



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISI OLAN HASTALARLA  
FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARIN VE KONTROL  
GRUBUNUN SERUM TOTAL OKSİDAN/ANTIOKSİDAN VE  
NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. M. Fatih YİMENİCİOĞLU  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. A. Münife NEYAL**

**ARALIK – 2008**



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISI OLAN HASTALARLA  
FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARIN VE KONTROL  
GRUBUNUN SERUM TOTAL OKSİDAN/ANTIOKSİDAN VE  
NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. M. Fatih YİMENİCİOĞLU**

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. A. Münife NEYAL**

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından  
TF 08.13 proje numarası ile desteklenmiştir

## I. ÖNSÖZ

İhtisasım boyunca iyi bir Nöroloji eğitimi dışında, engin bilgilerinden istifade ettiğim değerli hocam Prof. Dr. A. Münife Neyal başta olmak üzere Prof. Dr. Mustafa Yılmaz'a, Yrd. Doç. Dr. Remzi Yiğiter'e, Yrd. Doç. Dr. Aylin Akçalı'ya, tez çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Ayşe Balat'a, Prof. Dr. Özcan Erel'e, Prof. Dr. Mustafa Çekmen'e, Doç. Dr. Savaş Gürsoy ve Yrd. Doç. Dr. Neriman Aydın'a, rotasyonum boyunca engin bilgilerinden yararlandığım Doç. Dr. Kutluhan Yılmaz'a, Yrd. Doç. Dr. Akgün Ölmez'e, Prof. Dr. Haluk Savaş'a, Yrd. Doç. Dr. Osman Vırit'a, Prof. Dr. Abdurrahman Kadayıfçı'ya, Prof. Dr. Mehmet Koruk'a, Prof. Dr. Ersin Akarsu'ya, Doç. Dr. Şebnem Aktaran'a, Prof. Dr. Mustafa Araz'a, Prof. Dr. Celalettin Usalan'a, Doç. Dr. A. Mesut Onat'a, Doç. Dr. Cemil Savaş'a ve eğitimimde emeği geçen tüm öğretim üyelerine, asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım nöroloji, psikiyatri, çocuk nörolojisi, iç hastalıkları ve beyin cerrahi, fizik tedavi kliniklerindeki asistan ve hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen eşime ve aileme teşekkür ederim.

Dr. M. Fatih Yimenicioğlu

Gaziantep - 2008

## II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III.ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VI
VI. TABLO LİSTESİ	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Başağrısı	2
2.1.1.Primer (Birincil) Başağrıları	3
2.1.2.Sekonder (İkincil) Başağrıları	3
2.2.Gerilim Tipi Başağrısı (GTBA)	3
2.2.1.Uluslararası Başağrısı Sınıflandırmasının İkinci Revizyonundan Uyarlanan Gerilim Tipi Başağrısının Tanı kriterleri	4
2.2.2. Gerilim Tipi Başağrısının Alt Tipleri	4
2.2.3. Gerilim Tipi Başağrısının Patofizyolojisi	4
2.3.Fibromiyalji Sendromu (FMS)	6
2.3.1.Fibromiyalji Sendromunun Prevalansı	9
2.3.2.Fibromiyalji Sendromunun Patogenezi	9
2.3.3.Kronik Ağrılı Durumlarda Santral Duyarlılaşmanın Mekanizması	11
2.3.4. Fibromiyalji Sendromunun Tedavisi	12
2.3.5.Kronik Gerilim Başağrısı ve Fibromiyalji Sendromu Benzerlikleri	13
2.4.Nitrik Oksit (NO)	13
2.5.Oksidatif Stres (OS)	15
3.GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1.Hasta seçimi ve Örnek Alınması	18
3.2.Nitrik Oksit Çalışma Tekniği	19
3.2.1.NO <sub>x</sub> (Total Nitrit+Nitrat) Ölçümü:Nitrat Redüktaz Redüksiyonuyla	19
3.2.2.NO <sub>x</sub> (Total Nitrit+Nitrat) Ölçümü: Kadmiyum Redüksiyonuyla	22
3.2.3.Nitrik Oksit Kadmiyum Metodu	24
3.3. Oksidatif Durumun Ölçümü	27
3.3.1.Total Antioksidan Seviyesi (TAS)'nin Ölçümü	27
3.3.2.Total Oksidan Seviyesi (TOS)'nin Ölçümü	27
3.3.3.Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)'nin Hesaplanması	28
3.4.İstatistiksel Analiz	28
4.BULGULAR	29
4.1. Sosyodemografik Özellikler	29

4.2. Gerilim Tipi Başağrısı (GTBA) Grubunun Özellikleri	30
4.3. Fibromiyalji Sendromu (FMS) Grubunun Özellikleri	35
4.4. Serum Nitrik Oksit (NO) Değerleri	39
4.5. Serum Total Antioksidan/Oksidan Seviyesi (TAS/TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Değerleri	40
5.TARTIŞMA	45
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	49
7.KAYNAKLAR	51
8.EKLER	59

### III. ÖZET

## GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISI OLAN HASTALARLA FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARIN VE KONTROL GRUBUNUN SERUM TOTAL OKSİDAN/ANTIOKSİDAN VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. M. Fatih YİMENİCİOĞLU

Uzmanlık tezi, Nöroloji Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Prof. Dr. A. Münife NEYAL

Aralık 2008, 62 Sayfa

Gerilim tipi başağrısı (GTBA) ve fibromiyalji sendromu (FMS) kronik ağrılı sendromlardır. Her iki hastalık da benzer klinik ve patofizyolojik özelliklere sahiptirler. Bu çalışmanın amacı nitrik oksit ve oksidatif stresin gerilim tipi başağrısı ve fibromiyalji sendromu patofizyolojisindeki rolünü değerlendirmektir.

Gönüllü kontrol ve hasta gruplarından uygun şekilde kan örnekleri alındı. Total antioksidan durum (TAS), total oksidan durum (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) Harran Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında, nitrik oksit (NO) ise Kocaeli Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında çalışılmıştır.

Plazma toplam antioksidan seviye (TAS)'si FMS ve GTBA gruplarında, kontrol grubuna göre belirgin düzeyde düşüktür ( $p<0.01$ ). Plazma oksidatif stres indeksi (OSİ) seviyesi FMS'da ve GTBA'da sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Plazma nitrik oksit (NO) seviyesi sağlıklı kontrollerde, FMS ve GTBA gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Fibromiyaljili ve gerilim tipi başağrılı hastalar oksidatif strese maruz kalmaktadır ve bu hastalıkların etyopatogenezinde oksidatif stres önemli bir rol oynamaktadır. Nitrik oksit seviyesi ile fibromiyalji ve gerilim tipi başağrısı arasında ters yönde ilişki vardır.

**Anahtar kelimeler:** Gerilim tipi başağrısı, fibromiyalji sendromu, oksidatif stres, nitrik oksit.

#### IV. ABSTRACT

### COMPARISON OF LEVEL OF PLASMA TOTAL OXIDANT/ANTIOXIDANT AND NITRIC OXIDE BETWEEN TENSION TYPE HEADACHE, FIBROMYALGIA SYNDROME AND CONTROL GROUP

Dr. M. Fatih YİMENİCİOĞLU

Residency Thesis, Department of Neurology

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. A. Münife NEYAL

December 2008, 62 pages

Tension-type headache (TTH) and fibromyalgia syndrome (FMS) are chronic pain syndromes. Both disease's have similar features with respect to clinical, and pathophysiologic features. The aim of this study is to assess if nitric oxide (NO), total free radical have a role in the pathophysiology of tension-type headache and fibromyalgia patients.

Blood samples were taken from enrolled subjects appropriately and total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), and oxidative stress index (OSI) were studied in Harran University Biochemistry Lab and nitric oxide (NO) was studied in Kocaeli University Biochemistry Lab.

Plasma total antioxidant status (TAS) of FMS and TTH groups was significantly lower than that of healthy controls ( $p < 0.01$ ). The oxidative stress index (OSI) level was significantly higher in patients with FMS and TTH than in healthy controls. Plasma nitric oxide (NO) was significantly higher in patients with healthy controls than that of FMS and TTH.

This condition indicates that patients with fibromyalgia and tension-type headache exposed to oxidative stress and increased oxidative stress may play a role in the etiopathogenesis of the diseases. There was a negative correlation between plasma nitric oxide levels and tension type headache-fibromyalgia syndrome.

**Keywords:** Tension type headache, fibromyalgia syndrome, oxidative stress, nitric oxide.



**V. KISALTMALAR**

EDRF	:Endotel kaynaklı gevşetici faktör
eNOS	:Endotelyal Nitrik oksit sentaz
FMS	:Fibromyalji Sendromu
GTBA	:Gerilim tipi baş ağrısı
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	:Hidrojen peroksit
IHS	:Uluslararası Baş ağrısı Birliği
iNOS	:Uyarılabilir Nitrik oksit sentaz
MDA	:Malondialdehit
NMDA	:N-metil D-aspartat
nNOS	:Nöronal Nitrik oksit sentaz
NO	:Nitrik Oksit
NOS	:Nitrik oksit sentaz
OS	:Oksidatif stres
OSİ	:Oksidatif Stres İndeksi
ROT	:Reaktif oksijen türleri
SOD	:Süperoksit dismutaz
SPSS	:Statistical Package for Social Sciences
SSS	:Santral sinir sistemi
TAS	:Toplam Antioksidan Seviyesi
TOS	:Toplam Oksidan Seviyesi

## VI. TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Fibromiyaljinin klinik belirtileri	8
<b>Tablo 2.</b> Fibromiyalji Sendromunda saptanan bazı nörohormonal bulgular	10
<b>Tablo 3.</b> Fibromiyalji Sendromunun tedavisi	12
<b>Tablo 4.</b> Reaktif oksijen partikülleri	15
<b>Tablo 5.</b> Hücre içi ve dışında etkili başlıca antioksidan moleküller	16
<b>Tablo 6.</b> Cinsiyet dağılımı	29
<b>Tablo 7.</b> Gruplar arası eğitim durumu karşılaştırılması	30
<b>Tablo 8.</b> GTBA grubunda başağrısından dolayı iş gücü kaybı oranları	31
<b>Tablo 9.</b> GTBA grubunda analjezik kullanım öyküsü oranları	31
<b>Tablo 10.</b> GTBA grubunda tedavi beklentisi	32
<b>Tablo 11.</b> GTBA grubunda ağrının şiddeti	32
<b>Tablo 12.</b> GTBA grubunda ağrının süresi	33
<b>Tablo 13.</b> GTBA atak süresi ile NO, TOS, TAS, OSİ arasındaki ilişki	33
<b>Tablo 14.</b> GTBA grubunda ağrı sıklığı	34
<b>Tablo 15.</b> GTBA' nın ne kadar zamandır olduğu	34
<b>Tablo 16.</b> FMS grubunda boy çizelgesi	35
<b>Tablo 17.</b> FMS grubunda kilo çizelgesi	35
<b>Tablo 18.</b> FMS grubunun Vücut Kitle İndeksleri	35
<b>Tablo 19.</b> FMS grubunda FMS süresi	36
<b>Tablo 20.</b> FMS grubunda VAS skorları	37
<b>Tablo 21.</b> FMS'nda ağrı şiddeti ile NO, TOS, TAS, OSİ arasındaki ilişki	37
<b>Tablo 22.</b> FMS'na eşlik eden bozukluklar	38
<b>Tablo 23.</b> FMS grubunda tetik nokta sayısı	39
<b>Tablo 24.</b> GTBA ve kontrol gruplarının ölçülen ve hesaplanan NO değerleri	39
<b>Tablo 25.</b> FMS ve kontrol gruplarının ölçülen ve hesaplanan NO değerleri	39
<b>Tablo 26.</b> GTBA ve FMS gruplarının ölçülen ve hesaplanan NO değerleri	40
<b>Tablo 27.</b> GTBA ve kontrol gruplarının ölçülen ve hesaplanan TAS değerleri	40
<b>Tablo 28.</b> FMS ve kontrol gruplarının ölçülen ve hesaplanan TAS değerleri	41
<b>Tablo 29.</b> GTBA ve FMS gruplarının ölçülen ve hesaplanan TAS değerleri	41
<b>Tablo 30.</b> GTBA ve kontrol gruplarının ölçülen ve hesaplanan TOS değerleri	42
<b>Tablo 31.</b> FMS ve kontrol gruplarının ölçülen ve hesaplanan TOS değerleri	42
<b>Tablo 32.</b> GTBA ve FMS gruplarının ölçülen ve hesaplanan TOS değerleri	42
<b>Tablo 33.</b> GTBA ve kontrol gruplarının ölçülen ve hesaplanan OSİ değerleri	43
<b>Tablo 34.</b> FMS ve kontrol gruplarının ölçülen ve hesaplanan OSİ değerleri	43
<b>Tablo 35.</b> GTBA ve FMS gruplarının ölçülen ve hesaplanan OSİ değerleri	43

**VII. ŞEKİL LİSTESİ**

<b>Şekil 1.</b> Fibromiyaljili hastalarda hassas noktalar	7
<b>Şekil 2.</b> Cinsiyet dağılımı	29
<b>Şekil 3.</b> Gerilim Başağrısının Tipi	30
<b>Şekil 4.</b> FMS grubunda FMS süresi	36
<b>Şekil 5.</b> FMS, GTBA ve Kontrol gruplarında NO düzeyleri	40
<b>Şekil 6.</b> FMS, GTBA ve Kontrol gruplarında TAS düzeyleri	41
<b>Şekil 7.</b> FMS, GTBA ve Kontrol gruplarında TOS düzeyleri	42
<b>Şekil 8.</b> FMS, GTBA ve Kontrol gruplarında OSİ düzeyleri	44

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Gerilim tipi başağrısı (GTBA) ve fibromiyalji sendromu (FMS) toplumda sık görölen ağrılı durumlardır.

Gerilim tipi başağrısı ve fibromiyalji sendromu etyopatogenezi ve kesin tedavi yöntemleri tam olarak belirlenmemiştir. Bu ağrılı durumlara yol açan sebepler arasında psikososyal stres, anksiyete, boyun yapısı ve fonksiyon bozuklukları, aşırı çalışma ve uykusuzluk hali, travmatik olaylar gibi nedenler belirtilmekle birlikte patogenezinde çeşitli mediatörlerin, ağrı yolaklarındaki değişikliklerin de rol oynayabileceği söylenmektedir.

Nitrik oksit (NO), santral sinir sistemi (SSS)'nde bir nöromediatördür. Hafıza oluşumunun dahil olduğu birçok fonksiyonda rolü vardır. Vasküler endotelde ise vazodilatasyon yaparak kan basıncının düzenlenmesi için hayati öneme sahiptir (1). Nitrik oksit, birçok primer başağrısı mekanizmasında rol oynamaktadır ve NO ile ilişkili santral sensitizasyon, pek çok farklı mekanizmalar olmasına rağmen primer başağrıları için en önemli ağrı mekanizması olabilir (2,3).

Endojen ve ekzojen nedenlerle organizmada meydana gelen serbest radikaller ile onları ortamdanda uzaklaştıran antioksidanlar arasında kritik bir denge bulunmaktadır. Serbest radikallerinin artması ve/veya antioksidan kapasitenin azalmasına bağlı olarak, dengenin serbest radikallerin lehine bozulması durumuna oksidatif stres (OS) adı verilmektedir. Oksidatif stresin yüzden fazla hastalığın patogenezinde rol oynadığı ileri sürölmektedir (4,5).

Bu çalışmanın amacı GTBA ve FMS gibi ağrılı durumların patogenezi ve buna bağlı gelişebilecek tedaviler konusunda yardımcı olabilmektir. Nitrik oksit ve vücuttaki oksidan-antioksidan denge birçok hastalığın patogenezinde rol oynadıkları düşünölen unsurlardır.

## 2.GENEL BİLGİLER:

Ağrı zor tanımlanabilen, soyut, sıklıkla da anlatılması güç olan bir kavramdır. Gerçek ya da potansiyel doku hasarına eşlik eden uyarıya yanıt olarak ortaya çıkmış hoş olmayan duysal ve duygusal bir tepkidir.

### 2.1.Başağrısı:

Başağrısı insanlarda en sık rastlanan rahatsızlıklarındandır. Bu ifade kafada orbital bölgenin üzerinden suboksipital bölgeye kadar duyulan ağrı ve rahatsızlık hissi için kullanılır.

Başağrısının tarihçesi M.S.130 yıllarına kadar uzanmaktadır. Ancak bu konuda ayrıntılı bilgilerin çoğu son 30-40 yıldaki çalışmalara dayanmaktadır. 300'den fazla farklı tipte başağrısı vardır. Günümüzde bile birçoğunun kökeni tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, genellikle iyi huylu seyrederler. Fakat bazen ciddi ve yaşamı tehdit eden patolojik durumlarla ilişkili olabilirler (6).

Baş bölgesinde ağrıya duyarlı intrakraniyal ve ekstrakraniyal yapılar mevcuttur. Bu yapılar şunlardır;

- a) Cilt, cilt altı doku, kaslar, ekstrakraniyal arterler ve kafatası periostu
- b) Kulak, göz, nazal boşluklar ve paranazal sinüslerin hassas yapıları
- c) İntrakraniyal venöz sinüsler ve bunların geniş kolları, özellikle perikavernöz yapılar
- d) Beyin tabanında duranın bölümleri ve pia-araknoid içindeki arterler, özellikle anterior ve orta serebral arterlerin proksimal kısımları ve internal karotid arterin intrakraniyal parçaları
- e) Orta meningeal ve yüzeysel temporal arterler
- f) Optik, okulomotor, trigeminal, glossofaringeal, vagus ve ilk üç servikal sinir (7).

Ağrıya duyarlı olan yapılar inflamasyon, traksiyon, kompresyon, malign infiltrasyon ve benzeri durumlardan etkilenerek başağrısına yol açarlar. Tentoryum serebellinin üzerindeki ağrıya duyarlı yapıların uyarılması frontotemporalde veya parietal bölgede ağrı oluşturma eğilimindedir. Buna

karşın posteriyor fossada ağrıya duyarlı olan yapıların uyarılması oksipital ve suboksipital bölgelerde ağrı oluşturur. Yüzeyel yapıların ağrıları lezyonun üstüne yansırken daha derinde olan lezyonların ağrıları uzak bölgelere yansıyabilir (8).

Başağrılarını tüm dünyada Uluslararası Başağrısı Birliği (IHS)'nin belirlediği kriterlere göre sınıflandırılırlar (9). Oldukça geniş kapsamlı olan bu sınıflamaya göre başağrıları, primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır.

### **2.1.1.Primer (Birincil) Başağrıları:**

Başağrısını açıklayacak herhangi bir sistemik ve/veya beyin hastalığı yoktur. Bu grupta migren, GTBA, küme ve diğer trigeminal otonomik başağrıları ile diğer birincil başağrıları yer alır.

### **2.1.2.Sekonder (İkincil) Başağrıları:**

Bu grupta beyinde ve/veya sistemik olarak bir hastalık mevcuttur ve ağrılar tamamen bu hastalıkla ilişkilidir. Diğer bir deyişle, başağrısına yol açabilecek başka bir hastalıkla beraber oluşan yeni bir başağrısı, ikincil başağrısı olarak tanımlanır.

## **2.2.Gerilim Tipi Başağrısı (GTBA):**

Gerilim tipi başağrısı, primer başağrılarından en sık görülen tipidir. Genel populasyonda yaşam boyu prevalansı çeşitli çalışmalarda %30-78 arasında değişmektedir. Son yapılan çalışmalardan birinde GTBA prevalansı %40.9 olarak bulunmuştur (10). Yapılan bir başka çalışmada ise GTBA prevalansı %34 olarak bulunmuştur (11). Türkiye Başağrısı Epidemiyoloji Çalışması verilerine göre ülke genelinde GTBA prevalans oranları episodik tip için %20-30, kronik tip için %3.1 olarak bulunmuştur (12). Türkiyede son sınıf tıp öğrencileri arasında yapılan başağrısı değerlendirilmesinde seyrek epizodik %43.3, sık epizodik %3, kronik %4.4 olarak bulunmuştur (13).

Gerilim tipi başağrısı aynı zamanda en yüksek sosyo-ekonomik yüke sahip olmasına rağmen primer başağrıları arasında üzerinde en az çalışma yapılmış olanıdır (9). Epizodik GTBA'nın toplumdaki yüksek prevalansı nedeni ile genetik etkilenenin tesbit edilmesi oldukça güçtür. Ancak kronik GTBA'sında normal populasyona göre birinci derece akrabalarda 2.1 ila 3.9 kat artmış risk olduğu görülmüştür (14).

### **2.2.1.Uluslararası Başağrısı Sınıflandırmasının İkinci Revizyonundan Uyarlanan Gerilim Tipi Başağrısının Tanı kriterleri (9)**

- (A) B-D kriterlerini karşılayan en az 10 epizod
- (B) Başağrısı 30 dakikadan 7 güne kadar sürer
- (C) Başağrısı aşağıdaki özelliklerden en az ikisine sahiptir:
  - 1- Bilateral lokalizasyon
  - 2- Sıkıştırıcı/bastırıcı (zonklayıcı olmayan) nitelikte
  - 3- Hafif veya orta şiddette
  - 4- Yürüme veya merdiven çıkma gibi rutin fizik aktivite ile şiddetlenmez.
- (D) Aşağıdakilerden ikisi
  - 1- Bulantı veya kusma yok (iştahsızlık olabilir)
  - 2- Fotofobi veya fonofobiden sadece biri mevcuttur
- (E) Başka bir bozukluğa bağlanamaz

### **2.2.2.Gerilim Tipi Başağrısının Alt Tipleri:**

Gerilim tipi başağrısı; seyrek epizodik GTBA, sık epizodik GTBA, kronik GTBA ve olası GTBA olarak alt sınıflara bölünebilir.

**Seyrek epizodik gerilim tipi başağrısı;** ayda 1 günden seyrek (yılda 12 günden az) ortaya çıkan yukarıdaki kriterleri karşılayan başağrısı mevcuttur.

**Sık epizodik gerilim tipi başağrısı;** en az 3 aydır ayda 1 gün veya daha sık ancak 15 günden az ortaya çıkan (yılda 12 gün veya daha fazla ve yılda 180 günden az) yukarıdaki kriterleri karşılayan başağrısı mevcuttur.

**Kronik gerilim tipi başağrısı;** en az 3 aydır ayda ortalama 15 gün veya daha sık ortaya çıkan (yılda 180 gün veya daha fazla) yukarıdaki kriterleri karşılayan başağrısı mevcuttur.

**Olası gerilim tipi başağrısı;** yukarıdaki kriterlere uyan bazı hastalar aynı zamanda olası migrenin alt biçimlerinden birinin ölçütlerine de uyabilir. Bu gibi durumlarda elde edilen veriler hangi seçeneğin daha uygun olduğuna karar vermek üzere kullanılmalıdır (9,15).

### **2.2.3.Gerilim Tipi Başağrısının Patofizyolojisi:**

Gerilim tipi başağrısı gelişen hastalarda antinöroseptif sistemlerin yeterince aktive edilemediği düşünülmektedir (16). Bu durum periferik mekanizmaların tek başına GTBA'nı açıklayamayacağını, ancak merkezi bir sürecin tetikleyici rol

oynayabileceğini düşündürmektedir. Gerilim tipi baş ağrısında da perikraniyal kaslarda kasılma ve hassasiyet olabilir. Kaslardaki hassasiyetin baş ağrısı oluşması ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Hassasiyetin merkezi bir sebebi olabilir veya miyofasiyal mekanoreseptörlerin yada onların afferent liflerinin veya her ikisinin aktivasyonu ve kimyasal olarak duyarlılaşmasına yol açan kas kasılmasının bir sonucu olarak baş ağrısı ortaya çıkabilir (16).

Gerilim tipi baş ağrısında artmış hassasiyete neden olan patofizyolojik mekanizmalar iyi anlaşılmamıştır. Olası mekanizmalar şunlardır;

- 1- Periferel miyofasiyal nosiseptörlerin sensitizasyonu
- 2- Trigeminal nükleus/spinal arka boynuzdaki ikinci sıra nöronların sensitizasyonu
- 3- Supraspinal nöronların sensitizasyonu
- 4- Supraspinal yapılardan azalmış antinosiseptif aktivite olarak sıralanabilir (17).

Artmış perikraniyal hassasiyet ve basınca cevaben oluşan düşük ağrı eşiği seviyesi, kronik GTBA'lı hastalarda santral veya periferel sinir sisteminde artmış duyarlılığa (hipereksitabilite) bağlı olabilir. Santral sensitizasyonla ilgili oluşturulmuş olan modelde çeşitli araştırmacılar kronik gerilim tipi baş ağrısında asıl problemin, belki de perikraniyal miyofasiyal hassas dokulardan, periferde serotonin, bradikinin, histamine veya prostaglandinler gibi ağrı ile ilişkili maddelerin açığa çıkmasının yol açtığı uzamış nosiseptif girdilere bağlı olarak santral ara yolların duyarlılaşması olduğu belirtilmiştir (17,18).

Uzamış periferel girdilerin varlığı, epizodik GTBA'nın kronik GTBA'a dönüşmesinde önemli bir mekanizma olabilir. Bu önerilen model, spinal arka boynuz/trigeminal nükleustaki duyarlılık seviyesini, hafif artmış supraspinal hipersensitiviteyi, hafif artmış kas aktivitesini, artmış kas katılığını, kronik ağrıyı, objektif bulgusu olmayan periferel patolojiyi ve kronik GTBA'lı hastalardaki artmış perikraniyal hassasiyeti açıklar. Yine de bu model santral sensitizasyonu başlatan örneğin periferden gelen nosiseptif girdilerden sorumlu yapıları tam açıklayamamaktadır (17,18).

Bradikinin, serotonin, histamin ve prostaglandin E2 kombinasyonu sağlıklı kişilerde trapezius kasına infüzyon şeklinde verildiğinde, uzamış, lokal ve orta



derecede ağrı ve hassasiyet tesbit edilmiştir (19). Bu durum, bu mediatörlerin GTBA'da oluşan perikraniyal hassasiyette rol oynayabileceklerini düşündürmektedir.

Yapılan bir çalışmada epizodik GTBA olan hastalarda artmış periferik eksitabilite veya sensitizasyon tesbit edilmiş, bununla birlikte klinik bulgular ve ağrı eşikleri sağlıklı kişilere oranla epizodik GTBA olan hastalarda düşük bulunmuştur (20).

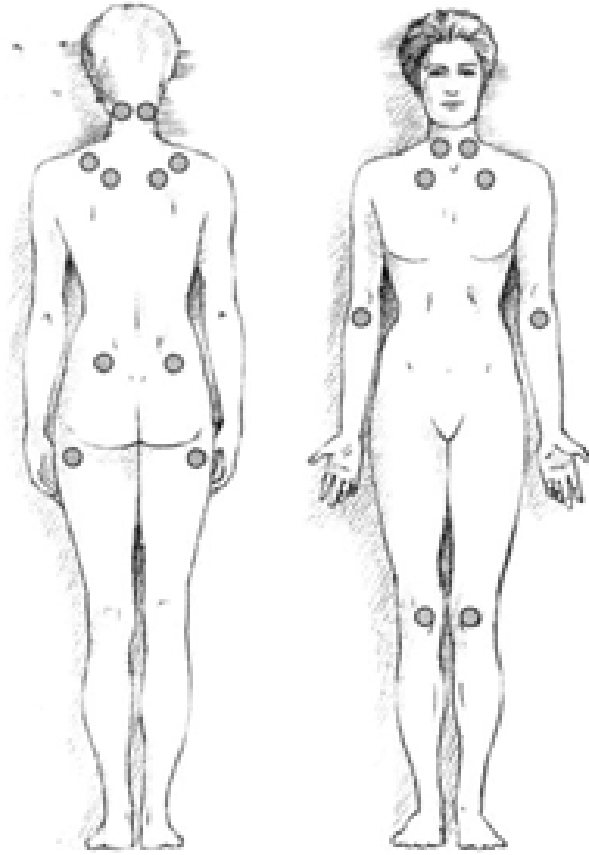
Trapezius kası gibi perikraniyal kaslardan kaynaklanan sürekli nosiseptif impulslar, santral sensitizasyonun oluşmasına ve devam etmesine neden olabilir (17).

### **2.3.Fibromiyalji Sendromu (FMS):**

Fibromiyalji sendromu, 1990 yılında American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre kronik gidişli, fizik muayenede diffüz yumuşak dokularda en az 3 ay boyunca 18 çift hassas noktadan 11'inde palpasyonla ağrının bulunduğu jeneralize ağrılı durumdur. Ağrı vücudun tüm 4 kadranında ve aksiyel iskelette olmalıdır. Yorgunluk, uyku bozukluğu, baş ağrısı, irritabl barsak sendromu ve duygu-durum değişiklikleri gibi çeşitli semptomlar sıklıkla FMS'ye eşlik eder. Hassas nokta muayenesinde, muayene edenin baş parmağı veya ikinci ve üçüncü parmağı beraber olarak yavaşça 4 kilogramlık basınç ile bakılır (21,22,23).

Bu 18 tane, 9 çift hassas noktalar şunlardır (Şekil 1)

- 1- Oksiput: Oksipital kas insersiyosu
- 2- Alt servikal: C 5-7 intertransvers bölgenin ön kısmı
- 3- Trapezius: Trapeziusun üst sınırının orta noktası
- 4- Supraspinatus: Spina skapulanın üst medial kenarı üzerindeki kas orijin noktası
- 5- 2.kosta: İkinci kostokondral bileşenin üst kenarı
- 6- Lateral epikondil: Lateral epikondilin 2 cm distali
- 7- Gluteal: Gluteal bölgenin üst dış kadranı
- 8- Büyük trokanter: Trokanterik çıkıntının hemen arkası
- 9- Diz: Eklem çizgisinin hemen proksimalinde medial yağ yastığı (22).



**Şekil 1** Fibromiyalji sendromlu hastalarda hassas noktalar;

Hastalığın sınıflandırması primer ve sekonder FMS olarak yapılmaktadır. Primer FMS'nda hassas noktaların olduğu ve yaygın kas iskelet sistemi ağrısının bulunduğu ancak altta yatan başka bir hastalığın bulunmadığı vurgulanmaktadır. Sekonder FMS'nda ise, hastalığa diğer romatizmal veya romatizmal olmayan hastalıkların da eşlik ettiği belirtilmektedir. Primer ve sekonder FMS için tanı kriterleri ve sebepler aynıdır (22).

Fibromiyalji sendromuna fonksiyonel somatik sendromlar sıklıkla eşlik eder (Tablo 1) (24,25). İrritabl barsak hastalığı ve depresyon prevalansı normal popülasyona göre daha fazladır (26).

**Tablo 1.** Fibromiyalji sendromunun klinik belirtileri (25):

<b>Semptomlar</b>	<b>(%)</b>
<b>Major semptomlar</b>	
Yaygın ağrı ve hassas noktalar	100
Generalize güçsüzlük, miyalji, artralji, bursit ve tendinit	80
Dinlenilmemiş uyku ve gün boyu bitkinlik	80
Yorgunluk	70
Sertlik, katılık "Stiffness"	60
Gerilim tipi baş ağrısı	53
Dismenore	40
İrritabl kolon ve fonksiyonel barsak hastalığı	40
Subjektif uyuşmalar, şişlik ve karıncalanma	35
<b>Minör Semptomlar</b>	
Livedo retikularis veya deri hiperemisi	
Anjina pektoris taklit eden göğüs ağrısı	
Ateş şikayeti	
Şişmiş glandlar şikayeti	
Kuru göz şikayeti	
Baş dönmesi, dizines, senkop	
Subjektif kognitif disfonksiyon ve kısa-dönem bellek kaybı	
Kronik bruksizm	
Nokturnal miyoklonus	
Huzursuz bacak sendromu	
Depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklar	
Kadınlarda üretral sendrom	
Vulvodini veya vajinismus	
Kompleks rejyonal ağrı sendromu	
Aurasız migren	

Fibromiyalji sendromunun genetik geçişi bilinmemektedir, fakat olasılıkla poligenik olabilir. Çevresel faktörler, genetik yatkınlığı olan kişilerde FMS gelişiminin tetiklenmesinde önemli bir rol oynayabilir. Travma, infeksiyonlar (Hepatit C virus, HIV ve Lyme hastalığı gibi), emosyonel stres, katastrofik

olaylar (savaş gibi), otoimmün hastalıklar ve diğer ağırlı durumlar gibi bir kısım stresörler FMS'nin başlamasıyla yakından ilişkilidir (27,28,29).

### **2.3.1.Fibromiyalji Sendromunun Prevalansı:**

Wolfe ve arkadaşları (30) A.B.D.'de fibromiyalji sendromunun prevalansını yaklaşık %2 olarak bulmuşlardır. Kadınlarda bu oran %3.4 iken erkeklerde %0.5 bulunmuştur. Wolfe, oranın yaş ile birlikte arttığını ve 60 ile 79 yaşları arasında en yüksek düzeye ulaştığını belirtmektedir (30). Ülkemizde Trabzon ilinde 20-64 yaş arası kadınlarda yapılan prevalans çalışmasında oran %3.6 olarak bulunmuştur (31).

### **2.3.2.Fibromiyalji Sendromunun Patogenezi:**

Fibromiyalji sendromu patogenezinde, muskuloskeletal sistem, nöroendokrin sistem ve SSS (özellikle limbik sistem) major bir rol oynuyor gibi görünmektedir (32). Patogenezde birbirinden ayrı ama birbiriyle ilişkili teoriler ve mekanizmalardan söz edilebilir (33);

- 1- Santral duyarlılık:** Spontan sinir aktivitesi, genişlemiş reseptif alanlar ve tekrarlayıcı stimulan cevaplar spinal kord yoluyla ağrıyı artırır.
- 2- İnen inhibitör ağrı yollarının anormalliği:** Beyindeki merkezlerin (veya bu merkezlerin ara-yollarının) disfonksiyonu, normalde spinal kordda ağrı sinyali azalmış olarak iletilir.
- 3- Nörotransmitter anormallikleri:** Santral sinir sistemindeki deki azalmış serotonin normal işlevinden uzaklaşmış ağrı sinyaline neden olabilir.
- 4- Nörohormonal anormallikler:** Hipotalamo-hipofiz-adrenal aksta disfonksiyon, yetersiz kortizol cevapları ve diurnal kortizol döngüsünün düzensizliği FMS ile ilişkili olabilir (Tablo 2).
- 5- Psikiyatrik komorbit durumlar:** Fibromiyalji sendromlu hastalarda depresyon, anksiyete bozukluğu, posttravmatik stres bozukluğu ve somatizasyon bozukluğunun dahil olduğu psikiyatrik komorbit durumların oranı sağlıklı kişilere göre artmıştır. Bunlar FMS gelişimine predispozan faktörler olabilir.

Serotoninerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerin gen polimorfizmi, FMS ve diğer fonksiyonel somatik sendromların etyopatogenezinde rol oynayabilir (34,35).

**Tablo 2.** Fibromiyalji Sendromunda saptanan bazı nörohormonal bulgular (36)

- Serum triptofan düzeyinde düşüklük
- Serum triptofan transport oranında düşüklük
- Serum serotonin düzeyinde düşüklük
- Serum somatomedin C düzeyi düşüklüğü
- Plazma nöropeptid Y düzeyi düşüklüğü
- Büyüme hormonu düzeyinde düşüklük
- Kortizol düzeyinin fizyolojik diurnal dalgalanmasında bozukluk
- Trotopin salgılayan hormon verilmesine artmış prolaktin yanıtı
- Kortikotropin salgılayan hormon verilmesine artmış adrenokortikotropin hormon yanıtı
- 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinde düşüklük
- Elektrokütanöz stimulusyona anormal cevap
- Tekrarlayan intramüsküler elektrik stimulusyonuna temporal sumasyon yanıtı
- Ağrılı lazer stimulusyonu sonrası uyarılmış somatosensoryal potansiyellerde anormallik
- Nosisepsiyonda kalitatif değişiklik
- Otonomik sinir sistemi fonksiyonlarında sapma
- Talamus, kaudat nükleus ve kortekste azalmış kan akımı
- Serebrospinal sıvıda 5(OH) indol asetik asit düzeyinde düşüklük
- Serebrospinal sıvıda 3-metoksi, 4-hidroksifenetilen glikol ve homovalinik asit düzeylerinde düşüklük
- Serebrospinal sıvıda P maddesi yüksekliği
- Serebrospinal sıvıda sinir büyüme faktörü eksikliği
- Elektroensefalografide non-REM uykusunda alfa dalgaları görülmesi

### **2.3.3.Kronik Ağrılı Durumlarda Santral Duyarlılaşmanın Mekanizması:**

Temel olarak nosiseptif girdiyle aktive edilen iki tip ağrı reseptörü vardır;

- 1- Düşük eşikli nosiseptörler, bunlar A delta ağrı lifleri ile hızlı olarak iletilir,
- 2- Yüksek eşikli nosiseptörler, myelinize olmayan C lifleri ile yavaş bir şekilde iletilirler.

Spinal kordun arka boynuzu içinde bu ağrı lifleri, sinaptik geçiş yolu ile spinal nöronlarla bağlantı kurarlar. Birçok nörotransmitter (glutamat, substans P gibi) çıkan yollar ile talamus, anterior singulat korteks, insular korteks ve somatosensoryal korteksin yer aldığı supraspinal yapılara postsnaptik geçişin cevabını module ederler (37,38). Süregiden veya tekrarlayıcı ağrılı stimulyasyon nedeni ile arka boynuz hücrelerinin uzamış ve güçlü aktivitesi sonuçta artmış nöronal yanıtılık veya santral sensitizasyona neden olur (37,39). Sinir sisteminde plastisite ile tekrarlayıcı ağrılı stimulyasyona duyarlılaşma (artmış cevap) oluşur (37,40). Nöroplastisite ve sonrasında SSS sensitizasyonu, kimyasal, elektrofizyolojik ve farmakolojik birçok anormalliğe yol açar (37,41). Bu değişiklikler sonucu ağrıya duyarlılıkta artma nedeni ile, zararsız bir stimulus ağrılı bir his olarak algılanabilir ve multipl spinal segmentler yoluyla yansıyan ağrı olarak hissedilebilir (37,42,43).

### 2.3.4.Fibromiyalji Sendromunun Tedavisi:

Medikal ve medikal olmayan tedavi olarak ikiye ayrılır (Tablo 3).

**Tablo 3.** Fibromiyalji Sendromunun tedavisi (44)

<p><b>Medikal tedavi:</b></p> <p><b>Etkisi için güçlü kanıtlar bulunanlar;</b>  Amitriptilin  Siklobenzaprin</p> <p><b>Etkisi için orta derecede kanıt bulunanlar;</b>  Tramadol  Serotonin geri alım inhibitörleri  Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri  Pregabalin</p> <p><b>Etkisi için zayıf derecede kanıt bulunanlar;</b>  Büyüme hormonu  5-Hidroksitriptamin (serotonin)  S-Adenozil Metionin  Tropisetron</p> <p><b>Etkisi için kanıt bulunmayanlar;</b>  Opiyatlar, kortikosteroidler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, benzodiazepin ve non-benzodiazepin hipnotikler, melatonin, kalsitonin, tiroid hormonu, dehidroepiandrosteron, magnezyum</p> <p><b>Medikal olmayan tedaviler:</b></p> <p><b>Etkisi için güçlü kanıtlar bulunanlar:</b>  Kardiyovasküler egzersiz  Kognitif davranışsal terapi  Hasta eğitimi  Multidisipliner tedaviler</p> <p><b>Etkisi için orta derecede kanıtlar bulunanlar;</b>  Germe egzersizleri, akupunktur, hipnoterapi, biyofeed-back, balneoterapi</p> <p><b>Etkisi için zayıf derecede kanıtlar bulunanlar;</b>  Şiropatik, manuel ve masaj tedavisi, elektroterapi ve ultrason</p> <p><b>Etkisi için kanıt bulunmayanlar;</b>  Hassas nokta enjeksiyonları, fleksibilite egzersizi</p>
---

### **2.3.5.Kronik Gerilim tipi başağrısı ve Fibromiyalji Sendromunun Benzerlikleri:**

Kronik GTBA ve FMS kronik ağrılı sendromlardır. Her iki durumun klinik, terapötik ve patofizyolojik özellikleri benzerdir. Klinik olarak kronik GTBA ve FMS sıklıkla kadınlarda görülür, hormonal değişiklikler ve yaşamsal olayların dahil olduğu çeşitli tetikleyici faktörlerden etkilenirler. Komorbid olarak depresyon, anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıklar ve genetik etkiler eşlik edebilir (45). Her iki durumda da çeşitli nosiseptif stimuluslara karşı artmış duyarlılık bulunmuştur. Artmış periferik ve santral sensitizasyon FMS ve GTBA'nda önemli bir rol oynar. Örneğin, hassas bir kasın üzerine FMS'de veya trapezius kasına kronik GTBA'nda basınç uygulandığında, normal kasa göre lineer ve kantitatif olarak farklı bir stimulusa cevap fonksiyonu elde edilir (45,46).

### **2.4.Nitrik Oksit (NO):**

1980 yılında Furchgatt ve Zawadzki, endotel hücrelerinden asetilkolin uyarısı ile sentezlenen ve damar düz kaslarında gevşemeye yol açan bir maddenin varlığını gösterdiler. Bu maddeye endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) adı verildi. 1987 yılında bir grup araştırmacı vasküler endotel hücrelerden NO adlı gevşemeye yol açan bir madde salındığını, bu maddenin etkilerinin EDRF'den farklı olmadığını bildirdiler. Günümüzde EDRF ve NO aynı madde olarak kabul edilmektedir (47).

Nitrik oksit, 30 kilodalton (kDa) molekül ağırlığında yağda çözünürlüğü yüksek olan ve biyolojik membranları kolaylıkla geçebilen gaz yapısında bir moleküldür. Bir serbest oksijen radikali olan NO oldukça reaktiftir ve hemoglobin ile hızlıca etkileştiğinden dolayı vücut içinde 1-5 sn gibi oldukça kısa bir yarılanma ömrüne sahiptir. Kanda hemoglobinin Hem grubu ile etkileşen NO, hızlıca nitrat ve nitrite metabolize olur. Nitrik oksitin kandaki stabil biyoreaksiyon ürünü nitrattır. Hemoglobin içermeyen doku kültüründe esas stabil ürün nitrittir. Nitrik oksit ayrıca, Hem ve demir içeren diğer moleküller (örneğin DNA) ve proteinlerin tiyol (-SH) grupları ile de reaksiyona girer. Bu değişiklikler organizmada kritik rol oynayan enzim ve iyon kanallarının fonksiyonlarını etkiler (1).



Nitrik oksit, plazma membranını serbestçe geçebilir ve sonra reseptörüyle birleşmeden direkt veya guanilat siklaz aktivasyonu ile siklik guanozin monofosfat (cGMP) oluşumunu hızlandırarak birçok olaya neden olabilir (48,49).

Vasküler endotelden NO'in sentezi kan basıncının düzenlenmesi için hayati öneme sahiptir. Nitrik oksit burada vazodilatasyondan sorumludur. Nitrik oksit, SSS'nde bir nöromediatördür. Hafıza oluşumunun dahil olduğu birçok fonksiyonda rolü vardır. Nonadrenerjik ve nonkolinerjiktir. Periferde nörojenik vazodilatasyonun bir kısmı ve çeşitli gastrointestinal, respiratuar ve genitoüriner sistem fonksiyonları NO aracılı mekanizmalar aracılığı ile oluşur. Nitrik oksit, trombosit agregasyonunun kontrolü ve kardiyak kontraktilitenin düzenlenmesine de katkıda bulunur. Ayrıca NO'in vücut savunması ve immünolojik reaksiyonlarda üretimi artar. Çünkü sitotoksik özelliklere sahiptir ve aktive makrofajlar tarafından oluşturulur. Muhtemelen immünitede nonspesifik bir role sahiptir (1).

Nitrik oksit, L-Arjinin'den dioksijenaz tarafından katalizlenerek, NOS (nitrik oksit sentaz) ile üretilir. Nitrik oksit sentaz, sitokrom p450'ye oldukça benzerdir. Nitrik oksit sentazın, nöronal (nNOS), uyarılabilir (iNOS) ve endotelyal (eNOS) olarak üç izoformu tanımlanmıştır.

Endotelyal NOS, düz kas ve kalp kasında, erkek ve kadın üreme yollarında ve beyinde bulunurken, nNOS, beyinden, spinal kordtan, parasempatik gangliyonlardan, mide epitel hücrelerinden, pankreas, akciğer, uterus, periferik sinirler ve iskelet kaslarından salgınır (50). Uyarılabilir NOS, immün/inflamatuar olaylarda rol alır ve hücre aracılı immün cevapta etkilidir. Nöronal NOS ve eNOS izoenzimleri NO üretimi için Ca<sup>++</sup> kalmodulin kompleksine bağımlı iken iNOS bundan bağımsızdır (51).

Kronik gerilim tipi baş ağrısı mekanizmasında NO'in rolü üzerine yapılan çalışmalar, NO'in bu hastalığın patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (2,3). Nitrik oksit sentaz inhibisyonunun kronik GTBA'lı hastalarda analjezik etkisinin olduğu belirtilmiştir. Bununla beraber bu etkinin mekanizması tam bilinmemektedir (52). Bir NO donörü olan Gliseril trinitratdan elde edilen veriler göstermiştir ki, kronik GTBA'lı hastalardaki NO'in indüklediği gecikmiş

başağrısı, önceden var olan santral sensitizasyondaki birikime bağlıdır (2,3). Ayrıca, bu veriler göstermiştir ki NO birçok primer başağrısı mekanizmasına katkıda bulunmaktadır ve NO ile ilişkili santral sensitizasyon, diğer farklı mekanizmalar olmasına rağmen primer başağrılar için en önemli ağrı mekanizması olabilir (2,3). Nitrik oksit sentaz inhibitörlerinin, hayvan deneylerinde süregen ağrı da, santral sensitizasyonu azalttığı gösterilmiştir (53). Bununla birlikte NOS'ın hangi tipinin kronik GTBA'da antinosiseptif etkiye sahip olduğunun bulunması için selektif NOS inhibitörleriyle birçok çalışmalara ihtiyaç vardır (2,3).

### 2.5.Oksidatif Stres (OS):

İnsanlar gibi aerobik solunum yapan organizmalarda ortamda bulunan oksijenin kullanımının doğal sonucu olarak reaktif oksijen türleri (ROT) oluşmaktadır. Mitokondriyal elektron transportu başta olmak üzere fagositik aktivasyon, ksenobiyotik metabolizması, çeşitli sentez ve degradasyon reaksiyonlarında ROT oluşmakta ve bu durum prooksidan/antioksidan dengenin prooksidanlar lehine kaymasına neden olmaktadır. Gelişen bu oksidatif stres, çeşitli mekanizmalar ile biyomoleküllere hasar vermektedir (54,55).

Reaktif oksijen türleri, serbest radikal, oksidan molekül adları ile de bilinir. Reaktif oksijen türlerinin çekirdeklerinde negatif yüklü elektron sayısı pozitif yüklü proton sayısı ile eşit olmadığından çok reaktif moleküllerdir (Tablo 4) (56).

**Tablo 4.** Reaktif oksijen partikülleri (56)

<b>Radikaller</b>	<b>Radikal Olmayanlar</b>
Superoksid anyon radikali (O <sub>2</sub> <sup>-</sup> )	Hidrojen peroksit (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
Hidroksil radikal (OH <sup>•</sup> )	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Peroksil radikal (ROO <sup>•</sup> )	Hipohalöz asid (HOX)
Alkoksil radikal (RO <sup>•</sup> )	N-halojenli aminler (R-NH-X)
Semikinon radikal (HQ <sup>•</sup> )	Singlet oksijen
Hemoproteine bağlı serbest radikaller	Ozon (O <sub>3</sub> )
Organik radikaller R <sup>•</sup>	Azot dioksit (NO <sub>2</sub> )
Organik peroksit radikali RCOO <sup>•</sup>	Hipokloröz asid (HOCl)
Nitrik oksit (NO <sup>•</sup> )	Peroksinitrit (ONOO <sup>-</sup> )

Serbest radikaller OS mevcudiyetinde, hücre membranında bulunan poliansature yağ asitlerini, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılan bir dizi kimyasal reaksiyon sonucunda karbon gazlarına (etan ve pentan) ve aldehitlere parçalamaktadırlar. Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonun son ürünlerinden birisidir (57). Serbest radikal artışı, MDA düzeyinin de artmasına neden olur. Bundan dolayı MDA organizmadaki OS'in bir belirteci olarak kullanılmaktadır (57).

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar antioksidanlar olarak bilinirler. Antioksidan moleküller endojen veya eksojen kaynaklı olabilirler. Oksidan moleküllerin yaptığı hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma sistemleri ile etkisiz hale getirilirler.

**Tablo 5.** Hücre içi ve dışında etkili başlıca antioksidan moleküller (58)

<p><b>Hücre dışı savunmada;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Albümin,</li> <li>-Bilirubin,</li> <li>-Transferin,</li> <li>-Seruloplazmin,</li> <li>-Ürik asit vs.</li> </ul> <p><b>Hücre içi savunmada;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Süperoksit dismutaz (SOD),</li> <li>-Glutasyon- S-transferaz,</li> <li>-Glutasyon peroksidaz,</li> <li>-Glutasyon redüktaz,</li> <li>-Katalaz ve</li> <li>-Sitokrom oksidaz vs.</li> </ul>
---

Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı yaparlar (Tablo 5). Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (58).

Oksijen radikallerinin kimyasal reaktiviteleri değişmekle birlikte en reaktif olanlarından birisi hemen her molekülle in vivo hızlı bir şekilde reaksiyona

girebilen hidroksi radikalidir (OH<sup>-</sup>). Oksijen ise biyolojik sistemlerde radikallerin major kaynağını oluşturur. Ksantin oksidaz sistemi, süperoksit anyon radikali oluşumunda önemli bir enzimatik kaynaktır. Ksantin oksidaz molibdenyum içeren bir enzim olup özellikle post iskemik reperfüzyon hasarında önemli rol alır (59).

Hücre içinde, membranlarda ve ekstraselüler aralıkta ROT ve antioksidanlar arasında bir denge vardır. Endojen serbest radikal süpürücüler (bunlar antioksidan olarak bilinir), ROT'ların üretimi fazlalaştığında onların da üretimi artar (60,61).

Intraselüler major antioksidan enzimlerden en önemlisi süperoksit dismutazdır (SOD). Bakır-çinko SOD (Cu-Zn SOD) sitoplazmada, manganez SOD (Mn-SOD) ise mitokondriada süperoksit radikalini hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) dönüştürür (59). Diğer önemli bir antioksidan enzim ise glutatyon peroksidazdır (GSH-Px). Bu enzim oluşan  $H_2O_2$  suya dönüştürür. Hidrojen peroksit, Fenton reaksiyonuyla hidroksi radikali oluşumuna neden olur (59). Reaktif nitrojen bileşiklerinin de bu yolda rolleri vardır (59). Peroksinitrit, arjinin metabolizmasıyla oluşur. Bir taraftan nitrite dönüşürken bir taraftan da hidroksi radikalini oluşturur (59). Reaktif oksijen türleri ile ortamda oluşan radikaller yeterli derecede antioksidan enzimlerce karşılanmadıkça, aşırı oluşan bu serbest radikaller, membran lipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerine zarar vererek, lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşmasına neden olurlar. Membranların bütünlüğünü kaybetmesi hücre akışkanlığının bozulmasına, membran potansiyellerinin değişimine ve hücrenin rüptürüne ve organellerinin dağılmasına yol açar (59).

Yapılan çalışmalarda çeşitli hücrelerde ROT seviyesinin NO tarafından düzenlendiği gösterilmiştir. Fibromiyalji sendromunda ağrı modülasyonunda NO'nin olası bir rolünün olabileceği ileri sürülmektedir (62,63). Azalmış SOD aktivitesi ve artmış MDA düzeyleri FMS'li hastalarda altta yatan OS'e işaret etmektedir (64). Bununla beraber OS'le ilişkili olan mekanizmalar (örneğin bozulmuş kas metabolizması ve/veya mikrosirkülasyonu, mitokondriyal yapıların bozulması gibi) FMS patofizyolojisini açıklamakta tek başına yeterli değildir (65).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM:

#### 3.1.Hasta seçimi ve Örnek Alınması:

Çalışmaya katılmak için olur formunu onaylamış olan tanı kriterlerine göre fibromiyalji sendromu veya IHS kriterlerine göre sık epizodik veya kronik GTBA tanısı konmuş hastalar ve herhangi bir ağırlı hastalığı olmayan kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. Fibromiyalji sendromu hastaları Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğinden alınmıştır. Seyrek epizodik gerilim tipi başağrılı hastalar bu çalışmaya davet edilmemiştir. 10 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmemiştir. Çalışma için yerel (Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi) etik kurulun oluru alındı (Tarih:02.07.2007, karar no:07-2007/48).

- Hastalar için araştırmaya dahil edilme kriterleri :

- 1) Tanı kriterlerine uyan fibromiyalji sendromu veya sık epizodik veya kronik gerilim tipi başağrısı tanısı konulmuş olması
- 2) 18 yaşından büyük olması
- 3) Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması
- 4) Dışlama kriterlerinin olmaması

- Dışlama kriterleri:

- 1) İlaç aşırı-kötü kullanım başağrısı öyküsü olması
- 2) Hipertansiyon olması (kişisel tıbbi öykü ve fizik muayene ile dışlanmıştır)
- 3) Böbrek fonksiyon bozukluğu olması (böbrek fonksiyon testleri yapılarak dışlanmıştır)
- 4) Endokrinolojik ve romatolojik hastalıklar olması (kişisel tıbbi öykü ve fizik muayene ile dışlanacaktır. Şüpheli bulunan durumlarda kan biyokimya, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serolojik ve endokrinolojik testler yapılarak dışlanmıştır)
- 5) Aktif infeksiyon bulgularının olması (kişisel tıbbi öykü ve fizik muayene ile dışlanacaktır. Şüpheli bulunan durumlarda tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serolojik ve mikrobiyolojik testler yapılarak dışlanmıştır).

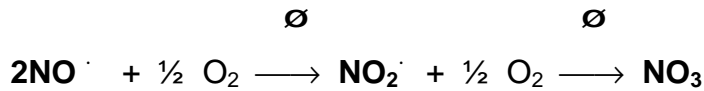
Kontrol grubunda ise sadece dışlama kriterlerinin olmaması gereklidir. Çalışma hastalarının ayrıntılı anamnezleri alınarak, şikayetleri, yaş, özgeçmiş, soygeçmiş, ağrı özellikleri, ilaç kullanım özellikleri, ağrıya eşlik eden bulgular, TA, fizik muayene ve nörolojik muayene özellikleri tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin tıbbi bilgileri ve muayene bulguları önceden hazırlanmış bir forma kaydedilmiştir.

Çalışma için hasta ve kontrol gruplarındaki sağlıklı kişilerden serum total oksidan seviyesi (TOS), total antioksidan seviyesi (TAS) ve nitrik oksit düzeyleri için kan alınarak uygun koşullarda saklanmıştır. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), TOS/TAS şeklinde bölünerek hesaplanmıştır. Nitrik oksit Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda ve TOS, TAS, OSİ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Laboratuvarları'nda çalışılmıştır.

### 3.2. Nitrik Oksit çalışma tekniği:

#### 3.2.1. NO<sub>x</sub> (Total Nitrit+Nitrat ) Ölçümü: Nitrat redüktaz redüksiyonuyla

Nitrik oksit (NO<sup>•</sup>), biyolojik sistemlerde üretildikten sonra, 2–30 sn gibi çok kısa sürelerde nitrit (NO<sub>2</sub><sup>•</sup>) ve ardından nitrat (NO<sub>3</sub>)'a oksitlenir (66,67). Nitrat formu, nitrik oksit türevlerinin en kararlı yapısıdır.



**Nitrik oksit**

**Nitrit**

**Nitrat**

Görüldüğü gibi stabil bir yapıda olmaması nedeniyle, nitrik oksidi direkt ölçmek oldukça zordur. Bu yüzden araştırmamızda, numunede bulunan nitratı → nitrit formuna redükliyerek (nitrat redüktaz ile) nitrit ölçümü yaptık ve böylece ortamda bulunan toplam nitrit + nitrat formunu ölçmüş olduk (66,67). Bu iki formun toplamını ise NO<sub>x</sub> ile gösterdik (66).

#### A)- Kullanılan Reaktifler.

**1-Hepes Buffer, pH=7.4 (1mol/L): H-3375** buffer litresinde 1000 milimol olacak şekilde bidistile suda çözüldü.

**2-Aspergillus Nitrat redüktaz çözeltisi (10Ü/mL): N-72650** orijinal enzimimiz mililitresinde 10 Ü olacak şekilde bidistile su ile dilüe edildi.

**3-NADPH (1mM/L): (N-1630)** Koenzim, litrede 1000 mikromol olacak şekilde bidistile suda çözüldü.

**4-FAD (100mM/L): (F-6625)** Enzim litresinde 100 mikromol olacak şekilde bidistile suda çözüldü.

**5-Laktat dehidrogenaz çözeltisi (LDH; 1500Ü/ml): (L-1378)** Orijinal enzim bidistile su ile mililitresinde 1500 Ü olacak şekilde hazırlandı.

**6-Piruvik asit (100 mM/L): (P-2256)** Enzim, litresinde 100 milimol olacak şekilde bidistile suda hazırlandı.

**7-Sülfanilamide: (S-9251)** 5 g sülfanilamide, 3 M sıcak HCl içerisinde eritilerek son hacim 500 mL'ye tamamlandı.

**8-N-Naphthylethylene amine (NED: N-9125) çözeltisi:** 100 mg NED, bidistile su içinde çözdürülerek son hacim 500 mL'ye tamamlandı.

**9-Griess reaktifi (1/1):** Bir birim süfanilamid çözeltisi alınarak, bir birim NED çözeltisi ile karıştırıldı. Karışım her deneyden önce taze olarak hazırlandı.

**10-Sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi:** Sodyum hidroksit granülleri deiyonize su ile çözülerek 55 mmol/L'lik konsantrasyona getirildi.

**11-Çinko sülfat çözeltisi: (Z-0501)** Çinko sülfat, bidistile su içerisinde çözülerek 75 mmol/L'lik konsantrasyona getirildi.

**12-Standart çözeltiler:** Stok sodyum nitrit ve sodyum nitrat çözeltileri (1mM) kullanılarak; 0, 0.5, 1, 2, 5, 10, 25, 50, 100, 200 µM konsantrasyonlarda standartları hazırlandı. Stok ve standartlar hazırlanırken çözücü olarak 10 mM sodyum borat ( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ = B-9876) kullanıldı.

## **B- Deneyin yapılışı**

**Deproteinizasyon:** Araştırmamızda Nox ( $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ) ölçümünde numune olarak plazma ve idrar kullanıldı. Plazma direkt, idrar ise 10 kez sulandırılarak deproteinizasyona tabi tutuldu. 0.5 ml numune üzerine, 1 mL çinko sülfat ve 1 mL sodyum hidroksit ilave edildi. İyice karıştırıldı ve 5000 g de 15 dk santrifüj edildi. Santrifügasyon sonrası elde edilen süpernatant, redüksiyon işleminde kullanıldı. Sonuçta elde edilen deproteinize plazma 5 kez, idrar ise 50 kez dilue edilmiş oldu.

**Nitrat redüksiyonu:** Deneyimizin ikinci aşamasında numunelerimizde (idrar, plazma) bulunan nitrat moleküllerinin nitrit haline redüksiyonunu

gerçekleştirdik. Bunun için aşağıdaki çalışma şemasına göre standart ve numune tüplerimizi hazırladık (hepsinde 500 mikrolitre). Buradada 5 kez dilusyon var. Böylece  $5 \times 5 = 25$  kez dilusyon gerçekleşti.

#### Çalışma şeması

	Standart tüpü	Numune tüpü
Bidistile su ( $\mu$ l)	290	290
1M Hapes, pH 7.4 ( $\mu$ l)	25	25
Numune ( $\mu$ l)	---	100
Standart ( $\mu$ l)	100	---
0.1 $\mu$ M FAD ( $\mu$ l)	25	25
1mM NADPH ( $\mu$ l)	50	50
10u/ml N.Redüktaz ( $\mu$ l)	10	10

Tüpler yukarıdaki şemaya göre pipetlendikten sonra  $37^{\circ}\text{C}$  de 30 dakika inkübe edildi. Ardından her tüpe 5  $\mu$ l LDH (1500U/ml) ve ardından 50  $\mu$ l piruvik asit (100mM) pipetlenerek 15 dk oda sıcaklığında beklendi; sonuçta ortamda fazla olarak bulunabilecek olan NADPH oksitlenerek temizlenmiş oldu. Bilindiği gibi NADPH griess reaksiyonunu inhibe edici özelliindedir (68).

**Griess reaksiyonu ve spektrofotometrik ölçüm :** Ardından yeni boş tüpler alınarak, yukarıdaki işlemleri tamamlanmış olan standart ve numune tüplerinden 0.5 ml alındı ve üzerine 0.5 ml griess reaktifinden pipetlenerek (iyice karıştırıldıktan sonra) yine oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dk inkübasyona tabi tutuldu. Son olarak oluşan renkli solüsyonlar spektrofotometrede 545 nm. de okunarak numune ve standart absorbans değerleri kaydedildi. Ardından standart grafiği hazırlandı ve numunelerin absorbansları bu standart grafiğiyle karşılaştırılarak konsantrasyonları hesaplandı ve dilusyon faktörleriyle çarpıldı. Sonuçta numunede bulunan  $\text{NO}_x$  (Nitrat + Nitrit) konsantrasyonları bulunmuş oldu. Burada standart olarak hem sodyum nitrat hemde sodyum nitrit kullanılır. Sodyum nitrat ( $\text{NaNO}_3$ ) daha doğru bilgi verecektir çünkü aynen numune gibi



NO<sub>2</sub>'ye dönüştürülür. Sodyum nitrit ise bize yaklaşık bir fikir verir. Yani kullanacağımız standart grafiği bilinen NaNO<sub>3</sub> standartlarının redüksiyona katılarak (numune gibi) nitrite dönüşmesi ile okunan absorbanlar esas alınarak yapılmalıdır. (1 mikromol ile 100 mikromol arasında standart nitrat hazırlanması uygundur. İsterseniz 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100 mikromol konsantrasyonlarda hazırlayabilirsiniz).

### 3.2.2. NO<sub>x</sub> (Total Nitrit+Nitrat) Ölçümü: Kadmiyum Redüksiyonuyla

**Deproteinizasyon:** Birinci metoddaki deproteinizasyon işlemi aynen yapılır.

**Nitrat redüksiyonu:** Burada redüksiyon nitrat redüktaz yerine kadmiyum granülle yapılmaktadır.

1. **Kadmiyum granule (coarse powder):** (Fluka kod: 20890): Yaklaşık 100-150 g kadmiyum redüksiyonun gerçekleşmesi için 200 ml kadar 0.2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içinde saklanacaktır. Redüksiyon için en az 12 saat gerekir. Daha önce çalışmayınız.
2. **Glycine-Na OH buffer (G-7403) buffer (pH: 7.9):** 15 gram glycine bir miktar deiyonize su içinde eritilir. Ardından 2 M NaOH solusyonu ekleyerek (yaklaşık 4 ml eklenince pH 9.7 ye yaklaşıyor). Son hacim 1 L olana kadar deiyonize su eklenir.
3. **Cu SO<sub>4</sub> (C-7631) 5mM:** Bakır sulfat 5 mM olacak şekilde Glisin-NaOH ile seyreltilir.

**Deneyin yapılışı:** deproteinizasyon yapıldıktan sonra (5 kez dilusyon oldu);

- Kadmiyum granüllerin aktivasyonu gerçekleştirilir: Bunun için her ölçülecek numune için 1.5-2 gram hesabıyla (diyelimki 20 numune çalışacağız : 40 g kadmiyum bunlar için ve 7 tanede standart NO<sub>3</sub> için 14 g olmak üzere 55 g ama 5 g da hata payı olarak 60 g kadmiyum asitle önceden bekletilir (en az 12 saat fazla beklemesinin sakıncası yoktur).
- İşte bu kadmiyumun asiti boşaltılır, (bir şişe içerisindeydi) ve küçük granül halindeki kadmiyum parçacıkları 3 kez deiyonize veya kaliteli bidistile su ile yıkanır.

- Ardından her 2 g kadmiyuma 5 ml 5 mM Bakır sulfat eklenir. Yani 55 g kadmiyum bulunan şişeye 275 ml bakır sulfat koymalıyız. (istenirse 10 kat konsantre bakır sulfat 27.5 ml eklenir).
- Ardından bu kadmiyum ve glisin-NaOH içeren şişe silindirik olarak kendi etrafında döndürülerek bakırların kadmiyuma bağlanması sağlanır. Bakırlar tamamen bağlandığında mavi olan karışım rengi musluk suyu rengine gelir ve kadmiyumlar biraz siyahlaşır. Bu andan itibaren kadmiyumlar aktive edilmiştir ve 30 dk içinde numunelere uygulanmalıdır. Yalnız kadmiyumlar numuneye uygulanmadan önce aynen su ile yıkamada olduğu gibi 2 kez su yerine Glisin-NaOH ile yıkanır (Buradaki amaç ortamda bulunabilecek bağlanmamış Cu vb maddelerden arındırmaktır).
- Ardından 28 (27 tanesi standart ve numune + ve bir tanesi de kullanılan su için numune gibi çalışılır) tane tüp alınır (istenirse çift çalışılabilir). Her tüpe 1.5-2 gram bir kaşık ve huni yardımıyla aktif kadmiyum konur ve hemen bir kağıt havlu ile (gazlı bez kullanmayınız bulaşık nitrit var ) tüp kenarından kadmiyum akıtılarak kurutulur ve hemen üzerine 1500 mikrolitre GI-NaOH konur. Bu işlem tüm numune ve standartlara uygulanır. Ardından tüm tüplere 500 mikrolitre numune, standart ve bir adet su da numune gibi ilgili tüpe ilave edilir. Böylece 4 kez daha dilüsyon yapılır. Deproteinizasyondaki 5 dilüsyon ve buradaki 4 dilüsyon toplam 20 kez dilüsyon olur (Standartlar için deproteinizasyon yapılmadığı için onların 4 kez dilüe olduğuna dikkat ediniz).
- Sonra bu tüpler 90 dakika karanlıkta kibarca çevirilir. Çalkalanmamalıdır. Tüplerin kendi eksenleri etrafında döndürülmesi yeterlidir. 90 dakika sonra ortamdaki  $\text{NO}_3$ 'ler  $\text{NO}_2$  ye (nitrit) dönüşmüş olur ve tüm tüpler karanlıktan çıkartılarak Griess reaktifi ile renklendirilmeye hazırdır.

**Griess reaksiyonu ve spektrofotometrik ölçüm:** Yukardaki enzimatik ölçümdeki ile aynı şekilde yapılır. Standart grafikten faydalanılarak numune ve suyun total nitrit konsantrasyonları hesaplanır (Eğer suyunuzda nitrit çıkar ise bunu numunelerden düşmeyi unutmayınız).

Bizim saf suyumuzda 20 dilusyondan sonra 0.004 -6 gibi nitrit bulaşıklığı görülebiliyor. Bu da 20 dilusyon göz önüne alındığında yaklaşık 2.3 mikromole karşılık geliyor. Bu arada serum çalışmalarında kadmiyum redüksiyonu kullanılırsa okumalar normal vakalar için 0.010- 0.070 arasında olabilir. Çok farklı okumaları normal hasta plazmasında karşılaşmamalısınız.

Dokularda çalışma yapılacaksa izotonik fosfat buffer veya izotonik NaCL kullanılarak (pH: 7.4) homojenizasyon yapılır ve homojenizasyondan sonra 400 g de 30 dakika santrifüj edilerek süpernatant bir plazma gibi kabul edilerek yukardaki işlemler aynen tekrarlanarak işlem devam eder (homojenizasyon yapılırkenki dilüsyon göz önünde bulundurulmalıdır).

### **3.2.3.Nitrik Oksit Kadmiyum Metodu**

#### **Çözeltiler:**

- 1- Kadmiyum granül (Merck A371701 248): Granüller (her numune için yaklaşık 2 gr hesabıyla) 0.1-0.2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içerisinde saklanacaktır. Kadmiyum granülleri, kullanılmadığı zamanlarda bu çözelti içinde kalacaktır. Kullanılmadan önce kadmiyumların tamamen redüksiyonu için en az 12 saat H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi içerisinde beklemiş olması gerekir ( 1 yıl kullanılabilir).
- 2- Glisin-NaOH çözeltisi (G7403): 15 gr glisin 1 lt deiyonize su içerisinde çözülür. Daha sonra 2 M NaOH ile çözeltinin pH'ı 9.7'ye gelene kadar küçük miktarlarda ilave edilir. Konulan NaOH'in miktar olarak önemi yoktur. 1 lt için 2M NaOH yaklaşık 4 ml'nin biraz üzerinde kullanılırsa, pH'ı 9.7' ye getirir.
- 3- Sülfanilamid (Sigma, S-9251) çözeltisi: 3 M, 500 ml HCL çözeltisi içerisinde 5 gr sülfanilamid çözünür (1 yıl +4 °C'de stabldir).
- 4- N-Naphthyl etilen daimine (Sigma, N-9125) çözeltisi: 500ml deiyonize su içerisinde 100 mg N- naphthyl etilen diamine çözünür (+4 °C'de 2 ay stabldir).
- 5- NaOH çözeltisi: 100 ml 550 milimolar NaOH çözeltisi hazırlanır (deiyonize suyla). Bu çözelti stoktur, kullanım sırasında 10 kez seyreltilir (55 milimolar).
- 6- ZnSO<sub>4</sub> çözeltisi: 100 ml 750 milimolar ZnSO<sub>4</sub> çözeltisi hazırlanır (deiyonize suyla). Bu çözelti stoktur, kullanım sırasında 10 kez seyreltilir (75 milimolar).
- 7- CuSO<sub>4</sub> çözeltisi: 100 milimolar CuSO<sub>4</sub> hazırlanır. Bunun için 2.5 gr CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O tartılır, üzerine 100 ml glisin-NaOH çözeltisi ilave edilerek çözünür.

**8- Standartlar:** 1 ile 100 mikromol/L arasındaki konsantrasyonlarda tercihen kör, 1,2,5,10,20,50,100 mikromol/L  $\text{NaNO}_2$  ve yine aynı konsantrasyonlarda  $\text{NaNO}_3$  standartları hazırlanır. Bu standartlardan  $\text{NaNO}_2$  (sodyum nitrit) çözeltileri kadmiyumsuz ortamda direkt griesse reaktifiyle renklendirerek absorbans-konsantrasyon grafiği hazırlanır. Aynı şekilde  $\text{NaNO}_3$  çözeltileri ise önce kadmiyumla redüklenir ve sonra griesse reaktifiyle renklendirilerek absorbance-konsantrasyon grafiği hazırlanır.

**9- Griesse reaktifi:** Eşit hacimlerde 3 ve 4 nolu çözeltiler karıştırılır. Hacim numune sayısına göre hesaplanır.

**Metod:**

**A- Deproteinizasyon:** Numunelerin (serum, BOS, doku homojenatları, standartlar ve 10 kez dilue edilmiş idrar) 300 mikrolitresine, 600 mikrolitre 55 milimolar  $\text{NaOH}$  çözeltisi eklenir ve mikserle iyice karıştırılır (en az 30 saniye). Daha sonra bunun üzerine 600 mikrolitre 75 milimolar  $\text{ZnSO}_4$  çözeltisi ilave edilir ve tekrar mikserle karıştırılır (en az 30 saniye). Ardından beyaz bulanık haldeki tüm numuneler soğutmalı santrifüj cihazına konarak 5000g'de  $10^\circ\text{C}$ 'de 5 dakika santrifüj edilir. Sonra tüplerin üst kısmındaki saf su berraklığındaki süpernatant kısmından alınarak bundan sonraki kademelerde kullanılacaktır (Not: Bu aşamada 5 kez dilusyon yapılmıştır).

**B- Kadmiyum aktivasyonu:** Küçük bir cam kavanozda bulunan ve en az 12 saat  $\text{H}_2\text{SO}_4$  içinde bekletilmiş kadmiyum granülleri (çalışma için yeterli miktarda) üzerindeki  $\text{H}_2\text{SO}_4$  boşaltılır. Daha sonra aynı kap içerisinde 3 kez yeterli miktarda saf su ile yıkanır ve saf su boşaltılır. Ardından her 100 gr kadmiyum için 15 ml  $\text{CuSO}_4$  çözeltisi kadmiyum üzerine ilave edilerek kavanozun kapağı kapatılır. Sonra kavanozu çalkalamadan hafifçe ve sürekli döndürerek mavi renkli solusyonun berrak su rengine dönmesi sağlanır ve bu berrak su dökülerek, kavanozdaki kadmiyum (bu aşamada kadmiyumlar koyulaşmıştır) 3 kez yeterli miktarda glisin- $\text{NaOH}$  çözeltisi ile yıkanır. En son yıkamadan sonra kavanozdaki glisin- $\text{NaOH}$  tamamen boşaltılmaz, kadmiyumun havayla temasını kesmek için yüzeyde bir miktar glisin- $\text{NaOH}$  bırakılır. Böylece kadmiyum aktivasyonu

sağlanmış olur. Bu andan itibaren kadmiyumların redüksiyon kapasitesinin azalmaması için en geç 1 saat içinde kullanılması gerekir.

**C- Deneý:** Gerekli sayıda önceden saf sudan geçirilmiş temiz tüpler spora dizilir. (Standartlar, numuneler ve kör için uygun sayıda) Her bir tüpe yaklaşık 2gr kadar aktive edilmiş kadmiyum, huniyle, piset içine konulan glisin-NaOH'den bir miktar sıkılarak konur. Böylece hem kadmiyumların tüpe kolayca girmesi sağlanır hem de kadmiyumların havayla teması engellenir. Ardından tüm tüpler üzerindeki glisin-NaOH çözeltisi dışarıya dikkatlice dökülür. Bu sırada kadmiyumların dışarı dökülmemesine dikkat edilir. Daha sonra tüm tüplerdeki kalan Glisin-NaOH ıslaklığı, tüpün kenarından kaliteli bir kağıt peçete (tercihen kağıt havlu) uygulaması ile tüpler yere paralel hale getirilerek ve kadmiyum kenarından peçeteye değdirilerek emdirilir. Hemen bu tüpe, kadmiyumlar havayla temas etmeden 1000 mikrolitre glisin-NaOH ilave edildikten sonra diğer tüpe aynı işlem uygulanır ve bu şekilde tüm tüpler bitirilir. Daha sonra bu tüplere aşağıdaki ilaveler yapılır.

	Standart tüpleri	Test tüpleri	Kör tüpü
Numune	-	500 mikrolitre	-
dH <sub>2</sub> O	500 mikrolitre	500 mikrolitre	1000 mikrolitre
Standartlar	500 mikrolitre	-	-

(Bu işlemler sırasında 4 kez daha dilusyon yapılmıştır)

Tüm tüpler pipetlendikten sonra kapaklar kapatılarak elle veya bir cihazla 1.5 saat boyunca sürekli döndürülür. Bu sırada tüpler çalkalanmamalıdır. Ardından tüm tüpler 3000 g'de 3 dakika santrifüj edilir. Daha sonra tüplerin üst kısmındaki süpernatanttan 1000 mikrolitre alınır ve başka temiz saf sudan geçirilmiş yeni tüplere konulur. Tüm tüplere süpernatantın üzerine 1000 mikrolitre gresse reaktifi konularak tüpler karanlık bir odada ışık görmeyecek şekilde renklendirmeye 30 dakika bırakılır. Son olarak renklenen örnekler (kör, standart ve numuneler) 545 nanometre dalga boyunda (542'de olabilir)

okutulurak absorbanlar kaydedilir. Standart grafiği hazırlanır. Bu grafikten faydalanılarak numune konsantrasyonları tayin edilir.

NOT: Tüm numuneler deproteinizasyonda 5 kez, nitrite redüksiyon sırasında (kadmiyum safhası) 4 kez olmak üzere toplam 20 kez seyreltilmiştir. Bunu da göz önünde bulundurmak gerekir. Eğer standartlar deproteinizasyondan başlayarak tüm işlemlere numune gibi dahil edildiyse bir katsayıya gerek yoktur. Deproteinize edilmediyse sadece kadmiyum aşamasında girdiyse 4 katsayısı, direkt nitrit (NaNO<sub>2</sub>) standartı sözkonusuysa 20 katsayısı göz önünde bulundurulacaktır. Bu son standartta ölçtüğümüz nitritin kendisi zaten varolduğu için deproteinizasyon ve kadmiyum işlemlerine gerek yoktur. Konsantrasyonlar mikromol/L cinsindedir.

### **3.3.Oksidatif Durumun Ölçümü**

#### **3.3.1.Total Antioksidan Seviyesi (TAS)'nin Ölçümü**

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur (5).

#### **Reaktifler**

**Reaktif-1:** 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o- Dianisidine ve 45 AM Fe(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O çözümlere hazırlanır.

**Reaktif-2:** 7.5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

#### **İlke**

Fe<sup>2+</sup>-o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (69).

#### **3.3.2.Total Oksidan Seviyesi (TOS)'nin Ölçümü**

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (70).

## Reaktifler

**Reaktif 1:** 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisinde 25 mM H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total hacimde 250 µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

**Reaktif 2:** Ana çözelti içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

## İlke

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine bileşkesini ferik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir bileşke oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (70).

### 3.3.3.Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)'nin Hesaplanması

Total Oksidan Seviyesi (TOS)/Total Antioksidan Seviyesi (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı.

### 3.4.İstatistiksel Analiz:

Veriler SPSS 13.0 ve Medcalc 9.6 programları ile değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrollerin sosyodemografik ve klinik özellikleri basit dağılım olarak verilmiştir. Hasta ve kontroller arasındaki sosyodemografik ve klinik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanılmıştır. İkili değişkenler ile NO ve Oksidan/antioksidan status seviyeleri arası, GTBA alt tipleri arası ilişki t testi ve Mann-Whitney testi ile değerlendirilmiştir. Parametrik dağılan NO ve TAS için t testi, parametrik dağılmayan TAS ve OSİ için Mann-Whitney testi kullanıldı. Gerilim tipi baş ağrısı ile FMS, GTBA ile kontrol grubu ve FMS ile kontrol grubu verilerinin karşılaştırılmasında parametrik dağılanlarda t testi ve parametrik dağılmayanlarda Mann-Whitney testi kullanılmıştır. Gerilim tipi baş ağrısı süresi ve FMS'daki ağrı şiddeti ile NO ve Oksidan/ antioksidan status seviyeleri arası ilişkinin incelemesinde parametrik olanlarda Pearson ve parametrik olmayanlarda Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Bulgular bölümünde sütun, pasta ve boxplot türünde grafikler kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

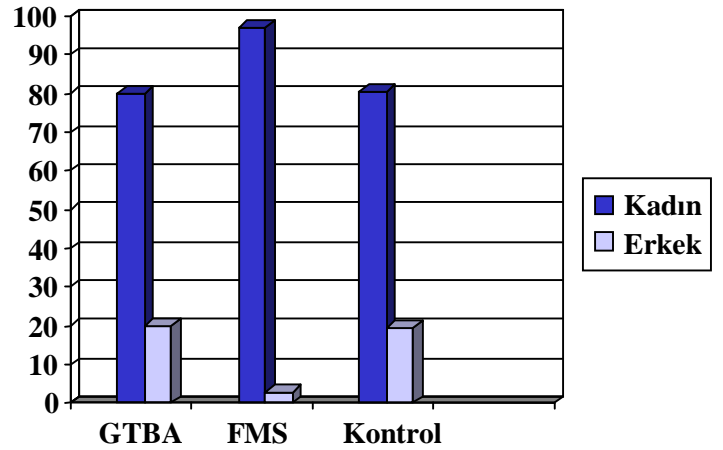
### 4.1.Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya; GTBA tanısı alan 35 hasta, FMS tanısı alan 33 hasta ile, kontrol grubunu oluşturan 31 sağlıklı birey olmak üzere toplam 99 kişi alındı.

Gerilim tipi başağrısı hastalarının; 28'i kadın (%80), 7'si erkek (%20), FMS hastalarının; 32'si kadın (%97), 1'i erkek (%3) olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise 25'i kadın (%80.6), 6'sı erkek (%19.4) olarak belirlendi. Hasta grupları ve kontrol grubunda anlamlı bir cinsiyet farkı saptanmadı ( $p=0.879$ ,  $\chi^2=0.023$ ) (Tablo 6, Şekil 2).

**Tablo 6.** Cinsiyet dağılımı

	Cinsiyet		Toplam
	Kadın	Erkek	
GTBA	28	7	35
FMS	32	1	33
Kontrol	25	6	31
Toplam	85	14	99



**Şekil 2.** Cinsiyet dağılımı

Gerilim tipi başağrısı grubunun yaş ortalaması  $36.66 \pm 2.12$  (18-59) yıl, FMS grubunun yaş ortalaması  $38.85 \pm 1.76$  (20-59) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $27.74 \pm 1.04$  (19-43) yıl idi.

Gerilim tipi başağrısı, FMS ve kontrol grubunun eğitim durumu incelendiğinde; GTBA grubunda 4'ünün okur-yazarlığı yok (%11.4), 3'ü okur-yazar (%8.6), 13'ü ilköğretim mezunu (%37.1), 2'si ortaokul mezunu (%5.7), 4'ü lise mezunu (%18.2), 9'u yüksekokul mezunu (%25.7) idi. Fibromiyalji sendromu grubunda; 6'sının okur-yazarlığı yok (%11.4), 2'si okur-yazar (%6.1),



16'sı ilköğretim mezunu (%48.5), 2'si ortaokul mezunu (%6.1), 5'i lise mezunu (%15.2), 2'si yüksekokul mezunu (%6.1) idi. Kontrol grubunda ise; 2'si ilköğretim mezunu (%6.5), 1'i ortaokul mezunu (%3.2), 15'i lise mezunu (%48.4), 13'ü yüksekokul mezunu (%41.9) olarak belirlendi (Tablo 7).

**Tablo 7.** Gruplar arası eğitim durumu karşılaştırılması

	GTBA grubu	FMS grubu	Kontrol grubu
Yok N (%)	4 (%11.4)	6 (%18.2)	- (%0.0)
Okuryazar N (%)	3 (%8.6)	2 (%6.1)	- (%0.0)
İlkokul N (%)	13 (%37.1)	16 (%48.5)	2 (%6.5)
Ortaokul N (%)	2 (%5.7)	2 (%6.1)	1 (%3.2)
Lise N (%)	4 (%11.4)	5 (%15.2)	15 (%48.4)
Yüksekokul N (%)	9 (%25.7)	2 (%6.1)	13 (%41.9)
Toplam N (%)	35 (%100.0)	33 (%100.0)	31 (%100.0)

Her üç gruptaki hastaların özgeçmişinde herhangi bir sistemik hastalık mevcut değildi.

#### 4.2. Gerilim Tipi Başağrısı (GTBA) Grubunun Özellikleri

35 GTBA hastasının 26'sı epizodik, 9'u kronik tipte başağrısına sahipti (Şekil 3).



**Şekil 3.** Gerilim Başağrısının Tipi

Kronik ve epizodik GTBA arasında serum NO, TAS, TOS ve OSİ değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

Gerilim tipi başağrısı grubunda 21 hastada (%60) başağrısından dolayı iş güç kaybı yok, 3 hastada ayda birkaç gün iş güç kaybı var (%8.6), 11 hastada ayda birkaç günden daha seyrek olarak (%31.4) iş güç kaybı vardı (Tablo 8).

**Tablo 8.** GTBA grubunda başağrısından dolayı iş güç kaybı oranları

	N	%
Yok	21	60.0
evet, ayda birkaç gün	3	8.6
evet, daha seyrek olarak	11	31.4
Toplam	35	100.0

Gerilim tipi başağrısı grubunda analjezik kullanım oranları; 1 hastada analjezik kullanımı yok (%2.9), 3 hastada her gün bir tane analjezik kullanım öyküsü mevcut (%8.6), 13 hastada birkaç günde bir tane (%37.1), 5 hastada haftada bir tane (%14.3), 5 hastada birkaç haftada bir tane (%14.3), 8 hastada nadiren (%22.9) analjezik kullanım öyküsü mevcuttu (Tablo 9).

**Tablo 9.** GTBA grubunda analjezik kullanım öyküsü oranları

	N	%
Hayır	1	2.9
evet, hergün bir tane	3	8.6
evet, birkaç günde bir tane	13	37.1
evet, haftada bir tane	5	14.3
evet, birkaç haftada bir tane	5	14.3
evet, nadiren	8	22.9
Toplam	35	100.0

Gerilim tipi başağrısı grubunda 33 hastada tedaviden beklenti ağrının tamamen geçmesi (%94.3) iken, 1 hastada sıklığının azalması (%2.9) ve 1 hastada da şiddetinin azalması (%2.9) idi (Tablo 10).

**Tablo 10.** GTBA grubunda tedavi beklentisi

	N	%
Ağrının tamamen geçirilmesi	33	94.3
Sıklığının azalması	1	2.9
Şiddetinin azalması	1	2.9
Toplam	35	100.0

Gerilim tipi başağrısı grubunda ağrının şiddeti; 1 hastada genellikle çok şiddetli (%2.9), 13 hastada genellikle şiddetli (%37.1), 20 hastada genellikle dayanılabilir (%57.1), 1 hastada genellikle hafif şiddette olarak tariflendi (Tablo 11).

**Tablo 11.** GTBA grubunda ağrının şiddeti

	N	%
genellikle çok şiddetli	1	2.9
genellikle şiddetli	13	37.1
genellikle dayanılabilir	20	57.1
genellikle hafif	1	2.9
Toplam	35	100.0

Gerilim tipi başağrısı grubunda başağrısı atak süresini 3 hasta 1-2 saat, 4 hasta 2-4 saat, 17 hasta 4-24 saat, 8 hasta 1-3 gün, 3 hasta 3-7 gün olarak belirtti (Tablo 12).

**Tablo 12.** GTBA grubunda ağrının süresi

	N	%
1-2 saat	3	8.6
2-4 saat	4	11.4
4-24 saat	17	48.6
1-3 gün	8	22.9
3-7 gün	3	8.6
Toplam	35	100.0

Gerilim tipi başağrısı atak süresi ile NO düzeyi arasında ters yönde zayıf bir ilişki vardır ( $r=-0.25$ ), başağrısı süresi uzadıkça NO düzeyi azalmaktadır, bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ) (Tablo 13).

Gerilim tipi başağrısı atak süresi ile TOS düzeyi arasında doğrusal yönde çok zayıf derecede bir ilişki vardır ( $r=0.23$ ), başağrısı süresi uzadıkça TOS düzeyi de artmaktadır, bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ) (Tablo13).

Gerilim tipi başağrısı atak süresi ile TAS düzeyi arasında ters yönde çok zayıf derecede bir ilişki vardır ( $r=-0.06$ ), başağrısı süresi uzadıkça TAS düzeyi azalmaktadır, bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ) (Tablo 13).

Gerilim tipi başağrısı atak süresi ile OSİ düzeyi arasında doğrusal yönde çok zayıf derecede bir ilişki vardır ( $r=0.21$ ), başağrısı süresi uzadıkça OSİ düzeyi de artmaktadır, bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** GTBA atak süresi ile NO, TOS, TAS, OSİ arasındaki ilişki

	NO	TOS	TAS	OSİ
r değeri	-0.25	0.23	-0.06	0.21
p değeri	0.15	0.17	0.75	0.21

r: Korelasyon katsayısı

Gerilim tipi başağrısı grubunda 24 hasta başağrısının haftada birkaç defa, 8 hasta ortalama haftada bir defa, 3 hasta ayda bir-iki defa olduğunu ifade etmiştir (Tablo 14).

**Tablo 14.** GTBA grubunda ağrı sıklığı

	N	%
haftada 2-3	24	68.6
haftada 1	8	22.9
ayda 1-2	3	8.6
Toplam	35	100.0

Gerilim tipi başağrısı grubunda hastalık, 5 hastada 6 aydır, 2 hastada 9-12 aydır, 7 hastada 1-3 yıldır, 7 hastada 3-5 yıldır, 9 hastada 5-10 yıldır, 1 hastada 20-30 yıldır mevcuttur (Tablo 15).

**Tablo 15.** GTBA'nın ne kadar zamandır olduğu

	N	%
6 ay	5	14.3
9-12 ay	2	5.7
1-3 yıl	7	20.0
3-5 yıl	7	20.0
5-10 yıl	9	25.7
10-20 yıl	4	11.4
20-30 yıl	1	2.9
Toplam	35	100.0

Gerilim tipi başağrısı grubunda aynı atak esnasında olmamak kaydıyla 24 hastada (%68.5) fonofobi, 17 hastada şiddetli olmayan bulantı (%48.6), 6 hastada fotofobi (%17.2), hastada vardı. Ağrı esnasında kusma hiçbir hastada yoktu. Hiçbir hastanın nörolojik muayenesinde anormallik yoktu.

Gerilim tipi başağrısı grubunda 2 kişinin anksiyete, 3 kişinin panik atak, 1 kişinin de anemi öyküsü mevcuttur. Kontrol grubunda özgeçmişte özellik yoktu.

### 4.3. Fibromiyalji Sendromu (FMS) Grubunun Özellikleri

Fibromiyalji sendromu grubunda hastaların nörolojik muayenesinde bir anormallik yoktu. Boyları 145 cm ile 170 cm, kiloları 45 ile 100 kg, vücut kitle indeksleri (VKİ)'leri 18 ile 39 arasında değişmekteydi (Tablo 16,17,18).

**Tablo 16.** FMS grubunda boy çizelgesi

cm olarak boy	N	%
145-150	2	6.1
151-155	8	24.3
156-160	11	33
161-165	8	24.4
166-170	4	12.2
Toplam	33	100.0

**Tablo 17.** FMS grubunda kilo çizelgesi

Kg	N	%
45-49	4	12.1
50-59	6	18.2
60-60	8	24.2
70-79	9	27.3
80-89	2	6.1
90-100	4	12.1
Toplam	33	100.0

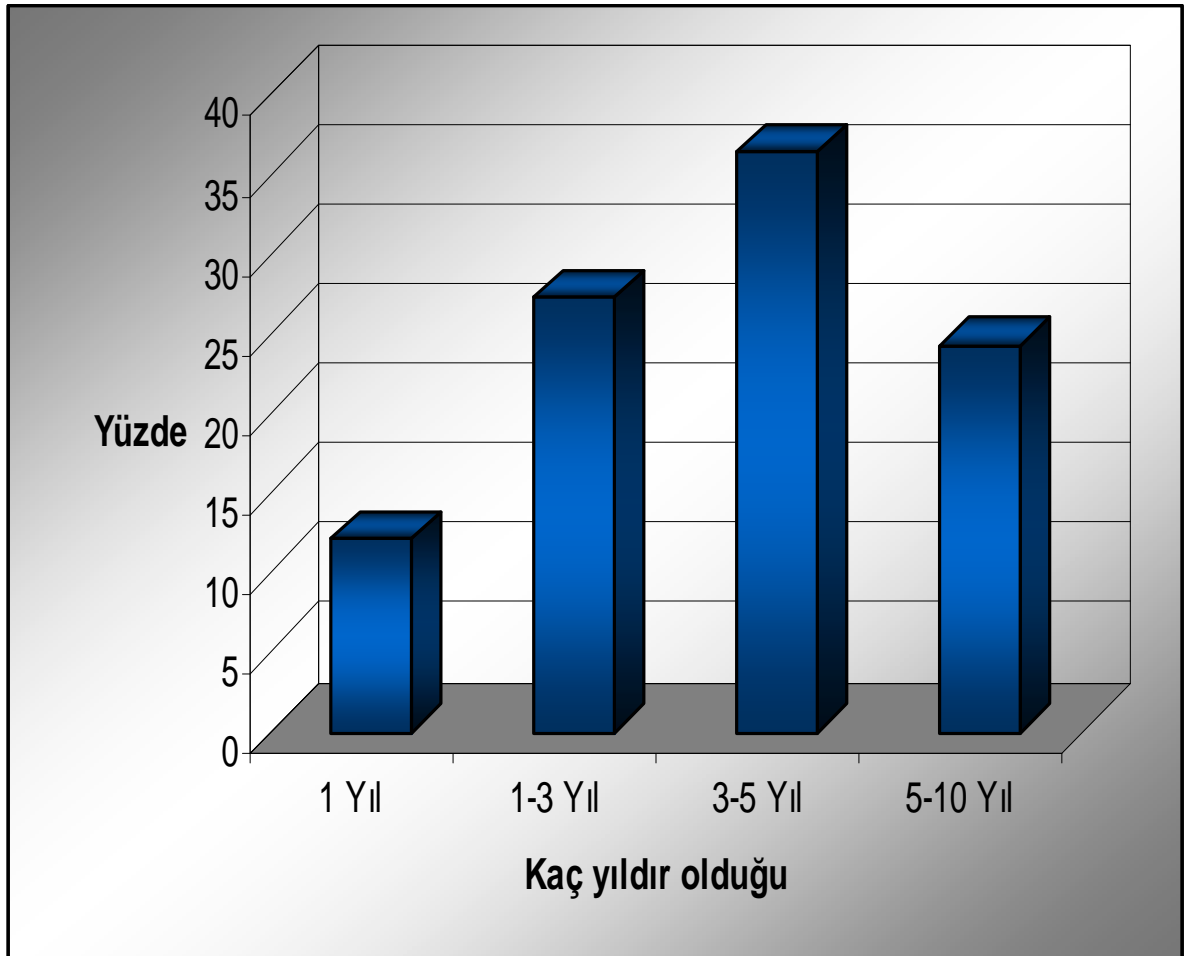
**Tablo 18.** FMS grubunun Vücut Kitle İndeksleri

VKİ	N	%
18-21	6	18.2
22-25	10	30.3
26-30	9	27.3
31-35	7	21.2
35-40	1	3
Toplam	33	100.0

Fibromiyalji sendromu grubunda hastalık süresi, 4 hastada 1 yıl (%12.1), 9 hastada 1-3 yıl (%27.3), 12 hastada 3-5 yıl (%36.4), 8 hastada 5-10 yıl (%24.2) idi (Tablo 19, Şekil 4).

**Tablo 19.** FMS grubunda FMS süresi

	N	%
1 yıl	4	12.1
1-3 yıl	9	27.3
3-5 yıl	12	36.4
5-10 yıl	8	24.2
Toplam	33	100.0



**Şekil 4.** FMS grubunda FMS süresi

Fibromiyalji sendromu grubunda ağrı şiddetleri; 1 hastada az (%3.0), 9 hastada orta (%27.3), 17 hastada çok (%51.5) ve 6 hastada şiddetli (%18.2) olarak değerlendirildi (Tablo 20).

**Tablo 20.** FMS grubunda ağrı şiddeti

	N	%
az	1	3.0
orta	9	27.3
çok	17	51.5
şiddetli	6	18.2
Toplam	33	100.0

Fibromiyalji sendromu hastalarında ağrı şiddeti ile serum ortalama NO seviyesi arasında pozitif yönde çok zayıf bir ilişki vardır ( $r=0.10$ ), bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ) (Tablo 21).

Fibromiyalji sendromu hastalarında ağrı şiddeti ile serum ortalama TAS seviyesi arasında negatif yönde bir ilişki vardır ( $r=-0.35$ ), bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ) (Tablo 21).

Fibromiyalji sendromu hastalarında ağrı şiddeti ile serum ortalama TOS seviyesi arasında pozitif yönde bir ilişki vardır ( $r=0.39$ ), bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ) (Tablo 21).

Fibromiyalji sendromu hastalarında ağrı şiddeti ile serum ortalama OSİ seviyesi arasında pozitif yönde bir ilişki vardır ( $r=0.36$ ), bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ) (Tablo 21).

**Tablo 21.** FMS'de ağrı şiddeti ile NO, TOS, TAS, OSİ arasındaki ilişki

	NO	TOS	TAS	OSİ
r değeri	0.10	0.39	-0.35	0.36
p değeri	0.57	0.03	0.04	0.04

Fibromiyalji sendromu grubunda beraberinde 29 hastada başağrısı (%87.9), 26 hastada parestezi (%78.8), tüm hastalarda yorgunluk (%100), 23



hastada uyku bozukluğu (%18.2), 16 hastada ishal veya kabızlık (%48.5), 25 hastada sabah tutukluğu (%75.8), 9 hastada reyno fenomeni (%27.3), 12 hastada depresyon (%26.4), 29 hastada anksiyete bozukluğu (%87.9), 20 hastada ağız kuruluğu (%60.6), 8 hastada disparoni (%24.2) mevcuttu. FMS'nda başağrısı, parestezi, yorgunluk, uyku bozukluğu, sabah tutukluğu, ishal-kabızlık, reyno fenomeni, depresyon, anksiyete, ağız kuruluğu, disparoni ile NO, TOS, TAS ve OSİ değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 22).

**Tablo 22.** FMS'na eşlik eden bozukluklar

FMS'na eşlik eden bozukluklar	N	%
Başağrısı	29	87.9
Parestezi	26	78.8
Yorgunluk	33	100.0
Uyku bozukluğu	23	69.6
İshal/kabızlık	16	48.5
Sabah tutukluğu	25	75.8
Reyno fenomeni	9	27.3
Depresyon	12	36.4
Anksiyete	29	87.9
Ağız kuruluğu	20	60.6
Disparoni	8	24.2

Fibromiyalji sendromu hastalarında 7 hastada 11 tane tetik nokta (%21.2), 9 hastada 12 tane tetik nokta (%27.3), 5 hastada 13 tane tetik nokta (%15.2), 8 hastada 14 tane tetik nokta (%24.2), 1 hastada 15 tane tetik nokta (%3), 3 hastada 16 tane tetik nokta (%9.1) tesbit edildi (Tablo 23).

**Tablo 23.** FMS grubunda tetik nokta sayısı

Tetik nokta sayısı	N	%
11	7	21.2
12	9	27.3
13	5	15.2
14	8	24.2
15	1	3.0
16	3	9.1
Toplam	33	100.0

#### 4.4.Serum Nitrik Oksit (NO) Değerleri

Serum ortalama NO değerleri, kontrol grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ( $p<0.01$ ) (Tablo24,25). Gerilim tipi başağrısı grubunda  $23.3\pm 12.9$  mikromol/lit, FMS grubunda  $23.2\pm 7.9$  mikromol/lit, kontrol grubunda  $41.5\pm 12.7$  mikromol/lit bulunmuştur. Gerilim tipi başağrısı ve FMS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 26, Şekil 5).

**Tablo 24.**GTBA ve kontrol gruplarının ölçülen ve hesaplanan NO değerleri

	GTBA (ortalama $\pm$ ss)	Kontrol (ortalama $\pm$ ss)	p değeri
N	35	31	0.001
NO (mikromol/lit)	$23.3\pm 12.9$	$41.5\pm 12.7$	

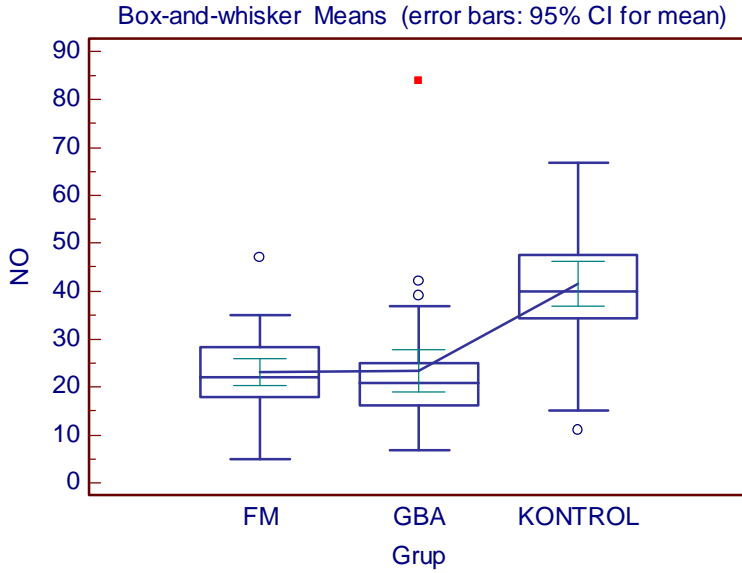
ss: standart sapma

**Tablo 25.** FMS ve kontrol gruplarının ölçülen ve hesaplanan NO değerleri

	FMS(ortalama $\pm$ ss)	Kontrol (ortalama $\pm$ ss)	p değeri
N	33	31	0.001
NO (mikromol/lit)	$23.2 \pm 7.9$	$41.5\pm 12.7$	

**Tablo 26.** GTBA ve FMS gruplarının ölçülen ve hesaplanan NO değerleri

	GTBA(ortalama±ss)	FMS (ortalama±ss)	p değeri
N	35	33	0.94
NO(mikromol/lt)	23.3±12.9	23.2±7.9	

**Şekil 5.** FMS, GTBA ve Kontrol gruplarında NO düzeyleri

#### 4.5.Serum Total Antioksidan/Oksidan Seviyesi (TAS/TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Değerleri

Serum ortalama TAS değerleri, kontrol grubunda GTBA ve FMS gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ( $p < 0.01$ ) (Tablo 27). Serum ortalama TAS değeri kontrol grubunda  $1.3 \pm 0.2$   $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ , GTBA grubunda  $0.97 \pm 0.2$   $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ , FMS grubunda  $0.98 \pm 0.4$   $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$  olarak bulunmuştur (Tablo 28). Gerilim tipi başağrısı ve FMS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 29, Şekil 6).

**Tablo 27.** GTBA ve kontrol gruplarının ölçülen ve hesaplanan TAS değerleri

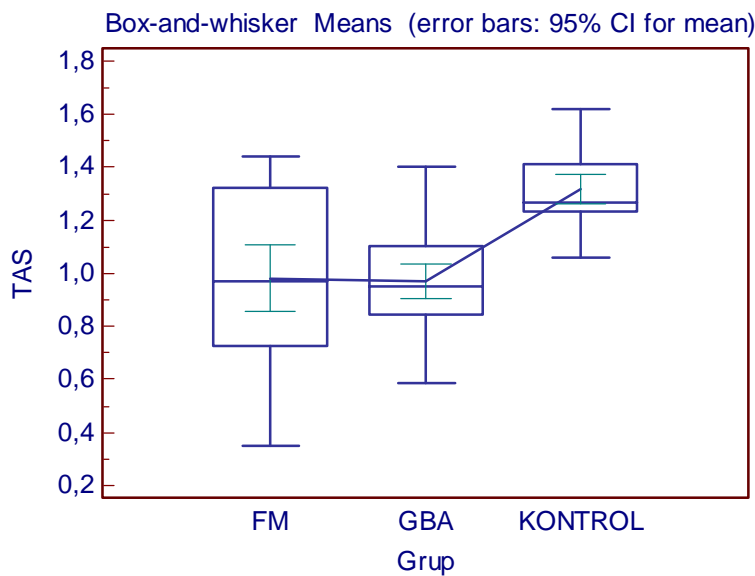
	GTBA (ortalama±ss)	Kontrol (ortalama±ss)	p değeri
N	35	31	0.001
Toplam Antioksidan Seviyesi ( $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ )	$0.97 \pm 0.2$	$1.3 \pm 0.2$	

**Tablo 28.** FMS ve kontrol gruplarının ölçülen ve hesaplanan TAS değerleri

	FMS (ortalama±ss)	Kontrol (ortalama±ss)	p değeri
N	33	31	0.001
Toplam Antioksidan Seviyesi (µmol Trolox Eqv./L)	0.98±0.4	1.3±0.2	

**Tablo 29.** GTBA ve FMS gruplarının ölçülen ve hesaplanan TAS değerleri

	GTBA(ortalama±ss)	FMS (ortalama±ss)	p değeri
N	35	33	0.85
Toplam Antioksidan Seviyesi (µmol Trolox Eqv./L)	0.97±0.2	0.98±0.4	

**Şekil 6.** FMS, GTBA ve Kontrol gruplarında TAS düzeyleri

Serum ortalama TOS değerlerinde, FMS grubu ile kontrol grubu arasında (Tablo 30), GTBA ve kontrol grupları arasında (Tablo 31), GTBA ve FMS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 32, Şekil 7). Serum ortanca TOS değerleri GTBA grubunda 13.470(7.862–20.125) µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eqv./L, FMS grubunda 14.020(9.555–20.635) µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eqv./L ve kontrol grubunda 12.330(8.008–15.340) µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eqv./L bulunmuştur.

**Tablo 30.** GTBA ve kontrol gruplarının ölçülen ve hesaplanan TOS değerleri

	GTBA ortanca (25-75 P)	Kontrol ortanca (25-75 P)	p değeri
N	35	31	0.18
Toplam Oksidan Seviyesi ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L)	13.470 (7.862–20.125)	12.330 (8.008–15.340)	

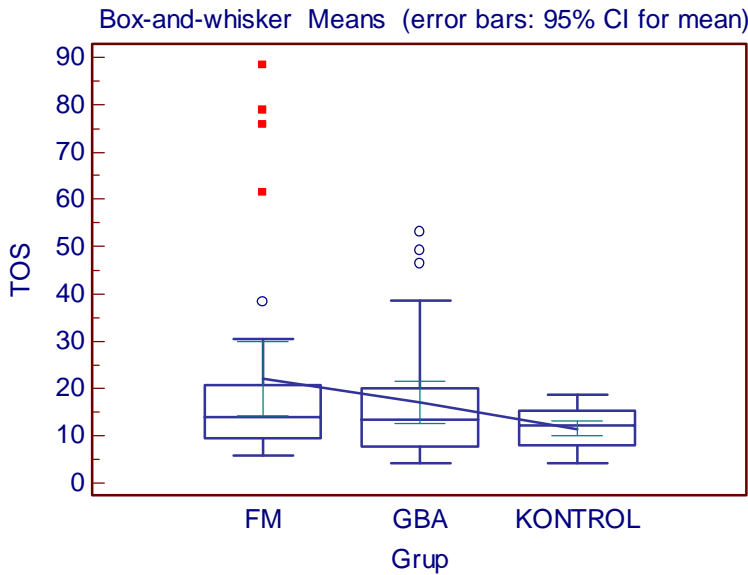
P: Yüzde (percentiles)

**Tablo 31.** FMS ve kontrol gruplarının ölçülen ve hesaplanan TOS değerleri

	FMS ortanca (25-75 P)	Kontrol ortanca (25-75 P)	p değeri
N	33	31	0.054
Toplam Oksidan Seviyesi ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L)	14.020 (9.555–20.635)	12.330 (8.008–15.340)	

**Tablo 32.** GTBA ve FMS gruplarının ölçülen ve hesaplanan TOS değerleri

	GTBA ortanca (25-75 P)	FMS ortanca (25-75 P)	p değeri
N	35	33	0.52
Toplam Oksidan Seviyesi ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L)	13.470 (7.862–20.125)	14.020 (9.555–20.635)	

**Şekil 7.** FMS, GTBA ve Kontrol gruplarında TOS düzeyleri

Serum ortalama OSİ değerlerinde, FMS grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ( $p < 0.05$ ) (Tablo 33). Serum ortalama OSİ değeri FMS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı

yüksektir (Tablo 34). Gerilim tipi başağrısı ve kontrol grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ( $p < 0.01$ ). Serum ortalama OSI değeri GTBA grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir. Gerilim tipi başağrısı ve FMS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 35, Şekil 8). Serum ortanca OSI değerleri GTBA grubunda 1.430(0.772–2.480), FMS grubunda 1.280(0.677–2.480) ve kontrol grubunda 0.880(0.552–1.210) bulunmuştur.

**Tablo 33.** GTBA ve kontrol gruplarının ölçülen ve hesaplanan OSI değerleri

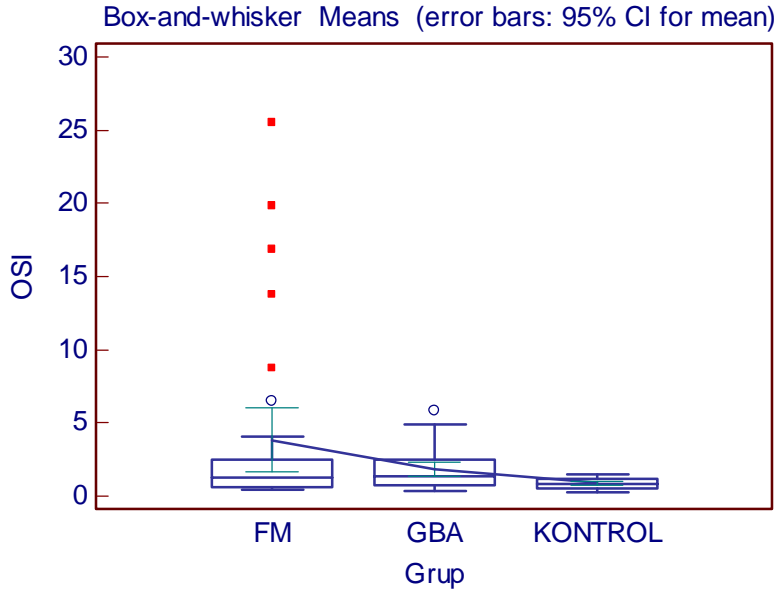
	GTBA ortanca (25-75 P)	Kontrol ortanca (25-75 P)	p değeri
N	35	31	0.01
Oksidatif Stres İndeksi	1.430(0.772–2.480)	0.880(0.552–1.210)	

**Tablo 34.** FMS ve kontrol gruplarının ölçülen ve hesaplanan OSI değerleri

	FMS ortanca (25-75 P)	Kontrol ortanca (25-75 P)	p değeri
N	33	31	0.01
Oksidatif Stres İndeksi	1.280(0.677–2.480)	0.880(0.552–1.210)	

**Tablo 35.** GTBA ve FMS gruplarının ölçülen ve hesaplanan OSI değerleri

	GTBA ortanca (25-75 P)	FMS ortanca (25-75 P)	p değeri
N	35	33	0.83
Oksidatif Stres İndeksi	1.430(0.772–2.480)	1.280(0.677–2.480)	



**Şekil 8.** FMS, GTBA ve Kontrol gruplarında OSİ düzeyleri

## 5.TARTIŞMA:

İnsanları etkileyen ağrılı durumlardan en yaygın olanı başağrısıdır. Gerilim tipi başağrısı genellikle emosyonel bozukluk ve psikososyal stres ile ortaya çıkar ancak sebep-sonuç ilişkisi kesin değildir. Gerilim tipi başağrısı önceleri psikojenik kökenli olarak kabul edilmekteyken, zaman içinde bu görüş değişmiş ve nörobiyolojik temellerinin olabileceğini telkin eden çalışmalar yayınlanmıştır (9).

Gerilim tipi başağrısı etyolojisinde, kafa derisi, yüz, boyun ve omuz kaslarının istemsiz devamlı kontraksiyonu da sorumlu tutulmaktadır. Gerilim tipi başağrısı hastalarında perikraniyal kaslardaki artmış hassasiyet en tutarlı bulgudur. Bu durum muhtemelen periferel nosiseptörlerin aktivasyonunu gösterir (71). Kronik GTBA'da ağrı, termal ve elektriksel eşiklerinin düştüğü, bu durumun da muhtemelen gelen sinyalin SSS'de yanlış yorumlanmasından, periferel girdi ve santral düzenleme arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklandığı öne sürülmüştür (71). Ağrıyı başlatan uyarı mental stres, anormal motor hareket, iritanların lokal miyofasiyal salınımı veya bunların toplamı olabilir. Periferel uyarıya cevaben supraspinal ağrı algılama yapıları uyarılabilir ve gelen uyarının santral modülasyonundan dolayı çoğu kişide ağrı kendi kendini sınırlayabilir. Ancak Kronik GTBA'nda periferel uyarı ile supraspinal ağrı algılama yapıları arasında bozukluk mevcuttur (71).

Fibromiyalji sendromu da gerilim tipi başağrısı gibi toplumda çok sık rastlanır ve ağrılı bir kas hastalığıdır. Daha sıklıkla orta yaşlı kadınlarda görülür, yaygın kas ağrıları ile karakterizedir. Hastalar çoğu kere çeşitli fiziksel aktiviteler veya stres ile şiddetlenen ağrıdan yakınırırlar (22).

Nitrik oksitin hem oksidan hem de antioksidan etkisinden sözedilir. Nitrik oksit, süperoksit radikali (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) ile hızlı bir şekilde etkileşir ve süperoksitten daha potent bir oksidan olan peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) oluşumuna neden olur. Süperoksit radikalinden peroksinitrit oluşumu ile SOD aracılığı ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşumu arasında



bir yarışma söz konusudur. Süperoksit radikalinin NO ile reaksiyona girme yeteneğinin SOD ile reaksiyona girme yeteneğine göre 3-6 kat daha fazla olmasına rağmen SOD düzeylerinin NO düzeylerine göre daha fazla olduğu fizyolojik koşullarda, peroksinitrit oluşumu ihmal edilebilir düzeydedir. Dolayısıyla eNOS'tan fizyolojik koşullarda üretilen NO, SOD'un fizyolojik konsantrasyonlarının varlığında antioksidan etki gösterirken, iNOS aracılığı ile üretilen çok yüksek konsantrasyonlardaki NO, peroksinitrit oluşumuna neden olur (72).

Birçok nörolojik bozuklukta ve baş ağrısı bozukluğunda oksidanların arttığına dair pek çok veri bulunmaktadır. Süperoksit dismutaz serbest radikalleri ortadan kaldıran antioksidan bir enzimdir. Migren hastalarında trombositlerde bulunan SOD miktarı, kontrol hastalarına göre düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada GTBA hastalarında, trombositlerde bulunan SOD miktarı kontrol grubundan belirgin bir farklılık göstermemiştir (73).

Kronik GTBA'nda santral sensitizasyon olayında NO sistemi ve NMDA reseptörlerinin rolü üzerinde durulmuştur (74). Yapılan çalışmalarda NOS inhibitörü L-NMDA'nın kronik GTBA bulunan hastalarda etkisini araştırmışlardır. Hastalar 2 gruba ayrılıp ilk gruba 2 gün L-NMDA, ikinci gruba ise plasebo verilmiştir. Çalışma sonunda L-NMDA'nın, NO oluşumunu engelleyerek baş ağrısının şiddetini ve kaslardaki hassasiyeti plasebo verilen kontrol grubu hastalarına göre azalttığı tesbit edilmiştir (2,52,75). Nitrik oksitin kan damarlarından, perivasküler sinir uçlarından veya beyin dokusundan açığa çıkarak spontan baş ağrısını tetiklediği ileri sürülmüştür (76). Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda NO seviyesi hem GTBA hem de FMS grubunda kontrol grubuna göre belirgin derecede düşük bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Üstelik GTBA atak süresi uzun olanlarda NO seviyesi, korelasyon düzeyi zayıf da olsa daha da düşme eğilimi göstermiştir fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $r = - 0.25$ ,  $p > 0.05$ ). Yine çalışmamızda GTBA'nda OSİ sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Yani GTBA'nda OS artmaktadır. Nitrik oksitin antioksidan etkisi bilinmektedir. Gerilim tipi baş ağrısında artmış OS'i karşılayabilmek için antioksidan özelliği de olan NO'in kullanıldığı, buna bağlı olarak serum seviyesinin düşmüş olabileceği akla gelmektedir. Oksidatif

stres indeksini yüksek bulduğumuz FMS için de aynı durum geçerli olabilir. Kronik gerilim tipi başağrılı hastalarla epizodik gerilim tipi başağrılı hastalar arasında NO ve OSİ değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamış olması ağrının kronik forma dönmesinde bu moleküllerin etkili olmadığını düşündürebilir.

Yapılan bazı çalışmalarda egzersizin fazla NO üretimine bağlı olarak migren ataklarını presipite edebileceği söylenmekle birlikte (2,52), düzenli yapılan egzersiz sırasında kaslarda gerilme oluştuğu ve buna bağlı olarak eNOS tarafından NO salındığı, bu durumun da migren hastalarında ağrının şiddeti ve süresi üzerine olumlu etkiler yaptığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (77). Sackner ve arkadaşlarının FMS hastalarında yaptıkları çalışmada orta derecede yapılan egzersizin eNOS'u aktive ettiği ve bunun sonucunda dolaşıma NO'in salındığı tespit edilmiştir. FMS tedavisinde yapılan düzenli egzersizin medikal tedavilere alternatif olabileceği ileri sürülmüştür (78). Ancak GTBA ile böyle bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Fibromiyalji sendromu hastaları ile kontrol grubu arasında NO ve antioksidan olarak glutatyon ve katalaz seviyeleri karşılaştırıldığı bir çalışmada, çalışmanın sonucunda FMS hastaları ile kontrol grubu arasında, NO seviyeleri açısından belirgin farklılık saptanmamıştır (79). Antioksidan serum glutatyon ve katalaz seviyeleri FMS hastalarında kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük bulunmuştur (79). Bizim çalışmamızda FMS ve GTBA hastalarında, TAS düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Bu durum artmış OS'e bağlı olarak antioksidanların devreye girdiği ve kullanımına bağlı serum seviyelerinin düştüğü şeklinde yorumlanabilir.

Fibromiyalji sendromu hastalarında ve kontrol grubunda OSİ ve NO seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, FMS grubunda kontrol grubuna göre OSİ'nin artmış olduğu, NO seviyelerinin ise kontrol grubundan daha düşük olduğu tesbit edilmiştir (65). Bizim çalışmamızda da OSİ FMS hastalarında yüksek bulunmuş ve bizim çalışmamızda aynı zamanda ağrı şiddeti ile OSİ arasında doğrusal anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r=0.36$ ,  $p<0.05$ ). Yani ağrı şiddeti fazla olan FMS hastalarda OSİ yüksek bulunmuştur. Bu durum OS'e

fazla maruz kalan FMS'lu hastaların daha ağır bir klinikle karşı karşıya kalabileceğini veya hastalığın ağırlığı ile OS'in arttığını düşündürmektedir.

Yapılan birçok çalışmada oksidan/antioksidan dengenin çeşitli hastalıklarda nasıl etkilendiğine bakılmış, birçok hastalıkta dengenin oksidan tarafa kaydığı gözlemlenmiştir. Yapılan bir çalışmada FMS hastalarında oksidan/antioksidan durum değerlendirilmiştir. Total antioksidan seviyesinin FMS hastalarında kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük olduğu, TOS ve OSİ'nin ise FMS grubunda yüksek olduğu tesbit edilmiştir (80). Bizim yaptığımız çalışmada serum ortalama TOS değerlerinde, FMS grubu ile kontrol grubu arasında, GTBA ve kontrol grupları arasında, GTBA ve FMS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Ancak OSİ hem FMS hastalarında hem de GTBA hastalarında artmıştır. Bu durum bu hastalıklarda OS'in arttığını göstermektedir.

Sonuç olarak uzun yıllar boyunca psikojenik kökenli olarak kabul edilmelerine karşın özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda hem GTBA hem de FMS patofizyolojisinde birçok mediatörlerin rol oynadığını ve kronik GBA ve FMS'nda santral sensitizasyonun etkili olduğu ileri sürülmeye başlanmıştır. Bizim çalışma grubumuzda FMS yanı sıra sık epizodik ve kronik GTBA hastaları çalışmaya alınmış, seyrek epizodik GTBA hastaları dahil edilmemiştir. Biz bu çalışmada GTBA ve FMS patofizyolojisinde, NO ve oksidan/antioksidan faktörlerin etkisini araştırdık. Çalışma sonucunda hem GTBA'nda hem de FMS'nda kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar tesbit ettik. Her iki hastalıkta da elde ettiğimiz sonuçlar benzerdir. Bu durum GTBA ve FMS'nun total oksidan seviyesi (TOS), total antioksidan seviyesi (TAS), oksidatif stres indeksi (OSİ) ve nitrik oksit düzeyleri açısından benzer özellikler taşıdığı izlenimini vermektedir. Bu bulguların sebep mi sonuç mu olduğunun değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Bizim çalışmamızda serum ortalama NO düzeyleri gerilim tipi başağrısı, fibromiyalji sendromu hastalarında ve kontrol grubunda sırasıyla; 23.3 mikromol/lit, 23.2 mikromol/lit ve 41.5 mikromol/lit bulundu.
2. Serum ortalama NO düzeyleri, gerilim tipi başağrısı ve fibromiyalji sendromu hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ( $p<0.01$ ).
3. Bizim çalışmamızda serum ortalama TAS düzeyleri gerilim tipi başağrısı, fibromiyalji sendromu hastalarında ve kontrol grubunda sırasıyla; 0.97  $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ , 0.98  $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$  ve 1.3  $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$  bulundu.
4. Serum ortalama TAS düzeyleri, gerilim tipi başağrısı ve fibromiyalji sendromu hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ( $p<0.01$ ).
5. Serum ortanca TOS düzeyleri gerilim tipi başağrısı, fibromiyalji sendromu hastalarında ve kontrol grubunda sırasıyla; 13,470  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv./L}$ , 14,020  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv./L}$  ve 12,330  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv./L}$  bulundu.
6. Serum ortanca TOS değeri, fibromiyalji sendromu ve gerilim tipi başağrısı hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).
7. Serum ortanca OSI düzeyleri gerilim tipi başağrısı, fibromiyalji sendromu hastalarında ve kontrol grubunda sırasıyla; 1.430, 1.280 ve 0.880 bulundu.
8. Fibromiyalji sendromu ve gerilim tipi başağrısı hasta grubunda serum ortanca OSI değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

9. Bu sonuçlara göre oksidatif stres indeksi ile fibromiyalji sendromu ve gerilim tipi başağrısı arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Gerilim tipi başağrısında ve fibromiyalji sendromunda toplam antioksidan kapasite düşük bulundu.
10. Serum NO düzeyi ile gerilim tipi başağrısı ve fibromiyalji sendromu arasında ters yönde bir ilişki bulundu.

## 7. KAYNAKLAR:

1. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993;329(27):2002-2012.
2. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Lassen LH, Sakai F, Olesen J. Possible mechanisms of action of nitric oxide synthase inhibitors in chronic tension-type headache. *Brain.*1999;122(9):1629-1635.
3. Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia.* 2004;24(3):161-172.
4. Scandalios JG. Oxidative stress: molecular perception and transduction of signals triggering antioxidant gene defenses. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38:995-1014.
5. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37:112-9.
6. Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. *Nöroloji Ders Kitabı.* 3.Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 1998:263-283.
7. Ropper AH, Brown RH. Headache and Other Craniofacial Pains. In: Ropper AH, Brown RH. *Adam's and Victor's Principles of Neurology (8<sup>th</sup> ed).* US, McGraw-Hill, 2005:144-167.
8. Swanson WJ, Dodick WD, Capobianco JD. Headache and other craniofacial Pain. In: Bradley GW, Daroff BR, Fenichel MG, Marsden DC. *Neurology in Clinical Practice (3<sup>th</sup> ed).* London, Butterworth-Heinemann, 2000:73:1829-1878.
9. Olesen J. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: Başağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması (Çev. Editörü: Oğuzhanoglu A). *Denizli, Türk Nöroloji Derneği Yayınları 2.Basım. Sayı:2. Haziran 2005:25-57.*

10. Schwaiger J, Kiechl S, Seppi K, Sawires M, Stockner H, Erlacher T, et al. Prevalence of primary headaches and cranial neuralgias in men and women aged 55-94 years (Bruneck Study). *Cephalalgia*. 2008.
11. Sjaastad O, Bakketeig L. Tension-type headache. Comparison with migraine without aura and cervicogenic headache. The Vågå study of headache epidemiology. *Funct Neurol*. 2008;23(2):71-6.
12. Siva A. Başağrısı Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri* 2003;(1):94-97.
13. Bıçakcı S, Över F, Aslan K, Bozdemir N, Saatci E, Sarıca Y. Headache characteristics in senior medical student in Turkey. *Tohoku J Exp Med*. 2007;213(3):277-282.
14. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Headache In Clinical Practice*. (2<sup>th</sup> Ed). Oxford, England: Martin Dunitz, 2002: Part 2 Page:69-181.
15. Loder E, Rizzoli P, Tension-type headache, *BMJ*. 2008;336:88-92.
16. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ: *Klinik Uygulamada Baş Ağrısı* (Çev. M.Ertaş, G.Akman-Demir). İstanbul, Yelkovan Yayıncılık, 2004;113-129.
17. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache: possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000;29:486-508.
18. Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Simons DG, Pareja JA. Myofascial trigger points and sensitization: an updated pain model for tension-type headache. *Cephalalgia*. 2007;27(5):383-93.
19. Mørk H, Ashina M, Bendtsen L, Olesen J, Jensen R . Experimental pain and tenderness following infusion of endogenous substances in man. *Eur J Pain*. 2003;7:145-53.
20. H Mørk, M Ashina, L Bendtsen, J Olesen, R Jensen. Possible mechanisms of pain perception in patients with episodic tension-type headache. A new experimental model of myofascial pain. *Cephalalgia*. 2004;24(6):466-475.

21. Mease P, Arnold LM, Bennett R, Boonen A, Buskila D, Carville S et al. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 2007;34(6):1415-25.
22. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33:160-72.
23. Guymer EK, Littlejohn GO. Fibromyalgia: Diagnosis and Management. *Australas Chiropr Osteopathy*. 2002;10(2):81-4.
24. Barsky MJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med*. 1999;130:910-921.
25. Balasubramaniam R, Laudendach JM, Stoopler ET. Fibromyalgia: an update for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104(5):589-602.
26. Kurland JE, Coyle WJ, Winkler A, Zable E. Prevalence of irritable bowel syndrome and depression in fibromyalgia. *Dig Dis Sci*. 2006;51(3):454-60.
27. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):218.
28. Mease P. Fibromyalgia Syndrome: Review of Clinical Presentation, Pathogenesis, Outcome Measures, and Treatment . *J Rheumatol Suppl*. 2005;75:6-21.
29. Clauw DJ, Crofford LJ. Chronic widespread pain and fibromyalgia: what we know, and what we need to know. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17:685-701.
30. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):19–28.



31. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(2):140-4.
32. Nampiaparampil DE, Shmerling RH. A review of fibromyalgia. *Am J Manag Care*. 2004;10(11 Pt 1):794-800.
33. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med*. 2007;146(10):726-34.
34. Gursoy S. Absence of association of the serotonin transporter gene polymorphism with the mentally healthy subset of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*. 2002;21:194-197.
35. Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Ala B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2003;23:104-107.
36. Inanıcı F. Fibromiyalji ve Miyofasiyal Ağrı Sendromları. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*. 2005;1(10):11-18.
37. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007;26:465-473.
38. Winkelstein BA. Mechanisms of central sensitization, neuroimmunology and injury biomechanics in persistent pain: implications for musculoskeletal disorders. *J Electromyogr Kinesiol*. 2004;14:87-93.
39. Baranauskas G, Nistri A. Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms. *Prog Neurobiol*. 1998;54:349-365.
40. Eriksen HR, Ursin H. Subjective health complaints, sensitization, and sustained cognitive activation (stress). *J Psychosom Res*. 2004;56:445-448.
41. DeLeo JA, Winkelstein BA. Physiology of chronic spinal pain syndromes: from animal models to biomechanics. *Spine*. 2002;27:2526-2537.

42. Li J, Simone DA, Larson AA. Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain*. 1999;79:75-82.
43. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth*. 2001;87:3-11.
44. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of Fibromyalgia Syndrome. *JAMA*. 2004;292:2388-2395.
45. Schoenen J. Tension-type headache and fibromyalgia: what's common, what's different? *Neurol Sci*. 2004;25:157-159.
46. Millea PJ, Brodie JJ. Tension-Type Headache. *American Family Physician*. 2002;66(5):797-804.
47. Furchgott RF. The 1989 Ulf von Euler lecture. Studies on endothelium dependent vasodilation and the endothelium-derived relaxing factor. *Acta Physiol Scand*. 1990;139:257-270.
48. Tsutsui M, Shimokawa H, Morishita T, Nakashima Y, Yanagihara N. Development of Genetically Engineered Mice Lacking All Three Nitric Oxide Synthases. *J Pharmacol Sci*. 2006;102(2):147-154.
49. Ülker M, Dayan C, Hoşver-Akgün Y, Bayar F, Altunkaynak E, Arpacı B. İskemik Serebrovasküler Hastalıklarda Serum Nitrik Oksit Düzeylerinin İnme Alt Tipleri ve Lezyon Büyüklüğü ile İlişkisi. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi*. 2006;12(1):15-20.
50. Kigwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effect of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J*. 2000;14:1685-1696.
51. Cekmen MB, Turgut M, Turkoz Y, Aygun AD, Gozukara EM. Nitrik Oksit (NO) ve Nitrik Oksit Sentaz (NOS)'ın Fizyolojik ve patolojik özellikleri. *T Klin J Peditr*. 2001;10:226-235.

52. Ashina M, Lassen LH, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache: a randomised crossover trial. *Lancet*. 1999;353(9149):287-9.
53. Mao J, Price DD, Zhu J, Lu J, Mayer DJ. The inhibition of nitric oxide-activated poly(ADP-ribose) synthetase attenuates trans- synaptic alteration of spinal cord dorsal horn neurons and neuropathic pain in the rat. *Pain*. 1997;72:355–66.
54. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J*. 2003;17:1195-1214.
55. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *BioEssays*. 2004;26:533-542.
56. Çakır H: Farklı şiddette uygulanan direnç antrenmanlarının oksidatif stres ve biyokimyasal parametrelere etkisinin karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Denizli 2006:3-4.
57. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*. 2003;189:41-54.
58. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Derleme Makale [Review Article] Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Türk Biyokimya Dergisi (Turk J Biochem)*. 2006;31(2):51-56.
59. Ozgoçmen S. Romatizmal Hastalıklarda Oksidatif Stres. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2007;53(Özel Sayı 2):33-5.
60. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med*. 1991;11:81-128.
61. Sogut S, Zoroglu S, Ozyurt H, Yilmaz HR, Ozugurlu F, Sivasli E et al. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clin Chim Acta*. 2003;331:111-117.

62. Cepinskas G, Rui T, Kvietys PR. Interaction between reactive oxygen metabolites and nitric oxide in oxidant tolerance. *Free Radic Biol Med.* 2002;33:433-440.
63. Larson AA, Giovengo SL, Russell IJ, Michalek JE. Changes in the concentrations of amino acids in the cerebrospinal fluid that correlate with pain in patients with fibromyalgia: implications for nitric oxide pathways. *Pain.* 2000;87:201-211.
64. Bagis S, Tamer L, Sahin G, Bilgin R, Guler H, Ercan B et al. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? *Rheumatol Int.* 2005;25:188-190.
65. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O, Ardicoglu O, Yildizhan H. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int.* 2006;26(7):598-603.
66. Granger DL, Taintor RR, Bookvar KS, Hibbs JB. Measurement of nitrite and nitrate in biological samples using nitrate reductase and Greiss reaction. *Methods Enzymol.* 1996;268:142-51.
67. Bories PN, Bories C. Nitrate determination in biological fluids by an enzymatic one-step assay with nitrate reductase. *Clin Chem.* 1995;41(6):904-7.
68. Medina A, Nicholas DJ. Interference by reduced pyridine nucleotides in the diazotization of nitrite. *Biochim Biophys Acta.* 1957;23(2):440-2.
69. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37:277-85.
70. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38:1103-11.
71. R Jensen. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. *Cephalalgia.* 2003;23(Suppl.1):49-52.

72. Patel RP, Levonen A, Crawford JH, Darley-Usmar VM. Mechanisms of the pro- and anti-oxidant actions of the nitric oxide in atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2000;47(3):465-474.
73. Shimomura T, Kowa H, Nakano T, Kitano A, Marukawa H, Urakami K et al.. Platelet superoxide dismutase in migraine and tension-type headache. *Cephalalgia.* 1994;14(3):215-8.
74. Mathew NT. Tension-type headache. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2006;6(2):100-5.
75. Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia.* 2004;24(3):161-172.
76. Thomsen LL, Olesen J. Nitric oxide in primary headaches. *Curr Opin Neurol.* 2001;14(3):315-21.
77. Narin SO, Pinar L, Erbas D, Oztürk V, Idiman F. The effects of exercise and exercise-related changes in blood nitric oxide level on migraine headache. *Clin Rehabil.* 2003;17(6):624-30.
78. Sackner MA, Gummels EM, Adams JA. Say NO to fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: an alternative and complementary therapy to aerobic exercise. *Med Hypotheses.* 2004;63(1):118-23.
79. Sendur OF, Turan Y, Tastaban E, Yenisey C, Serter M. Serum antioxidants and nitric oxide levels in fibromyalgia: a controlled study. *Rheumatol Int.* 2008.
80. Altindag O, Celik H. Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox Rep.* 2006;11(3):131-5.

## 8. EKLER

### Ek:1- Bilgilendirilmiş Olur Formu Örneği

**T.C.**  
**GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ETİK KURULU**  
**Gönüllülerin bilgilendirilmiş olur (rıza) formu**

Araştırmanın Adı:	Gerilim tipi başağrısı olan hastalarla fibromiyaljili hastaların ve kontrol grubunun serum total serbest radikal, nitrik oksit, adrenomedullin, ürotensin II veCGRP düzeylerinin karşılaştırılması ve bu hastalarda e-NOS, n-NOS, adrenomedullin gen mutasyonları ve serotonin transporter gen polimorfizmlerinin araştırılması
Araştırmanın Amacı	Bu çalışma ağrılı hastalıklar olan Gerilim tipi başağrısı ve fibromiyalji sendromunun oluş biçiminin ve nedenlerinin aydınlatılabilmesi amacıyla yapılmaktadır

Bana gerilim başağrısı - fibromiyalji tanısı konulduğunu öğrendim. Bu çalışmanın ağrılı hastalıklar olan gerilim başağrısı - fibromiyalji'nin oluş biçiminin ve nedenlerinin aydınlatılabilmesi amacıyla yapıldığı, tedavime herhangi bir etkisi olmayacağı, çalışmaya katıldığım takdirde benden kan alınacağı, istediğim takdirde bu çalışmadan kendi isteğim ile ayrılabilceğim yada gerekli görüldüğü takdirde doktorlar tarafından çalışmadan çıkartılabileceğim bana anlatıldı.  
Yukarıda bilgileri içeren metni okudum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı veya zorlama olmaksızın, kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

**GÖNÜLLÜ**  
Adı Soyadı  
Tel.  
Adres

**ARAŞTIRMACI**  
Adı Soyadı  
Tel.  
Adres

**TANIK**  
Adı Soyadı  
Tel.  
Adres

**EK-2: GERİLİM BAŞAĞRISI SORGULAMA FORMU**

Tarih:

Dosya no:

Form no:

Ad-soyad:			
Yazışma adresi:		Tel no(ev-iş-cep):	
e- mail:			
Gerilim tipi başağrısı için önceden ilaç kullanıyor mu? Şu anda kesmiş olsa bile son altı ay içinde kullanmış olduğu bütün ilaçlar			
1- hayır			
İsim	Doz	İsim	Doz
2- naproksen grubu		8- Ca kanal blokörü	
3- amitriptilin		9- profen grubu	
4- maklobemid		10- siproheptadin	
5- sitalopram		11- triptan preperatları	
6- beta blokör		12- ergo preperatları	
7- valproat		13- diğer	
Basağrısının tipi:			
1- epizodik gerilim tipi başağrısı 2- kronik gerilim tipi başağrısı 3-diğer primer başağrılılarıyla birlikte epizodik gerilim tipi başağrısı 4- diğer primer başağrılılarıyla birlikte kronik gerilim tipi başağrısı			
Basağrısı:			
1- genellikle çok şiddetli		2- genellikle şiddetli	
4- genellikle hafif		3- genellikle dayanılabilir	
		5- belli olmaz	
Basağrısı sıklığı (son 6 ayı sorun)			
1- haftada 2-3		2- haftada 1	
4- ayda 1-2		3- onbeş günde 1	
		5- 2-3 ayda 1-2	
		6- daha seyrek	
Basağrısının başlama yaşı:			
1-15-20		2-21-25	
3-26-30		4-31-35	
		5-36-40	
		6-41-45	
		7-46-50	
		8- diğer(belirtin)	
Provake eden faktör		Çocukluk döneminde başağrısı var mı?	
1- yok		1- yok	
2- sinirlenme		2- var	
3- üzülme			
4- uyku düzen değişikliği			
5- yorgunluk			
6- menstrüasyon			
7- beslenme			
8- diğer			
Basağrısı ataklarına eşlik eden bulgu			
1- yok		4- diyare	
2- sıcak basması		5- karın ağrısı	
3- terleme, üşüme		6- çarpıntı	
7- diğer		8- diğer	
Ataklar sırasında ses rahatsızlığı		Ataklar sırasında bulantı	
1- yok 2-bazen var 3- her zaman var		1- yok 2-bazen var 3- her zaman var	
Ataklar sırasında ışık rahatsızlığı		Ataklar sırasında kusma	
1- yok 2-bazen var 3- her zaman var		1- yok 2-bazen var 3- her zaman var	
FM:			
NM:			
LAB:			
KŞ		BK	
BUN		ESR	
Kreatin		CRP	

**EK-3: FİBROMİYALJİ SORGULAMA ANKETİ**

Tarih:

Dosya no:

Form no:

Ad-soyad:			
Yazışma adresi:		Tel no(ev-iş-cep):	
e-mail:			
Cins: 1-K	2-E	Medeni durum: 1- evli 2-bekar	
Yaşı: (Yaşını yazın ve aşağıdakilerden kodlayın)			
1-15-20	2-21-25	3-26-30	4-31-35
5-36-40	6-41-45	7-46-50	8-51-55
9-56-60	10-61-65	11-66-70	12-71-75
13-76-80	14- 80↑		
Eğitim durumu: 1-yok 2-okur-yazar 3-ilkokul 4-ortaokul 5-lise 6-YO			
Boy:		Kilo:	Vki:
Spor yapma: 1-E 2-H			
Yakınması:			
Ağrının özellikleri:			
Ağrının Süresi:			
1- 3 ay	2- 6 ay	3- 9 ay	4-1 yıl
5-1-3 yıl	6-3-5 yıl	7-5-10 yıl	8-10 yıldan fazla
Ağrının değerlendirilmesi:			
1- Hafif	2-Orta	3- Şiddetli	4-Çok Şiddetli
5-Dayanılmaz			
Ağrıyı artıran etmenler		Ağrıyı azaltan etmenler	
1-Sinirlenme, üzülme	5-ağır egzersiz	1-sıcak	
2-yorgunluk	6-Soğuk	2-masaj	
3-uyku düzen değişikliği	7-diğer	3-dinlenme	
4-menstrüasyon	8-diğer	4- diğer	
Eşlik eden diğer bulgular 1. yok			
2. Başağrısı		8- Reynoud fenomeni	
3. Ellerde ve ayaklarda pareteziler		9- Depresyon	
4. Yorgunluk hissi		10. Anksiyete	
5. Uyku bozuklukları		20. Ağız ve gözde kuruluk hissi	
6. İshal veya kabızlık varlığı		30. Dispareni	
7- Sabah tutukluğu		30.Diğer	
Tetik nokta sayısı:			
Eşlik eden diğer hastalıklar 1. yok		Süre:	
2. gerilim tipi BA		8- DM	
3. migren		9- Böbrek hastalığı	
4. diğer primer BA		10. Endokrin hastalık	
5. ilaç kötü kullanım BA		20. Romatolojik hastalık	
6. HT		30. Diğer	
7- KAH		30.Diğer	



Kullandığı ilaçlar:			
2. HT		7. Strok	
3. KAH		8. Endokrin hastalık	
4. Böbrek hastalığı		9. Diğer	
5. DM		10. Diğer	
6. İnfeksiyon hastalığı		11- Diğer	
LABARATUVAR:			
TFT			
RF			
CRP			