



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLERİN
ENFLAMATUAR YANIT VE SERUM GHRELİN DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Niyazi Emre ERDİL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İSMET KIRPINAR

İSTANBUL

MART 2018



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLERİN
ENFLAMATUAR YANIT VE SERUM GHRELİN DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Niyazi Emre ERDİL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İSMET KIRPINAR

İSTANBUL
MART 2018

TEŞEKKÜR

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve tecrübelerinden yararlandığım, tez danıőmanlıklarımı değişik dōnemlerde üstlenen Prof. Dr. İsmet KIRPINAR ve Doğ. Dr. Emel KOÇER olmak üzere eğitimimde oldukça önemli yere sahip olan Doğ. Dr. Erdem DEVECİ'ye, birlikte çalışma imkanı bulduğum ve hekimlik ufkumu genişletmeme yardımcı olan Yrd. Doğ. Dr. Aynur GÖRMEZ, Öğr. Gör. Dr. Ahmet ÖZTÜRK, Öğr. Gör. Dr. Onur YILMAZ ve Öğr. Gör. Dr. Enver Demirel YILMAZ'a,

Birlikte alıőtıęım tüm asistan ve psikolog arkadaşlarıma, kliniğimizin hemőire ekibine, yardımcı sağlık personellerine, kliniğimiz ve polikliniğimizin tıbbi sekreterlerine ve güvenlik görevlilerimize,

Hayatımın her safhasında eğitim ve öğretimime maddi ve manevi katkıda bulunmuş başta annem olmak üzere, anneanneme ve rahmetli babama..

Sonsuz teşekkürlerimle...

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın birincil amacı, fibromiyalji hastalarında nörobilişsel fonksiyonların sağlıklı kontrollere kıyasla farklılık gösterip göstermediğini ve olası bilişsel bozulma durumunda, bozukluğun anksiyete ve depresyon skorları, serum ghrelin ve proenflamatuar sitokin düzeyleriyle olan ilişkiyi araştırmaktır. İkincil amaçlar ise serum ghrelin ve proenflamatuar sitokin düzeylerinin fibromiyalji hastalarında kontrollere kıyasla farklılık gösterip göstermediğini araştırmak ve bu değişkenlerin birbirleri ile olan korelasyonlarını incelemektir.

Yöntem: Bu amaçla ACR (American Collage of Rheumatology) 2013 alternatif tanı kriterlerine göre fibromiyalji tanısı konulan 37 hasta ve benzer demografik özelliklere sahip 37 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm katılımcılardan gece açlığını takiben alınan heparinize venöz kanda: plazma TNF-alfa, IL-6 ve ghrelin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Katılımcılara anksiyete bozukluğu ya da depresyon tanıları (varsa) DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) ile konulmuş, semptom şiddetleri ise Beck Anksiyete ve Depresyon Envanteri ile değerlendirilmiştir. Nörobilişsel işlevleri değerlendirmek amacıyla ise Mini Mental Test, KAS Sözel Akıcılık testi, ÖKTEM Sözel Öğrenme ve Bellek testi, Sayı Dizini testi ve İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi uygulanmıştır.

Sonuç: Fibromiyalji hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla genel bilişsel durum, dikkati sürdürme, bölünmüş dikkat, işlem belleği gibi bilişsel işlevlerde bozulma olduğu ve bu bilişsel bozulmanın hasta grubunda anksiyete ve depresyon semptomlarının şiddetinden, IL-6 ve TNF-a düzeyinden ve ghrelin düzeyinden bağımsız olduğu saptanmıştır. Kalori alımı ve büyüme hormonu üzerine uyarıcı etkileri olan ghrelinin serum düzeyi, fibromiyalji hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek saptanmıştır ve serum ghrelin düzeyi ile serum IL-6 ve TNF-a düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Ayrıca fibromiyalji hastalarında depresyon, anksiyete skorları ile serum pro-enflamatuar sitokin düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Fibromiyalji, ghrelin, TNF-alfa, IL-6, depresyon, anksiyete, bilişsel işlevler

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN NEUROCOGNITIVE DYSFUNCTION INFLAMMATORY RESPONSE AND SERUM GHRELIN LEVELS IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA

Aim: The primary aim of this study was to compare the neurocognitive functions of fibromyalgia patients with healthy controls and try to investigate the relationship between cognitive functioning and depression and anxiety scores, serum proinflammatory cytokine levels and serum ghrelin level. The secondary aim of the study was to compare serum proinflammatory cytokine levels and ghrelin levels of fibromyalgia patients with healthy controls and investigate the correlation between these variables.

Method: For this purpose, after night-long fasting venous blood sample was taken from 37 fibromyalgia patients and 37 healthy controls who had similar demographical characteristics. Serum levels of TNF-alpha, IL-6 and ghrelin were examined with ELISA. Major depression and/or anxiety disorder were diagnosed with SCID-1 and their severity scores were determined by Beck Depression and Anxiety Scales. Furthermore, Mini Mental Test, KAS Verbal Fluency Test, OKTEM Verbal Learning and Memory Test, Digit Span Test and Auditory Consonant Trigrams were performed in order to evaluate neurocognitive functioning.

Results: Fibromyalgia patients showed impaired functioning in general cognitive functioning, sustained attention, divided attention and working memory compared to healthy controls. There was no correlation between cognitive impairment and serum levels of proinflammatory cytokines and ghrelin, depression and anxiety scores. Serum level of ghrelin-stimulates growth hormone and appetite- was increased compared to healthy controls. There was a positive correlation between serum levels of ghrelin and IL-6, TNF-alpha. Furthermore, serum levels of proinflammatory cytokines and depression, anxiety scores were elevated in fibromyalgia patients compared to healthy controls.

Keywords: Fibromyalgia, ghrelin, TNF-alpha, IL-6, depression, anxiety, cognitive functions

İÇİNDEKİLER

SAYFA

KAPAK

İÇ KAPAK

ONAY SAYFASI

BEYAN SAYFASI

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLOLAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Fibromiyalji Sendromu.....	3
2.1.1 Tarihçe.....	3
2.1.2. Tanım ve klinik bulgular.....	3
2.1.3.Epidemiyoloji.....	6
2.1.4. Tanı.....	7

2.1.5. Etyopatogenez.....	10
2.1.6. Tedavi.....	22
2.2. Fibromiyalji ve Bilişsel İşlevler.....	31
2.2.1. Dikkat.....	31
2.2.2. Bellek.....	32
2.2.3. İşlem belleği.....	33
2.2.4. Yürütücü işlevler.....	34
2.3. Fibromiyalji ve Enflamatuar Yanıt.....	38
2.4. Fibromiyalji ve Ghrelin.....	42
2.4.1. Öğrenme ve bellek üzerine etkisi.....	43
2.4.2. Pro-inflamatuar sitokinlere karşı ghrelin ve GHS-R yanıtı.....	44
2.4.3. Ghrelinin sitokin üretimi üzerine etkileri.....	45
3. OLGULAR, MATERYAL VE METOD.....	46
3.1. Örneklerin Hazırlanması.....	46
3.2. İnterlökin 6, Tümör Nekrozis Faktör Alfa ve Ghrelin Ölçümü.....	46
3.3. Psikiyatrik Tanıların Konulması, Şiddetinin Değerlendirilmesi ve Bilişsel İşlevlerin Ölçümü.....	46
3.3.1. SCID.....	47
3.3.2. Beck depresyon ölçeği.....	47
3.3.3. Beck anksiyete ölçeği.....	48
3.3.4. Standardize mini mental test.....	48

3.3.5. Öktem sözel bellek süreçleri.....	49
3.3.6. KAS sözel akıcılık testi.....	49
3.3.7. Sayı dizileri testi.....	50
3.3.8. İşitsel üçlü sessiz harf sıralama testi.....	50
3.4. İstatistik Analiz.....	51
4. BULGULAR.....	53
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
KAYNAKLAR.....	67
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

FM	Fibromiyalji
IL	Interlökin
YAI	Yaygın ağrı indeksi
SS	Semptom skalası
COMT	Katekol o-metil transferaz
REM	Hızlı göz hareketi
EEG	Elektroensefalografi
SSS	Santral sinir sistemi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
5-HIAA	5-hidroksi indol asetik asit
DST	Deksametazon supresyon testi
IBS	Huzursuz barsak sendromu
CFS	Kronik yorgunluk sendromu
GH	Büyüme hormonu
IGF-1	İnsulin benzeri büyüme faktörü-1
ACR	American Collage of Rheumatology
HBS	Huzursuz bacaklar sendromu
SES	Semptom etkilenme sorgulaması
ATP	Adenozin trifosfat
REM	Hızlı göz hareketleri
HPA	Hipotalamo-hipofizer-adrenal
CGRP	Kalsitonin gen ilişkili peptid
Ca	Kalsiyum

SSRI	Serotonin selektif geri alım inhibitörü
SNRI	Serotonin-Noradrenalin geri alım inhibitörü
BDT	Bilişsel davranışçı terapi
MAO-I	Monoamin oksidaz inhibitörleri
TENS	Transkutanöz sinir stimülasyonu
MCP-1	Monosit kemotaktik protein-1
GHSR	Büyüme hormone salgılatıcı reseptör
LTP	Uzun dönem potansiyalizasyon
SCID-1	DSM-IV için yapılandırılmış görüşme-1

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. FM sendromunda sık görülen semptomlar

Tablo 2. Başlıca sitokinler ve görevleri

Tablo 3. Sayısal Değişkenlere Ait Normallik Testlerine İlişkin Sonuç Tablosu

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Sosyo-Demografik Verilerin Karşılaştırılması

Tablo 5. Nöropsikolojik Test Skorlarının Hasta ve Kontrol Grubuna Göre Karşılaştırılması

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grupları Beck Depresyon ve Anksiyete Toplam Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grupları Ghrelin, IL-6 ve TNF- α Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 8. Nörobilişsel test skorları ile TNF- α düzeyi arasındaki ilişki

Tablo 9. Nörobilişsel test skorları ile IL-6 düzeyi arasındaki ilişkiHasta ve Kontrol Grupları Beck Depresyon ve Anksiyete Toplam Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 10 Nörobilişsel test skorları ile Ghrelin düzeyi arasındaki ilişki

Tablo 11. Nörobilişsel test skorları ile Beck depresyon ve Beck anksiyete skorları arasındaki ilişki

Tablo 12. Hasta Grubu Beck Anksiyete ve Depresyon Skorları ile TNF-Alfa, IL-6 ve Ghrelin Düzeyleri Arasındaki İlişki

Tablo 13. Ghrelin ve IL-6, TNF- α düzeyleri arasındaki ilişki Hasta Grubu Ghrelin Düzeyleri ile Bilişsel Test Skorlarının Karşılaştırılması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji, kronik yaygın ağrı ve allodini ile karakterize bir hastalıktır (1). Diğer sık görülen semptomlar arasında yorgunluk, uyku bozukluğu ve eklem katılığı sayılabilir. Fibromiyaljinin popülasyonda görülme oranının % 2-8 olduğu tahmin edilmektedir (2). Kadın/erkek oranı 7:1- 9:1'dir (3). Fibromiyaljinin tam nedeni bilinmemekle beraber, psikolojik, genetik, nörobiyolojik ve çevresel risk faktörlerinin (4) rol oynadığı düşünülmektedir. Suçlanan genler aynı zamanda diğer fonksiyonel somatik sendromlar ve majör depresif bozukluk ile de ilişkilidir (5). Bununla birlikte, "santral duyarlılaşma" yı da içeren birçok hipotez geliştirilmiştir (3). Bu teori, fibromiyalji hastalarının, beyin ve spinal korddaki ağrıya duyarlı sinir hücrelerinin artmış reaktivitesinden dolayı ağrı eşliğinin daha düşük olduğunu önerir (1). Nöropatik ağrı ve majör depresif bozukluk sıklıkla fibromiyalji ile birlikte bulunur, bu da bize bazı genetik anormalliklerin bu hastalıklarda ortak rol oynayan monoaminerjik, glutamaterjik, nörotropik, opioid ve proenflamatuar sitokin yollarını etkilediği konusunda fikir verir. Fibromiyaljide görülen bazı nörokimyasal bozukluklar aynı zamanda duygudurum, uyku ve enerjiyi de düzenlediği için fibromiyaljide bunlarla ilgili problemlerin de sık görülmesi şaşırtıcı değildir (2).

Fibromiyaljinin başlıca semptomları kronik yaygın ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve taktil uyarıya artmış ağrı hissi (allodini) dir (3). Çoğu hastada uyku bozukluğu, yorgunluk, tutukluk, uyuşukluk, depresyon, kuru ağız-kuru göz, huzursuz barsak sendromu, dismenore, üretral sendrom, çarpıntı hissi, bellek bozukluğu ve kognitif bozukluklar gibi çeşitli yakınmalar kronik yaygın ağrıya eşlik edebilir (6). Fibromiyalji sıklıkla depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu (PTSB) gibi psikiyatrik hastalıklarla da beraber bulunur. Son yıllarda yapılan çalışmaların birçoğunda fibromiyalji hastalarının depresyon ve anksiyete skorlarının fibromiyaljisi olmayan kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (7) (8). Ayrıca, FM'li birçok hasta, psikiyatrik komorbiditenin yanısıra "fibrofog" olarak bilinen kognitif bozukluklar da yaşayabilir (3). Bu bozukluklar bozulmuş konsantrasyon, kısa ve uzun dönem bellekte bozulma, azalmış performans hızı, çoklu görevleri yerine getirememe olarak sayılabilir (9). Bir çalışmada fibromiyaljili hastalarda serum ghrelin düzeyi kontrollere göre düşük bulunmuştur (10). Ayrıca kognitif bozulmada ghrelin düşüklüğü ile ilgili birçok farklı çalışma da yapılmıştır. Bu çalışmalarda serum ghrelin düzeyi ile bilişsel işlevler arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur

(11) (12). Bütün bu bilgiler ışığında fibromiyaljide ghrelin düzeyinin azaldığını düşünürsek fibromiyaljideki bilişsel bozulmanın nedeni ghrelin düşüklüğü olabilir. Bununla beraber, ghrelinin uykuda da rol oynadığını ve eksikliğinde uykuda bozulma oluşturduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (13). FM’de ghrelin düzeyini düşük bulan bir çalışmanın ışığında bu sonucu değerlendirecek olursak sadece bilişsel bozulmanın değil, uyku bozukluğunun da bir sebebi ghrelin olabilir. Ayrıca, fibromiyalji patogenezinde üzerinde durulan enflamatuar yanıt ile ilgili de bir çok çalışma mevcuttur. 2012’deki yapılan bir çalışmada fibromiyalji hastalarında IL-6 düzeyi kontrollere göre yüksek bulunmuştur (14). Bir çalışmada ise fibromiyalji hastalarda TNF- α düzeyi kontrollere göre yüksek bulunurken; IL-6 düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır (15). Bazı çalışmalarda ise fibromiyalji hastalarında kontrollere göre artmış IL-8 düzeyleri mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı:

1. Fibromiyalji hastalarında nörobilişsel fonksiyonların sağlıklı kontrollere kıyasla ne derecede farklılık gösterdiğini,

2. Bilişsel işlevlerin serum ghrelin düzeyi, enflamatuar yanıt ve depresyon, anksiyete semptomları ile ne oranda ilişkili olduğunu araştırmaktır.

Serum ghrelin düzeyi, enflamatuar yanıt ve depresyon-anksiyete semptomlarının ayrı ayrı olarak bilişsel işlevlerle ilişkisini gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte fibromiyaljide bu üç parametrenin aynı anda incelendiği bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji Sendromu

2.1.1 Tarihçe

Fibromiyaljinin semptomatolojik olarak farkındalığı 1800'lü yıllarda belirmeye başladı.1850'de Frorier, bazı hastaların kaslarının kuvvetli taktil uyarıya daha hassas olduğunu ve bu hastalarda herhangi bir enflamasyon bulgusuna rastlanmadığını, bununla birlikte yorgunluk ve uyku düzensizliğinin ise sıklıkla gözleendiğini bildirdi (17). William Gowers, 1904 yılında, hastalığın fibröz dokuda oluşan enflamasyondan kaynaklandığını öne sürmüş ve ilk "fibrozit" tanımı burada ortaya çıkmıştır (18). 1950'li yıllarda Lewis ve Kellegren hastalardaki psikolojik sorunlar üzerinde durmuşlardır (19). 1970 yılında Moldofsky ve Scarisbrick, fibrozit karakterli hassas noktalar bildirmiş, ayrıca; ilk kez egzersiz ve ağrı arasında ilişki kurulmuştur (20). 1976 yılında Kahler Hench fibrozit teriminin bu durum için yanlış bir terminoloji olduğunu, herhangi bir enflamatuvar sürecin gözlenmediğini, bu nedenle daha önceden kullanılan "fibrozit" terimi yerine fibröz doku (fibro-) ve kasta (miyo-) ağrı (-algia) anlamına gelen fibromiyalji teriminin kullanılmasının daha doğru olacağını belirtmiştir (21). 1981 yılında Muhammed B. Yunus' un yaptığı çalışmada FM'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla uyku bozukluğu, ağrı, yorgunluk gibi karakteristik özelliklerin ve hassas nokta sayısının daha fazla olduğunu gösterilmiştir. Bu çalışma FM tanı kriterlerinin oluşturulduğu çalışma olması açısından önem taşır (22). Daha sonra 1990 yılında American Collage of Rheumatology (ACR)'nin çok merkezli ölçüt komitesi tarafından sınıflandırma ölçütleri yayınlanmış ve bu sınıflandırma genel kabul göreyerek yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır (6). Daha sonra aynı dernek hastalığın tanısını koymak ve şiddetini belirlemek üzere 2010 kriterlerini yayımlamıştır (23).

2.1.2. Tanım ve klinik bulgular

Fibromiyalji (FM) ,yaygın vücut ağrısı ve belirli anatomik bölgelerde subjektif hassas noktaların varlığı ile karakterize, etyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik seyirli bir kas-iskelet sistemi hastalığıdır. Çoğu hastada uyku bozukluğu, yorgunluk, tutukluk, uyuşukluk, depresyon, dismenore, sikka semptomları, irritabl barsak sendromu, çarpıntı, üretral sendrom, hafıza ve

bilişsel bozukluklar gibi çeşitli yakınmalar kronik yaygın ağrıya eşlik edebilir (6). Hastaların yaklaşık yarısı subjektif şişlik ve parestezi tarif eder. Ancak fizik muayene ve elektrofizyolojik çalışmalarda patolojik bir bulgu bulunmaz (24).

Fibromiyalji sendromunda görülen semptomlar ve sıklıkları Tablo 1 de verilmiştir (25).

Tablo 1. FM sendromunda sık görülen semptomlar

Semptom	Görülme Sıklığı(%)
Yaygın ağrı	100
Sabah katılığı	76
Yumuşak doku şişliği(subjektif)	52
Halsizlik	87
Sabah yorgunluğu	75
Uyku bozukluğu	72
Kognitif disfonksiyon	61
Parestezi	54
Baş ağrısı	54
Sersemlik/baş dönmesi	59
Dismenore	43
İrritabl barsak sendromu	38
Depresyon	37
Huzursuz bacak sendromu	31
Tinnitus	17
Sicca semptomları	15
Raynaud fenomeni	14
Temporomandibuler eklem disfonksiyonu	12

Kas-iskelet sistemine ait yakınmalar

Ağrı: Fibromiyalji'de ağrı en sık görülen ve işlevi en çok bozan semptomdur. Ağrı prognoz için çok önemli bir bulgu olarak kabul edilir (26). Ağrı, hekime başvuruların da en sık nedenidir. Fibromiyaljili hastalarda normalde ağrısız uyarılarla ağrı ortaya çıkması ve ağrının uyarının şiddetinden daha fazla hissedilmesi gibi patolojiler görülebilmektedir. Hastalar ağrıyı yanıcı, batıcı, sızı gibi çeşitli şekillerde tarif edebilmektedirler (27). Ağrının yaygın kabul edilmesi için

vücudun sağ ve sol tarafında, ayrıca belin üzerinde veya belin altında olması gerekmektedir. Buna ek olarak aksiyal iskelet ağrısı varlığı da zorunlu bir kriterdir (6).

Fibromiyalji'de ağrı şiddeti dalgalanmalar gösterebilir. Ağır ve alışılmışın dışında egzersizler, yumuşak doku travmaları, uyku bozukluğu ve psikolojik stresörler alevlenmeye yol açabilir.

Sabah tutukluğu: Fibromiyalji hastalarında sık görülen bir semptomdur. Eklem bölgelerinde olabileceği gibi daha yaygın olarak gövdede görülür (28).

Yumuşak doku şişliği: Çoğunlukla subjektiftir. Hekim muayenede genellikle bir bulguya rastlamaz ama hasta özellikle eklemeye yakın yerlerde şişlik tarif eder (28).

Kas-iskelet dışı yakınmalar

Yorgunluk: Hastaların %70-80 kadarında sabahları daha belirgin olmak üzere gün boyu devam eden yorgunluk vardır. Kronik ağrının kendisi de ayrıca yorgunluk oluşturucu etkiye sahiptir (29). FM'de depresyon ve dinlendiricilikten uzak uyku da yorgunluk oluşumu için önemli faktörlerdir. Ancak bu iki faktörün düzeltilmesinin de yorgunluk hissini tamamen ortadan kaldırmadığı belirtilmektedir (30).

Uyku bozuklukları: FM'li hastalar sıklıkla uyku bozukluğundan yakınır (31). En sık görülen uyku bozukluğu erken ya da orta uykusuzluktan ziyade gün içerisinde işlevselliği bozan dinlendirici olmayan uykudur (32). FM'de uyku bozukluğunu değerlendirirken üstünde durulması gereken en önemli nokta primer bir uyku bozukluğunun olup olmadığıdır. Çünkü uykuda primer bir problem olmamasına rağmen huzursuz bacaklar sendromu (HBS) da uyku kalitesini oldukça etkilemektedir. Bir çalışmada FM'de HBS sıklığı normal popülasyondakinden fazla bulunmuştur (33).

Paresteziler: Hastalar tarafından sıklıkla uyuşukluk ve karıncalanma şeklinde tarif edilir. Hastanın nörolojik muayenesi normaldir. Daha çok üst ekstremitelerde görülür (34).

Baş ağrısı-migren: Amerikan Ulusal Baş ağrısı Derneği'nin yaptığı bir çalışmada hem migren hem de gerilim tipi baş ağrısı olanlarda FM'nin prevalansı artmış olarak bulunmuştur (35). Centonze ve ark. (36) da migren, günlük kronik baş ağrısının ve FM'nin ağrı yolağındaki ortak bir bozukluktan kaynaklandığını öne sürmüşlerdir.

Kadın üretral sendrom ve Dismenore: Üretral sendrom sık işeme ve dizüri ile karakterizedir. FM'de dismenore de sıklıkla görülür (37).

Raynaud fenomeni: El ve ayak parmak damarlarında daralmayla karakterize ataklarla seyreden bir bozukluktur. Hastaların çoğunda ataklar soğuğa maruz kalma veya emosyonel stresle başlamaktadır (38).

Sikka kompleksi: Kuru göz ve kuru ağız gibi subjektif şikayetlere karşın, objektif bulgular yoktur. Ro ve La antikorları, dudak biyopsisi, gözyaşı değerlendirme testleri negatiftir (28).

Anksiyete ve depresyon: Psikolojik faktörler, başta kronik ağrı olmak üzere her türlü ağrının önemli bir bileşenidir. FM'li hastalarda ömür boyu depresyon ve anksiyete prevalansının normal popülasyona göre artmış olarak bulunduğu birçok çalışma mevcuttur (39). Evren ve ark. yaptığı bir çalışmada hem anksiyete, hem de depresyon ortalama puanları yüksektir. Ancak bulgular ağrı şiddetinin depresyonla değil, anksiyete ile ilgili olduğunu göstermektedir (39).

Kronik ağrı ve depresyon arasındaki ilişki uzun zamandan beri bilinmektedir. Depresif hastalar ağrıdan sık olarak yakınırken, depresif semptomlar da kronik ağrılı hastalarda sık görülmektedir. Bir çalışmada kronik kas-iskelet ağrısı olan hastaların kontrollere göre 3 kat artmış depresyon geliştirme riski olduğu bulunurken (40), başka bir çalışmada ise anksiyete ve depresyonun amigdaladaki ağrı ile ilişkili yolları aktive ettiği gösterilmiştir (41).

Huzursuz bacaklar sendromu (Restless leg sendromu) : FM'lilerin %30'unda görülür. Semptomlar daha çok uykuya dalmadan hemen önce başlar. Baldırda, bazen kalça, uyluk ve ayakları da içerecek şekilde tüm alt ekstremitede ağrı ve halsizlik ile seyreden bir tablodur (42).

Dispne: Hafif fiziksel aktivite sırasında bile ortaya çıkabilen dispne, diyafram fonksiyon yetersizliğine ve bu hastalardaki genel fiziksel aktivite azlığına bağlanmaktadır (42).

2.1.3. Epidemiyoloji

Fibromiyaljinin Avrupa ülkelerindeki prevalansı %2.1-2.9'dur (43). Cinsiyet açısından incelendiğinde İngiltere'de yapılan bir çalışmada kadınlarda (%3.4) erkeklere oranla (%0.5) 7 kat fazla görüldüğü saptanmıştır (44). ACR kriterlerine göre Amerika'da 7 milyon kişinin fibromiyalji hastası olduğu tahmin edilmektedir, fakat klinikte teşhis konulan fibromiyalji hastası daha fazladır (44). Beyaz ırkta daha çok görülür, siyah ırkta nadirdir. Hastaların çoğu orta veya yüksek sosyoekonomik düzeye sahiptir (45).

Fibromiyaljinin çocuklarda görülme sıklığı da azımsanmayacak düzeydedir ancak tanı koymak daha zordur çünkü semptomları belirlemek erişkenlere nazaran daha güçtür (46).

Romatoloji kliniklerinde görülen hastaların %15-20'sini FM oluşturmaktadır (47). Toplumda yaygın romatolojik bir hastalık olan osteoartritten sonra en sık görülen ikinci romatolojik bozukluk olarak kabul edilebilir (48).

2.1.4. Tanı

Fibromiyaljinin kabul edilip tanı kriterlerinin klasik kitaplara girmesi 1990 yılında 16 merkezde 25 araştırmacıdan oluşan American College of Rheumatology (ACR) komitesi tarafından yapılan bir kriter geliştirme çabasıyla olmuştur ve sonrasında hastalık 1992 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından da tanınmıştır. Bu tanı kriterleri hassas nokta muayenesine ve yaygın ağrı sorgulamasına dayanıyordu. Hassas nokta muayenesinde yaşanan zorluk nedeni ile ACR 2010 yılında yeni tanı kriterleri yayınladı (23). Bu tanı kriterleri bölgesel ağrı noktalarının ve somatik semptomların sorgulanmasına dayanıyordu. 2011 yılında ACR 2010 ölçütleri de gözden geçirilerek düzenlenmiş; SS ölçeği değiştirilmiş, ilk ölçütlerin belirlenmesinde kullanılan Yaygın Ağrı İndeksi verilerinin değiştirilen SS ölçeğine eklenmesiyle 0-31 arasında değişen FM semptom ölçeği oluşturulmuştur. Skorun 13'den büyük değerlerinin FM tanısı için yeterli olduğu belirtilmekte idi. Son olarak 2013 yılında fibromiyaljinin dışlama kriteri olarak kullanılmadığı 28 ağırlı alanın ve 10 subjektif semptomun sorgulandığı alternatif kriterler geliştirilmiştir. Bu kriterlerin duyarlılık ve özgüllük oranı % 80 olarak bulunmuştur (49). Üstelik klinik pratikte de az zaman alıp klinisyenler tarafından yaygın şekilde kullanılmaktadır.

ACR 2013 Alternatif Tanı Kriterleri

Ağrı yerleşim skoru (AYS): Aşağıda belirtilen 28 alanın her biri için geçtiğimiz 7 gün içinde devamlı ağrı hissettiklerinizi işaretleyiniz. Toplam skor 0 ile 28 arasında olacaktır.

-Boyun	-Sol sırt	-Sağ el bileği	-Sol uyluk
-Sağ çene	-Sağ bel	-Sol el bileği	-Sağ diz
-Sol çene	-Sol bel	-Sağ el	-Sol diz
-Orta-sırt	-Sağ omuz	-Sol el	-Sağ ayak bileği
-Göğüs-ön	-Sol omuz	-Sağ kalça	-Sol ayak bileği
-Orta-bel	-Sağ kol	-Sol kalça	-Sağ ayak
-Sağ sırt	-Sol kol	-Sağ uyluk	-Sol ayak

10 maddeli semptom etkilenme sorgulaması (SES): Aşağıdaki 10 sorunun her biri için son 7 günde sıkça hissettiğiniz belirtilerin yoğunluğunu en iyi ifade eden tek kutucuğu işaretleyiniz.

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1. Ağrı	Ağrı yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dayanılmaz ağrı
2. Enerji	Çok fazla enerji	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Enerji yok
3. Tutukluk	Tutukluk yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Şiddetli tutukluk
4. Uyku	Dinlenmiş uyanma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Çok yorgun uyanma
5. Depresyon	Depresyon yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Şiddetli depresyon
6. Hafıza problemleri	İyi hafıza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Çok kötü hafıza
7. Anksiyete (Endişe)	Anksiyete yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Çok anksiyete
8. Dokunmaya duyarlılık	Duyarlılık yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Çok duyarlı
9. Denge problemleri	Denge bozukluğu yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ciddi denge bozukluğu
10. Yüksek ses, parlak ışık, koku ve soğuğa duyarlılık	Duyarlılık yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Aşırı duyarlılık

Not: 10 ayrı skor toplanır. Toplam skor 0 ile 100 arasında olacaktır. SES skorunu elde etmek için bu toplam skor 2'ye bölünür.

Aşağıdaki durumları karşılayan bir hasta büyük ihtimalle FM'dir:

1. Semptomlar ve ağrı yerleşimi en az son 3 aydır devam ediyorsa
2. Ağrı yerleşim skoru ≥ 17 ise

3. SES skoru ≥ 21 ise

- *1. Fibromiyalji hastalarında semptomlar süreklilik gösterir. Sadece sayısal değerlere dayanan bir tanı hatalı olabilir.
- *2. Diğer ağırlı hastalıklar ya da bununla ilişkili semptomlar fibromiyalji tanısını dışlamaz.
- *3. Hastanın bütün semptomlarına açıklık getirebilen ve/veya semptomların ciddiyetine katkıda bulunan her bir durumun ortaya konulması için dikkatli bir klinik değerlendirme daima gereklidir.

Ayrırcı Tanı

Ayrırcı tanıda göz önüne alınması gereken bazı durumlar: Miyofasiyal ağrı sendromu (MAS), kronik yorgunluk sendromu, depresyon, psikojenik ağrı, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematosus (SLE), polimiyaljiya romatika (PMR), ,miyozitis gibi romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatilerdir.

Fibromiyalji ile karışabilen ve/veya beraber görülebilen bazı hastalıklar :

- Hipotroidi
- Hipertroidi
- Hiperparatroidi
- İlaca bağılı miyopati
- Romatoid Artrit
- Sistemik Lupus Eritematozus
- Polimiyaljiya romatika
- Miyofasiyal Ağrı Sendromu (MAS),
- Depresyon
- Psikojenik ağrılar
- Nöropatiler

Romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatilerin ayrırcı tanısı yapılırken fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri ile bu hastalıkları ekarte etmek gerekir (50).

2.1.5. Etyopatogenez

Fibromiyalji etyopatogenezi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (51). Hastalığın oluşumunda birden fazla mekanizma olduğu sanılmaktadır. Enfeksiyon, otoimmün, travma,, emosyonel, genetik, endokrin faktörler üzerinde durulmakla birlikte hangisinin baskın olduğu bilinmemektedir (52).

-Genetik

-Çevresel faktörler

-İmmunolojik mekanizmalar

-Periferik Teoriler

1. Otonomik disfonksiyon
2. Kas ve kas işlevlerinde bozukluk
3. Nosisepsiyon anomalileri

-Santral Teoriler

1. Uyku bozukluğu
2. Merkezi sinir sistemi biyokimyasında değişiklikler
3. Nöroendokrin disfonksiyon
4. Santral sinir sisteminin fonksiyonel aktivitesi
5. Santral sensitizasyon
6. Psikiyatrik faktörler

Genetik

Fibromiyalji sendromu tanısı alan hastaların ailelerini içeren yapılan çalışmalarda FM' nin daha sık görülmesi genetik faktörlerin rol aldığını düşündürmektedir (53). Bir çalışmada FM'li hastaların birinci derece yakınlarında fibromiyalji sıklığı sekiz kat fazla bulunmuştur (53). Yazarlar bazı çalışmalarda kendi analizlerine dayanarak sendromun otozomal dominant geçebileceğini düşünmüşlerdir (54). Ayrıca insan lökosit antijeni (HLA) doku grupları ve FM arasında da anlamlı bir bağ saptanmıştır. (55).

Offenbaecher, FM'de serotonin (5-HTT) eksikliğinden yola çıkarak, serotonin taşıyıcı geninin promoter bölgesinin genotiplerini analiz ettiğinde S/S genotipinin FM ile anlamlı

ilişkisi olduğunu saptamıştır (56). Bir çalışmada Gürsoy ve ark. da katekolaminleri inaktive eden Katekol o-metil transferaz (COMT) enzimindeki spesifik polimorfizmleri tespit etmişler ve bunun FM'in patogenezi ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir (57). FMS'lilerde ayrıca serotonin ve dopamin 4 reseptör gen poliformizmine de rastlanmıştır (58). Tüm bu gen polimorfizmleri monoaminlerin metabolizması ve taşınmasını etkileyerek stres cevabında kritik bir rol oynarlar.

Ayrıca FM'li hastaların aile bireylerinin irritabl barsak sendromu (IBS), temporomandibular bozukluk (TMD), baş ağrısı ve diğer bölgesel ağrı sendromları gibi durumları geliştirme yatkınlıkları daha fazladır (59).

Çevresel faktörler

Çevresel faktörlerinin FM'yi tetikleemesinin genetik bir temele bağlı olduğu düşünülmektedir. FM gelişiminden çoğunlukla sorumlu olan çevresel faktörler; fiziksel travma (özellikle gövdeye olan), bazı enfeksiyonlar (Hepatit C virüsü, parvovirus, Ebstein Barr virüs ve Lyme hastalığı vb.) ve emosyonel streştir. Kadın cinsiyet, kronik sıkıntı ve işsizlik tetikleyicidir. Çocukluk çağındaki fiziksel veya seksüel istismar da önemli stresörler olarak vurgulanmaktadır (60).

İmmunolojik faktörler

Son yıllarda immun sistemdeki bazı bozulmaların FM'ye neden olabileceği öne sürülmektedir. FM'li hastaların %55'inde semptomların, ateşli bir hastalık esnasında ya da hemen sonrasında geliştiği raporlanmıştır. Ayrıca FM'nin Cocksackie ve Parvovirus enfeksiyonları, Lyme hastalığı ve HIV enfeksiyonlarını takiben de gelişebileceğini gösteren veriler mevcuttur (54). Bu durum büyük ihtimalle enfeksiyonun direk etkisinden değil, immunolojik mekanizmaları tetiklemesi ile oluşmaktadır (61).

Caro ve ark, FM'li hastalarda yapılan deri biopsilerinde, dermoepidermal bileşkede %76 oranında IgG depolanması saptamışlardır (62). Bir başka çalışmada da FM'li hastalarda %14 antinükleer faktör, %18 Schirmer testi, %30 oranında da Raynaud fenomeni pozitifliği bulunmuştur (63).

Bunun yanı sıra kronik stresin primer afferent nosiseptörlerdeki uyarının değişimi ile endojen pro-inflamatuvar sitokin üretimini tetiklediği gösterilmiştir (64).

FM'li hastalarda natural killer hücre aktivasyonunun ve T hücre ekspresyonunu aktive eden belirteçlerin azalmış olduğu gözlenmiştir (65). Bu bulguların, natural killer ve T hücre aktivasyonu için yeterli derecede serotonine ihtiyaç duyulduğundan dolayı gözlendiği belirtilmiştir (66).

Periferik teoriler

1. Otonomik disfonksiyon: FM hastalarında otonom sinir sistemi anormallikleri bildirilmiştir (67). Bu bozukluklar, kan basıncında anormal düzeyde postüral değişiklikler, kalp hızında dalgalanmalar, soğuk intoleransı ve raynaud fenomeni benzeri semptomlar gibi FM ile ilişkili durumlardır (54). Sempatik blokaj ile FM'de istirahat sırasındaki ağrı ve hassas nokta sayısında azalma bildirilmiştir (68).

Ayrıca FM'de son dönemde yapılan sempatik sinir sistemi fonksiyonu çalışmalarında deri mikrosirkülasyonunda saptanan değişiklikler, periferik sempatik aktivitede adrenerjik hipofonksiyonu düşündürmektedir (69). Bu bulgular ağrı ve strese karşı düşük adrenal aktivite arasındaki zıt bağlantıyı gösteren çalışmalarla benzerdir (53).

Fibromiyaljili hastalarda sempatik aktivite düzensizliğini gösteren bir diğer veri de egzersiz sonrası norepinefrin düzeylerinin kontrollerden düşük bulunmasıdır (47).

2. Kas ve kas işlevlerinde bozukluk: Fibromiyaljideki en önemli semptomun ağrı olması araştırmacıların dikkatini öncelikle kaslardaki patolojilere çekmiştir. Bengtsson ve ark.(70) FM hastalarının trapezius kasındaki hassas bölgede Adenozin trifosfat (ATP) ve fosfokreatin düzeyinde anlamlı azalma ile birlikte kırmızı fibrillerde yırtılmalar olduğunu bulmuşlardır. Bu durum sürekli bir mikrotravmaya bağlı olan sekeli yansıtır olabilir. Başka bir çalışmada özellikle tip 2 liflerde atrofi, tip 1 liflerde eklem içi manzarası, kırmızı lifler, yağ birikimi, glikojen birikimi, milimetrede azalmış kapiller sayısı ve subsarkolemmal mitokondrial birikim olarak tespit edilmiştir (71). Bennett ve ark. (72) egzersiz esnasında fibromiyalji hastalarının kaslarında kontrol grubuna kıyasla daha düşük kan akımının olduğunu saptamışlardır.

FM ile ilgili bazı çalışmalarda ayrıca kontraksiyonlar arasında gevşeme zorluğu olduğu da saptanmıştır (48). Bir başka çalışmada ise Elert ve arkadaşları, yüzeysel elektromyografi (EMG)'de kontraksiyonlar arasında kontrollerden daha yüksek elektromiyografik kas gerilimi saptamışlardır (73).

3. Nosisepsiyon anomalileri: Deri ve kaslardaki nosiseptör sistemler henüz bilinmeyen mekanizmalarla FM semptomlarının oluşumu için değişikliklere zemin hazırlar. Bu

değişiklikler kas veya diğer yumuşak doku travmalarından sonra pronosiseptif maddelerin salınmasına bağlı olabilir. Bu ağrı mediatörleri asit duyarlı iyon kanalı reseptörler ve ATP bağımlı reseptörler (purino reseptörler) gibi önemli nosiseptör sistemleri duyarlılaştırabilir. Bundan sonra ise doku inflamasyon mediatörleri ve sinir büyüme faktörleri bu reseptörleri uyarabilir ve ağrı duyarlılığındaki bazı temel değişikliklere sebep olabilir (74).

Diğer taraftan santral ağrı mekanizmaları da artmış ağrı duyarlılığının sürdürülmesi için daima tonik nosiseptif girdilere gereksinim duyarlar. Yapılan kas enjeksiyonları ile periferik nosiseptif inputların azalmasına bağlı olarak FM ağrısının iyileşmesi periferik nosisepsiyon anomalileri ile ilgili bu teoriyi desteklemektedir (75).

Santral Teoriler

1. Uyku bozukluğu: Fibromiyaljili hastaların EEG'lerinde (elektroensefalografi) non-REM (non-rapid Eye Movements) uyku sırasında normalin dışında paternlerin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hastalarda non-REM evre 3 ve 4'te delta dalga uykusunda anormallik vardır. Normal elektroensefalografi (EEG)'de kaydedilen düşük frekanslı, yüksek amplitüdümlü delta dalgalarının yerini, uyanma sırasında ve hızlı göz hareketi (REM) sırasında görülen yüksek frekanslı düşük amplitüdümlü alfa dalgaları alır (76). Alfa dalgalarının yavaş-dalga uykuda bulunması rahatlatıcı olmayan uykuya sebep olmaktadır (77). Fakat bu EEG bulgularının FM'ye özel olmadığını, depresyon ve diğer kronik ağrı sendromlarında da olabileceğini bildiren çalışmalar fazladır (78). Sonrasında yapılan başka çalışmalarda uyku bozukluğu oluşturulan sağlıklı kişiler de aynı elektroensefalografi bulgusunu göstermişler ve bu kişilerde ağrıya karşı artmış hassasiyet olduğu belirlenmiştir (79). Ancak FM mi uyku bozukluğuna yoksa uyku bozukluğu mu FM'ye yol açmaktadır bu konu net değildir. Ağrı, uyku bozukluğunun hem sebebi hem de sonucu gibi gözükmemektedir (48). FM hastalarında uyanma sıklığı artışı saptanmış ve bu sorun apne veya hipopne ile bağlantılı bulunmuştur (80).

FM'de serotonin, endorfinler ve substans P'nin miktarında değişimler olduğu bilinmektedir ve bunlar ağrı ve uyku ile ilişkili maddelerdir. Serotoninin bir metaboliti olan melatonin de uyku ile ilişkili olup FM'li hastalarda uyku saatlerinde kontrollere göre %31 oranında daha az salgılandığı bildirilmiştir (48, 81).

Yapılan bir çalışmada Fibromyalji hastalarının %99'unda zayıf uyku kalitesi rapor edilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada ise FM olan hastaların gecelik ortalama uyku süresi 5 saat olarak bulunmuştur (82).

2. Merkezi sinir sistemi biyokimyasındaki değişiklikler: Fibromiyaljinin henüz ispatlanamamış santral sinir sistemi bozukluklarıyla ilişkili olduğu fikri, 1869'da Beard'ın nevrasteni tanımıyla başlamış, somatik yakınmaların daha fazla ama fizik bulguların nispeten az olduğu bir sendrom olarak tanımlanmıştır (47).

a. Katekolaminler: Norepinefrin SSS'de inen inhibitor yollarının anahtar nörotransmitterleridir. İnhibitör sistemdeki norepinefrin azalması buna bağlı olarak allodini ve hiperaljeziye neden olur (83). Simms ve ark. FM hastalarında BOS norepinefrin düzeyinin azaldığını tespit edip, bunun hastalık etyolojisinde rol oynayabileceği görüşünü ortaya koymuştur (84). Norepinefrin düzeyleri ile hassas nokta sayısı, ağrı şiddeti ve anksiyete puanları arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Yunus ve ark. ise FM'li hastalar ile kontrol grubu arasında serum ve idrar katekolamin düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edememişlerdir (85). Diğer birçok çalışmada da FM'li hastalarda katekolamin salınımı ve metabolizması ile ilgili değişken sonuçlar vardır (86).

b. Serotonin: Başta raphe çekirdeği olmak üzere beyin sapındaki nöronlarda üretilir. Bu nöronların korteks, limbik sistem ve talamusla bağlantıları mevcuttur, bu yolakların bazıları birçok ağrı yolu üzerinde de inhibitör olarak görev yapar. Ayrıca beyinde serotonin artışı spinal korda substans P salınımını azaltarak ağrı sinyaline karşı duyarlılığı azaltır.

FM' de nöropeptidlerin yerinin araştırılması sırasında, serotonin seviyeleri ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır (87). Serotonin, Non-REM uykusunun düzenleyicisidir, bununla birlikte ağrı oluşumunun ve depresyon, anksiyete bozukluklarının etyolojisinde de önemli role sahiptir (87). Bir çalışmada. FM'li hastalarda düşük serum serotonin düzeyleri ile beraber beyin omurilik sıvısında (BOS) serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asitin (5-HIAA) sağlıklı kontrollere oranla düşük olduğunu gösterilmiştir (87).

Ayrıca serotonin, derin uyku (non-REM) ile ilgili bir nöropeptiddir. Plazma serotonin ve BOS'da 5-hidroksi indol asetik asit düzeylerinin düşük olması hastaların uyku bozukluğuna katkıda bulunabilir (88).

Başka çalışmalar FM hastalarının serotonin taşıyıcı genlerde yakın zamanda keşfedilen polimorfizmi (sırası ile S ve L kısa ve uzun için) gösterip göstermediğini incelemişlerdir. Yapılan bir çalışmada FM hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla S/S genotipi görülme

yüzdesinin daha fazla olduğunu bulmuşlardır. S/S alt grubunda yüksek oranda psikolojik stres ve depresyon görülmüştür (56).

Yapılan bazı çalışmalarda FM' li hastalarda serotonin öncülü olan triptofan miktarının sağlıklı kontrollere göre daha az olduğu gösterilmiştir (89). Bu veri kullanılarak tedavide triptofan denenmiş ancak sadece uyku semptomlarında düzelme olmuştur, kas ağrıları ise artmıştır (61).

Serotonin, hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksının sirkadiyen ritmi üzerine de etkilidir. Bazı çalışmalar serotonin ve agonistlerinin HPA aksını stimüle ettiğini, HPA aksının aktivitesinin serotonin düzeyleri ve serotonin reseptörleri yoğunluğuyla paralellik gösterdiği bulunmuştur (90). Kas-iskelet sistemi ağrısı, psödodepresyon, barsakla ilişkili yakınmalar, anksiyete, uykusuzluk, hipotiroidizm ve hatta immün hücrelerin disfonksiyonunun serotonin eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (91). Tedavi çalışmalarında ise serotonerjik ilaçlar FM' de etkili bulunmuştur (92). Trisiklik antidepressanların uykuyu düzeltici ve analjezik etkilerinin de serotonin geri alımını bloke etmelerine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (93).

c. Substans P: FM sendromunda ağrı iletiminde rol oynayan substans P düzeyleri ile ilgili de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Artmış substans P düzeyleri üzüntü, gerginlik, konsantrasyon zorluğu, ağrı ile bağlantılıdır. FM'li hastalarda BOS'taki substans P düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (94). Spinal dorsal boynuzdan aşırı substans P salınımı, santral sensitizasyon gelişiminde ve ağrıya aşırı duyarlılık oluşturan spinal glial hücrelerin active olmasına neden olmaktadır (54). Bir başka çalışmada ise FM'li hastalarda BOS'ta substans P düzeyleri normal kontrollerden 3 kat daha yüksek bulunmuş, ancak muayenede BOS düzeyleri ile hassas noktaların bulunması arasındaki bağlantının düşük olduğu bulunmuştur (87).

d. Endorfinler: Endorfinler özellikle hipofiz ve hipotalamusta bulunur. MSS dışında ince barsak, plazma ve plasentada bulunur. Ağrıyı vücudun birçok bölgesinde modüle ederler. Endojen opioidler; opioid reseptörlerine bağlanarak ağrıyı giderir, analjezi oluştururlar (95). Bir çalışma FM'li hastaların BOS endorfin düzeylerinin sağlıklı kontrollerle aynı düzeyde olduğunu gösterirken (96), bir başka çalışmada ise FM hastalarında anti-nosiseptif olan Metionin-enkefalin düzeyi hastalarda artmış olarak bulunmuş ve ağrıya sekonder artış olabileceği sonucuna varılmıştır (97). Bir pozitron emisyon tomografi (PET) çalışması ise FM'li hastalarda kontrollere göre nukleus akkumbens, dorsal anterior singulat korteks (dACC) ve amigdalada azalmış mu reseptör yoğunluğu göstermiştir (98). Bu bölgelerin inen eksitatör

ağrı yolağının başlangıcı olan rostral ventral medulla (RVM) ile bağlantılarından dolayı eksitator yolak üzerine yeterince inhibisyon gelişmemesi ilk akla gelen teoridir.

e. Dopamin: Bazı hayvan modellerinde akut stres mezolimbik dopaminerjik nöronları aktive eder ve analjeziyi başlatır. Ancak stres uzun sürerse mezolimbik dopaminerjik çıktıları azaltır ve buna bağlı olarak da hiperalezik bir durum yaratır. FM'li kadınlar ile sağlıklı kontrollerin buspirona yanıtını araştıran bir çalışma FM'li grupta artmış prolaktin düzeyi bulmuştur. Araştırmacılar bu bulguyu FM hastalarında değişen dopamin hassasiyeti ile ilişkilendirmişlerdir (99).

f. Kalsitonin Gen İlişkili Peptit ve Sinir Büyüme Faktörü: FM hastalarının BOS incelemelerinde sinir büyüme faktörü (NGF) metabolitleri ile dynorphin A ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (54). Bu nöropeptidlerin ve substans P'nin düzeylerindeki artış doku hasarından sonra santral sinir sisteminde (SSS) hiperaleji ve alodini yaratacak şekilde gerçekleşen adaptasyonları arttırmaktadır. Alodini ile dokunma ya da hafif ısı gibi daha önceden zararsız stimuluslar ağrılı olarak algılanmaya başlar. Fiziksel travma bölgesinde sıklıkla uyarılmaya hassas olan yeni akson dallanmaları gelişir. Bir süre sonra nöronlar kümelenecek nöroma oluşturur. Buna bağlı olarak bu sinirlerde ve dorsal boynuz hücrelerinde uyarılabilirlik artar. SSS'ne giden tonik nosiseptif uyarı artar ve bu da uzun dönemde ağrı eşiğini düşürür. Santral sensitizasyon olarak isimlendirilen bu sürecin gelişmesine nöronların N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin eksitator aminoasitler (özellikle glutamat) vasıtasıyla aktivasyonu aracılık eder ve dinorfin, substans P, CGRP gibi nöropeptidler ise bunu kolaylaştırır.

3. Nöroendokrin Disfonksiyon

a. Hipotalamik-pitüiter-adrenal aks: Çeşitli çalışmalar FM patogenezinde bozulmuş hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın neden olduğu bazı endokrin bozuklukların rol alabileceğini desteklemektedir.

Bu konuda yapılan ilk çalışmalardan birinde, glukokortikoid salınımındaki diurnal ritimde bozulma, normal pik kortizol düzeyleri, artmış akşam kortizol düzeyleri ve 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeyinde azalma gösterilmiştir. Özellikle iki yıl ve daha fazla süre hastalıkla beraber yaşayanlarda bu bozulma daha belirgin olarak bulunmuştur (100). Stresörle

karşı karşıya kalındığında kortizol düzeylerinin düşük kalması ağrı modülasyonunda bozulmalara yol açabilir (54).

Depresyonda uygulanabilen deksametazon supresyon testi (DST) aynı zamanda bu iki durumun biyolojik ortak yönlerini anlayabilmek açısından fibromiyalji çalışmaları için de ilgi çekici bir konudur. Bir çalışmada fibromiyalji hastalarına DST uygulandığında hastaların %4 ünde supresyon olmadığı tespit edilmiştir ve bu oranın ayaktan izlenen hafif ve orta derecede depresyonu olan hastalarda elde edilen verilerle benzer olduğu bildirilmiştir (103). Bir başka çalışmada ise bu bulguların aksine FM hastalarının 24 saatlik üriner serbest kortizol seviyelerinin, adrenokortikotropin salgılatıcı hormon (ACTH) ve diurnal kortizol paternlerinin normal olduğu gösterilmiştir (102).

FM hastalarında semptomlar ve serum kortizol düzeyleri arasındaki olası ilişkileri araştıran birçok çalışma mevcuttur.

Yorgunluğu ve uyku bozukluğu olan, aynı zamanda depresyon skoru yüksek olan hastalarda kortizol düzeylerinin kontrollerden daha düşük olduğu gözlenmiştir. Buradan düşük kortizol düzeylerinin depresyon gelişimine katkıda bulunabileceği sonucu çıkarılabilir (103).

Hudson ve arkadaşları fibromiyaljiye eşlik eden medikal ve psikiyatrik durumlar ile ilgili bir çalışma yapmış, kronik yorgunluk sendromu (CSF), migren ve irritabl barsak sendromu (IBS) gibi tıbbi durumları, psikiyatrik olarak ise depresyon ve panik atak sıklığını FM'li hastalarda daha sık bulmuşlardır. Bu komorbiditeye dayanarak ise bu durumlar arasında ortak bir fizyoloji olabileceğini fikrini ortaya atmışlardır. Sonrasında yapılan birçok çalışma da stresle ilişkili ağrı ve yorgunluk arasında ilişki bularak bu verileri destekleyen kanıtlar sunmuştur. Ayrıca cinsel ve fiziksel kötüye kullanım gibi travmatik olayların da stresle ilişkili ağrı ve yorgunluk ile ilişkili olduğu konusunda veriler vardır. Bu hastaların birçoğunun ortak yönü ise HPA aksında azalmış yanıtı sahip olmalarıdır (104).

b. Hipotalamik-Pitüiter-Tiroid Aks: FM'li hastalarda yapılan bir çalışmada tiroid salgılatıcı hormona (TRH) cevap olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) sekresyonunda zayıf pitüiter cevap saptanmıştır (46). Hayvanlarda ise serotonerjik aksonlarda tirotiropin serbestleştirici hormon saptanmıştır fakat bunun klinik bulgular ile ne şekilde ilişkili olduğu konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (87).

c. Hipotalamik-Pitüiter-Gonadal Aks: FM görülme yaşının özellikle menapoz dönemine denk gelmesi etyopatogeneizde gonadal steroidlerin de suçlanmasına neden olmuştur (47). Ayrıca serotonin ve substans P'nin beyinde östrojen tarafından module edildiğini gösteren bir

çalışma da mevcuttur (105). Bununla birlikte, yapılan bazı deneysel çalışmalarda da iskelet kası hücrelerinde östrojen reseptörlerinin varlığı saptanmıştır (106). Tüm bunlara dayanarak FM'li hastalarda bazı gonadal hormon çalışmaları yapılmış fakat uyku bozukluğu ve düşük depresyon skoru olan FM'li hastalarda kontrollere göre luteinize hormon (LH) seviyeleri yüksek bulunurken, Folikül stimüle edici hormon (FSH), LH, östradiol, prolaktin ve progesteron seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (107).

d. Paratiroid Hormon, Kalsitonin, Kalsiyum ve D Vitamini: FM'li hastalarda Ca ve Parathormon düzeyi açısından yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Bir çalışmada total ve serbest kalsiyum (Ca) ve kalsitonin seviyeleri düşük, paratiroid hormon seviyeleri ise normal sınırlarda bulunurken (108); başka bir çalışmada ise FM'li hastalar ve kontrol grubu arasında Ca düzeyi açısından bir fark bulunamazken FM'li hasta grubunda düşük parathormon seviyesi bildirilmiştir (109).

Akkuş ve ark. ise yukarıdaki iki çalışmanın aksine FM'li hastalarda serum parathormon düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada FM'li hastalarda D vitamini düzeyleri ise düşük bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (110).

e. Büyüme Hormonu (GH) ve İnsülin Benzeri büyüme Faktörü-1 (IGF-1): IGF'nin kas dokusu için anabolizan etkisi olduğu düşünülmektedir. Growth hormon-IGF-1 aksındaki değişikliklerin de FMS'nin etyolojisinde rol oynayabileceğine dair görüşler de bulunmaktadır (111). Akut stres durumunda GH ve IGF-1 artışı görülmesine rağmen, stres sistemlerinin uzamış aktivasyonu, hedef dokulardaki etkilerinde azalmaya yol açar, büyüme hormonu ve IGF-1 salınımı baskılanır (112). Bir çalışmada FM'li hastalar GH enjeksiyonuna, plasebo ile karşılaştırıldığında fonksiyonel kapasite ve hassas nokta skorunda belirgin iyileşme şeklinde yanıt vermişlerdir (113). Bu da kronik streste GH-IGF-1 aksındaki değişiklikleri destekler niteliktedir.

4. Santral Sinir Sistemi Aktivitesinde Değişiklikler: FM hastaları, MSS'de ağrı transmisyonundaki ve algılanmasındaki bozukluk nedeni ile ağrıya diğer kişilerden daha yatkındırlar. Kronik ağrı santral sensitizasyon, ağrının inhibitör yollarının işlevsizliği, nörotransmitterlerdeki değişimler ve ağrı ile alakalı beyin yapılarındaki fonksiyonel değişiklikler gibi karşılıklı etkileşen birçok mekanizmanın sonucu olabilir

Fibromiyalji sendromlu hastaların ağrısı artmış olarak algılamasından ağrı ile ilgili beyin alanlarındaki fonksiyonel değişiklikler de sorumlu tutulmuştur (114). Özellikle talamus ve kaudat nükleus bu konuda en çok üzerinde durulan beyin bölgeleridir. Talamus, ağrı algılanmasında ve bütünleştirilmesinde önemli bir role sahip olduğu gibi ayrıca HPA aksı regülasyonunda da önemli yer tutar. Kaudat nükleusun ağrı düzenlenmesindeki rolü hakkında fazla veri yoktur; ancak yapılan bir çalışmada metastatik kanser ağrısı olan hastalarda kaudat nükleusa elektrik stimülasyonu yapılmış ve sonrasında 30 dakika ile 18 saat arasında değişen sürelerde analjezik etki olduğu gözlemlenmiştir (115).

Fonksiyonel MRI çalışmasında FM hastalarında ağrılı uyaran olmaksızın bile ağrıya ilgili beyin bölgelerinde artmış aktivasyon bulunmuştur. Bu da FM hastalarının ağrıya yatkınlığı konusunda fikir vermektedir (116). Bir Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışması ise FM'li hastalarda ağrılı uyaran olmayan durumlarda bile bazal talamus metabolik aktivitesinde azalma olduğunu saptamıştır; bu da ağrı işleme süreçlerinde intrinsik anormallik olduğu konusunda fikir vermektedir (117).

Başka bir çalışmada ise “Single Photon Emission Computed Tomography” ile istirahat durumundaki bölgesel serebral kan akımı ölçülmüştür. FM'li hastalarda kontrollere göre talamus ve kaudat nükleustaki kan akımı düşük bulunmuş ve bu bulgu da FM'li hastalardaki düşük ağrı eşiği ile ilişkilendirilmiştir (118).

Gür ve ark'nın yapmış oldukları SPECT çalışmasında ise 19 FM'li hasta ve 20 sağlıklı kontrol değerlendirilmiştir. FM'li hastalarda kontrol grubuna göre kaudat nükleusta artmış kan akımı bulunurken, sağ superior parietal bölge, pons ve gyrus rectaliste ise azalmış kan akımı bulunmuştur. Ayrıca Hamilton Depresyon Ölçeği skoru 16'dan fazla olanlarda, altında olanlara göre pons kan akımı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bir diğer veri ise sağ superior parietal kan akımı ile sabah tutukluğu ve uyku bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki olduğu yönündedir. Sağ superior parietalde kan akımı azalırken uyku bozukluğunun arttığı gözlemlenmiştir (114).

5. Santral Sensitizasyon: Fibromiyalji etyopatogenezinde en çok kabul gören hipotezdir. FM'li hastalarda ağrıya karşı duyarlılığın artması son zamanlarda SSS deki değişikliklere ve santral sensitizasyona bağlanmaktadır. FM'li hastalarda normal şartlarda ağrı hissi vermeyecek uyaranların ağrı oluşturduğu, düşük şiddette ağrı yaratması gereken uyaranların ise olduğundan daha fazla ağrı hissi yarattığı gösterilmiştir (119).

Periferik sinir hasarı sonrası, doku hasarı olan bölgede meydana gelen vazodilatasyon, plazma proteinlerinin damar dışına çıkmasına sebep olur. Hasarlı bölgeye serotonin, bradikinin, histamin gibi kimyasal mediatörler salgılanır. Ayrıca sinir hasarından sonra oluşan demyelinizasyonla sinir lifi boyunca ektopik uyarılar meydana gelir. Kontrolsüzce oluşan yeni nöron filizlenmeleri ise nöroma oluşturarak ektopik deşarjlara neden olabilir. Kimyasal mediatörler ise bu deşarjların uzamasına neden olur. Uyarılar spinal kord arka boynuza özellikle A-delta ve C lifleri ile taşınır. Bütün bunların sonucunda arka boynuza yoğun ve tonik nosiseptif uyarı girişi olur. Primer afferent stimülasyon sonucu presinaptik olarak substans P, glutamat ve CGRP salgılanması başlar. Postsinaptik membranda glutamat AMPA ve NMDA reseptörlerine, SP ise nörokinin reseptörlerine bağlanır. Bundan sonra ise ikincil haberciler aktive olur ve bir dizi hücre içi olay gerçekleşir. Tekrarlayan uyarılarla beraber spinal kord arka boynuzdaki moleküler değişiklikler otomatizma kazanır ve sonrasında nöroplastik değişikliklere neden olurlar. Postsinaptik membran kalınlığındaki değişiklikler, presinaptik ve postsinaptik reseptör sayılarındaki değişimler, nöroplastik değişiklikler arasında sayılabilir. Bu değişikliklerde görev alan en önemli reseptörün NMDA (N-metil-D-aspartik asid) reseptörü olduğu düşünülmektedir. Bu reseptörler normalde aktif değildirler ve başlangıçtaki akut uyarana yanıt vermezler. Ancak tekrarlayan nöron depolarizasyonları sonrasında reseptörler aktifleşirler.

Tonik nosiseptif uyarı devam ettikçe moleküler ve nöroplastik değişikliklerin de yardımıyla arka boynuz nöronları tarafından yayılan impulsların amplitudu gelen her uyarıyla artış gösterir. Amplitüdün giderek yükseldiği bu olaya “wind-up” fenomeni denir. İmpuls kesilse bile arka boynuz nöronları ağrı transmisyonuna devam ederek bunları üst beyin bölgelerine gönderirler (120). Spinal kord arka boynuzdaki nöroplastik değişiklikler ve wind up fenomeni nedeni ile tekrarlayan uyarılara maruz kalan üst beyin bölgeleri de kendilerini buna adapte ederler ve nöroplastik ve metabolik değişiklikler gösterirler. Bir süre sonra spinal kord ve üst beyin bölgelerinde ağrıya verilen fizyolojik tepki kolaylaşacağı için FM hastaları zaman içinde uyarının şiddetinin üstünde bir ağrı hissedebilir (hiperaljezi) ya da ağrı yaratmaması gereken bir uyarı ile ağrı hissedebilirler (allodini).

Tıbbi literatürde klasik olarak sinir sistemindeki destek hücreleri olarak lanse edilen ve metabolik olarak inaktif yapıda olduğu düşünülen glial hücrelerinin ağrı sinyalinin modülasyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Glia hücreleri ve astrositler travma, irritasyon ve inflamasyon gibi ağrıya sebep olan uyarılar ve ağrı ile ilişkili nörotransmitterler ile aktif hale gelir. Ağrılı uyarı ile aktifleştiklerinde nitrik oksit, prostaglandinler, lökotrienler,

sinir büyüme faktörleri, glutamat gibi uyarıcı amino asitler ve reaktif oksijen türlerini içeren bir dizi nöroaktif molekül salgırlarlar. Spinal kordda ise aktive olmuş glia hücresi substans P, glutamat ve CGRP'nin primer afferent nöronlardan salınımını artırır ve ağrının nörotransmisyonuna katkıda bulunur. Buna ek olarak mikroglia ve astrositler interlökin-1, interlökin-6 ve Tümör nekroz faktör (TNF)-alfa gibi proinflamatuar sitokinleri salgılatarak patogeneze katkıda bulunurlar (99).

6. Psikiyatrik Faktörler: Uzun yıllardır, FM ile psikojenik ağrılar, eksen 2 psikiyatrik tanılar ve kişilik bozuklukları arasında sıkı ilişki olduğuna inanılmıştır (121). Psikiyatrik tanılar ile FM ilişkisini gösteren birçok çalışma vardır. FM'li hastalarda, major affektif hastalıkların ailesel sıklığı genellikle daha yüksektir. Bundan dolayı FM'nin major affektif hastalığın bir türü olabileceği ya da bu psikiyatrik hastalığın yatkın bireylerde FM gelişmesine zemin hazırladığı ileri sürülmüştür. Bazı görüşlere göre ise FM, irritabl kolon, migren, panik bozukluk, major affektif bozukluk farklı klinik durumlar gibi görünmesine rağmen aslında aynı fizyopatolojiyi paylaşmaktadır (122). Kronik ağrının sık görülen bir parçası olarak bilinen gerilim tipi baş ağrısı ile ilgili yapılmış bir çalışmada, psikiyatrik tanılarının yüzdeleri ağrı bozukluğu %30,4, major depresif bozukluk %28,9, somatizasyon bozukluğu %13,5, yaygın anksiyete bozukluğu %9,5, Distimik Bozukluk %4,7 olarak hesaplanmıştır (123). Görüldüğü gibi kronik ağrılı durumlarda Depresif Bozukluklar başta olmak üzere anksiyete bozuklukları, somatoform Bozukluklar, yaygın anksiyete bozukluğu; hatta travma sonrası stres bozukluğu ve kişilik bozuklukları sıklıkla eştanı olarak karşımıza çıkmaktadır.

FM'li hastaların %20'sinde major depresyon saptanırken %50'sinde ise en azından depresyon öyküsü saptanmıştır. FM semptomlarında antidepresanların etkili olması aradaki ilişkiyi göstermek açısından dikkat çekicidir. Ancak FM 'de depresyona nazaran daha düşük dozlar kullanılmaktadır ve tedaviye yanıt çok daha kısa sürede olduğundan bu konu tartışmalıdır (47). Depresyon ve ağrı arasındaki olası ilişki genellikle ortak yollar ve nörotransmitterler ile açıklanmaya çalışılmıştır (99). FM ve depresyon arasındaki nörotransmitter ilişkilerini incelerken serotonin ve noradrenalin üzerinde daha fazla durmak gerekir. Çünkü bu nörotransmitterler inhibitör ağrı yollarında görev alan ana maddelerdir (124). Birçok veri halen hipotez düzeyinde olmasına rağmen en iyi bilinen durum ağrının depresyonu, depresyonun da ağrıyı arttırdığı gerçeğidir (125).

Bir çalışmada FM'li hastaların %50' sinden fazlasında posttravmatik stres bozukluğu (PTSB) saptanmıştır (126). Ancak hangi durumun diğerinden önce ya da sonra geliştiği net değildir (127).

FM'li hastalarda yaşam boyunca tecrübe edilen psikiyatrik bozukluklar ve psikolojik stres oldukça fazladır. Bu hastalarda ağrı algılama düzeyindeki artış ve FM'nin diğer semptomları elbette sadece psikiyatrik hastalıkla ilişkili değildir. Fakat psikiyatrik hastalıklar ve psikolojik stres ağrı algılanmasındaki bu artıştan ötürü FM'li hastaları tedavi için doktora başvurmaya motive etmek açısından önem taşır. Destekleyici olarak, Yunus ve arkadaşları tarafından bir çalışmada FM'nin psikolojik faktörlerden bağımsız olduğu, fakat psikolojik faktörlerin ağrı şiddetini arttırdığı gösterilmiştir (128).

Psikiyatrik hastalıklarda sıklıkla tariflenen 'somatize etmeye yatkın kişilik' tanımına benzer özellikler içeren 'ağrıya eğilimli kişilik' de FM hastaları için tanımlanmıştır. Buna göre bireyin kendine yönelik beklentisinin yüksek olması, bu nedenle de iş odaklı yaşamak, mükemmeliyetçilik, gevşeyememe, anhedoni, uyku bozuklukları, reddedilmeye karşı duyarlılık, insanları kıramama, umutsuzluk, duygulanımsal ve kişiler arası çatışmaları inkar etme, bunun yerine bedensel şikayetler geliştirme, öfke ve düşmanlık dürtüleriyle başa çıkamama, ağrıya eğilimli kişilik özellikleri olarak belirtilmektedir (129).

Toplum tabanlı bir çalışmada, FM gelişmeden önce birtakım psikiyatrik özelliklerin gelişmeye başladığı öne sürülmüştür. Hastalar başlangıçta bir ağrı anketi doldurmuşlar; 12 aylık takip sonrasında ise yeniden ağrı durumları ile alakalı 19 bildirimde bulunmuşlardır. Çalışmanın başlangıcında testleri somatizasyon eğilimi sergileyen ancak ağrısı olmayanlar, takip eden 12 ayda istatistiksel olarak anlamlı biçimde kronik yaygın ağrı geliştirmişlerdir (130).

Bazı çalışmalarda çocukluk döneminde seksüel ve fiziksel şiddete maruz kalan bireylerin kalmayanlara göre daha çok kronik ağrı semptomu gösterdiği bildirilmiştir (89). Çeşitli çalışmalarda ise FM bulguları gösteren bireyler sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, çocukluk döneminde aşırı travmatik strese maruz kalma yüzdelerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (131,132).

2.1.6. Tedavi

FM'nin prognozu kötü ve tedavisi zordur. FM'yi tedavi etmek için öncelikle hastalığın kapsamlı ve multidisipliner olarak ele alınması lazımdır (133). Hastalık odaklı olmak yerine hasta odaklı olmak tedaviyi kolaylaştırır. Semptomların karışabileceği bir başka hastalığı ekarte etmek için tam bir fizik muayene gereklidir. FM'de tedavinin en önemli amacı hastanın ağrı, gerginlik, yorgunluk, uykusuzluk ve ruhsal bozukluk gibi semptomlarını hafifletmek, hatta mümkünse ortadan kaldırmaktır. Tedavi farmakolojik ve non-farmakolojik olarak ikiye ayrılabilir.

a. Farmakolojik Tedavi: Antidepresanlar, NSAİİ, antiepileptikler, sedatif-hipnotikler, kas gevşeticiler, opiatlar ve diğer bileşiklerdir (134).

1. Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar (TCA), serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), dual geri alım inhibitörleri (SNRI), noradrenalin geri alım inhibitörleri gibi antidepresanlar tedavide sıklıkla tercih edilmektedir (134).

Trisiklik antidepresan (TCA) ajanlar FM tedavisinde en sık kullanılan ajanlardan biridir. En yaygın olarak da amitriptilin kullanılır. FM'deki etkilerini serotonin ve norepinefrin gibi biyoaminlerin geri alımını inhibe ederek, endojen opioid artışı sağlayarak ve depresyonu düzelterek gösterirler. Nöroplastisitede değişiklikler yaparak, aynı zamanda histamin, asetilkolin ,glutamat gibi nörotransmitterleri etkileyerek, bununla beraber iyon kanallarını bloke ederek analjezik etki gösterirler (135). Bu tip antidepresanların kısa süreli kullanımı gerilim tipi baş ağrıları, migren, kardiyak olmayan göğüs ağrısı, huzursuz barsak sendromu (İBS) ve uykusuzluk gibi semptomlara etkilidir (136).

Serotonerjik ve noradrenerjik nöronlar, beyinde ve spinal korda inen yollar boyunca, inhibitor ağrı sistemlerinde görev alırlar. Bu yollardaki fonksiyon bozukluğu, spinal ve supraspinal ağrı iletim yollarında santral sensitizasyon ve hipereksitabiliteye yol açar (137). Bu da zaman içinde hiperaljezi ve allodiniye katkıda bulunur. FM'deki kronik ağrının oluşumu büyük ihtimalle bu şekilde gerçekleşmektedir. TCA'lar serotonin ve noradrenalin geri alımını, dorsal spinal kord sinapslarında inhibe eder (138). Yapılan metaanalizlerde TCA'ların etkisinin araştırıldığı çalışmaların süreleri genellikle 6-12 haftadır. Bir çalışmada amitriptilin,

siklobenzaprin ve plasebo hastalara 6 ay boyunca uygulanmış, ancak 6-12. Haftalardaki iyileşmenin 26. haftada ortadan kalktığı gözlenmiştir (139).

FM sendromunda en sık kullanılan trisiklik antidepresan ilaç amitriptilindir. Bu molekül için başlangıç dozu 10 mg/gün'dür ve bu doz gece alınmalıdır. Reçete edilirken kardiyak aritmi öyküsü olan hastalara dikkat edilmelidir. Çünkü TCA'lar mevcut aritmiyi daha da arttırabilir (138). Fibromiyaljide TCA'lardan klomipramin ve maprotilin de alternatif tedavi olarak tercih edilebilir (140). Ayrıca TCA'ların fibromiyalji sendromuna sıklıkla eşlik eden İBS, kronik bel ve sırt ağrısı ve temporomandibular eklem bozukluklarında da etkili olduğunu belirten veriler mevcuttur (141,142). Siklobenzaprin, bir TCA olmasının yanında aynı zamanda santral bir kas gevşeticidir. Bu molekülün 10 mg/gün ve 30 mg/gün kullanımı arasında etki bakımından bir fark bulunamamış, doz artımı ile beraber yan etkilerin arttığı gözlemlenmiştir (143).

SSRI'ların depresyonu olmayan hastalarda analjezik etkinliklerine ilişkin çalışma verileri çelişkilidir. Bu ilaç grubu bazı çalışmalarda TCA'lardan daha düşük etkili bulunmuştur. Ancak yapılan bir çalışmada FM'de fluoksetin, amitriptilin ve plasebonun analjezik etkileri karşılaştırılmış ve hem amitriptilin hem de fluoksetinin ayrı ayrı olarak FM'li hastalarda semptomları azaltmada etkin olduğunu ve beraber kullanıldığında ise ayrı ayrı verilmesine oranla daha etkili olduklarını göstermiştir (136). Ayrıca sitalopram, paroksetin, sertralinin de analjezi sağladıklarına yönelik EULAR (European League Against Rheumatism) kanıtları kuvvetlidir (144) fakat çelişkiler de mevcuttur. Fluoksetinin 10-80 mg/gün kullanımının ağrı, işlevsellik artışı ve hassas nokta sayısında plaseboya göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (145). Bir çalışmada ise sitalopramın 8 haftalık kullanımında plaseboya göre bir üstünlüğü bulunamamıştır (146).

Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) de FM tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Etki mekanizması olarak TCA'lar ile büyük benzerlik gösterirler. Günümüzde, FM tedavisinde Amerikan Food and Drug Administration (FDA) tarafından onay verilmiş olan SNRI'lar duloksetin ve milnasiprandır. SNRI'lar serotonin ve norepinefrinin geri alımını inhibe ederek dikkat, bilişsel fonksiyon, anksiyete ve ağrı inhibisyonu üzerinde etki gösterirler. Duloksetin 2008'de, milnasipran ise 2009 yılında FDA onayı almışlardır ve kimi kılavuzlarda birinci seçenek ilaç olarak önerilmektedirler (147). Duloksetinin ağrı üzerindeki etkinliği duygudurum üzerindeki etkinliğinden bağımsızdır. Etki mekanizması bakımından venlafaksine benzer fakat daha potent bir moleküldür, ayrıca yine venlafaksinden farklı olarak etkisi duygudurum etkinliğinden bağımsızdır. Bir çalışmada 207 FM hastasına 60 mg, günde

iki kez, 12 hafta boyunca duloksetin verilmiştir. Duloksetin ile tedavi edilen hastalar plasebo grubu ile karşılaştırıldığında hassas nokta sayısında ve subjektif ağrı şiddetinde anlamlı azalmalar bildirilmiştir. Özellikle kadın hastalarda duloksetinin analjezik etkisi daha fazla bulunmuştur (148).

İkinci bir çalışmada ise FM tanısı almış 354 kadın hastaya 60 mg/gün duloksetin verilmiştir. 12 haftalık duloksetin tedavisi FM'si olan kadın hastalarda, duygudurum üzerindeki etkisinden bağımsız olarak güvenli ve etkin bulunmuştur (149).

Milnasipran ile yapılan çalışmada ise 125 FM'li hastaya 100 mg/gün olarak tek veya iki bölünmüş doz halinde uygulama sonrasında hastaların %75'inde ağrı azalırken, bir başka çalışmada ise 20 hastaya 12 hafta boyunca 30-100 mg/gün dozlarda (ortalama 57,7 mg/gün) milnasipran uygulanmış ve depresyonu olmayan hastalarda da ağrı şiddetinde belirgin azalma gösterilmiştir (150). Milnasipran için tavsiye edilen doz aralığı 100-200 mg/gün'dür ve uygulamaya 12,5 mg/gün ile başlanıp bir hafta sonunda 100 mg/gün'e çıkarılması önerilmektedir (151).

FDA onayı olmamasına rağmen venlafaksin de FM tedavisinde etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada venlafaksin (Max.375 mg) hastaların %55'inde ağrı yoğunluğunda %50'den fazla rahatlama sağladığı bulunurken bunun özellikle komorbid depresyon ya da anksiyete bozukluğu olanlarda gerçekleştiği gösterilmiştir (152). Başka bir çalışmada ise venlafaksin (75 mg) ağrı semptomları üzerine yine etkili bulunurken depresyon ve anksiyete skorları da gerilemiş ancak ağrı skorlarındaki azalma ile depresyon ya da anksiyete skorları arasındaki azalma arasında bir korelasyon bulunmamıştır (153).

2. Antikonvulzanlar

Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ikinci jenerasyon bir antikonvülsan ilaç olan pregabalin voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının alfa 2 delta alt ünitesine bağlanarak depolarizasyon sırasında Ca²⁺ girişini azaltan ve glutamat, noradrenalin ve P maddesi salınımını engelleyen bir moleküldür. 2007 yılında FM tedavisinde FDA onayı almıştır ve bu onayı alan ilk ilaçtır (154). 300-450-600 mg/gün olarak kullanıldığında uyku, ağrı ve işlevsellikte artış açısından plaseboya göre üstündür (155). 663 FM hastasında yapılan bir çalışma pregabalinin uzun dönem etkilerini (32 hafta) doğrulamıştır. Pregabalini fibromiyaljili hastalar için ilk basamak farmakolojik tedavi seçeneği olarak öneren EULAR 2006

talimatnamesi tarafından onaylanan bu çalışmanın verileri FM tedavisinde pregabalin kullanılmasına destek sağlar (156).

FM'de kullanılan bir başka antikonvulzan ise gabapentindir. Gabapentinin yüksek-afiniteli bir bağlanma bölgesi olan voltaj-kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha 2-\delta$ alt biriminin bulunması antinosiseptif etkisinde voltaj-kapılı kalsiyum kanallarının rolünü desteklemiştir. Bazı çalışmalar, gabapentinin anksiyolitik etkileri olduğunu da öne sürmektedir (157).

Gabapentin, sensitizasyon sonrası oluşan persistan ağrı üzerinde analjezik ve anti-allodinik etkiler gösterir, fakat akut ve geçici ağrı etkisi sınırlıdır. Yapılan bir çalışma, gabapentinin hasardan kaynaklanan orta seviyeli ağrıyı hafifletmediğini, fakat inflamatuvar yanıtlar veya sinir hasarı nedeniyle oluşan yüksek duyarlılığı (allodini ve hiperaljezi) azaltmada etkili olduğunu göstermiştir (158). Başka bir çalışmada ise FM tanılı 75 hastada 12 hafta süre ile gabapentin (1200- 2400 mg/gün) kullanılmıştır ve ağrı şiddeti skorunda anlamlı iyileşme bulunmuştur (159).

3. Basit analjezikler, kortikosteroidler ve opioidler

Yapılan çalışmalarda FM'de tek başına etkinlikleri konusunda çelişkili sonuçlar mevcutken genellikle tek başına etkili bulunamamışlardır. Yapılan bir çalışmada, bir opioid olan tramadol 400 mg/gün'e çıkarılmış ancak yeterli etkisi gösterilememiş, 650 mg asetaminofen ve 75 mg tramadol kombinasyonu kullanılarak yapılan 12 haftalık bir çalışmada ise FM'li hastaların %35'inde ağrıda anlamlı azalma gösterilmiştir (151). Bir diğer çalışmada FM tanılı 100 hastaya altı hafta süreyle Tramadol 50-400 mg /gün verilmiştir. %69 hastada anlamlı iyileşme bulunmuştur (160). Bir başka çalışma ise 315 FM'li hastada 37,5 mg tramadol ve 325 mg asetaminofen kombinasyonu verilerek yapılmıştır. Fiziksel işlevlerde artış tespit edilmiş ve tek başına kullanımlarına göre daha etkin bulunmuştur(161). Kortikosteroidler kullanılarak yapılan çalışmalarda ise 20 mg prednizolon uygulaması plaseboya göre anlamlı sonuç vermemiştir (48).

4. Miyorelaksanlar

Santral bir kas gevşetici olan siklobenzaprin ile yapılan çalışmalarda, ilaç önce 10 mg'lık gece dozuyla başlanmış, daha sonra doz artırılarak 30 mg'a çıkarılmış ve FM'de ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk ve sabah tutukluğunun gibi semptomların hafifletilmesinde önemli derecede etkili bulunmuştur (162).

Tizanidin ise FM tedavisinde denenen santral etkili alfa 2 adrenerjik agonisti olan bir kas gevşeticidir. Bir çalışmada 4-24 mg/gün dozunda verilen tizanidinin ağrı, yaşam kalitesi ve uykuyu içeren çeşitli durumlarda etkisi gösterilmiştir. Bu tedaviden sonra FM hastalarının beyin omurilik sıvılarında substans P düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Karaciğer enzimlerini yükseltebileceğinden başlangıçta aylık daha sonra üç aylık ALT ve AST takibi önerilmektedir (163).

5. Duyarlı nokta enjeksiyonu

FM tedavisinde tartışmalı bir yöntem de duyarlı nokta enjeksiyonudur. Bu yöntemde duyarlı bölgeye lokal anestezi metilprednizolon kombinasyonu uygulanmaktadır ve başlangıçtaki etkisi dramatiktir. Bu dönemde hasta egzersiz programını herhangi bir sorun yaşamadan devam ettirebilir. Ayrıca ağrı ve tutukluğun giderilmesi hastanın hekime olan güvenini artırır. Ancak bu etki 1-2 hafta kadar kısa sürer. Bu yöntemde her bir duyarlı noktaya 0,5-1 ml prokain/metilprednizolon karışımı enjekte edilir ancak steroid total dozu 40-60 mg'ı geçmemelidir. Anestezi etki elde etmek için lokal anestezi ve steroidin beraber kullanımını tekli kullanımla karşılaştıran kontrollü çalışma olmamasına rağmen klinik gözlem olarak steroid eklenmesinin daha etkili bir tedavi sağladığı düşünülmektedir. Bu tedavide enjeksiyonlar 2-3 aydan önce tekrarlanmamalıdır (164).

6. Sempatik Blokaj

FM hastalarında bupivakainle stellat gangliyonun bölgesel sempatetik blokajının tetik noktalar ve etkilenen alanda istirahat sırasında oluşan ağrıyı azalttığı gösterilmiştir. Guanetidinle intravenöz (IV) bölgesel sempatetik blokaj da tetik noktaları azaltmıştır. Teorik olarak doğru olsa da klinik pratikte bu tarz girişimler pek tercih edilmemektedir (48).

7. Diğer tedaviler

Tedavide nadiren kullanılan bir diğer ajan ise MAO inhibitörleri (MAO-I) grubu antidepressanlardır. Bu ilaçlar beyinde serotonin (5-HT) yıkımını inhibe ederek etki gösterirler. Moklobemid 2. kuşak bir MAO-I dir. Bir çalışmada FM hastalarında moklobemid ile amitriptilin karşılaştırılmış, moklobemidin analjezik etkinliği anlamlı derecede üstün bulunmuş fakat uyku ve yorgunluk üzerine etkisi saptanmamıştır (165).

Nonbenzodiazepin hipnotiklerden olan zolpidem ve zopiklon da FM tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar yorgunluk ve uyku bozukluğu üzerine etkili bulunmuş fakat ağrı üzerine minimal etki göstermişlerdir (166).

Pramipeksol, Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan dopamin 3 reseptör agonisti bir ajandır. Fibromiyalji hastalarında etkisini araştırmak için çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada FM hastalarına on iki hafta boyunca her gece 4,5 mg verilmiş; ağrı, yorgunluk ve genel durumda anlamlı düzelme tespit edilmiştir. Ancak bu etkinin mekanizması halen net değildir (167). FM’de plasebo ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada pramipeksolün 14 hafta uygulanmasıyla ağrı skorlarında anlamlı iyileşme olduğu gözlenmiştir (151). Pramipeksol tedavisi gelecekte tedaviye dirençli hasta grubunda uygulanabilir ancak güvenilirliği ve etkinliği açısından daha çok sayıda veriye gerek duyulmaktadır (144). S-adenozil metionin (SAME) nutrasötik bir ajandır ve bir metil grup donörüdür. Anti enflamatuar, antidepresan ve analjezik etkinliği mevcuttur. Bu özelliklerinden ötürü FM tedavisinde kullanılması önerilmiş ancak yapılan bir çalışmada 600 mg/gün iv. kullanımı plaseboya göre üstün bulunmamıştır (168). Buna zıt olarak, başka bir çalışmada ise 6 hafta boyunca 800 mg/gün oral kullanımı ile ağrı şiddeti, sabah tutukluğu , yorgunluk gibi parametrelerde plaseboya göre anlamlı iyileşme saptanmıştır (169).

Tropisetron ise antiemetik bir ajandır ve 5-hidroksitriptamin-3 (5-HT3) reseptör antagonistidir. BOS serotonin düzeyi düşük bulunan FM’li olgularda etkili bulunmuştur. Ayrıca substans P düzeyini azalttığı gösterilmiştir (170). 5 mg/gün ile 10-15 mg/gün tropisetronun 10 günlük kullanımı, plasebo ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında 5 mg/gün dozu semptomlar üzerine daha etkili bulunmuştur. (171.)

FM etyolojisinde otonomik sinir sistemi ve hipotalamik-pitüiter-adrenal aks aktivitesinde bozukluklar suçlanmaktadır. Bu hastalarda yapılan bazı çalışmalarda büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyleri düşük bulunmuştur (172). Bundan hareketle bir çalışmada FM’li ve düşük IGF-1 seviyeli kadın hastalara günlük subkutan büyüme hormonu enjeksiyonları yapılmış ve plaseboya oranla anlamlı iyileşme tespit edilmiştir (113).

b. Non-farmakolojik tedavi

1. Eğitim

Hasta eğitimi bireysel ya da grup halinde, yüz yüze görüşmelerle ve/veya hastalığı açıklayıcı yazılı materyal ile gerçekleştirilebilir. Çalışmalarda hasta eğitiminin FM semptomları üzerindeki olumlu etkileri bulunmuştur. Eğitimin amacı, hastanın içinde bulunduğu ve işlevselliğini önemli derecede etkileyen çaresizlik, engellenmeyen öfke algılamasının, etkinliğe karşı yetkinlik ve umut gibi duygulara dönüştürülmesidir. Hasta eğitimi sırasında FM semptomları ile ilgili hastanın anlayabileceği şekilde bilgi verilmeli ve FM'nin destrüktif bir hastalık olmadığı anlatılmalıdır. Tedavi hakkında bilgi verirken belirtilerin tamamen ortadan kaldırılmasına değil işlevsellikteki düzelmeye odaklanılmalıdır. İlaçların ve ilaç dışı tedavi seçeneklerinin kullanım amaçları konuşulmalı, hastalara tedavi süresince uyku düzeninin korunmasının önemi açıklanmalıdır. Hasta, tedavi protokolünün her basamağında aktif rol oynamalı ve egzersizler yavaşça artarak devam ettirilmelidir. Bilişsel davranışsal tedavi uygulanarak, hastaya düşünce ve davranışlarının semptomlar ve semptomların kontrolü üzerine etkisi olduğu gösterilmeli, semptomlarla ve stresle baş etme becerileri ve relaksasyon eğitimi verilmelidir (27).

2. Bilişsel Davranışçı Terapi(BDT)

Ağrı algılamasında psikik etkenler ve emosyonel faktörlerin rolü nedeniyle ağrıyı felaket olarak yorumlayan hastanın tedavide zorluklarla karşılaşacağı ve ağrıya daha güçlü emosyonel yanıtlar vereceği bildirilmiştir (173). Bilişsel davranışçı tedavide ise amaç olumsuz inançları olumlularıyla yer değiştirmek ve hastaya gerek ağrı, gerekse beraberinde getirdiği stres ile başa çıkma becerisi kazandırmaktır. Aynı zamanda gevşeme teknikleri, semptomları ağırlaştırıcı faktörleri ve atakları önleme yöntemlerini öğretme amaçlanmalıdır. Eğer ağrıdan kaynaklanan sekonder kazanç varsa bunun tespit edilip desteklenmemesi, egzersizlerin yavaş yavaş artırılması, hastaların hemen her gün optimal seviyede aktif olmalarının sağlanması gerekmektedir (174). Yapılan çalışmalar, bilişsel davranışsal tedavinin FM'li hastalarda ağrının şiddetini azaltma, ağrıyı kontrol edebilme yetisi ve işlevsel kapasiteyi artırma açısından faydalı olduğunu saptamıştır (175,176). Bilişsel davranışçı terapi, FM tedavisinde diğer tedavi seçeneklerine ilave olarak önerilir.

3. Egzersiz

Egzersizlerin fibromiyalji tedavisinde gevşemeye yardımcı ve ağrıyı module edici etkileri mevcuttur. Ayrıca dayanıklılık ve kuvveti artırır. Kardiyovasküler kondüsyon egzersizleri opioidleri aktive eder ve bu nedenle hipoaljeziye neden olur.

Egzersiz aynı zamanda ACTH-kortizol sistemini harekete geçirir ve bu yolla da analjeziye katkıda bulunur. Ancak hastaları egzersiz sürecine aktif olarak dahil etmek çok kolay değildir. Ayrıca egzersiz programının başında hastalar ağrılarının artmasından da yakınabilir, bunun sebebi büyük oranda hastaların daha önceden form tutmamış olmalarıdır.

Tedavide düşük ya da orta tempo yürüyüş, yüzmek, bisiklete binmek ve su aerobiği gibi aktiviteler yararlıdır. Egzersizin çeşidi ve şiddeti hastaya göre düzenlenmelidir. Genellikle kardiyovasküler egzersizle hedeflenen kalp hızına ulaşmak için egzersizleri haftada 3 kez ve 30 dakikadan az olmamak kaydıyla sürdürmek gerekir (177).

4. Fizik Tedavi Yöntemleri

FM'nin tedavisinde fizik tedavi modaliteleri de uygulanmaktadır. Bu yöntemde tedavi genellikle ağrının giderilmesine yönelik olmaktadır (178). Bu tedavi yöntemleri arasında transkutanöz sinir stimülasyonu (TENS), ultrason, lazer, buz masajı, lokal sıcak uygulamaları ve masaj kullanılmaktadır (177).

Etki mekanizması Melzack ve Wall tarafından ortaya atılan "kapı kontrol teorisi", bu tedavi yöntemlerinin kaynağını oluşturmaktadır. Buna göre, A alfa, beta ve gama lifleri gibi dokunma ve derin duyuyu taşıyan nöronal lifler selektif olarak uyarılarak spinal kord düzeyinde inhibitör T hücrelerinin devreye girmesiyle ağrı duyusunu taşıyan sinir liflerine karşı geçişin kapatılmasına yardımcı olur. Dolayısıyla, bu sinir uçlarını uyaran birçok tedavi yöntemi ile (TENS, masaj, ısı, buz vs.) bu etki mekanizması devreye girer. Ayrıca bu nöronal uyarı talamus ve serebral kortekse ulaştığında, inen inhibitör ağrı sistemindeki nöronlardan substansia jelatinozaya endojen opiyat niteliğinde bir madde salgılanmasına neden olur. Bu maddenin ağrı iletimini inhibe etmede rol oynadığı, bunun sonucunda analjezi sağlandığı tahmin edilmektedir (179, 180).

Ayrıca son yıllarda FM'li hastalarda denge bozuklukları ile ilgili çalışmalar da yapılmaktadır. Bu çalışmaların birinde FM'li bireylerin dengeyi korumadaki yetersizliğinin ve düşme eğiliminin kontrollere göre daha fazla olduğu gösterilmiş, FM'nin postural kontrol

mekanizmalarını negatif yönde etkilediği göz önüne alınarak postural stabiliteyi koruma amaçlı programların geliştirilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır (181).

5. Akupunktur

Fibromiyalji tedavisinde akupunktur tedavisinin kanıt düzeyi düşük, sonuçları tartışmalıdır. İleri görüntüleme yöntemlerinde akupunkturun MSS yapılarında nöronal elektriksel aktiviteyi azalttığı tespit edilmiş ancak klinik düzeydeki yararlarının küçük çapta ve kısa süreli olduğu gözlenmiştir (182).

2.2. Fibromiyalji ve Bilişsel İşlevler

Biliş, bilginin edinilme, işleme, kaydedilme ve daha sonra geri çağırılması olarak tanımlanmıştır (183) Buna rağmen biliş, zihinsel imaj, problem çözme, algı gibi nöropsikolojik işlemleri içeren daha geniş bir kavram olarak da düşünülebilir. Aynı zamanda biliş, emosyon ve duygulanım tecrübeleri ile de ilgilidir. Ağrı ve bilişin kalıtsal olarak kesiştiği noktalar da mevcuttur, çünkü ağrının kendisi öğrenme, önceki deneyimleri geri çağırma ve aktif karar verme gibi bilişsel komponentler içerir. Ağrının bilişsel işlevler üzerine etkilerini değerlendirirken bu durumlar akılda tutulmalıdır.

Ağrı ile karakterize hastalıkların prevalanslarının ve bunların ekonomik ve psikolojik yüklerinin artması, ağrının altında yatan nörobiyolojik mekanizmaların ve ağrının biliş de dahil olmak üzere birçok işlev üzerindeki sonuçlarının araştırılmasına olan ilgiyi arttırmıştır. Birçok kronik ağrı sendromunda bilişsel işlevlerde bozulma olup olmadığı araştırılırken her bir bilişsel işlev için ayrı bir test uygulanır. Bu çalışmalarda methodoloji genellikle ağrıyı subjektif olarak ölçen ağrı bildirim anketleri ya da vizüel analog skala ile bilişsel işlevleri ölçen testlerin kombine halde hastaya uygulanmasıdır. Bilişsel işlevler değerlendirilirken subjektif öz bildirim testleri de kullanılabilirken genellikle objektif değerlendirme yapan, daha formal ve deneysel olarak geçerliliği kanıtlanmış testlerden faydalanılır (184). Ko-morbid duygudurum bozuklukları ve uyku bozukluklarının etkileri de her zaman olmasa da bazı çalışmalarda göz önüne alınır ve bu bozuklukları taşıyan hastaların sonuçları diğerlerinden ayrı olarak değerlendirilir. Bazı çalışmacılar ağrının kompleks yapısında bu faktörleri önemli bir bileşen olarak görüp sonuçları bu ko-morbid faktörler ışığında değerlendirirken, bazı çalışmacılar ise bu durumların ağrı üzerindeki etkisini minimize eder ve bu durumları karşılayan hastaları

çalışma dışında bırakır. Fibromyalji de bir kronik ağrı sendromudur ve FM’de bilişsel işlevlerin bozulup bozulmadığını araştıran da birçok çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada değerlendirilecek olan bilişsel işlevleri kısaca ele almak bu konuda yapılan çalışmaları daha sağlıklı biçimde değerlendirmemize olanak sağlayacaktır.

2.2.1. Dikkat

Dikkat, bilincin tam olarak açık olması, yönelimin belli hedeflere yöneltilmesi, algılamanın seçici olarak belli bir uyarana üzerine yoğunlaştırılabilmesi, tamamen uyanık olarak mental enerjinin bir uyarana yönlendirilmesidir. Dikkat, tüm bilişsel işlevlerin yerine getirilmesinde ve bilişsel süreçlerde çok önemli bir yere sahiptir (185,186). Bilgi işlem paradigması açısından dikkat, üçe ayrılarak incelenmektedir;

Seçici (selektif) dikkat: Dikkatin belirli bir noktada yoğunlaşması, kişinin belirli görevlere ilişkin uyarıları, ilişkin olmayan uyarılar arasından seçip bunlara tepki vermesi.

Bölünmüş (divided) dikkat: Eş zamanlı iki uyarın arasında dikkatin paylaşılabilmesidir. Birden fazla uyarının her birine dikkat edebilme becerisiyle ilgilidir.

Sürdürülen (sustained) dikkat: Kişinin, belirli bir zaman içerisinde performansını sürdürebilme yeteneğidir. Kişinin genellikle uzun bir süre içerisinde gösterilen uyarılar arasından tanımlanan hedefi yakalaması ve buna tepki vermesi ile ölçülür (185).

2.2.2. Bellek

Bilgilerin, uyarıların beyine kaydedilmesi, saklanması ve yeri/zamanı geldiğinde geri çağrılması yetisidir. Bilgi işleme sürecinde ilk olarak bir uyarın ya da bilgi, duyu organları aracılığıyla merkezî sinir sistemine ulaşır. Sonrasında bu bilgi tanımlanır ve kodlanır. Kodlanan bilgi, daha sonra gerektiğinde kullanılmak üzere depolanır.

Bellek, farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Zaman açısından değerlendirilecek olursa belleğin, temel olarak kısa süreli ve uzun süreli bellek olarak ikiye ayrılması mümkündür. Kısa süreli bellekte; sadece duyu organlarından gelen bilgiyle sınırlı olan çok kısa süreli (anlık) bellek ve 5 ila 9 öğenin akılda tutulabilmesiyle sınırlı olan, saniyeler ile birkaç dakika arasında bir süresi olan, bilginin kısa süre depolanmasının yanında, bu depolanmış bilginin çalıştırılıp

kullanılmasına izin veren ve bilginin bilinçli olarak işlenmesine yarayan işlem belleği (working memory) yer alır. Uzun süreli bellekte ise; bilgi, dakikalar ile yıllar boyunca saklanabilir. Kısa süreli bellek, duyuşal kodlama ve dikkate daha duyarlıdır; uzun süreli bellek ise semantik ve daha derin bir kodlamaya ihtiyaç duyar (185, 187).

Bilginin içeriği açısından değeriendirilecek olunursa; belleğin, açık (eksplisit, deklaratif) bellek ve örtük (implisit, nondeklaratif) bellek olarak ikiye ayrılması mümkündür. Açık bellek; olaylar hakkındaki gerçeklerin, bilgilerin, deneyimlerin hatırlandığı, bilinç düzeyine getirilebildiği bellek türüdür ve bilinçli bir hatırlama gerektirir. Örtük bellek ise bilinç düzeyine getirilemeyen, bilinçli bir süreçten uzak olan bellek türüdür ve depolama, dolaylı bir yolla, belli işlevler için daha hızlı ve daha iyi performans göstererek gerçekleşir. Açık bellek; epizodik bellek, otobiyografik bellek, görsel bellek ve semantik bellek gibi alt tipler içerir. Epizodik bellek, daha çok kişisel anılar için kullanılır. Belirli bir yer ve zamanla bağlantılı kişisel bilgiler, duyumlar ve emosyonlar bu kapsamdadır. Kişinin son akşam yemeğinde yediklerini ve o sırada hissettiklerini hatırlaması, epizodik belleğe örnek olarak verilebilir. Otobiyografik bellek, epizodik bellek ile eş anlamlı ya da onun bir parçası olarak kabul edilir. Kişinin hayatındaki belirli olaylarla ilgili bellek bölümüdür. Görsel bellek, görsel tecrübelerimize bağlı duyumlarımızın bazı özelliklerini içeren bellek tipidir. Bilgilerin mental imgeler şeklinde yer aldığı bölümdür. Semantik bellek ise; genel bilgi belleği, dünya olayları ile ilgili bellektir. Belirli bir zaman veya mekân ile ilişkili olmaksızın kişinin dünyayla ilgili genel ve somut bilgilerini içerir. Kişinin doğum tarihinin hangi gün olduğunu bilmesi veya dünyanın en yüksek dağının Everest Dağı olduğunu bilmesi, semantik belleğe örnek olarak verilebilir. Açık bellek işlevlerinde yer alan başlıca beyin yapıları; özellikle hipokampusun da içinde bulunduğu limbik sistem yapılarıdır (187). Örtük bellekte; basit klasik koşullanma yoluyla kazanılan bilgiler, refleks yolakların aracılık ettiği nonasosiyatif öğrenme ile elde edilen bilgiler, bisiklet sürerken yapılması gereken bazı hareketler gibi motor beceriler ve alışkanlıklar bulunur. Örtük bellekte kişinin bilinçli çağrışımından çok kişinin performansıyla ortaya koyduğu diğer durumlar yer almaktadır. Kişi böyle bir bilgiye sahip olduğunun veya bu bilgiyi edinme sürecinin farkında değildir (185, 187, 188). Örtük bellek işlevlerinde yer alan beyin yapıları ise amigdala gibi limbik sistem yapıları ve özellikle temel duyu ve motor korteksleriyle bağlantılı korteksler görev alır (187).

2.2.3. İşlem belleği

Bilişsel görevler sırasında bilginin kısa süreli depolanması ve depolanan bu bilginin çalıştırılıp kullanılmasıyla ilgili bellek türüdür (185). Düşünce yetisi için oldukça önemli bir bellek alanıdır. İşlem belleği, bilinçli düşüncenin ve bilgi işleme sürecinin yürütüldüğü 20-30 saniyelik etkin bilişsel durumdur. Bu bilişsel durum; kısa süre için dıştan ya da içten gelen uyarılara aşırı duyarlı olup uçucudur, yerini hemen ardından gelen bilgi süreçlerine bırakır. Öğrenme, akıl yürütme, kavrama gibi karmaşık bilişsel işlemleri yürütebilmek için gerekli olan bilgiyi, geçici bir süre için zihinde tutma ve kullanabilme yetisidir. Belirli bir anda bir konuyu tartışırken, yazarken, düşünürken, öğrenirken; sözcükleri, anlatmak istediğimiz konunun değişik yönlerini, öğrendiğimiz bilgileri bilincimizde kısa süre tutar, ardından yeni düşüncelerin gelmesine, yeni şeylerin algılanmasına ve anımsanmasına olanak tanırız. Bu tür anlık öğrenmelerde, düşünme ve akıl yürütme sırasında işlem belleği aktiftir. Bu işlevin, beyinde dorsolateral prefrontal korteks aracılığıyla yürütüldüğü düşünülmektedir (189, 190).

2.2.4. Yürütücü İşlevler

Çeşitli bilişsel işlevleri içine alan genel bir terimdir (185). Bu işlevler; bilginin düzenlenmesi, öğrenilmiş bilginin kullanıma hazır hâle getirilmesi, aynı anda iki ya da daha fazla zihinsel işlevin yürütülebilmesi, yürütülen işlevlerin amaca uygunluğunun kontrol edilmesi gibi birçok işlevi içerir. Çoğunlukla bu işlevlerin başarılı olarak yürütülmesi etkin işleme hızını, zamanda ve mekân boyutunda sıralamayı, planlamayı ve alternatif üretmeye yarayan bilişsel esnekliği de gerektirir (189). Yürütücü işlevler dendiğinde beyine değişik kaynaklardan giren uyarın girdilerini taramak, ayıklamak, seçmek, birleştirip değerlendirmek, yeni düşünce, duygu ve tasarımları oluşturmak, birbiriyle yarışan eğilimlerin bazılarını (perseverasyonu) önlemek, soyutlama, akıl yürütme, antisipasyon, emosyonel self regülasyon, inhibisyon, yaratıcılık, karar verme ve tepki ketlemesi (response inhibition) yapabilme gibi işlevler akla gelmektedir (185,189,191). Yürütücü işlevlerden temel olarak dorsolateral prefrontal korteksin sorumlu olduğu kabul edilmektedir (189, 192)

Fibromiyalji hastaları serbest geri çağırma testlerinde tanıma testlerine göre daha fazla bozulma gösterirler çünkü tanıma testleri bozulmuş dikkat ve konsantrasyonun etkilerine karşı daha dirençlidir. Bu yüzden FM'deki bellek bozulmalarının bellekle ilgili alanların etkilenmesinden ziyade dikkat ve konsantrasyonun bozulması sonucu gelişen bir fonksiyonel

bir bellek bozukluğu olduğu görüşü öne sürülmüştür. Bu tip hastalarda dikkatin dağılmasını engelleyememe önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır; bu da onların konsantre olmada ve kompleks, çabuk değişen çevreler ile başa çıkmalarında yaşadıkları zorlukları göstermektedir. Dikkatin çabuk dağıldığı bu kişilerin bellek testi skorları da düşüktür (193,194). Tesio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FM'li hastalarda dikkat, uzun süreli bellek, kısa süreli bellek ve yürütücü işlevlerde sağlıklı kontrollere göre defisitler saptanmıştır (195). Yapılan bir başka çalışmada ise dikkati ölçmek için Test of everyday attention (TEA) kullanılmış ve FM'li hastalarda dikkat skorlarının kontrollere göre azaldığı tespit edilmiştir (196). FM'li hastalarda dikkat skorlarının azaldığını gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (197). Bir diğer çalışmada ise Verdejo-garcia ve ark(198), FM hastalarının , yürütücü işlevleri ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir nöropsikolojik test olan Wisconsin kart sınıflama testinde (199) daha az kategori tamamladığını ve daha fazla hata yaptığını göstermiştir. Buna ek olarak,duygu odaklı karar verme testi olan Iowa Gambling testi de uygulamışlar (200) ve bu testte de FM hastaları, karar vermede ödüle karşı aşırı duyarlılığı destekleyen değişik bir öğrenme paterni göstermişlerdir.

FM'de yürütücü işlevleri ölçen çalışmalarda bu veriler elde edilirken FM hastalarında yapılan bellek testlerini daha ayrıntılı olarak ele almak gerekirse açık belleği oluşturan semantik bellek ve epizodik bellek çalışmalarının öne çıktığı görülür. Epizodik bellek, özgül bir anı hatırlayabilme yeteneğine karşılık gelirken; semantik bellek ise kişinin çevre ile ilgili genel bilgilerinden oluşur. Kavramlar, kurallar ve olgular burada depolanır. FM'de epizodik bellek skorlarının düşük olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bunların bazıları Wechsler Bellek Testi (201,202), Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (203,204) ve Randt Bellek Testi (205) ile yapılmıştır. Buna rağmen epizodik bellek testlerinde hasta ve kontroller arasında anlamlı fark bulamayan çalışmalar da mevcuttur (206). Ayrıca FM hastalarında, depresyondan bağımsız olarak, uzaysal belleğin hem kodlama hem de kaydedilme safhalarının sözel belleğe oranla daha çok bozulduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (207). 1998 yılında yapılan bir çalışmada da FM hastalarında uzaysal bellek skorları kontrollere göre de daha düşük bulunmuştur (208). Bununla beraber FM'de tek başına sözel belleğin de kontrollere göre daha fazla bozulduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (202,209). Aynı zamanda bu hastaların yarısından daha fazlası mental konfuzyondan şikayet ederler ve epizodik bellek, semantik bellek ve işlem belleğin yanı sıra soyutlama ve seçici dikkatte de bozulma gösterirler (210).

FM'de semantik belleği ölçen çalışmalar sınırlıdır ve bu çalışmalarda daha önceden kaydedilmiş bilgiye çabuk ulaşma yeteneğini ölçen sözel akıcılık testlerini kullanmıştır. Bu testler belirli bir sürede verilen harfle başlayan ya da belli bir kategoriye ait olan kelimelerden mümkün olduğunca fazlasını söylemek ya da yazabilmekle karakterizedir. Bir çalışma fark bulamamasına rağmen (206), birçok çalışmada FM hastaları kontrollerden daha az kelime üretmiştir (204,205). Bu bozulma hallusinyasyonlar, irritabilite ve anksiyete gibi nöropsikiyatrik belirtiler ile korele bulunmuştur (201). Bu hastalarda kronik ağrı bilişsel işlevleri etkileyen en önemli neden iken depresyon, anksiyete, fiziksel form, yorgunluk ve uykusuzluk ise destekleyici faktör olmaktan öteye geçememiştir (211).

İşlem belleği başka zihinsel görevleri uygularken az miktarda bilgiyi zihinde kısa süreli olarak kaydetme yeteneği olarak tanımlanabilir (212). Birçok çalışma FM hastalarında bozulduğunu ortaya koymaktadır. FM hastalarında işlem belleğini bozulmuş olarak bulan birçok çalışma vardır (213,214,215,216,217). Veriler, işlem belleğinin FM'de en çok etkilenen kısmının bilgileri kısa süreli olarak kaydetmekten ziyade dikkati sürdürme ve bilgileri yönetme olduğunu ortaya koymuştur (218). İşlem belleğindeki bozulmalar bozulmuş frontoparietal bağlantılardan kaynaklanabilir ve -depresyon ya da anksiyete ile ilişkili olsun ya da olmasın- ağrı ile korelasyon gösterebilir (219).

İşleme hızı bilişsel semptomlar içinde en önemlilerinden biri olma özelliği taşır. FM hastalarında yapılan testlerde işleme hızının önemli derecede azaldığı tespit edilmiştir (195,211,220,221) fakat bazı çalışmaların sonuçlarında da anlamlı fark bulunamamıştır (209,222). Ancak azalmış mental işleme hızı, azalmış psikomotor hız ve ikisinin kombinasyonunu birbirinden ayırmak her zaman mümkün olmayabilir (223).

Fibromiyalji hastalarında daha iyi fiziksel performans, dikkat, işleme hızı, karar verme ve diğer bütün yürütücü işlevler gibi daha yüksek bilişsel fonksiyonlar ile ilişkilidir (224). İşlem hızı, problem çözme yetenekleri ve dikkati bölme işlevleri dengeyi koruma adına yüksek önem taşır (225). Fiziksel aktivitenin enflamatuar aktivite ve nöroplastisitede değişikliklere yol açması ve bunun da bilişsel işlevlerin artmasına sebep olması muhtemeldir. Fibromiyalji hastalarında yapılan ve yürütücü işlevlerin ölçüldüğü testlerdeki düşük skorlar sadece duygudurum bozuklukları ile ilişkili görünmemektedir, fakat duygu odaklı karar verme, ödüle karşı aşırı duyarlılık gibi kişilik özellikleri ile ilişkilendirilmiştir.(Muhtemel nedeni kronik ağrının limbik sistemde azalmış presinaptik dopamin geri alımı ile kompanse edilmesidir.)

Ağrı ve depresif semptomlar bağlantılı öğrenme, bellek, dikkat ve karar verme gibi duygu odaklı bilişsel görevlerde önemli bozulmalara yol açabilmektedir. Ayrıca FM hastalarındaki prefrontal fonksiyon bozukluğu, değeri olmayan bilgiyi inhibe etme yeteneğinde azalma, uzamış reaksiyon zamanı, zayıf karar verme yeteneği ve perseverasyon hataları gibi sonuçlardan da sorumlu tutulmaktadır (226,227).

FM'de bilişsel fonksiyonlar araştırılırken hangi nedenlerin bu bilişsel bozulmaya yol açabileceği de önemli bir sorudur. Hastalar tarafından tecrübe edilen depresif duygudurum (228), anksiyete, uyku bozukluğu (229) ve ağrı (230) gibi birçok belirti biliş üzerinde negatif etki yaratabilir. Depresyon ve anksiyete gibi psikolojik ko-morbid durumlar bazen FM'deki bilişsel işlevler ile korele olarak bulunmuştur (202,205,206,231) fakat bazı çalışmalarda da herhangi bir korelasyon saptanmamıştır (198,209). Bir çalışmada (215) depresyon, anksiyete ve bilişsel fonksiyonlar arasında bir korelasyon bildirilmesine rağmen bu korelasyon istatistiksel olarak FM hastaları ve kontroller arasındaki bütün farklılıkları açıklayamamıştır. Bu yüzden, psikolojik değışkenler FM'deki bilişsel bozulmaya katkıda bulunabilir ancak bozukluğun tamamını açıklamakta yetersiz kalabilir.

Uyku bozukluğu fibromiyaljide oldukça yaygındır ancak yalnızca birkaç çalışmada uyku bozukluğu ve yorgunluğun hastalardaki bilişsel bozulma ile korele edilebildiği gösterilmiştir (206,215,232). Bununla beraber, uyku bozukluğu ve yorgunluk ölçeği skorları FM'deki bilişsel bozulmaları tamamen açıklamakta genellikle yetersiz kalmaktadır (215). Psikolojik faktörler ile birlikte, uyku bozukluğu da FM'de görülen bilişsel bozulma ile ilişkilidir ancak durumu tamamiyle açıklamakta yetersizdir.

FM hastalarında tecrübe edilen belirtiler arasında bilişsel bozulma ile en sık korele bulunanı ağrıdır. Hem akut hem de kronik ağrı bilişsel bozulmaya sebep olabilir (230,233). Kronik ağrının nöropsikolojik test performanslarını negatif yönde etkilediği bilinmektedir ve kronik ağrıya eşlik eden beyin değışiklikleri her geçen gün daha çok çalışmayla ortaya koyulmaktadır (234,235,236). FM'yi de kapsayan fakat bununla sınırlı kalmayan kronik ağrı çalışmaları da kronik ağrılı hastalarda FM'li hastalara benzer olarak bilişsel bozulma tespit etmiştir (237-246). Dick ve ark. yaptığı çalışmada (215), ağrı semptomu eş değışken olarak analize dahil edilirse FM hastaları ve kontroller arasındaki farklılıkların anlamlı olmayacağını göstermiştir. Bu bulgular FM'de bilişsel bozulmaya en fazla katkıda bulunan parametrenin ağrı olduğu fikrini doğrulamaktadır, fakat bu durum halen daha fazla kanıtı muhtaçtır.

Bununla beraber eğer ağrı FM'deki bilişsel bozulmaya katkıda bulunan en önemli parametre ise bunu takip eden soru fibromiyalji ağrılarını azaltmanın bilişsel bozulmayı azaltıp azaltmayacağı olmalıdır. Bununla ilgili çok az çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada kısa dönem analjezik kullanımı ile bilişsel bozulmada herhangi bir iyileşme gözlenmemiştir (247). Son zamanlardaki yaygın görüş ise FM'nin santral bir ağrı algısı bozukluğu olduğu yönündedir bu yüzden lokal bir anestezi maddenin buna nasıl katkıda bulunacağı tartışmalıdır. Bir çalışmada ise ılık suda yapılan egzersizin ağrı ve bilişsel bozulma gibi FM semptomlarını azalttığı bulunmuştur (204). Benzer sonuçlar daha yeni çalışmalarda da rapor edilmiştir, bu sonuçlar özellikle öz bildirim bilişsel semptomlar ve epizodik bellek performansını kapsamaktadır (248). Fibromiyalji tedavisindeki yeni farmakolojik yaklaşımlar da bilişsel işlevlerde düzelmeye neden olabilir. Bir serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü olan milnasipran ile yapılan denemelerde, ağrı şiddetinde azalma olan hastalar aynı zamanda bilişsel şikayetlerde de düzelmeye yaşamıştır (249,250). FM'de bilişsel bozulmayı hafifletme yöntemlerini araştırabilmek adına daha birçok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu aşikârdır.

Yüksek oranda spekülatif olmasına rağmen, FM'de görülen bilişsel bozulmanın paterni iki ayrı nöral sistemdeki bozulmaya işaret etmektedir. İşlem belleği ve dikkat bozukluğu, dorsolateral prefrontal korteks ve anterior singulat korteksi içeren yürütücü işlevler/dikkat devresindeki problemlere işaret etmektedir (212,251). Epizodik ve semantik bellek bozuklukları ise temporal lob ve hippocampal bellek sistemindeki problemlere işaret eder (252). Bu hipotezleri incelemek için nörogörüntüleme teknikleri kullanılabilir fakat bugüne kadar FM için çok az sayıda nörogörüntüleme/bilişsel işlevler çalışması yapılmıştır. Bununla birlikte yapılan çalışmalar bu tarz çalışmaları devam ettirmenin yeni ufuklar açabileceğini göstermektedir. Örneğin, fonksiyonel MRI görüntülemesinde uygulanan ağırlı bir uyaran sırasında FM hastaları beyin ağrılı işleyen yapılarında abartılı aktivite göstermişlerdir (116,253). Beyin morfolojisi hakkında yapılan bir başka çalışmada ise Luerding ve ark. FM hastalarındaki işlem belleği performansının medial frontal ve anterior singulat korteks hacimleri ile korele olduğunu göstermişlerdir (208). Proton magnetik rezonans spektroskopisi çalışmaları ise FM'li hastaların kontrollere oranla insula (254,255) ve hippocampüste (256) daha dramatik değişiklikler gösterdiğini ortaya koymuştur.

2.3. Fibromiyalji ve Enflamatuvar Yanıt

FM'nin hiperaljezi, yorgunluk, uyku bozukluğu ve nörobilişsel bozukluklar gibi karakteristik bulguları, tıpkı bir enfeksiyon, travma ya da enflamasyona yanıt olarak vücudun göstermiş olduğu fizyolojik ve davranışsal değişikliklerle giden "hastalık tepkisi" ne benzer. Periferik proenflamatuar sitokinlerin salınmasının aracılık ettiği ve daha sonra glial hücrelerin aktivasyonu ile beraber beyindeki proenflamatuar sitokin salınımını tetiklediği bir durumdur (257). FM hastalarının kimi çalışmalara göre %3-6'sı (258-260), kimi çalışmalara göre ise %55'e kadar olan (261) kısmı semptomlarının başlangıcının enfeksiyöz bir tetikleyici işaret edecek şekilde grip benzeri belirtilerle olduğunu bildirmiştir. Ayrıca hepatit B, hepatit C, mikoplazma ve HIV enfeksiyonu olan kişilerde FM'nin prevalansının daha fazla olduğu bildirilmiştir (262-264).

İnsanlarda akut stres, başta IL-6 olmak üzere dolaşımdaki proenflamatuar sitokin artışı ile ilişkilidir. Bu artış, kısmen de olsa sempatik sinir sisteminin stres aracılı aktivasyonu ile ilişkili görünmektedir (265,266). Akut stres TH1 sitokinlerini arttırırken kronik stres yerini TH2 hücre sitokinlerinin artışına bırakır (267). Bu durumun proenflamatuar sitokinlerde azalma ile sonuçlanması beklenir ama hayvan ve insan çalışmalarında sonuç her zaman öyle olmamaktadır. Gün geçtikçe sitokin yanıtının stresin tipi ve şiddetinin yanında yaş, cinsiyet, gelir, duygudurum, stres algısı ve başa çıkma stratejileri gibi bireysel demografik ve psikolojik faktörlerden de etkilendiği anlaşılmaktadır.

Bununla birlikte, proenflamatuar sitokinler kas nosiseptörlerini de (268) içeren periferik nosiseptörleri (269,270) duyarlılaştıran ağrı da bir parçası konumundadırlar. Bu sitokinler aynı zamanda ağrı eşiğini düşürerek ve ağrının sürdürülmesinde rol oynayarak santral duyarlılaşmaya katkıda bulunurlar (261,262). Proenflamatuar sitokinler genellikle aljezik etki gösterirken, antiinflamatuvar sitokinler ise analjezik özellik gösterirler.

Sitokinler çeşitli gruplara ayrılır ve FM'de çalışılan başlıca grupları tabloda gösterilmiştir.

Tablo 2. Başlıca sitokinler ve görevleri

Sitokin	Başlıca kaynakları	Başlıca etkileri
IL-1	Makrofaj, fibroblast	Ateş, akut faz proteinleri, osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu indüksiyonu, aktive B ve T hücre çoğalması; makrofajlarla PGE ₂ ve sitokin indüksiyonu, endotelial hücrelerdeki nötrofil ve T-adezyon moleküllerinin indüksiyonu, IL-6, IFN-β ve GM-CSF indüksiyonu
IL-2	T lenfositleri	Aktive T ve B hücre çoğalması; doğal öldürücü (NK) hücre aktivasyonu
IL-3	T lenfositleri, mast hücreleri	Mast hücre gelişmesi, hematopoetik prekürsörlerin çoğalma ve değişimi
IL-4	CD4-T mast hücreleri, kemik iliği stroma hücreleri	Aktive B ve T çoğalması; mast ve hematopoetik hücre prekürsörü, migrasyon inhibisyonu; IgE ve IgG1 oluşumu; MHC sınıf 2 ekspresyonu
IL-5	CD4-T lenfositleri, mast hücreleri	Aktive B hücre çoğalması, İgM ve İgA üretimi, eozinofil çoğalması, P55 IL-2R ekspresyonu
IL-6	CD4-T lenfositleri, makrofaj, fibroblast, mast hücreleri	B ve T hücre stimülatörlerinin ve hematopoetik prekürsörlerin çoğalma ve değişimi, akut faz proteinlerinin indüksiyonu
IL-7	Kemik iliği stroma hücreleri	CD4-T, CD8-T hücreleri, pre B hücreleri ve aktive olgun T hücrelerinin çoğalması
IL-8	Monositler	Kemotaksi ve nötrofil aktivasyonu
IL-9	T lenfositleri	T hücrelerinin çoğalma ve gelişmesi
IL-10	CD4-T ve B lenfositleri, makrofajlar	IFN-γ sekresyonu inhibisyonu, mononükleer hücre inflamasyonu inhibisyonu; IL-12 üretimi inhibisyonu; B hücre çoğalması
IL-11	Kemik iliği stroma hücreleri	Akut faz proteini inhibisyonu
IL-12	Monosit, makrofaj	TH1 hücre indüksiyonu, IFN-γ Sentezi
IL-13	T hücreleri	Mononükleer fagosit inflamasyonu ve inhibisyonu; B hücre çoğalma ve değişimi
IL-15	Makrofaj	Lenfosit aktivasyonu ve çoğalması, IL-8 üretimi
IL-16	CD8T, CD4-T	CD4-T ve eozinofil kemotaksisi
IL-18	Makrofaj	IFN-γ Sentezi

Tümör Nekroz Faktor (TNF)

TNF-α	Makrofaj, T lenfositleri	Tümör sitotoksitesi; kaşeksi, akut faz proteinleri indüksiyonu, antiviral, anti paraziter aktivite, fagosit aktivasyonu, İFγ
LT-α	T lenfositleri	IL-1, GM-CSF, IL-6 indüksiyonu, endotoksik şok

Sitokinler FM'nin çekirdek semptomlarında rol oynadığı, aynı zamanda da bu semptomlardan etkilendiği için FM hastalarında sitokin üretim paterninin bozulması beklenir. Bununla birlikte, yakın geçmişe kadar yayımlanan sistematik gözden geçirmeler FM'de tutarlı sitokin paterni göstermede yetersiz kalmıştır (271). Mevcut veriler hayli çeşitlidir. Örneğin FM'li hastalarda kontrollere göre yüksek, benzer ya da düşük seviyede IL-1β, IL-6 ve TNF-a

rapor eden çalışmalar vardır (271-280). Bazı çalışmalar ise FM'li hastalar ve kontroller arasında antienflamatuvar sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-10 düzeylerini araştırmıştır. Sonuçlar oldukça değişkenlik gösterirken kontrollere göre yüksek, benzer ya da düşük bulunan çalışmalar mevcuttur (271,273,281-283).

Fibromiyalji hastalarında diğer birçok periferik kemokinin paterninde bozulma meydana geldiğini gösteren kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır, fakat bu bulguları doğrulamak adına yapılan çalışma sayısı oldukça azdır (271,284). Sadece IL-8 bu konuda bir istisnadır ve hakkında yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Kimi çalışmalarda FM'li hastalardaki serum düzeyi kontrollere göre artmış olarak bulunmuşken (271,276,277,285); bazı çalışmalarda ise kontrollerle arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (273,280). Monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ise üzerinde son zamanlarda daha çok durulmaya başlayan bir kemokindir ve plazma konsantrasyonları sadece FM hastalarında değil, aynı zamanda onların hastalıktan etkilenmemiş akrabalarında da sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur (286). MCP-1 zaman içinde ağrı şiddeti ile korele bulunan bir kemokindir (287). FM hastalarının in vitro olarak üretilmiş monositlerinden salınan MCP-1 düzeyi de kontrollerin monositlerinden salınan miktara göre yüksek bulunmuştur (285). Ayrıca en az iki çalışmada da artmış eotaxin düzeyleri rapor edilmiştir (271,284).

Bazı çalışmalarda kimi sitokinler ve bazı klinik özellikler arasında korelasyon bulunurken bu bulguların henüz çok azı diğer çalışmalar ile doğrulanmıştır. En tutarlı bulgu dolaşımdaki IL-8 düzeyleri ile ağrı şiddeti arasındaki ilişkidir (287-289) ancak bu ilişki bir çalışmada tersine olarak bulunmuştur (290). Ağrı şiddeti ile ilişkilendirilen diğer sitokinler ise IL-1 β (271), TNF-a (274) ve IL-6'dır (281); fakat postmenopozal kadınlarda tersine ilişki gösteren ya da premenopozal kadınlarda herhangi bir ilişki bulamayan çalışmalar da mevcuttur (289). IL-1 β , IL-6, TNF-a ve MCP-1, major depresif bozuklukla tutarlı olarak ilişkili bulunmuşlardır (291,292); fakat FM'de yapılan çalışmalar depresyon puanlarıyla IL-6 (276,278) ya da diğer sitokinler (283) arasında bir korelasyon bulamamıştır. Sadece IL-5 ile negatif bir ilişki bulunmuştur (276). Major depresyon çalışmalarında olduğu gibi, FM'deki depresif semptom skorları ile IL-8 arasındaki ilişki de tutarlı değildir (273,289). IL-10'un analjezik olarak etki etmesi beklenirken yapılan çalışmalarda ağrı şiddeti ile dolaşımdaki IL-10 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken (293,294); yorgunluk ile negatif ilişkili bulunmuştur (294).

2.4. Fibromiyalji ve Ghrelin

Ghrelinin ilk olarak tanımlanması 1999 senesinde Kojima ve arkadaşları tarafından olmuştur. Ghrelin terimi, Hint-Avrupa dilleri ailesinde bulunan ve gelişim anlamına gelen “grow” sözcüğünün kökü olan “ghre” ile salgılatma anlamındaki “relin” sözcüklerinin birleşiminden türemiştir. Sonraki zamanlarda “iştah hormonu” olarak da adlandırılmıştır (287). Ghrelinin yaklaşık %60-70’i midenin oksintik mukozasındaki endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücre grubu tarafından salgılanmaktadır. 28 aminoasit uzunluğundadır ve lipopeptit yapıdadır. Daha az olarak tüm gastrointestinal kanal, pankreas, lökositler, hipofiz, böbrek, akciğer, hipotalamus, testis ve eser miktarda adrenal bez, adipositler, safra kesesi, miyokard, karaciğer, prostat, iskelet kası, cilt, dalak ve overde bulunmuştur (295).

Çalışmaların birçoğunda, dolaşımdaki ghrelin seviyeleri arasında cinsiyet düzeyinde anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Sınırlı sayıda çalışmada ise, kadınlarda ghrelin düzeylerinin daha yüksek olduğu, aynı zamanda insan ve farelerde ghrelin ile yaş arasında negatif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (296).

GH salgılatıcıları, GH salgılamasını tetikleme yeteneğine sahip olan ve bunu bazı özelleşmiş reseptörleri aracılığıyla yapan sentetik bileşiklerdir. Çalışmalarda bu bileşiklerin hipofizer büyüme hormonu (GH) salınımına yol açtığı gösterilmiştir. GH Salgılatıcı Reseptör (GHSR) ise ilk kez 1996’da tanımlanmış olmasına rağmen, bu reseptöre bağlanan ligandların tanımı ghrelin bulunana kadar yapılamamıştır (289). 1999 yılında hem invivo hem de invitro olarak GH sekresyonunu uyaran ve GH salgılatıcı reseptör için özgül bir endojen ligand olan “ghrelin” izole edilmiştir (297).

Ghrelin salınmadan önce sitoplazmada enzimatik işlemlerden geçer, üçüncü pozisyonundaki serin aminoasidine n-oktanoil eklenir ve bu post-translasyonel değişim, ghrelin molekülüne hidrofobik özellik kazandırır. Bu özelliği ise ghreline beyin dokusuna, özellikle de hipotalamus ve hipofize geçebilmesi imkanını sağlar (297). Ghrelinin kan-beyin bariyerini geçebileceğini destekleyen birçok hayvan çalışması mevcuttur.

Ghrelinin açıl ghrelin ve deaçil ghrelin olmak üzere iki türü mevcuttur. Oktanoil grubu eklenen ghrelin formu aktif ghrelindir (açıl ghrelin). Bileşiminde yağ asidi olmayan ghrelin ise açillenmemiş (deaçil) ghrelindir ve diğer adı ise inaktif ghrelindir. Deaçil ghrelin inaktif olmasına rağmen dolaşımdaki toplam ghrelinin % 80-90’ını oluşturmaktadır (297). Ghrelin fizyolojik olarak iştahı artırır, ayrıca beyine besin alımını ve yağ dokusunu artırıcı nitelikte

sinyallerin iletiminde rol oynar. Aynı zamanda protein sentezini ve karbonhidrat tüketimini artırır, yağ tüketimini ise azaltır. Böylece enerji kazanılır ve depo edilir. Genellikle karbonhidrat ve yağdan zengin beslenenlerde ghrelin seviyesi azalırken, protein alımı ile artış gözlenir. Sağlıklı insanlarda iv ghrelin uygulaması enerji alınımını %24.1- % 31.9 oranında artırmaktadır (298). Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda da sürekli şekilde intraserebroventriküler ghrelin uygulaması besin alımını artırmakta ve kilo alımına sebep olmaktadır (299). Bu veriler ghrelin hormonunun periferik dokularda oreksijenik ve adipojenik etkisini doğrulamaktadır.

GHSR1a, ghrelinin şu ana kadar tanımlanan en önemli reseptörüdür. İlk olarak hipofiz ve hipotalamustan izole edilmiştir ve G-protein kenetli 7-transmembran reseptörden oluşur (300). Sıçan çalışmalarında en çok hipofiz ve hipotalamusta izole edilmesinin ghrelinin GH salınımında ve vücut ağırlığıyla beraber metabolizmanın düzenlenmesindeki rolü ile tutarlı olduğu düşünülmektedir (301). Reseptör ekspresyonunun ev fazla olduğu yerler arasında hipokampusun dentat girusu, hippokampusun CA2 ve CA3 bölgeleri, substansia nigra, ventral tegmental alan, birçok talamik ve beyinsapı çekirdeği bulunmaktadır fakat korteks ve serebellumda ekspresyon yoktur (302).

Ghrelinin birçok sistem üzerine etkileri çeşitli çalışmalarla araştırılırken santral sinir sistemi, özellikle de bilişsel işlevler üzerine olan etkilerini araştıran da birçok insan ve hayvan çalışması yapılmıştır.

2.4.1. Öğrenme ve bellek üzerine etkisi

Yapılan birçok çalışma ghrelinin öğrenme ve bellek üzerine etkisini desteklemektedir. Carlini ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı bir çalışmada intraserebroventriküler olarak uygulanan ghrelin hormonunun bellek retansiyonunu arttırdığını göstermiştir (303). Başka bir sıçan çalışması ise yine intraserebroventriküler ghrelin uygulanmasının bellek retansiyonunu arttırdığını ancak bellek geri çağırmasında etkili olmadığını göstermiştir (304). Başka bir çalışmada ise dorsal rafe çekirdeğine direkt olarak uygulanan ghrelinin bellek retansiyonunu arttırdığı tespit edilmiştir (305). Bu yüzden ghrelinin hipokampusteki öğrenme ve bellek oluşumunu dorsal rafe çekirdeğinden gelen serotonerjik lifler yardımıyla arttırdığı düşünülmektedir.

Ghrelin hippokampus içinde dentritik içcik oluşumunu ve uzun dönem potensiyalizasyonu (LTP) arttırarak sinaptik plastisiteyi arttırır. Bazı davranışsal testler ile

yapılan çalışmalarda, ghrelin uygulanarak yapılan hipokampal sinaptik plastisite artışının öğrenme ve bellekte artışa yol açtığı belirlenmiştir. Ayrıca, farelere ghrelin verilmesi durdurulduğunda hipokampal içcik yoğunluğunda ve bellek performansında azalma görülürken, yeniden ghrelin uygulanması ile beraber bu değişiklikler tekrar eski haline dönmüştür (306).

Birçok çalışmaya göre ghrelinin nörojenezi arttırıcı etkisi vardır. Ghrelinin nörojenik etkisi ilk olarak sıçanların vagus dorsal motor nükleusunda gösterilmiştir (307) ve sonraki çalışmalardan bazıları da ghrelinin kültürdeki yetişkin sıçan hipokampal öncül hücrelerinde çoğalmayı arttırdığını (308) ve yetişkin farelerde hipokampal nörojeneze neden olduğunu (309) ortaya koymuştur. Bununla birlikte, yetişkin farelerde ghrelinin immün yoldan nötralize edilmesinin de hücre çoğalması ve farklılaşmasını azaltarak hipokampal nörojenezi azalttığı ortaya konulmuştur (309). Hippokampusun dentat girusundaki nörojenезin öğrenme ve bellekte rolü olduğu bilinmektedir (310). Bu yüzden ghrelin-aracılı nörojenez ghrelinin bellek performansı üzerindeki etkisinin altında yatan ana hücreyel neden olabilir (306). Ayrıca serotonin de hipokampusta nörojenezise neden olur (311) ve ghrelin-aracılı öğrenme ve bellek oluşumu için de gerekli bir nörotransmitterdir (305). Bu iki bilgiyi yanyana koyarsak, bu durum ghrelinin öğrenme ve bellek üzerine, aynı zamanda hipokampal nörojenez üzerine olan etkisini hipokampuse olan serotonerjik girdileri arttırma yoluyla sağladığı fikrini destekleyebilir.

Klasik bilgi olarak, uyku bozukluğu da bilişsel işlevlerde bozulmaya katkıda bulunur. Yapılan bir çalışmada kısa uyku süresi ile artmış ghrelin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (312).

2.4.2. Proinflatuar reaktiflere karşı ghrelin ve GHS-R yanıtı

Lipopolisakkarit (LPS), gram (-) bakterilerin hücre duvarlarının bir komponentidir ve endotoksin olarak etki göstermektedir. LPS bakteriyel enfeksiyonlarda, hipotalamik-pituitier-adrenal aksın aktivasyonunda ve proinflatuar sitokin ekspresyonunda rol almaktadır (313). İnsanlara LPS uygulandığında TNF- α , IL-6, büyüme hormonu ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile birlikte hızlı bir ghrelin artışı olmaktadır. Ghrelin, bakteriyel endotoksik şokta öncelikli olarak salgılanan hormonlardan birisidir (314). Lipopolisakkarit, GHS-R1a ekspresyonunu da arttırmaktadır. Sepsisli ratlarda, GHS-R1a'nın mRNA ekspresyonu ve protein

düzeyi artmaktadır (315). Septik şok rat modellerinde, ghrelinin mortaliteyi azalttığı ve LPS ile oluşturulan endotoksik şokta hipotansiyonu düzelttiği belirlenmiştir (316).

2.4.3. Ghrelinin sitokin üretimi üzerine etkileri

Ghreltin, insan monosit ve T lenfositlerinden IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini engellemektedir (317). Ghreltin, ratlarda oluşturulan akut enflamasyon modelinde, IL-1 β salınımını azaltarak organ hasarını önlemektedir (318). Total ghreltin konsantrasyonunun kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireylerde TNF- α ve C-reaktif protein (CRP) ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (319). Ayrıca kronik respiratuvar hastalığı olan bireylerde ghreltin verilmesini takiben nötrofil akümülyasyonunun baskılandığı ve IL-8, TNF- α ve miyeloperoksidaz seviyelerinin de azaldığı rapor edilmiştir (320). Enflamatuvar bağırsak hastalığı, ülseratif kolit ve Crohn's hastalığı gibi immünolojik rahatsızlıklarda serum ghreltin konsantrasyonunun arttığı rapor edilmiştir (321). Şiddetli romatoid artrit (RA) hastalarında TNF- α blokajının dolaşımdaki ghreltin konsantrasyonunu arttırdığı ve buna bağlı olarak endotelial aktivitenin azaldığı bildirilmiştir (322). Bu veriler doğrultusunda, ghrelinin antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu açıktır. Serum ghreltin konsantrasyonunun artışı, inflamasyona karşı defans mekanizmalarından biridir (323).

3. OLGULAR, MATERİYAL VE METOD

Bu çalışma için, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulunun 01.10.2014 tarihli onayı alınmıştır. Ayrıca olgular çalışmaya alınmadan önce konu hakkında bilgilendirilip yazılı ve sözlü olarak izinleri sağlanmıştır.

Bu araştırmaya 2015 yılı Eylül ayından 2015 yılı Kasım ayına kadar Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, ACR 2013 alternatif tanı kriterlerine göre FM tanısı almış 37 kadın hasta ile 2015 yılı Kasım ayından 2016 yılı Mart ayına kadar alınan 37 sağlıklı kadın kontrol kabul edildi.

Bu çalışmaya eğitim süresi 5 yılın altında olan, mental retarde, kafa travması öyküsü olan, santral sinir sistemi tutulumu ile karakterize nörolojik hastalık öyküsü olan, aktif madde kullanımı olan, aktif psikotik bozukluk geçiren ve otoimmün hastalık öyküsü olan kişiler dâhil edilmedi. Ayrıca aktif ya da kan tetkikleri alınmadan önceki 2 haftalık zaman diliminde enfeksiyon öyküsü olan kişiler de çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya katılan kişiler 37 kişilik hasta grubu ve 37 kişilik kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların kan örnekleri en az 8 saatlik sabah açlığını takiben alındı.

3.1. Örneklerin Hazırlanması

Çalışmaya katılan tüm bireylerden heparinize tüplere kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri hemen buzlu su içine konularak laboratora ulaştırıldı. Örnekler daha sonra 3000 rpm de 5 dakika santrüfuj edilerek ayrılan plazmalar TNF α , Ghrelin, IL-6 düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülünceye kadar 80°C derin dondurucuda saklandı.

3.2. İnterlökin 6, Tümör Nekrozis Faktör Alfa ve Ghrelin Ölçümü

Toplanan plazmalar ticari olarak temin edilen ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kitleriyle çalışılıp ELISA mikroplak okuyucuda (Thermo Scientific™ Varioskan™ Flash Multimode Reader) okundu.

3.3. Psikiyatrik Tanıların Konulması, Şiddetinin Değerlendirilmesi ve Bilişsel İşlevlerin Ölçümü

Muhtemel psikiyatrik tanıların koymak için DSM-IV için yapılandırılmış görüşme-1 (SCID-1) uygulandı. Varsa duygudurum bozukluğunu puanlandırabilmek amacıyla Beck anksiyete ve Beck depresyon ölçekleri katılımcılar tarafından cevaplandırıldı. Bilişsel bozuklukları tespit edebilmek amacıyla her iki gruba standardize mini-mental test, KAS sözel akıcılık testi, sayı dizileri testi, işitsel üçlü sessiz harf testi ve ÖKTEM sözel bellek süreçleri testi uygulandı.

3.3.1. SCID-1

DSM-IV için yapılandırılmış görüşme-1 (SCID-1), DSM-IV Eksen 1 bozukluklarının tanısını koyabilmek amacıyla tasarlanmış bir tanısal araçtır. Çok sayıda çalışma yapılırken tanısal araç olarak SCID'ten faydalanılmıştır. SCID, birçok dile çevrilmiştir ve halen yaygın olarak kullanımını sürdürmektedir. Psikiyatrik hastada SCID değerlendirmesi ortalama 1 ila 2 saat sürmektedir. Bu süre, hastanın psikiyatrik öyküsünün karmaşıklığına, mevcut ve geçmişteki belirtilerini açıkça tanımlayabilmesine göre değişir. Psikiyatrik bir hastalığı bulunmayan bir kişide ise testin süresi 30 dk ile 90 dakika arasında değişir. Bu tanısal araç bir psikolog ya da psikiyatrist tarafından uygulanmak için tasarlanmıştır ve uygulayan kişinin profesyonel düzeyde eğitilmiş, aynı zamanda da açık uçlu sorularla tanı koyabilme konusunda işinin ehli olması gerekmektedir.

3.3.2. Beck Depresyon Ölçeği

Aaron Beck tarafından geliştirilmiştir (324). Depresyonda görülen somatik, duygusal, bilişsel, motivasyonel belirtileri ölçmektedir. Ülkemizde yapılan geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Hisli tarafından 1988 senesinde gerçekleştirilmiştir (325). Ölçek toplam 21 sorudan oluşmaktadır. Anket şeklinde düzenlenmiş olan bu ölçekte, hastalardan kendilerine en uygun olan cümleyi seçmeleri istenir. Her madde 4 cümleden oluşur. Bu cümleler sabit durumdan (0 puan), en ağır duruma (3 puan) göre sıralanmıştır. Bu ölçeği oluşturan cümleler tedaviye alınan depresyon hastalarının ifadelerinden oluşturulmuştur. En yüksek puan 63 olarak hesaplanır.

Derecelendirmede 0-13 puan arası depresyonun olmaması, 14-24 puan arası orta derecede depresif duygudurum, 25 puanın üzeri ise ciddi depresif duygudurum olarak değerlendirilir.

3.3.3. Beck Anksiyete Ölçeği

Aaron Beck tarafından geliştirilmiştir. Çocuklarda ve erişkinlerde anksiyetenin miktarını ölçen 21 sorudan oluşan ve kişinin kendisinin uyguladığı objektif bir test olma özelliği taşır (326). Ulusoy tarafından 1993 yılında Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (327). Testin uygulandığı tarih de dahil olmak üzere hastanın son bir haftada tecrübe ettiği anksiyete belirtilerini sorgular. 17 yaş ve üstü kişiler için dizayn edilmiş olup testin tamamlanması 5-10 dakika sürmektedir. Çeşitli çalışmalarda ve klinik pratikte yaygın olarak kullanılan bir ölçektir.

3.3.4. Standardize mini-mental test

Klinik pratikte en yaygın kullanılan kognitif tarama testi olma özelliğini taşır. Depresyonu demanstan ayırt etmek için geliştirilmiştir (328), ancak sonrasında bilişsel bozukluğun derecesinin ve zaman içinde değişikliğin nicel bir ölçütü olarak kullanılabilceği düşünülmüştür. Cerrahpaşa Geriyatrik Psikiyatri ekibi (Güngen ve arkadaşları) tarafından Türkçe standizasyonu da yapılmıştır (329), ayrıca aynı ekip tarafından önerilen okur-yazar olmayanlar için de bir modifikasyon mevcuttur. En yüksek puan 30 olup, bunun 10 puanlık bölümü zaman ve mekan oryantasyonu, 3 kayıt ve 3 hatırlama olmak üzere 6 puanlık bellek, 5 puanlık dikkat, 8 puanlık dil ve 1 puanlık görsel-mekansal işlevleri ölçen maddelerden alınır. 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilen (320) bu kısa tarama testi bilişsel bozukluklar için en sık kullanılan testtir. 11 sorudan meydana gelir ve 30 puan üzerinden değerlendirilir. 24-30 puan arası normal, 18-23 puan arası hafif kognitif disfonksiyon, 17 puan ve altı ciddi bilişsel bozukluk ile uyumludur.

3.3.5. Öktem sözel bellek süreçleri testi

1964 yılında Rey tarafından geliştirilen bir kelime listesi öğrenme testidir (330). Standardizasyon çalışması 1992 yılında Öget Öktem tarafından yapılmıştır (331). Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, bellek ile ilgili pek çok parametreyi birbirinden ayırt etmeye yarar. Bu parametrelerden ilki kişinin anlık belleğidir, ikincisi; öğrenme ya da bilginin edinilmesi-kazanılması süreci, üçüncüsü; bellekte tutma ve bellekten geri çağırıp hatırlama süreçleridir. Test, birbiri ile ilişkisiz on beş kelimedenden oluşur. On beş kelime birer saniye aralıklarla deneğe okunur ve daha sonra akılda kalanları söylemesi istenir. Bu süreçte, deneğin anlık belleği ve dikkati sürdürebilmesi hakkında bilgi toplanır. Deneğin doğru cevap sayısı anlık bellek Skorunu gösterir. İlk denemeden sonra aynı liste dokuz kere daha deneğe okunarak her defasında aklında kalanların tümünü söylemesi istenir. Bu da deneğin öğrenme becerisi hakkında bilgi verir. Yaklaşık 30 dk sonra ise denekten aklında kalan kelimeleri söylemesi istenerek uzun dönem bellek ölçülür.

3.3.6. KAS sözel akıcılık testi

Newcombe tarafından 1969 yılında geliştirilmiştir (332). Dikkati sürdürme yeteneğini ve semantik belleği değerlendirir. Kelimelerin çağrışımlara dayanarak bulunması ve semantik veya fonemik kriterlere göre zihne geri çağırılmasını sağlar. Aynı zamanda sözel akıcılığın değerlendirildiği bu testte denekten, Türkçe standardizasyon çalışmasında kullanılan (333) K,A,S harfleri ile başlayan kelimeler söylemesi istenir. Bu testteki her bir harf için birer dakika süre verilmekte olup test toplam üç dakika sürmektedir. Deneklerden kelime üretirken şehir ismi, özel isim (örn: Ankara, Ahmet) ve ürettikleri fiilin değişik hallerini (örn: al, almak) kullanmamaları istenir. Bu çalışmada, deneklerin ürettikleri toplam kelime sayısı üzerinde durulur. Kelime üretmemek, aynı kelimeyi tekrarlamak, 5 saniyeden fazla duraklama, ilk 15 sn çok kelime üretip sonraki 45 sn'de bariz bir azalma dikkati sürdürme zorluğunu gösterir. Sözel akıcılık testleri prefrontal bölge özellikle medial ve orbitofrontal bölge işlev bozukluğuna hassastır.

3.3.7. Sayı dizileri testi

Sayı dizileri testi, işlem belleğinin rakam kaydedebilme kapasitesini ölçmek için kullanılır. Deneklere belli bir sıra içinde rakamlar söylenir ve hemen sonrasında aynen tekrar etmeleri istenir. Eğer bunda başarılı olurlarsa, daha uzun bir rakam listesi ile aynı işlem tekrarlanır. Kişinin hatırlayabildiği en uzun liste o kişinin ileri sayı menzili olur. Testin diğer kısmında da kişiden söylenen rakam dizisini geriye doğru sayması istenir. Burada doğru şekilde tekrar edilen en uzun rakam dizisi de kişinin geri sayı menzilini gösterir. Sayı menzili testi işlem belleği hakkında fikir verir. Bilim adamları işlem belleğini “bilgiyi geçici olarak depolayan ve bu süreçte kullanan bilişsel işlev” olarak tanımlamıştır. Sözel işlem belleğinin aynı zamanda zekanın kapsadığı elementlerden biri olduğu düşünülmektedir, bu yüzden sayı dizileri testi Wechsler Yetişkin Zeka Testi de dahil olmak üzere birçok zeka testinin içinde yer almaktadır. Sayı dizileri testindeki performans ayrıca dil öğrenme yetenekleri ile de yakından ilişkilidir (334).

3.3.8. İşitsel üçlü sessiz harf sıralama testi

Bu testin amacı yetişkinlerde kısa süreli belleği, bölünmüş dikkati ve işleyen belleği ölçmektir (335,336). İşleyen bellek, konuyla ilgili bilgiyi kısa süreliğine bellekte tutma ve onun üzerinde işlem yapma becerisidir (337); yürütücü işlevlerden bir tanesidir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (338). Bu testin ilk kısmında üç sessiz harf okunur ve masaya vurulur. Katılımcıdan masaya vurulduğu zaman üç sessiz harfi tekrarlaması istenir. İkinci kısımda ise harflerden hemen sonra bir sayı verilir. Katılımcı masaya vurulana dek verilen sayıdan geriye doğru saymaya başlar. Testte belirlenmiş süre sonunda masaya vurulur, katılımcı hatırladığı harfleri tekrar eder. Her bir denemedeki doğru hatırlanan harf sayısı not edilir. Değerlendirmede doğru hatırlanan harf sayılarının toplamı kullanılır.

3.4. İstatistik Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma ve kategorik değişkenler için sayı ve yüzde şeklinde tablo halinde verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testiyle incelenmiştir. Grupların karşılaştırılmasında iki grup, normal dağılım gösteren değişkenler için Independent Samples t test normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonlar normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Spearman Rho analizi ile incelenmiştir. İstatistik analizler SPSS v.22 paket programı ile yapılmış ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak dikkate alınmıştır.

Tablo 3’de sayısal değişkenlerin hasta ve kontrol gruplarına göre normallik test sonuçları incelendiğinde, bazı değişkenlerin test sonuçlarına göre normal dağıldığı görülürken ($p>0.05$), diğerlerinin normal dağılmadığı gözlenmiştir ($p<0.05$). Normal dağılım göstermeyen değişkenler için skewness, kurtosis, mean-median ve histogram grafiklerine bakıldıktan sonra (-2, +2 arasında skewness ve kurtosis iyi bir aralık) değişkenlerin normal dağılım gösterildiği varsayılarak parametrik test/testler uygulanmıştır.

Tablo 3. Sayısal Değişkenlere Ait Normallik Testlerine İlişkin Sonuç Tablosu

	Grup	<i>Shapiro-Wilk</i>			<i>Skewness</i>	<i>Std. Error</i>	<i>Kurtosis</i>	<i>Std. Error</i>
		<i>Statistic</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>				
Beck Depresyon	Hasta	0.942	37	0.054*	0.809	0.388	0.594	0.759
	Kontrol	0.889	37	0.002	1.466	0.388	3.657	0.759
Beck Anksiyete	Hasta	0.944	37	0.063*	0.463	0.388	-0.796	0.759
	Kontrol	0.849	37	0.001	1.353	0.388	1.586	0.759
Mini Mental	Hasta	0.894	37	0.002	-0.794	0.388	-0.458	0.759
	Kontrol	0.851	37	0.001	-1.106	0.388	0.580	0.759
ÖKTEM Anlık Bellek	Hasta	0.892	37	0.002	1.033	0.388	1.008	0.759
	Kontrol	0.959	37	0.185*	0.462	0.388	0.144	0.759
ÖKTEM Öğrenme Puanı	Hasta	0.934	37	0.031	-0.877	0.388	0.514	0.759
	Kontrol	0.906	37	0.004	-0.567	0.388	2.943	0.759
ÖKTEM Toplam Hatırlama	Hasta	0.749	37	0.001	-2.321	0.388	6.303	0.759
	Kontrol	0.808	37	0.001	-0.626	0.388	-1.392	0.759
KAS-K	Hasta	0.966	37	0.316*	0.527	0.388	0.144	0.759
	Kontrol	0.964	37	0.272*	0.013	0.388	-0.967	0.759
KAS-A	Hasta	0.920	37	0.011	0.876	0.388	0.520	0.759
	Kontrol	0.917	37	0.009	0.308	0.388	-1.308	0.759
KAS-S	Hasta	0.936	37	0.036	0.572	0.388	-0.656	0.759
	Kontrol	0.975	37	0.547*	-0.017	0.388	-0.300	0.759
İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama	Hasta	0.952	37	0.109*	-0.563	0.388	-0.471	0.759
	Kontrol	0.933	37	0.027	-0.483	0.388	-0.675	0.759
Sayı Dizileri Testi İleri	Hasta	0.929	37	0.021	-0.200	0.388	-0.501	0.759
	Kontrol	0.909	37	0.005	1.088	0.388	1.399	0.759
Sayı Dizileri Testi Geri	Hasta	0.951	37	0.107*	0.405	0.388	-0.401	0.759
	Kontrol	0.879	37	0.001	1.073	0.388	0.505	0.759
Ghrelin (ng/ml)	Hasta	0.980	37	0.734*	-0.139	0.279	-0.650	0.552
	Kontrol	0.946	37	0.070*	0.887	0.279	0.408	0.552
İL-6 (ng/L)	Hasta	0.937	37	0.037	-0.320	0.279	-1.516	0.552
	Kontrol	0.987	37	0.926*	-0.139	0.279	-0.650	0.552
TNF α (ng/L)	Hasta	0.840	37	0.001	0.887	0.279	0.408	0.552
	Kontrol	0.919	37	0.010	-0.320	0.279	-1.516	0.552

Shapiro Wilks Testi kullanıldı* :p>0.05

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubuna ait yaş, öğrenim durumu, sigara ve alkol kullanım oranlarına ait veriler Tablo 4’de belirtilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması 40.3 olup yaş aralığı 23-63 iken; kontrol grubunun yaş ortalaması 39.76 olup yaş aralığı 19-64 dür. Hasta grubunda ortalama öğrenim yılı 9.62 olup en düşük öğrenim yılı 5, en yüksek öğrenim yılı 15 dir. Kontrol grubunda ortalama öğrenim yılı 9.62 olup, en düşük öğrenim yılı 5, en yüksek öğrenim yılı 17 dir. İki grup arasında yaş ve öğrenim durumları bakımından farklılık olup olmadığı araştırıldığında, ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı, diğer bir deyişle benzer dağılım gösterdikleri görülmüştür ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubunda sigara kullanma sıklığı %24.3 dür. Hasta grubunda alkol kullanma sıklığı %13.5 iken, kontrol grubunda %18.9 dur.

Hasta ve kontrol grupları arasında sigara ve alkol kullanma oranları bakımından farklılık olup olmadığı araştırıldığında, anlamlı düzeyde farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Sosyo-Demografik Verilerin Karşılaştırılması

		<i>Hasta(n=37)</i>		<i>Kontrol(n=37)</i>		<i>p</i>
Yaş		40.38	± 8.77	39.76	± 14.06	0.820
Öğrenim Durumu(Yıl)		9.62	± 4.26	9.62	± 4.41	0.999
Sigara	Yok	28	(75.7%)	28	(75.7%)	0.999
	Var	9	(24.3%)	9	(24.3%)	
Alkol	Yok	32	(86.5%)	30	(81.1%)	0.528
	Var	5	(13.5%)	7	(18.9%)	

Independent Samples t Test kullanıldı*: $p<0.05$

Pearson Ki-Kare Testi kullanıldı*: $p<0.05$

Hasta ve kontrol gruplarına ait nörobilişsel test sonuçlarına ait veriler Tablo-5 de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. İki grup arasında bilişsel test ortalama puanları açısından farklılık olup olmadığı araştırıldığında, mini mental, KAS-K, KAS-A, KAS-S, işitsel üçlü sessiz harf sıralama, sayı dizileri testi ileri ve geri ortalamaları arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bu farklılığın kontrol grubunda mini mental, KAS-K, KAS-A, KAS-S, işitsel üçlü sessiz harf sıralama, sayı dizileri testi ileri ve geri ortalamalarının hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir. Diğer değişkenler bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Tablo 5. Nöropsikolojik Test Skorlarının Hasta ve Kontrol Grubuna Göre Karşılaştırılması

	<i>Hasta(n=37)</i>		<i>Kontrol(n=37)</i>		<i>p</i>
Mini Mental	25.84	± 3.10	27.84	± 2.03	0.002*
ÖKTEM Anlık Bellek	5.59	± 1.71	6.05	± 2.50	0.360
ÖKTEM Öğrenme Puanı	120.14	± 16.05	121.68	± 22.97	0.739
ÖKTEM Toplam Hatırlama	25.35	± 4.32	23.08	± 6.56	0.084
KAS-K	11.32	± 4.49	14.59	± 6.04	0.010*
KAS-A	7.35	± 4.03	10.68	± 5.29	0.003*
KAS-S	8.27	± 3.56	11.14	± 4.87	0.005*
İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama	39.22	± 6.19	46.78	± 8.00	0.001*
Sayı Dizileri Testi İleri**	4.38	± 1.30	6.95	± 2.30	0.001*
Sayı Dizileri Testi Geri**	4.05	± 1.67	5.70	± 2.91	0.015*

Independent Samples t Test kullanıldı *:p<0.05, **:Mann Whitney U test Kullanıldı

Hasta ve kontrol grupları arasında Beck depresyon ve anksiyete skor ortalamaları arasında farklılık olup olmadığı araştırıldığında, gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık olduğu görülmüştür (p<0.05). Bu farklılığın hasta grubunda Beck depresyon ve anksiyete skor ortalamalarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir. (Tablo 6)

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grupları Beck Depresyon ve Anksiyete Toplam Puanlarının Karşılaştırılması

	<i>Hasta(n=37)</i>		<i>Kontrol(n=37)</i>		<i>p</i>
Beck Depresyon	15.81	± 9.03	9.32	± 7.57	0.001*
Beck Anksiyete	22.89	± 12.94	11.86	± 11.93	0.001*

Independent Samples t Test kullanıldı *:p<0.05

Hasta ve kontrol grubuna ait serum ghrelin, IL-6 ve TNF- α düzeylerine ilişkin veriler Tablo 7 de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. İki grup arasında ghrelin, IL-6 ve TNF- α düzeyleri ortalamaları arasında anlamlı farklılık olduğu, bu farklılığın hasta gruplarında her üç ölçümün de kontrol grubuna göre ortalamalarının anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir (p<0.05).

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grupları Ghrelin, IL-6 ve TNF- α Düzeylerinin Karşılaştırılması

	<i>Hasta(n=37)</i>		<i>Kontrol(n=37)</i>		<i>p</i>
Ghrelin (ng/ml)	1.25	± 0.18	1.02	± 0.22	0,001*
IL-6 (ng/L)	157.52	± 38.45	81.24	± 12.42	0,001*
TNF α (ng/L)	341.61	± 15.82	227.40	± 41.07	0,001*

Independent Samples t Test kullanıldı *:p<0.05

Hasta grubunda nörobilişsel test skorları ile TNF-Alfa düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde uygulanan testlerin hiçbiri ile TNF-alfa düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır($p>0.05$). Bu bulguya ait veriler Tablo 8 de yer almaktadır.

Tablo 8. Nörobilişsel test skorları ile TNF- α düzeyi arasındaki ilişki

		ÖKTEM			KAS- K	KAS- A	KAS- S	İşitsel			
		Mini Mental	Anlık Bellek	Öğrenme Puanı				Toplam Hatırlama	Üçlü Sessiz	Sayı Dizileri	Sayı Dizileri
TNF α	r	-0.143	0.129	-0.222	-0.240	-.004	0.075	0.040	-0.114	-0.049	-0.100
(ng/L)	p	0.398	0.446	0.186	0.152	0.981	0.661	0.813	0.500	0.775	0.555
	n	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37

Pearson Korelasyon Katsayısı kullanıldı *: $p<0.05$ **: Spearman Korelasyon Katsayısı kullanıldı

Hasta grubunda nörobilişsel test skorları ile IL-6 düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde uygulanan testlerin hiçbiri ile IL-6 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($p>0.05$). Bu bulguya ait veriler Tablo 9 da yer almaktadır.

Tablo 9. Nörobilişsel test skorları ile IL-6 düzeyi arasındaki ilişki

		ÖKTEM			KAS- K	KAS- A	KAS- S	İşitsel			
		Mini Mental	Anlık Bellek	Öğrenme Puanı				Toplam Hatırlama	Üçlü Sessiz	Sayı Dizileri	Sayı Dizileri
IL-6	r	-0.153	-0.029	-0.019	-0.280	.146	0.031	0.059	0.017	0.009	-0.095
(ng/L)	p	0.366	0.866	0.909	0.093	.390	0.858	0.730	0.922	0.958	0.574
	n	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37

Pearson Korelasyon Katsayısı kullanıldı *: $p<0.05$ **: Spearman Korelasyon Katsayısı kullanıldı

Hasta grubunda nörobilişsel test skorları ile ghrelin düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde uygulanan testlerin hiçbiri ile ghrelin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($p>0.05$). Bu bulguya ait veriler Tablo 10 da yer almaktadır.

Tablo 10. Nörobilişsel test skorları ile Ghrelin düzeyi arasındaki ilişki

		ÖKTEM			KAS- K	KAS- A	KAS- S	İşitsel	Sayı Dizileri	Sayı Dizileri	
		Mini Mental	Anlık Bellek	Öğrenme Puanı				Toplam Hatırlama			Üçlü Sessiz Harf Sıralama
Ghrelin	r	-0.299	0.061	0.071	0.105	0.058	0.030	0.059	0.047	-0.057	0.269
(ng/ml)	p	0.072	0.718	0.678	0.536	0.734	0.858	0.728	0.784	0.738	0.107
	n	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37

Pearson Korelasyon Katsayısı kullanıldı *: $p<0.05$ **: Spearman Korelasyon Katsayısı kullanıldı

Hasta grubunda nörobilişsel test skorları ile Beck depresyon ve Beck anksiyete skorları arasındaki ilişki incelendiğinde uygulanan testlerin hiçbiri ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($p>0.05$). Bu bulguya ait veriler Tablo 11 de yer almaktadır.

Tablo 11. Nörobilişsel test skorları ile Beck depresyon ve Beck anksiyete skorları arasındaki ilişki

		ÖKTEM			KAS- K	KAS- A	KAS- S	İşitsel	Sayı Dizileri	Sayı Dizileri	
		Mini Mental	Anlık Bellek	Öğrenme Puanı				Toplam Hatırlama			Üçlü Sessiz Harf Sıralama
Beck	r	-0.089	0.271	-0.030	0.025	0.104	0.108	0.184	0.063	-0.045	0.121
Depresyon	p	0.599	0.105	0.862	0.882	0.539	0.524	0.275	0.712	0.789	0.476
	n	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Beck	r	-0.114	0.234	-0.218	.073	0.011	-	0.092	-0.214	-0.029	-0.042
Anksiyete							0.047				
	p	0.502	0.163	0.196	0.666	0.950	0.781	0.586	0.204	0.864	0.803
	n	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37

Pearson Korelasyon Katsayısı kullanıldı *: $p<0.05$ **: Spearman Korelasyon Katsayısı kullanıldı

Hasta grubunda Beck depresyon ve Beck anksiyete skorlarının serum ghrelin, IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri ile arasındaki ilişki incelendiğinde her üç ölçüm için de anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu analize ilişkin veriler Tablo 12 de verilmiştir.

Tablo 12. Hasta Grubu Beck Anksiyete ve Depresyon Skorları ile TNF-Alfa, IL-6 ve Ghrelin Düzeyleri Arasındaki İlişki

		<i>Ghrelin (ng/ml)</i>	<i>IL-6 (ng/L)</i>	<i>TNF α (ng/L)</i>
Beck Depresyon	r	0.225	-0.262	0.061
	p	0.181	0.117	0.722
	n	37	37	37
Beck Anksiyete	r	0.067	-0.178	0.023
	p	0.696	0.293	0.891
	n	37	37	37

Pearson Korelasyon Katsayısı kullanıldı *:p<0.05

Tüm örnekleme serum ghrelin düzeyi ile serum IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasındaki ilişki test edildiğinde ghrelin düzeyi ile IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Bu analize ilişkin veriler Tablo 13 te verilmiştir.

Tablo 13. Ghrelin ve IL-6, TNF-α düzeyleri arasındaki ilişki

		<i>Ghrelin (ng/ml)</i>	<i>IL-6 (ng/L)</i>	<i>TNF α (ng/L)</i>
Ghrelin (ng/ml)	r	1	0.412	0.423
	p		p<0.001*	p<0.001*
	n	74	74	74
IL-6 (ng/L)	r		1	0.754
	p			p<0.001*
	n		74	74

Pearson Korelasyon Katsayısı kullanıldı *:p<0.05

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın ana sonucu fibromiyalji hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla nörobilişsel işlevlerin bozulmasıdır. Hastaların bellek, öğrenme becerisi, dikkati sürdürme, bölünmüş dikkat ve işlem belleğinin değerlendirildiği testler sonucunda sağlıklı kontrollere kıyasla fibromiyalji hastaları dikkati sürdürme, işlem belleği, kısa süreli bellek, bölünmüş dikkat alanlarında daha düşük performans göstermişlerdir. Ayrıca genel bilişsel durumun bir göstergesi olarak kabul edilen mini mental teste de fibromiyalji hastaları daha çok puan kaybetmiştir. Bu alanların dışında sözel bellek süreçleri testi ile ölçülen anlık bellek, öğrenme becerisi, uzun dönem bellek işlevlerinde ise hastalarla sağlıklı kontrollerin skorları benzer bulunmuştur. Bu sonuçlara göre çalışmanın ilk hipotezi büyük ölçüde desteklenmiştir. Literatürde fibromiyalji hastalarında şu ana kadar yapılan çalışmalarda bilişsel bozukluklardan en çok tekrarlanan bulgu dikkat-konsantrasyon ve bellek sorunlarıdır. Mevcut çalışmanın sonuçları bu anlamda literatürle uyumludur. Anlamli fark gözlenen testler daha çok dikkat, konsantrasyon alanlarında ve işlem belleği alanlarındaki bozulmayı vurgular niteliktedir. Sözel bellek süreçlerinde aynı farkın gösterilememesinin nedeni hastalarda öğrenme becerisinin korunmuş olması olabilir. Fibromiyalji hastalarının poliklinik kontrollerinde en çok yakındığı şikayetlerden dikkat ve bellek sorunlarının, hastaların algısından bağımsız olarak objektif testlerle ortaya konması hem hastalığın patofizyolojisini anlamak hem de bu hastalığa yönelik müdahalelerin geliştirilmesi açısından önemlidir. Öyle ki bilişsel semptomlar ACR 2013 tanı kriterleri arasında yer almasına karşın bu değerlendirme sadece hastadan alınan öyküye dayanarak yapılmaktadır. Dolayısıyla tanı kriterleri arasına girecek kadar yaygın görülen bir semptom grubunun objektif testlerle ortaya konması ve doğrulanması oldukça önemlidir. Yapılan araştırmalara göre bilişsel bozukluğun altında yatan patofizyolojik süreçler henüz aydınlatılamamıştır. Çalışmalarda çıkan sonuçlar gruplandırıldığında bilişsel bozukluk ile ilişkili olarak ileri sürülen faktörler uyku bozukluğu, depresyon, anksiyete ve ağrı şiddeti olarak özetlenebilir. Ancak çalışma sonuçları ağrı dışında tutarlı değildir. Bilişsel işlevlerin duygudurum ve uyku bozukluğu ile birlikte gittiğini gösteren çalışmalar varken bunlardan bağımsız olduğunu ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur. Üzerinde en çok fikir birliği olan ilişkili faktör ise ağrıdır. Ağrı, duygudurum bozulduğu ve uyku bozukluğu ile fibromiyalji arasındaki ilişki bir neden sonuç ilişkisi olmaktan öte daha çok birlikte ortaya çıkma durumudur. Diğer bir deyişle ağrı algısında bozukluk yapan yolaklar ile bilişsel bozulmaya yol

açan yolların aynı ya da yakından ilişkili olması bu durumu açıklayabilir. Mevcut çalışmada hastaların fizik tedavi ve rehabilitasyon bölümü tarafından tanı konularak psikiyatri bölümüne yönlendirilmesinden dolayı ağrı şiddeti ile ilgili objektif bir ölçü kullanılmamıştır. Ancak Beck depresyon ve Beck anksiyete ölçekleri ile depresyon ve anksiyete semptomlarının şiddeti ölçülmüştür. Hasta grubunda beklenildiği gibi normal popülasyona göre depresyon ve anksiyete skorları anlamlı olarak daha yüksek olmakla birlikte bilişsel semptomlarla ilişkili bulunmamıştır. Bilindiği üzere depresyon ve anksiyete bozukluğu hastalıklarında dikkat-konsantrasyon ve bellek sorunları sıkça görülür ancak bu bulgu fibromiyalji hastalarında gösterilen dikkat-konsantrasyon ve bellek sorunlarının depresyonda görülen benzer belirtilerden farklı bir mekanizma ile ortaya çıktığını düşündürmektedir. Çünkü fibromiyalji hastalarında görülen semptomlar primer olarak majör depresyon ve anksiyete bozukluğu tanı kriterlerini karşılamayan eşik altı semptomlardır. Sağlıklı kontrollere göre daha sık görülen bu eşik altı semptomların nedeni fibromiyalji hastalığının getirdiği bedensel kısıtlılıklar ve ağrı şikayeti olabilir.

Çalışmanın diğer bir birincil amacı olan bilişsel işlevlerdeki bozulmanın ilişkili olabileceği faktörler incelendiğinde serum ghrelin düzeyi ile bilişsel işlevler arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Son yıllarda ghrelinin bellek ve öğrenme süreçleri başta olmak üzere bilişsel işlevleri iyileştirici etkileri üzerine çalışmalar artmaktadır. Tip 2 diyabet hayvan modellerinde ghrelinin öğrenme ve bellek bozuklukları üzerine iyileştirici etkileri ortaya konmuştur. Ghrelinin bellek üzerine olumlu etkilerini hipokampusta nörojenezi uyarma yoluyla yaptığı düşünülmektedir (339,340). Ayrıca ghrelin sistemlerindeki işlev bozukluklarının dopaminerjik ödül sisteminde dopamin salınımını bozduğu ve böylelikle öğrenmeyi olumsuz etkilediği düşünülmektedir (341,342). Bir diğer mekanizma da ghrelinin sinaps oluşumunu ve aktivitesini artırması olarak kabul edilmektedir. Ghrelin nöroprotektif etkilerini apoptozu engelleyerek, anti-enflamatuar etkiler göstererek ve oksidatif stresi azaltarak gerçekleştirir. Ghrelinin bu nöroprotektif etkilerinden yola çıkılarak Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, MS ve ALS gibi nörodejeneratif hastalıklarda ghreline ilgi artmıştır. Ancak henüz ghrelinin azaldığına dair güçlü kanıtlar yoktur. Hayvan deneylerinde Alzheimer hastalığında ghrelinin bellek işlevlerindeki bozulmayı engellediğine dair çalışmalar mevcutken(343) insanlarda hem metabolik hastalıklarda hem de nörodejeneratif hastalıklarda ghrelinin azaldığına dair tutarlı kanıt yoktur. Literatürde fibromiyalji hastalarında görülen bilişsel bozulma ile ghrelin düzeyi arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlayan bir çalışmaya

rastlanmamıştır. Bu nedenle mevcut çalışma bu ilişkiyi göstermeyi amaçlayan ilk çalışmadır. Mevcut çalışmada da ghrelin düzeyi ile nörokognitif bozulma arasında ilişki gösterilememesi metabolik hastalıklarda ve nörodejeneratif hastalıklardaki literatürle uyumludur. Bu ilişkinin gösterilememesinin nedeni ghrelinin nöronları koruyucu etkisi, sinaps oluşumunu arttıran ve sinaps aktivitesini kuvvetlendiren etkileri olmasına rağmen, fibromiyaljide görülen bilişsel bozulmaların patofizyolojisinde altta yatan mekanizmalarla ilişkili olmaması olabilir.

Ghrelinin bilişsel işlevler dışında fibromiyalji hastalarında sağlıklı kontrollerden farklı olup olmadığına bakıldığında ise çalışmaya katılan hastalarda sağlıklı kontrollere oranla serum ghrelin düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Fibromiyalji hastalarında serum ghrelin düzeyini sağlıklı kontrollerle karşılaştıran dört çalışmadan ikisi fark bulamazken diğer iki çalışmada ghrelin düzeyi azalmış olarak bulunmuştur. Mevcut çalışmada serum ghrelin düzeyinin yüksek bulunması fibromiyalji hastalarının yeme alışkanlıklarıyla ilgili olabilir. Uzun süre aç kalan kişilerde, diyet yapanlarda ve yeme bozukluğu olanlarda ghrelin düzeyi yüksektir. Yapılan çalışmalar yeme alışkanlıkları, vücut kitle indeksi dışında kalitesiz ve kısa süreli uykunun da ghrelin seviyelerini arttırdığını ortaya koymaktadır (344). Fibromiyalji hastalarında uyku bozukluğu normal popülasyona oranla daha sık görülmektedir, artmış ghrelin seviyesi kısa uyku süresi ile ilişkili olabilir. Bu çalışmada vücut kitle indeksi önemli bir karıştırıcı faktördür ve hasta ve kontrol grubunun vücut kitle indeksi verisinin analizlerde kullanılmaması çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. Bu çalışma fibromiyalji hastalarında artmış serum ghrelin seviyesi gösteren ilk çalışma olması açısından önemlidir.

Fibromiyalji hastalarında bilişsel işlevleri ile ilişkisi olup olmadığı incelenen diğer değişkenler de IL-6 ve TNF-alfa düzeyidir. Çalışmaya katılan fibromiyalji hastalarında pro-enflamatuar sitokinler ile bilişsel işlevleri değerlendiren testlerin sonuçları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bilindiği üzere bilişsel işlevleri belirleyen bir çok etken vardır: genetik, yaş, eğitim, beslenme, fiziksel hastalıklar,... Bu etkenlerin hepsini kontrol etmek çalışmalar açısından imkansız olmakla birlikte bu çalışmada en önemli faktörlerden olan yaş ve eğitim düzeyi hasta ve kontrol grubunda benzer seçilmiştir. Enflamatuar süreç ister santral ister sistemik olsun beynin tüm işlevleri üzerine etkilidir. Sitokinler ise enflamatuar sürecin en önemli göstergeleridir. Sitokinlerin kan beyin bariyerini geçerek nöroenez ve sinaptik plastisite üzerine nöromodulatör etki yaptığı gösterilmiştir (345). Sitokin ve kemokinlerin moleküler ve hücrel mekanizmalarla bilişsel işlevlerde önemli rol oynadığı özellikle yürütücü işlevler, öğrenme, bellek ve duygudurum üzerine hem kısa hem de uzun dönemde etki ettiği

bilinmektedir (346). Sistemik olarak artmış pro-enflamatuar düzeyi Alzheimer Hastalığı, hafif kognitif bozukluk gibi hastalıklarda bilişsel gerileme ile ilişkili bulunmuştur. (347-349). Sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalarda ise serum IL-6, CRP ve MCP düzeyi ile bilişsel işlevler arasında anlamlı pozitif ilişki bulan çalışmalar mevcuttur. (346)

Çalışmalara bakıldığında hafif/orta düzey enflamasyona en duyarlı bilişsel alanların yürütücü işlevler ile ilgili olduğu görülmüştür. En tutarlı veriler ise pro-enflamatuar sitokinlerden IL-6 ile elde edilmiştir. TNF- α ile ilgili verilerde tutarsızlık olup bazı çalışmalarda TNF- α nın nöroprotektif etkileri de gösterilmiştir. Bilişsel işlevler ve pro-enflamatuar sitokinler arasındaki ilişkiyi fibromyalji hastalarında araştıran bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. Mevcut çalışma bu ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olması açısından önemlidir.

Bu çalışmada serum IL-6 ve TNF- α düzeylerinin fibromiyalji hastaları ve sağlıklı kontroller arasında farklı olup olmadığı araştırıldığında her iki sitokin düzeyinin de hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fibromiyaljinin ağrı, yorgunluk, ve hassasiyetle giden bir hastalık olduğu düşünüldüğünde bu beklenen bir bulgudur. 2011 yılında Üçeyler ve arkadaşlarının yaptığı 25 çalışma ve 1255 fibromyalji hastası ile 800 sağlıklı kontrolün dahil edildiği sistematik derlemenin sonucunda serum IL-1 Reseptör antagonisti, IL-8, IL-6 seviyeleri hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sitokinlerin hastalık semptomları ile ilişkisine bakıldığında ağrı ile sitokin düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Fibromyaljide sitokin düzeylerini araştıran birçok çalışma mevcuttur ancak çalışmalarda farklı sitokinler farklı yöntemlerle incelendiğinden ve depresyon, fiziksel aktivite, sirkadyen ritm, ilaç kullanımı, çeşitli enfeksiyonlar gibi karıştırıcı faktörlerin fazla olmasından dolayı çalışma sonuçları tutarsızdır. Örneğin sitokin düzeyi sirkadyen ritm ile değiştiğinden materyalin toplanma zamanı bile sonuçları etkilemektedir. Mevcut çalışmada karıştırıcı faktörlerden örnek toplama zamanı kontrol edilmiş ve tüm katılımcılardan aynı zamanlarda X saat açlık sonrası kan alınmıştır. IL-6 ve IL-8 literatürde en çok uzlaşılan sitokinlerdir, bu anlamda çalışma sonuçları IL-6 açısından literatürü destekler nitelikte olup; TNF- α açısından ise mevcut verilere katkı sağlamıştır. Fibromyaljide diğer semptomlardan çok ağrı sitokinlerle ilişkili bulunmuştur. Özellikle IL-8 in substans-P' nin ekspresyonunu arttırdığı ve ağrı eşliğini düşürdüğü düşünülmektedir. Bu veriler ışığında uzun zamandır fibromyaljide görülen yaygın ağrının periferik bir olgudan öte santral sinir sisteminde ağrı algısıyla ilgili olduğu görüşü hakimdir. Elbette bu sitokinlerin birer hastalık belirteci olarak kullanılması veya bunlara

yönelik tedavilerin geliştirilmesi açısından sitokin/kemokin ağı ile fibromyalji arasındaki ilişkinin daha net ortaya konması gereklidir.

Çalışmada hasta grubu için pro-enflamatuar sitokin düzeyi ile depresyon ve anksiyete semptomları arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Major depresif bozukluk ve anksiyete bozukluklarında pro-enflamatuar sitokinlerin arttığı bilinmekte iken fibromiyalji hastalarında depresif ve anksiyete semptomlarıyla sitokin düzeyi arasında ilişki saptanamamasının nedeni örneklemin küçük olmasına bağlı olabilir. Depresyon ve anksiyete hastalarında yapılan çalışmalarda pro-enflamatuar sitokinlerin daha çok hastalardaki ağrı semptomları ile ilişkili olduğu göz önünü alındığında bu durum arada ilişkinin gösterilememesinin ikinci bir açıklaması olabilir.

Çalışmaya katılan fibromiyalji hastalarında serum ghrelin seviyesi sağlıklılara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Fibromyaljinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir özellikle kronik stresin, hipotalamo-pitüiter aks ve sempatik sinir sistemi üzerine yaptığı etkiler üzerine dikkat çekilmiştir. Yani patofizyolojisinde somatotropik aks işlev bozukluğunun etkili olabileceği düşünülmektedir. 1992 yılında Bennett ve arkadaşları fibromyalji hastalarında IGF-1 seviyelerinin azaldığını saptamıştır ve yine aynı çalışmada klonidin ve levodopa ile tetiklemenin ardından GH salınımının sağlıklıların aksine artmadığını göstermişlerdir. Hatta 2007 yılında yapılan bir çalışmada (350) düşük doz GH uygulamasının fibromiyalji semptomlarını geriletmediği bulunmuştur. Bu veriler fibromyaljinin patofizyolojisinde GH ve IGF-1 sistemi ile ilgili bozuklukların kısmen rol oynayabileceğini göstermektedir. Ghrelinin GH salınımı üzerine etkileri düşünüldüğünde GH ve IGF-1 deki bozuklukların Ghrelin üzerinden veya ghrelin ile ilişkili olabileceği akla gelmektedir. Bu temele dayanarak fibromiyalji hastalarında serum ghrelin düzeylerinin incelendiği çalışmalar yapılmıştır. Bu üç çalışmadan ikisinde (351,352) herhangi bir fark saptanmazken, bir tanesinde (353) serum ghrelin düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış olarak bulunmuştur. Mevcut çalışmada literatürün aksine artmış olarak bulunan ghrelin seviyesi çok az sayıda çalışmanın zaten tutarsız olan sonuçlarına tam zıt yönde bir ilişkinin de olabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Bu çalışmada hasta grubunda artmış ghrelin düzeyinin teorik olarak açlık hissi ve besin alımını uyarması ve sonuç olarak yağ depolanması ve kilo artışına neden olması beklenir. Bu çalışmadaki hasta grubuna ait beden kitle indeksi verisi çalışmada kullanılmamıştır ancak bu konuda literatürde fibromiyalji hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha kilolu olduğu konusunda güçlü kanıtlar mevcuttur. Epidemiyolojik çalışmalar fibromyaljide normal

populasyona göre %40 daha sık obezite ve %30 daha sık aşırı kiloluluk bulunduğunu göstermiştir (354). Bu açıdan çalışmanın sonuçları fibromiyaljide sıkça görülen obezite durumunu desteklemekte hatta bu durumu açıklayabilecek mekanizmalarla ilişkili bile olabilir. Elbette burada obezitenin fibromiyaljinin bir sonucu mu yoksa hastalık oluşumuna katkıda bulunan bir etken mi olduğunu bilmek mevcut verilerle mümkün değildir. Fibromiyaljide görülen ağrı, yorgunluk ve soğuğa karşı hassasiyet nedeni ile fiziksel aktivitenin kısıtlanması obeziteye yatkınlık yaratabilir. Ya da obeziteye sıklıkla eşlik eden depresyon, uyku bozukluğu gibi durumlar da fibromiyaljinin ortaya çıkmasına katkıda bulunuyor olabilir. Deneysel hayvan modellerinde Ghrelinin GH/IGF-1 aksı üzerine uyarıcı etkileri yanında; GH/IGF-1 aksının da ghrelin üzerine negatif geri denetimi olduğu gösterilmiştir (344). Buradan yola çıkarak GH/IGF-1 aksında meydana gelen bozuklukların ghrelini arttırıcı etki yapabileceği yorumu yapılabilir.

Çalışmada serum ghrelin düzeyi ile depresyon ve anksiyete semptomları, bilişsel işlevler arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken serum ghrelin düzeyi ile IL-6 ve TNF-a düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Literatürde ghrelinle ilişkisi bulunduğu araştırılan faktörlerden üzerinde uzlaşılan tek faktör ağrı şiddetidir. Ghrelin reseptörleri beyinde hipotalamus, pons, medulla oblongata gibi ağrı kontrolünde rol oynayan bölgelerde yüksek oranda eksprese olur (355). Ghrelinin ağrı düzenleyici sistem üzerine etkilerini gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte çok azı antinörojenik etkilerini ortaya koyabilmiştir (356). Ghrelinin inflamatuvar yanıt üzerine etkisini inceleyen çalışmalar sonucunda ghrelinin lenfosit ve monositlerden TNF-a, IL-1 ve IL-6 salınımını azalttığına dair sonuçlara ulaşılmıştır (356). Hatta hayvan deneylerinde ghrelinin pankreatit, artrit ve kolit gibi hastalıklarda anti-inflamatuvar etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada ghrelin seviyesi ile inflamatuvar sitokin düzeyleri arasında bulunan orta düzeydeki korelasyon ghrelinin anti-inflamatuvar özellikleri ile birlikte düşünüldüğünde, ghrelinin artmış inflamatuvar yanıtı tepki olarak yükselmiş olması ile açıklanabilir. Elbette ghrelin ile inflamatuvar sistem arasındaki ilişki basit bir ilişki olmaktan öte karmaşık ve dinamik bir ilişkidir ve kesitsel çalışmalarla tatmin edici bilgilere ulaşmak zordur. Ghrelinin inflamatuvar sitokinlerle ilişkisine kanser, tüberküloz, KOAH gibi hastalıklarda bakılmıştır ancak sonuçlar tutarlı değildir. Özel olarak fibromiyalji hastalarında ghrelin-sitokin düzeyi ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışma olmadığından, bu çalışma fibromiyalji hasta grubunda bu ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olması açısından önemlidir.

Mevcut çalışmanın birtakım kısıtlılıkları vardır. Bunlardan ilki fibromiyalji hastalarına ait ağrı şiddeti ve vücut kitle indeksi verilerinin çalışmada yer almamasıdır. Çünkü ağrı şiddeti literatürde sıklıkla üzerinde durulan ve bir çok değişkenle arasında kuvvetli ilişki saptanmış bir klinik özelliktir. Ghrelinin kalori alımını arttırdığı bilinmektedir, fibromiyalji hastalarında anlamlı olarak yüksek saptanan ghrelinin vücut kitle indeksi ile ilişkisinin araştırılması ghrelinin fizyolojik etkilerinin hastalıkla değişip değişmediğini göstermek açısından önemli olabilir. Bu çalışmada değerlendirilen bilişsel işlevler, pro-enflamatuar sitokin düzeyi ve ghrelin düzeyi genetik ve çevresel bir çok faktörden etkilenebilen hassas değişkenlerdir. Bu tarz değişkenlerle yapılan çalışmalarda elbette bütün karıştırıcı faktörlerin kontrol edilmesi imkansızdır. Bu çalışmada yaş, cinsiyet ve eğitim faktörleri kontrol edilirken; fiziksel aktivite, zeka düzeyi ve ilaç kullanımı kontrol edilmemiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma fibromiyaljide:

-Bilişsel işlevler ile serum ghrelin düzeyi

-Bilişsel işlevler ile serum IL-6 ve TNF-a düzeyi

-Serum ghrelin ile serum IL-6 ve TNF-a düzeyi arasındaki ilişkileri inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmadan elde edilen verilerin analizi sonucunda şu sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Fibromiyalji hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla genel bilişsel durum, kısa süreli bellek, dikkati sürdürme, bölünmüş dikkat, işlem belleği gibi bilişsel işlevlerde bozulma saptanmıştır.
2. Bu bilişsel bozulmanın hasta grubunda anksiyete ve depresyon semptomlarının şiddetinden bağımsız olduğu saptanmıştır.
3. Hasta grubunda bilişsel bozulma ile IL-6 ve TNF-a düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
4. Kalori alımı ve büyüme hormonu üzerine uyarıcı etkileri olan ghrelinin serum düzeyi fibromiyalji hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek saptanmıştır.
5. Katılımcıların tamamında serum ghrelin düzeyi ile serum IL-6 ve TNF-a düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır.
6. Fibromiyalji hastalarında serum pro-enflamatuar sitokin düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek saptanmıştır.
7. Fibromiyalji hastalarında depresyon ve anksiyete semptom skorları sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek saptanmıştır.
8. Hasta grubunda daha yüksek saptanan anksiyete ve depresyon semptom skorları ile serum IL-6, TNF-a ve ghrelin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Fibromiyaljide bilişsel işlevlerde bozulma, hastaların sıklıkla şikâyetçi olduğu önemli bir belirtidir ve hangi patofizyolojik mekanizmalarla ortaya çıktığı, hangi klinik özelliklerle ilişkili olduğu bilinmemektedir. Bu araştırma sorularına cevap verilebilmesi için daha büyük ve iyi dengelenmiş gruplara sahip örneklemle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fibromiyalji hem etyolojik etkenler açısından hem de etkilediği sistemler açısından karmaşık bir hastalıktır. Hastalığın karmaşık yapısı ve araştırılacak değişkenlerin özellikleri göz önüne alındığında: serum biyolojik belirteçleri, nöropsikolojik testler ve fonksiyonel görüntüleme methodlarının bir arada kullanıldığı çalışmalar literatürdeki belirsiz noktaların aydınlatılması

yardımcı olabilir. Ayrıca kesitsel nitelikteki çalışmalar fibromiyaljiye sebep olan mekanizmaları ortaya çıkarmak açısından yeterli değildir. Neden-sonuç ilişkisinin kurulması açısından hem bilişsel işlevler hem de ghrelin ve pro-enflamatuar sitokinlerle ilgili uzunlamasına çalışmalar yapılmalıdır.



KAYNAKLAR

1. Ngian GS, Guymer EK, Littlejohn Go. The use of opioids in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis* 2011; 14 (1): 6-11
2. Clauw, Daniel J. Fibromyalgia. *JAMA* 2014; 311 (15): 1547.
3. Hawkins RA. Fibromyalgia: A Clinical Update. *Journal of the American Osteopathic Association*. 2013; 113(9): 680-689
4. Sommer C, Hauser W, Burgmer M, Engelhardt R, Gerhold K et al. Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome. *Schmerz* 2012; 26(3): 259-267
5. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia: Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(5): 218
6. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33:160-172
7. Gormsen L, Rosenberg R, Bach FW, Jensen TS. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *Eur J Pain* 2010 Feb; 14(2): 127.e1-8
8. Ramiro Fde S, Lombardi Júnior I, da Silva RC, Montesano FT, de Oliveira NR et al. Investigation of stress, anxiety and depression in women with fibromyalgia: a comparative study. *Rev Bras Reumatol* 2014 Jan-Feb; 54(1):27-32.
9. Leavitt F, Katz RS, Mills M, Heard AR. Cognitive and dissociative manifestations in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2002 Apr; 8(2):77-84
10. Tander B, Atmaca A, Aliyazıcıoğlu Y, Canturk F. Serum ghrelin levels but not GH, IGF-1 and IGFBP-3 levels are altered in patients with fibromyalgia syndrome. *Joint Bone Spine* 2007 Oct; 74(5):477-481
11. Armando Signore, Feng Zhang, Zhongfang Weng, YanQing Gao and Jun Chen. Leptin Neuroprotection in the Central Nervous System: Mechanisms and Therapeutic Potentials. *Neurochem Sep* 2008; 106(5):1977-1990
12. McNay EC. Insulin and ghrelin: peripheral hormones modulating memory and hippocampal function. *Curr Opin Pharmacol* 2007 Dec; 7(6):628-632.
13. Weikel JC, Wichniak A, Ising M, Brunner H, Friess et al. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E407–E415.

14. Geiss A, Rohleder N, Anton F. Evidence for an association between an enhanced reactivity of interleukin-6 levels and reduced glucocorticoid sensitivity in patients with fibromyalgia. *Psychoneuroendocrinology* 2012 May; 37(5):671-684.
15. Topal G, Donmez A, Doğan BS, Kucur M, Cengiz DT. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels are increased in patients with fibromyalgia: correlation with tumor necrosis factor- α (TNF- α) and 8-iso-prostaglandin F(2 α) (8-iso-PGF(2 α)). *Clin Biochem* 2011 Apr; 44(5-6):364-367.
16. Bote ME, García JJ, Hinchado MD, Ortega E. Inflammatory/stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia. *Pain Med* 2011 Aug; 12(8):1154-1161.
17. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder and psychogenic pain. In: McCarty DJ. and Kopman WJ (Eds.). *Arthritis and Allied condition: A Textbook of Rheumatology*, 12th ed. Philadelphia: Lea and Febiger. 1992; P.1383–1405.
18. Goldenberg DL. Fibromyalgia. In: Klippel JH, Dieppe PA (Eds.). *Rheumatology*, 2nd ed. London: Mosby; 1998.4:15.1–2.
19. Boissevan MD, McCain GA. Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, I. Medical and pathophysiological aspects. *Pain* 1991; 45:227–238.
20. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976; 38: 35–44.
21. Hench PK. Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum* 1976; 19(suppl): 1081-1089
22. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ et al. Primary fibromyalgia(fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981; 11: 151-171
23. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M, Goldenberg DL, Katz RZ et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care and Research* 2010; 62(5): 600–610.
24. Yunus MB, İnanıcı F. Fibromyalgia syndrome: clinical features, diagnosis, and biopathophysiologic mechanisms. In: Rachlin ES, Rachlin IS(Eds). *Myofascial pain and fibromyalgia. Trigger Point Management*. Mosby, St. Louis. 2002; pp.3-31
25. İnanıcı F. Fibromiyalji Sendromu. In.(Ed: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y): *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, Ankara 2011;Güneş Tıp Kitabevleri. 2365-2377

26. Maurel et al. BMC Musculoskeletal Disorders 2011; 12:4
27. Dönmez A, Erdoğan N ;Fibromyalji sendromu, Klinik Gelişim: 60-64
28. Koçanoğulları H. Fibromyalji sendromu. Ed Gümüşiş G, Doğanavşargil E, Klinik Romatoloji. İzmir Güven Kitapevi 2003; 635-645.
29. Fishbain DA, Lewis J, Cole B, Cutler B, Smets E, Rosomoff H, et al. Multidisciplinary pain facility treatment outcome for pain-associated fatigue. Pain Med. 2005; 6: 299-304.
30. Bennett RM. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am 2009; 35: 215-232.
31. Moldofsky H. The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. Joint Bone Spine 2008; 75: 397-402.
32. Ohayon MM. Prevalence and correlates of nonrestorative sleep complaints. Arch Intern Med. 2005; 165: 35-41.
33. Shaver JL, Wilbur J, Robinson FP, Wang E, Buntin MS. Women's health issues with fibromyalgia syndrome. J Womens Health (Larchmt). 2006; 15: 1035-1045
34. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Alonzo Ruiz A, et al. High prevalence of undetected carpal tunnel syndrome in patient with fibromyalgia syndrome. J Rheumatol 1995; 22: 501-504
35. Marcus DA, Bernstein C, Rudy TE. Fibromyalgia and headache: an epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome. Clin Rheumatol. 2005; 24: 595-601.
36. Centonze V, Bassi A, Cassiano MA, Munno I, Dalfino L et al. Migraine, daily chronic headache and fibromyalgia in the same patient: an evolutive "continuum" of non organic chronic pain? About 100 clinical cases. Neurol Sci. 2004; 25 Suppl 3: 291-292.
37. Stockman R. The causes, pathology, and treatment of chronic rheumatism. Edinb Med J 1904; 15: 107-116.
38. Canbaz S, Ege T, Halıcı Ü, Duran E. Türkiye Klinikleri J Cardiovascular Surgery 2004; 5(1): 49
39. Evren B, Evren C, Yapıcı A, Hoşafçı Güler M, Severity of pain and relationship with psychiatric symptoms in patients with fibromyalgia. Anatolian Journal of Psychiatry 2005; 6: 69-74
40. Li JX ,Pain and depression comorbidity: a preclinical perspective. Behav Brain Res 2015 Jan 1; 276: 92-98.
41. Neugebauer V, Li V, Bird GC, Han JS The amygdala and persistent pain,

Neuroscientist 2004 Jun; 10(3): 221-234

42. İnancı F, Yunus MB, Edward S Rachlin MD. Fibromyalgia Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Biopathophysiologic Mechanisms. İn: Rachlin ES, Rachlin IS. Eds. Myofascial Pain and Fibromyalgia Trigger Point Management. 2nd.Ed, NewYork: Mosby Co; 2002:3-32.

43. Wolfe W, Brahler E, Hinz A, Hauser W. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress; results from a survey of the general population. Arthritis Care Res. 65(5), 2013; pp.777-785

44. R.C. Lawrence, C.G.Helmick, F.C.Arnett, R.A.Deyo, D.T.Felson, E.H. et al. Estimates of the prevalance of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum, 41(5) 1998; pp.778-799

45. Wolfe F. Fibromyalgia: the clinical syndrome. Rheum Dis Clin North Ame 1989; 15:1-18.

46. Buskila D, Neumann L, Hersman E, Ggedalia A, Pres J et al. Fibromyalgia syndrome in children-outcome study. J Rheumatol 1995; 22: 525-528.

47. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji Sendromu: Etiyopatogenez. Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 1998; 4(3): 219-225.

48. Ünlü E. Fibromiyalji: Bir Kronik Ağrı Sendromu. In. Harris D. E, Budd R. C, Genovese M.C, Firestein G. S, Sargent J. S, Sledge Clement. B (Eds). Çeviri Ed: Arasıl T. Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara: 2006. Cilt 1, 36: 522-536.

49. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. Arthritis Care Res(Hoboken) 2014 Sep; 66(9): 1364-1373.

50. Goldenberg DL. Soft Tissue: Fibromyalgia. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. Rheumatology. London, Mosby, 1994; 16.1-16.12

51. Neeck G. Patogenic mechanisms of fibromyalgia. Elsevier Ageing research Reviews, 2011; 1: 243–255

52. Reisine S, Fifield J, Walsh SJ, Feinn R. Do employment and family work affect the health status of women with fibromyalgia? J Rheumatol., 2003; 30: 2045-2053

53. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, et al. Family study of fibromyalgia. Arthritis Rheum 2004; 50: 944-952

54. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. Arthritis and Allied Conditions. 15th edition Williams&Wilkins, 2005; 1869-1910.

55. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM et al. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *The Journal of rheumatology* 1999; 26: 408-412.
56. Offenbaecher M, Bondy B, Jonge S. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis and Rheumatism* Vol.42, No.11, November 1999; 2482-2488
57. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B et al. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2003; 23: 104-107.
58. Buskila D, Cohen H, Neumann L, Ebstein RP. An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Mol Psychiatry.* 2004; 9: 730-731.
59. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 605-611
60. Boisset-Piolo MH, Esdaile JM, Fitzcharles MA. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 235-241.
61. Cantürk F. Fibromiyalji ve Diğer Eklem Dışı Romatizmal Hastalıklar. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.* Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara: 2000; Cilt 2, 7 (12): 1654-1661.
62. Caro XJ, Wolfe F, Johnston WH, Smith AL. A controlled and blinded study of immunoreactant deposition at the dermal-epidermal junction of patients with primary fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 1086-1092.
- 63) Dinerman H, Goldenberg DL, Felson DT. A prospective evaluation of 118 patients with the fibromyalgia syndrome: prevalence of Raynaud's phenomenon, sicca symptoms, ANA, low complement, and Ig deposition at the dermal-epidermal junction. *J Rheumatol* 1986 Apr; 13 (2): 368-373.
64. Dina OA, Levine JD, Green PG. Enhanced cytokine-induced mechanical hyperalgesia in skeletal muscle produced by a novel mechanism in rats exposed to unpredictable sound stress. *Eur J Pain.* In press 2011
65. Hernanz W, Valenzuela A, Quijada J, Garcia A, de la Iglesia JL et al. Lymphocyte subpopulations in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1994 Nov; 21 (11): 2122-2124.

66. Hellstrand K, Hermodsson S. Role of serotonin in the regulation of human natural killer cell cytotoxicity. *J Immunol.* 1987 Aug 1; 139 (3): 869-875.
67. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Mendoza C, Ortiz R, Cajigas JC et al. Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1997 Apr; 24 (4): 714-718.
68. Bengtsson A, Bengtsson M. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain.* 1988 May; 33 (2): 161-167.
69. Sevimli D. Fibromiyalji sendromlu hastalarda farklı egzersiz uygulamalarının fiziksel ve psikolojik parametreler üzerine etkisi. Doktora tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana, 2007; 11-16
70. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia. Light-microscopical and histochemical findings. *Scand J Rheumatol.* 1986; 15:1-6.
71. Burkhart J, Edward DH. Fibromiyalji: bir kronik ağrı sendromu. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB (eds). Ankara. Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi, 2006; 522-536
72. Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RP, Porter J, et al. Aerobic fitness in patients with fibrositis: A controlled study of respiratory gas exchange and 133xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 454–460.
73. Elert J, Dahlqvist SR, Almay B, Eisemann M. Muscle endurance, muscle tension and personality traits in patients with muscle or joint pain-a pilot study. *J Rheumatol*, 1993; 20(9):1550-1556,
74. Bennett RM. The fibromyalgia syndrome. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds). *Textbook of rheumatology.* Philadelphia: WB Saunders Company. 1997; 511-519.
75. Staud R. Are tender point injections beneficial? The role of tonic nociception in fibromyalgia. *Curr Pharm Des* 2006;12:23-27.
76. Branco J, Atalaia A, Paiva T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1994 Jun; 21 (6): 1113-1117.
77. Anch AM, Lue FA, MacLean AW, Moldofsky H. Sleep physiology and psychological aspects of the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Can J Psychol.* 1991 Jun; 45 (2): 179-184.
78. Mac Farlane JG, Shahal B, Mously C, Moldofsky H. Periodic K-alpha sleep EEG activity and periodic limb movements during sleep: comparisons of clinical features and sleep parameters. *Sleep* 1996; 19: 200-204.

79. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neuroasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976; 38: 35–44.
80. Jennum P, Drewes AM, Andreasen A, Nielsen KD. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. *J Rheumatol* 1993; 20:156–159.
81. Wikner J, Hirsch U, Wetterberg L, Röjdmark S. Fibromyalgia--a syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Aug; 49 (2): 179-183.
82. Külçü D, Gülşen G. Effect of Physical Therapy Program on Insomnia Severity in a Patient Population with Fibromyalgia Syndrome: *Turk J Phys Med Rehab* 2009; 55:64-67
83. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures and treatment. *J Rheumatol* 2005;32: Suppl 75:6-21
84. Simms RW, Goldenberg DL, Felson DT: Tenderness in 75 Anatomic sites distinguishing fibromyalgia patients from controls: *Arthritis Rheum*, 1998; 31: 182
85. Houvenagel E: Fibromyalgia: Pathogenic concepts. *Rev Rheum Ed Fr*, 1993; 60:223–228
86. Gençosmanoğlu E. B, Eryavuz M. Fibromiyalji Sendromu. *Sendrom Dergisi* 1999; 4: 98-106.
87. Russell, Orr MD, Littman B. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37(11): 1593-1601.
88. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997; 24: 555–559.
89. Yunus MB, Dailey JW: Plasma tryptophan and Other amino acids in primary fibromyalgia: A Controlled study. *J Rheumatol*, 1992; 19: 90–94
90. Crofford LJ, Demitrack MA. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(2) : 267-284
91. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Medicine*, 2001; 5 :387-398.
92. Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 655-659.
93. Gur A, Karakoç M, Nas K, et al. Effects of low power laser and low dose amitriptyline therapy on clinical symptoms and quality of life in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatol Int* 2002; 22:188-193.

94. Vaeroy H, Helle R, Forre Q, Kass E, Terenius L. Elevated CFS levels of substance P and high incidence of Reynold phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988; 32: 21–26.
95. Mc Cain GA, Bell DA, Mai FM, Holliday PD. A controlled study of effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 1988; 31:1135–1141
96. Vaeroy H, Helle R, Førre O, Kåss E, Terenius L. Cerebrospinal fluid levels of beta-endorphin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol*. 1988; 15: 1804-1806.
97. Baraniuk JN, Whalen G, Cunningham J, Clauw DJ. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2004 Dec 9; 5:48
98. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH et al. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci*, 2007 Sep 12; 27(37):10000-10006.
99. Abeles M. A, Pillinger M. H, Solitar M. B, Abeles M. Narrative Review: Pathophysiology of Fibromyalgia. *Annals Internal Med*. 2007 May 15; 146 (10): 726-734
100. McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1989;19: 154-157.
101. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994;37: 1583-1592.
102. Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, Mossey CJ, Goldenberg DL. Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med*. 1999; 106: 534-543.
103. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis* 2004 Nov; 63 (11): 1504-1506.
104. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology* 2005 Nov; 30 (10): 1010-1016.
105. Bethea CL, Pecins-Thompson M, Schutzer WE, Gundlach C, Lu ZN. Ovarian steroids and serotonin neural function. *Mol Neurobiol* 1998;18: 87-123.
106. Kahlert S, Grohe C, Karas RH, Löbbert K, Neyses L et al. Effects of estrogen on skeletal

- myoblast growth. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232: 373–378.
107. Gur A, Cevik R, Nas K, Colpan L, Sarac S. Cortisol and hypothalamic- pituitarygonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. *Arthritis Res Ther.* 2004;6 (3): R232-238. Epub 2004 Mar 15.
108. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1992 Jul; 19: 1120-1122.
109. El Maghraoui A, Tellal S, Achemlal L, Nouijai A, Ghazi M et al. Bone turnover and hormonal perturbations in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Jul-Aug; 24(4): 428-431.
110. Yener M, Akkuş S. Fibromiyaljili hastalarda serum 25-hidroksi D vitamini ve parathormon düzeyleri. *S. D. Ü. Tıp Fak. Derg.* 2006: 13(2)/26-30.
111. Ferraccioli G, Guerr P, Rizzi V: Somatomedin C (Insulin-Like Growth Factor1) levels decrease during acute changes of stress related hormones. Relevance for fibromyalgia. *J Rheumatol* 1994; 21: 1332-1334.
112. 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 Rheum* 1992; 35: 1113-1116.
113. Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo- controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia *Am J Med.* 1998; 104: 227-231.
114. Gür A, Karakoç M, Erdogan S, Nas K, Cevik R et al. Regional serebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 753–760.
115. Jun Yang, Jian-min Cgen, Wen-yan Liu, Cao-you Song, Cheng-hai Wanget al. *Life Sceinces* 26 October 2006, Vol79(22): 2086-2090.
116. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002 May; 46 (5): 1333-1343.
117. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum* 2000 Dec; 43 (12): 2823-2833.
118. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the

caudate nucleus are associated with low pain threshold levels.

Arthritis Rheum 1995; 38: 926–938.

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

120. Herrero JF, Laid JM, Lopez-Garcia JA. Wind-up of Spinal Cord Neurons and Pain Sensation. *Progress in Neurobiology* 2000; 61: 169-203

121. Reynolds MD. Clinical diagnosis of psychogenic rheumatism. *West J Med* 1987; 128: 285

122. Hudson JI, Hudson MS, Pliner LF, et al: Fibromyalgia and major affective disorder: A controlled phenomenology and family history study. *Am J Psychiatry* 1985;142 (4): 441-446,

123. Aslan S, Nazlıel B. Gerilim tipi baş ağrısında anksiyete, depresyon düzeyleri ve tanısal değerlendirme. *Yeni Symposium* 2002; 40(1): 10-14.

124. King SA. Pain Disorders. In: Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA. *Textbook of Psychiatry*. Washington: American Psychiatric Press. 1999:1003-1024.

125. Von Korff M, Simon G. The relationship between pain and depression. *Br J Psychiatry Suppl* 1996 ;(30): 101-108

126. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Aug; 32(1): 38-50

127. Staud R. Fibromyalgia pain: do we know the source? *Curr Opin rheumatol* 2004; 16: 157-163.

128. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, Masi AT. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1991 Jan; 34(1): 15-21.

129. Blumer D, Heilbronn. The pain prone disorder: a clinical and psychological profile. *Psychosomatics* 1981; 22: 395-402.

130. McBeth J, Macfarlane GJ, Benjamin S, Silman AJ. Features of somatization predict the onset of chronic widespread pain: results of a large population- based study. *Arthritis Rheum*.2001; 44: 940-946.

131. Anderberg UM, Marteinsdottir I, Theorell T, von Knorring L. The impact of life events in female patients with fibromyalgia and in female healthy controls. *Eur Psychiatry*. 2000 Aug;15(5): 295-301.

132. Bailet BE, Freedendfeld RN, Kiser RS, et al. Life time physical and sexual abuse in chronic

pain patients: psychosocial correlates and treatment out-comes. *Disabil Rehabil* 2003; 25: 331-342.

133. Staud R, Rodriguez ME. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 90-98.

134. Pharmacological therapies in fibromyalgia, Srinvas G. Roa. Chief Scientific Officer: Cypress Bioscience, 4350 Executive Drive, Suite 325, San Diego, CA 92121, USA. Robert M. Bennett MD, Head. Division of Arthritis and Rheumatic Diseases, Department Medicine (0P09), Oregon Health and Science University, 3181 S.W. Sam Jackson Park Road, Portland, OR 97201-3098, USA

135. Offenbacher M, Ackenheil M. Current trends in neuropathic pain treatments with special reference to fibromyalgia. *CNS Spectrums* 2005; 10(4): 285-297.

136. Godfrey RG, A guide to the understanding and use of tricyclic antidepressants in the overall management of fibromyalgia and other chronic pain syndromes. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1047

137. Piercarlo Sarzi-Puttini, MD, Dan Buskila, MD, Mario Carabba, MD, Andrea Doria, MD et al, Treatment Strategy in Fibromyalgia Syndrome: Where Are We Now 2008; 37: 353-365

138. Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA: Antidepressant Treatment of Fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000; 41:104-113

139. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 1994; 37(1): 32-40.

140. Bibolotti E, Borghi C, Pasculli E, Regoli F, Tavoni A et al. The management of fibrositis: A double blind comparison of maprotilin (ludiomil), clomipramine and placebo. *J Clin Trials* 1986; 23:269-280

141. Ringel Y & Drossman D. Irritable bowel syndrome: classification and conceptualization. *Gastroenterology* 2002; 35(I supplement): S7-S10

142. Salerno SM, Browning R & Jackson JL. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis. *Archives of Internal Medicine* 2002; 162:19-24

143. Santandrea S, Montrone F, Sarzi-Puttini P, Boccassini L, Caruso I. A double-blind crossover study of two cyclobenzaprine regimens in primary fibromyalgia 1993

144. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC et al. EULAR evidencebased recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum*

Dis 2008; 67(4): 536-541.

145. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE et al. A randomized, placebo controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med.* 2002; 112(3): 191-197.

146. Nørregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsøe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995; 61(3): 445-449.

147. Fitzcharles MA, Yunus MB. The clinical concept of fibromyalgia as a changing paradigm in the past 20 years. *Pain Res Treat* 2012; 10: 1155

148. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005; 119: 5-15

149. Kranzler J, Gendreau J&Rao S. The psychopharmacology of fibromyalgia: a drug development perspective. *Psychopharmacology Bulletin* 2002; 36: 165-213

150. Ormseth MJ, Eyler AE, Hammonds CL, Boomershine CS. Milnacipran for the management of fibromyalgia syndrome. *J Pain Res* 2010; 3: 15-24.

151. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(3): 499-511

152. Megan M. Dwight, Lesley M. Arnold, Hadley O'Brien, Ray Metzger, Emily Morris-Park et al. An Open Clinical Trial of Venlafaxine Treatment of Fibromyalgia. *Psychosomatics* 1998; 39: 14-17

153. K Sayar, G Aksu, I Ak, M Tosun. The efficacy of venlafaxine in the treatment of fibromyalgia: an open study. *Journal of Psychosomatic Research* 2003; 55: 152

154. Gursel Y. Terapötik egzersizler. In *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon* (ed. Beyazova M, Gokce Kutsal Y) 2000. pp.909-929. Güneş Kitabevi

155. Russell IJ, Crofford LJ, Leon T, Cappelleri JC, Bushmakin AG et al. The effects of pregabalin on sleep disturbance symptoms among individuals with fibromyalgia syndrome. *Sleep Med* 2009; 10(6): 604-610

156. Dawn A. Marcus. Fibromyalgia: Diagnosis and Treatment Options. *Gender Medicine* 2009; 2: 139-151

157. Woolf CJ. Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004; 140:441-451.

158. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, Kocsis JD, Welty DF et al. A summary of mechanistic

- hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* 1998; 29: 233–249.
159. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials(review). *Clin Ther* 2003; 25: 81-104
160. Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Gren JA et al. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia, *J Clin Rheumatol* 2000; 6: 250-257
- 161) Bennett RM, Kamin M, Rosenthal N; Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003; 114: 537-545
162. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004; 292: 2388-2395.
163. Sorensen J, Bengtsson A, Backman E et al. Pain analysis in patients with fibromyalgia. Effects of intravenous morphine, lidocaine and ketamine. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1995; 24: 360-365
164. Koçanoğulları H. Fibromiyalji sendromu. Gümüşiş G, Doğanavşargil E (editörler). *Klinik Romatoloji. İstanbul. Deniz Matbaası*, 1999: 549–554.
165. Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998; 18: 13–19.
166. Rao SG, Bennett RM. Pharmacological therapies in fibromyalgia. *Best Practice&Research Clinical Rheumatology* 2003; 17: 611–627.
167. Mease P, Arnold LM, Bennett R, Boonen A, Buskila D et al. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 2007; 34: 1415–1425.
168. Volkmann H, Nørregaard J, Jacobsen S, Dannekiold-Samsøe B, Knoke G et al. Double-blind, placebo-controlled cross-over study of intravenous S-adenosyl-L-methionine in patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1997; 26(3): 206-211.
169. Jacobsen S, Dannekiold-Samsøe B, Andersen RB. Oral Sadenosylmethionine in primary fibromyalgia. Double-blind clinical evaluation. *Scand J Rheumatol* 1991; 20(4): 294-302.
- 170) Stratz T, Fiebich B, Haus U, Müller W. Influence of tropisetron on the serum substance P levels in fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 2004; 119(33): 41-43.
171. Färber L, Stratz TH, Brückle W, Späth M, Pongratz D, Lautenschläger J, et al. Short-term treatment of primary fibromyalgia with the 5-HT₃-receptor antagonist tropisetron. Results of a 48 randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial in 418 patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 2001; 21(1): 1-13

172. Bennett RM, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM . Hypothalamic pituitary-insulin-like growth factor-1 axis dysfunction inpatients with fibromiyalgiya. *J Rheumatol* 1997; 24(7): 1384-1389.
173. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromiyalgiya. *Brain* 2004; 127(Pt4): 835-843.
174. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromiyalgiya: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35(2): 393-407.
175. Nielson WR, Walker C, McCain GA. Cognitive behavioral treatment of fibromiyalgiya syndrome: preliminary findings. *J Rheumatol* 1992; 19(1): 98-103.
176. Van Koulil S, van Lankveld W, Kraaimaat FW, van Helmond T, Vedder A et al. Tailored cognitive-behavioral therapy and exercise training for high-risk fibromiyalgiya patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(10): 1377-1385.
177. Şendur ÖF. Ağrılı Kas Sendromları. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N (Editör). *Tıbbi Rehabilitasyon*. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul: 2004, 1221-1238
178. Oltulu H, Cantürk F. Primer Fibromiyalji Sendromunda Ultrason ve Lazer Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 1998; 1: 25-29.
179. Karaoğlan B, Özel S. Bel Ağrısında Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Yöntemleri. Gökçe Kutsal Y (editör). *Modern Tıp Seminerleri Dizisi; Bel Ağrısı*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000: 11: 108–121.
180. Akyüz G. Transkutan Elektrik Sinir Stimulasyonu. Tuna N. *Elektroterapi*. 2. Baskı, İstanbul. Nobel Kitabevi, 2001:163–176.
181. Jones KD, Horak FB, Winters-Stone K, et al. Fibromiyalgiya Is Associated With Impaired Balance and Falls *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 16-21.
182. İmmamura M, Cassius DA, Fregni F, Fibromiyalgiya: From treatment to rehabilitation. *Eur J Pain*. 2009 Nov 1; 3(2): 117-122.
183. Lawlor, P.G., 2002. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer: a critical literature appraisal. *Cancer* 94, 1836–1853.
184. Ersek, M., Cherrier, M.M., Overman, S.S., Irving, G.A., 2004. The cognitive effects of opioids. *Pain Manag. Nurs.* 5, 75–93.
185. Kirpınar İ. *Genç Psikiyatristin El Kitabı*. İstanbul: TİMAŞ; 2012.

186. Can H, Karakaş S. Bilişsel Süreçlerde Alzheimer Tipi Demansa Bağlı Değişiklikler. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2005;8(1):37-47.
187. Mesulam MM. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, Second Edition: Oxford University Press; 2000.
- 188) Williams JMG. *Cognitive Psychology and Emotional Disorders*, Second Edition. Chicester: Wiley; 1997.
189. Öztürk O. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 13 ed 2015.
190. Chen EY, Wilkins A, McKenna PJ. Semantic memory is both impaired and anomalous in schizophrenia. *Psychological Medicine*. 1994; 24(01):1 93-202.
191. Karakaş S. *Beyin ve Nöropsikoloji Temel ve Klinik Bilimler*. Ankara: Çizgi; 2003.
192. Goldberg E, Bilder Jr RM. The frontal lobes and hierarchical organization of cognitive control. 1987
193. Melo LF, Da-Silva SL. Neuropsychological assessment of cognitive disorders in patients with fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*. 2012; 52: 175–188.
194. Ceko M, Bushnell MC, Gracely RH: *Neurobiology Underlying Fibromyalgia Symptoms*. Pain Research and Treatment 2012.
195. Tesio V, Torta DM, Colonna F, Leombruni P, Ghiggia A et al. Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014.
196. Dick, B, Eccleston, C, Crombez, G. Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients. *Arthritis Rheum*. 2002; 47: 639–644.
- 197). Alanoglu E, Ulas UH, Ozdag F, Odabasi Z, Cakci A et al. Auditory event-related brain potentials in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol. Int*. 2005; 25: 345–349.
198. Verdejo-Garcia A, Lopez-Torrecillas F, Calandre EP, Delgado-Rodriguez A, Bechara A: Executive function and decision-making in women with fibromyalgia. *Arch Clin Neuropsychol* 24(1): 113–122, 2009
199. Reitan RM, Wolfson D: *The Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Interpretation*. Neuropsychology Press, Tuscon, AZ, 1993.
200. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW: Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994; 50(1–3): 7–15.

201. Wechsler D: Wechsler Memory Scale. The Psychological Corporation, San Antonio, TX, 1974.
202. Grace GM, Nielson WR, Hopkins M, Berg MA: Concentration and memory deficits in patients with fibromyalgia syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 1999; 21(4): 477–487
203. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW: *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press, New York, 2004.
204. Munguia-Izquierdo D, Legaz-Arrese A: Exercise in warm water decreases pain and improves cognitive function in middle-aged women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(6): 823–830
205. Landro NI, Stiles TC, Sletvold H: Memory functioning in patients with primary fibromyalgia and major depression and healthy controls. *J Psychosom Res* 1997;42(3): 297–306
206. Suhr JA: Neuropsychological impairment in fibromyalgia: Relation to depression, fatigue, and pain. *J Psychosom Res* 2003; 55: 321–329
207. Kim S-H, Kim S-H, Kim S-K, et al. Spatial versus verbal memory impairments in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2012; 32: 1135–42.
208. Luerding R, Weigand T, Bogdahn U, Schmidt-Wilcke T. Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain* 131, 2008; 3222–3231.
209. Park, D.C. Glass, J.M, Minear, M., Crofford, L.J.. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2125–2133.
210. Rodríguez-Andreu J, Ibáñez-Bosch R, Portero-Vázquez A, et al. Cognitive impairment in patients with Fibromyalgia syndrome as assessed by the Mini-Mental State Examination. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009; 10: 162.
211. Del Paso GA R, Pulgar A, Duschek S, Garrido S. Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome: The impact of cardiovascular regulation, pain, emotional disorders and medication. *Eur J Pain* 2012; 16: 421–429.
212. Jonides J, Smith EE, Osherson DN: Working memory and thinking. *An Invitation to Cognitive Science: Thinking*. MIT Press, Cambridge, MA, 1995, pp. 215–265.
213. Sletvold H, Stiles TC, Landro NI: Information processing in primary fibromyalgia, major

- depression and healthy controls. *J Rheumatol* 1995; 22(1): 137–142
214. Leavitt F, Katz RS: Distraction as a key determinant of impaired memory in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2006; 33(1): 127–132
215. Dick BD, Verrier MJ, Harker KT, Rashed S: Disruption of cognitive function in fibromyalgia syndrome. *Pain* 2008; 139: 610–616
216. Salthouse TA, Babcock RL. Decomposing adult age differences in working memory 31. *Dev Psychol* 1991; 27(5): 763–776
217. Dick B, Eccleston C, Crombez G: Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients. *Arthritis Rheum* 2002; 47(6): 639–644
218. Glass JM, Park DC, Crofford LA, Fougner D, Clauw DJ: Working memory in fibromyalgia patients: Impaired function caused by distracting information, not rapid decay of stored information. *Arthritis Rheum* 2007; 56(Special Issue): S94.
219. Seo J, Kim S-H, Kim Y-T, et al. Working Memory Impairment in Fibromyalgia Patients Associated with Altered Frontoparietal Memory Network. *PLoS One*. 2012; 7:e37808.
220. Leavitt F, Katz RS, Speed of mental operations in fibromyalgia: a selective naming speed deficit. *J Clin Rheumatol* 2008;14(4): 214–8
221. Montoro CI, Duschek S, de Guevara Munoz-Ladron C, Fernandez-Serrano MJ, Reyes Del Paso GA Aberrant cerebral blood flow responses during cognition: implications for the understanding of cognitive deficits in fibromyalgia. *Neuropsychology* 2014; 29(2): 173–182
222. Walitt B, Roebuck-Spencer T, Bleiberg J, Foster G, Weinstein A Automated neuropsychiatric measurements of information processing in fibromyalgia. *Rheumatol Int* 2008; 28(6): 561–566
223. Veldhuijzen DS, Sondaal SF, Oosterman JM. Intact cognitive inhibition in patients with fibromyalgia but evidence of declined processing speed. *J Pain* 2012; 13(5): 507–515
224. Cherry BJ, Weiss J, Barakat BK, Rutledge DN, Jones CJ. Physical Performance as a Predictor of Attention and Processing Speed in Fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009; 90: 2066–2073.
225. Cherry BJ, Zettel-Watson L, Chang JC, et al. Positive associations between physical and cognitive performance measures in fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012; 93: 62–71.
226. Correa A, Miró E, Martínez MP, Sánchez AI, Lupiáñez J. Temporal preparation and inhibitory deficit in fibromyalgia syndrome. *Brain Cognition*. 2011; 75: 211–216.
227. Walteros C, Sánchez-Navarro JP, Muñoz MA, et al. Altered associative learning and

- emotional decision making in fibromyalgia. *J Psychosom Res.* 2011; 70: 294–301.
228. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM: Cognitive deficits in depression: Possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 200–206
229. Banks S, Dinges DF: Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med* 2007; 3(5): 519–528
230. Hart RP, Martelli MF, Zasler ND: Chronic pain and neuropsychological functioning. *Neuropsychol Rev* 2001; 10(3): 131–149
231. Sephton SE, Studts JL, Hoover K, Weissbecker I, Lynch G, et al. Biological and psychological factors associated with memory function in fibromyalgia syndrome. *Health Psychol* 2003; 22(6): 592–597
232. Cote KA, Moldofsky H: Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997; 24(10): 2014–2023
233. Buhle J, Wager TD: Performance-dependent inhibition of pain by an executive working memory task. *Pain* 2010; 149(1): 3–4
234. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, Chialvo DR: Beyond feeling: Chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci* 2008; 28(6): 1398–1403
235. Geha PY, Baliki MN, Harden RN, Bauer WR, Parrish TB, Apkarian AV: The brain in chronic CRPS pain: Abnormal gray–white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron* 2008; 60(4): 570–581
236. Metz AE, Yau HJ, Centeno MV, Apkarian AV, Martina M: Morphological and functional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(7): 2423–2428
237. Grisart JM, Plaghki LH: Impaired selective attention in chronic pain patients. *Eur J Pain* 1999 ;3(4): 325–333
238. Apkarian AV, Sosa Y, Krauss BR, Thomas PS, Fredrickson BE, Levy RE, Harden RN, Chialvo DR: Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain* 2004; 108(1–2): 129–136,
239. Roelofs J, Peters ML, Zeegers MP, Vlaeyen JW: The modified Stroop paradigm as a measure of selective attention towards pain-related stimuli among chronic pain patients: A meta-analysis. *Eur J Pain* 2002; 6(4): 273–281
240. Van DS, Crombez G, Eccleston C, Goubert L: Impaired disengagement from threatening cues of impending pain in a crossmodal cueing paradigm. *Eur J Pain* 2004; 8: 227–236

241. Van DS, Crombez G, Eccleston C, Koster EH: Hypervigilance to learned pain signals: A componential analysis. *J Pain* 2006; 7(5): 346–357
242. Van DS, Crombez G, Lorenz J: Pain draws visual attention to its location: Experimental evidence for a threat-related bias. *J Pain* 2007; 8(12): 976–982
243. Crombez G, Van DS, Eccleston C: Hypervigilance to pain: An experimental and clinical analysis. *Pain* 2005; 116(1–2): 4–7
244. Eccleston C, Crombez G: Pain demands attention: A cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychol Bull* 1999; 125(3): 356–366
245. McCabe C, Lewis J, Shenker N, Hall J, Cohen H, Blake D: Don't look now! Pain and attention. *Clin Med* 2005; 5(5): 482–486
246. Grisart JM, Van Der LM: Conscious and automatic uses of memory in chronic pain patients. *Pain* 2001; 94: 305–313
247. Dick BD, Rashiq S: Disruption of attention and workingmemory traces in individuals with chronic pain. *Anesth Analg* 2007; 104(5): 1223–1229
248. Etnier JL, Karper WB, Gapin JJ, Barella LA, Chang YK, Murphy KJ: Exercise, fibromyalgia, and fibrofog: A pilot study. *J Phys Act Health* 2009; 6(2): 239–246
249. Geisser ME, Clauw DJ, Strand V, Gendreau RM, Palmer R, Williams DA: Contributions of change in clinical status parameters to Patient Global Impression of Change (PGIC) scores among persons with fibromyalgia treated with milnacipran. *Pain* 2010; 22
250. Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM, Rao SG, Kranzler J, ChenW, Palmer RH: The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2009; 36(2): 398–409
251. D'Esposito M: From cognitive to neural models of working memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007; 362(1481): 761–772
252. Squire LR: Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem* 2004; 82(3): 171–177
253. 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): 364–378
254. Harris RE, Sundgren PC, Pang Y, Hsu M, Petrou M, Kim SH, McLean SA, Gracely RH: Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2008; 58(3): 903–907
255. Petrou M, Harris RE, Foerster BR, McLean SA, Sen A, Clauw DJ: Proton MR

- spectroscopy in the evaluation of cerebral metabolism in patients with fibromyalgia: Comparison with healthy controls and correlation with symptom severity. *AmJ Neuroradiol* 2008; 29(5): 913–918
256. Emad Y, Ragab Y, Zeinhom F, El-Khouly G, Abou-Zeid A, Rasker JJ: Hippocampus dysfunction may explain symptoms of fibromyalgia syndrome. A study with single-voxel magnetic resonance spectroscopy. *J Rheumatol* 2008; 35(7): 1371–1377
257. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(1): 23–36
258. Turk DC, Okifuji A, Starz TW, Sinclair JD. Effects of type of symptom onset on psychological distress and disability in fibromyalgia syndrome patients. *Pain* 1996; 68(2–3): 423–430
259. Greenfield S, Fitzcharles MA, Esdaile JM Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1992; 35(6): 678–681
260. Ledingham J, Doherty S, Doherty M. Primary fibromyalgia syndrome—an outcome study. *Br J Rheumatol* 1993; 32(2): 139–142
261. Buchwald D, Goldenberg DL, Sullivan JL, Komaroff AL. The “chronic, active Epstein-Barr virus infection” syndrome and primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1987; 30(10): 1132–1136
262. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Cazzola M. Chronic widespread pain and fibromyalgia: could there be some relationships with infections and vaccinations? *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29(6 Suppl 69): S118–126
263. Ozsahin M, Gonen I, Ermis F, Oktay M, Besir FH et al. The prevalence of fibromyalgia among patients with hepatitis B virus infection. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6(9): 804–808
264. Mohammad A, Carey JJ, Storan E, Scarry M, Coughlan RJ et al. Prevalence of fibromyalgia among patients with chronic hepatitis C infection: relationship to viral characteristics and quality of life. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46(5): 407–412
265. Kim YK, Maes M. The role of the cytokine network in psychological stress. *Acta Neuropsychiatrica* 2003; 15: 143–155.
266. Rohleder N, Aringer M, Boentert M. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1261: 88–96
267. Marshall GD Jr. The adverse effects of psychological stress on immunoregulatory balance: applications to human inflammatory diseases. *Immunol Allergy Clin N Am* 2011; 31(1): 133–

268. Hakim AW, Dong X, Cairns BE. TNF α mechanically sensitizes masseter muscle nociceptors by increasing prostaglandin E2 levels. *J Neurophysiol* 2011; 105(1): 154–161
269. Schäfers M, Sorkin L. Effect of cytokines on neuronal excitability. *Neurosci Lett* 2008; 437(3): 188–193
270. Üçeyler N, Schäfers M, Sommer C. Mode of action of cytokines on nociceptive neurons. *Exp Brain Res* 2009; 196(1): 67–78
271. Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 245
272. Geiss A, Rohleder N, Anton F. Evidence for an association between an enhanced reactivity of interleukin-6 levels and reduced glucocorticoid sensitivity in patients with fibromyalgia. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(5): 671–684
273. Behm FG, Gavin IM, Karpenko O, Lindgren V, Gaitonde S et al. Unique immunologic patterns in fibromyalgia. *BMC Clin Pathol* 2012; 12: 25
274. Cordero MD, Diaz-Parrado E, Carrion AM, Alfonsi S, Sanchez et al. Is inflammation a mitochondrial dysfunction-dependent event in fibromyalgia? *Antioxid Redox Signal* 2013 ;18(7): 800–807
275. Fatima G, Mahdi AA, Das SK, Anjum B, Verma NS et al. Lack of circadian pattern of serum TNF-alpha and IL- 6 in patients with fibromyalgia syndrome. *Indian J Clin Biochem* 2012; 27(4): 340–343
276. Kadetoff D, Lampa J, Westman M, Andersson M, Kosek E. Evidence of central inflammation in fibromyalgia-increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. *J Neuroimmunol* 2012; 242(1–2): 33–38
277. Kim SK, Kim KS, Lee YS, Park SH, Choe JY. Arterial stiffness and proinflammatory cytokines in fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(6 Suppl 63): S71–77
278. Nugraha B, Korallus C, Gutenbrunner C. Serum level of brain-derived neurotrophic factor in fibromyalgia syndrome correlates with depression but not anxiety. *Neurochem Int* 2013; 62(3): 281–286
279. Topal G, Donmez A, Dogan BS, Kucur M, Cengiz DT et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels are increased in patients with fibromyalgia: correlation with tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and 8-iso-prostaglandin F(2alpha) (8-iso-PGF(2alpha)). *Clin Biochem* 2011; 44(5–6): 364–367

280. 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(5): 1259–64
281. Bazzichi L, Rossi A, Massimetti G, Giannaccini G, Giuliano T et al. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(2): 225–30
282. Nakamura T, Schwander SK, Donnelly R, Ortega F, Togo F et al. Cytokines across the night in chronic fatigue syndrome with and without fibromyalgia. *Clin Vaccine Immunol* 2010 ;17(4): 582–7
283. Sturgill J, McGee E, Menzies V. Unique cytokine signature in the plasma of patients with fibromyalgia. *J Immunol Res* 2014: 938576
284. Garcia JJ, Cidoncha A, Bote ME, Hinchado MD, Ortega E. Altered profile of chemokines in fibromyalgia patients. *Ann Clin Biochem* 2014; 51(Pt 5): 576–581
285. Bote ME, García JJ, Hinchado MD, Ortega E. Inflammatory/stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia. *Neuroimmunomodulation* 2012; 19(6): 343–351
286. Zhang Z, Cherryholmes G, Mao A, Marek C, Longmate J, Kalos M et al. High plasma levels of MCP-1 and eotaxin provide evidence for an immunological basis of fibromyalgia. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233(9): 1171–1180
287. Ang DC, Moore MN, Hilligoss J, Tabbey R. MCP-1 and IL-8 as pain biomarkers in fibromyalgia: a pilot study. *Pain Med* 2011; 12(8): 1154–1161
288. Gür A, Karakoç M, Nas K, Remzi C, Denli A et al. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002; 29(2): 358–361
289. Sturgeon JA, Darnall BD, Zwickey HL, Wood LJ, Hanes DA et al. Proinflammatory cytokines and DHEA-S in women with fibromyalgia: impact of psychological distress and menopausal status. *J Pain Res* 2014; 7: 707–716
290. Wang H, Moser M, Schiltenswolf M, Buchner M. Circulating cytokine levels compared to pain in patients with fibromyalgia—a prospective longitudinal study over 6 months. *J Rheumatol* 2008;35(7):1366–1370
291. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67(5): 446–457
292. Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J Affect Disord* 2014; 169: 15–20

293. Iannuccelli C, Di Franco M, Alessandri C, Guzzo MP, Croia C et al. Pathophysiology of fibromyalgia: a comparison with the tension-type headache, a localized pain syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1193: 78–83
294. Menzies V, Lyon DE, Elswick RK Jr, Montpetit AJ, McCain. Psychoneuroimmunological relationships in women with fibromyalgia. *Biol Res Nurs* 2013; 15(2) :219–225
295. Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi, araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007; 32: 76-89.
296. Higgins SC, Gueorguiev M, Korbonits M. Ghrelin, the peripheral hunger hormone. *Ann Med* 2007; 39: 116-136.
297. Soares JB, Moriera AF. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: Three pieces of the same puzzle. *Peptides* 2008; 29: 1255-1270.
298. Nakazato M, Murakami N, Date Y. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194-198.
299. Tschöp M, Smiles DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
300. Howard, A.D. et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996; 273: 974–977
301. Kojima, M. and Kangawa, K. Ghrelin: structure and function. *Physiol. Rev.* 2005; 85: 495–522
302. Guan, X.M. et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1997; 48: 23–29
303. Valeria P. Carlini, Maria E. Monzon, Mariana M. Varas, Andrea B. Cragnolini, Helgi B. Schiöth et al. Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002; 299:739–743
304. Carlini, V.P. et al. Ghrelin and memory: differential effects on acquisition and retrieval. *Peptides* 2010; 31: 1190–1193
305. Carlini, V.P. et al. Selective serotonin reuptake inhibitor (fluoxetine) decreases the effects of ghrelin on memory retention and food intake. *Regul. Pept.* 2007; 140: 65–73
306. Diano, S. et al. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat. Neurosci.* 2006; 9: 381–388
307. Zhang, W. et al. Ghrelin stimulates neurogenesis in the dorsal motor nucleus of the vagus. *J. Physiol.* 2004; 559: 729–737

308. Johansson, I. et al. Proliferative and protective effects of growth hormone secretagogues on adult rat hippocampal progenitor cells. *Endocrinology* 2008; 149: 2191–2199
309. Moon M. et al. Ghrelin regulates hippocampal neurogenesis in adult mice. *Endocr. J.* 2009; 56: 525–531
310. Zhao, C. et al. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 2008; 132: 645–660
311. Gardier, A.M. Mutant mouse models and antidepressant drug research: focus on serotonin and brain-derived neurotrophic factor. *Behav. Pharmacol.* 2009; 20: 18–32
312. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short Sleep Duration Is Associated with Reduced Leptin, Elevated Ghrelin, and Increased Body Mass Index. *Froguel P, ed. PLoS Medicine.* 2004; 1(3): e62.
313. Trent M.S, Stead C.M, Tran A.X, Hankins J.V. Diversity of endotoxin and its impact on pathogenesis. *J. Endotoxin Res* 2006; 12: 205-223.
314. Basa N.R, Wang L, Arteaga J.R, Heber D, Livingston E.H et al. Bacterial lipopolysaccharide shifts fasted plasma ghrelin to postprandial levels in rats. *Neurosci. Lett* 2003; 343: 25-28.
315. Wu R, Zhou M, Cui X, Simms H.H, Wang P. Upregulation of cardiovascular ghrelin receptor occurs in the hyperdynamic phase of sepsis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol* 2004; 287: 1296-1302.
316. Dixit V.D, Yang H, Sun Y, Weeraratna A.T, Youm Y.H et al. Ghrelin promotes thymopoiesis during aging. *J. Clin. Invest* 2007; 117: 2778- 2790.
317. Dixit V.D, Schaffer E.M, Pyle R.S, Collins G.D, Sakthivel S.K et al. Ghrelin inhibits leptin and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J. Clin. Invest* 2004; 114: 57-66.
318. Dembinski A, Warzecha Z, Ceranowicz P, Tomaszewska R, Stachura J et al. Ghrelin attenuates the development of acute pancreatitis in rat. *J. Physiol. Pharmacol* 2003; 54: 561-573.
319. Luo FM, Liu XJ, Li SQ, Wang ZL, Liu CT et al. Circulating ghrelin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2005; 21(7-8): 793-798.
320. Kodama T, Ashitani J, Matsumoto N, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin treatment suppresses neutrophil-dominant inflammation in airways of patients with chronic respiratory infection. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21(5): 774-779.

321. Karmiris K, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin--implications for inflammatory bowel disease. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52(8): 855-866.
322. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Berja A, Vazquez-Rodriguez TR, Gonzalez-Juanatey C et al. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy 102 modulates ghrelin in patients with severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(11): 1644-1646.
323. Hattori N. Expression, regulation and biological actions of growth hormone (GH) and ghrelin in the immune system. *Growth Horm IGF Res* 2009; 19: 187-197.
324. Beck AT, Ward CH, Mendelson M. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1961; 4: 561-571
325. Hisli N. Beck Depresyon envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma. *Türk Psikoloji Dergisi* 1989; 22: 118-126.
326. Leyfer OT, Ruberg JL, Woodruff-Borden J. Examination of the utility of the Beck Anxiety Inventory and its factors as a screener for anxiety disorders. *J Anxiety Disord.* 2006; 20(4): 444-458
327. Ulusoy M. Beck Anksiyete Envanteri-geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Yayınlanmamış uzmanlık tezi. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul. 1993.
328. Folstein MF; Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 1975; 12: 189-198.
329. Güngen C, Ertan T, Eker E et al. Standardize Mini Mental Testin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13: 273-281
330. Rey A. L'examen Clinique en Psychologie. Presse Universitaire de France 1964, Paris
331. Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) – Bir Ön Çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 1992; 29(4): 196-206
332. Newcombe F. Missile wounds of the brain: A study of psychological deficits. 1969.
333. Umaç A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi 1997
334. Sage Journals. Reliable Digit Span A Systematic Review and Cross-Validation Study. Ryan W. Schroeder, Philip Twumasi-Ankrah, Lyle E. Baade and Paul S. Marshall. 6 December 2011.
335. Brown J. Some tests of decay of immediate memory. *Q J Exp Psychology*, 1958; 10: 12–21.

336. Peterson MJ. Shortterm retention of individual verbal items. *J Exp Psychology*, 1959; 58: 193–198.
337. Daban C, Martinez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martinez V et al. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2006; 75: 72–84.
338. Anıl EA, Kıvrırcık BB, Batur S et al. The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. *Clin Neuropsychol* 2003; 17: 159–169.
339. Carlini VP, Monzón ME, Varas MM, Cragolini AB, Schiöth HB, Scimonelli TN et al, Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Dec 20; 299(5): 739-43.
340. Endan Li, Hyunju Chung, Yumi Kim, Dong Hyun Kim, Jong Hoon Ryu, Takahiro Sato et al. Ghrelin directly stimulates adult hippocampal neurogenesis: implications for learning and memory. *Endocrine Journal* 2013; 60: 6 p. 781-789
341. Jackson J. Cone, James E. McCutcheon and Mitchell F. Roitman. Ghrelin Acts as an Interface between Physiological State and Phasic Dopamine Signaling. *Journal of Neuroscience* 2 April 2014; 34(14): 4905-4913
342. MJ Sharpe, KJ Clemens, MJ Morris and RF Westbrook. Daily Exposure to Sucrose Impairs Subsequent Learning About Food Cues: A Role for Alterations in Ghrelin Signaling and Dopamine D2 Receptors. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41: 1357–1365.
343. Suna Kanga, Na Rang Moona, Da Sol Kima, Sung Hoon Kimb, Sunmin Parka. Central acylated ghrelin improves memory function and hippocampal AMPK activation and partly reverses the impairment of energy and glucose metabolism in rats infused with β -amyloid. *Peptides* September 2015; 71: 84–93
344. Qian Jiao, Xixun Dua, Yong Li, Bing Gong, Limin Shi, Tingting Tanga et al, The neurological effects of ghrelin in brain diseases: Beyond metabolic functions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2017; 73: 98–111
345. DCH Poon, YS Ho, K Chiu, HL Wong, RCC Chang. Sickness: from the focus on cytokines, prostaglandins, and complement factors to the perspectives of neurons. *Neurosci. Biobehav. Rev* 2015; 57: 30–45.
346. CUD Stenfors, IH Jonsdottir, LL Magnusson Hanson, T Theorell. Associations between systemic pro-inflammatory markers, cognitive function and cognitive complaints in a

- population-based sample of working adults. *Journal of Psychosomatic Research* 2017; 96: 49–59
347. A. Alvarez, R. Cacabelos, C. Sanpedro, M. Garcia-Fantini, M. Aleixandre, Serum TNF- α levels are increased and correlate negatively with free IGF-I in Alzheimer disease, *Neurobiol. Aging* 2007; 28: 533–536.
348. P Bermejo, S Martin-Aragon, J Benedi, C. Susin, E Felici, P Gil, et al, Differences of peripheral inflammatory markers between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *Immunol. Lett.* 2008; 117: 198–202.
349. H Bruunsgaard, K Andersen-Ranberg, B. Jeune, AN. Pedersen, P Skinhoj, BK Pedersen. A high plasma concentration of TNF- α is associated with dementia in centenarians, *J. Gerontol* 1999; 54A(7): 357–364.
350. Cuatrecasas G, Riudavets C, Gu'ell MA, Nadal A. Growth hormone as concomitant treatment in severe fibromyalgia associated with low IGF-1 serum levels. A pilot study. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 8:119
351. Miguel OteroRuben NogueirasFrancisca LagoJuan MejjideJuan AmareloAntonio Mera, et al. Ghrelin plasmatic levels in patients with fibromyalgia. *Rheumatology International* January 2005; Volume 25, Issue 1, pp 6-8
352. Berna Tander, Aysegul Atmaca, Yuksel Aliyazicioglu, Ferhan Canturk. Serum ghrelin levels but not GH, IGF-1 and IGFBP-3 levels are altered in patients with fibromyalgia syndrome. *Joint Bone Spine* Oct 2007; Volume 74, Issue 5: Pages 477–481
353. D. Homann, FM Louzada, S. Góes, S Roizenblatt, AL Lopes, ÁR de Oliveira et al. Acylated ghrelin: A potential marker for fibromyalgia? *Eur J Pain* 2013;17: 1216–1224
354. Francesco Ursini, Saverio Naty, Rosa Daniela Grembiale. Fibromyalgia and obesity: the hidden link. *Rheumatol Int* 2011; 31:1403–1408
355. Guan XM, Yu H, Palyha OC, et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 48: 23–29.
356. Ensari Guneli, Kadir Cağdaş Kazikdas, Efsun Kolatan. Ghrelin may attenuate proinflammatory cytokine-mediated neuropathic pain. *Medical Hypotheses* 2007; 69:356–360