



T.C.

**DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU OLGULARDA TİYOL/DİSÜLFİT  
DÜZEYLERİNİN OKSİDATİF STRES VE KLİNİK PARAMETRELER  
İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Bilal AKTEKİN**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DIYARBAKIR- 2019**



T.C.

DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU OLGULARDA TİYOL/DİSÜLFİT  
DÜZEYLERİNİN OKSİDATİF STRES VE KLİNİK PARAMETRELER  
İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Bilal AKTEKİN**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Mehmet KARAKOÇ**

**DİYARBAKIR - 2019**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı başkanımız, değerli hocam Prof. Dr. Remzi ÇEVİK'e,

Tezimin oluşumu ve tamamlanmasında fikirleri ile bana yol gösteren değerli danışman hocam Prof. Dr. Mehmet KARAKOÇ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışma olanığı bulduğum, bilgi ve deneyimlerini benle paylaşan tüm değerli HOCALARIM'a,

Uzman Dr. Sayın Hüseyin IŞIK'a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum başta asistan doktor arkadaşlarım olmak üzere tüm Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ÇALIŞANLARINA,

Projeye olan katkılarından dolayı Dicle Üniversitesi Proje Araştırma Koordinatörlüğü'ne,

Bugünlere gelmemde büyük katkısı olan, destek ve sevgilerini hiçbir zaman benden esirgemeyen ANNEME, BABAMA, KARDEŞLERİME, EŞİME saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Fibromiyalji Sendromu (FMS), yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif fonksiyonlarda bozulma ve anksiyete ile seyreden kronik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. FMS etyolojisinde rol oynayan reaktif oksijen türleri (ROS) mekanizmaları üzerinde birçok çalışma vardır ama fibromyaljide oksidatif stresin rolü hala tartışmalıdır. Önemli bir antioksidan olan tiyoller, oksidan moleküller ile oksidasyon reaksiyonlarına girerek, disülfid bağları oluştururlar. Dinamik tiol/disülfid dengesi, detoksifikasyonda, antioksidan korumada, sinyal iletiminde, apoptozda, enzimatik aktivitenin ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde ve hücrel sinyal mekanizmalarında çok önemli rollere sahiptir. Biz bu çalışmada, FMS etiopatogenezinde ve klinik süreçte rol alabileceğini düşündüğümüz tiol/disülfid düzeylerinin oksidatif stres ve klinik parametrelerle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya, 2013 ACR Fibromyalji Tanı Kriterlerini karşılayan 48 fibromiyalji hastası ve 38 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların değerlendirilmesinde; WBC (Beyaz Küre Sayısı), Sedimantasyon, CRP (C-Reaktif Protein), VAS-Ağrı, VAS-Yorgunluk, FIQ (Fibromiyalji Etki Anketi), BDÖ (Beck depresyon ölçeği), BAÖ (Beck anksiyete ölçeği), SF-36 (Kısa Form-36), PUKİ (Pittsburgh uyku kalite indeksi), S-LANSS (Self-Leeds nöropatik belirti ve bulgu değerlendirmesi), FSFI (Kadın Cinsel İşlev Ölçeği), kullanıldı. Serum NT (Nativ Tiyol), TT (Total Tiyol), TAS (Total Antioksidan Stres) ve TOS (Total Oksidan Stres) düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA) ile ölçüldü. Disülfid (D); TT (Total Tiyol) ile NT (Nativ Tiyol) arasındaki farkın yarısı olarak hesaplandı. OSİ (Oksidatif Stres İndeksi), TOS/TAS olarak hesaplandı. Çıkan sonuçlardan NT/TT, D/NT ve D/TT oranları hesaplandı.

FMS'li hasta grubu ile kontrol grubu arasında nativ tiyol, total tiyol, disülfid düzeyleri, nativ tiyol/total tiyol, disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol oranları, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda NT ile CRP arasında ve disülfid ile VAS-ağrı skoru arasında negatif korelasyon saptandı. Hastaların NT, TT, disülfid düzeyleri, NT/TT, D/NT, D/TT oranları ile TAS, TOS, OSİ, WBC, sedimantasyon, hassas nokta sayısı, şikayet süresi, VAS-yorgunluk, FIQ, BDÖ, BAÖ,

SF-36 total skoru, SF-36 alt parametreleri, PUKİ, S-LANSS, FSFI arasında bir korelasyon saptanmadı. Sonuç olarak; fibromiyalji sendromlu olgularda tiyol/disülfid dengesinin, oksidatif stres ve klinik parametrelerle ilişkisini araştırdık. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında tiyol/disülfid dengesi parametreleri, TAS, TOS, OSI değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptamadık. NT ile CRP ve disülfid ile VAS-ağrı skoru arasında korelasyon izlendi. Diğer tiyol/disülfid dengesi ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasında korelasyon izlenmedi. Çalışmamızda FMS'li hastalarda oksidatif stresin artmadığını bulduk. Tiyol/disülfid ve oksidatif stres parametrelerinin, FMS etiyopatogenezinde ve klinik süreçte rolünün anlaşılması için geniş katılımlı daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** FMS (Fibromiyalji Sendromu), Nativ Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, TAS (Total Antioksidan Stres), TOS (Total Oksidan Stres), OSI (Oksidatif Stres İndeksi)

## ABSTRACT

Fibromyalgia Syndrome (FMS) is defined as a chronic syndrome with diffuse body pain, fatigue, sleep disturbance, impaired cognitive functions and anxiety. There are many studies on the mechanisms of reactive oxygen species (ROS) that play a role in the etiology of FMS, but the role of oxidative stress in fibromyalgia is still controversial. Thiols, an important antioxidant, enter oxidation reactions with oxidant molecules and form disulfide bonds. The dynamic thiol / disulfide balance plays an important role in detoxification, antioxidant protection, signal transduction, apoptosis, regulation of enzymatic activity and transcription factors, and cellular signaling mechanisms. In this study, we aimed to investigate the relationship between thiol / disulfide levels and oxidative stress and clinical parameters that we think may play a role in the etiopathogenesis and clinical process of FMS.

The study included 48 fibromyalgia patients and 38 healthy volunteers who met the 2013 ACR Fibromyalgia Diagnostic Criteria. In the evaluation of patients; WBC (White Cell Count), Sedimentation, CRP (C-Reactive Protein), VAS-Pain, VAS-Fatigue, FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire), BDI (Beck Depression Inventory), BAI (Beck Anxiety Inventory), SF-36 (Short Form-36), PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index), S-LANSS (Self-Leeds Neuropathic Symptoms and Signs Assessment), FSFI (Female Sexual Function Scale) were used. Serum NT (Total Thiol), TT (Total Thiol), TAS (Total Antioxidant Stress) and TOS (Total Oxidant Stress) levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Disulfide (D); It was calculated as half of the difference between TT (Total Thiol) and NT (Native Thiol). OSI (Oxidative Stress Index) was calculated as  $TOS / TAS$ .  $NT / TT$ ,  $D / NT$  and  $D / TT$  ratios were calculated from the results.

There was no significant difference between the patients with FMS and the control group in terms of native thiol, total thiol, disulfide levels, native thiol / total thiol, disulfite / native thiol, disulfite / total thiol ratios, TAS, TOS and OSI levels. In our study, there was a negative correlation between NT and CRP, and disulfide and VAS-pain score. There was no correlation between NT, TT, disulfide levels,  $NT / TT$ ,  $D / NT$ ,  $D / TT$  ratios and TAS, TOS, OSI, WBC, sedimentation, number of tender points, duration of complaints, VAS-fatigue, FIQ, BDI, BAI, SF-36 total score, SF-

36 sub-parameters, PSQI, S-LANSS and FSFI.

In conclusion; We investigated the relationship between thiol / disulfide balance and oxidative stress and clinical parameters in patients with fibromyalgia syndrome. In our study, no statistically significant difference was found between the patient and control groups in terms of thiol / disulfide balance parameters, TAS, TOS, OSI values.

There was a correlation between NT and CRP and disulfide and VAS-pain score. There was no correlation between other thiol / disulfide balance and clinical and laboratory parameters. In our study, we found that oxidative stress did not increase in patients with FMS. More extensive studies are needed to understand the role of thiol / disulfide and oxidative stress parameters in FMS etiopathogenesis and clinical process.

**Keywords:** FMS (Fibromyalgia Syndrome), Native Thiol, Total Thiol, Disulfide, TAS (Total Antioxidant Stress), TOS (Total Oxidant Stress), OSI (Oxidative Stress Index)

## İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tanım .....	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyoloji.....	4
2.4. Etiyoloji ve Patogenez .....	4
2.4.1. Genetik Faktörler .....	4
2.4.2. İmmünolojik Mekanizmalar .....	5
2.4.3 Periferik Teoriler .....	5
2.4.4. Santral Teoriler .....	6
2.4.5. Psikolojik Disfonksiyonlar .....	9
2.5. Klinik Belirtiler .....	9
2.5.1. Kas İskelet Sistemine Ait Belirtiler .....	9
2.5.2. Kas-İskelet Sistemi Dışı Belirtiler .....	10
2.5.3. Fibromiyalji ile Birlikte Görülebilen Diğer Semptomlar .....	10
2.6. Fizik Muayene Bulguları .....	12
2.7. Laboratuvar ve Radyolojik Görüntüleme .....	13
2.8. Tanı .....	13
2.9. Ayırıcı Tanı .....	19
2.10. Tedavi .....	20
2.11. Prognoz .....	23
2.12. Oksidatif Stres ve Tiyol/Disülfid .....	23
2.12.1. Oksidatif Stres .....	23
2.12.2. Tiyol/Disülfid .....	24



3.MATERYEL VE METOD .....	26
3.1. Hasta Seçimi .....	26
3.2. Klinik Veriler .....	27
3.3. İstatistiksel Analiz .....	29
4. BULGULAR .....	30
5. TARTIŞMA .....	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	46
7. KAYNAKLAR .....	47



## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfalar</b>
<b>Tablo 1:</b> ACR 1990 FMS Sınıflandırma kriterleri .....	14
<b>Tablo 2:</b> ACR 2010 FMS tanı kriterleri .....	15
<b>Tablo 3:</b> ACR 2013 FMS tanı kriterleri .....	16
<b>Tablo 4:</b> Yaygın ağrı skalası .....	17
<b>Tablo 5:</b> Semptom Şiddet Skalası (SŞS) .....	18
<b>Tablo 6:</b> Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri .....	31
<b>Tablo 7:</b> Hastaların klinik özellikleri .....	32
<b>Tablo 8:</b> Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	33
<b>Tablo 9:</b> Hasta ve kontrol grubunun ağrı, yorgunluk, FIQ, BDÖ, BAÖ, S-LANSS, PUKİ, SF-36 ve FSFI skorlarının karşılaştırılması.....	34
<b>Tablo 10:</b> Hastalarda tiyol/disülfid dengesi ile laboratuvar değerleri, demografik ve klinik özellikler arasındaki korelasyon ilişkisi .....	36
<b>Tablo 11:</b> Hastalarda tiyol/disülfid dengesi ile FIQ, BDÖ, BAÖ, SF-36, PUKİ,S-LANSSveFSFI skorları arasındaki korelasyon ilişkisi .....	37

## ŞEKİLLER DİZİNİ

## Sayfalar

Şekil 1: Fibromiyalji sendromunda tanımlanan hassas noktalar ..... 13



## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ACR</b>	: American Collage of Rheumatology
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik Hormon
<b>BAÖ</b>	: Beck Anksiyete Ölçeği
<b>BDÖ</b>	: Beck Depresyon Ölçeği
<b>BDT</b>	: Bilişsel davranışçı tedavi
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>CRH</b>	: Kortikotrop Salgılayıcı Hormon
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>D</b>	: Disülfid
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>ELİSA</b>	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
<b>EMG</b>	: Elektromiyografi
<b>ESH</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>EULAR</b>	: European League Against Rheumatism
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>FIQ</b>	: Fibromiyalji Etki Anketi
<b>fMRG</b>	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>FMS</b>	: Fibromiyajı Sendromu
<b>FSFI</b>	: Kadın Cinsel İşlev Ölçeği
<b>GH</b>	: Büyüme hormonu
<b>HIV</b>	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
<b>HPA</b>	: Hipotalamo-Pituitar-Adrenal
<b>HTLV</b>	: İnsan T-Lenfotropik Virüs
<b>IGF-1</b>	: İnsüline Benzer Büyüme Faktörü-1
<b>KYS</b>	: Kronik Yorgunluk Sendromu
<b>MAS</b>	: Miyofasiyal Ağrı Sendromu
<b>NT</b>	: Nativ Tiyol
<b>OSİ</b>	: Oksitatif Stres İndeksi
<b>PMR</b>	: Polimiyaljiya Romatika

<b>PUKİ</b>	: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi
<b>RNS</b>	: Reaktif Nitrojen Sistemi
<b>ROS</b>	: Reaktif Oksijen Sistemi
<b>SF-36</b>	: Kısa Form-36
<b>S-LANSS</b>	: Self-Leeds nöropatik belirti ve bulgu değerlendirmesi
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Erimatozus
<b>SNRI</b>	: Selektif Noradrenalin Geri alım İnhibitörleri
<b>SOD</b>	: Süperoksit Dismutaz
<b>SPECT</b>	: Single Photon Emission Computerized Tomography
<b>SSRI</b>	: Selektif Serotonin Geri alım İnhibitörleri
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>TAS</b>	: Total Antioksidan Stres
<b>TENS</b>	: Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu
<b>TOS</b>	: Total Oksidan Stres
<b>TRH</b>	: Tirotropin salgılatıcı hormon
<b>TSH</b>	: Tiroid Stimulan Hormon
<b>TSA</b>	: Trisiklik Antideprasan
<b>TT</b>	: Total Tiyol
<b>VAS</b>	: Visüel Analog Skalası
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>WBC</b>	: Lökosit

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji Sendromu (FMS), yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif fonksiyonlarda bozulma ve anksiyete ile seyreden kronik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> Fibromiyalji Sendromu, önemli laboratuvar bulguları bulunmamasından dolayı yeterince bilinmemektedir.<sup>2</sup> Fibromiyalji prevalansının genel popülasyonda % 0.2 ile %6.6 arasında, kadınlarda %2.4 ile %6.8 arasında ve kentsel alanlarda yaşayanlarda %0.7 ile %11.4 arasında, kırsal alanlarda yaşayanlarda %0,1 ile %5,2 arasında olduğu gösterilmiştir.<sup>3</sup> Hastaların %80-90'ını kadınlar oluşturur.<sup>4</sup> Orta yaşlı kadınlarda daha sık görülür ve 20-55 yaş arası kadınlarda kas iskelet ağrısının en sık nedenidir.<sup>5</sup>

Fibromiyaljinin etiyolojisi ve patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Santral ve otonom sinir sistemi disfonksiyonu, nörotransmitterler, hormonlar, bağışıklık sistemi, dış stresler, psikiyatrik yönler ve diğer bazı faktörler etiyolojide rol oynar gibi görünmektedir.<sup>6</sup>

Fibromiyaljinin tanısı; semptomların subjektifliği, değerlendirmenin hastanın bildirimlerine dayalı olması ve tanıyı kesinleştirecek objektif tanı testlerinin bulunmaması nedeniyle güçtür.<sup>7</sup> Tanı genellikle 2 yıldan uzun bir süre almakta, bu süre 10 yıla kadar uzayabilmektedir; tanı konulana kadar 3-4 farklı hekime başvurmak gerekmektedir.<sup>8</sup>

Günümüzde fibromiyaljinin kesin tedavisi olmamakla birlikte; tedavide amaç semptomları azaltmak, yaşam kalitesi ve işlevlerin korunmasını, iyileştirilmesini sağlamaktır.<sup>7</sup> EULAR, farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavinin kombinasyonu ile multidisipliner bir yaklaşımın gerekli olduğunu kabul eder; Hasta ile birlikte karar verilen bu yaklaşım ağrı yoğunluğuna, fonksiyona, ilişkili özelliklere (depresyon, yorgunluk, uyku bozukluğu gibi) ve hastanın tercihinine ve komorbiditelerine göre uyarlanabilir.<sup>8</sup> Kılavuzlar, farmakolojik tedavinin yalnızca farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri etkisiz olduğunda uygulanmasını önermektedir.<sup>9</sup> Farmakolojik olmayan tedaviler eğitim, egzersiz ve fizik tedavi modaliteleri ve bilişsel davranışsal tedaviyi içermektedir.<sup>10</sup>

EULAR kılavuzlarına göre, şiddetli ağrı için duloxetine, pregabalin ve tramadol önerilir; Şiddetli uyku problemleri olan hastalara düşük doz amitriptilin, siklobenzaprין veya gece pregabalin uygulanabilir.<sup>9</sup>

Serbest radikaller, reaktif oksijen türleri (ROS) veya reaktif azot türleri (RNS) kategorisine ait olabilecek eşlenmemiş elektronlar içeren moleküller, canlılarda oksidatif stresin ana kaynağıdır.<sup>10</sup> Organizmalar, serbest radikallerin üretimini sınırlandırmak, etkisiz hale getirmek ve hücre hasarı onarmak için çok çeşitli antioksidan sistemler geliştirmiştir.<sup>11</sup> Artan serbest radikal seviyeleri FMS gelişiminden sorumlu olabilir ve inflamatuvar sitokinler dahil serbest radikal kaynaklı oksidatif stres de FMS patogeneğinde önemli rol oynayabilir.<sup>12</sup>

FMS hastalarında oksidan (Malondialdehit) ve antioksidan (Superoksit dismutaz) dengeleri değişmiştir.<sup>12</sup> Total antioksidan kapasite veya süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi antioksidan enzimler FMS'li hastaların plazmasında azalır.<sup>13</sup>

Tiyoller, reaktif oksijen türlerini enzimatik ve enzimatik olmayan şekilde nötrleştiren antioksidanlardır.<sup>14</sup> Plazma tiyol havuzunun çok büyük bir kısmı, albümin ve protein tiollerini ile oluşturulur ve geri kalan kısmını sisteinilglisin, sistein (Cys), homosistein, glutatyon ve  $\gamma$ -glutamilsistein gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyoller oluşturur.<sup>15</sup> Tiyoller, antioksidan savunma sistemini koordine etmede önemli bir role sahiptir. ROS ve disülfid bağlarını oluşturan diğer serbest radikallerle oksidasyon reaksiyonuna girebilirler.<sup>16</sup> Dinamik tiyol/disülfid homeostazının, antioksidan koruma, detoksifikasyon, apoptoz, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi, transkripsiyon faktörleri ve hücre sinyalleşme mekanizmalarında kritik rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>17,18</sup>

Biz bu çalışmada, FMS etyopatogeneğinde ve klinik süreçte rol olabileceğini düşündüğümüz tiyol/disülfid düzeylerini ve oksidatif stres ile klinik parametrelerle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım

Fibromiyalji Sendromu (FMS), yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif fonksiyonlarda bozulma ve anksiyete ile seyreden kronik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> Kas-iskelet ağrısı, FMS’de ana semptomdur.<sup>19</sup> Fibromiyalji hastaları tarafından bildirilen yakınmalar veya saptanan bulgular arasında vücutta yaygın ağrı, yorgunluk, sabah tutukluğu, baş ağrısı, parestezi, uyku bozukluğu, subjektif şişlik hissi, ağız kuruluğu, libido kaybı, irritabl bağırsak, dismenore, eklem hipermobilitesi, temporomandibuler eklem disfonksiyonu, dermografizm, Raynaud fenomeni, deride retiküler renk değişikliği yer alır.<sup>20,21</sup>

### 2.2. Tarihçe

Fransız doktor Guillaume de Baillou, ilk olarak 1592’de kas romatizması terimini kullandı.<sup>22</sup> 18. yüzyılda Avrupalı doktorlar, yumuşak doku ağrısını eklem romatizmalarından ayırmış ve kas romatizması kategorisine almışlardır. İlk defa bu hastalığın romatizmal bir durum ve kasta ağırlı noktalarla birlikte olduğu Frieriep tarafından 1843’te tanımlanmıştır.<sup>23</sup> 1904 te fibröz doku enflamasyonundan kaynaklandığı ileri sürülmüş ve “Fibrosit” terimi, ilk olarak 1904’te İngiliz nörolog Sir William Gowers tarafından tanımlanmıştır.<sup>24</sup> 1950’lilerde Lewis ve Kellegren hastalardaki psikolojik değişimleri sorgulamışlardır. 1968’de Traut sistemik özelliklere sahip FMS'nin ilk yakın modern tanımını yapmıştır. Traut neredeyse sadece kadınlarda görülen genelleştirilmiş ağrı ve sertlik,yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, baş ağrısı, kolit, kötü uyku, “endişeleniyor” olma ve fizik muayenede hassas noktalar şeklinde tanımlamıştır.<sup>25</sup> Fibromiyalji terimini 1976’ da ilk olarak Kahler Hench kullanmıştır. Temel sorunun kas ağrısı olduğunu ve bu nedenle hastalığın isminin “fibromiyalji” olması gerektiğini söylemiştir..<sup>26</sup> Smythe'in modern FMS'nin babası olduğunu söylemek doğru olabilir. Popüler bir romatoloji ders kitabındaki fibrosit sendromu hakkındaki 10 sayfalık ayrıntılı bölümü, 1970'lerin ve 1980'lerin sonunda birçok fibromiyalji araştırmacısını etkilemiştir.

FMS'yi sadece genel bir ağrı sendromu, yorgunluk, kötü uyku, sabah tutukluğu, ağırlaştırıcı ve hafifletici faktörler, duygusal sıkıntı ve çok sayıda hassas



nokta ile birlikte tanımlayan ilk kişi olduğu görünüyor.<sup>27</sup> 1980'lerde FMS ile ilgili tanı kriterleri birçok araştırmacı tarafından önerilmiştir. 1990 yılında ACR tarafından sınıflandırma kriterleri yayınlanmış ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.<sup>28</sup>

### **2.3. Epidemiyoloji**

Fibromiyalji prevalansının %0,2 ile %6,6, kadınlarda %2,4 ile 6,8, şehirlerde %0,7 ile %11,4, kırsal alanlarda %0,1 ile %5,2 arasında olduğu ve özel popülasyonlarda %0,6 ile %15 arasında değiştiği belirtilmiştir.<sup>3</sup> Romatoloji kliniklerinde bu oran %20'nin üzerindedir.<sup>29</sup>

FMS' nin toplumdaki prevalansı %2-4 olup, hastaların %80-90'ı 40-60 yaş arasında kadınlardır.<sup>30</sup> FMS'nin görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletlerinde %2 (kadınlarda %3.4, erkeklerde %0.5), Kanada'da %3.3 (kadınlarda %4.9, erkeklerde %1.6) oranında saptanmıştır. Trabzon'da 20-64 yaş arasındaki 1930 kadın hasta ile yapılan bir tarama çalışmasında ise kadınlarda FMS prevalansı %3,6 bulunmuştur. Prevalans yaş ile artış göstermektedir. En belirgin artış 5-6. Dekad arasındadır ve bu yaş grubunda FMS' nin görülme sıklığı %7.5-10'dur. Yapılan çalışmalarda, eğitim ve sosyo-ekonomik seviyesi düşük olanlarda daha sık FMS görüldüğü bildirilmiştir.<sup>31</sup>

### **2.4. Etiyoloji ve Patogenez**

Fibromiyaljinin etiyojisi ve patogenezini hala tam olarak anlayamamıştır. Son yıllarda hastalığın patogenezini aydınlatmaya yönelik birçok farklı mekanizma öne sürülmüş olup genel kanı multifaktöriyel olduğu yönündedir. Multifaktöriyel etiyojide birbirinden farklı ama birbiriyle ilişkili teoriler ve mekanizmalardan bahsedilmektedir. Bunlar arasında. genetik ve çevresel faktörler, otonomik disfonksiyon, nörotransmitterler immünolojik mekanizmalar, dış stresler, psikiyatrik yönler, santral ve periferik teoriler ve diğer bazı faktörler yer almaktadır.<sup>6,32,33</sup>

#### **2.4.1. Genetik Faktörler**

Fibromiyalji sendromlu hastaların ailelerinde ve akrabalarında FMS' nin daha fazla görülmesi etiyo-patogenezde genetik faktörlerin rol aldığını düşündürmektedir.<sup>34</sup>

Ailesel geçişin poligenik olduğu düşünülmekte.<sup>35</sup> Araştırılan çeşitli genler arasında en önemlileri nörotransmitterler ile ilişkilidir. Serotonin taşıyıcı geni, tek bir nükleotid polimorfizmi ile karakterize edilir; Fibromiyalji ve psikolojik sıkıntıdan etkilenen hastalarda “S” (kısa) alel daha sık görülür.<sup>36,37</sup> Katıldığı tahmin edilen diğer genler katekol-O-metiltransferaz geni, dopamin D4 reseptörü geni ve HLA bölgesidir.<sup>37-39</sup> Yapılan birçok çalışmada birinci derece akrabalarda artmış risk saptanmış ve gen defektleri gösterilmişse de genetik nedenler tek başına etiopatogenezi açıklamaya yeterli değildir.

#### **2.4.2. İmmünolojik Mekanizmalar**

Son zamanlarda fibromiyalji sendromunun immun sistem regülasyon bozukluğuna bağlı olarak oluşabileceği iddiaları ortaya atılmıştır. Literatürde bazı hastaların şikayetlerinin ateşli bir hastalık sonrası görüldüğü, ayrıca Coxackie, Parvo ve HIV virüsü enfeksiyonlarından sonra FMS geliştiği de bildirilmiştir.<sup>40</sup> Bu nedenle FMS’de enfeksiyonun immün veya inflamatuvar bir süreçle tetiklenebileceği görüşü hakimdir.<sup>41</sup> IL8, IL-6 gibi lokal ve sistemik sitokinler enfeksiyon oluşumunda ve ilerlemesinde rol almaktadır. FMS’de IL-8 ağrı, IL-6 hiperaljezi, yorgunluk ve depresyon septomlarının oluşumunda rol alır.<sup>42</sup> Fibromiyalji, otoimmün hastalığı olanlarda sık görülür.<sup>6</sup> Bazı FMS’li hastalarda anti nükleer antikörlerin pozitif olması ve Raynaud fenomeninin bulunması immünolojik faktörlerin varlığını düşündürmüştür.<sup>43</sup>

#### **2.4.3 Periferik Teoriler**

Cilt, kaslar ve mikrodamarlar gibi periferik dokular daha yakından araştırılmaktadır.

**Kas İşlevlerinde Bozukluk:** FMS’de yapılan kas biyopsi çalışmaları, nonspesifik değişiklikleri desteklemektedir. Ancak tipik olarak inflamatuvar özellik taşımamaktadır. Kaslarda vasküler düzensizlik, oksidatif strese yetersiz yanıt, kutanöz dokularda artan IL-1, kas dokularında artmış P maddesi ve kas liflerinin DNA parçalanmalarında artış hepsinin FMS’ de muhtemelen rol oynadığından şüpheleniliyor.<sup>44-46</sup> FMS’li hastalarda egzersizle kas kan akımında azalma, ATP ve

fosfokreatinde düşüklük, mitokondriyumda, glikolizde ve enerji yollarında patoloji gösterilmiştir. Bu durumun progresif olarak kas yorgunluğuna ve egzersiz toleransının azalmasına neden olduğu bildirilmiştir.<sup>47,48</sup>

**Otonomik Disfonksiyon:** FMS etiyojisi tam olarak anlaşılmasına rağmen, veriler FMS' nin otonom sinir sisteminin bozukluğundan kaynaklanabileceğini göstermiştir.<sup>49</sup> FMS'li kadınlarda istirahat halinde sempatik sinir sisteminde hiperaktivite ve egzersiz, ayakta durma veya soğuga maruz kalma gibi stres durumlarında sempatik sinir sisteminde hipoaktivite olduğu gösterilmiştir. Otonomik disfonksiyonun, uykusuzluk, irritabl barsak sendromu, anksiyete, ortostatik intolerans ve yorgunluk gibi ağrı semptomlarını açıklayabileceği öne sürülmüştür.<sup>50</sup>

#### 2.4.4. Santral Teoriler

**Ağrı Modülasyon Bozukluğu:** FMS'li hastalarda ağrıya karşı duyarlılığın artması Santral Sinir Sistemi (SSS)'deki değişikliklere ve santral sensitizasyona bağlanmaktadır.<sup>51</sup> Normal fizyolojik koşullarda, inen inhibitör yollar spinal kord düzeyinde ağrıyı baskırlar. FMS' de bu işleyişin bozulduğu düşünölmektedir.<sup>52</sup> Fonksiyonel nörogörüntüleme, fibromiyaljide olası mekanizmaların aydınlatılmasında çok yardımcıdır. Mountz ve arkadaşları, SPECT kullanarak istirahat durumunda talamik kan akımının azaldığını gördüler (diğer kronik ağrı durumlarında da belirtilen bir bulgu). Bu bulgular başkaları tarafından da bildirildi. Gracely ve arkadaşlarının fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) kullanarak yaptıkları bir çalışmada, beynin primer ve sekonder somatosensoriyel korteksleri gibi ağrı işlem bölgelerinde serebral aktivasyona yol açmak için gereken basınç stimulusunun miktarı gösterildi; bu, FMS hastalarında sağlıklı kontrollerden çok daha düşüktü. Bu, fibromiyaljide görölen hiperaljezinin ilişkisini objektif destekleyen ilk çalışma idi ve bu bulgu hem ısı hem de basınç stimulusları ile de doğrulandı.<sup>53</sup>

**Nöropeptit Anomalileri:** FMS'li hastalarından alınan örneklerde yapılan biyokimyasal çalışmalar, ya pronosiseptif peptidlerin yüksek düzeylerine veya

antinosiseptif peptidlerin düşük düzeylerine bağlı olabilen, ağrı işleminde santral değişiklikler olduğu görüşünü desteklemektedir. Fibromiyaljide görülen hiperaljezi için en iyi destekleyici mekanizma, noradrenerjik-serotonerjik inen antinosiseptif yollardaki zayıflamış aktiviteye bağlı olmasıdır (bireylerin en azından bir kısmında). Çalışmalarda norepinefrinin başlıca metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenetilenin (MPGH) FM hastalarının serebral spinal sıvılarında düşük olduğu görülmüştür. Benzer şekilde bu sendromda düşük serotonini düşündüren veriler vardır; bu hem serotoninin hem de öncüsü l-triptofanın azalmış düzeylerinin yanı sıra, serebrospinal sıvıda başlıca metaboliti olan 5-hidroksiindolasetikasit (5-HIAA)'in azalmış düzeyleri şeklinde de kendini gösterir. Bu mekanizma için daha fazla kanıt tedavi çalışmalarından gelmektedir; hem serotonini hem de norepinefrini aynı anda yükselten bileşiklerin hemen hemen tüm tiplerinin bu durumda etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>53</sup>

Endorfinler vücudun farklı bölgelerinde ağrı duyusunun düzenlenmesinde görev alırlar. FMS'li hastalarla sağlıklı kontrol grupları arasında BOS endorfin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.<sup>41,54</sup> Aksine, insanlarda endojen opioidleri içeren diğer majör inen antinosiseptif yolların hipoaktivitesinin FMS'de nedensel bir rol oynaması daha az olası görünmektedir. Aslında fibromiyaljide endojen opioidlerin serebrospinal düzeyleri yüksektir. Ayrıca, fibromiyaljili hastalara opioidlerin kronik veriliminin (randomize kontrollü çalışmalarla test edilmemekle birlikte) sınırlı etkinliğinin olduğu görülmektedir.

Fibromiyaljide rol oynayabilen bir başka nörotransmitter de pronosiseptif bir peptid olan substans P'dir. Çeşitli çalışmalarda fibromiyaljili hastalarda normal kontrollere kıyasla serebrospinal sıvıda substans P'nin konsantrasyonlarının yaklaşık üç kat daha.

**Nöroendokrin Anormalliklerin Rolü:** Yapılan çalışmalar hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aks fonksiyon bozuklukları başta olmak üzere, nöroendokrin disfonksiyonların FMS patogenezinde yeri olabileceğini düşündürmektedir. Farklı çalışmalar, özellikle akşamları bozulmuş bir sirkadiyen ritim ile ilişkili olarak artan kortizol seviyelerini göstermiştir.<sup>55,56</sup> FMS'li hastalarda kortikotrop salgılayıcı hormon (CRH) düzeyi düşük, ACTH salınımı fazladır.

Crofford ve arkadaşları tarafından FMS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyleri daha düşük bulunmuş ve CRH stimülasyonuna kortizol yanıtının, FMS' de azaldığı gösterilmiştir. Bu durumun nedeni adrenal bezde, uzun süre az uyarılmaya bağlı görülen atrofiden kaynaklanıyor olabilir.<sup>57</sup> Gür ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kortizol düzeyleri hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır.<sup>58</sup>

Büyüme hormonu (GH) esas olarak uykunun derin fazında salgılanır. Fibromiyaljiden etkilenen hastalarda uykunun derin fazı bozulduğundan, GH düzeyi uykuda azalır.<sup>59</sup> Landis ve arkadaşları FMS'li hastalarda uyku sırasında hem büyüme hormonunu hem de prolaktini düşük saptamışlar. FMS' de uyku bozukluğuna bağlı GH ve prolaktin düzeylerinde azalma görülür.<sup>60</sup>

Hastalar sıklıkla hipotiroidi belirtileri gösterebilir bile tiroid hormon seviyeleri genellikle normaldir. FMS' nin anormal TRH stimülasyon testleriyle ilişkili olduğunu gösteren bazı kanıtlar vardır.<sup>61</sup> Günümüzde otoimmün tiroid hastalıklarının FMS oluşumunda predispozan faktör olabileceği görüşü hakimdir. Bazzichi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, tiroid otoimmünitesi olan FMS'li hastalarda kuru göz, dizüri, allodini, görme bulanıklığı ve boğaz ağrısı şikayetlerinin daha fazla olduğunu saptamışlardır.<sup>62</sup> Bir başka çalışmada ise Hashimoto tiroiditi olan hastaların %31'inde FMS saptanmıştır.<sup>63</sup>

Wikner ve ark. düşük gece melatonin pikini ve FMS hastalarında melatonin sekresyonunda bir düşüşü tarif etmişlerdir. FMS hastalarında uyku bozukluklarının düşük melatonin düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>64</sup>

**Uyku Bozukluğu:** FMS'li hastaların %60-90'ında uyku problemi mevcuttur. Çoğu hastada uykuya dalmada ve uykuyu sürdürmede güçlük ve geceleri sık uyanma görülür. Bu uyku bozuklukları sonucunda hastalar sabah dinlenmemiş olarak uyanırlar. Bazı çalışmalar da ise uyku bozukluğunun ağrıya sekonder olduğu öne sürülmüştür.<sup>65,66</sup>

FMS' li hastalarda elektroensefalografik incelemeler uykunun non-REM denilen dördüncü evresinin bozulduğunu göstermektedir. Erişkinlerde GH yavaş dalga uyku sırasında salgılanmaktadır. Bozulmuş yavaş dalga uykusunun FMS'de azalmış büyüme hormonu ve IGF-1 düzeyleri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.<sup>67,68</sup>

Bu hormonların kas mikrotravması onarımında yer alması nedeniyle, uyku bozukluğu olan hastalarda kas dokunun iyileşmesi etkilenebilir.<sup>69</sup>

#### **2.4.5. Psikolojik Disfonksiyonlar**

FMS' de fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde önemli bir bozukluğun olmaması semptomların psikolojik kaynaklı olabileceği fikrini akla getirmektedir. Psikiyatrik problemlerin fibromiyalji gelişimine önemli katkı sağladığı görülmektedir.<sup>70</sup> En sık görülen bozukluklar anksiyete, somatizasyon bozukluğu, distimi, panik bozukluklar, posttravmatik stres ve depresyondur.<sup>6</sup> Depresyon, fibromiyalji ile diğer kas-iskelet sistemi hastalıklarına göre daha sık ilişkilidir ve 5-HT sisteminin disfonksiyonu bunda rol oynayabilir.<sup>71,72</sup>

Kronik stres ve bunun yol açtığı depresyonun fibromiyalji sendromlu hastalarda sık rastlandığı ve klinik tabloyu ağırlaştırdığı bilinmektedir. FMS tanısı olan ve olmayan kadınlardaki depresyon ve stres algısı oranları karşılaştırıldığında; hasta kadınlarda depresyon sıklığı ve stres algısında anlamlı artış bulunmuş, ayrıca bu kadınlarda depresif semptomlarla maruz kalınan stres, ağrı, yaşam kalitesinde düşme ve fonksiyon kaybı arasında pozitif ilişki saptanmıştır.<sup>73</sup>

#### **2.5. Klinik Belirtiler**

FMS'de görülen belirtiler kas iskelet sistemine ait olan, kas iskelet sistemi dışı ve FMS ile birlikte görülen diğer belirtiler şeklinde incelenebilir.

##### **2.5.1. Kas İskelet Sistemine Ait Belirtiler**

**Ağrı:** Fibromiyalji sendromunda temel semptom yaygın, kronik ve inatçı kas-iskelet sistemi ağrısıdır. Yaygın ağrı aksiyel iskelet ve dört ekstremitede dahil tüm vücutta olur. Ağrının en sık olduğu bölgeler boyun, sırt, bel, omuz kuşağı, kollar, eller, dizler, kalça çevresi ve bacaklardır.<sup>74</sup> Hastalar ağrılı bölgenin sınırlarını net olarak çizemezler.<sup>75</sup> Sabahları ağrı artma olabilir ve ağrıya sabah tutukluluğu eşlik edebilir. Bazı hastalar eklem ağrısı ve eklem şişliğinden yakınırırlar. Bu şişlik subjektif bir şişliktir ve gerçek eklem tutulumu yoktur. Ağrı soğuk, nem, stres, fiziksel çevre, travma, aşırı yorgunluk gibi faktörlerle artış gösterir.<sup>23</sup>

**Tutukluk:** FMS’de %75– 85 arasında tutukluk görülmektedir. Daha çok sabahları görülmekle beraber, bazı hastalarda gün boyu sürebilmektedir.<sup>76</sup>

**Subjektif Yumuşak Doku Şişliği:** Hastaların %50’ si özellikle sabahları ellerde şişme tarifler ve kolayca yumruk yapamamaktan şikâyet ederler. Fibromiyalji de objektif şişlik olmaz. Genellikle ekstremitelerde görülür. Ancak, eklem veya eklem dışı yerleşimli olabilir.<sup>77</sup>

### 2.5.2. Kas-İskelet Sistemi Dışı Belirtiler

**Yorgunluk ve halsizlik:** FMS’li hastaların %75-90’ında yorgunluk, halsizlik görülebilir. Yorgunluk ya da halsizlik ağrıdan sonra en sık görülen şikayettir, hatta bazen ağrıdan daha önemlidir. Hastalar 8-10 saat uyumalarına rağmen, dinlenemediklerini ve yorgun uyandıklarını söylerler. Fiziksel aktivite ile halsizlik artar. Halsizlik günlük yaşamda ciddi fonksiyon kayıplarına neden olabilir.<sup>28</sup>

**Uyku bozukluğu:** FMS hastalarında uyku bozukluğu oldukça yaygındır ve en önemli göstergesi de sabah yorgunluğudur. Hastalar sabah kalkmak istemediklerini ve dayak yemiş gibi uyandıklarını ifade ederler. Uykusuzluk ve ağrı birbirini etkileyen bir kısır döngüye neden olabilir.<sup>78,79</sup>

**Paresteziler:** Hastaların yaklaşık yarısı uyuşma, karıncalanma şeklinde parestezi tarif eder. Paresteziler radikülopatiyi taklit etse de fizik muayene ve EMG de objektif patolojik bulgu saptanmaz.<sup>80</sup>

### 2.5.3. Fibromiyalji ile Birlikte Görülebilen Diğer Semptomlar

**Psikolojik bulgular:** Hastaların yaklaşık %30-40’ında vardır. Psikolojik bulgular anksiyete, stres ve depresyonu içerir.<sup>23</sup> Hastaların yaklaşık %25-30’unda tanı aldıkları dönemde majör depresyon saptanır. Daha büyük bir çoğunluğunda ise depresyon veya kaygı bozukluğu FMS’ye eşlik eder. Kullanılan değerlendirme ölçeğine ve hastanın değerlendirildiği sağlık basamağına göre sonuçlar değişmekle birlikte, FMS olan hastalarda affektif bozuklukların prevalansı %20-80, anksiyete bozukluklarının ise %15-65 arasındadır.<sup>78,81</sup>

**Baş ağrısı:** Fibromiyaljili hastaların büyük çoğunluğunda migren veya gerilim tipi baş ağrısı görülür (%50-75).<sup>81</sup> Kronik baş ağrısı olan bireylerde de normal popülasyona göre daha yüksek oranda FMS saptanmaktadır.<sup>82</sup>

**Dismenore:** Dismenore ve premenstrüel sendrom sık görülen yakınmalardan biridir. Dismenore hastaların %40-50' sinde görülmektedir.<sup>83</sup>

**İrritabl Barsak Sendromu:** irritable barsak sendromu ile ilişkili olarak karın ağrısı, diare veya konstipasyon sık görülür (%50-75).<sup>81,84</sup>

**Huzursuz Bacak Sendromu:** FMS' de %30 oranında görülür.<sup>23</sup>

**Sicca semptomları:** FMS'li hastalarda ağız ve göz kuruluğu ilaç kullanımına bağlı değildir. Sicca semptomlarının anormal duyu algısı ile ilgili olduğu düşünülmektedir.<sup>85</sup> Hastalar göz kuruluğundan şikayetçi olsa da, FMS' de keratokonjunktivitis sicca sıklığı artmamıştır.<sup>86</sup>

**Kadın Üretral Sendromu:** Sık idrara çıkma, idrarda yanma ve suprapubik rahatsızlık hissidir. Hastaların %12'sinde görülür. Geceleri pollaküri görülür. İdrar kültürlerinde genellikle üreme olmaz.<sup>83</sup>

**Raynaud Fenomeni:** FMS'li hastalar soğukta ekstremitelerinin renk değiştirdiğini, beyazlaştığını ifade ederler. Yunus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, primer FMS'de %9, sağlıklı kontrol grubunda ise, %3 oranında Raynaud fenomeni tespit edilmiştir.<sup>85</sup>

**Diğer Belirtiler:** Fibromiyaljililerde mitral valv prolapsusu, temporomandibular eklem disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, hipotiroidi, tekrarlayan tendinit, plantar fasiit, kostokondrit, bursit, göğüs ağrısı, ortostatik hipotansiyon, çarpıntı, nefes darlığı, çene ağrısı, baş dönmesi, karın ağrısı, vertigo, tinnitus, özafagial dismotilite, vulvodini, dismenore, hipermobilete sendromu, seksüel

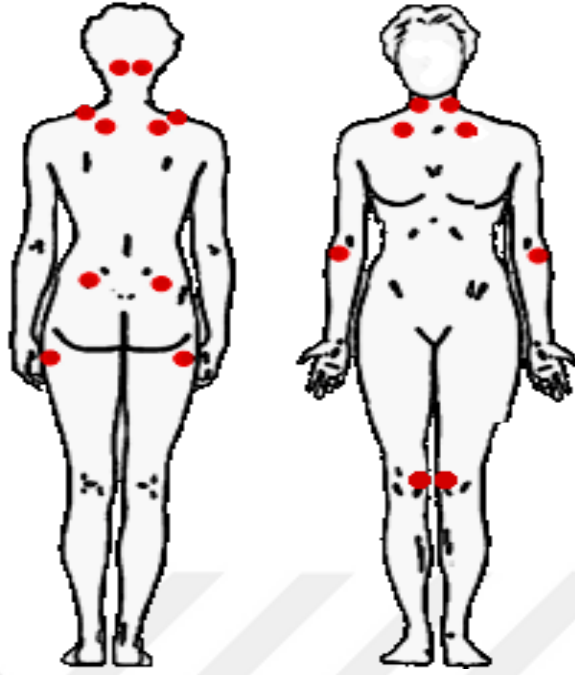


disfonksiyon, kas krampları, gözde kuruluk, fotofobi, çoklu kimyasal hipersensitivite, alerjik semptomlar, kilo değişiklikleri, gece terlemeleri, disfaji, fotosensitivite görülen diğer semptom ve bulgulardır.<sup>80,86</sup>

## **2.6. Fizik Muayene Bulguları**

FMS'li hastalarda fizik muayenede objektif eklem şişliği, kas güçsüzlüğü ya da anormal nörolojik bulgu saptanmaz.<sup>23</sup> Multipl hassas noktaların varlığı, cilt kıvrım hassasiyeti, kutanöz hiperemi ve deride retiküler pigmentasyon başlıca fizik muayene bulgularıdır.<sup>40</sup>

Fizik muayenede en tipik bulgu çok sayıda hassas noktanın saptanmasıdır.<sup>87</sup> Hassas noktalar kas, tendon veya ligamentlerde yer alır. Fibromiyaljide 18 hassas nokta tanımlanmıştır. Hassas noktalar 4 kilogram basınç uygulanarak veya palpasyonla başparmak tırnağı ucu beyazlaşmaya kadar basınç uygulanarak değerlendirilmektedir.<sup>28</sup> Cilt kıvrımı hassasiyeti, deri ve derialtının bir kısmının kavranması ile ortaya çıkan hassasiyettir. Kutanöz hiperemi hassas nokta palpasyonunu takiben o bölgede lokal hiperemi oluşmasıdır. Deride retiküler pigmentasyon nadir görülen, en sık kol ve bacakların iç yüzleriyle bel bölgesindeki deri altında mavi ile mor arasında değişen renklerde ağ şeklinde görülür.<sup>28,88</sup>



Şekil 1: Fibromiyalji sendromunda tanımlanan hassas noktalar

### 2.7. Laboratuvar ve Radyolojik Görüntüleme

FMS tanısı koyduracak spesifik bir laboratuvar veya radyolojik bulgu yoktur. Bu testler daha çok ayırıcı tanıda diğer hastalıkları dışlamak için sistematik olarak kullanılmaktadır.<sup>89</sup> FMS rehberinde ilk değerlendirmede yapılması önerilen tetkikler: ESH, CRP, tam kan sayımı (enflamatuvar romatizmal hastalıkların ayırıcı tanısı), kreatin kinaz (kas hastalığı ayırıcı tanısı), serum kalsiyum düzeyi (hiperkalsemi ayırıcı tanısı), bazal tiroid stimule edici hormona (TSH) (hipotiroidizm ayırıcı tanısı) bakılmasıdır.<sup>43</sup> EMG, direkt radyografiler ve kemik sintigrafisi ayırıcı tanı amacıyla yapılabilir.<sup>90,91</sup>

### 2.8. Tanı

Fibromiyalji tanısı klinik değerlendirme ile konulmaktadır; henüz hastalığa ait bir laboratuvar testi, radyografik inceleme ve biyolojik belirteç saptanmamıştır.<sup>89</sup> Fibromiyaljiye yönelik olarak belirlenen ilk tanı kriterleri, 1990 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından araştırma sınıflandırma kriterleri olması amacıyla yayınlanmıştır.<sup>28</sup> (Tablo1) 1 Bu kriterler en az 3 aydır süren yaygın vücut ağrısı (bel üst ve alt kısmında vücudun her iki yanında) ve 18 hassas noktanın en az 11'inde hassasiyet olmasıdır.<sup>28</sup>

**Tablo 1:** ACR 1990 FMS sınıflandırma kriterleri

<b>I. En az 3 aydır devam eden yaygın vücut ağrısı.</b>
Ağrının yaygın olarak nitelendirilebilmesi için vücudun sağ ve sol yarısında, alt ve üst yarısında ve aksiyel iskelette (boyun, sırt, bel) ağrı olması gereklidir.
<b>II. Yaklaşık 4 kg'lık basınç uygulandığında belirtilen 18 hassas noktanın en az 11'inde ağrı:</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Oksiput: Suboksipital kas yapışma yerinde bilateral</li><li>2. Alt servikal: C5-C7'de intertransvers aralığın ön yüzleri, bilateral</li><li>3. Trapezius: Üst kenarının orta noktası, bilateral</li><li>4. Supraspinatus: Skapula dikenini üstünde medial kenara yakın, bilateral</li><li>5. İkinci kot: 2. kostakondral bileşkede, bilateral</li><li>6. Lateral epikondilit: Epikondillerin 2 cm distalinde, bilateral</li><li>7. Gluteal: Kasın ön kıvrımında gluteusun üst dış kadranında, bilateral</li><li>8. Büyük torokanter: Trokanterik çıkıntı arkası, bilateral</li><li>9. Diz: Medial yağ yastığında, bilateral</li></ol>

1990 ACR kriterlerinin FMS'nin ağrı dışındaki diğer boyutlarını değerlendirmemesi ve duyarlılığının %88, özgüllüğünün %81 düzeyinde kalması eleştirilere neden olmuştur. Bu nedenle 2010 yılında ACR karakteristik FMS semptomları için şiddet skalası içeren ve hassas nokta muayenesi gerektirmeyen pratik FMS tanı kriterleri geliştirmiştir.<sup>87,92</sup> (Tablo 2)

**Tablo 2:** ACR 2010 FMS tanı kriterleri

<p>Bir hasta eğer aşağıdaki 3 durumu karşılırsa fibromyalji tanı kriterlerine sahiptir.</p> <p>1.Yaygın ağrı indeksi (YAI) <math>\geq 7</math> ve semptom şiddet skalası (ŞSS) <math>\geq 5</math> veya YAI=3-6 ve ŞSS <math>\geq 9</math></p> <p>2.Semptomların en az 3 aydır devam ediyor olması</p> <p>3.Ağrıyı açıklayacak başka bir hastalık olmaması</p>
<p><b>1.Yaygın Ağrı İndeksi (YAI)</b></p> <p>Son 1 haftada ağrılı vücut bölgelerinin sayısı saptanır. Skorlama 0-19 arasındadır.</p> <p>Sağ-sol omuz kuşağı</p> <p>Sağ sol üst kol</p> <p>Sağ-sol ön kol</p> <p>Sağ-sol kalça (trokanter)</p> <p>Sağ-sol uyluk</p> <p>Sağ-sol bacak</p> <p>Sağ-sol çene</p> <p>Göğüs, karın, boyun, sırt, bel</p>
<p><b>2.Semptom Şiddet Skalası (ŞSS)</b></p> <p>Skorlama 0-12 arasındadır</p> <p><b>a.</b>halsizlik</p> <p><b>b.</b>yorgun uyanma</p> <p><b>c.</b>bilişsel semptomlar</p> <p><b>d.</b>somatik semptomlar</p> <p><b>a, b, c şıkları için:</b> her birinin son 1 haftadaki düzeyi (0=normal, 1=hafif, 2=orta ve 3=şiddetli) kaydedilir.</p> <p><b>Somatik semptomlar için (klinisyen değerlendirmesi):</b> 0=semptom yok, 1=az sayıda semptom, 2=orta düzeyde semptom, 3=çok sayıda semptom var</p>

**Somatik semptomlar:** Kas ağrısı, irritabl barsak sendromu, yorgunluk, problemi düşünmek ya da hatırlamak, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karında ağrı/kramp, uyuşma/karınalanma, baş dönmesi, insomnia, depresyon, kabızlık, üst batında ağrı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, Raynaud fenomeni, kurdeşen/şerit, kulak çınlaması, kusma, mide yanması,

oral ülserler, tat duyusunda kayıp/azalma, nöbetler, göz kuruluğu, nefes darlığı, iştah kaybı, döküntü, güneşe duyarlılık, işitme güçlükleri, kolay morarma, saç kaybı, sık idrara çıkma, ağrılı idrara çıkma ve mesane spazmları.

2011 yılında, 2010 tanı kriterleri modifiye edilmiş ve yer alan somatik belirtilerin yerine 3 spesifik semptom (baş ağrısı, alt batında ağrı veya kramp ve depresyon) belirlenmiş ve hastalarda bu semptomlardan kaç tanesinin mevcut olduğu skorlamaya dahil edilmiştir.<sup>93</sup>

2013 yılında bu kriterlere de alternatif kriterler geliştirilip; 28 ağırlı bölgeyi ve 10 maddeli semptom etkilenme değerlendirmesini içeren, yeni bir FMS tanı kriterler grubu tanımlanmıştır.<sup>94</sup>

**Tablo 3:** ACR 2013 FMS tanı kriterleri

<b>1.Semptomlar ve ağrı yerleşimi son 3 aydır devam etmeli</b>
<b>2.Ağrı yerleşim skoru (AYS) <math>\geq 17</math></b>
<b>3.Semptom etkilenme skorlaması (SES) <math>\geq 21</math></b>
<b>1.Ağrı yerleşim skoru (AYS)</b> Son 1 haftada devamlı ağrı hissedilen yerler saptanır. Skorlama 0-28 arasındadır. Boyun Sağ-sol çene, Sağ-sol sırt Sağ-sol bel, Orta sırt-orta bel Göğüs-ön, Sağ-sol omuz Sağ-sol kol, Sağ-sol el bileği Sağ-sol el, Sağ-sol kalça Sağ-sol uyluk, Sağ-sol diz Sağ-sol ayak bileği Sağ-sol ayak
<b>2.semptom etkilenme skorlaması (SES)</b> Son bir haftada hissedilen belirtilerin yoğunluğu 0-10 arasında değerlendirilir. Skorlama 0-100 arasındadır. Elde edilen skor ikiye bölünür. <b>1. Ağrı (0-10)</b> <b>2. Enerji (0-10)</b> <b>3. Tutukluluk (0-10)</b> <b>4. Uyku (0-10)</b> <b>5. Depresyon (0-10)</b> <b>6. Hafıza problemleri (0-10)</b> <b>7. Anksiyete (endişe) (0-10)</b> <b>8. Dokunmaya duyarlılık (0-10)</b> <b>9. Denge problemleri (0-10)</b> <b>10.Yükses ses, parlak ışık, koku ve soğuğa duyarlılık (0-10)</b>

Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) son olarak 2016 yılında aşağıda yer alan tanı

kriterlerini sunmuştur.<sup>95</sup>

**I. Yaygın Ağrı Skalası (YAS):** Yaygın ağrı, aşağıdaki 5 bölgeden en az 4'ünde ağrının olmasıdır; çene, göğüs ve karın ağrısı tek başına yaygın ağrı grubunda sayılmamaktadır. Aşağıdaki her bölge için, son yedi gün içinde sürekli ağrı hissedilen bölgeler işaretlenir. Skor 0 ile 19 arasında olmaktadır.

**Tablo 4:** Yaygın ağrı skalası

Son 7 gün içinde ağrılı olan bölgeler belirlenmelidir.

Sol üst bölge	Sağ üst bölge	Sol alt bölge
Çene, sol	Çene, sağ	Kalça (trokanter, gluteal bölge), sol
Omuz, sol	Omuz, sağ	Üst bacak, sol
Üst kol, sol	Üst kol, sağ	Alt bacak, sol
Alt kol, sol	Alt kol, sağ	

Sağ alt bölge	Aksiyal bölge
Kalça (trokanter, gluteal bölge), sağ	Boyun
Üst bacak, sağ	Sırt
Alt bacak, sağ	Bel
	Göğüs
	Karın

\*Çene, göğüs ve karın ağrısı yaygın ağrı olarak sınıflandırılmaz.

**II. Semptom Şiddet Skalası (SSS):** Semptom Şiddet Skalası A ve B olmak üzere iki grupta değerlendirilerek bu maddelerden alınan toplam skor hesaplanır. A grubunda son 1 hafta içerisindeki yorgunluk, dinlenmeden uyanma, bilişsel bulgular ve somatik semptomları içeren tüm maddeler 0-3 arasında puanlandırılmaktadır (maksimum skor: 9). B grubunda ise son 6 ay içerisindeki baş ağrısı, alt karında ağrı-kramplar, depresyonun varlığı değerlendirilir (maksimum skor: 3). Sonuç olarak SSS'nin maksimum skoru 12 olur.

**Tablo 5:** Semptom Şiddet Skalası (SSS)

A

skor		0: Problem yok
	Yorgunluk (0-3)	1: Hafif derecede
	Dinlenmeden uyanma (0-3)	problem, önemsiz,
	Bilişsel bulgular (0-3)- örn. konsantrasyon problemi, unutkanlık	genellikle aralıklı
		2: Orta derecede, sıklıkla mevcut
		3: Ciddi derecede, yaşamını etkileyecek kadar, devamlı
	Somatik semptomlar*	0: Semptom yok
		1: Az sayıda semptom (1-10)
		2: Orta sayıda semptom (11-24)
		3: Çok büyük oranda semptom (24'ün üzerinde)
	Toplam skor	

**\*Somatik Semptomlar:** Kas ağrısı, iritabl bağırsak sendromu, yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karında ağrı/kramp, uyuşma/karınalanma, sersemlik hissi (dizziness), uykusuzluk, depresyon, konstipasyon, üst karında ağrı, mide bulantısı, sinirlilik, göğüste ağrı, görmede bulanıklık, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltılı solunum, Raynaud fenomeni, kulakta çınlama, bulantı, reflü, oral ülser, tat kaybı veya tat duyusunda değişiklik, nöbet/kriz, göz kuruluğu, nefes daralması, iştah kaybı, döküntü, güneşe duyarlılık, duyma güçlüğü, kolay morarma, saç dökülmesi, sık idrara çıkma, ağrılı idrar yapma, mesane spazmları.

## B

Son 6 ay boyunca aşağıdaki semptomların olup olmadığını belirtiniz. 0=yok 1=var

	Yok=0	Var=1
Baş ağrısı		
Alt karında ağrı veya kramp		
Depresyon		

**Fibromiyalji Şiddet Skalası:** Yaygın Ağrı Skalası (YAS) ve Semptom Şiddet Skalasının (ŞSS) toplanması ile ortaya çıkar. Buradaki maksimum total skor  $19+12=31$ 'dir. Buna göre toplam 12'nin altındaki skorlar fibromiyaljiyi düşündürmez.  $YAS \geq 7$  ve  $ŞSS \geq 5$ ; ya da  $YAS=4-6$  ve  $ŞSS \geq 9$  olması fibromiyalji düşündürür. Puan artışıyla hastalık şiddeti artar. Ayrıca eşlik eden başka ağrılı rahatsızlıkların varlığı bu hastalığın varlığını dışlatmamaktadır.

### 2.9. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda, SLE, miyofasiyal ağrı sendromu, kronik yorgunluk sendromu, psikojenik ağrı, depresyon, romatoid artrit, sjögren sendromu, polimiyaljiya romatika, miyozit gibi romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatiler düşünülmelidir.<sup>40</sup>

PMR bazen FMS'yi taklit etmekle beraber; PMR de tutukluluğun ağrıya göre daha ön planda olması, hassas noktaların genellikle olmaması, yüksek sedimantasyon hızı ve kortikosteroide cevap alınması ayırıcı tanıda kullanılabilir.

Enflamatuvar ve metabolik myopatiler yaygın ağrı olmaması ve kas enzimlerinin normal olması ile FMS'den ayrılır.

Fibromiyalji sendromu enfeksiyöz mononükleoz gibi kronik enfeksiyonları taklit edebilir. Kronik yorgunluk sendromuna (KYS) benzer şekilde FMS'nin de HIV, HTVL, hepatit, Lyme hastalığı gibi enfeksiyöz hastalıkları takiben ortaya çıkabildiği gösterilmiştir.

Multipl skleroz ve myasteniya graviste yorgunluk ve egzersiz sonrası kas yorgunluğu olsa da yaygın ağrının olmaması ile FMS'den ayrılır.



Miyofasiyal ağrı sendromunun (MAS) FMS ile örtüşen özellikleri vardır, ancak MAS'da çoğunlukla ağrının tek bir anatomik bölgede olması, hassas nokta yerine tetik nokta ve gergin bantların varlığı ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Kronik yorgunluk sendromu ile FMS çok benzerlik göstermektedir. KYS'nin temel özelliği kişiyi engelleyen kronik yorgunluktur. Fibromyalji sendromu olan hastaların %20-70'inde KYS, KYS olanların da %35-75'inde FMS olduğu gösterilmiştir.<sup>31</sup> Romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatilerin ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar tetkikleri oldukça faydalıdır.<sup>40</sup>

Fibromiyaljinin diğer kronik ve otoimmün hastalıklar ile olan ilişkisi çok önemlidir. SLE, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi romatizmal hastalığı olan hastaların %25 kadarı FMS kriterlerini karşılamaktadır.<sup>96</sup>

## 2.10. Tedavi

Günümüzde fibromiyaljinin tam olarak iyileşmesini sağlayan bir tedavi yoktur; tedavi semptomların azaltılmasını, yaşam kalitesi ve işlevlerin korunmasını, iyileştirilmesini hedeflemektedir.<sup>7</sup> Klinik pratikte ilaç tedavileri ile fizik tedavi, egzersiz ve bilişsel-davranışsal tedavi gibi ilaç dışı tedavi yaklaşımları birlikte uygulanmakta ve fibromiyaljiyi sistemik bir hastalık olarak ele alan tedavi protokolleri tercih edilmektedir.<sup>97,98</sup> En etkili tedavi yönteminin multidisipliner yapılan tedavi olduğu düşünülmektedir.<sup>99</sup>

**İlaç Dışı Tedaviler:** Fibromiyaljide ilaç tedavilerinin etkinliği sınırlıdır ve hastaların büyük çoğunluğunun ilaç dışı tedavileri kullandığı bilinmektedir.<sup>92</sup> İlaç dışı tedaviler eğitim, egzersiz ve fizik tedavi modaliteleri ve bilişsel davranışsal tedaviyi içermektedir.<sup>98</sup>

Fibromiyaljide tedavinin ilk basamağını hasta eğitimi oluşturur.<sup>98</sup> Eğitim sürecinde hasta sendrom ve tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilir.<sup>100</sup> Fibromiyaljinin şekil bozucu, ilerleyici fonksiyon bozukluğu ve giderek kötüleşen bir hastalık olmadığı, hayatı tehdit etmediği veya kozmetik bir problem yaratmadığı anlatılmalıdır.<sup>101</sup>

Egzersizin temel amaçları stresin azaltılması, kas gücü ve dayanıklılığın korunması, artırılması ve uygun postürün sağlanmasıdır. Egzersiz serum beta-

endorfin düzeylerini artırarak analjezik etki sağlayabilir. Hastalara genellikle aerobik egzersiz önerilmekle birlikte, değerlendirilen yayınlarda genel olarak, aerobik ve kuvvetlendirme egzersizleri etkili bulunmuş, akuatik, germe, gevşeme egzersizleri ve yer egzersizleri de benzer etkinliğe sahip görülmüştür.<sup>102,103</sup>

Günümüzde kullanımda olan tüm fizik tedavi modaliteleri fibromiyalji tedavisinde uygulanabilmektedir.<sup>104</sup> En sık kullanılan fizik tedavi modaliteleri arasında yüzeysel sıcak, elektroterapi, ultrason ve hidroterapiyi sayabiliriz. Çeşitli çalışmalarda transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), hidroterapi ve balneoterapinin FMS semptomları üzerindeki olumlu sonuçları gösterilmiştir.<sup>31</sup>

FMS'ye eşlik edebilen depresyon, anksiyete gibi psikolojik komponentlerin varlığında bilişsel davranışçı tedavi (BDT) yöntemleri önerilmektedir.<sup>8</sup> BDT'de bireylerin duygu, düşünce, davranış ve fizyolojik yanıtlarını değiştirebileceği ve kontrol edebileceği düşüncesinden hareketle yaklaşımda bulunulur. BDT'nin hastaların en çok fonksiyonel durumları üzerine olumlu etkileri olduğu saptanmıştır.<sup>105</sup>

**İlaç Tedavileri:** İlaç tedavisinde amaç; hasta eğitimi ve ilaç dışı tedavilerle birlikte uygulanarak hastayı semptomlarıyla başa çıkabilecek düzeye getirmektir.<sup>106</sup> İlaç tedavisi seçimi, hastanın klinik özellikleri, yan etki profili ve tedaviye verilen yanıtı göre yapılmalıdır. İlaç tedavisine başlarken öncelikle, tanıyı doğrulayıp depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu gibi komorbiditelerin saptanması gerekir. İlaç kombinasyonlarıyla yapılan çalışmalar sınırlı olup, genelde tedaviye monoterapiyle başlanması önerilir.<sup>98,107</sup> İlaç kombinasyonları, monoterapiye yanıt vermeyen fibromiyalji hastalarında, ilaçların istenmeyen etkileri dikkate alınarak, dikkatli gözlem altında uygulanabilir. Farmakolojik tedavide öncelikle depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğu gibi komorbid durumların önceliğine göre ilaç tedavisi düzenlenir.<sup>75,108</sup>

Etiyopatogeneizde temelde enflamasyon olmadığı için basit analjezikler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve kortikosteroid benzeri ilaçların etkinlikleri sınırlıdır ve uzun dönem ağrı tedavi sonuçları başarılı değildir.<sup>108</sup>

Randomize kontrollü çalışmalarda santral etkili bir analjezik olan tramadolun (200-300 mg/gün) plaseboya göre belirgin klinik iyileşme sağladığı gözlenmiştir.

Tramadol hem mü reseptörüne bağlanarak, hem de noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe ederek analjezik etki gösterir. Tramadol sıklıkla bulantı ve sersemlik yapabilir. Antidepresan ilaçlarla birlikte kullanıldığında taşikardi, huzursuzluk, titreme, hipertansiyon gibi belirtilerle seyreden serotonerjik sendroma yol açabileceği unutulmamalıdır. Uzun süreli kullanımı bağımlılığa yol açabilir.<sup>109,110</sup>

FMS'de kullanılması önerilen ve etkinliği kanıtlanmış ilaçlar trisiklik antidepresanlar (TSA), selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), ve antikonvülzanlar (pregabalin), siklobenzaprin ve tramadoldür.

Günümüzde FDA tarafından onay verilmiş başlıca ilaçlar duloksetin, milnasipran ve pregabalindir.<sup>108,110</sup>

Trisiklik antidepresan (TSA) olan amitriptilin ve siklobenzaprinin fibromiyalji semptomlarını kontrol etmede plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. TSA'nın ağrı ve uyku üzerine orta, halsizlik üzerinde hafif derecede etkili olduğu bilinmektedir. Kardiyotoksik yan etkisinden dolayı yaşlılarda dikkatli olunmalıdır. Amitriptiline 10 mg/gün ile başlanmalı, semptomların kontrolüne göre 50 mg/gün'e kadar çıkılmalıdır. Santral myorelaksan olarak kullanılan siklobenzaprin ise bölünmüş dozlar halinde 10-40 mg/gün dozunda kullanılabilir. Amitriptiline göre siklobenzaprin daha az kolinerjik yan etki gösterir.<sup>111,112</sup> Uykunun 4. evresini oldukça iyi etkileyen TSA ile uyku problemi büyük ölçüde çözümlenir. TSA'lar aynı zamanda santral analjeziklerdir. Beyinde bir taraftan serotonin ve diğer nörojenik aminlerin geri emilimini inhibe ederken diğer taraftan endojen opioidlerin etkisini potansiyelize ederler.<sup>113</sup>

SNRI'lar serotonin ve norepinefrinin geri alımını inhibe etmektedirler ve tedavide ilk seçenek ilaç olarak önerilmektedirler. Duloksetinin ağrı üzerindeki etkinliği duygu durum üzerindeki etkinliğinden bağımsızdır, bölünmüş dozlarda uygulama ile tek doz uygulama arasında anlamlı fark yoktur. Tolerans için 30 mg'lık dozla başlanması ve 60 mg/gün veya 120 mg/gün'lük dozlarda kullanımı önerilmektedir. Milnasipranın ise ağrıda önerilen doz aralığı 100-200 mg/gün'dür. Uygulamaya 12,5 mg/gün ile başlanıp bir hafta sonunda 100 mg/gün'e çıkarılması önerilmektedir.<sup>110,114</sup>

Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRI) tedavide önerilmiyor ancak fibromiyaljili hastalarda depresyon ve anksiyete bozukluğunun tedavisinde kullanılabilirler.

Antikonvülzan ilaç grubunda yer alan nöropatik ağrı tedavisinde de kullanılan pregabalin, etkisini kalsiyum kanallarının  $\alpha 2$ - $\delta$  subünitine bağlanarak gösterir. Günlük 300-450 mg dozlarında pregabalinle ağrı, uykusuzluk, halsizlik şikayetlerinde plaseboya göre anlamlı iyileşme saptanmıştır. FMS tedavisinde ilk FDA onayı alan ilaçtır. Pregabalin baş dönmesi, halsizlik ve kilo artışı yapabilir.<sup>115</sup>

2016 EULAR tedavi kılavuzunda farmakolojik tedavinin semptomlara göre düzenlenmesi önerilmektedir. Şiddetli ağrı ön planda ise duloksetin, pregabalin, tramadol (tek başına veya parasetamol ile kombine); şiddetli uyku bozukluğu var ise düşük doz amitriptilin, siklobenzaprin veya pregabalin (gece) önerilmektedir.<sup>8</sup>

### **2.11. Prognoz**

FMS yaşam kalitesini azaltır ve mesleki performansı düşürür. Prognoz açısından araştırmacılar arasında 3 konuda görüş birliği vardır:

1. Bir kez ortaya çıktıktan sonra yakınmalar hastanın hayatı boyunca aralıklı olsa da gözlenmektedir.

2. Çok ağrılı ve rahatsız edici olmakla birlikte eklemlerde kısıtlılık ve deformatelere yol açmaz.

3. Hastalarda belirgin yorgunluk, tutukluk, pareteziler ve subjektif kas gerginliği geçici değildir ve kronikleşir.<sup>116,117</sup>

Erken tanı, genç yaş, düzenli ve uzun süreli egzersiz yapmak iyi prognoz faktörleriyken, başlangıç ağrı şiddetinin fazlalığı, daha fazla anatomik bölgede ağrı, stres, anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik problemlerin varlığı kötü prognoz faktörleri olarak bildirilmektedir.<sup>118,119</sup>

### **2.12. Oksidatif Stres ve Tiyol/Disülfit**

#### **2.12.1. Oksidatif Stres**

Serbest radikaller atomik yörüngelerinde bir ya da daha fazla sayıda eşleşmemiş elektronu olan moleküllerdir. Eşleşmemiş elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler ve diğer moleküllerle etkileşime girerek oksidatif hasar denilen

etkiyi oluştururlar.<sup>120</sup> Canlı sistemler, oluşan serbest radikaller ve oksidan moleküllere karşı antioksidan savunma sistemleri geliştirmişlerdir. Oksidatif stres, vücuttaki antioksidan ve oksidan mekanizmalar arasındaki dengenin, radikaller lehinde bozulmuş olmasıdır.<sup>121</sup>

Serbest radikaller obezite, erken yaşlanma, kanser, romatizmal hastalıklar, otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın gelişiminde suçlanmaktadır.<sup>122,123</sup>

Artan serbest radikal seviyeleri FMS gelişiminden sorumlu olabilir ve inflamatuvar sitokinler dahil serbest radikal kaynaklı oksidatif stres de FMS patogeneğinde önemli rol oynayabilir. FMS hastalarında oksidan (Malondialdehit) ve antioksidan (Superoksit dismutaz) dengeleri değişmiştir.<sup>12</sup> Total antioksidan kapasite veya süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi antioksidan enzimler FMS'li hastaların plazmasında azalır.<sup>13</sup>

Günümüzde toplu olarak oksidanların ve antioksidanların düzeyini gösteren, total oksidan seviye (TOS) ve total antioksidan seviye (TAS) ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntem Erel tarafından geliştirilen basit, tam otomatik ve duyarlı bir yöntemdir.<sup>124,125</sup> Total oksidan seviyenin, total antioksidan seviyeye yüzde olarak oranı ise oksidatif stres indeksini (OSİ) verir.

### **2.12.2. Tiyol/Disülfid**

Thioller bir karbon atomuna bağlı bir hidrojen ve bir sülfür atomundan oluşan sülfidril (-SH) grubu içeren fonksiyonel organik bileşiklerdir.<sup>126</sup> Önemli bir antioksidan olan tiyoller, enzimatik ve enzimatik olmayan yollarla reaktif oksijen moleküllerinin yok edilmesinde rol alırlar. Plazmadaki tiollerin az bir kısmı düşük molekül ağırlıklı moleküllerden (sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve  $\gamma$ -glutamil sistein) oluşurken daha büyük kısmını ise albümin ve diğer proteinlerin tiolleri oluşurmaktadır.<sup>15</sup> Tiyoller, oksidanlar ile reaksiyona girip disülfid bağları oluşturarak yükseltgenir. Oluşan bu bağlar, tiyol gruplarına tekrar indirgenerek dinamik bir sistem oluşur. Buna tiyol/disülfid dengesi denir. Dinamik tiol/disülfid dengesi, detoksifikasyonda ve antioksidan korumada, sinyal iletiminde, apoptozda, enzimatik aktivitenin ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde ve hücrel sinyal mekanizmalarında çok önemli rollere sahiptir.<sup>125</sup> Toplam tiyol terimi

indirgenmiş ve oksitlenmiş tiolleri içerirken, doğal (nativ) tiyol terimi ise sadece indirgenmiş tiyolleri içerir. Tiyol/disülfid homeostazisinin son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı dejeneratif hastalıklarla ilişkisi tespit edilmiştir.

Tiyol/disülfid dengesinde, geçmişte sadece redüktif tiyol düzeyi ölçülebiliyordu. İlk olarak, 2014 yılında Erel ve Neşelioğlu tarafından her iki değişken düzeyini ayrı ayrı ve toplam olarak ölçülebilmek için yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem kolay, ucuz, pratik, hızlı, güvenli, yüksek doğrusallığa ve tekrarlanabilirliğe sahiptir, tam otomatik ve isteğe bağlı manuel spektrofotometrik olarak kullanılmıştır.<sup>127</sup>



### **3.MATERYEL VE METOD**

#### **3.1. Hasta Seçimi**

Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalına, Mayıs 2018-Haziran 2019 tarihleri arasında başvuran 2013 ACR Fibromyalji Tanı Kriterlerini karşılayan 48 fibromiyalji hastası ve yaş-cinsiyet olarak hasta grubuna benzer özellikte 38 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışmaya başlamadan önce 25 Ocak 2018 tarihinde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır. Tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra sözlü ve yazılı onamları alındı.

#### **Çalışmaya alınma kriterleri**

- 1- 18-65 yaş arası olan
- 2- Kooperasyon kurulabilen
- 3- 2013 ACR Fibromyalji Tanı Kriterlerini karşılayan
- 4- Çalışmaya alınmayı kabul edenler çalışmaya alındı.

#### **Çalışmadan dışlanma kriterleri**

- 1- Kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, malnutrisyon ve kronik karaciğer hastalığı gibi belirgin hipoalbuminemiye neden olacak tiyol havuzunu etkileyebilecek hastalığı olanlar.
- 2- Malignite tanısı olan hastalar
- 3- Sigara ve alkol kullananlar
- 4- Hipertansiyon ve diabetes mellitusu olan hastalar
- 5- Diğer inflamatuvar romatolojik hastalık tanısı olanlar (ankilozan spondilit, gut, psöriyatik artrit, behçet, inflamatuvar barsak hastalığı vs.)
- 6- Aktif enfeksiyonu olanlar
- 7- Vitamin desteği alanlar
- 8- Gebe olanlar veya emzirenler
- 9- Endokrinolojik hastalığı olanlar

### 3.2. Klinik Veriler

Hastaların demografik özellikleri, yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), öğrenim durumu, yaşadığı yer, ten rengi, medeni durum, meslek, aylık kazanç düzeyi, şikayet süresi, şikayetin en fazla olduğu bölge, şikayetin en fazla olduğu zaman 'Fibromiyalji tez çalışması formu'na kaydedildi. Ardından tüm hastaların ve sağlıklı kontrollerin ayrıntılı anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapıldı. Fizik muayene yapıldıktan sonra, hassas nokta sayısı kaydedildi.

**Ağrı şiddetinin değerlendirimi:** Ağrı şiddeti; görsel analog ölçek (Visuel Analog Scale-VAS) ile ölçüldü.

**Yorgunluk şiddetinin değerlendirimi:** Yorgunluk şiddeti; görsel analog ölçek (Visuel Analog Scale-VAS) ile ölçüldü.

**Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ):** FIQ fibromiyaljide fiziksel fonksiyonu ve sağlık durumunu değerlendiren spesifik bir ölçektir. Bu ölçek; fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı parametreyi ölçer. Toplam FIQ skoru maksimum 100'dür. Yüksek skorlar düşük fonksiyonellik düzeyini gösterir.

**Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ):** BDÖ hastaların depresyonda gözlenen bedensel, duygusal, bilişsel, motivasyonel belirtilerini ölçerek, duygu-durum düzeyini belirlemek için Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir.<sup>128</sup> Toplam 21 sorudan oluşur. Anket şeklinde düzenlenen 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'tür. 0-13 puan arası depresyon yok, 14-24 puan arası orta derecede depresyon, 25 puanın üzeri ciddi depresyon olarak değerlendirilir.



**Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ):** Anksiyeteyi depresyondan ayırt etmeye yönelik Beck ve arkadaşları tarafından 1988’de geliştirilmiştir.<sup>129</sup> Bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin şiddetini ölçer. 21 maddeden oluşan, 0–3 arası likert tipi puanlanan; hastanın kendisinin doldurduğu bir ölçektir. Puan Aralığı 0–63 ’tür. Ölçekte alınan toplam puanların yüksekliği, bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini gösterir.

**Kısa Form-36 (SF-36):** SF-36, Ware tarafından bireylerin sağlık durumları ile yaşam kalitelerinin incelenmesinde kullanılmak üzere geliştirilmiş bir skorlama sistemidir. Otuz altı sorudan oluşan bu anketin içinde, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, duygusal rol güçlüğü, enerji/vitalite, mental durum, sosyal işlevsellik, ağrı, genel sağlık algısı ve sağlık değişimi parametreleri bulunur. Her ölçeğin puanı 0-100 arasında değişir. Fazla puana sahip olanların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi artar. SF36, Koçyiğit ve arkadaşları tarafından Türkçe’ye çevrilip güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmıştır.<sup>130</sup>

**Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ):** Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (The Pittsburgh Sleep Quality Index), 1989 yılında Buysse ve arkadaşları tarafından, psikiyatri uygulamaları ve klinik araştırmalarda, uyku kalitesinin değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. PUKİ total skorunun 5’ten büyük oluşu, kötü uyku kalitesini gösterir.<sup>131</sup>

**S-LANSS (Self-Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs; Leeds nöropatik belirti ve bulgu değerlendirmesi):** LANSS ağrı skalasının modifiye edilmiş formudur. Kişinin kendisinin testi yapabilmesine imkân verir. Nöropatik orijinli ağrıyı nosiseptif ağrıdan ayırmayı amaçlar. Skorlama sonunda on iki ve üzerinde puan alan hastalarda mevcut olan ağrı, öncelikli olarak nöropatik ağrı lehine değerlendirilir.<sup>132,133</sup>

**Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI):** FSFI 19 maddeden oluşan kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğunu değerlendiren bir ölçektir. Ölçek arzu, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, cinsel başarı ve ağrı olmak üzere 6 ayrı başlıktan oluşmaktadır.

Her başlık 0 veya 1 ile 6 arasında puanlanmaktadır. En düşük puan iki (2) ve en yüksek puan otuz altıdır (36). Yüksek puan daha iyi fonksiyon anlamına gelmektedir. Rosen ve arkadaşlarının ve Türkiye’de Taş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada fonksiyonel durum; FSFI skoru >30 ise iyi, 23-29 arası ise orta, <23 ise kötü olarak sınıflandırılmıştır.<sup>134,135</sup>

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Tüm veriler bilgisayarda SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 21 programına kaydedilerek analiz edildi. . Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Sonuçlar normal dağılıma uyan veriler için ortalama±standart sapma; kategorik ve normal dağılmayan veriler için median ve minimum-maksimum olarak verildi. Normal dağılım gösteren ve ortalamaları alınabilen verilerde gruplar arası karşılaştırmalar için independent student- t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann Whitney –U testi kullanıldı; grup içi karşılaştırmalarda iki eş arasındaki farkın önemlilik testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Chi-Square testi; parametreler arasındaki ilişkileri belirlemede normal dağılım gösteren verilerde Pearson, normal dağılım göstermeyen verilerde Spearman korelasyon testi uygulandı. p değeri 0.05’in altında olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya kriterleri karşılayan 48 hasta ve 38 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı  $36,83 \pm 10,34$  idi ve 2'si (%4,17) erkek, 46'sı (%95,83) kadındı. Kontrol grubunun ortalama yaşı  $37,71 \pm 9,46$  olarak hesaplandı. Kontrol grubunun 3'ü (%7,89) erkek, 35'i (%92,11) kadındı. Hasta grubunun vücut kitle indeksi (VKİ)  $27,73 \pm 5,80$  kontrol grubunun VKİ  $27,44 \pm 6,11$  idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında, aylık kazanç düzeyleri açısından anlamlı fark vardı. ( $p=0,005$ ) Fibromyaljili hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla aylık kazanç düzeyi daha düşük bulundu. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının meslekleri açısından anlamlı fark yoktu. ( $p=0,084$ ) Hastaların 6'sı (%12,5) köyde, 16'sı (%33,3) ilçede, 26'sı (%54,2) şehir merkezinde yaşıyordu. Kontrol grubunun 1'i (%2,63) köyde, 5'i (%13,16) ilçede, 32'si (%84,21) şehir merkezinde yaşıyordu. Yaşanılan yerler açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık vardı. ( $p=0,012$ ) Çalışmamızda hastaların kontrollere göre daha fazla kırsal alanlarda yaşadığı görüldü. Hasta ve kontrol grubu arasında medeni durum ( $p=0,081$ ), öğrenim durumu ( $p=0,245$ ) ve ten rengi ( $p=0,735$ ) açısından anlamlı fark yoktu. Tablo-6'da hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri verilmiştir.

**Tablo 6:** Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Özellikler		Hasta (n=48)	Kontrol (n=38)	p
Yaş		36,83±10,34	37,71±9,46	0,686
Cinsiyet	Kadın	46 (%95,83)	35 (%92,11)	0,651
	Erkek	2 (%4,17)	3 (%7,89)	
Ağırlık (kg)		71,63±14,54	72±16,33	0,911
Boy (cm)		160,98±6,94	161,97±7,47	0,525
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )		27,73±5,80	27,44±6,11	0,827
Öğrenim durumu	Okur yazar değil	14 (%29,17)	6 (%15,79)	0,245
	Okur yazar, okul bitirmemiş	1 (%2,08)	2 (%5,26)	
	İlkokul	13 (%27,08)	9 (%23,68)	
	Ortaokul	8 (%16,67)	3 (%7,90)	
	Lise	5 (%10,4)	7 (%18,42)	
	Yüksekokul-üniversite-lisansüstü	7 (%14,58)	11 (%28,95)	
Yaşadığı yer	Köy	6 (%12,5)	1 (%2,63)	0,012
	İlçe	16 (%33,3)	5 (%13,16)	
	İl	26 (%54,2)	32 (%84,21)	
Ten rengi	Esmer	24 (%50)	22 (%57,90)	0,735
	Sarımsın	1 (%2,08)	1 (%2,63)	
	Kumral	23 (%47,92)	15 (%39,47)	
Medeni durum	Hiç evlenmemiş	7 (%14,58)	11 (%28,95)	0,081
	Evli	37 (%77,08)	26 (%68,42)	
	Boşanmış	0 (%0)	1 (%2,63)	
	Eşi ölmüş	4 (%8,34)	0 (%0)	
Meslek	Çalışmıyor	42 (%87,5)	27 (%71,05)	0,084
	İşçi	4 (%8,33)	4 (%10,53)	
	Memur	2 (%4,17)	7 (%18,42)	
Aylık kazanç düzeyi	0-1500 tl	23 (%47,92)	9 (%23,685)	0,005
	1500-3000 tl	21 (%43,75)	15 (%39,47)	
	3000-5000 tl	4 (%8,33)	9 (%23,685)	
	>5000 tl	0 (%0)	5 (%13,16)	

Hastaların ortalama şikayet süresi 48,6±56,8 aydı. Hastaların ortalama hassas nokta sayısı 10,92±3,27 idi. Hastaların ortalama ağrı düzeyi 7,67±1,67 ve ortalama yorgunluk düzeyi 7,63±1,84 idi. Hastaların 24'ünde (%50) şikayetlerin en fazla olduğu bölge boyun-sırt bölgesiydi. 16 (%33,3) hasta şikayetlerinin gün içerisinde en fazla sabahları olduğunu belirtti. Hastaların klinik özellikleri Tablo-7 de verilmiştir.

**Tablo 7:** Hastaların klinik özellikleri

Parametre	Hasta (ort±ss)	
Şikayet süresi (ay)	48,6±56,8	
Hassas nokta sayısı	10,92±3,27	
VAS-Ağrı (0-10)	7,67±1,67	
VAS-Yorgunluk (0-10)	7,63±1,84	
Şikayetin en fazla olduğu bölge	Boyun-sırt	24 (%50)
	Üst ekstremité	5 (%10,4)
	Alt ekstremité	11 (%22,9)
	Bel	8 (%16,7)
	Göğüs	0 (%)
Şikayetin en fazla olduğu zaman	Sabah	16 (%33,3)
	Gündüz	9 (%18,8)
	Akşam	11 (%22,9)
	Gece	12 (%25)

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, sedimantasyon, CRP, WBC, NT, TT, NT/TT, Disülfit, Disülfit/NT, Disülfit/TT, TAS, TOS ve OSİ değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Tablo-8 de hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerleri gösterilmiştir.

**Tablo 8:** Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Hasta (Ort±SS) Veya Median (Min-Max) **	Kontrol (Ort±SS) Veya Median (Min-Max) **	p* değeri
N	48	38	
Sedimentasyon (mm/saat)	11 (3-61)	11 (2-36)	0,884
CRP (<0,5) (mg/dl)	0,34 (0,20-0,73)	0,34 (0,20-1,52)	0,624
WBC	6,75 (4,57-11,80)	6,96 (4,83-11,67)	0,498
NT (µmol/L)	318,66±63,47	309,37±55,41	0,478
TT (µmol/L)	574,31 (389,51-718,66)	506,52 (399,19-679,85)	0,262
NT/TT	0,60±0,17	0,61±0,16	0,856
Disülfit(µmol/L)	115,31±61,44	107,33±54,74	0,532
Disülfit/NT	0,41 (0,02-1,63)	0,38 (0,01-1,02)	0,676
Disülfit/TT	0,20±0,09	0,20±0,08	0,856
TAS (mmol Trolox equiv./L)	1,46±0,11	1,47±0,14	0,705
TOS (µm H2O2 equiv./L)	36,51 (10,84-153,00)	38,18 (13,03-105,80)	0,382
OSİ	24,85 (7,53-102)	25,66 (7,99-64,88)	0,375
*: p<0,05 **: Karşılaştırmada normal dağılan veriler için ortalama ve standart sapma belirtilmişken; normal dağılmayan veriler için ortanca, min. ve max. değerler belirtilmiştir. NT: Native Tiyol TT: Total Tiyol TAS: Total antioksidan stres TOS: Total oksidan stres OSİ: Oksitatif stres indeksi			

VAS-Ağrı, VAS-Yorgunluk, FIQ, BECK Depresyon Ölçeği, BECK Anksiyete Ölçeği, S-LANSS Ağrı Skoru, Pittsburgh uyku kalitesi indeksi sonuçları karşılaştırıldığında, toplam skorların FMS'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olduğu görülmektedir (p<0,05). SF-36 Total skor, SF-36 tüm alt

parametreleri ve Kadın Cinsel İşlev Ölçeği sonuçları karşılaştırıldığında ise toplam skorların FMS'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalmış olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ). Sonuçlar Tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 9:** Hasta ve kontrol grubunun ağrı, yorgunluk, FIQ, BDÖ, BAÖ, S-LANSS, PUKİ, SF-36 ve FSFI skorlarının karşılaştırılması

PARAMETRE	HASTA	KONTROL	p
VAS Ağrı			<b>0,000</b>
VAS Yorgunluk	7,63±1,84	2,66±2,81	<b>0,000</b>
FIQ	64,11±14,70	20,43±17,84	<b>0,000</b>
BECK Depresyon Ölçeği	21,81±10,56	8,68±9,58	<b>0,000</b>
BECK Anksiyete Ölçeği	22,13±12,55	8,76±11,01	<b>0,000</b>
S-LANSS Ağrı Skoru	11,69±4,93	2,95±5,07	<b>0,000</b>
Pittsburgh uyku kalitesi indeksi	9±4,31	4,29±2,65	<b>0,000</b>
SF-36			
Fiziksel fonksiyon	58,9±21,91	92,24±10,38	<b>0,000</b>
Fiziksel rol güçlüğü	25±32,21	93,42±20,70	<b>0,000</b>
Duyusal rol güçlüğü	24,29±32,06	94,74±19,80	<b>0,000</b>
Enerji-Canlılık	33,33±14,34	58,55±19,86	<b>0,000</b>
Mental durum	47,58±17,23	67,58±20,01	<b>0,000</b>
Sosyal işlevsellik	55,21±26,15	92,90±26,38	<b>0,000</b>
Ağrı			<b>0,000</b>
Genel sağlık algısı	32,40±15,57	66,32±22,74	<b>0,000</b>
Sağlık değişimi			<b>0,000</b>
SF-36 Total skor	36,43±15,03	75,10±15,06	<b>0,000</b>
FSFI Total skor	20,04±5,70	23,57±5,80	<b>0,040</b>
FIQ:Fibromiyalji Etki Anketi, S-LANSS: Self-Leeds nöropatik belirti ve bulgu değerlendirme FSFI: Kadın Cinsel İşlev Ölçeği,			

Hastalığın klinik parametreleri ile laboratuvar değerlerinin korelasyon analizi yapıldı. NT düzeyi ile yaş  $p<0,05$  R: -,378 olacak şekilde ters korele saptandı. NT/TT ile yaş  $p<0,05$  R: -,393 olacak şekilde ters korele saptandı. Disülfit ile yaş  $p<0,05$  R: ,365 olacak şekilde pozitif korele saptandı. D/NT ile yaş  $p<0,05$  R: ,260

olacak şekilde pozitif korele saptandı. D/TT ile yaş  $p<0.05$   $R: ,393$  olacak şekilde pozitif korele saptandı. VKİ ile NT düzeyi  $p<0.05$   $R: -,408$  olacak şekilde ters korele saptandı. VKİ ile D/NT  $p<0.05$   $R: ,203$  olacak şekilde pozitif korele saptandı. NT düzeyi ile CRP  $p<0.05$   $R: -,248$  olacak şekilde ters korele saptandı. Disülfid ile VAS-Ağrı  $p<0.05$   $R: -,234$  olacak şekilde ters korele saptandı. Tablo 10'da hastalarda tiyol/disülfid dengesi ile laboratuvar değerleri, demografik ve klinik özellikler arasındaki korelasyon ilişkisi ve Tablo 11'de hastalarda tiyol/disülfid dengesi ile FIQ, BDÖ, BAÖ, SF-36, PUKİ, S-LANSS ve FSFI skorları arasındaki korelasyon ilişkisi gösterilmektedir.





**Tablo 10:** Hastalarda tiyol/disülfid dengesi ile laboratuvar değerleri, demografik ve klinik özellikler arasındaki korelasyon ilişkisi

Parametre		Yaş	VKİ	Hassas nokta sayısı	Şikayet süresi	Vas ağrı	Vas yorgunluk	wbc	sedim	crp	Tas	tos	osi
Native Tiyol düzeyi	r	-0,378**	-0,408**	0,029	-0,185	0,043	0,217	0,009	-0,037	-0,248*	-0,216	-0,019	-0,018
	p	0,008	0,004	0,786	0,073	0,689	0,138	0,929	0,719	0,030	0,141	0,852	0,859
Total Tiyol düzeyi	r	0,188	0,095	-0,158	0,037	-0,209	0,051	-0,096	-0,010	0,057	-0,047	-0,001	0,014
	p	0,062	0,342	0,132	0,720	0,052	0,632	0,337	0,919	0,616	0,644	0,993	0,887
Disülfid düzeyi	r	0,365*	0,251	-0,124	0,139	-0,234	-0,047	-0,064	0,018	0,159	0,034	0,013	0,020
	p	0,011	0,085	0,239	0,179	0,029	0,749	0,522	0,861	0,164	0,819	0,894	0,845
NT/TT	r	-0,393*	-0,283	0,109	-0,176	0,176	0,095	0,027	0,007	-0,214	-0,114	-0,040	-0,039
	p	0,006	0,052	0,301	0,089	0,102	0,522	0,790	0,949	0,061	0,440	0,689	0,696
D/NT	r	0,260**	0,203*	-0,109	0,176	-0,176	-0,085	-0,027	-0,007	0,214	0,074	0,040	0,039
	p	0,010	0,042	0,301	0,089	0,102	0,422	0,790	0,949	0,061	0,466	0,689	0,696
D/TT	r	0,393**	0,283	-0,109	0,176	-0,176	-0,095	-0,027	-0,007	0,214	0,114	0,040	0,039
	p	0,006	0,052	0,301	0,089	0,102	0,522	0,790	0,949	0,061	0,440	0,689	0,696

**Tablo 11:** Hastalarda tiyol/disülfid dengesi ile FIQ, BDÖ, BAÖ, SF-36, PUKİ, S-LANSS ve FSFI skorları arasındaki korelasyon ilişkisi

Parametre		FIQ	Beck dep.	Beck ank.	Fiziksel fonksiyon	Fiziksel rol güçlüğü	Duygusal rol güçlüğü	Enerji-Canlık	Mental durum	Sosyal işlevsellik	Ağrı	Genel sağlık algısı	Sağlık değişimi	SF-36 total skor	PUKİ	S-LANSS	FSFI
Native Tiyol düzeyi	R	0,065	0,116	0,050	-0,105	0,139	0,215	-0,068	-0,189	0,086	-0,006	-0,015	0,019	0,057	-0,010	0,114	0,039
	P	0,663	0,434	0,735	0,478	0,345	0,143	0,648	0,199	0,560	0,957	0,920	0,873	0,699	0,944	0,271	0,833
Total Tiyol düzeyi	R	-0,016	-0,042	-0,023	0,080	0,019	0,037	-0,022	0,058	0,065	0,063	0,024	0,111	0,057	-0,053	-0,008	-0,099
	P	0,873	0,676	0,817	0,433	0,863	0,746	0,830	0,574	0,539	0,542	0,816	0,342	0,569	0,604	0,936	0,434
Disülfid düzeyi	R	-0,090	-0,193	-0,119	0,134	0,054	-0,014	0,096	0,191	0,054	0,104	0,084	0,076	0,123	-0,123	-0,090	-0,186
	P	0,544	0,189	0,422	0,363	0,715	0,923	0,517	0,194	0,714	0,315	0,568	0,515	0,404	0,404	0,385	0,317
NT/TT	R	0,084	0,216	0,130	-0,118	0,035	0,124	-0,095	-0,200	0,007	-0,075	-0,079	-0,049	-0,055	0,136	0,129	0,155
	P	0,570	0,140	0,379	0,424	0,813	0,401	0,522	0,174	0,965	0,473	0,592	0,677	0,712	0,358	0,213	0,405
D/NT	R	-0,062	-0,096	-0,049	0,073	-0,069	-0,083	0,106	0,151	0,038	0,075	0,052	0,049	0,032	-0,022	-0,129	-0,099
	P	0,534	0,341	0,631	0,476	0,540	0,461	0,307	0,141	0,718	0,473	0,615	0,677	0,749	0,830	0,213	0,434
D/TT	R	-0,084	-0,216	-0,130	0,118	-0,035	-0,124	0,095	0,200	-0,007	0,075	0,079	0,049	0,055	-0,136	-0,129	-0,155
	P	0,570	0,140	0,379	0,424	0,813	0,401	0,522	0,174	0,965	0,473	0,592	0,677	0,712	0,358	0,213	0,405

## 5. TARTIŞMA

Fibromiyalji (FM), kronik yaygın ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif fonksiyon bozukluğu ve depresif ataklar gibi birçok semptomun yer aldığı bir klinik tablodur<sup>136</sup>. Fibromiyaljinin etiyojisi ve patogenezi hala tam olarak anlaşılmamıştır. Birçok farklı mekanizma öne sürülmüş olup genel kanı multifaktöriyel olduğu yönündedir.<sup>6,33</sup> Önemli bir antioksidan olan tiyol, reaktif oksijen moleküllerinin enzimatik ve enzimatik olmayan yollarla ortadan kaldırılmasında anahtar rol oynar. Tiyoller, oksidanlar ile reaksiyona girip disülfit bağları oluşturarak yükseltgenir. Dinamik tiol/disülfit dengesi, detoksifikasyonda ve antioksidan korumada, sinyal iletiminde, apoptozda, enzimatik aktivitenin ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde ve hücrel sinyal mekanizmalarında çok önemli rollere sahiptir.<sup>125</sup> Biz bu çalışmada, FMS etyopatogenezi ve klinik süreçte rol olabileceğini düşündüğümüz tiol/disülfit düzeylerini ve oksidatif stres ile klinik parametrelerle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

FMS'li hasta grubu ile kontrol grubu arasında native tiyol, total tiyol ve disülfit düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0.478$ ,  $p=0.262$ ,  $p=0.532$ ). Yapmış olduğumuz çalışmada FMS'li hasta grubu ile kontrol grubu arasında native tiyol/total tiyol, disülfit/ native tiyol, disülfit/total tiyol oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0.856$ ,  $p=0.676$ ,  $p=0,856$ ). Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında TAS, TOS, OSİ düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0.705$ ,  $p=0.382$ ,  $p=0.375$ ).

Çalışmamızda NT ve NT/TT ile yaş arasında negatif korelasyon saptandı [( $p:0.008$  R:-,378), ( $p:0,006$  R:-,393)]. Disülfit, D/NT ve D/TT ile yaş arasında pozitif korelasyon saptandı [( $p:0.011$  R:.,365), ( $p:0,01$  R:.,260), ( $p:0.006$  R:.,393) ]. Çalışmamızda NT ile VKİ arasında negatif korelasyon ( $p:0.004$  R:-,408), D/NT ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p:0.042$  R:.,203).

Yapmış olduğumuz çalışmada NT ile CRP arasında negatif korelasyon saptandı ( $p:0.03$  R:-,248). Disülfit ile VAS-ağrı arasında negatif korelasyon saptandı ( $p:0.029$  R:-,234). Tiyol/disülfit düzeyleri ile TAS, TOS, OSİ, WBC ve sedimentasyon arasında bir korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda tiyol/disülfid düzeyleri ile hassas nokta sayısı, şikayet süresi, VAS-yorgunluk, FIQ, BDÖ, BAÖ, SF-36 total skoru, SF-36 alt parametreleri, PUKİ, S-LANSS, FSFI arasında bir korelasyon saptanmadı.

FMS kadınlarda 6-9 kat daha sık görülmektedir.<sup>7,79</sup> Bizim çalışmamızda hastaların 46'sı (%95,8) kadındı. FMS orta yaşlı kadınlarda daha sık görülür ve 20-55 yaş arası kadınlarda kas iskelet ağrısının en sık nedenidir.<sup>5</sup> Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 36,8 olarak tespit edildi. Bu durum literatür verileri ile uyumludur.

Sarifakioğlu ve arkadaşları, egzersiz tedavisinin fibromiyalji hastalarında oksidatif stres üzerine etkisini ve oksidatif stres ile fibromiyalji semptomları arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Fibromiyaljili hastalarda kontrollere göre oksidatif stres parametre seviyeleri anlamlı derecede yüksek ve antioksidan parametre seviyeleri anlamlı derecede düşük saptamışlardır. FMS hastalarında plazma tiyol seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada sadece homeostazın tiyol seviyelerini ölçebilmişlerdir, disülfid ve toplam tiyol seviyelerini ölçememişlerdir. Dolayısıyla, bu çalışmada tiyol / disülfid homeostazının belirlenmesi mümkün değildi.<sup>137</sup>

2017 yılında Fidan ve arkadaşları, yakın zamanda geliştirilen Erel ve Neselioğlu metodu ile FMS'li hastalarda tiyol / disülfid homeostazı durumunu araştırmış. FMS'li 50 kadın hasta ve 40 sağlıklı kadın kontrol grubu bu çalışmaya alınmış. Bu çalışmada native tiyol düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek ( $p = 0.015$ ) ve serum disülfid düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük ( $p < 0.001$ ) bulunmuştur ( $p < 0.05$ ), total tiyol seviyeleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ( $p = 0.593$ ) Disülfidin azalması ve native tiyol düzeylerinin artması nedeniyle tiyol / disülfid dengesi indirgeyici tarafa kaymıştır. Çalışmada, FMS' li hastalarda tiyol / disülfid homeostazı sonuçları ile FMS süresi, hassas noktaların sayısı, yorgunluk, VAS, FIQ ve BDÖ skorları arasında bir ilişki bulunmamıştır.<sup>138</sup>

Tuzcu ve arkadaşlarının toplam 80 kadın FMS hastasından ve 64 sağlıklı kadın kontrolden oluşan çalışmasında tiyol ve disülfid değerleri Erel'in yeni yöntemi ile ölçülmüştür. FMS hastalarında doğal tiyol ( $p = 0.005$ ) ve doğal tiyol / total tiyol ( $p < 0.001$ ) düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük

saptanmıştır. FMS hastalarının disülfit ( $p < 0.001$ ) düzeyleri sağlıklı bireylerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada FIQ ve VKİ ( $r = 0.227$ ,  $p = 0.006$ ) ve yaş arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır ( $r = 0.240$ ,  $p = 0.004$ ). Çalışmada CRP, ESR ile tiyol ve disülfit düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamış. FIQ skorları ile NT/TT düzeyleri arasında negatif korelasyon, FIQ skorları ile disülfit, D/NT ve D/TT düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuş. Hassas nokta sayısı ile NT ve NT/TT düzeyleri arasında negatif, D, D/NT ve D/TT düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuş. Ağrı süresi ile disülfit değerleri arasında pozitif ilişki saptanmış. FIQ skorları, hassas nokta sayısı ve ağrı süresi ile tiyol ve disülfit düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmış. PUKİ skorları ile NT ( $r = -0.211$ ,  $p = 0.012$ ), TT ( $r = -0.170$ ,  $p = 0.043$ ) ve NT/TT düzeyleri arasında negatif korelasyon ( $r = -0.190$ ,  $p = 0.023$ ), PUKİ skorları ile disülfit ( $r = 0.166$ ,  $p = 0.048$ ), D/NT ( $r = 0.172$ ,  $p = 0.040$ ) ve D/TT ( $r = 0.193$ ,  $p = 0.021$ ) düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuş.<sup>139</sup>

Sarifakioğlu ve arkadaşları, FMS hastalarında plazma tiyol seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlar.<sup>137</sup> Fidan ve arkadaşları, FMS de native tiyol düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek ve serum disülfit düzeylerini kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlar. Total tiyol seviyeleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış.<sup>138</sup> Bizim çalışmamızda FMS'li hasta grubu ile kontrol grubu arasında native tiyol, total tiyol ve disülfit düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0.478$ ,  $p=0.262$ ,  $p=0.532$ ). Yapmış olduğumuz çalışmada FMS'li hasta grubu ile kontrol grubu arasında native tiyol/total tiyol, disülfit/ native tiyol, disülfit/total tiyol oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p:0.856$ ,  $p:0.676$ ,  $p:0,856$ ). Çalışmamız FMS' de kontrol grubuna göre tiyol/disülfit homeostazının anlamlı derecede farklı olmadığını gösterdi. Yapmış olduğumuz çalışmada FMS'li hastalarda oksidatif stresin artmadığını bulduk. Literatürde FMS'li hastalarda tiyol/disülfit homeostazının değerlendirildiği çalışma sayısı azdır ve bulunan sonuçlar birbiri ile çelişkilidir.

Yapmış olduğumuz çalışmada disülfit ile VAS-ağrı arasında negatif korelasyon saptadık. ( $p:0.029$   $R:-,234$ ). Tiyol ve disülfit düzeyleri ile hassas nokta sayısı, şikayet süresi, VAS-yorgunluk, FIQ, BDÖ, BAÖ, SF-36 total skoru, SF-36 alt

parametreleri, PUKİ, S-LANSS, FSFI arasında bir korelasyon saptamadık. Fidan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FMS' li hastalarda tiyol / disülfid homeostazi sonuçları ile FMS süresi, hassas noktaların sayısı, yorgunluk, VAS, FIQ ve BDÖ skorları arasında bir ilişki bulunmamıştır.<sup>138</sup> Tiyol/disülfid düzeyleri ile klinik parametrelerin korelasyonu açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir. Tuzcu ve arkadaşları FIQ skorları ile NT/TT düzeyleri arasında negatif korelasyon, FIQ skorları ile disülfid, D/NT ve D/TT düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulmuşlar. Hassas nokta sayısı ile NT ve NT/TT düzeyleri arasında negatif korelasyon, hassas nokta sayısı ile D, D/NT ve D/TT düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulmuşlar. Ağrı süresi ile disülfid değerleri arasında pozitif ilişki saptanmış. PUKİ skorları ile NT, TT ve NT/TT düzeyleri arasında negatif korelasyon, PUKİ skorları ile disülfid, D/NT ve D/TT düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuş.<sup>139</sup> Çalışmamız Tuzcu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile örtüşmemektedir.

Oksidatif stres, vücuttaki oksidan ve antioksidan dengenin bozulması sonucu oluşmaktadır. FMS etyolojisinde rol oynayan reaktif oksijen türleri (ROS) mekanizmaları üzerinde birçok çalışma vardır ama fibromyaljide oksidatif stresin rolü hala tartışmalıdır.<sup>140</sup> Serbest oksijen radikallerinin santral ve periferik hiperaljeziyi indükleyerek, artmış oksidatif stresin, kaslardaki nosiseptörlerde ağrı eşiğini düşürerek, ağrı etyolojisinde rol aldığı bilinmektedir.<sup>141,142</sup>

37 FMS hastası ve 37 sağlıklı kontrolü içeren Sendur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum glutatyon ve katalaz düzeyleri FMS hastalarında kontrollerden anlamlı olarak düşük bulunmuştur.<sup>13</sup>

Bagis ve arkadaşlarının çalışmasında fibromiyaljili 85 kadın hasta ve 80 sağlıklı kadın, oksidan/antioksidan denge için değerlendirilmiş. Malondialdehit, serbest radikal hasarının bir belirteci olarak kullanılan lipit peroksidasyonunun toksik bir metabolitidir. Superoksit dismutaz hücre içi bir antioksidan enzimdir ve antioksidan kapasiteyi gösterir. Fibromiyaljili hastalarda malondialdehit düzeyleri anlamlı derecede yüksek, süperoksit dismutaz seviyeleri kontrollerden anlamlı olarak düşük saptanmıştır.<sup>143</sup>

Akbas ve arkadaşları fibromiyalji hastaları ile sağlıklı bireyleri karşılaştırdıkları bir çalışmada, FM grubunda SOD enzim aktivitesinin istatistiksel

olarak yüksek olmasına karşın glutatyon peroksidaz enzim aktivitesinin iki grup arasında anlamlı fark göstermediğini bulmuştur.<sup>144</sup>

Altındağ ve arkadaşlarının fibromiyaljili hastalarda serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ile oksidan/ antioksidan durumun ilişkisini değerlendirdiği çalışmada fibromiyalji hastalarında serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ve TAS kontrol grubundan daha düşük, toplam tiyol düzeyi de hasta grubunda daha düşük bulunmuştur.<sup>145</sup>

Altındağ ve Çelik' in 20 fibromiyalji ve 20 kontrol grubundan oluşan çalışmasında plazma total antioksidan kapasitesi fibromiyalji hastalarında sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Oksidatif stres indeksi (OSI) düzeyi fibromiyaljili hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.<sup>146</sup>

Neyal ve arkadaşları FMS hastalarında kontrol grubuna göre TAS düzeylerini anlamlı derecede düşük, TOS ve OSI düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptamıştır.<sup>147</sup>

Bozkurt ve arkadaşları FMS hastalarının oksidan durumu ve oksidatif stres indeksi değerlerinin kontrollerden daha yüksek olduğunu, ancak hastalar ve kontrollerin serum total antioksidan durumu arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.<sup>148</sup>

Chung ve arkadaşları çalışmalarında fibromiyaljili hastalarda oksidatif stresin artmadığı sonucuna varmışlardır. Oksidatif stres ile yorgunluk arasında bir korelasyon bulmuşlardır, ancak oksidatif stres ile ağrı, yaşam kalitesi, depresyon veya hassas nokta sayısı arasında bir ilişki bulamamışlardır.<sup>149</sup>

Fatima ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FMS'li kadınların oksidatif strese maruz kaldıklarını göstermiştir.<sup>150</sup>

La Rubia ve arkadaşları 45 FMS'li kadın hasta ve 25 gönüllü kontrolde oksidan/antioksidan durumu araştırmış. FMS'de total antioksidan kapasite düşük bulunmuştur. FMS de saptanan düşük antioksidan enzim aktiviteleri, DNA ve proteinlerin oksidasyonu yoluyla oksidatif strese neden olabilir çıkarımında bulunmuşlardır.<sup>151</sup>

Yapılan çalışmalarda özet olarak: Altındağ ve arkadaşları,<sup>145</sup> Neyal ve arkadaşları,<sup>147</sup> Altındağ ve Çelik,<sup>146</sup> FMS hastalarında total antioksidan

seviyelerinde azalma ve total oksidan seviyelerinde artış gözlemlemişlerdir. La Rubia ve arkadaşları,<sup>151</sup> Şendur ve arkadaşları<sup>13</sup> FMS’de total antioksidan düzeyinde azalma göstermişlerdir. Bozkurt ve arkadaşları,<sup>148</sup> Bağış ve arkadaşları,<sup>143</sup> Fatima ve arkadaşları<sup>150</sup> fibromiyaljili hastalarda oksidatif stresin arttığını göstermişlerdir. Fibromiyalji gelişiminde artan serbest radikal seviyeleri sorumlu olabilir. Mevcut sonuçlar fibromiyaljili hastaların oksidatif strese maruz kaldığını ve bu artan oksidatif stresin hastalığın etyopatogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, ortaya atılan fibromiyaljinin oksidatif bir hastalık hipotezini destekleyebilir. Ancak, Chung ve arkadaşları çalışmalarında fibromiyaljili hastalarda oksidatif stresin artmadığı sonucuna varmışlardır.<sup>149</sup> Bozkurt ve arkadaşları FMS’li hasta ve kontrollerin serum total antioksidan durumu arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.<sup>148</sup> Benzer şekilde bizde çalışmamızda FMS’de oksidatif stresin artmadığını bulduk.

Sonuç olarak; FMS’de oksidan/antioksidan düzeylerini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Yapmış olduğumuz çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında TAS, TOS, OSİ düzeyleri açısından anlamlı fark saptamadık. Yapmış olduğumuz çalışmada FMS’li hastalarda oksidatif stresin artmadığını bulduk. Çalışmamızda tiyol/disülfid düzeyleri ile TAS, TOS, OSİ arasında bir korelasyon saptamadık.

Yaşlanma, ilerleyen doku ve organ fonksiyon kaybı ile karakterize, çok sayıda faktörü içeren karmaşık bir süreçtir.<sup>152,153</sup> Birçok çalışma oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonun yaşlanma sürecine katkıda bulunan iki önemli faktör olduğunu göstermiştir.<sup>152</sup> Yaşlanmanın oksidatif stres teorisi, yaşa bağlı fonksiyonel kayıpların reaktif oksijen ve azot türleri kaynaklı hasarların birikmesinden kaynaklandığı hipotezine dayanmaktadır.<sup>153</sup> Bu açıdan bakıldığında çalışmamızda yaş ile NT ( $p < 0.05$  R: -,378) ve NT/TT ( $p < 0.05$  R: -,393) arasında ters korelasyon bulunmuşken, yaş ile disülfid ( $p < 0.05$  R: ,365), D/NT ( $p < 0.05$  R: ,260) ve D/TT ( $p < 0.05$  R: ,393) arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuç bize, yaşlanma ile birlikte oksidatif kapasitede artma, antioksidan kapasitede azalma olduğunu göstermekte ve bu durumun doğal yaşlanma süreci ile uyumlu olduğunu düşündürmektedir.



Elmas ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, obez çocuklarda oksidatif stres belirteci olarak tiyol ve disülfid dengesinin kullanılabileceği belirtilmiştir. Çalışmaya 65 obez çocuk ve 64 sağlıklı kontrol alınmış. Obez olan grupta sağlıklı kontrollere kıyasla NT ve TT düzeyi ile NT/TT oranı anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Disülfid /native tiyol ve disülfid /total tiyol oranları obez grupta kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Aynı çalışmada hastaların VKİ standart sapması ile NT, TT ve NT/TT arasında ters korelasyon bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).<sup>154</sup>

Jankovic ve arkadaşları premenopozal normal kilolu ve obez kadınlarla yaptıkları çalışmada obezlerde visseral ve deri altı yağ dokularında hücre içi bir tiol olan glutatyon (GSH) seviyelerinin anlamlı derecede azaldığını saptamışlardır. Antioksidan hücre içi tiollerin; reaktif oksijen türevlerini indirgemek için devreye girerek yükselttiğini, böylece GSH düzeyini yağ dokusunda daha az ölçtüklerini belirtmişlerdir.<sup>155</sup> Obezitede tiol/disülfid dengesini etkileyen asıl mekanizma; yağ dokusu artış sonucu oksidatif hasarın artması olabilir. Çalışmamızda NT ile VKİ arasında negatif korelasyon ( $p = 0.004$   $R = -0.408$ ), D/NT ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptadık ( $p = 0.042$   $R = 0.203$ ). Bu sonuç bize önemli bir antioksidan olan tiyollerin, VKİ'nin artması ile azaldığını gösterdi. Çalışmamız literatür verilerini destekler nitelikte idi.

Yapmış olduğumuz çalışmada NT ile CRP arasında negatif korelasyon saptandı ( $p = 0.03$   $R = -0.248$ ). Enflamatuar bir belirteç olan C-reaktif protein (CRP), enflamatuar romatizmal hastalıkları olan hastalarda hastalık aktivitesi ile ilişkilidir, ancak FMS'deki rolü bilinmemektedir. Xiao ve arkadaşları FMS hastalarında yüksek duyarlı (hs) -CRP seviyelerinin kontrollere kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bu çalışmada FMS hastaları ve kontrol grupları arasında belirgin kilo farkı vardı.

Rus ve arkadaşları hem normal hem de aşırı ağırlıklı FMS hastalarının kontrollere kıyasla daha yüksek CRP seviyelerine sahip olduğunu gösterdi. Bununla birlikte, aşırı ağırlıklı FMS hastalarının CRP düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki vardı. Xiao ve arkadaşları, Rus ve arkadaşları obez FMS hastalarında yüksek CRP düzeyleri bildirmiştir. Şişmanlığın iltihaplanmaya neden olduğu iyi bilinmektedir. Bu nedenle, Xiao ve arkadaşları ile Rus ve arkadaşları FMS

hastalarında CRP düzeylerini hastalıktan ziyade bireylerin obezite durumundan dolayı yüksek bulmuş olabilirler. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında VKİ açısından anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır: çalışmaya alınan vaka sayısının az olması, yaşam tarzı, beslenme, psikolojik ve fiziksel stres koşulları gibi oksidatif strese etki eden tüm faktörleri tamamen çalışma popülasyonundan kaldırma veya eşleştirme zorluğu, çalışmamızda kullandığımız yöntemin yeni olması ve literatürde fibromiyalji hastalarında bu yöntemi kullanan çalışmaların çok az olmasıdır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. FMS'li hasta grubu ile kontrol grubu arasında native tiyol, total tiyol, disülfid, native tiyol/total tiyol, disülfid/ native tiyol, disülfid/total tiyol, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda FMS'de oksidatif stresin artmadığını bulduk.

2. NT ile CRP arasında negatif korelasyon, disülfid ile VAS-ağrı arasında negatif korelasyon saptandı.

3. Tiyol/disülfid düzeyleri ile TAS, TOS, OSİ, WBC ve sedimantasyon arasında bir korelasyon saptanmadı.

4. Tiyol/disülfid düzeyleri ile hassas nokta sayısı, şikayet süresi, VAS-yorgunluk, FIQ, BDÖ, BAÖ, SF-36 total skoru, SF-36 alt parametreleri, PUKİ, S-LANSS, FSFI arasında bir korelasyon saptanmadı.

5. Yaş ile NT, NT/TT arasında ters korelasyon, yaş ile disülfid, D/NT, D/TT arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuç bize, yaşlanma ile birlikte oksidatif kapasitede artma, antioksidan kapasitede azalma olduğunu göstermekte ve bu durumun doğal yaşlanma süreci ile uyumlu olduğunu düşündürmektedir.

6. NT ile VKİ arasında negatif korelasyon, D/NT ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptadık. Bu sonuç bize önemli bir antioksidan olan tiyollerin, VKİ'nin artması ile azaldığını gösterdi. Ayrıca FMS'de obezitenin varlığında hastaların oksidatif yönde daha fazla etkilenebileceğini düşündürmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. *Biomedicines*. 2017;5(2). doi:10.3390/biomedicines5020020
2. Wolfe F, Hawley DJ. Psychosocial factors and the fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol*. 1998;57 Suppl 2:88-91.
3. Marques AP, Santo A de S do E, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(4):356-363. doi:10.1016/j.rbre.2017.01.005
4. Semiz E, Hizmetli S, Semiz M, et al. Fibromiyalji Hastalarında Serum Kortizol Düzeyinin Depresyon ile İlişkisi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Derg*. 2015;5(19):8-18. doi:10.17944/mkutfd.79577
5. Blanco I, Bérizte N, Argüelles M, et al. Abnormal overexpression of mastocytes in skin biopsies of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*. 2010;29(12):1403-1412. doi:10.1007/s10067-010-1474-7
6. Bellato E, Marini E, Castoldi F, et al. Fibromyalgia Syndrome: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Pain Res Treat*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/426130
7. Fitzcharles M-A, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag*. 2013;18(3):119-126.
8. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-328. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209724
9. Arnold LM, Clauw DJ. Challenges of implementing fibromyalgia treatment guidelines in current clinical practice. *Postgrad Med*. 2017;129(7):709-714. doi:10.1080/00325481.2017.1336417
10. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1993;20(3):469-474.

11. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biol Psychiatry*. 2006;60(4):376-382. doi:10.1016/j.biopsych.2006.06.004
12. Fatima G, Das SK, Mahdi AA. Oxidative stress and antioxidative parameters and metal ion content in patients with fibromyalgia syndrome: implications in the pathogenesis of the disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6 Suppl 79):S128-133.
13. Sendur OF, Turan Y, Tastaban E, Yenisey C, Serter M. Serum antioxidants and nitric oxide levels in fibromyalgia: a controlled study. *Rheumatol Int*. 2009;29(6):629-633. doi:10.1007/s00296-008-0738-x
14. Dogru A, Balkarli A, Cetin GY, et al. Thiol/disulfide homeostasis in patients with ankylosing spondylitis. *Bosn J Basic Med Sci*. 2016;16(3):187-192. doi:10.17305/bjbms.2016.1001
15. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:244-253. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.050
16. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem*. 2013;288(37):26489-26496. doi:10.1074/jbc.R113.462929
17. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein-thiols: Emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol*. 2006;71(5):551-564. doi:10.1016/j.bcp.2005.10.044
18. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2010;48(6):749-762. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.022
19. Ekici G, Akbayrak T. Primer fibromiyalji sendromlu hastalarda ağrının, depresyon ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesine etkilerinin incelenmesi. *Fiz Rehabil*. 2007;18(2):59-64.
20. Garip Y, Öztaş D, Güler T. Prevalence of fibromyalgia in Turkish geriatric population and its impact on quality of life. *Agri Agri Algoloji Derneginin Yayin Organidir J Turk Soc Algol*. 2016;28(4):165-170. doi:10.5505/agri.2016.48243

21. Gürer G, Şendur FÖ. Fibromiyalji hastalarımızın klinik özellikleri ile bulgular arasındaki korelasyonlar. *Romatizma*, 2006; 21 (2): 41-44.
22. Ruhman W: The earliest book on rheumatism. *Br J Rheumatol* 1940, 2:140–162.
23. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder and psychogenic pain. In *Arthritis and allied conditions*. 12th. Ed., Lea and Febiger edited by DJ. McCarty and WJ Kopman, 1992:1383.
24. Gowers WR. A Lecture on Lumbago: Its Lessons and Analogues: Delivered at the National Hospital for the Paralyzed and Epileptic. *Br Med J*. 1904;1(2246):117-121. doi:10.1136/bmj.1.2246.117
25. Traut EF: Fibrositis. *J Am Geriatr Soc* 1968, 16:531–538.
26. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay J-L, Goulet J-R, Raymond Y, Sénécal J-L. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(4):231-249.
27. Smythe H: Nonarticular rheumatism and psychogenic musculoskeletal syndromes. In *Arthritis and Allied Conditions*, edn 8. Edited by McCarty DJ. Philadelphia: Lea & Febiger; 1972:881–891.
28. 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(2):160-172.
29. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl*. 2005;75:6-21.
30. Yılmaz H, A.Sallı, H.Uğurlu. Fibromiyalji sendromlu hastalarda kas performansı. *Romatizma*. 2007;22:43-47.
31. İnancı F. in: Beyazova M.,Gökçe Kutsal Y. Editör ;Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Tıp Kitapevi ltd şti. 2011. 2365-2374.
32. Buskila D. Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):242. doi:10.1186/ar2720
33. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia - a review. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2008;75(3):273-279. doi:10.1016/j.jbspin.2007.09.010

34. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):944-952. doi:10.1002/art.20042
35. D. Buskila, P. Sarzi-Puttini, and J. N. Ablin, "The Genetics of Fibromyalgia Syndrome," *Pharmacogenomics, Vol. 8, No. 1, Pp. 67–74, 2007.*
36. M. Offenbaecher, B. Bondy, S. de Jonge et al., "Possible Association of Fibromyalgia with a Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region," *Arthritis & Rheumatism, Vol. 42, Pp. 2482–2488, 1999.*
37. H. Cohen, D. Buskila, L. Neumann, and R. P. Ebsstein, "Confirmation of an Association between Fibromyalgia and Serotonin Transporter Promoter Region (5-HTTLPR) Polymorphism, and Relationship to Anxiety-Related Personality Traits," *Arthritis and Rheumatism, Vol. 46, No. 3, Pp. 845–847, 2002.*
38. S. Gürsoy, E. Erdal, H. Herken, E. Madenci, B. Alas, Ehirli, and N. Erdal, "Significance of Catechol-O-Methyltransferase Gene Polymorphism in Fibromyalgia Syndrome," *Rheumatology International, Vol. 23, No. 3, Pp. 104–107, 2003.*
39. M. B. Yunus, M. A. Khan, K. K. Rawlings, J. R. Green, J. M. Olson, and S. Shah, "Genetic Linkage Analysis of Multicase Families with Fibromyalgia Syndrome," *Journal of Rheumatology, Vol. 26, No. 2, Pp. 408–412, 1999.*
40. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. In; Klippel JH, Dieppe PA(eds) *Rheumatology.* Mosby London.1998; 15.4.1.
41. Cantürk F. *Fibromiyalji ve Diğer Eklem Dışı Romatizmal Hastalıklar.* Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Editör). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara: 2000. Cilt 2, 7 (12): 1654-61.*
42. Soyupek F, Ğlgün E, Ulusoy Ay G, Tağ T, Adiloğlu A. The Frequency of Fibromyalgia Syndrome in Patients with Hepatitis B and C Infections and Evaluation of Their Psychological Status; *Turk J Phys Med Rehab* 2009;55:163-7.
43. 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;13(2):368-373.

44. D. L. Katz, L. Greene, A. Ali, and Z. Faridi, "The pain of fibromyalgia syndrome is due to muscle hypoperfusion induced by regional vasomotor dysregulation," *Medical Hypotheses*, vol. 69, no. 3, pp. 517–525, 2007.
45. S. Ozgocmen, H. Ozyurt, S. Sogut, O. Akyol, O. Ardicoglu, and H. Yildizhan, "Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns," *Rheumatology International*, vol. 26, no. 7, pp. 598–603, 2006.
46. Staud R. Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):208. doi:10.1186/ar1950
47. Sallı A.,Yılmaz H, Kocabağ H, Uğurlu H., Relationship Between Handgrip Strength and Isokinetic Shoulder Abduction-Adduction Muscle Strength in Primer Fibromyalgia; *Rheumatism* 2008; 23: 5-8.
48. Kocabağ H.,Yılmaz G.,Uğurlu H,Investigation of serum leptin levels in fibromyalgia patients,*Rheumatism* 2007;22(3):91-6.
49. Kingsley JD. Autonomic dysfunction in women with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(1):103. doi:10.1186/ar3728
50. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;29(4):197-199.
51. Staud R, Craggs JG, Perlstein WM, Robinson ME, Price DD. Brain Activity Associated with Slow Temporal Summation of C-fiber Evoked Pain in Fibromyalgia Patients and Healthy Controls. *Eur J Pain Lond Engl*. 2008;12(8):1078-1089. doi:10.1016/j.ejpain.2008.02.002
52. Altındağ Ö. Fibromyaljide Nöroendokrin işlev bozukluğu ,*Turk J Rheumatol* 2009; 24: 98-102.
53. *David J Clauw 66- Fibromiyalji. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, Romatoloji (Dördüncü Baskı). 2011:701-711.*
54. 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(12):1804-1806.
55. Ferraccioli G, Cavalieri F, Salaffi F, et al. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and in other chronic



- rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain). *J Rheumatol*. 1990;17(7):869-873.
56. McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1989;19:154-157.
  57. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1994;37(11):1583-1592. doi:10.1002/art.1780371105
  58. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(11):1504-1506. doi:10.1136/ard.2003.014969
  59. Jones KD, Deodhar P, Lorentzen A, Bennett RM, Deodhar AA. Growth hormone perturbations in fibromyalgia: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36(6):357-379. doi:10.1016/j.semarthrit.2006.09.006
  60. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, et al. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1672-1678. doi:10.1210/jcem.86.4.7427
  61. Garrison RL, Breeding PC. A metabolic basis for fibromyalgia and its related disorders: the possible role of resistance to thyroid hormone. *Med Hypotheses*. 2003;61(2):182-189. doi:10.1016/s0306-9877(02)00294-3
  62. Bazzichi L, Rossi A, Giuliano T, et al. Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgic disease severity. *Clin Rheumatol*. 2007;26(12):2115-2120. doi:10.1007/s10067-007-0636-8
  63. Bazzichi L, Rossi A, Zirafa C, et al. Thyroid autoimmunity may represent a predisposition for the development of fibromyalgia? *Rheumatol Int*. 2012;32(2):335-341. doi:10.1007/s00296-010-1620-1
  64. Senel K, Baygutalp F, Baykal T, Erdal A, Ugur M. Melatonin levels in premenopausal women with fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2013;33(6):1609-1610. doi:10.1007/s00296-011-2315-y
  65. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromyalji sendromu: Etiyopatogenez; *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1998;4(3):219-226.

66. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):222-230. doi:10.1002/1529-0131(200101)44:1<222::AID-ANR29>3.0.CO;2-K
67. Van Cauter E, Plat L, Copinschi G. Interrelations between sleep and the somatotrophic axis. *Sleep.* 1998;21(6):553-566.
68. Prinz PN, Moe KE, Dulberg EM, et al. Higher plasma IGF-1 levels are associated with increased delta sleep in healthy older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995;50(4):M222-226. doi:10.1093/gerona/50a.4.m222
69. 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(10):1113-1116. doi:10.1002/art.1780351002
70. Güleç H., Sayar K. Yazıcı Güleç M. Fibromiyaljide Tedavi Arayışının Psikolojik Etkenlerle İlişkisi: Türk Psikiyatri Dergisi 2007;18(1)22-30.
71. McBeth J, Silman AJ. The role of psychiatric disorders in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep.* 2001;3(2):157-164.
72. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med.* 2003;163(20):2433-2445. doi:10.1001/archinte.163.20.2433
73. Santos EB, Quintans Junior LJ, Fraga BP, Macieira JC, Bonjardim LR., Stress perception and depressive symptoms: functionality and impact on the quality of life of women with fibromyalgia.[Article in English, Portuguese]Homann D, Stefanello JM, Góes SM, Breda CA, Paiva Edos S, Leite N.) 2012 Mayıs-Haziran;52(3):319-30.
74. *Helmann DB, Stone HJ. Fibromyalgia. Current Consult 2006;1:2110-19.*
75. *Uğurlu H, Arasıl T. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar, Fibromiyalji. Güneş Kitabevi, 2012.*
76. *Buskila D, Neumann L, Sibirski D, Shvartzman P. Awareness of Diagnostic and Clinical Features of Fibromyalgia among Family Physicians. Fam Pract. 1997;14(3):238-41.*

77. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum.* 1981;11(1):151-171.
78. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol Suppl.* 1989;19:62-71.
79. Gür A. Fibromiyaljide Etiyopatogenez. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2008;54:4-11.
80. 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, pp3-31.
81. Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2007;78(2):88-95.
82. Cole JA, Rothman KJ, Cabral HJ, Zhang Y, Farraye FA. Migraine, fibromyalgia, and depression among people with IBS: a prevalence study. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:26. doi:10.1186/1471-230X-6-26
83. İnanıcı F, Yunus MB, Edward S, Rachlin MD. *Fibromyalgia Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Biopathophysiologic Mechanisms.* In: Rachlin ES, Rachlin IS. Eds. *Myofascial Pain and Fibromyalgia Trigger Point Management. 2nd. Ed. New York: Mosby Co. 2002; 3-32.*
84. de Tommaso M, Sardaro M, Serpino C, et al. Fibromyalgia comorbidity in primary headaches. *Cephalalgia Int J Headache.* 2009;29(4):453-464. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01754.x
85. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JC. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *J Rheumatol.* 1993;20(9):1557-1560.
86. Leblebici B, Pektaş ZO, Ortancil O, Hürçan EC, Bagis S, Akman MN. Coexistence of fibromyalgia, temporomandibular disorder, and masticatory myofascial pain syndromes. *Rheumatol Int.* 2007;27(6):541-544. doi:10.1007/s00296-006-0251-z
87. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and

- measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 2010;62(5):600-610. doi:10.1002/acr.20140
88. Reiffenberg D.H., Amundson L.H. (1996). Fibromyalgia syndrome: a review. *Am. Fam. Phys.*; 53:1698– 1712.
  89. Cüzdan Coşkun N. Fibromiyalji sendromunda klinik, tanı, ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015;8(3):15-21.
  90. McBroom P, Walsh NE, Dumitru D. Electromyography in Primary Fibromyalgia Syndrome. *Clin J Pain.* 1988;4(2):117.
  91. Yunus MB, Berg BC, Masi AT. Multiphase skeletal scintigraphy in primary fibromyalgia syndrome: a blinded study. *J Rheumatol.* 1989;16(11):1466-1468.
  92. Dymon TE. *Fibromyalgia. ACSAP Neurologic and Psychiatric Care* 2015(1):5-18.
  93. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1113-1122. doi:10.3899/jrheum.100594
  94. Bennett RM, Friend R, Marcus D, 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.* 2014;66(9):1364-1373. doi:10.1002/acr.22301
  95. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319-329. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.08.012
  96. Clauw DJ, Katz P. The Overlap Between Fibromyalgia and Inflammatory Rheumatic Disease: When and Why Does it Occur? *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 1995;1(6):335-342.
  97. Rossy LA, Buckelew SP, Dorr N, et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann Behav Med Publ Soc Behav Med.* 1999;21(2):180-191. doi:10.1007/BF02908299
  98. “Sindel D, Saral İ, Esmaeilzadeh S. Fibromiyalji sendromunda uygulanan tedavi yöntemleri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.*

99. Kibar S. Fibromiyalji sendromu tedavisine kanıta dayalı tıp açısından yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015;8(3):57-62.
100. Koldaş Doğan Ş, Ay S, Evcik D. Fibromiyalji tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Yeni Tıp Dergisi* 2011;28(2):73-78.
101. Bennett RM. Multidisciplinary group programs to treat fibromyalgia patients. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22(2):351-367.
102. Gowans SE, deHueck A. Effectiveness of exercise in management of fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(2):138-142.
103. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD011336. doi:10.1002/14651858.CD011336
104. Ediz L, Hiz Ö. Physical therapy in treating fibromyalgia syndrome: A Brief Review. *J PMR Sci.* 2011;14(1):28-32.
105. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic Treatment for Fibromyalgia: Patient Education, Cognitive-Behavioral Therapy, Relaxation Techniques, and Complementary and Alternative Medicine. *Rheum Dis Clin.* 2009;35(2):393-407. doi:10.1016/j.rdc.2009.05.003
106. Cohen H. Controversies and challenges in fibromyalgia: a review and a proposal. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9(5):115-127. doi:10.1177/1759720X17699199
107. Öncü J. Fibromiyalji sendromunda farmakolojik tedavi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015;8(3):28-35.
108. Di Franco M, Iannuccelli C, Atzeni F, et al. Pharmacological treatment of fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(6 Suppl 63):S110-116.
109. Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2000;6(5):250-257.
110. Goldenberg DL. *Pharmacological Treatment of Fibromyalgia and Other Chronic Musculoskeletal Pain. Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21:499-511.
111. Crette S, Bell MJ, Reynolds WJ, 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. doi:10.1002/art.1780370106
112. Bennett RM, Gatter RA, Campbell SM, Andrews RP, Clark SR, Scarola JA. A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study. *Arthritis Rheum.* 1988;31(12):1535-1542. doi:10.1002/art.1780311210
113. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1996;39(11):1852-1859. doi:10.1002/art.1780391111
114. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain Lond Engl.* 2010;14(1):5-10. doi:10.1016/j.ejpain.2009.01.006
115. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1264-1273. doi:10.1002/art.20983
116. Boissevain MD, McCain GA. Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome. I. Medical and pathophysiological aspects. *Pain.* 1991;45(3):227-238.
117. Kayhan Ö. Fibromyalji. Ağrı Serisi. Ankara: Hekim Yayın Birliği.1995:5-10.
118. Felson DT, Goldenberg DL. The natural history of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1986;29(12):1522-1526. doi:10.1002/art.1780291216
119. Henriksson CM. Longterm effects of fibromyalgia on everyday life. A study of 56 patients. *Scand J Rheumatol.* 1994;23(1):36-41.
120. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993;49(3):481-493. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a072625
121. MERCAN, U., Toksikolojide serbest radikallerin önemi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2004. 15(1): p. 91-96.
122. HALİFEOĞLU, İ., et al., Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. Fırat Tıp Dergisi, 2005. 10(3): p. 117-122.

123. Cirak B, İnci S, Palaoglu S et al. Lipid peroxidation in cerebral tumors. *Clinica Chimica Acta*. 2003; 327; 103-7.
124. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38(12):1103-1111. doi:10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008
125. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004;37(4):277-285. doi:10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015
126. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2 Suppl):653S-69S. doi:10.1093/ajcn/72.2.653S
127. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014;47(18):326-332. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.09.026
128. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
129. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893-897.
130. Koçyiğit H, Aydemir O, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (SF-36)'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. Reliability and Validity of the Turkish Version of Short Form-36 (SF-36). *İç Ve Tedavi Derg*. 1999;12:102-106.
131. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
132. Potter J, Higginson IJ, Scadding JW, Quigley C. Identifying neuropathic pain in patients with head and neck cancer: use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Scale. *J R Soc Med*. 2003;96(8):379-383. doi:10.1258/jrsm.96.8.379
133. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92(1-2):147-157.

134. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000;26(2):191-208. doi:10.1080/009262300278597
135. Ö. Demir, N. Parlakay, G. Gök, AA. Esen, “Hastane Çalışanı Bayanlarda Cinsel İşlev Bozukluğu”, *Androloji* 33(2): 156-160 (2007).
136. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:27. doi:10.1186/1471-2474-8-27
137. Sarıfakıoğlu B, Güzelant AY, Güzel EC, Güzel S, Kızıler AR. Effects of 12-week combined exercise therapy on oxidative stress in female fibromyalgia patients. *Rheumatol Int.* 2014;34(10):1361-1367. doi:10.1007/s00296-014-2978-2
138. Fidan FZ, Alkan BM, Uğurlu FG, et al. Dynamic Thiol/Disulphide Homeostasis in Patients With Fibromyalgia. *Arch Rheumatol.* 2017;32(2):112-117. doi:10.5606/archrheumatol.2017.5931
139. Tuzcu A, Baykara RA, Alışık M, et al. Alteration of Thiol-Disulfide Homeostasis in Fibromyalgia Syndrome. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2019;62(1):12-18. doi:10.14712/18059694.2019.40
140. Vecchiet J, Cipollone F, Falasca K, et al. Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. *Neurosci Lett.* 2003;335(3):151-154. doi:10.1016/s0304-3940(02)01058-3
141. Cordero MD, de Miguel M, Moreno-Fernández AM. [Mitochondrial dysfunction in fibromyalgia and its implication in the pathogenesis of disease]. *Med Clin (Barc).* 2011;136(6):252-256. doi:10.1016/j.medcli.2010.01.030
142. Wang Z-Q, Porreca F, Cuzzocrea S, et al. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;309(3):869-878. doi:10.1124/jpet.103.064154
143. Bagis S, Tamer L, Sahin G, et al. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? *Rheumatol Int.* 2005;25(3):188-190. doi:10.1007/s00296-003-0427-8



144. Akbas A, Inanir A, Benli I, Onder Y, Aydogan L. Evaluation of some antioxidant enzyme activities (SOD and GPX) and their polymorphisms (MnSOD2 Ala9Val, GPX1 Pro198Leu) in fibromyalgia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(1):199-203.
145. Altindag O, Gur A, Calgan N, Soran N, Celik H, Selek S. Paraoxonase and arylesterase activities in fibromyalgia. *Redox Rep Commun Free Radic Res.* 2007;12(3):134-138. doi:10.1179/rer.2007.12.3.134
146. Altindag O, Celik H. Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox Rep Commun Free Radic Res.* 2006;11(3):131-135. doi:10.1179/135100006X116628
147. Neyal M, Yimenicioglu F, Aydeniz A, et al. Plasma nitrite levels, total antioxidant status, total oxidant status, and oxidative stress index in patients with tension-type headache and fibromyalgia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(6):736-740. doi:10.1016/j.clineuro.2012.08.028
148. Bozkurt M, Caglayan M, Oktayoglu P, et al. Serum prolidase enzyme activity and oxidative status in patients with fibromyalgia. *Redox Rep Commun Free Radic Res.* 2014;19(4):148-153. doi:10.1179/1351000213Y.0000000079
149. Chung CP, Titova D, Oeser A, Randels M, Avalos I, Milne GL, et al. Oxidative stress in fibromyalgia and its relationship to symptoms. *Clin Rheumatol* 2009;28:435-8.
150. Fatima G, Das SK, Mahdi AA. Some oxidative and antioxidative parameters and their relationship with clinical symptoms in women with fibromyalgia syndrome. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(1):39-45. doi:10.1111/1756-185X.12550
151. La Rubia M, Rus A, Molina F, Del Moral ML. Is fibromyalgia-related oxidative stress implicated in the decline of physical and mental health status? *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(6 Suppl 79):S121-127.
152. Cui H, Kong Y, Zhang H. Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Aging. *J Signal Transduct.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/646354
153. Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging.* 2018;13:757-772. doi:10.2147/CIA.S158513
154. Elmas B, Karacan M, Dervişoğlu P, Kösecik M, İşgüven ŞP, Bal C. Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese

children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers. *Anatol J Cardiol.* 2017;18(5):361-369. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2017.7740

155. Jankovic A, Korac A, Srdic-Galic B, et al. Differences in the redox status of human visceral and subcutaneous adipose tissues – relationships to obesity and metabolic risk. *Metabolism.* 2014;63(5):661-671. doi:10.1016/j.metabol.2014.01.009

