç gün fibromiyalji nedeniyle iş yapamaz duruma geldiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

4

İşe gittiğiniz zaman, ev işlerinizi yaparken ağrı ve diğer yakınmalar iş yapmanızı ne kadar engelledi?

Engellemedi 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Engelledi

5

Ağrınızın düzeyi ne kadardı?

Yoktu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Fazlaydı

6

Ne kadar yorgunsunuz?

Yorgun değilim 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Yorgunum

7

Sabahları kalktığınızda kendinizi nasıl hissediyorsunuz?

Dinlenmiş 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Yorgun

8

Sabah tutukluğunuz ne kadar?

Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Tutuk

9

Kendinizi ne kadar sinirli ve gergin hissediyorsunuz?

Sakin 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Sinirli

10

Kendinizi ne kadar hüznü, çökkün, morali bozuk veya depresif hissediyorsunuz?

Hiç 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok

Burckhardt, C.S., Clark S.R., Bennett, R.M. (1990) Journal of Rheumatology, 1990;18, 728-734

Ek-C. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (Kısa)

International Physical Activity Questionnaire (Short)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

İnsanların günlük yaşayış içinde yaptıkları fiziksel aktiviteler hakkında bilgi edinmek istiyoruz. Aşağıda son 7 gün içinde fiziksel olarak harcanan zaman hakkında sorular bulunmaktadır. Lütfen, kendinizi çok hareketli bir kişi olarak görmesiniz bile her soruyu cevaplayın. Ev ve bahçe işlerinizi, işyerinde yaptığınız aktiviteleri, bir yerden bir yere gitmek için yaptıklarınızı, boş zamanlarınızda yaptığınız egzersiz veya spor gibi aktiviteleri düşünün. Son 7 gün içinde 10 dakika veya üstünde süren, nefesinizi hızlandıran, kuvvet gerektiren tüm yoğun faaliyetleri göz önünde bulundurun.

1

Son bir hafta içinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız?

☐ Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. (3. Soruya Geçiniz →)

Haftada _____ gün

2

Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Günde _____ dakika

Günde _____ saat

Geçen bir hafta içinde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Bunlar 10 dakika veya daha uzun süren, orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir.

3

Son bir hafta içinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya tenis gibi orta dereceli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız? (Yürüme hariç.)

☐ Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. (5. Soruya Geçiniz →)

Haftada _____ gün

4

Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Günde _____ dakika

Günde _____ saat

Geçen bir hafta içinde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu; işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5

Geçen 7 gün içerisinde, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

☐ Yürümedim. (7. Soruya Geçiniz →)

Haftada _____ gün

6

Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Günde _____ dakika

Günde _____ saat

Son soru, son bir hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7

Son bir hafta içinde günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

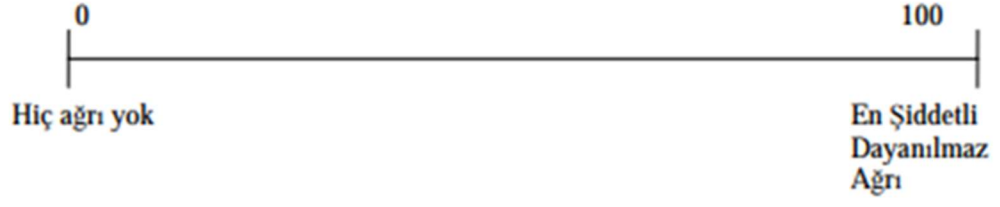
☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Günde _____ dakika

Günde _____ saat

Ek-D Vizüel Analog Skala

Ağrı düzeyi(VAS 100mm):.....



Ek-E Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

PITTSBURGH UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

İsim-Soyad: Yaş: Cinsiyet: Tarih:

1. Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?

GENEL YATIŞ SAATİ:.....

2. Geçen ay, geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı?

DAKİKA:.....

3. Geçen ay, sabahları genellikle ne zaman kalktınız?

GENEL KALKIŞ SAATİ:.....

4. Geçen ay, geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir.)

BİR GECEDEKİ UYKU SÜRESİ:.....SAAT.

Aşağıdaki sorunların her biri için en uygun cevabı seçiniz. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

5. Geçen ay, aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

(a) 30 dakika içinde uykuya dalamadığınız oluyor mu?

☐ geçen ay boyunca hiç	☐ haftada birden az	☐ haftada bir veya iki kez	☐ haftada üç veya daha fazla
--	---	--	--

(b) Gece yarısı veya sabah erkenden uyandığınız oluyor mu?

☐ geçen ay boyunca hiç	☐ haftada birden az	☐ haftada bir veya iki kez	☐ haftada üç veya daha fazla
--	---	--	--

(c) Lavaboya gitmek üzere kalkmak zorunda kaldığınız oluyor mu?

☐ geçen ay boyunca hiç	☐ haftada birden az	☐ haftada bir veya iki kez	☐ haftada üç veya daha fazla
--	---	--	--

(d) Rahat bir şekilde nefes alıp veremediğiniz oluyor mu?

☐ geçen ay boyunca hiç	☐ haftada birden az	☐ haftada bir veya iki kez	☐ haftada üç veya daha fazla
--	---	--	--

(e) Öksürdüğünüz veya gürültülü bir şekilde horladığınız oluyor mu?

☐ geçen ay boyunca hiç ☐ haftada birden az ☐ haftada bir veya iki kez ☐ haftada üç veya daha fazla

(e) Aşırı derecede üşüdüğünüz oluyor mu?

☐ geçen ay boyunca hiç ☐ haftada birden az ☐ haftada bir veya iki kez ☐ haftada üç veya daha fazla

(h) Aşırı derecede sıcaklık hissettiğiniz oluyor mu?

☐ geçen ay boyunca hiç ☐ haftada birden az ☐ haftada bir veya iki kez ☐ haftada üç veya daha fazla

(i) Ağrı duyduğunuz oluyor mu?

☐ geçen ay boyunca hiç ☐ haftada birden az ☐ haftada bir veya iki kez ☐ haftada üç veya daha fazla

(j) Diğer neden(ler) lütfen belirtiniz.

(k) Geçen ay bu neden(ler) den dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız?

☐ geçen ay boyunca hiç ☐ haftada birden az ☐ haftada bir veya iki kez ☐ haftada üç veya daha fazla

6. Geçen ay, uyku kalitenizi bütünüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?

☐ Çok iyi
☐ Oldukça iyi
☐ Oldukça kötü
☐ Çok kötü

7. Geçen ay, uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

☐ geçen ay boyunca hiç ☐ haftada birden az ☐ haftada bir veya iki kez ☐ haftada üç veya daha fazla

8. Geçen ay, araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

☐ geçen ay boyunca hiç ☐ haftada birden az ☐ haftada bir veya iki kez ☐ haftada üç veya daha fazla

9. Geçen ay, bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

- ☐ Hiç problem oluşturmadı.
☐ Yalnızca çok az bir problem oluşturdu.
☐ Bir dereceye kadar problem oluşturdu.
☐ Çok büyük bir problem oluşturdu.

10. Eşiniz veya oda arkadaşınız var mı?

- ☐ Eşiniz veya oda arkadaşınız yok.
☐ Diğer odada uyuyan veya oda arkadaşı var.
☐ Aynı odada var fakat; aynı yatakta değil.
☐ Eş aynı yatakta.

Eğer bir oda arkadaşınız veya eşiniz varsa ona geçen ay aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun...

(a) Gürültülü horlama oldu mu?

- | | | | |
|--|---|--|--|
| ☐ geçen ay
boyunca hiç | ☐ haftada
birden az | ☐ haftada bir
veya iki kez | ☐ haftada üç
veya daha fazla |
|--|---|--|--|

(b) Uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar oldu mu?

- | | | | |
|--|---|--|--|
| ☐ geçen ay
boyunca hiç | ☐ haftada
birden az | ☐ haftada bir
veya iki kez | ☐ haftada üç
veya daha fazla |
|--|---|--|--|

(c) Uyurken bacaklarımda seğirme veya sıçrama oldu mu?

- | | | | |
|--|---|--|--|
| ☐ geçen ay
boyunca hiç | ☐ haftada
birden az | ☐ haftada bir
veya iki kez | ☐ haftada üç
veya daha fazla |
|--|---|--|--|

(d) Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık oldu mu?

- | | | | |
|--|---|--|--|
| ☐ geçen ay
boyunca hiç | ☐ haftada
birden az | ☐ haftada bir
veya iki kez | ☐ haftada üç
veya daha fazla |
|--|---|--|--|

(e) Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız; lütfen belirtiniz...

- | | | | |
|--|---|--|--|
| ☐ geçen ay
boyunca hiç | ☐ haftada
birden az | ☐ haftada bir
veya iki kez | ☐ haftada üç
veya daha fazla |
|--|---|--|--|

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alopesi aretalı hastalarda fibromiyalji sendromu birlikteliğinin araştırılması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020/37

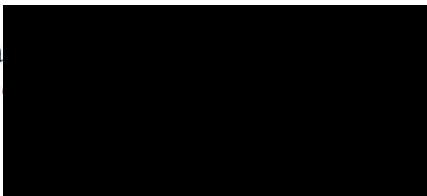
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY
	TELEFON	0326 245 51 14
	FAKS	0326 245 51 14
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Ebru ÇELİK (Arş.Gör.Dr.Göhan ÜÇGÜL’ün uzmanlık tezi)			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Anabilim Dalı			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	HMKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi			
DESTEKLEYİCİ				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLAR ARASI ☐



Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı
İmza:



HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alopesi aretalı hastalarda fibromiyalji sendromu birlikteliğinin araştırılması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020/37

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	19/02/2020-37	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU		1	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
		☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 17	Tarih: 20/02/2020		
	KARAR 17- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr.Öğr.Üyesi Ebru ÇELİK'in (Arş.Gör.Dr.Göhan ÜÇGÜL'ün uzmanlık tezi) “Alopesi aretalı hastalrada fibromiyalji sendromu birlikteliğinin araştırılması” isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Klinik Araştırmalar Etik Kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
Prof.Dr..Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi					E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi					E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi					E ☒	H ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı
İmza:

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alopesi aretalı hastalarda fibromiyalji sendromu birlikteliğinin araştırılması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020/37

Doç.Dr.Erhan YENGİL	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓	
Av.Nefise Yeşil YILDIZ	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Gül Ayşe GÜLPINAR	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı Hacılar İlköğretim Okulu	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓	H □	
İbrahim PARA	Bilgisayar	Esnaf	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Hakan BORAZAN	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı İslahiye Yeşilyurt İlköğretim Okulu	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ	İç Hastalıkları	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓	H □	
Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA	Ruh Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Dr.Öğr.Üyesi Uğur KOÇAK	Adli Tıp	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KAHRAMAN	Biyofizik	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓	
Dr.Öğr. Üyesi Umut BAKKALOĞLU	Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı
İmza:

9. ÖZGEÇMİŞ

■■■■■■■■■■ tarihinde ■■■■■■'da doğdum. İlköğretim ve liseyi Hatay'da tamamladım. 2008 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladım. İstanbul Tıp Fakültesi'nden 2014 yılında 'Spor Alanında Dekanlık Başarı Ödülü' olarak mezun oldum. 2014 yılındaki Tıpta Uzmanlık Sınavı sonrası 2014-2017 yılları arasında Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında; 2017-2021 yılları arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi aldım. 2020 yılında Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi Spor Yönetimi Bölümü'nden onur belgesi olarak mezun oldum. 2015-2017 yılları arasında görevlendirme ile Türkiye Futbol Federasyonu'nda hekim olarak görev yaptım. Görevime halen Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi'nde araştırma görevlisi olarak devam etmekteyim. Evli ve 2 çocuk babasıyım.