

İki Nokta Diskriminasyon Testi Fibromiyaljinin Tanısında Yeni Bir Tanı Yöntemi midir?

Is Two-Point Discrimination Test a New Diagnostic Method for the Diagnosis of Fibromyalgia?

Oktay Faysal TERTEMİZ¹ ID, Nermin TEPE² ID

¹İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Algoloji Bilim Dalı., İzmir, Türkiye

²Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Fibromiyalji sendromu patogenezi belirsizliğini koruyan bir sendrom olup objektif tanı kriteri olmadığı gibi semptomların çeşitliliği nedeniyle geç tanı alan hasta grubundan oluşturmaktadır. Bu çalışmada, fibromiyaljiye iki nokta diskriminasyonun tüm ekstremitelerdeki yanıtlarını, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), Numerik Derecelendirme Skalası (NRS), Yaygın Ağrı İndeksi- Wide spread Pain Index (WPI) ölçeklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: 26 fibromiyalji hastası ve 25 kontrol grubu olacak şekilde iki grup oluşturuldu. American College of Rheumatology 2010 tanı kriterlerinin 2016 yılında revize edilmiş hali kullanılarak tanı konulmuş fibromiyalji hastaları çalışmaya dahil edildi. Her iki grubun dört ekstremitede el ve ayak dorsumundan bazal amplitüd ve somatosensoryal temporal diskriminasyon (STD) ölçümleri yapıldı, NLR ölçüldü. Ayrıca fibromiyalji

grubunda NRS ve WPI değerlerine bakıldı.

Bulgular: Fibromiyalji hastalarında STD değerleri dört ekstremitede de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde belirgin uzamış bulundu. WPI ve NRS'de dört ekstremiteden ölçülen STD değerleri ile paralellik göstererek yüksek bulundu ($p<0,05$). NLR kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artmış olarak bulundu.

Sonuç: Fibromiyalji hastalarında STD değerleri yüksekti. STD, Fibromiyalji sendromlu hastalarda yardımcı tanı kriterleri arasında kullanılabilecek test gibi gözükmeyle beraber desteklenecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji, somatosensoryal temporal diskriminasyon, ağrının algılanması

ABSTRACT

Introduction: Fibromyalgia is a syndrome of obscure pathogenesis without objective diagnostic criteria and is frequently associated with diagnostic delays due to symptomatic heterogeneity. This study aimed at assessing the response to two-point discrimination test in extremities, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), Numeric Rating Scale (NRS) score, and Widespread Pain Index (WPI) score in patients with fibromyalgia.

Methods: The patient group consisted of 26 subjects diagnosed with fibromyalgia based on the 2016 revision to the American College of Rheumatology 2010 diagnostic criteria, while 25 healthy individuals comprised the control group. In both groups, basal amplitude and somatosensoryal temporal discrimination (STD) measurements at the dorsum of the hands and feet were performed in addition to NLR

measurements. Also, NRS and WPI were determined in fibromyalgia patients.

Results: STD was significantly prolonged in all extremities among fibromyalgia patients as compared to controls. WPI and NRS were also increased, paralleling the STD measurements in all extremities ($p<0.05$). NLR was higher in the patient group than in controls, although the difference was insignificant.

Conclusion: STD values were high in fibromyalgia patients. So, STD appears to have a potential role as an auxiliary diagnostic tool in fibromyalgia. Still, further studies are needed to support this conclusion.

Keywords: Fibromyalgia, somatosensoryal temporal discrimination, perception of pain

Cite this article as: Tertemiz OF, Tepe N. İki Nokta Diskriminasyon Testi Fibromiyaljinin Tanısında Yeni Bir Tanı Yöntemi midir? Arch Neuropsychiatry 2022;59:87-90.

GİRİŞ

Fibromiyalji, nüfusun %2-8'ini etkileyen kronik yorgunluk, yaygın ağrı, uyku bozukluğu ve bilişsel işlev bozukluğu ile karakterize, kadın erkek oranı 2: 1 olan bir kas-iskelet sistemi bozukluğudur (1). Belirsiz patofizyolojisi nedeniyle, hiçbir objektif tanı kriteri tanımlanmamıştır ve tam bir tedavi genellikle olası değildir. Son zamanlarda çoğu durumda tanı, American College of Rheumatology 2010 kriterlerinin 2016 revizyonuna dayanmaktadır (2). Patogenezinde genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin periferik ve santral etkilenmeye ikincil olarak duysal uyarana karşı artmış duyarlılık sonucu semptomların ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (3).

Somatosensoryal temporal diskriminasyon (STD) kısa aralıklarla uygulanan iki ayrı somaestetik uyarının iki farklı uyarı olarak algılanması durumudur (4). Normal STD, periferik ve santral yolların primer somatosensoryel korteksle ilişkisi olup, bu yapıların normal olması gereklidir. İki nokta ayırımının, hem uzamsal hem de zamansal boyutunun fonksiyonel magnetik rezonans görüntülemesi ile incelemesi, her iki duyu modalitesinde, kortikal düzeyde inferior parietal lobül, orta ve inferior frontal girus, sağ insulanın anterior kısmı ve sağ anterior singulat girusta aktivasyon olduğunu göstermiştir. Subkortikal düzeyde, bazal gangliaların

Öne Çıkan Noktalar

- Fibromiyalji, objektif tanı kriterleri olmayan patogenezi belirsiz bir sendromudur.
- Somatosensoryal temporal discriminasyon Fibromiyalji tanısı için objektif bir yöntem olabilir.
- Somatosensoryal temporal discriminasyon pratik, invaziv olmayan bir ölçüm yöntemidir.
- Fibromiyalji hastalarında nötrofil/lenfosit oranında artış mevcut.
- STD'ye ek olarak Numeric Rating Skala ile Widespread Pain Index skorunda korelasyonu da mevcuttur.

aktive olduğu, özellikle her iki kaudat başının, substantia nigra ve subtlamik nukleusun katkısının olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, önemli serebellar aktivite kaydedilmiştir (5). Afferent girdi kapı mekanizması gelen iki uyarının uzamsal-zamansal ayrımında rol oynamakta ve bilginin ayrı işlenmesini sağlamaktadır. Bu mekanizmada olan bir defisit de STD anormalligine yol açmaktadır. Uyarıyı zamansal olarak ayrı olarak tanımlamak, çeşitli sensoryel sistem yapılarının yanında, serebellum ve bazal ganglionlar dahil, zamanlama fonksiyonunda rol alan nöronal yapıların da rolü ile olmaktadır (6). STD'nin altında yatan mekanizmalar ile ilgili olarak, talamus ve korteksin önemli bir rol oynadığı düşünülmekte, posterior parietal korteks, primer somatosensoryel korteks, suplementer motor alan ve subkortikal yapılardan striatum ve talamusun temporal diskriminasyona katkı sağladığı gösterilmiştir. Subkortikal alanda patolojisi olanlarda anormal STD nin saptanması da subkortikal yapıların bu sürece katkısını göstermektedir (7). Bazal gangliondaki kortikal çıktılar lateral talamus aracılığı ile suplementer motor alana projekte olmaktadır ve bazal gangliyonun STD'ye etkisinin bu yolak üzerinden olabileceği düşünülmektedir (8). Fibromiyalji hastalarında ağrının algılanması ve işlenmesindeki değişiklikler görüldüğünden, STD ile elektriksel uyarı ile duyuşal uyarının algılanmasını ve işlenmesini objektif olarak değerlendirmek istedik (3).

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), sistemik inflamatuvar yanıtın prognostik bir göstergesi olarak kullanılan inflamatuvar belirteçlerden biridir. Son çalışmalar, fibromiyalji sendromunda inflamatuvar süreçler için NLR'nin etiyolojik rolünün olduğunu öne sürmüştür (9).

Bu çalışmada, fibromiyalji hastalarında dört ekstremitede ölçülen STD'nin rolü NLR ölçümleri ile birlikte araştırıldı. Ayrıca STD ölçümleri ile birlikte NRS (Numerik Rate Scale) ve WPI (widespread pain scale) ağrı ölçeklerinin de korelasyonunu araştırdık.

YÖNTEM

Bu çalışmada, Balıkesir Sağlık uygulama ve Eğitim Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran American College of Rheumatology 2010 tanı kriterlerinin 2016 yılında revize edilmiş (2) halini kullanılarak tanı konulmuş 20-50 yaş aralığında kadın ve erkek toplam 26 fibromiyalji hastası (21 kadın, 5 erkek) ve 25 sağlıklı gönüllü (21 kadın, 4 erkek) incelenmiştir. Çalışma protokolü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (2019/33). Ayrıca, çalışma prosedürlerinden önce katılımcılardan yazılı onam alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 20-50 yaş, bilinen sistemik hastalığı olmayan, herhangi bir medikal tedavi alımı olmayan, son altı ayda bakılan kan tahlillerinde karaciğer, böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan, vitamin B12 düşüklüğü ve hipotirodisi olmayan, anemisi olmayan, nörolojik muayenesi normal olan bireyler dahil edilmiştir. Tüm hastalardan psikiyatri konsültasyonu istendi; Psikiyatrik komorbiditesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta ve

kontrol grubundaki bütün ölçümler aynı kişi tarafından yapılmıştır. Çalışmada kontrol ve hasta grubuna dört ekstremiteden STD ölçümü yapıldı, NRS, NLR, WPI değerleri ölçüldü. STD ölçümü, Ag-AgCl, 10 mm çaplı yüzeyel elektrotlar kullanılarak Anot ve katot arasında yaklaşık 1 cm mesafe bırakılmış şekilde hasta ve kontrol grubunda dört farklı yerden yapıldı (her iki el ve ayak dorsumu).Taktıl uyarı için sabit akım stimulatoru (Medtronik, keypoint) kullanılmıştır ve minimal duyuşal eşik değeri için gerekli akım şiddeti 0.2 ms'lik süre ile uyarı verilerek belirlenmiştir. Minimal duyuşal eşik değeri saptamak için akım şiddeti 1mA'den başlayarak 0,2 mA'lik basamaklarla artırılarak saptanmıştır. Aynı akım yoğunluğunda uygulanan 3 uyarının tümü denek tarafından hissedildiğinde, bu yoğunluk seviyesi minimum duyuşal eşik olarak kaydedilmiştir. Minimal duyuşal eşik değeri seviyesinde ve 1,5 kat şiddetindeki değerde uyarı verilerek STD ölçümü yapılmıştır.

STD ölçümü için bireylere başlangıçta interstimulus intervalı 4 ms'lik uyarıdan başlandı ve 2 ms'lik artışlarla 10 saniye aralıklarla uygulanmıştır. Her bir uyarı için deneklere tek bir uyarı mı yoksa çift bir uyarı mı algıladıkları sorulmuştur. Denek bu adımdan sonra 3 ardışık eşleştirilmiş uyarı bildirdiğinde, bu değer asendan sensoryal temporal diskriminasyon (aSTD) eşik değeri olarak kaydedilmiştir. Daha sonra denegin çift hissettiği uyarıdan interstimulus intervalı 2 ms'lik aralıklarla düşürülerek 10 saniye aralıklarla 2'li uyarılar verilmiştir ve aynı şekilde tek ya da ikili olarak hissedip hissetmedikleri sorulmuştur. Tek uyarı olarak hissettikleri değerden sonra verilen 3 uyarıyı da tek hissetmeleri halinde desendan sensoryal temporal diskriminasyon (dSTD) eşik değeri olarak alındı. Aynı işlemler 1.5 kat daha yüksek yoğunlukta da tekrarlandı. Her lokalizasyonda elde edilen minimal duyuşal eşik değerde aSTD, dSTD ve duyuşal eşik değerin 1,5 katı şiddetinde elde edilen aSTD ve dSTD değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak tek STD değeri elde edildi. Dikkat düzeylerini belirlemek için de her 3 ikili stimulusa 1 kez tekli uyarı verilmiştir ve tekli verilen uyarıya ikili yanıtını veren denekler çalışma dışı bırakılmıştır.

İstatistik

SPSS for Windows Release 22,0 programı kullanılarak yapılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare, ölçümle elde edilen verilerin karşılaştırılmasında ise normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılıma uyuyorsa Student t testi, uymuyorsa Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Başlangıçtan itibaren devam eden ölçümlerin karşılanmasında tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi veya Friedman testi kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen veriler ortalama standart sapma ile sayımla elde edilen veriler ise % olarak ifade edilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

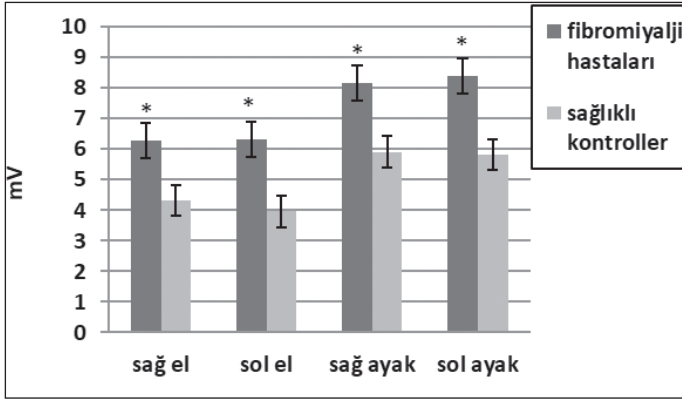
Hasta ve kontrol grubunda demografik veriler açısından fark yoktu. Fibromiyalji grubunda yaş ortalaması $42,7 \pm 8,7$ (21 kadın, 5 erkek) iken kontrol grubunda $39,2 \pm 5,4$ (21 kadın, 4 erkek). STD'ye yönelik yapılan çalışmada bazal amplitüd değerleri dört ekstremitede kontrol grubuna göre istatistiksel farklı olacak şekilde yüksek bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 1) (Şekil 1). Benzer olarak, dört ekstremiteden alınan STD süreleri fibromiyalji grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde uzamış bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 2) (Şekil 2). NLR oranı fibromiyalji grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($1,94 \pm 0,8$; $1,54 \pm 0,6$, sırasıyla). NRS değeri fibromiyalji hastalarında $7,7 \pm 0,9$ ve WPI $8,6 \pm 2,4$ bulundu (Şekil 3).

TARTIŞMA

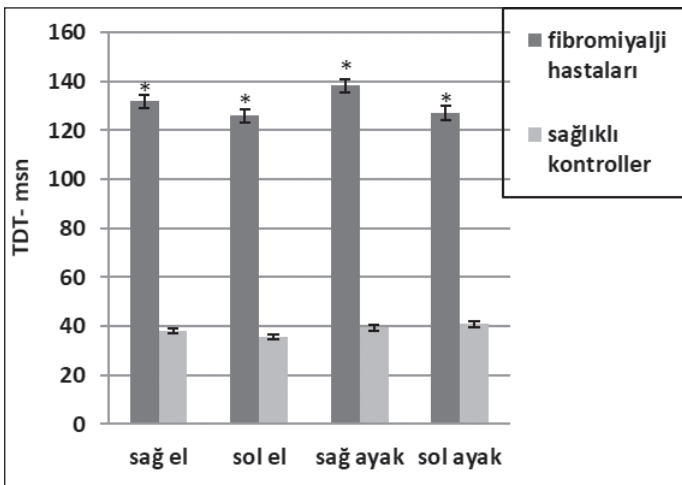
Bu çalışmada, STD sürelerini, NLR, WPI ve NRS değerini Fibromiyalji hastalarında değerlendirdik. Bulgularımız, bozulmuş STD süreleri, artan ağrı, azalmış fonksiyonel bozukluk gibi ağrı dışındaki semptomların şiddetiyle ilişkili olduğunu gösterdi.

Tablo 1. Ekstremitelerde Somatosensoryel Temporal Discriminasyon'un bazal amplitüd değerleri (mV)

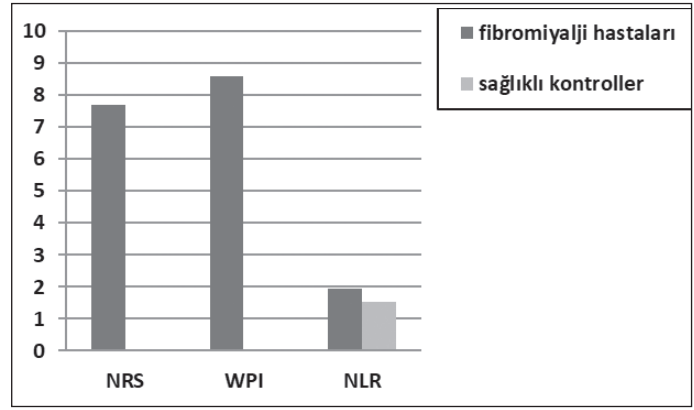
	Fibromiyalji hastaları	Sağlıklı gönüllüler	p
Sağ el	6,3±2,2	4,3±1,6	p≤0,05
Sol el	6,3±2,5	3,9±1,7	p≤0,05
Sağ ayak	8,1±2,4	5,9±1,5	p≤0,05
Sol ayak	8,4±2,9	5,8±1,6	p≤0,05

**Şekil 1.** Tüm ekstremitelerde bazal amplitüd değerleri (p≤0.05).**Tablo 2.** Tüm ekstremitelerde Somatosensoryel Temporal Discriminasyon'un değerleri (msec)

STD (msec)	Fibromiyalji hastaları	Sağlıklı gönüllüler	p
Sağ el	131,8±56,6	38,1±14,9	p≤0,05
Sol el	125,9±46	35,5±14	p≤0,05
Sağ ayak	138,2±54,9	39,3±13,3	p≤0,05
Sol ayak	127±41	40,8±14,9	p≤0,05

**Şekil 2.** Tüm ekstremitelerde STD süresi (p≤0.05) (TDT, temporal discriminasyon zamanı).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, fibromiyalji hastalarının, kontrol deneklerine kıyasla el sırtında STD ölçümlerinin daha uzun olduğu bildirilmiştir. (10). Fibromiyalji sendromunun yaygın tutulumunu göz önünde bulundurarak üst ve alt ekstremitelerde STD'yi inceledik ve

**Şekil 3.** Fibromiyalji hastalarında NRS (Sayısal Derecelendirme Ölçeği), WPI (Yaygın Ağrı İndeksi) ve NLR(nötrofil/lenfosit oranı). NLR oranı kontrol grubuna göre yüksek çıkmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı (1,94 ± 0,8; 1,54 ± 0,6, sırasıyla).

karşılaştırdık. Sonuçlarımız, kontrollere kıyasla dört ekstremitelerde de önemli ölçüde daha uzun STD olduğunu gösterdi. Bildiğimiz kadıyla bu, fibromiyalji hastalarında dört ekstremitelerde STD'yi inceleyen ilk çalışmadır. Ayrıca, STD ile santral duysal işlemenin yaygın olarak etkilendiği de elektrofizyolojik olarak göstermiş olduk. Kapsamlı STD değişiklikleri ile bağlantılı olarak, hastalar arasında yüksek NRS ve WPI değerleri ağrının şiddeti ve yaygınlığına artışa paralel olarak STD'nin etkilendiğini desteklemektedir. STD vücudun farklı bölgelerinde farklı milisaniyelerde olup sağlıklılarda el dorsumunda ortalama 28,6 msn iken ayakta 40 msn olarak ölçmüşlerdir (4). Bizim çalışmamızda da sağlıklı kontrollerde benzer ölçüm değerleri bulundu. Fibromiyalji hastalarının değerleri ise istatistiksel olarak daha uzundu. Bu anlamlı yükselmis STD değerleri bu durumda yaygın tutulumu için objektif kanıt sağlarken, fibromiyalji tanı kriterleri içinde yer alan yaygın ağrı indeksi ve genel ağrı şiddetini değerlendirmede kullanılan NRS ağrı skalalarının artışı ile bu sonuçların paralellik göstermesi de ağrı oluşturmaya duysal uyarının santral kognitif işlemlenmesindeki bozukluğuna işaret etmektedir. Ayrıca fibromiyalji hastalarında bazal amplitüd ölçümlerinin kontrol grubuna yüksek bulunması da fibromiyalji grubunda periferde daha çok sinir lifinin uyarılabilirliğine işaret edebilir. Fibromiyalji ile ilişkili kronik ağrının, sürekli ağrılı uyarıların neden olduğu bozulmuş nöroplastisiten kaynaklandığı düşünülmektedir (11).

Ağrı ve duysal prosesin değerlendirilmesi santral sinir sisteminde değişiklik göstermektedir. Kontrol grubuna göre düşük seviyede noxious uyarı ile ağrı ortaya çıkarken, tekrarlayan kısa noxious uyarılarla ağrının yoğunluğunun algılanmasındaki artış (ağrının geçici toplamı) endojen analjezik sistemde bir eksiklik olabileceğini destekliyor. Yine fibromiyaljide yaygın noxious inhibe edici yolağın kontrolünde azalma (ikinci bir akut ağrılı uyarı ile uyarmada ağrı azalması meydana gelir), tekrarlayan ağrısız uyarımı takiben farklı duysal uyarının inhibisyonunda azalma gözlenmektedir.

Fibromiyalji hastalarında ağrıya sensitif bölgeler olan ikincil somatosensoryel korteks, insula ve anterior singulat korteks aktivasyonunda artış gösterilmiştir (12, 13). Yine fonksiyonel bir MRG çalışmasında, fibromiyalji hastalarında kontrol grubuna göre insula, anterior singulat korteks ve anterior prefrontal korteksin periaquaduktal gri cevher ile artmış fonksiyonu gösterilmiş, istirahat halinde artmış olan bu fonksiyonun fibromiyalji hastalarında endojen ağrı modülatör sistem fonksiyon bozukluğuna sahip olduğunu ve muhtemelen azalan ağrı inhibisyonuna neden olduğunu düşünülmekte (14). Uzun STD değerleri, değişen intrakortikal inhibisyonun elektrofizyolojik bir işareti olabilirken, artmış ağrı ve azalmış fonksiyonel durum klinik bulguları ile de ilgili olabilir. Benzer şekilde Lim ve ark. S1'deki intrakortikal inhibisyon açığının fibromiyalji hastalarında artmış genel ağrı ile ilişkili olduğunu gösterdi (15).

Son çalışmalarda inflamatuvar mekanizmaların fibromiyalji patogeneğinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. İnflamasyonun mediatörleri olan sitokinlerin birçoğunun fibromiyalji hastalarında anormal olduğu bildirilmiştir(16). IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin fibromiyaljinin patogeneğinde rol oynadığı bildirilmiştir(17). Sistemik inflamatuvar yanıtı belirlemek için NLR'nin prognostik bir belirteç olabileceği bildirilmiştir(18). Semra ve arkadaşları fibromiyalji hastalarında NLR değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselme tespit etmişlerdir (9). Bizim çalışmamızda da fibromiyalji grubunda kontrol grubuna göre NLR değeri yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi.

Fibromiyalji, etiolojisi tam olarak bilinmeyen ve insidansı giderek artan yaygın bir hastalıktır. Fibromiyaljinin etiopatogenezi ile ilgili hala genetik tartışmalar, çevresel tetikleyiciler, inflamatuvar süreç ve nöromodülasyonun hastalığın başlangıcında ve seyrinde rol oynadığı düşünülmektedir.

STD noninvazif bir yöntem olup uygulaması kolaydır. Fibromiyaljide uzamış STD süresi, yaygın ağrının artması ve azalmış fonksiyonel durum gibi diğer semptomların şiddetiyle ve NLR değeri ile koreli olarak artmıştır. Şu anda, fibromiyalji tanısı koymak için objektif kriterler eksikliği vardır ve STD bu hasta grubunda uygun bir ölçüm aracı gibi görünse de, STD değişikliklerinin fibromiyalji tanısında ve takibindeki rolünü değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ek olarak, çalışmamızda kontroller arasında daha yüksek NLR tespit edildi. Fibromiyaljide NLR için inflamasyonla bir ilişki bildirilmiş olsa da, bunun daha fazla açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

STD ölçümü deneklerin işbirliği ve dikkatini gerektirdiğinden kognitif fonksiyonları iyi olan kişilerde uygulanmalıdır. Araştırma metodolojisi nedeniyle NLR ile ağrı, hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi gibi klinik ölçekler arasındaki ilişkiyi değerlendiremedik. Ayrıca bu parametreleri hastalığın takibinde de kullanmadık. Sonuçları genelleştirmek için daha büyük hasta grupları incelenmelidir.

Etik Komite Onayı: Çalışma protokolü Balıkesir Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (2019/33).

Hasta Onamı: Çalışma prosedürlerinden önce katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - OFT, NT; Tasarım - OFT, NT; Denetleme - OFT, NT; Kaynaklar - OFT, NT; Malzemeler - NT; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - NT; Analiz ve/veya Yorum - NT; Literatür Taraması - OFT, NT; Yazıyı Yazan - OFT, NT; Eleştirel İnceleme - OFT, NT.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28. [Crossref]
2. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL ve ark. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:319-329. [Crossref]
3. Fleming KC, Volcheck MM. Central sensitization syndrome and the initial evaluation of a patient with fibromyalgia: A Review. *Rambam Maimonides Med J* 2015;6:e0020. [Crossref]
4. Hoshiyama M, Kakigi R, Tamura Y. Temporal discrimination threshold on various parts of the body. *Muscle Nerve* 2004;29:243-247. [Crossref]
5. Pastor MA, Day BL, Macaluso E, Friston KJ, Frackowiak RS. The functional neuroanatomy of temporal discrimination. *J Neurosci* 2004;24:2585-2591. [Crossref]
6. Scontrini A, Conte A, Defazio G, Fiorio M, Fabbri G, Suppa A ve ark. Somatosensory temporal discrimination in patients with primary focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1315-1319. [Crossref]
7. Rosner B. Neural factor limiting cutaneous spatio-temporal discriminations. In: Rosenblith WA editor. *Sensory Communication*. Cambridge: The MIT Press; 1961. p.725-737. [Crossref]
8. Lacruz F, Artieda J, Pastor MA, Obeso JA. The anatomical basis of somesthetic temporal discrimination in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1077-1081. [Crossref]
9. Aktürk S, Büyükavcı R. Evaluation of blood neutrophil-lymphocyte ratio and platelet distribution width as inflammatory markers in patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2017;36:1885-1889. [Crossref]
10. Gunendi Z, Polat M, Vuralı D, Cengiz B. Somatosensory temporal discrimination is impaired in fibromyalgia. *J Clin Neurosci* 2019;60:44-48. [Crossref]
11. Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain* 2010;149:495-500. [Crossref]
12. Dadabhoy D, Crofford LJ, Spaeth M, Russell J, Clauw DJ. Biology and therapy of fibromyalgia. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2008;10:211. [Crossref]
13. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P ve ark. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003;48:1420-1429. [Crossref]
14. Truini A, Tinelli E, Gerardi MC, Calistri V, Iannuccelli C, La Cesa S ve ark. Abnormal Resting State Functional Connectivity of the Periaqueductal Grey in Patients With Fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:S129-S133. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27157397/>
15. Lim M, Roosink M, Kim JS, Kim DJ, Kim HW, Lee EB ve ark. Disinhibition of the primary somatosensory cortex in patients with fibromyalgia. *Pain* 2015;156:666-674. [Crossref]
16. Russell IJ, Larson AA. Neurophysio pathogenesis of fibromyalgia syndrome: a unified hypothesis. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35:421-435. [Crossref]
17. Xiao Y, Haynes WL, Michalek JE, Russell IJ. Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. *Rheumatol Int* 2013;33:1259-1264. [Crossref]
18. Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, Aydın B, Senel S, Sancakdar E ve ark. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever? *Biomed Res Int* 2013;2013:185317. [Crossref]