



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISI OLAN
HASTALARLA FİBROMİYALJİLİ
HASTALARIN VE KONTROL GRUBUNUN
SERUM ADRENOMEDULLİN VE KALSİTONİN
GEN İLİŞKİLİ PEPTİT “CGRP”
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sadullah SAĞLAM
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Münife NEYAL**

Aralık-2008

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISI OLAN HASTALARLA
FİBROMİYALJİLİ HASTALARIN VE KONTROL
GRUBUNUN SERUM ADRENOMEDULLİN VE
KALSİTONİN GEN İLİŞKİLİ PEPTİT “CGRP”
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sadullah SAĞLAM
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Münife NEYAL**

Aralık-2008

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

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISI OLAN HASTALARLA FİBROMYALJİLİ HASTALARIN VE KONTROL GRUBUNUN SERUM ADRENOMEDULLİN VE KALSİTONİN GEN İLİŞKİLİ PEPTİT “CGRP” DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Sadullah SAĞLAM
24.12.2008

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Ayşe BALAT
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının ‘Tıpta Uzmanlık’ derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. A. Münife NEYAL
Nöroloji. A.D. Bşk.

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

(İmza).....
Prof. Dr. A. Münife NEYAL
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. A. Münife NEYAL
2. Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
3. Prof. Dr. Yalçın KEPEKÇİ
4. Doç. Dr. Savaş GÜRSOY
5. Doç. Dr. Kutluhan YILMAZ

ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi deneyimleriyle bana destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. A. Münife NEYAL'e, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mustafa YILMAZ'a, Yard. Doç. Dr. Remzi YİĞİTER'e, Yard. Doç. Dr. Aylin AKÇALI'ya en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimimiz boyunca hayatı paylaştığımız Nöroloji Kliniğindeki tüm çalışma arkadaşlarıma, rotasyonum boyunca engin bilgilerinden yararlandığım Doç. Dr. Haluk SAVAŞ, Doç. Dr. Kutluhan YILMAZ ve Yard. Doç. Dr. Akgün ÖLMEZ'e, tez çalışmalarım süresince yakın ilgi ve alakalarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Ayşe BALAT, Doç. Dr. Savaş GÜRSOY, Yard. Doç. Dr. Neriman AYDIN ve biyokimyasal değerlendirmede destek ve yardımları için Başkent Üniversitesi Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ruksan ANARAT'a, bana her zaman destek olan eşime ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim aileme teşekkür ederim.

Dr. Sadullah SAĞLAM

Gaziantep-2008

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
GRAFİK LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISI.....	3
2.1.1. Baş Ağrılarına Genel Bakış Ve Sınıflandırma.....	3
2.1.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Tanımı Ve Sınıflandırılması.....	4
2.1.3. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Prevalansı.....	5
2.1.4. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Patofizyolojisi.....	6
2.1.5. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Kliniği ve Tanı Ölçütleri.....	8
2.1.6. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Ayırıcı tanısı.....	10
2.1.7. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Tedavisi.....	10
2.2. FİBROMİYALJİ SENDROMU.....	11
2.2.1. Fibromiyalji Sendromunun Tanımı.....	11
2.2.2. Fibromiyalji Sendromunun Epidemiyolojisi.....	11
2.2.3. Fibromiyalji Sendromunun Etyolojisi.....	11
2.2.4. Fibromiyalji Sendromunun Patogenezi.....	12
2.2.4.1. Santral Sensitizasyon	13
2.2.4.2. Uyku Bozukluğu.....	13
2.2.4.3. Yorgunluk.....	14
2.2.4.4. Nörohormonal Disfonksiyon.....	14
2.2.4.4.1. Serotonin.....	14
2.2.4.4.2. Substans P.....	14
2.2.4.4.3. Kalsitonin Gen İlişkili Peptit	15
2.2.4.5. Sempatik Sinir Sistemi Aktivitesi.....	15
2.2.4.6. Nöroendokrin Disfonksiyon.....	16
2.2.4.7. İmmunolojik Mekanizmalar.....	16
2.2.5. Fibromiyalji Sendromunun Tanı Kriterleri.....	16
2.2.6. Fibromiyalji Sendromunun Klinik Belirti ve Bulguları	18
2.2.7. Fibromiyalji Sendromunun Tedavisi.....	19
2.3. ADRENOMEDULLİN.....	20
2.3.1. AM' nin Santral Sinir Sistemi Etkileri.....	22
2.3.2. Serebral Sirkülasyon Ve AM.....	23
2.4. Kalsitonin Gen İlişkili Peptit (CGRP).....	24

2.4.1. CGRP'nin Santral Sinir Sistemi ve Serebral Dolaşıma Etkileri....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Hasta Seçimi Ve Örnek Alınması	28
3.2. Adrenomedullin Çalışma Tekniği.....	29
3.3. Kalsitonin Gen İlişkili Peptit Çalışma Tekniği	30
3.4. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Sosyodemografik Özellikler.....	31
4.2. Hasta Grubunun Baş Ağrısı Özellikleri.....	32
4.3. Hasta Grubunun Fibromiyalji Özellikleri.....	34
4.4. Serum AM Değerleri.....	36
4.5. Serum CGRP Değerleri.....	37
4.6. Baş Ağrısı Süresine Göre Serum AM Ve CGRP Düzeyleri.....	39
4.7. Baş Ağrısı Tipine Göre Serum AM Ve CGRP Düzeyleri.....	40
4.8. FMS Eşlik Eden Bulgulara Göre Serum AM Ve CGRP Düzeyleri.....	40
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	47
7. KAYNAKLAR.....	48
8. EKLER.....	59

ÖZET**GERİLİM TİPİ BAŞAĞRISI OLAN HASTALARLA FİBROMİYALJİLİ
HASTALARIN VE KONTROL GRUBUNUN SERUM
ADRENOMEDULLİN VE KALSİTONİN GEN İLİŞKİLİ PEPTİT
“CGRP” DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Sadullah SAĞLAM

Uzmanlık Tezi, Nöroloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof.Dr. A. Münife NEYAL

Aralık-2008, 65 Sayfa

Gerilim tipi başağrısı (GTBA) ve fibromiyalji sendromu (FMS) etyolojisi bilinmeyen tekrarlayan ağrı sendromlarıdır. Her iki durumda da klinik, terapötik ve patofizyolojik özellikler benzerdir. Adrenomedullin ve CGRP aynı reseptörleri kullanan iki peptit olup, CGRP'nin migren patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada gerilim tipi başağrısı ve fibromiyalji patogenezinde adrenomedullin ve CGRP'nin rolünün olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Polikliniğe başvuran 35 GTBA hastası, 33 FMS hastası ve 31 sağlıklı birey çalışma kapsamına alındı. Tam kan sayımı, sedimantasyon, CRP ve rutin biyokimyasal tetkikleri yapıldı. Hasta ve kontrol grubundan 10 ml venöz kan örneği alınarak uygun şekilde plazmaları ayrıldı ve -20°C' de saklandı. Plazma AM ve CGRP düzeyleri çalışıldı.

Plazma AM düzeyleri GTBA, FMS ve kontrol grubunda sırasıyla; (121.23), (119.09) ve (126.78) pg/ml olarak bulundu. Bu sonuçlara göre GBA grubu ve FMS grubunda tespit edilen serum AM değerleri ile kontrol grubu serum AM değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Plazma CGRP düzeyleri GTBA, FMS ve kontrol grubunda sırasıyla; (170.42), (162.61) ve (139.32) pg/ml olarak bulundu. Bu sonuçlara göre GBA grubunda tespit edilen serum CGRP değerleri, kontrol grubu serum CGRP değerlerinden istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.025$). FMS grubunda ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Bu sonuçlara göre CGRP GBA patogenezinde rol oynayabilir ve ilerideki yıllarda uygulanacak tedavi protokollerinde yer alabilir.

Anahtar Kelimeler: Gerilim başağrısı, Fibromiyalji sendromu, Adrenomedullin, CGRP

ABSTRACT**COMPARISON OF LEVEL OF ADRENOMEDULLIN AND CALCITONIN
GENE-RELATED PEPTIDE "CGRP" BETWEEN TENSION TYPE
HEADACHE, FIBROMYALGIA AND CONTROL GROUP**

Dr. Sadullah SAĞLAM

Residency Thesis, Department of Neurology

Supervisor: Prof. A. Münife NEYAL

December-2008, 65 Pages

Tension-type headache (TTH) and fibromyalgia syndrome (FMS) are pain syndroms, of that etiologies are unknown. In both situations clinical, therapeutical and pathophysiological properties are similar. Adrenomedullin (AM) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) are two peptides that use the same receptor. CGRP is thought to have role in migraine pathogenesis. In this study it's aimed to research whether AM and CGRP has a role in TTH and fibromyalgia pathogenesis.

Thirty-five TTH, 33 FMS patients that admitted to our outpatient clinic and 31 healthy people were included into the study. Complete blood count, sedimentation, CRP and other routine biochemical tests were applied. 10 ml venous blood sample were taken from patients and control groups, the samples were separated appropriately and kept at -20°C plasma until AM and CGRP levels were measured.

Plasma AM levels in TTH, FMS and control subjects were (121.23), (119.09) and (126.78) pg/ml, respectively. AM levels didn't reveal significant differences between TTH, FMS and control groups ($p>0.05$).

Plasma CGRP levels in TTH, fibromyalgia and control subjects were (170.42), (162.61) and (139.32) pg/ml respectively. CGRP levels were found to be significantly higher in TTH patients when compared with the control groups ($p=0.025$). There was not significant difference between the FMS and control groups ($p>0.05$).

These results indicate that CGRP may have a role in TTH pathogenesis.

Key Words: Tension-type headache, Fibromyalgia, Adrenomedullin, Calcitonin gene-related peptide

KISALTMALAR

ACR	: Amerika Romatoloji Derneği
AM	: Adrenomedullin
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
cAMP	: Siklik Adenin Mono Fosfat
cGMP	: Siklik Guanin Mono Fosfat
CGRP	: Kalsitonin Gen İlişkili Peptit
CRLR	: Kalsitonin Reseptörüne Benzeyen Reseptör
EDRF	: Endotelial Derived Relaxing Factor
FMS	: Fibromiyalji Sendromu
GPCR	: G-protein-coupled reseptör
HPA	: Hipotalamik Hipofizer Aks
IHS	: Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu
IL	: İnterlökin
MCA	: Orta Serebral Arter
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NMDA	: N-metil D-aspartat
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
PAMP	: Proadrenomedullin N- terminal 20 peptid
RAMP	: Reseptör Aktivitesini Modifiye Eden Protein
SP	: Substans P
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TENS	: Transkutan Elektrikli Sinir Stimilasyonu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. IHS Gerilim Tipi Başağrısı Sınıflaması.....	5
Tablo 2. Seyrek Epizodik Gerilim Tipi Başağrısı.....	8
Tablo 3. Sık Epizodik Gerilim Tipi Başağrısı.....	9
Tablo 4. Kronik Gerilim Tipi Başağrısı	9
Tablo 5. Amerikan Romatoloji Derneği 1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri....	17
Tablo 6. Fibromiyalji Belirtileri ve Görülme Sıklıkları.....	18
Tablo 7. Fibromiyalji Sendromunun Tedavisi.....	20
Tablo 8. Eğitim Durumu.....	32
Tablo 9. Başağrısı Özellikleri.....	33
Tablo 10. FMS Grubunun Özellikleri.....	34
Tablo 11. FMS Hastalarının Sayılabilir Klinik Özellikleri.....	36
Tablo 12. GBA ve Kontrol Gruplarının ADM değerleri.....	36
Tablo 13. FMS ve Kontrol Gruplarının ADM değerleri.....	36
Tablo 14. GBA ve FMS Gruplarının ADM değerleri.....	37
Tablo 15. GBA ve Kontrol Gruplarının CGRP Değerleri.....	38
Tablo 16. FMS ve Kontrol Gruplarının CGRP Değerleri.....	38
Tablo 17. GBA ve FMS Gruplarının CGRP Değerleri.....	38
Tablo 18 .GBA Süresi ile ADM, CGRP Arasındaki İlişki.....	39
Tablo 19. GBA Tipi ile AM, CGRP Arasındaki İlişki.....	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. FMS’de Duyarlı Noktaların Lokalizasyonu.....	17
---	----

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Cinsiyet Dağılımı.....	31
Grafik 2. Hasta Grubunda Baş Ağrısı Tipleri.....	32
Grafik 3. GBA Hastalarında Semptomlar.....	34
Grafik 4. FMS Eşlik Eden Bulgular.....	35
Grafik 5. FMS, GBA ve Kontrol Gruplarında ADM Düzeyleri	37
Grafik 6. FMS, GBA ve Kontrol Gruplarında CGRP Düzeyleri	39

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gerilim tipi başağrısı (GTBA), primer başağrıların en sık görülen tipidir. Günlük aktiviteyi belirgin etkilemeyen, hafif veya orta şiddette, çift taraflı, sıkıştırıcı veya baskı tarzında dakikalar veya günler süren ağrılar gözlenmektedir. Ortaya çıkma sıklığına göre epizodik veya kronik gerilim tipi baş ağrısı olarak isimlendirilir (1,2).

Gerilim tipi başağrısı gelişen hastalarda antinositif sistemlerin yeterince aktive edilemediği düşünülmektedir (3). Bu durum periferik mekanizmaların tek başına gerilim tipi baş ağrısını açıklayamayacağını, ancak merkezi bir sürecin tetikleyici olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Gerilim tipi baş ağrısında perikraniyal kaslarda kasılma ve hassasiyet olabilir. 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 (4,5).

Fibromiyalji sendromu (FMS), kas iskelet sisteminde yaygın ağrı, yorgunluk uyku bozukluğu ve anksiyete gibi psikolojik bozuklukları da içeren bir klinik tablodur. Ağırlıklı olarak orta yaş grubu kadınlarda gözlenir. En belirgin semptom hareket sisteminde gözlenen ağrıdır (6). Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından 1990 yılında tanımlanan kriterlere göre tanı konur. En az 3 aydır devam eden yaygın ağrı ile birlikte tanımlanmış 18 noktanın en az 11'inde palpasyonla ağrı olması fibromiyalji sendromu tanısı için yeterlidir. Bu tabloda radyolojik ve laboratuvar anormallikler bulunmamaktadır (7). Kronik, yaygın ağrıyı tetikleyen faktörler arasında psikososyal, mekanik ve biyolojik nedenler bulunmaktadır (8).

Günümüzde fibromiyaljinin periferik nosiseptif olaylar ile santral sinir sistemindeki nöropsikiyatrik veya nörokimyasal olabilecek değişiklikler

arasındaki etkileşime bağlı olduğuna inanılmaktadır. FMS etyopatogenezinde ağrı modülasyon bozukluğu, uyku bozuklukları, kas oksijenizasyon değişiklikleri, otonomik disfonksiyon, psikolojik, biyokimyasal, hormonal ve immünolojik faktörlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir (9,10).

İlk olarak 1993 yılında adından bahsedilen 52 aminoasitlik bir peptid olan adrenomedullin (AM) potent bir vazodilatatördür. Adrenomedullinin ağrı yollarında rol oynayan bir nöropeptid olduğu ileri sürülmektedir (11). Kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) ile benzerlik gösterir ve aynı reseptör ailesine etki eder (12).

Kalsitonin gen ilişkili peptit, 37 aminaositli bir nöropeptitdir. Biyolojik etkilerini gastrointestinal, solunum, endokrin, kardiyovasküler ve santral sinir sistemi ile ilişkili dokularda gösterir. Potent bir arterial ve venöz vazodilatatördür. Santral ve periferik sinir sisteminde özellikle de miyelinsiz duysal C lifleri ve A δ liflerinde yaygın olarak bulunur (13). Kalsitonin gen ilişkili peptitin migren ağrısı ile ilişkisi tespit edilmiştir (14).

Adrenomedullin ve CGRP son yıllarda çeşitli hastalıkların patogenezinden sorumlu olabileceği düşünülen yeni peptidlerdir. Bu çalışmanın amacı gerilim tipi baş ağrısı ve fibromiyalji patogenezi ve buna bağlı olarak geliştirilecek tedaviler konusunda yardımcı olabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISI

2.1.1. Baş Ağrılarında Genel Bakış Ve Sınıflandırma

Baş ağrısı insanları etkileyen tüm ağrılar içinde oldukça sık ve yaşam boyunca karşılaşma riski yüksek olan bir semptomdur. Baş ağrısı terimi başta yerleşmiş tüm ağrılarını içine alır ama pratikte uygulanması sadece kraniyum yapısının içinde olan rahatsızlıkla sınırlıdır (15). Jensen'in (16) yapmış olduğu bir çalışmada rastgele seçilen 740 kişide yaşam boyu baş ağrısı prevalansı bayanlarda %99, erkeklerde %93 olarak bulunmuştur.

Baş bölgesinde ağrıya duyarlı intrakraniyal ve ekstrakraniyal yapılar bulunmaktadır. İntrakranial bölgede dural arterler, büyük venler, venöz sinüsler ve arterlerin özellikle Willis poligonuna yakın kısımları, özellikle anterior ve posterior fossa tabanını döşeyen dura ve tentoryum katmanları ile 5, 9, 10. kraniyal sinirler ve ilk üç servikal sinir; Ekstrakranial bölgede ise baş, yüz ve boynun çizgili kasları ve arterioller, dişler, nazal septum, sinüslerin muköz membranı, orbita ve göz küreleri ağrıya duyarlı yapıları oluşturmaktadır (18).

Ağrıya duyarlı yapılar inflamasyon, traksiyon, kompresyon, malign infiltrasyon ve benzeri durumlardan etkilenecek baş ağrısına yol açarlar. Yüzeysel yapıların ağrıları hemen lezyonun üstüne yansırken daha derinde yerleşmiş olan lezyonların ağrıları uzak bölgelere yansiyabilir. Tentoryum serebellinin üzerindeki ağrıya duyarlı yapıların uyarılması frontotemporal veya pariyetal bölgede baş ağrısı oluşturma eğilimindedir. Posterior fossadaki ağrıya duyarlı yapıların uyarılması oksipital ve suboksipital alanlarda ağrı oluşturur (18).

1988'den önceki baş ağrısı sınıflama sistemlerinin belli isimlendirme bütünlüğü yoktu. 1988 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu (IHS) hem klinik hem de laboratuvar testlerini kullanarak kabul ve dışlama kriterlerini ortaya

koyan baş ağrısı tanısında standart olacak bir sınıflandırma sistemi oluşturdu ve 2003 yılında gözden geçirme çalışması yapılarak yeniden düzenlendi (1,19).

Uluslar Arası Baş Ağrısı Derneği'nin baş ağrıları sınıflandırması (1):

PRİMER BAŞ AĞRILARI

1. Migren
2. Gerilim tipi baş ağrısı
3. Küme baş ağrısı ve diğer trigeminal otonomik sefaljiler
4. Diğer primer baş ağrıları

SEKONDER BAŞ AĞRILARI

5. Baş ve/veya boyun travmasına bağlı baş ağrısı
6. Kranial ve/veya servikal vasküler hastalıklara bağlı baş ağrısı
7. Vasküler olmayan intrakraniyal bozukluğa bağlı baş ağrısı
8. Madde ya da yoksunluğuna bağlı baş ağrısı
9. Enfeksiyona bağlı baş ağrısı
10. Homeostaz bozukluğuna bağlı baş ağrısı
11. Kranyum, boyun, göz, kulak, burun, sinüs, diş, ağız ile diğer yüz ve kraniyum yapılarındaki sorunlara bağlı baş ağrıları
12. Psikiyatrik bozukluklara bağlı baş ağrısı

KRANİAL NEVRALJİLER, MERKEZİ VE PRİMER FASİAL AĞRI VE DİĞER BAŞ AĞRILARI

13. Kranyal nevralliler ve fasial ağrıya yol açan merkezi nedenler
14. Diğer baş ağrıları, kranyal nevrallji, merkezi ya da primer fasial ağrı

2.1.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Tanımı ve Sınıflandırılması

Primer başağrıları içinde en sık karşılaşılan baş ağrısı tipidir. Genç erişkin yaşlarda gözlenmekte olup 20 yaş civarında sıklaşmaktadır. Kadınlarda daha sık görülme eğilimindedir, bununla birlikte yaş ilerledikçe her iki cinste de görülme sıklığı azalmaktadır. Zaman içerisinde kas kasilması başağrısı, stres başağrısı, psikojen başağrısı gibi tanımlamalar yapılagelmiştir. Günlük aktiviteyi belirgin etkilemeyen, hafif veya orta şiddette, çift taraflı, sıkıştırıcı veya baskı tarzında dakikalar veya günler süren ağrılar gözlenmektedir (1,2,5).

Gerilim tipi baş ağrısının sınıflandırması tanımlayıcı terimlere dayanmaktadır. Gerilim tipi baş ağrısı Uluslararası Baş ağrısı Derneği (International Headache Society-IHS) Baş Ağrısı Sınıflandırma Komitesi tarafından hazırlanan bir tabloya göre sınıflandırılmaktadır (Tablo 1).

Hem epizodik hem kronik tipteki GTBA artık perikranial kaslarda bir bozuklukla ilişkili olan ve olmayan iki alt gruba ayrılmıştır. Perikranial kas hassasiyeti ise elle palpasyon ile değerlendirilmiştir (4).

Tablo 1. IHS Gerilim Tipi Baş ağrısı Sınıflaması (1)

1. Seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı
1.1. Perikranial hassasiyetin eşlik ettiği seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı
1.2. Perikranial hassasiyetin eşlik etmediği seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2. Sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.1. Perikranial hassasiyetin eşlik ettiği sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı
2.2. Perikranial hassasiyetin eşlik etmediği sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı
3. Kronik gerilim tipi baş ağrısı
3.1. Perikranial hassasiyetin eşlik ettiği kronik gerilim tipi baş ağrısı
3.2. Perikranial hassasiyetin eşlik etmediği kronik gerilim tipi baş ağrısı
4. Olası gerilim tipi baş ağrısı
4.1. Olası seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı
4.2. Olası sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı
4.3. Olası kronik gerilim tipi baş ağrısı

2.1.3. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Prevalansı

Topluma dayalı çalışmalarda epizodik GTBA için 1 yıllık prevalans %38.3 iken kronik GTBA için %2.2 olarak tahmin edilmektedir. Her iki cins için 4. dekatta en sık gözlenmektedir. Epizodik tip eğitim düzeyi ile artarken kronik tip tersine ilişkilidir (20). Türkiye Baş ağrısı Epidemiyoloji Çalışması verilerine göre ülke genelinde GTBA prevalans oranları epizodik tip için %20-30, kronik tip için %3.1 olarak bulunmuştur (21). Türkiyede son sınıf tıp öğrencileri arasında yapılan baş ağrısı değerlendirilmesinde seyrek epizodik %43.3, sık epizodik %3, kronik %4.4 olarak bulunmuştur (22).

2.1.4. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Patofizyolojisi

Gerilim tipi baş ağrısı en sık karşılaşılan birincil baş ağrısıdır ve önemli bir sağlık ve sosyoekonomik sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Gerilim tipi baş ağrısında ağrının periferden mi yoksa santral sinir sisteminden mi kaynaklandığı tartışma konusu olmuştur. Miyofasiyal mekanizmalar GTBA patofizyolojisinde önem kazanmaktadır ve perikranial miyofasiyal yapılarda hassasiyet en karakteristik bulgudur. Modern ağrı fizyolojisine göre ise hem periferel hemde santral mekanizmaların katkısı olmaktadır (1,5).

Periferel mekanizmalarda artmış hassasiyet en önemli bulgudur. Baş ve boyun bölgesindeki miyofasiyal tetik noktalar (iskelet kaslarına basmakla, dokunmakla veya germekle ağrıya yol açan sert bantlar) ağrı oluşumuna katkıda bulunmaktadır (23).

Fernandez-de-las-Penas ve ark. (24) yapmış olduğu çalışmalarda öne baş pozisyonu ile birlikte olan kasılmış ve kısalmış boyun kaslarının GTBA gelişimini ve devam etmesini sağlayabileceği ifade edilmektedir. Çalışmada epizodik GTBA olan hastalarda sternokleidomastoid kasta ve temporal kasta miyofasiyal tetik noktalar sağlıklı bireylere göre daha fazla bulunmuştur.

Gerilim tipi baş ağrısında aktif tetik noktalar klinik belirtilerin nedeni ve hastaların ağrılarında sorumludur. Aktif tetik noktanın histopatolojik incelenmesinde yüksek konsantrasyonda protonlar, bradikinin, CGRP, substans P, TNF-a, İnterlökin-1b, serotonin ve norepinefrin gözlenmesi ile patogeneizde rolü olduğu düşünülmüştür (25). Tetik noktalar ağrı mediatörlerinin salınmasından sorumlu olduğundan santral duyarlılaşma için de tetik faktör olabilir. Böylelikle tetik noktalar trigeminal kaudal nükleusu duyarlı hale getirerek epizodik GTBA'nin kronik forma dönüşmesine aracılık edebilirler.

Baş ve yüz ağrısının ana nakil çekirdeği olan trigeminal kaudal nükleus sefalik kan damarlarından ve perikranial kaslardan gelen girdileri alır ve hem eksitatör hem inhibitör olmak üzere iki supraspinal girdiye açıktır. Perikranial miyofasiyal dokulardan gelen sürekli nosiseptif uyarılar santral sensitizasyona neden olmaktadır. Trigeminal kaudal nükleus nöronlarının duyarlılaşması sonucunda normalde ağrıya yol açmayacak uyarılar ağrılı olarak algılanmaktadır (4,26).

Epizodik başağrısında periferik faktörler rol oynarken, kronik başağrılarında büyük olasılıkla ağrının supraspinal modülasyonunda ortaya çıkan değişiklikler etkili olmaktadır (16).

Nitrik oksitin migren ve kronik gerilim tipi başağrılarının patogenezinde rolünün, L-Arjinin üzerinden endojen yapımının artması sonucu olduğu düşünülmektedir. Gliseril trinitrat verilen kronik gerilim başağrılı hastalarda, endojen NO yapımının artarak, perivasküler duysal afferentlerde aktivasyon sonucu başağrısını tetiklediği gösterilmiştir (27). Bu bulgular gliseril trinitrat kaynaklı geç başağrısının GTBA için değerli bir insan modeli olabileceğini göstermektedir. Nitrik oksit ilişkili santral sensitizasyon altta yatan patofizyolojide önemli bir faktördür (28).

Nitrik oksit sentaz (NOS) inhibisyonu yapan L-N^G metil arginin hidroklorid (L-NMMA) kronik gerilim tipi başağrısında spinal arka boynuz trigeminal nükleus seviyesinde santral sensitizasyonun azalması ile antinosiseptif etki göstererek kas ve miyofasial gerginliğin azalmasında etkili bulunmuştur (29). Proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin değerlendirildiği bir çalışmada (30) epizodik ve kronik gerilim tipi başağrılı ve auralı ve aurasız migrenli hastalarda TNF-a, IL-6, Makrofaj Inflamatuvar Protein-1, RANTES ve Eotaksin düzeylerinin Endotelin-1 ve NO ile korele olarak yükseldiği gözlenmiştir. Bu sonuçlar GTBA ve migren arasında nöroimmünolojik reaksiyonlar açısından benzerlik olduğunu ve GTBA patogenezinde bu mediatörlerin rol alabileceğini düşündürmektedir. Epizodik GTBA'da ağrı öncesi fazda tetikleyici faktörler ve semptomlar migren ile benzerlikler göstermekte ve patofizyolojik açıdan aynı mekanizmaları akla getirmektedir (31). Gerilim tipi başağrısının başlaması ve devam etmesinde psikososyal stres, anksiyete, depresyon yorgunluk ve uykusuzluk gibi faktörler etkili olmaktadır. Bu faktörler ise proinflamatuvar sitokin ve NO yapımını artırmaktadır (32). Erişkinde migren ve GTBA'na depresyon, anksiyete ve somatoform bozukluklar gibi psikiyatrik hastalıklar sıklıkla eşlik etmektedir (33). Sık başağrısı olan bireylerde depresyon var olan santral sensitizasyonu artırarak ederek GTBA oluşumunu katkıda bulunmaktadır (34).

Özet olarak epizodik GTBA hastalarında artmış perikranial hassasiyet vardır, ancak santral sensitizasyon gelişmemiştir. Miyofasial dokulardan gelen

artmış nosiseptif uyarlar santral sensitizasyon gelişmesine neden olmakta ve bunun sonucunda epizodik gerilim tipi baş ağrısı kronik GTBA'na dönüşmektedir (26).

2.1.5. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Kliniği ve Tanı Ölçütleri

Gerilim tipi baş ağrısı gerek sıklık, gerekse şiddet bakımından çok değişkenlik göstererek nadir ve kısa baş ağrısı dönemlerinden sık ve genellikle sürekli kısıtlayıcı baş ağrılarına kadar her şekilde karşımıza çıkabilmektedir. Klasik olarak herhangi bir prodrom belirtisi veya aurası yoktur. Ağrı künt, acıyıcı, zonklayıcı olmayan, bir gerginlik, sıkışma veya basınç hissi gibi genellikle hafif orta şiddettedir. Hastaların çoğunda baş ağrısı iki yanlıdır, ancak yerleşimi her hasta ve atakta değişebilir. Sıklıkla günlük aktiviteleri etkilemez ve rutin fiziksel aktivite ile artış göstermez (Tablo 2, 3, 4). Uyku etkilenmemiştir. Baş ağrısı kafa arkasına, boyuna veya daha nadir olarak temporomandibular ekleme uzanabilir. Perikranial hassasiyet sıklıkla eşlik eder ve baş ağrısı geçtikten sonra günlerce devam edebilir (1,4,15,18).

Tablo 2. Seyrek Epizodik Gerilim Tipi Baş ağrısı

A. Ortalama her ay bir günden az (yılda 12 günden az) süren ve B-D ölçütlerini karşılayan en az 10 atak
B. 30 dakikadan 7 güne kadar süren baş ağrısı
C. Ölçütlerden en az ikisini göstermesi.
1- Çift taraflı yerleşme
2- Sıkıştırıcı/baskılayıcı (zonklayıcı olmayan) tarzda ağrı
3- Hafif veya orta şiddette olması
4- Yürüme veya merdiven çıkma gibi rutin fiziksel aktivitelerle artmaması.
D. Aşağıdakilerden ikisi
1- Bulantı veya kusma olmaması (iştahsızlık olabilir)
2- Fotofobi veya fonofobiden birinden fazlasının olmaması
E. Başka bir bozukluğa bağlı olmama

Tablo 3. Sık Epizodik Gerilim Tipi Başağrısı

A. En az 3 ay boyunca ayda 1gün veya daha sık ancak 15 günden az ortaya çıkan (yılda 12 gün veya daha fazla ve yılda 180 günden az) B-D ölçütlerini karşılayan en az 10 atak
B. 30 dakikadan 7 güne kadar süren başağrısı
C. Ölçütlerden en az ikisini göstermesi.
1- Çift taraflı yerleşme
2- Sıkıştırıcı/baskılayıcı (zonklayıcı olmayan) tarzda ağrı
3- Hafif veya orta şiddette olması
4- Yürüme veya merdiven çıkma gibi rutin fiziksel aktivitelerle artmaması.
D. Aşağıdakilerden ikisi
1- Bulantı veya kusma olmaması (iştahsızlık olabilir)
2- Fotofobi veya fonofobiden birinden fazlasının olmaması
E. Başka bir bozukluğa bağlı olmama

Tablo 4. Kronik Gerilim Tipi Başağrısı

A. En az 3 aydır ayda ortalama 15 gün veya daha sık ortaya çıkan (yılda 180 gün veya daha fazla) B-D ölçütlerini karşılayan başağrısı
B. Başağrısı saatler sürer veya devamlıdır
C. Ölçütlerden en az ikisini göstermesi.
1- Çift taraflı yerleşme
2- Sıkıştırıcı/baskılayıcı (zonklayıcı olmayan) tarzda ağrı
3- Hafif veya orta şiddette olması
4- Yürüme veya merdiven çıkma gibi rutin fiziksel aktivitelerle artmaması.
D. Aşağıdakilerden ikisi
1- Fotofobi, fonofobi veya hafif mide bulantısından birinden fazlasının olmaması
2- Ne orta veya şiddetli mide bulantısı ne de kusmanın olması
E. Başka bir bozukluğa bağlı olmama

2.1.6. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Ayırıcı Tanısı

Gerilim tipi baş ağrısı primer baş ağrısı bozuklukları içerisinde en sık görülen, ancak en az özellikli olanıdır. Tanısına spesifik fizik muayene ve laboratuvar bulgusu yoktur (35). Primer baş ağrısı bozukluğu tanısı diğer organik bozukluklarının dışlanması gerektirmektedir. Sekonder organik baş ağrısı tipleri sıklıkla GTBA'nı taklit eden belirtiler gösterebilirler. Gerilim tipi baş ağrısı için tanı kriterlerine uyan bir hasta değerlendirilirken altta yatabilecek yapısal veya metabolik bir bozukluk olasılığı akılda bulundurulmalıdır (4).

2.1.7. Gerilim Tipi Baş Ağrısının Tedavisi

Gerilim tipi baş ağrısında başlıca tedavi kategorileri fizik tedavi, psikolojik ve davranışçı teknikler ve farmakoterapidir. Psikolojik ve davranışçı teknikler içinde stresle başa çıkma, gevşeme teknikleri ve biofeedback yer almaktadır (36).

Fizik tedavide ise sıcak ve soğuk uygulamalar, germe ve gevşeme egzersizleri, ultrason, TENS (Transkutan elektrikli sinir stimilasyonu) uygulanmaktadır. İğneleme, tetik nokta enjeksiyonları ve akupunktur gibi yöntemler bazı çalışmacılar tarafından önerilmekte ise de plasebo kontrollü çalışmalarda anlamlı sonuçlar alınmamıştır (37-39).

Farmakoterapide akut dönemde paretamol, astilsalisilik asit gibi basit analjezikler, NSAİD'ler veya kombinasyonları kullanılmaktadır. Farmakolojik profilaksizde trisiklik antidepresanlar, SSRI'lar kas gevşeticiler ve nöroleptikler kullanılabilir. Amitriptilin antidepresan etkiden bağımsız olarak düşük dozda profilaksizde etkilidir (40). Fluoxetine, paroxetin, sertralin, sitolapram, venlafaksin, mirtazepin gibi antidepresanların GTBA'da kullanımı ile ilgili çalışmalar vardır (41,42).

Botulinum toksin uygulamaları denenmektedir ancak birbirleriyle farklılık gösteren çalışmalar vardır (43).

2.2.FİBROMİYALJİ SENDROMU

2.2.1.Fibromiyalji Sendromunun Tanımı

Fibromiyalji sendromu, genellikle kas iskelet sisteminde yaygın ağrı, yorgunluk uyku bozukluğu ve anksiyete gibi psikolojik bozuklukları da içeren bir klinik tablodur. Ağırıklı olarak orta yaş grubu kadınlarda gözlenir. En belirgin semptom hareket sisteminde gözlenen ağrıdır (6). Kronik, yaygın ağrıyı tetikleyen faktörler arasında psikososyal, mekanik ve biyolojik nedenler bulunmaktadır (44).

Tanı için gerekli kriterler 1990 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından tanımlanmıştır. Yaygın vücut ağrısı ve hassas noktalar olarak isimlendirilen belirli anatomik yerlerde duyarlılık olması gerekmektedir. Ek olarak yorgunluk, uyku bozukluğu, başağrısı, tutukluk, irritabl barsak sendromu, sikka kompleksi, raynaud fenomeni, paresteziler, depresyon ve anksiyete gibi klinik bulgular tanı için kesin gerekli olmamakla birlikte tanıya yardımcı klinik durumlarıdır. Bu tabloda radyolojik ve laboratuvar anormallikler bulunmamaktadır (7). Ağrı genellikle yaygın, derin, kemirici yada yanıcı olarak ifade edilir, sıklıkla ışınsal ve oldukça değişkendir (9).

2.2.2. Fibromiyalji Sendromunun Epidemiyolojisi

Fibromiyalji sendromu toplumda prevalansı %1-5 arasında olan ve kadınlarda erkeklere oranla 8 kat daha fazla saptanan yaygın ağrıyla karakterize bir sendromdur. Bu hastalık çocuklarda da bildirilmiş olmakla birlikte sıklıkla 25 ile 65 yaşları arasında semptomlara rastlanır (45).

Türkiye’de 20-64 yaş arasındaki kadınlarda yapılan tek çalışmada prevalans %3.6 olarak saptanmıştır. En yüksek prevalans 50-59 yaşları arası grupta %10.1 iken; en düşük prevalans ise 20-29 yaş grubunda %0.9 olarak bulunmuştur (46).

2.2.3 Fibromiyalji Sendromunun Etiyolojisi

Hastalığın etiyolojisi henüz aydınlatılamamıştır. Çok sayıda araştırmacı tarafından bir çok faktör üzerinde çalışılmıştır. Hastalığın ortaya çıkmasında belirli risk faktörleri tanımlanmıştır. Daha önce yapılan prevalans çalışmalarında

evli ve dul olanlarda bekarlara oranla daha sık fibromyalji görüldüğü saptanmıştır. Çocuk sayısı arttıkça fibromyalji sıklığının arttığı, eğitim düzeyinin artması ile fibromyalji prevalansının azalmakta olduğu buna karşılık ekonomik düzeyi düşük olan kesimlerde daha sık olduğu saptanmıştır. Depresyon, panik bozukluk, anksiyete gibi eşlik eden psikiyatrik durumlarda FMS sıklığında artış izlenmektedir (47,48).

Fibromiyalji sendromu ile çalışma koşulları arasında bağlantı bulunmuştur. Mekanik yük, çalışılan postür ve tekrarlayan hareketlerin yaptığı hasarlanma fibromyaljiyi başlatabilir ve semptomlarını ağırlaştırabilir (48). Fibromiyalji sendromu ile mikoplazma enfeksiyonu , klamidya, brusella, preteus, parvovirüs, EBV, CMV, hepatit B – C, lyme hastalığı, borna virus hastalığı ve HIV arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (49-51). Fibromiyalji ile sigara içimi arasında bağlantı olduğu bildirilmiş ve sigara içenlerde semptomların (özellikle ağrı) daha ağır olduğu ifade edilmiştir (47,52).

Fibromyaljide genetik faktörler üzerine anlamlı bulgulara rastlanmıştır. Fibromyalji hastalarının aile fertlerinden bir veya daha fazlasında ağrı semptomları ve romatolojik hastalık olduğu klinisyenler tarafından gözlemlenmektedir. Gürsoy ve ark. (53) çalışmasında serotonin transporter genindeki katekolaminleri inaktive eden katekol-O-metiltrensferans enzimidaki spesifik polimorfizmler FMS ile ilişkili bulunmuştur.

Fibromiyalji sendromu olan bireylerin ailelerinde FMS ve ağrı eşiğinde azalma işaret edilmiş ve duygudurum bozukluğu olan ailelerde de FMS birlikteliği görülmüştür. Bu bulgular klinik ve teorik olarak ağrı duyarlılığı ve FMS etyolojisinde genetik faktörlerin muhtemelen etkili olabileceğini ifade etmektedir (54). Ancak yaygın kas, iskelet ağrılarında çevresel faktörlerin, genetik faktörlerden daha etkili olduğu ifade edilmektedir (55).

2.2.4. Fibromiyalji Sendromunun Patogenezi

Günümüzde fibromiyaljinin periferik nosiseptif olaylar ile santral sinir sistemindeki nöropsikiyatrik veya nörokimyasal olabilecek değişiklikler arasındaki etkileşime bağlı olduğuna inanılmaktadır. FMS etyopatogenezinde ağrı modülasyon bozukluğu, uyku bozuklukları, kas oksijenizasyon değişiklikleri,

otonomik disfonksiyon, psikolojik, biyokimyasal, hormonal ve immünolojik faktörlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir (9,10).

2.2.4.1.Santral sensitizasyon

Ağrı algılanmasının başlangıç noktası olan primer afferent nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkan bradikinin, serotonin, prostaglandin, ve substans P (SP) gibi mediatörler ile oluşan periferik nosiseptif uyarılar A-delta ve C lifleri ile spinal kord arka boynuz hücrelerine taşınır. Postsinaptik lifler spinal kordan talamus, hipotalamus, limbik sistem ve somatosensoryal kortekste sonlanır. Aktive C liflerinden SP, NGF, CGRP, vasoaktif intestinal peptid, glutamat, aspartat, ve beyin bağımlı nörotrofik faktör (BDNF) gibi nörotransmitter yada nöromodulator maddeler salınır. Periferik uyarılar sonucu bu kimyasallar postsinaptik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonunu artırır. Bunu takiben de ilave iyon kanalları açılır, intraselüler kalsiyum konsantrasyonu artar ve santral duyuşal yollarda aksiyon potansiyeli oluşumu kuvvetlendirilir. Devam eden veya tekrarlayıcı ağrılı uyarın nedeni ile arka boynuz hücrelerinin uzamış ve güçlü aktivitesi sonuçta artmış nöronal yanıtılık veya santral sensitizasyona neden olur. İkincil nöron sensitizasyonu ile bir yandan postsinaptik Nörokinin 1, NMDA, NGF artarken, diğer yandan bu nöronlarda periferik uyarılara cevap eşliğinin düştüğü, periferde reseptif alanların genişlediği görülmektedir (56). NMDA reseptör aktivasyonunun devamı ile C liflerinden (primer afferentlerden) gelen devamlı ve tekrarlayıcı uyarımlara karşı ikincil nöron cevabının giderek artması ve daha şiddetli olması olarak tanımlanan "wind-up" (devam ederek artan cevap) görülmektedir. Santral sensitizasyon klinik ve fizyolojik olarak hiperaljezi, allodini, uyarın sonrası yanıcı, sızlayıcı, zonklayıcı, parastezi şeklinde ağrı ile karakterizedir (56,57).

2.2.4.2.Uyku Bozukluğu

Fibromiyaljili hastaların büyük çoğunluğunda dinlendirmeyen uyku hikayesi vardır. Genellikle uykuya dalmada sorun vardır ve hastalar sık sık uyanarak uykularının bölündüğünden yakınır. Bu durum hastaların sabahları dinlenmemiş olarak uyanmalarına neden olur (9).

Uykuya dalma; evre I, II, III, IV boyunca ilerleyen nonREM uykusu ile karakterizedir. Uyku ilerledikçe hafifler ve REM uykusu baskın hale gelir. EEG’de nonREM uyku yüksek amplitüd ve düşük frekanslı delta dalgaları ile karakterizedir. Delta dalgaları derin uyku ile ilişkilidir. Fibromyalji sendromlu hastalarda yüksek frekanslı alfa dalgalarının delta dalgaları içine girişi sonucu oluşan “ alfa –EEG nonREM uyku bozukluğu” mevcuttur (58). Ancak bu alfa EEG nonREM uyku bozukluğu fibromyalji dışında bazı psikiyatrik sendromlarda, emosyonel streslerde, fiziksel travma sonrasında, nokturnal myoklonusta ve uyku apne sendromunda da görülebilmektedir. Bu nedenle genel görüş, uyku bozukluğunun etyopatogenezde önemli bir rol oynadığı, fakat yalnız başına bu olayı açıklayamayacağı yönündedir (59).

2.2.4.3.Yorgunluk

Fibromyaljili hastaların büyük kısmında görülmekle birlikte şiddeti değişkenlik göstermektedir. Sabah kalkınca daha belirgindir fakat tüm gün sürebilir. Hastalar yeterince uyumalarına rağmen dinlenemediklerini ve her zaman yorgun uyandıklarını ifade ederler. Yorgunluk nadiren primer semptomdur ve hastanın günlük yaşam aktivitelerini kısıtlar (60).

2.2.4.4.Nörohormonal Disfonksiyon

2.2.4.4.1.Serotonin

Triptofandan sentezlenen bir nörotransmitter olan serotonin spinal kordda substans P salınımını azaltarak ağrı iletiminde azalmaya neden olmaktadır (61). Serotonin, derin uyku regulasyonunda ve talamus ile periferik sinir sisteminde ağrı modülasyonunda rol alır. Ayrıca sensorial uyarılarla SP düzeyindeki değişimleri düzenlemektedir FMS’li hastalarda gözlenen plazma serotonin seviyelerinde azalmanın, FMS’li hastalarda saptanan azalmış ağrı eşiği ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (45,59).

2.2.4.4.2.Substans P

Substans P ağrı iletiminde rol oynayan önemli bir nöropeptittir. Periferik nosiseptif uyarıların arka kök lifleri ile üst beyin merkezlerine ağrı iletiminde

görevlidir ve seviyesindeki artış ağrı ve konsantrasyon bozukluğuna neden olmaktadır. Artmış SP nosiseptif yolak üzerinde aktivitenin uzamasına sebep olur ve postsinaptik NMDA reseptörlerinin aktivasyonunu artırarak santral duyuşal yollarda aksiyon potansiyeli oluşumu kuvvetlendirir ve santral sensitizasyon oluşumunda rol alabilir ancak ağrıya spesifik olmaması nedeniyle FMS'nin etyopatogenezindeki rolü tartışmalıdır (62).

2.2.4.4.3. Kalsitonin Gen İlişkilili Peptit

Kalsitonin gen ilişkili peptit afferent nöral yollarda SP ile beraber lokalize olmuştur. Buradaki fonksiyonu SP düzeyini azaltan peptidaz enzimi ile kompetatif inhibisyona girmektir (61). Kalsitonin gen ilişkili peptit ve SP, NGF bağımlı nöropeptidlerdir. Periferik sinir sisteminde CGRP ve SP'nin artması hiperaleji yada alodini ile ilişkilidir. Kalsitonin gen ilişkili peptit ilişkili hiperaleji, CGRP reseptör antagonistleri ile durdurulabilmektedir (63).

2.2.4.5. Sempatik Sinir Sistemi Aktivitesi

Fibromyalji sendromunda sempatik sinir sistemi aktivitesinin bozulmuş olduğunu ileri süren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Ulaş ve ark. (64) çalışmalarında FMS'li hastalarda sempatik deri yanıtında latansta gecikme gözlenmiş olup amplitüdlere değişlik gözlenmemiştir. RR intervali çalışmasında derin nefes sırasında kalp hızı değişkenliği saptanmıştır. Bu bulgular otonom sinir sistemi anormalliğinin FMS patogenezinde rolünün olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir.

Fibromyalji sendromlu hastalarda sempatik hiperaktivite devam ederken eş zamanlı olarak sempatik cevap bozulmuştur. Bu paradoks yanıt β adrenerjik reseptörlerin kronik uyarılmasına bağlı olarak reseptör desensitizasyonu ve down regulasyonun bir sonucu olarak gözlenmektedir. Fibromyalji sendromunda kalp hızı değişkenlik ölçümleri, gece artan sempatik hiperaktivite, raynaud ve sicca sendromu benzeri bulgular yanında epinefrin enjeksiyonları ile ağrının arttığı, sempatik blokajla ağrının azaldığı gösterilmiştir. Bu sendromda otonom disfonksiyon varlığı kabul edilmektedir. Ancak sempatik hiperaktivite tek başına FMS fizyopatolojisini ve ağrının devamını açıklayamamaktadır (65).

2.2.4.6.Nöroendokrin Disfonksiyon

Fibromiyalji sendromunda stres cevabında ve endokrin aksta bozukluk mevcuttur. Fibromiyalji sendromunda hipotalamik hipofizer aks (HPA) anormallikleriyle ilişkili bir dizi nöroendokrin bozukluk bulunmaktadır. Fibromiyalji sendromlu premenepozal kadınlar sağlıklı kişilerle kıyaslandığında hipoglisemiye karşı ACTH ve epinefrin yanıtında azalma izlenmiştir (66).

Fibromiyalji sendromlu hastalarda IL-6 uygulaması sonrasında gecikmiş ACTH yanıtı (67) ve egzersiz uyarımına karşı normal yada azalmış HPA aks cevabı bulunmuş (68), metirapon ile yapılan stimülasyon testinde ise pik kortizol seviyesinde belirgin azalma tespit edilmiştir (69).

Birçok çalışmada stresle ilişkili rahatsızlıklarda gözlenen HPA disfonksiyonu ve hipokortizolemi yanıtı vücudun kronik strese karşı adaptif cevabı olabilir. Ancak HPA disfonksiyonu en sık gözlenen nöroendokrin anormallik olmakla birlikte FMS patogenezini açıklamakta tek başına yeterli gözükmemektedir (69).

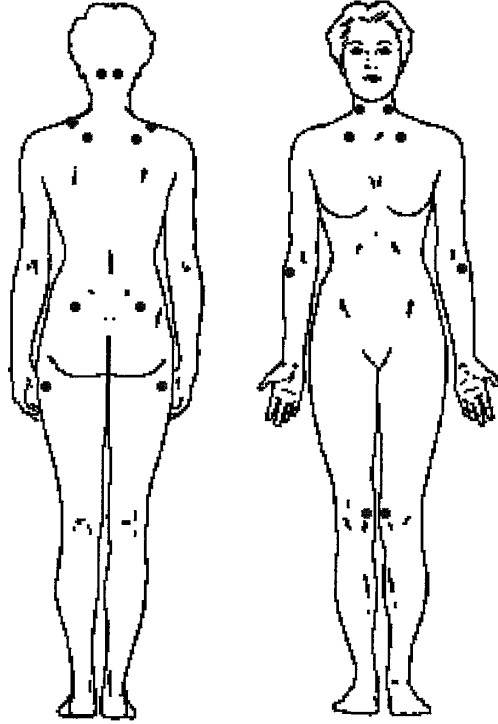
2.2.4.7.İmmunolojik Mekanizmalar

Son yıllarda araştırmaların odağında yer alan sitokinlerin santral sinir sisteminin fonksiyonlarını nasıl düzenlediği ve FMS patogenezinde rolünün olup olmadığı, cevabı aranan bir konu olarak güncelliğini korumaktadır. IL-1 beta, IL-6, IL-8 ve TNF alfa gibi sitokinlerin direk olarak santral ve periferel nöropatik ağrının oluşumuna katkıda buldukları gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada IL-1 reseptör antikoru (IL-1Ra), IL-6, IL-8 seviyeleri FMSli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuş. Gelecekte antisitokin tedavilerin FMS tedavisinde yer alabileceği ileri sürülmüştür (70).

2.2.5. Fibromiyalji Sendromunun Tanı Kriterleri

Fibromiyalji sendromu tanısı sıklıkla kronik ağrı öyküsü ve hassas noktaları ortaya çıkaran fizik muayene ile konulur. Bu öykü en az üç aydan beri sürmekte olan, vücudun üst ve alt beden yarısında yer alan, aksiyel iskeletide kapsayan ağrıyı içermelidir. Fizik muayene 18 adet daha önceden tanımlanmış hassas noktanın (Şekil 1) 4 kg basınçla palpasyonu ile en az 11 tanesinin ağrı oluşturduğu gösterilmelidir. Diğer hastalıkların olması fibromiyalji tanısını

dışlamamaktadır (7). Bu tabloda radyolojik ve laboratuvar anormallikler bulunmamaktadır. ACR kriterleri %85 duyarlılık ve özgüllükle FMS tanısı koydurabilmektedir (71) (Tablo 5).



Şekil 1. FMS'de Duyarlı Noktaların Lokalizasyonu

Tablo 5. Amerikan Romatoloji Derneği 1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri (7)

1. Ağrının yaygın kabul edilebilmesi için, vücudun sağ veya sol, gövdenin alt veya üst tarafında olmalıdır.

Bunlara ek olarak aksiyel iskelet ağrısı (boyun, göğüs ön duvarı, torakal omurga, bel) olmalıdır.

2. Parmak ile palpasyonla 18 bilinen noktanın 11'inde ağrı olmalıdır.

Parmak ile palpasyon yaklaşık 4 kg ile olmalıdır.

Bir noktanın ağrılı sayılabilmesi için hasta palpasyonu "Ağrılı" olarak tanımlamalıdır.

Noktanın "Hassas" olarak ifadesi "Ağrılı" olarak kabul edilmez.

3. İkinci bir klinik bozukluğun varlığı FMS tanısını dışlamamaktadır

2.2.6. Fibromiyalji Sendromunun Klinik Belirti ve Bulguları

Fibromiyalji sendromunda çok sayıda semptom bir arada bulunmaktadır. Ağrı ana semptomu oluşturmaktadır; kronik, yaygın ve genellikle simetrik. Sabahları daha belirgin olan ancak gün boyu süren tutukluk hissi ile yorgunluk en sık rastlanılan semptomlar arasındadır. Bununla birlikte uyku düzensizliği, ekstremitelerde belirgin subjektif yumuşak doku şişliği hissi, karıncalanma, iğne batması şeklinde tanımladıkları pareteziler sık gözlenmektedir. İrritabl kolon sendromu, gerilim tipi baş ağrısı, temporomandibuler disfonksiyon, raynaud fenomeni, sık idrar yapma ve dizüri ile beraber üretral sendrom, dismenore ve depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik sorunlar sendroma eşlik eden tablolardır (Tablo 6) (59).

Tablo 6. Fibromiyalji Belirtileri ve Görülme Sıklıkları (10)

Semptom	Sıklık (%)
Yaygın kas-iskelet ağrısı	100
Yorgunluk	87
Uyku düzensizliği	72
Parestezi	54
Yumuşak dokularda subjektif şişlik hissi	52
İrritabl kolon ve fonksiyonel barsak hastalığı	38
Kronik yorgunluk sendromu	39
Baş ağrısı	54
Temporomandibuler disfonksiyon	50
Dismenore	43
Huzursuz bacak sendromu	31
Kadınlarda üretral sendrom	15
Post travmatik stres bozukluğu	57
Multiple kimyasal duyarlılık	36
Anksiyete	60
Mental stres	61
Depresyon	37
Kognitif disfonksiyon	61
Dizziness/Vertigo	59
Kuru göz şikayeti	15
Tinnitus	17
Raynaud fenomeni	14

2.2.7. Fibromiyalji Sendromunun Tedavisi

Fibromiyalji sendromu, etyoloji ve patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış kompleks ve multifaktöryel bir hastalıktır. Tedavide hastalık semptomlarının azaltılması, sağlık, fonksiyon ve yaşam kalitesinin artırılması amaçlanmalıdır. Tedavi hasta eğitimi ve obesite, kötü postür, fiziksel kondisyon kaybı, depresyon, stres, anksiyete, aşırı iş ve uykusuzluk gibi tetikleyici faktörlerin eliminasyonu ile başlar, farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi seçeneklerini içerir (9).

Medikal tedavi seçenekleri santral sinir sistemi üzerine etkili ilaçlardan oluşmaktadır. Bu ilaçlar antidepresan, kas gevşetici ve antikonvülsan özellik taşımakla birlikte beyin ve spinal korda ağrı duyusu ve toleransını düzenleyen çeşitli nörokimyasallar üzerinden analjezik etki gösterirler (71). Trisiklik antidepresan grubundan amitriptilin ve yine trisiklik yapıdaki kas gevşetici siklobenzaprin etkilidir. Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinden fluoksetin, serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörlerinden venlafaksin, milnasipran ve duloksetin FMS tedavisinde etkili bulunmuştur. Antikonvülsan ilaçlardan gabapentin ve pregabalın ile santral analjezik etkili olan tramadol ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (72).

Farmakolojik olmayan tedaviler FMS'lu hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Aerobik egzersiz, kognitif davranış terapileri, sıcak, soğuk uygulamaları, elektrik stimülasyonu, TENS, magnetik alan tedavileri, masaj ve manüplasyon gibi fizik tedavi yöntemleri ile hasta eğitim programları tedavi yaklaşımları arasındadır. Ayrıca akupunkturun tedavide etkili olabileceği ile ilgili çalışmalar sunulmaktadır (Tablo 7) (71).

Tablo 7. Fibromiyalji Sendromunun Tedavisi (71)

Etkinliği açısından güçlü kanıt bulunan yaklaşımlar

- Hasta eğitimi
- Amitriptilin
- Siklobenzaprin
- Aerobik egzersizler
- Kognitif davranış tedavisi
- Multidisipliner terapi

Etkinliği açısından orta derecede kanıt bulunan yaklaşımlar

- Tradamol
 - Fluoksetin
 - Sertralin
 - Venlafaksin
 - Milnasipran
 - Duloksetin
 - Pregabalin
 - Güçlendirme egzersizleri
 - Akupunktur
 - Hidroterapi/Balneoterapi
 - Biyofeedback
-

2.3.ADRENOMEDULLİN

Adrenomedullin (AM) ilk olarak Kitamura ve arkadaşları (73) tarafından feokromasitomalı bir hastanın adrenal hücrelerinden izole edilmiştir. Adrenal medulladan izole edildiği için bu maddeye "adrenomedullin" ismi verilmiştir. İnsan AM'i 52 aminoasit içerir. 16. ve 21. aminoasitler arasında bir disülfit bağı ve tirozine bağlı karboksi terminaline sahiptir. Kalsitonin gen ilişkili peptid ile kimyasal benzerliğinden dolayı kalsitonin/CGRP/amilin ailesine katılmıştır.

Adrenomedullin geni 11. kromozomda yerleşmiştir, 4 exon ve 3 intron bölgesi içerir. nce 185 aminoasitten oluşmuş, 21. aminoasitine bağlı N-terminaline sahip büyük bir prekürsör molekül "preproadrenomedullin" sentezlenir. Kalan 21 N-terminalden sinyal peptidi ayrılır ve 164 aminoasit içeren proadrenomedullin (proAM) peptidi oluşur. ProAM'den immatür ve inaktif AM (AM-Gly) ve eş zamanlı plazmada AM-Gly'den enzimatik amidasyon ile AM meydana gelir. ProAM'in N terminal bölgesinde amidasyon sinyalinin bulunduğu

proadrenomedullin N- terminal 20 peptid (PAMP) oluşur ki PAMP biyolojik aktif bir peptid olmasına rağmen AM'den daha az potenttir. Adrenomedullini 4. exon PAMP'ı ise 2. ve 3. exonlar kodlar (12).

İlk olarak feokromasitomali adrenal medulladan izole edilmiş olmasına karşın yapılan çalışmalarda normal adrenal medulla, kalp, böbrek, akciğer, karaciğer ve endotel hücrelerinden salgılandığı gösterilmiştir (74) ve plazmada adrenomedullin binding protein-1'e bağlanır (75). Plazmaya ek olarak idrar, süt, beyin omurilik sıvısı (BOS), tükürük, amnion sıvısı, ter ve umbilikal ven kanında anlamlı düzeyde ölçülmüştür (76). Beyin omurilik sıvısı adrenomedullini plazmaya göre düşüktür. Gebelerde yapılan bir çalışmada plazma AM düzeyi yükselirken BOS düzeyinde değişiklik olmamıştır. Bu da iki kompartmandaki AM regulasyonunun birbirinden bağımsız olduğunu göstermektedir (77). İdrar ve ter içinde plazmadan daha yüksek konsantrasyonda olması böbrek ve deride AM üretimini göstermektedir. Hemen her dokuda bulunması multipl biyolojik aktiviteye sahip olduğunu düşündürmektedir (76).

Plazma AM düzeyleri, kalp yetmezliği, hipertansiyon, septik şok, iskemi, endokrin ve metabolik hastalıklarda artmaktadır (78). Ayrıca inflamatuvar mediatörlere karşı damar permeabilitesini düzenlediği (79) ve kan-beyin bariyerinde rol aldığı (80) da bildirilmiştir

Metabolizması ve klirensi halen bilinmemekle birlikte büyük kısmının akciğerlerden atıldığı düşünülmektedir (76). Bununla birlikte akut miyokard enfaktüsü sırasında plazma ve idrarda birbirine paralel yükselmesiyle beraber idrarda çok daha yüksek saptanması üzerine vücuttan idrar yoluyla da atıldığı öne sürülmüştür (81).

Adrenomedullinin biyolojik etkisini 'kalsitonin reseptörüne benzeyen reseptör' (calcitonin receptor like receptor –CRLR) ve spesifik AM reseptörleri (AM_{1,2}) aracılığı ile gösterdiği bilinmektedir. Spesifik AM reseptör antagonisti (AM₂₂₋₅₂) kullanılarak insan AM'in, AM₁ ve AM₂ olmak üzere reseptör alt tipleri tanımlanmıştır (82). Kalsitonin gen ilişkili peptid reseptörlerinde AM'in etkileri CGRP₈₋₃₇ (CGRP reseptör antagonisti) ile bloke olabilir, fakat AM₂₂₋₅₂ ile antogonize olduğu gösterilmemekle beraber AM₁ reseptörleri AM₂₂₋₅₂ ile CGRF₈₋₃₇'ye göre daha güçlü antogonize olmaktadır (83). "G-protein-coupled

reseptör" (GPCR), CRLR ve reseptör aktivitesini modifiye eden proteinler (receptor activity modifying proteins-RAMP) ailesi adrenomedullinin sinyal sisteminin parçalarıdır (84). Kalsitonin reseptörüne benzeyen reseptör mikrovasküler endotelde, saçlı deride ve gastrointestinal immün sistemde yoğun olarak bulunur ve aktive modifiye eden proteinler (RAMP1,2,3) tarafından düzenlenir (85).

Reseptör aktivitesini modifiye eden proteinler transmembran bir protein olup CRLR'in hücre yüzeyine transferi, reseptör spesifitesi, ligand afinitesi ve kimyasal stümülyasyonlara karşı reseptör desensitizasyonu regüle eder. Örneğin CRLR ile RAMP-1 kombinasyonu CGRP1 reseptörü olarak tanımlanırken CRLR'nin RAMP-2 veya RAMP-3 ile kombinasyonu AM reseptörü olarak görev yapar. Reseptör RAMP kompleksi oluştuğunda CGRP reseptörleri tamamen glikolize olurken AM spesifik reseptörlerinin sadece merkezinde glikolizasyon gerçekleşir. Oluşan glikolizasyon reseptörde konformasyonel değişikliğe neden olur. Reseptörde meydana gelen değişiklik peptitlerin bağlanmasını kolaylaştırır. AM1 ve AM2 reseptörlerinde meydana gelen konfarmosyonel değişiklik sonucunda guanilat siklaz, adenil siklaz ve protein kinaz A stimule olur ve sonuçta intrasellüler cAMP seviyesi artar (85-87).

Reseptör ailesinin üyelerinden GPCR ise agonist etki ile CGRP1, AM1 ve AM2 reseptörlerine bağlanır. Birleşme sonucu guanilat siklaz stimule olur, intrasellüler cAMP artar. cAMP artışı hücre içi kalsiyum miktarının yükselmesi ile sonuçlanır (83).

Adrenomedullin; cAMP artışı ile yada cAMP'den bağımsız hücre içi kalsiyum artışına yada azalışına yol açar, ayrıca NO artışı, prostaglandinler ve EDHF (endotelium-derived hyperpolarizing factor) aracılığı ile vazodilatasyona neden olur (12,76).

2.3.1.Adrenomedullinin Santral Sinir Sistemi Etkileri

Adrenomedullin ve reseptörleri SSS ve hücrelerinde özellikle serebral korteks, pons, medulla oblongata, koroid pleksus, talamus, hipotalamus ve hipofizde gösterilmiştir (88). Serebral korteks ve diğer alanlardaki geniş dağılımıyla hem nörotransmitter hem nöromodülatör hem de nörohormon

rolündedir. Nörotransmitter fonksiyonu hipotalamus ve area postremada gösterilmiştir. Ayrıca area postremada kan-beyin bariyerinin olmaması sistemik değişikliklere karşı SSS'nin cevabını gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır (89).

Fakat area postremaya AM enjeksiyonu sonucu kalp hızında ve kan basıncında artış saptanması periferik olayların tersi bir bulgudur ve bu etkinin AM'in beyindeki otonomik yolakta önemli bir transmitter olarak görev almasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Dolayısıyla periferde ortaya çıkan etkilerin çoğunun santral fonksiyonu yansıtmadığı düşünülmektedir (89,90).

Adrenomedullinin kalsitonin ailesinin diğer peptitleri ve atrial natriüretik faktör gibi çoğu vazoaaktif peptidlerin, SSS'deki natriüretik ve diüretik etkilerinin sayesinde su ve yiyecek alımının azalması gibi periferik etkileri ortaya çıkmaktadır (76).

2.3.2.Serebral Sirkulasyon Ve AM

Adrenomedullin serebral endotelial hücrelerde, serebral damarların diğer elementlerinde örneğin vasküler düz kas hücresi, astrosit ve nöronlardan orjin alır. Tüm bu hücreler serebral sirkulasyonu etkileyen AM kaynağıdır. Sitokinler, bakteriyel lipopolisakkarid ve trombin AM'in periferik endotelial hücrelerde salınımının uyarıcısıdır (91).

Serebral sirkulasyonda ölçülmesi çok zordur. Serebral endotelial hücreler, vasküler düz kas hücresi gibi serebral damarların elementlerinde, astrosit, nöronlar ve koroid pleksusdan salınan AM'in BOS içinde plazmadan daha düşük seviyede olması iki kompartman arasındaki üretimin birbirinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir (77).

Adrenomedullin serebral damarlarda vazodilatör etkiyle serebral kan akımını artırır. Damar çapının büyüklüğüyle adrenomedullin resptörlerine bağlı oluşan cevabın farklı olabileceği düşünülmektedir. Buna göre büyük serebral damarlarda kan akımının regülasyonu için adrenomedullinin efektör hücresi vasküler düz kas hücresidir. Adrenomedullin vasküler düz kas hücrelerinde cAMP'nin doğrudan artışı ve NOS aktivitesiyle indirekt NO üretiminin artışı yolu ile iki mekanizma aracılığıyla vazodilatasyona neden olmaktadır (92).

Wimalawansa ve arkadaşlarına (93) göre serebral vazodilatasyon CGRP8-37 (CGRP antagonisti) ile inhibe olur ve AM verilmesinden önce CGRP8-37 verilmesi sonucu adrenomedulline bağlı dilatasyon engellenmektedir. Bu da AM'nin beyinde diğer reseptörlere göre daha yaygın ve bol miktarda bulunan CGRP reseptörleri aracılığıyla fonksiyonunu gösterdiğinin bir kanıtıdır. Serebral endotelial hücrelerdeki üretimi diğer endotelial hücrelere göre daha fazladır ve serebral sirkulasyondaki konsantrasyonu istirahat sırasındaki dolaşıma göre daha yüksektir (94).

Kis ve arkadaşlarına (95) göre AM serebral transendotelial elektriksel direnci artırır, endotel permeabilitesini azaltır ve endotelial hücrelerde cAMP artışına yol açarak kan- beyin- bariyerinin regulasyonunda rol oynar.

Doğan ve arkadaşları (96) spontan hipertansif ratlarda AM infüzyonunun MCA oklüzyonu sonrası bölgesel kan akımını arttırdığını ve iskemik beyin hasarını azalttığını bildirmişlerdir. Doğan ve arkadaşlarına göre AM kollateral sirkulasyonu artırarak iskemik beyin hasarından koruyucu rol oynar.

Encinas ve arkadaşlarının (97) rat beyinde iskemi/reperfüzyon modelinde özellikle 8. saatte belirgin AM artışı saptanmıştır. Artmış AM sekresyonu iskeminin neden olduğu serebral beyin hasarında olası nöroprotektif etkisinin olabileceğini göstermiştir.

2.4. Kalsitonin Gen İlişkili Peptit (CGRP)

Kalsitonin gen ilişkili peptit (Calcitonin Gene Related Peptide-CGRP), 37 aminaositli bir nöropeptittir. Yapısal ve kimyasal benzerliğinden dolayı kalsitonin/amilin/adrenomedullin ile aynı grupta değerlendirilir. İnsan CGRP'si medullar tiroid karsinomlu hastaların tiroid dokusundan izole edilmiştir (98). Kalsitonin mRNA tiroid dokusunda baskın iken CGRP-spesifik mRNA sinir sisteminde baskın olarak gözlenir. Kalsitonin gen ilişkili peptit santral ve periferik sinir sisteminin bütününe dağılmıştır ve biyolojik etkilerini gastrointestinal, solunum, endokrin, kardiyovasküler ve santral sinir sistemi ile ilişkili dokularda gösterir (13).

Periferde kan damarları ile yakından ilişkili olan sinirlerin olduğu alanlarda, özellikle de kapsaisine duyarlı miyelinsiz duysal C lifleri ve miyelinli A δ liflerinde

bulunur (99). C liflerinde taşıkinin SP ve nörokinin A gibi peptitlerle birlikte bulunurlar. Santral ve periferik sinir sisteminde daha yoğun bulunan α CGRP ve 3 aminaasit farklı olan enterik sinirler ve hipofizde yoğun olan β CGRP formları tanımlanmıştır (13,100).

Kalsitonin gen ilişkili peptit afferent nöral yollarda SP ile beraber lokalize olmuştur. Buradaki fonksiyonu SP düzeyini azaltan peptidaz enzimi ile kompetatif inhibisyona girmektir (61). Kalsitonin gen ilişkili peptit ve SP, NGF bağımlı nöropeptidlerdir. Periferik sinir sisteminde CGRP ve SP'nin artması hiperaljezi yada allodini ile ilişkilidir. Kalsitonin gen ilişkili peptit aracılı hiperaljezi, CGRP reseptör antagonistleri ile durdurulabilmektedir (63). İntradermal kapsaisin enjeksiyonu sonrası gelişen allodini ve hiperaljezi, inflamasyon bölgesine antagonisti olan CGRP₈₋₃₇ verilmesi sonrası gerilemiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda CGRP'nin kapsaisin enjeksiyonu ile oluşan santral sensitizasyonda rol oynadığı önerilmektedir (63).

Kalsitonin gen ilişkili peptit biyolojik etkisini CRLR aracılığı ile göstermektedir. Reseptör aktivitesini modifiye eden proteinler ise transmembran bir protein olup CRLR'in hücre yüzeyine transferi, reseptör spesifitesi, ligand afinitesi ve kimyasal stümülasyonlara karşı reseptör desensitizasyonu regüle eder. Örneğin CRLR ile RAMP-1 kombinasyonu CGRP1 reseptörü olarak tanımlanırken CRLR'nin RAMP-2 veya RAMP-3 ile kombinasyonu AM reseptörü olarak görev yapar ve sonuçta intrasellüler cAMP seviyesini artırarak görev yaparlar (85,86).

Güçlü bir arterial ve venöz vazodilatatördür. Kalsitonin gen ilişkili peptite bağlı vazodilatasyon, antagonisti olan CGRP₈₋₃₇ ile bloke olur. Hücre düzeyinde etkisini adenilat siklaz ve cAMP üzerinden gerçekleştirir. Mikrovasküler alanda daha potent vazodilatasyon yapar. Değişik doku ve organlarda vazodilatatör etkisini göstermekle birlikte en belirgin etkisini serebral sirkülasyonda göstermektedir. Migren patogenezinde vazodilatatör etki ile rol oynadığı ifade edilmiştir (101).

Kalsitonin gen ilişkili peptitin etkileri, reseptör antagonistleri CGRP₈₋₃₇ ve BIBN4096BS (102) tarafından antagonize edilmektedir. Böylelikle CGRP'nin

neden olduğu dilatasyon engellenmekte ve migren için potansiyel tedavi olasılığı ifade edilmektedir (103).

Kalsitonin gen ilişkili peptit plazma düzeyi migren, küme baş ağrısı, paroksizmal hemikranya ve trigeminal nevralji gibi baş ağrılarında (101), kronik kalp yetmezliği, sepsis (13), yumuşak doku hasarı (104), femur ve boyun kırığı gibi ortopedik hastalıklarda (105) ve gebelikte (106) artmaktadır.

2.4.1.CGRP'nin Santral Sinir Sistemi ve Serebral Dolaşıma Etkileri

Primer baş ağrılarında migren hastalarında plazma CGRP seviyelerinin artmış olarak bulunması vazodilatasyon aracılığı ile migren patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (107).

Gupta ve ark. (108) insan orta meningeal arterinde postmortem olarak CGRP etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, CGRP agonisti verilmesi ile orta meningeal arterde genişleme, antagonist verilmesi ile etkinin ortadan kalktığını gözlemlemişler ve insan MCA'inde CGRP₁ reseptörlerini baskın olarak görmenin en ideal yaklaşım olduğunu ifade etmişlerdir. Kalsitonin gen ilişkili peptitin migren ve küme baş ağrısında rolü nedeni ile orta meningeal arter, dura arterleri gibi intrakraniyal ekstraserebral kan damarlarının dilatasyonu ve perivasküler duysal sinirlerin uyarılması sonucu ağrı hissedilmektedir.

Rat trigeminovasküler sisteminde yapılan bir çalışmada CGRP reseptörleri migren ve diğer ağrı ataklarında meninkslerde olduğu kadar trigeminal ganglion ve spinal trigeminal nükleusta da gösterilmiştir (109). Kalsitonin reseptörüne benzeyen reseptör ve RAMP1 komponentlerini içeren CGRP reseptörleri kan basıncının düzenlenmesi ve mast hücre sekresyonunda olduğu gibi nöronal ve glial fonksiyon modülasyonunda rol oynamaktadır.

Subaraknoid kanamadan birkaç gün sonra gelişen vazospazm sık ölüm sebebidir. Vazokonstriksiyon ile sinirlerdeki CGRP düzeyinin azalması ve kan akımında CGRP düzeyinin artması CGRP'nin vazokonstriksiyona karşı sinirlerden salındığını önermektedir. Bununla birlikte Subaraknoid kanama gelişmiş tavşanlarda serebral arterlere CGRP gen (rekombinant adenoviral preproCGRP) transferi yapılmasının serebral vazokonstriksiyona karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (110).

Şu ana kadar AM'in başağrısı patogeneğinde rol aldığına dair kesin bir kanıt yoktur fakat tartışılması gereken bazı gerçekler vardır. Kalsitonin gen ilişkili peptit ise perivasküler nosiseptif aferent liflerden salınır, kendine ait reseptörlere etki ederek vazodilatasyon aracılığı ile başağrısına neden olmaktadır (87). Özet olarak;

- 1) Adrenomedullin ve CGRP aynı reseptörlere etki eder ve benzer etkiyi oluştururlar.
- 2) Adrenomedullin reseptörleri beyin damarlarının hem endotel tabakasından, hemde düz kas tabakasından eksprese olur, CGRP reseptörü endotel tabakadan zayıf, düz kas tabakasından ise normal seviyede eksprese olur.
- 3) Kalsitonin gen ilişkili peptit perivasküler duysal sinir fibrillerinde bulunur fakat serebral endotel hücrelerinde eksprese edilmez oysaki AM perivasküler sinir hücrelerinde bulunmaz fakat beyin damar endotelinde büyük miktarda salınır.
- 4) Kalsitonin gen ilişkili peptitin serebral damarların istirahat tonusunu ayarlamakta önemli bir rolü olmamasına karşın lokal beyin kan akımını nosiseptif sinyallerden sorumlu olarak ayarlar. Buna karşın yüksek düzeyde AM serebral damarların istirahat tonusunu ayarlamakta önemli bir role sahip olabilir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma etik kurul onayı (Karar No: 07-2007/64) alındıktan sonra, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.1. Hasta Seçimi ve Örnek Alınması

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalına başağrısı yakınması ile başvuran ve IHS tanı kriterlerine göre sık epizodik veya kronik gerilim tipi başağrısı tanısı konmuş olan ve herhangi bir ağrılı hastalığı olmayan 35 hasta ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalına ağrı yakınması ile başvuran ve ACR tanı kriterlerine göre fibromyalji tanısı konmuş olan 33 hasta ile kontrol grubunu oluşturan 31, toplam 99 kişi çalışmaya alındı. Seyrek epizodik gerilim tipi başağrılı hastalar bu çalışmaya davet edilmedi. Çalışmaya katılan bütün hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alındı.

•Hastalar için araştırmaya dahil edilme kriterleri:

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

•Dışlama kriterleri:

- 1) Hipertansiyon olması (kişisel tıbbi öykü ve fizik muayene ile dışlanacak)
- 2) Böbrek fonksiyon bozukluğu olması (böbrek fonksiyon testleri yapılarak dışlanacak)
- 3) 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 dışlanacak)

4) 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 dışlanacak).

5) İlaç aşırı kötü kullanım başağrısının olması

Kontrol grubunda ise sadece dışlama kriterlerinin olmaması gereklidir.

Baş ağrısı ve vücut ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı. IHS tanı kriterlerine göre gerilim tipi başağrısı tanısı ve ACR tanı kriterlerine göre fibromyalji tanısı konulan hastaların şikayetleri, yaş, özgeçmiş, soygeçmiş, ağrı özellikleri, ilaç kullanım özellikleri, ağrıya eşlik eden bulguları soruldu. Hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun tümüne arteriyel tansiyon ölçümü, fizik muayene ve nörolojik muayene yapıldıktan sonra her iki grupta tam kan, biyokimya, sedimentasyon, CRP sonuçlarına bakılması için kan alındı. IHS tanı kriterlerine göre gerilim tipi başağrısı tanısı ve ACR tanı kriterlerine göre fibromyalji tanısı konulan hastaların bilgileri önceden hazırlanmış bir forma kaydedildi (EK-2, EK-3). Dışlanma kriterlerine uyan hastalar çalışmaya alınmadı. Değerlendirilen hastalardan 10 tanesi çalışmaya katılmayı kabul etmedi.

Çalışma için gerilim tipi başağrısı ve fibromyaljili hastalar ile sağlıklı kontrol grubundaki kişilerden kubital venden 10 ml kan örneği alınarak içerisinde 0.6 TIU/ml aprotinin bulunan tüplere kondu. Tüpler nazikçe birkaç kez sallanarak 15 dakika bekletildikten sonra 1600g/dk hızda 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma örnekleri çalışılincaya kadar -20 °C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

Kan örnekleri çalışılacağı gün koruyucu kaplara çevresine 24 saat süre ile ısısını korumak amacı ile soğuk buz ile birlikte konuldu. Kan örnekleri Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi Klinik Biyokimya AD Laboratuvarlarında çalışılmak üzere gönderildi.

3.2. Adrenomedullin Çalışma Tekniği

Serum örnekleri Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi Klinik Biyokimya AD Laboratuvarlarına ulaştıktan sonra koruyucu kaptan çıkarıldı. Adrenomedullin düzeyi RIA metodu ile kit protokolu uygulanarak (Kit: Adrenomedullin (1-52)

Human RIA-Kit, (RK-010-01) Phoenix Pharmaceuticals, Inc. 330 Beach Road, Burlingame, 94010 CA, USA) ölçüldü. Berthol Gama Counter LB 2111 cihazında çalışıldı. Sonuçlar pg/ml olarak değerlendirildi.

3.3. Kalsitonin Gen İlişkili Peptit Çalışma Tekniği

Serum örnekleri Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi Klinik Biyokimya AD Laboratuvarlarına ulaştıktan sonra koruyucu kaptan çıkarıldı. Kalsitonin gen ilişkili peptit düzeyi RIA metodu ile kit protokolu uygulanarak (Kit: Kalsitonin Gene Related Peptide (Human) RIA-Kit, (RK-015-02) Phoenix Pharmaceuticals, Inc. 330 Beach Road, Burlingame, 94010 CA, USA) ölçüldü. Berthol Gama Counter LB 2111 cihazında çalışıldı. Sonuçlar pg/ml olarak değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

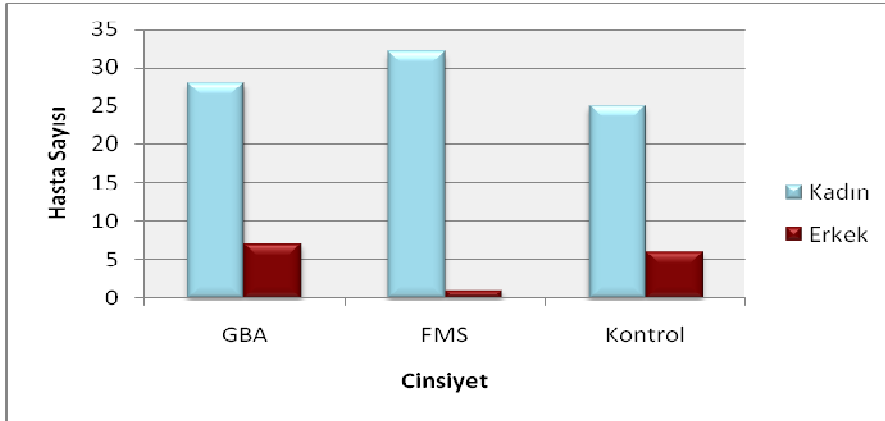
Veriler SPSS 13.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Hasta ve kontrollerin sosyodemografik ve klinik özellikleri basit dağılım olarak verildi. İstatistiksel analizlerde yüzdellik, ki kare, student t testi ve pearson korelasyon analizleri yapıldı. Alt grupların karşılaştırılmasında t testi, parametrik test varsayımlarını karşılamayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. p değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi. Bulgular bölümünde sütun, pasta ve boxplot türünde grafikler kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1.Sosyodemografik Özellikler

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

GTBA hastalarının; 28'si kadın (%80), 7'si erkek (%20), FMS hastalarının; 32'si kadın (%97), 1'i erkek (%3) olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise 25'i kadın (%80.6), 6'sı erkek (%19.4) olarak belirlendi. Hasta grubunda ve kontrol grubunda anlamlı bir cinsiyet farkı saptanmadı ($p>0.05$) (Grafik 1).



Grafik 1. Cinsiyet Dağılımı

Hasta GTBA grubunun yaş ortalaması 36.7 ± 12.6 (18-59) yıl, FMS grubunun yaş ortalaması 38.9 ± 10.1 (20-59) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 27.7 ± 5.8 (19-43) yıl idi.

Hasta ve kontrol grubunun eğitim durumu incelendiğinde; GTBA grubunda 4'ü (%11.4) eğitimsiz, 3'ü (%8.6) okur-yazar, 13'ü (%37.1) ilköğretim mezunu, 2'si (%5.7) ortaokul mezunu, 4'ü (%11.4) lise mezunu, 9'u (%25.7) yüksekokul mezunu idi. FMS grubunda 6'sı (%18.2) eğitimsiz, 2'si (%6.1) okur-yazar, 16'sı (%48.5) ilköğretim mezunu, 2'si (%6.1) ortaokul mezunu, 5'i (%15.2) lise

mezunu, 2'si (%6.1) yüksekokul mezunu idi. Kontrol grubunda ise; 2'si (%6.5) ilköğretim mezunu, 1'i (%3.2) ortaokul mezunu, 15'i (%48.4) lise mezunu, 13'ü (%41.9) yüksekokul mezunu olarak belirlendi (Tablo 8).

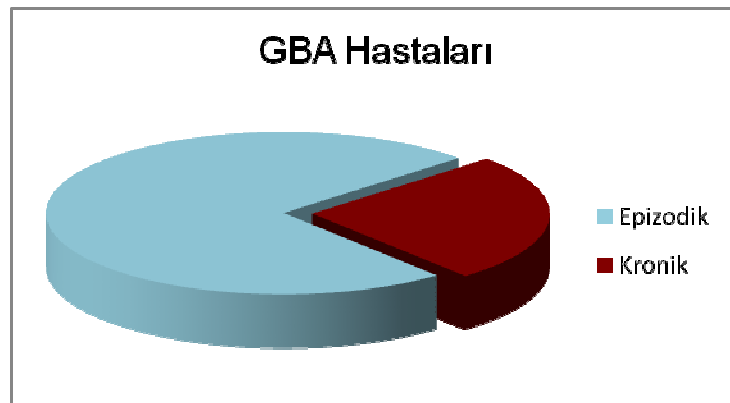
Tablo 8. Eğitim Durumu

Özellikler	GTBA		Fibromiyalji		Kontrol	
	N	%	N	%	N	%
Eğitim Durumu						
Eğitimsiz	4	11.4	6	18.2	—	
Okur-yazar	3	8.6	2	6.1	—	
İlköğretim	13	37.1	16	48.5	2	6.5
Ortaokul	2	5.7	2	6.1	1	3.2
Lise	4	11.4	5	15.2	15	48.4
Yüksekokul	9	25.7	2	6.1	13	41.9

GTBA grubunda 2 kişinin anksiyete, 3 kişinin panik atak, 1 kişinin anemi öyküsü mevcuttu. Kontrol grubunda özgeçmişte özellik yoktu.

4.2. Hasta Grubunun Baş Ağrısı Özellikleri

Hasta grubundaki toplam 35 GTBA hastasının 26'sinde (%74.3) epizodik, 9'unda (%25.7) kronik GTBA tespit edildi (Grafik 2).



Grafik 2. Hasta Grubunda Baş Ağrısı Tipleri

Gerilim tipi başağrılı hastaların baş ağrısı şiddeti sorgulandığında ise 1 hastada (%2.8) genellikle çok şiddetli, 13 hastada (%37.1) genellikle şiddetli, 20

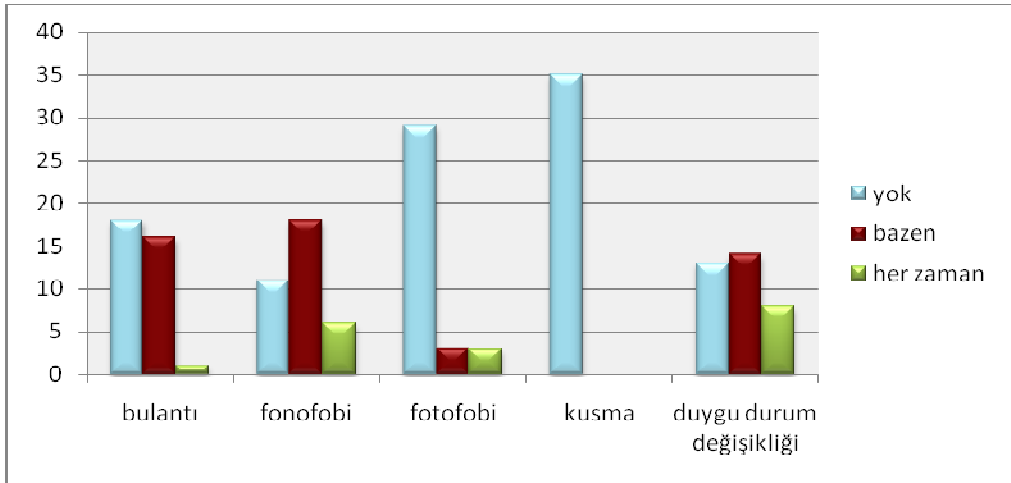
hastada (%57.1) genellikle dayanılabilir, 1 hastada (%2.8) genellikle hafifti. Hastaların baş ağrısı karakteri sorgulandığında 34 hastada (%97.1) sıkıştırıcı, 1 hastada (%2.9) yanıcı-batıcı özellikteydi. Hastaların baş ağrı süresi sorgulandığında ise 3 hastada (%8.6) 1-2 saat, 4 hastada (%11.4) 2-4 saat, 17 hastada (%48.6) 4-24 saat, 8 hastada (%22.9) 1-3 gün, 3 hastada (%8.6) 3-7 gün sürüyordu. Hastalarda baş ağrısı sıklığı sorgulandığında 24 hastada (%68.6) haftada 2-3 kez, 8 hastada (%22.8) haftada 1 kez, 3 hastada (%8.5) ise ayda bir-iki kez oluyordu. Hastalara kaç yıldır ağrı çektikleri sorulduğunda 5 hastada (%14.3) 6 ay, 2 hastada (%5.7) 9-12 ay, 7 hastada (%20) 1-3 yıl, 7 hastada (%20) 3-5 yıl, 9 hastada (%25.7) 5-10 yıl, 4 hastada (%11.4) 10-20 yıl, 1 hastada (%2.9) 20-30 yıldır mevcuttu (Tablo 9).

Tablo 9. Baş ağrısı Özellikleri

Özellikler	N	%	Özellikler	N	%
Ağrı şiddeti			Ağrı sıklığı		
Genellikle çok şiddetli	1	2.9	Haftada 2-3	24	68.6
Genellikle şiddetli	13	37.1	Haftada 1	8	22.9
Genellikle dayanılabilir	20	57.1	Ayda 1-2	3	8.6
Hafif	1	2.9			
Ağrı süresi			Ağrının kaç yıldır olduğu		
1-2 saat	3	8.6	6 ay	5	14.3
2-4 saat	4	11.4	9-12 ay	2	5.7
4-24 saat	17	48.6	1-3 yıl	7	20.0
1-3 gün	8	22.9	3-5 yıl	7	20.0
3-7 gün	3	8.6	5-10 yıl	9	25.7
			10-20 yıl	4	11.4
			20-30 yıl	1	2.9

Hastaların ağrı sırasında yaşadığı semptomlar sorgulandığında; farklı ağrı dönemlerine farklı semptomlar gözlenebilmekle birlikte, ağrı dönemlerinde sadece bir tanesi eşlik etmekteydi. 16 hastada (%45.7) bazen, 1 hastada (%2.9) her zaman bulantı şikayeti mevcutken, 18 hastada (%51.4) bulantı şikayeti yoktu. 18 hastada (%51.4) bazen, 6 hastada (%17.1) her zaman fonofobi

semptomu mevcutken, 11 hastada (%31.4) fonofobi şikayeti yoktu. 3 hastada (%8.6) bazen, 3 hastada (%8.6) her zaman fotofobi semptomu mevcutken, 29 hastada (%82.8) fotofobi şikayeti yoktu. Hiçbir hastada kusma şikayeti yoktu. Ağrı sırasında 14 hastada (%40) bazen, 8 hastada (%2.9) her zaman duygu durum değişikliği mevcutken, 13 hastada (%37.1) duygu durum değişikliği olmadığı belirlendi (Grafik 3).



Grafik 3. GTBA Hastalarında Semptomlar

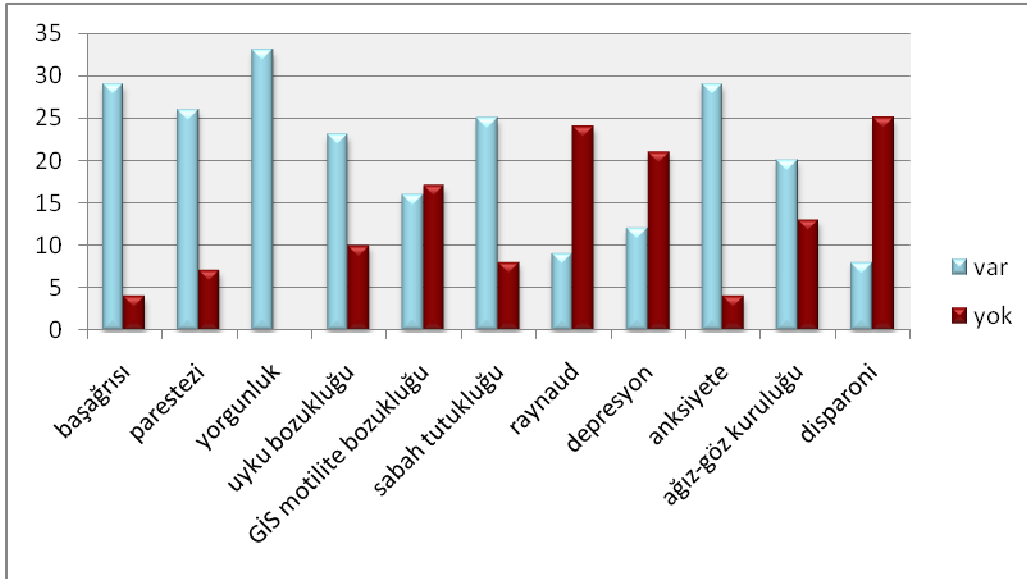
4.3. Hasta Grubunun Fibromyalji Özellikleri

Fibromiyalji sendromlu hastaların ağrı şiddeti sorgulandığında 1 hastada (%3) hafif, 9 hastada (%27.3) orta, 17 hastada (%51.6) şiddetli, 6 hastada (%18.2) çok şiddetliydi. Hastalara kaç yıldır ağrı çektikleri sorulduğunda 4 hastada (%12.1) 1 yıl, 9 hastada (%27.3) 1-3 yıl, 12 hastada (%36.4) 3-5 yıl, 8 hastada (%24.2) 5-10 yıldır mevcuttu (Tablo 10).

Tablo 10. FMS Grubunun Özellikleri

Özellikler	N	%	Özellikler	N	%
Ağrı ifadeleri			Ağrının kaç yıldır olduğu		
Hafif	1	3.0	1 yıl	4	12.1
Orta	9	27.3	1-3 yıl	9	27.3
Şiddetli	17	51.5	3-5 yıl	12	36.4
Çok Şiddetli	6	18.8	5-10 yıl	8	24.2
Dayanılmaz	-	-			

Hastalara FMS'na eşlik eden bulgular sorgulandığında; 29 hastada (%87.9) başağrısı eşlik ederken, 4 hastada (%12.1) başağrısı yoktu. 26 hastada (%78.8) parestezi eşlik ederken, 7 hastada (%21.2) parestezi yoktu. 23 hastada (%69.7) uyku bozukluğu eşlik ederken, 10 hastada (%30.3) uyku bozukluğu yoktu. 16 hastada (%48.4) gastrointestinal motilite bozukluğu (ishal, kabızlık) eşlik ederken, 17 hastada (%51.6) gastrointestinal motilite bozukluğu yoktu. 25 hastada (%75.8) sabah tutukluğu eşlik ederken, 8 hastada (%24.2) sabah tutukluğu yoktu. 9 hastada (%27.2) reynoud sendromu eşlik ederken, 24 hastada (%72.8) reynoud sendromu yoktu. 12 hastada (%36.3) depresyon eşlik ederken, 21 hastada (%63.7) depresyon yoktu. 29 hastada (%87.9) anksiyete eşlik ederken, 4 hastada (%12.1) anksiyete yoktu. 20 hastada (%60.7) ağız göz kuruluğu eşlik ederken, 13 hastada (%39.3) ağız göz kuruluğu yoktu. 8 hastada (%24.2) disparoni eşlik ederken, 25 hastada (%75.8) disparoni yoktu. 33 hastanın hepsinde (%100) yorgunluk eşlik etmekteydi (Grafik 4).



Grafik 4. FMS Eşlik Eden Bulgular

Hastaların boyları 145 ile 170 cm arasında olup ortama değer 159.5 ± 5.6 , kiloları 45 ile 100 kg olup ortalama değer 67.4 ± 14.5 , VKİ'leri 18 ile 39 arasında ortalama değer 26.3 ± 5.8 , tetik nokta sayıları 11 ile 16 arasında olup ortalama değer 12.9 ± 1.5 olarak hesaplandı (Tablo 11).

Tablo 11. FMS Hastalarının Sayılabilir Klinik Özellikleri

Hasta Özellikleri	Minumum	Maksimum	Ortalama
Boy (cm)	145	170	159.5±5.6
Kilo (kg)	45	100	67.4±14.5
VKİ (kg/m ²)	18	39	26.3±5.8
Tetik nokta sayısı	11	16	12.9±1.5

4.4. Serum AM Değerleri

Çalışmaya alınan hastalarda ve kontrol grubunda serum adrenomedullin değerlerine bakıldı. GTBA'lı hastaların en düşük değeri 94 pg/ml, en yüksek değeri 161.4 pg/ml idi. Ortalama serum AM düzeyi 121.2±17.0 pg/ml olarak hesaplandı. FMS'lu hastaların serum örneklerinde en düşük değer 86.3 pg/ml, en yüksek değer 141 pg/ml idi. Ortalama serum AM seviyesi 119.1±12.9 pg/ml olarak hesaplandı. Kontrol grubundan alınan örneklerde en düşük serum AM değeri 89.1 pg/ml, en yüksek değer 157.4 pg/ml idi. Ortalama serum AM seviyesi 126.8±14.9 pg/ml olarak hesaplandı. Gerilim tipi başağrısı grubu ve FMS grubunda tespit edilen serum AM değerleri, kendi aralarında ve kontrol grubu serum AM değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 12, 13, 14, Grafik 5).

Tablo 12. GTBA ve Kontrol Gruplarının AM Değerleri

	N	AM (pg/ml)	p
GTBA (ortalama±ss)	35	121.2±17.0	0.299
Kontrol (ortalama±ss)	31	126.8±14.9	

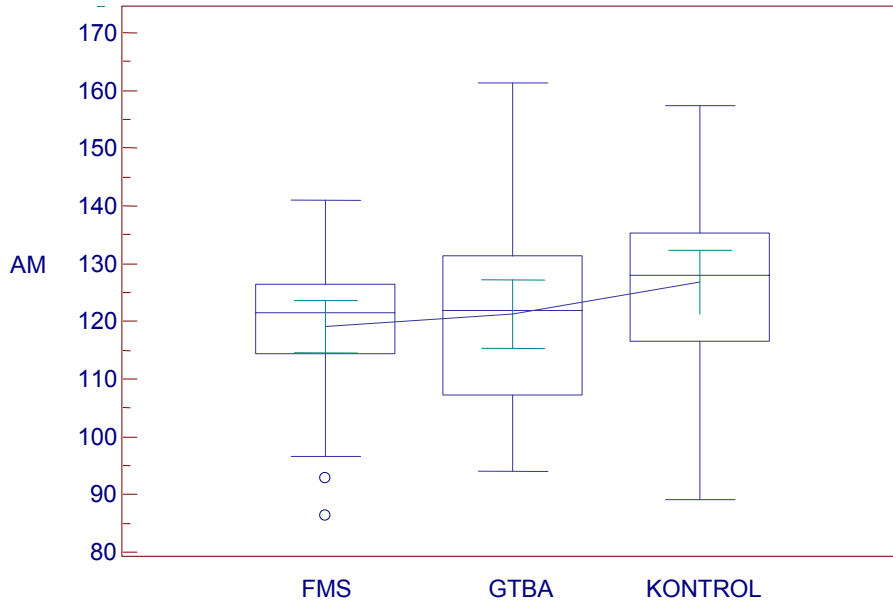
ss: Stantart Sapma

Tablo 13. FMS ve Kontrol Gruplarının AM Değerleri

	N	AM (pg/ml)	p
FMS (ortalama±ss)	33	119.1±12.9	0.108
Kontrol (ortalama±ss)	31	126.8±14.9	

Tablo 14. GTBA ve FMS Gruplarının AM Değerleri

	N	AM (pg/ml)	p
GTBA (ortalama±ss)	35	121.2±17.0	0.828
FMS (ortalama±ss)	33	119.1±12.9	



Grafik 5. FMS, GTBA ve Kontrol Gruplarında AM Düzeyleri Parametrelerinin Kutu Grafiği İle Karşılaştırılması

4.5. Serum CGRP Değerleri

Çalışmaya alınan hastalarda ve kontrol grubunda serum CGRP değerlerine bakıldı. GTBA'lı hastaların en düşük değeri 78 pg/ml, en yüksek değeri 340 pg/ml idi. Ortalama serum CGRP düzeyi 170.4 ± 54.8 pg/ml olarak hesaplandı. Fibromiyaljili hastaların serum örneklerinde en düşük değer 88 pg/ml, en yüksek değer 300 pg/ml idi. Ortalama serum CGRP seviyesi 162.6 ± 46.2 pg/ml olarak hesaplandı. Kontrol grubundan alınan örneklerde en düşük serum CGRP değeri 62 pg/ml, en yüksek değer 210 pg/ml idi. Ortalama serum CGRP seviyesi 139.3 ± 38.9 pg/ml olarak hesaplandı. Gerilim tipi başağrısı grubunda tespit edilen serum CGRP değerleri, kontrol grubu serum CGRP değerlerinden istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.025$). Fibromiyalji

grubunda ise GTBA ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 15, 16, 17, Grafik 6).

Tablo 15. GTBA ve Kontrol Gruplarının CGRP Değerleri

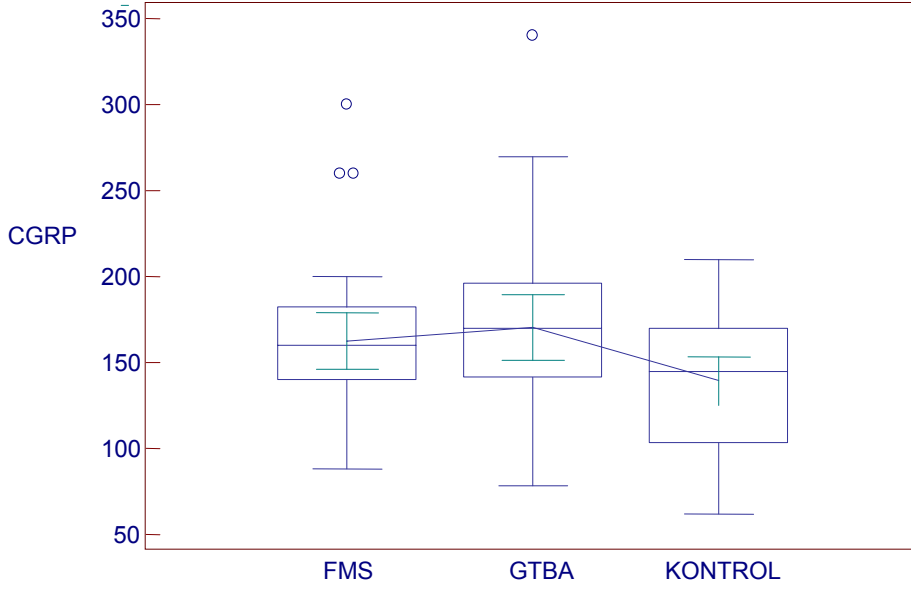
	N	CGRP (pg/ml)	p
GTBA (ortalama±ss)	35	170.4±54.8	0.025
Kontrol (ortalama±ss)	31	139.3±38.9	

Tablo 16. FMS ve Kontrol Gruplarının CGRP Değerleri

	N	CGRP (pg/ml)	p
FMS (ortalama±ss)	33	162.6±46.2	0.128
Kontrol (ortalama±ss)	31	139.3±38.9	

Tablo 17. GTBA ve FMS Gruplarının CGRP Değerleri

	N	CGRP (pg/ml)	p
GTBA (ortalama±ss)	35	170.4±54.8	0.776
FMS (ortalama±ss)	33	162.6±46.2	



Grafik 6. FMS, GTBA ve Kontrol Gruplarında CGRP Düzeyleri Parametrelerinin Kutu Grafiği İle Karşılaştırılması

4.6. Baş Ağrısı Süresine Göre Serum AM ve CGRP Düzeyleri

Gerilim tipi baş ağrısında atağın süresi ile AM düzeyi arasında pozitif yönde orta derecede ilişki vardır ($r= 0.331$). Atak süresi uzadıkça AM düzeyi artma eğilimindedir, ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Gerilim tipi baş ağrısında atağın süresi ile CGRP düzeyi arasında pozitif yönde orta derecede ilişki vardır ($r= 0.250$). Atak süresi uzadıkça CGRP düzeyi de artma eğilimindedir, ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. GTBA Süresi ile AM, CGRP Arasındaki İlişki

	AM		CGRP	
	r	p	r	p
Süre	0.331	0.052	0.250	0.147

r: Korelasyon Katsayısı

4.7. Baş Ağrısı Tipine Göre Serum AM ve CGRP Düzeyleri

Gerilim tipi baş ağrısında epizodik ve kronik alt tiplerinin kendi aralarında CGRP düzeyleri ve AM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19. GTBA Tipi ile AM, CGRP Arasındaki İlişki

	AM p	CGRP p
GTBA Tipi	0.406	0.571

4.8. FMS Eşlik Eden Bulgulara Göre Serum AM ve CGRP Düzeyleri

Fibromiyalji sendromunda baş ağrısı, parestezi, yorgunluk, uyku bozukluğu, sabah tutukluğu, ishal-kabızlık, reynoud fenomeni, depresyon, anksiyete, ağız kuruluğu, disparoni ile AM ve CGRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

5.TARTIŞMA

Baş ağrısı, insanlığın var oluşundan bu yana, çok sık karşılaşılan önemli bir sorundur. Ortaya çıkış şekillerinde büyük farklılıklar gösteren, karmaşık bulguları olan ve tek bir basit mekanizma ile açıklanamayacak ortak bir insan deneyimidir (4). Gerilim tipi baş ağrısı primer baş ağrıları içinde en sık karşılaşılan baş ağrısı tipidir. Günlük aktiviteyi belirgin etkilemeyen, hafif veya orta şiddette, çift taraflı, sıkıştırıcı veya baskı tarzında dakikalar veya günler süren ağrılar gözlenmektedir (1,2,5).

Gerilim tipi baş ağrısında perikranial miyofasyal yapılarda hassasiyetin karakteristik bulgu olması nedeniyle patofizyolojide miyofasyal mekanizmalar önem kazanmakla birlikte; hem periferal hemde santral ağrı mekanizmalarının katkısı üzerinde durulmaktadır (5). Bendtsen ve arkadaşlarının (26) oluşturduğu ağrı modelinde, kronik GTBA'sında asıl problemin, perikranial miyofasyal hassas dokulardan, periferde algojenik maddelerin açığa çıkmasının yol açtığı uzamış nosiseptif girdilere bağlı olarak santral ara yolların duyarlılaşması olduğu belirtilmektedir.

Yaşam kalitesini doğrudan etkilemesi, GTBA'nın etkin ve tam olarak tedavisinin önemini arttırmaktadır. Ekonomik ve sosyal boyutları ile önemli bir halk sağlığı sorunu olan GTBA'nın patogenezinin tam olarak aydınlatılması ve bu bilgilerin ışığında tanı ve etkin tedavisinin sağlanması önem arz etmektedir.

Fibromiyalji sendromu, kas iskelet sisteminde orta yaş grubu kadınlarda sık gözlenen yaygın ağrı, yorgunluk uyku bozukluğu ve anksiyete gibi psikolojik bozuklukları da içeren bir klinik tablodur (6). Tanı ACR tarafından 1990 yılında tanımlanan kriterlere göre konulmaktadır (7). Fibromiyalji sendromu etyopatogenezinde ağrı modülasyon bozukluğu, uyku bozuklukları, kas oksijenizasyon değişiklikleri, otonomik disfonksiyon, psikolojik, biyokimyasal, hormonal ve immünolojik faktörlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir (10).

Kalsitonin gen ilişkili peptid sinir dokusunda yoğun bulunan bir nöropeptittir. Duysal sinirlerde nöromedulatör olarak görev yapar ve primer başağrılarından migren ve küme başağrısı patogenezinde rolü işaret edilmiştir (14). Plazma CGRP düzeyi sadece migren ve küme başağrısının ataklarında değil, küme başağrısının aktif periyodu boyunca (111) ve migren atak dışında da (107) artmaktadır. Kalsitonin gen ilişkili peptidin ataklar arasında yüksek seyretmesinin, duysal sinir liflerinde CGRP'nin anormal salınımına bağlı olabileceği ve bu anormalliğin de vasküler kontrol üzerindeki etkisinin değişmesi ile ilişkili olabileceğini önermişlerdir. Bu bulgular migren patofizyolojisinde önemli rol oynadığını işaret etmektedir (107).

Kalsitonin gen ilişkili peptidin migren patofizyolojisindeki rolü birçok araştırmacı tarafından kabul edilmiştir (14,107). Durham ve arkadaşları (112) trigeminal sinir hücre kültürlerinde sumatriptan ile trigeminal nöronlarda CGRP salınımını direk olarak inhibe etmişlerdir. Benzer şekilde antimigren ilaçlar ile CGRP gen ekspresyonunun baskılandığı gösterilmiştir (113,114). Juhasz ve arkadaşlarının (115) nitrogliserin ile uyarılan migren atağında sumatriptan ile hastaların önemli bir kısmında migren belirtilerindeki azalmaya paralel olarak serum CGRP düzeylerinin de düştüğü bildirilmiştir. Lassen ve arkadaşlarının (116) migreni olan hastalara CGRP ve plasebo verilerek yaptıkları çalışmalarında CGRP alan grupta belirgin başağrısı gözlenmiş olup transkraniyal dopler ile MCA dilatasyonu gözlenmiştir. Sonuçlar doğrultusunda CGRP'nin migrende rol oynayabileceğini önermişlerdir. Ayrıca CGRP antagonisti BIBN 4096 BS, migren ataklarında plasebo alanlara göre etkili bulunmuştur (103).

Frese ve arkadaşlarının (117) servikojenik başağrında trigeminovasküler sistemin rolünün olup olmadığını araştırdıkları çalışmada plazma CGRP düzeylerinde ağrılı ve ağrısız dönem ile periferik ve kranial dolaşım arasında da fark gözlenmemiştir. Sonuç olarak migren ile servikojenik başağrısının farklı mekanizmalarla ortaya çıktığı kanaatine varılmıştır.

Tetik noktalar, sefalik kan damarlarından ve perikraniyal kaslardan gelen girdileri alan trigeminal kaudal nükleus nöronlarının duyarlı hale gelmesine ve ağrı şiddetinin belirlenmesine aracılık edebilirler (4,26). Aktif tetik noktaların histopatolojik incelenmesinde yüksek konsantrasyonda protonlar, bradikinin,

CGRP, substans P, TNF-a, IL-1b, serotonin ve norepinefrin gözlenmesi tetik noktaların mediatörler aracılığı ile patogeneze rolünün olduğunu düşündürmüştür (25).

Kalsitonin gen ilişkili peptit ile benzerlikleri nedeniyle AM'nin de ağrı patofizyolojisinde rolü olabileceği öngörülmüştür.

Adrenomedullin son zamanlarda üzerinde çok çalışılan bir peptiddir. Birçok farklı hastalık durumunda çalışılmıştır. Çalışmaların en fazla yoğunlaştığı alanlardan biri de AM'nin vasküler biyolojideki rolü ve vasküler olaylardaki değişiklikleridir. Etkili bir vazodilatator olan AM vasküler yatakta etkisini cAMP seviyesini artırarak ve NO yada araziidonik asit metabolitleri aracılı mekanizma ile göstermektedir. Beyin damarlarındaki vazodilatasyon etkisinden ise adenil siklaz mekanizmasının sorumlu olabileceği düşünölmektedir (13,76).

Birçok hastalıkta serum adrenomedullin düzeyi ölçölmüştür. Kardiyovasköler hastalıklarda AM düzeyi yüksek olarak saptanmış ve artmış kan basıncını kompanse etmek amacı ile yükseldiği düşünölmüştür (101).

Arka kök ganglionunda kapsaisin reseptörü ve AM reseptörü birlikte lokalize olmuşlardır. Ma ve ark. (11) çalışmalarında kapsaisinin indüklediği hiperaljezide AM düzeyinde artış gözlemlenmiş ve oluşan hiperaljezi AM22-52 ile bloke olmuştur. Bulgular ışığında yapısal ve fonksiyonel olarak AM arka kök ganglionunda ağrı oluşumunda rol alan potent bir nöropeptid olup ağrı yolaklarında rol oynadığı ileri sürölmüştür.

Kedi beyin parankimindeki mikrodamarlar üzerinde yapılan bir çalışmada AM beyin kan hacminde anlamlı bir artışına neden olmuştur. Bu etki AM22-52 ile CGRP8-37'ye oranla daha fazla engellenmiştir. Sonuç olarak intravenöz AM verilmesi spesifik AM reseptörleri aracılığıyla mikrodamarlarda geçici dilatasyona neden olurken damarların istirahat tonusunun devamlılığının sağlanmasında etkili olmamıştır (118). Lang ve arkadaşlarının (119) yaptığı bir çalışmada AM etkilerinin selektif CGRP₁ reseptör antagonisti olan CGRP-(8-37) ile tama yakın bloke olması nedeni ile etkisinin büyük bölümünü bu reseptörler üzerinden ATP duyarlı ve Ca⁺⁺a bağı K⁺ kanalı aracılığı ile gösterdiği ifade edilmiştir.

Rat nükleus akumbensinde AM, CGRP1 reseptörleri ile bunların alt grupları bulunmakta ve bu alanda CGRP sentez edilmektedir. Reseptör etkileri CGRP₈₋₃₇ ile bloke olmaktadır. Bu bulgular da CGRP, CGRP1 ve AM reseptörlerinin fonksiyonel olarak inflamasyon sürecinde ve ağrı modülasyonunda rol aldığını düşündürmektedir (120,121).

Son dönemlerde yapılan deneysel çalışmalardan biri AM ve CGRP'nin reseptör düzeyinde karşılıklı etkileşimleri olabileceği konusunda önemli bilgiler sağlamıştır (85). Bu çalışmada mikrovasküler endotel hücre kültüründe endotel endoCL reseptörlerinin ortama AM, CGRP ve bunların antagonistlerinin eklendiğinde nasıl davranacakları araştırılmış ve AM eklenmesi ile oluşan endoCL internalizasyonunun hem AM hem de CGRP antagonistleri (AM₂₂₋₅₂, ve CGRP₈₋₃₇) ile bloke edilebildiği ve AM ile bağlanarak desensitize olan reseptörün aynı zamanda CGRP'ye karşı da desensitize olduğu gösterilmiştir. Ortama CGRP eklenmesi ise reseptör internalizasyonuna neden olmasa da reseptörü hem CGRP hem de AM'e karşı desensitize etmiştir. Yani reseptör bu iki peptitten hangisi ile karşılaşır karşılaşırsa karşılaşırsın diğerine karşı da desensitize olmaktadır.

Aynı peptit ailesinden olan ve aynı reseptörleri kullanan bu iki peptitin kendi aralarındaki dengeleri, insanlarda hastalık durumlarında nasıl değişiklik gösterdikleri, bu değişikliklerin her fonksiyonları için benzer yada farklı olup olmadığı, ve hastalık durumlarında regülasyonlarının değiştirilmesinin yeni tedavi seçenekleri yaratıp yaratmayacağı son senelerde ilgi çekici bir konu olmuştur (13). Adrenomedülin nörolojik hastalıklarda yeterince çalışılmamış bir moleküldür. Son zamanlarda yapılan bir tez çalışmasında migren hastalarında ataklı ve ataksız dönemde AM düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ve AM'nin migren patofizyolojisinde rolü olabileceği öngörülmüştür (122). Ancak bu çalışmada eş zamanlı CGRP çalışılmamıştır.

Çalışmamıza başlarken her ikisinde de kas hassasiyeti gözlenen ve ağrıyla karakterize olan GTBA ve FMS'nin ortak bir ağrı mekanizmasına yada ağrıya aracılık eden ortak biyokimyasal mediatörlere sahip olabileceği öngörülmüştür. Ağrı patofizyolojisinde rol aldıkları öngörülen ve ortak reseptörleri olan AM ve CGRP'nin herhangi birisinin ortamda olmasının ortak reseptörü diğerine karşı

da desensitize ettiği önceki çalışmalardan bilinmektedir. Bu nedenle GTBA ve FMS hastalarının serumunda CGRP ve AM eş zamanlı olarak çalışılmıştır.

Bizim çalışmamızda AM düzeylerinde hem hasta grupları arasında, hem de kontrol grubuna göre anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu durum Ma (11) ve arkadaşlarının AM'nin ağrı oluşumunda etkili olduğunu ifade ettikleri çalışmalarından farklıdır. Yine benzer şekilde FMS grubunda eşlik eden bulgulara göre yapılan kıyaslamada ise istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma GTBA ve FMS'da AM düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışmadır ve literatürde GTBA ve FMS'da yapılmış başka benzer bir çalışma olmadığından sonuçlarımızı karşılaştırma olanağımız olmamıştır.

Kronik GTBA'lı hastalarda CGRP ilk olarak Bach ve arkadaşları (123) tarafından BOS'ta çalışılmış ve kontrol grubuna göre anlamlı fark gözlemlenmemiştir. Bir başka çalışmada kronik GTBA olan hastalarda nitrik oksit sonrası oluşturulan başağrısında CGRP düzeyleri arasında sağlıklı kontrol grubuna göre fark izlenmemiştir (124). Ashina tarafından (125) 2000 yılında yapılan kapsamlı bir çalışmada hem periferik hemde kranial dolaşımında kronik GTBA ve kontrol grupları arasında CGRP seviyelerinde fark olmadığı gözlenmiş ve ağrılı veya ağrısız dönem ile de ilişki gösterilememiştir.

Bizim çalışmamızda sık epizodik ve kronik GTBA hastaları arasında CGRP ve AM düzeyleri açısından bir fark gözlenmemiş ama GTBA hastalarında CGRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Periferik sinir sisteminde CGRP artması hiperaleji yada allodini ile ilişkilidir. Kalsitonin gen ilişkili peptidin kapsaisin enjeksiyonu ile oluşan santral sensitizasyonda rol oynadığı düşünülmektedir (63). FMS patogenezinde santral sensitizasyon önemli bir yer tutmaktadır. Bizim çalışmamızda FMS hastalarında ki CGRP seviyeleri arasında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Başağrısını eşlik eden bir yakınma olarak bildiren FMS hastalarının CGRP değerleri değerlendirildiğinde de CGRP düzeylerinin kontrol grubuna benzer özellikler taşıdığı görülmüştür.

Kalsitonin gen ilişkili peptit düzeylerinin, başağrısı olan FMS grubunda kontrollere benzer bulunurken GTBA grubunda anlamlı yüksek bulunması,

GTBA hastalarında serum CGRP düzeyinin artmış olmasının sadece ağrı ile ilişkili olmadığını ama daha çok primer baş ağrısının kendi etyopatogenezi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda fibromiyalji sendromlu hastaların CGRP ve AM düzeylerinin hem GTBA hem de kontrol grubuna göre istatistik anlamlı farklılık göstermemesi bu iki peptidin FMS patogeneziinde rolünün olmadığını düşündürmüştür. Ayrıca CGRP'nin tekrarlayan ağrılı tablolar olan GTBA ve FMS'dan sadece GTBA'da yüksek olması her iki ağrılı tablonun ağrı gelişiminde benzer değil, farklı mediatörlerin rol alabileceği izlenimini vermektedir.

Çalışmamız AM ve CGRP'nin birlikte değerlendirildiği ilk çalışma olmuştur. Aynı zamanda bu bildiğimiz kadarıyla GTBA ve FMS hastalarında yapılan ilk AM çalışmasıdır.

Sonuç olarak, GTBA ve FMS hastalarında AM düzeyi değişmezken, GTBA hastalarında CGRP düzeyinde yükseklik gözlenmiştir. Bu bulgular, GTBA hastalarında serum CGRP düzeyinin artmış olmasının primer baş ağrısının kendi etyopatogenezi ile ilişkili olabileceğini işaret etmiş ve GTBA ve FMS'nin ağrı gelişiminde farklı mediatörlerin rol aldığı izlenimi vermiştir. Ancak bu çalışmanın sonuçları AM'nin ağrı patogeneziinde rol oynamadığının gösterildiği şeklinde yorumlanmamalıdır. Adrenomedullin ile ilgili bilgilerimiz henüz çok yetersizdir. Aynı reseptörler ailesine etki eden bu iki peptit arasındaki ilişki açısından yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır ve bilgiler toplandıkça ağrılı nörolojik hastalıklar başta olmak üzere nörolojik hastalıkların oluş mekanizmalarındaki rolleri daha iyi değerlendirilebilecektir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Bizim çalışmamızda plazma AM düzeylerinde GTBA, FMS ve kontrol grupları arasında fark gözlenmemiştir.
2. Fibromiyalji sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre plazma CGRP düzeyleri farklılık göstermemiştir.
3. Bu sonuçlara göre AM ve CGRP'nin FMS patogenezinde rolünün olmadığı düşünülmüştür.
4. Gerilim tipi baş ağrısı hastalarında plazma CGRP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.005$).
5. Bu sonuçlara göre CGRP yüksekliğinin GTBA patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür.
6. Sık epizodik ve kronik alt tiplerin benzer ağrı mekanizmaları olabileceği düşünülmüştür.
7. Çalışmanın sonuçları AM'nin ağrı patogenezinde rol oynamadığının gösterildiği şekilde yorumlanmamalıdır.
8. Gerilim tipi baş ağrısı hastalarında serum CGRP düzeyinin artmış olmasının primer baş ağrısının kendi etyopatogenezi ile ilişkili olabileceğini işaret etmiş ve GTBA ve FMS'nin ağrı gelişiminde farklı mediatörlerin rol aldığı izlenimi vermiştir.
9. Çalışmamız AM ve CGRP'nin birlikte değerlendirildiği ilk çalışma olmuştur. Aynı zamanda bu bildiğimiz kadarıyla GTBA ve FMS hastalarında yapılan ilk AM çalışmasıdır.
10. Aynı reseptörler ailesine etki eden bu iki peptit arasındaki ilişki açısından yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. IHS: Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia. 2004;24(Suppl):9-160.
2. İdrisoğlu HA. Başağrısı. İçinde: Ed.ÖGE AE. Nöröloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 309-321.
3. Jensen R, Olesen J. Initiating mechanisms of experimentally induced tension-type headache. Cephalalgia. 1996;16(3):175-82.
4. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Tension-Type Headache: Diagnosis and treatment. In: Clinical Practice of Headache. (2nd ed) Oxford, Martin Dunitz, 2002:113-128.
5. Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. Cephalalgia. 2003;23(Suppl. 1):49–52.
6. Neeck G. Pathogenic mechanisms of fibromyalgia. Ageing Res Rev. 2002;1:243–255.
7. 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. (Abstract)
8. Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, et al. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. Psychosomatics. 1999;40:57-63.
9. Mease P. Fibromyalgia Syndrome: Review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures and treatment. J Rheumatol. 2005;3(75):6-21.

10. Yunus MB. Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(3):481-497.
11. Ma W, Chabot JG, Quirion R, A role for adrenomedullin as a pain-related peptide in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(43):16027-32.
12. Beltowski J, Jamroz A. Adrenomedullin-what do we know 10 years since its discovery? *Pol J Pharmacol*. 2004;56:5-27.
13. Brain SD, Grant AD. Vascular Actions of Calcitonin Gene-Related Peptide and Adrenomedullin. *Physiol Rev*. 2004;84:903-934.
14. Benemei S, Nicoletti P, Capone JA, Geppetti P. Pain pharmacology in migraine: focus on CGRP and CGRP receptors. *Neurol Sci*. 2007;28:89–93.
15. Headache and Other Craniofacial Pains. In: Ropper AH, Brown RH. *Adam's and Victor's Principles of Neurology* (Eighth ed.), US, McGraw-Hill, 2005:144-167.
16. Jensen R. Pathophysiological mechanisms of tension-type headache: a review of epidemiological and experimental studies. *Cephalalgia*. 1999;19:602-621.
17. Zarifoğlu M, Siva A. Baş ağrıları. İçinde: Oğul E. *Klinik Nöroloji*, İstanbul, Nobel&Güneş Kitabevi, No: 1, 2002:107-121.
18. Swanson WJ, Dodick WD, Capobianco JD. Headache and other craniofacial Pain. In: Bradley GW, Daroff BR, Fenichel MG, Marsden DC. *Neurology in Clinical Practice* (third ed.), London, Butterworth-Heinemann, 2000:73:1829-1878.
19. Headache classification committee of the international headache society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988;8:3-39.

20. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of Tension-Type Headache. *JAMA*. 1998;279:381-383.
21. Siva A. Başağrısı Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri* 2003;(1):94-97.
22. Bıçakçı S, Över F, Aslan K, Bozdemir N, Saatçi E, Sarıca Y. Headache characteristics in senior medical student in Turkey. *Tohoku J Exp Med*. 2007;213(3):277-282.
23. Simons DG, Travall J, Simons LS. *Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual: Volume 1, 2nd ed.* Baltimore:Williams and Wilkins;1999.
24. Fernandez-de-las-Penas C, Cuadrado ML, Pareja JA. Myofascial Trigger Points, Neck Mobility, and Forward Head Posture in Episodic Tension-Type Headache. *Headache*. 2007;47:662-672.
25. Shah JP, Phillips TM, Danoff JV, Gerber LH. An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2005;99:1977–1984.
26. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache: possible patho-physiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000;29:486–508.
27. Ashina M, Simonsen H, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Glyceryl trinitrate may trigger endogenous nitric oxide production in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2004;24(11):967-72.
28. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Nitric oxide-induced headache in patients with chronic tension-type headache. *Brain*. 2000;123(9):1830-1837.
29. 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.

30. İrkeç C, Batur HZ, Aksoy Ö, Doğanay H. Gerilim tipi baş ağrısı ve Migren Patogenezine Nöroimmünolojik Yaklaşım. *Türk Nöroloji Dergisi*. 2006;12(2):129-133.
31. Karlı N, Zarifoglu M, Çalısır N, Akgoz S. Comparison of pre-headache phases and trigger factors of migraine and episodic tension-type headache: do they share similar clinical pathophysiology? *Cephalalgia*. 2005;25(6):444-51.
32. Maes M, Song C, Lin A, De Jongh R, Van Gastel A, Kenis G, et al. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine*. 1998;10(4):313-8.
33. Kaynak FN, Donmez S, Tuzun U. Epidemiological and clinical characteristics with psychosocial aspects of tension-type headache in Turkish college students. *Cephalalgia*. 2004;24(8):669-674.
34. Janke EA, Holroyd KA, Romanek K. Depression increases onset of tension-type headache following laboratory stress. *Pain*. 2004;111(3):230-8.
35. Loder E, Rizzoli P. Tension-type headache. *BMJ*. 2008;336:88-92.
36. Torelli P, Jensen R, Olesen J. Physiotherapy for tension-type headache: a controlled study. *Cephalalgia*. 2004;24:29-36.
37. Davidoff RA. Trigger points and myofascial pain: Toward understanding how they affect headaches. *Cephalalgia*. 1998;18:436-48.
38. Karst M, Reinhard M, Thum P, Wiese B, Rollnik J, Fink M. Needle acupuncture in tension-type headache: a randomized, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2001;21:637-642.
39. Karakurum B, Karaalın O, Çoşkun O, Dora B, Üçler S, İnan LE. 'The dry-needle technique' intramuscular stimulation in tension-type headache. *Cephalalgia*. 2001;21:813-17.

40. Ashina S, Bendtsen L, Jensen R. Analgesic effect of amitriptyline in chronic tension-type headache is not directly related to serotonin reuptake inhibition. *Pain*. 2004;108:108–114.
41. Jung AC, Staiger T, Sullivan M. The Efficacy of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for the Management of Chronic Pain. *J Gen Intern Med*. 1997;12:384–389.
42. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology*. 2004;62:1706–1711.
43. Padberg M, de Bruijn SF, de Haan RJ, Tavy DL. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2004;24:675–680.
44. Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, et al. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. *Psychosomatics*. 1999;40:57-63.
45. Burkham J, Harris ED. Fibromiyalji: Bir Kronik Ağrı Sendromu. Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB (eds). Yavuzer G (Çeviri ed). *Kelley romatoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi. 2006: 522-536.
46. 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;34:140-4.
47. Gran JT. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(4):547-61.
48. Macfarlane GJ. Generalized pain, fibromyalgia and regional pain: an epidemiological view. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 1999;13(3):403-414.
49. Endresen GKM. Mycoplasma blood infection in chronic fatigue and fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2003;23(5):211-5.

50. Adak B, Tekeoğlu I, Ediz L, Budancamanak M, Yazgan T, Karahocagil K, et al. Fibromyalgia frequency in hepatitis B carriers. *J Clin Rheumatol*. 2005;11(3):157-9.
51. Wittrup IH, Christensen LS, Jensen B, Danneskiold-Samsee B, Bliddal H, Wiik A. Search for Borna disease virus in Danish fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol*. 2000;29:387-90.
52. Yunus MB, Arslan S, Aldag JC. Relationship between fibromyalgia features and smoking. *Scand J Rheumatol*. 2002;31:301-5.
53. Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2003;23:104-107.
54. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics*. 2007;8:67-74.
55. Mikkelsen M, Kaprio J, Salminen JJ, Pulkkinen L, Rose RJ. Widespread pain among 11-year-old Finnish twin pairs. *Arthritis Rheum*. 2001;44:481-485.
56. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes, *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36:335-356.
57. 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.
58. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2001;44(1):222-30.
59. Cantürk F. Fibromiyalji ve diğer eklem dışı romatizmal hastalıklar. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (eds). *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitabevi. 2000: 1654-81.

60. Nicassio PM, Moxham EG, Schuman CE, Gevirtz RN. The contribution of pain, reported sleep quality, and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain*. 2002;100:271–279.
61. Russel IJ. Advances in Fibromyalgia: Possible Role for Central Neurochemicals. *Am J Med Sci*. 1998;315(6):377-384.
62. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. *Rheumatol Int*. 2006;26(7):585-97.
63. Sun RQ, Lawand NB, Willis WD: The role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the generation and maintenance of mechanical allodynia and hyperalgesia in rats after intradermal injection of capsaicin. *Pain*. 2003;104:201–208.
64. Ulas UH, Unlu E, Hamamcioglu K, Odabasi Z, Cakci A, Vural O. Dysautonomia in fibromyalgia syndrome: sympathetic skin responses and RR Interval analysis. *Rheumatol Int*. 2006;26(5):383-7.
65. Lavin MM, Hermosillo AG. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of Fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;29(4):197–199.
66. Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, Mossey CJ, Goldenberg DL. Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med*. 1999;106(5):534-543.
67. Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP, Pillemer SR. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: A pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2000;43(4):872-880.
68. Gursel Y, Ergin S, Ulus Y, Erdogan MF, Yalcin P, Evcik D. Hormonal responses to exercise stress test in patients with fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol*. 2001;20(6):401-405.

69. Tanriverdi F, Karaca Z, Unluhizarci K, Kelestimur F. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress*. 2007;10(1):13-25.
70. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. *Curr Pharm Des*. 2006;12(1):17-22.
71. Goldenberg DL, Burckhart C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*. 2004;19:2388-95.
72. Rooks DS. Fibromyalgia treatment update. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:111–117.
73. Kitamura K, Kangawa K, Kawamato M, Ichiki Y, Nakamura S, Matusuo H, Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;192:553-560.
74. Yamaga J, Hashida S, Kitamura K, Tokashiki M, Aoki T, Inatsu H et al. Direct measurement of glycine-extended adrenomedullin in plasma and tissue using an ultrasensitive immune complex transfer enzyme immunassay in rats. *Hypertens Res*. 2003;3:603-608.
75. Zhou M, Maitra SR, Wang P. Adrenomedullin and Adrenomedullin Binding Protein-1 Protect Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Sepsis. *Mol Med*. 2007;13(9-10):488–494.
76. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a Multifunctional Regulatory Peptid. *Endocrine Rewievs*. 2000;21:138-167.
77. Nagata N, Kato J, Kitamura K, Kawamoto M, Tanaka N. Dissociation of adrenomedullin concentrations in plasma and cerebrospinal fluid in pregnant and non-pregnant women. *Eur J Endocrinol*. 1998;139:611-614.
78. EtoT. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide hypotensive and vasodilating peptides. *Peptides*. 2001;22:1693-1711.

79. Gonzalez-Rey E, Chorny A, Varela N, Robledo G, Delgado M. Urocortin and adrenomedullin prevent lethal endotoxemia by down-regulating the inflammatory response. *Am J Pathol.* 2006;168:1921-30.
80. Kis B, Deli MA, Kobayashi H, Abrahám CS, Yanagita T, Kaiya H, Isse T, et al. Adrenomedullin regulates blood–brain barrier functions in vitro. *Neuroreport.* 2001;12(18):4139-42.
81. Asakawa H, Nishikimi T, Suziki T, Hara S, Tsubokou Y, Yagi H, et al. Elevation of two molecular forms of adrenomedullin in plasma and urine in patients with acute myocardial infarction treated with early coronary angioplasty. *Clin Sci.* 2001;100:117-126.
82. Eguchi S, Hirata Y, Kano H, Sato K, Watanebe TX, Nakajima K, et al. Specific receptors for adrenomedullin in cultured rat vascular smooth cells. *Febs Lett.* 1994;48:253-288.
83. Kuwasoka K, Cao Y, Nagoshi Y, Kitamura K, Eto T. Adrenomedullin receptors: pharmacological features and possible pathophysiological roles. *Peptides.* 2004;25:2003-2012.
84. Udawela M, Hay DL, Sexton PM. The receptor activity modifying protein family of G protein coupled receptor accessory proteins. *Semin Cell Dev Biol.* 2004;15(3):299-308.
85. Nikitenko LL, Blucher N, Fox SB, Bicknell R, Smith DM, Rees MC. Adrenomedullin and CGRP interact with endogenous calcitonin-receptor-like receptor in endothelial cells and induce its desensitisation by different mechanisms. *J Cell Sci.* 2006;119:910-22.
86. McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, Wise A, Brown J, Thompson N, et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature.* 1998;393:333-339.
87. Bela K, Csongor AS, Deli MA, Ueta Y. Adrenomedullin and migraine. *Headache.* 2002;42(10):1064-5.

88. Serrano J, Alonso D, Encinas JM, Lopez JC, Fernandez AP, Castro-Blanco S. et al. Adrenomedullin expression is up-regulated by ischemia-reperfusion in the cerebral cortex of the adult rat. *Neuroscience*. 2002;109:717-731.
89. Shan J, Stachniak T, Jhamandas JH, Krukoff TL. Autonomic and neuroendocrine actions of adrenomedullin in the brain mechanism for homeostasis. *Regul Pept*. 2003;112:33-40.
90. Allen MA, Smith PM, Ferguson AV. Adrenomedullin microinjection into the area postrema increases blood pressure. *Am J Physiol*. 1997;272:1698-1703.
91. Isumi Y, Shoji H, Sugo S, Tochimoto T, Yoshioka M, Kangawa K, Matsuo H, Minamino N. Regulation of adrenomedullin production in rat endothelial cells. *Endocrinology*. 1998;139:838-846.
92. Hirata Y, Hayakawa H, Suzuki Y, Ikenouchi H, Kohmoto O, Kitamura K, et al. Mechanism of adrenomedullin-induced vasodilation in the rat kidney. *Hypertension*. 1995;25:790-795.
93. Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology and therapeutic potentials. *Endocr Rev*. 1996;17:533-585.
94. Kis B, Kaiya H, Nishi R, Deli MA, Abraham CS, Yanagita T, et al. Cerebral endothelial cells are a major source of adrenomedullin. *J Neuroendocrinol*. 2002;14(4):283-193.
95. Kis B, Abraham S, Deli M, Kobayashi H, Wada A, Niwa M, et al. Adrenomedullin in the cerebral circulation. *Peptides*. 2001;22:1825-1834.
96. Doğan A, Suzuki Y, Koketsi N, Osuka K, Saito K, Takayasu M, et al. Intravenous infusion of adrenomedullin and increase in regional cerebral blood flow and prevention of ischemic brain injury after middle cerebral artery occlusion in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997;17:19-25.

97. Encinas JM, Serrano J, Alonso D, Fernandez AP, Rodrigo J. Adrenomedullin over expression in the caudate-putamen of the adult brain after ischemia-reperfusion injury. *Neurosci Lett*. 2002;329:197-200.
98. Morris HR, Panico M, Etienne T, Tippins J, Girgis SI, MacIntyre I. Isolation and characterization of human calcitonin gene-related peptide. *Nature*. 1984;308:746-748.
99. Averbeck B, Reeh PW. Interactions of inflammatory mediators stimulating release of calcitonin gene-related peptide, substance P and prostaglandin E(2) from isolated rat skin. *Neuropharmacology*. 2001;40:416-423.
100. Petermann JB, Born W, Chang JY, Fischer JA. Identification in the human central nervous system, pituitary, and thyroid of a novel calcitonin gene-related peptide, and partial amino acid sequence in the spinal cord. *J Biol Chem*. 1987;262:542-545.
101. Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (cgrp) and the pathophysiology of headache: therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2001;15:745-753.
102. Doods H, Hallermayer G, Wu D, Entzeroth M, Rudolf K, Engel W, et al. Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *Br J Pharmacol*. 2000;129:420-423.
103. Moreno MJ, Abounader R, Hebert E, Doods H, Hamel E. Efficacy of the non-peptide CGRP receptor antagonist BIBN4096BS in blocking CGRP-induced dilations in human and bovine cerebral arteries: potential implications in acute migraine treatment. *Neuropharmacology*. 2002;42:568-576.
104. Onuoha GN, Alpar K. Calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides in the plasma of patients with soft tissue injury. *Life Sciences*. 1999;65(13):1351-58.
105. Onuoha GN, Alpar EK. Elevation of plasma CGRP and SP levels in orthopedic patients with fracture neck of femur. *Neuropeptides*. 2000;34(2):116-120.

106. Yallampalli C, Chauhan M, Thota CS, Kondapaka S, Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide in pregnancy and its emerging receptor heterogeneity. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(6):263-9.
107. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Olesen J. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. *Pain.* 2000;86:133–138.
108. Gupta S, Mehrotra S, Avezaat CJ, Villalón CM, Saxena PR, Maassenvandenbrink A. Characterisation of CGRP receptors in the human isolated middle meningeal artery. *Life Sci.* 2006;79(3):265-71.
109. Lennerz JK, Rühle V, Ceppa EP, Neuhuber WL, Bunnett NW, Grady EF, et al. Calcitonin Receptor-Like Receptor (CLR), Receptor Activity-Modifying Protein 1 (RAMP1), and Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Immunoreactivity in the Rat Trigeminovascular System: Differences between Peripheral and Central CGRP Receptor Distribution. *J Comp Neurol.* 2008;507:1277-1299.
110. Toyoda K, Faraci FM, Watanabe Y, Ueda T, Andresen JJ, Chu Y, et al. Gene transfer of calcitonin gene-related peptide prevents vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage. *Circ Res.* 2000;87(9):818-24.
111. Fanciullacci M, Alessandri M, Sicuteri R, Marabini S. Responsiveness of the trigeminovascular system to nitroglycerine in cluster headache patients. *Brain.* 1997;120:283–288.
112. Durham PL, Russo AF. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion by a serotonergic antimigraine drug. *J Neurosci.* 1999;19:3423-3429.
113. Durham PL, Russo AF. Stimulation of the calcitonin gene-related peptide enhancer by mitogen-activated protein kinases and repression by an antimigraine drug in trigeminal ganglia neurons. *J Neurosci.* 2003;23:807-815.

114. Durham PL, Dong PX, Belasco KT, Kasperski J, Gierasch W, Edvinsson L, et al. Neuronal expression and regulation of CGRP promoter activity following viral gene transfer into cultured trigeminal ganglia neurons. *Brain Res.* 2004;997:103-110.
115. Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, Nemeth J, Szolcsanyi J, Bagdy G. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia.* 2005;25:179–183.
116. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia.* 2002;22:54–61.
117. Frese A, Schilgen M, Edvinsson L, Frandsen E, Evers S. Calcitonin gene-related peptide in cervicogenic headache. *Cephalalgia.* 2005;25(9):700-3.
118. Takao M, Tornita M, Tanahashi N, Kabari M, Fukuuchi Y. Transient vasodilatory effects of adrenomedullin on cerebral parenchymal microvessels in cats. *Neurosci Lett.* 1999;268:147-150.
119. Lang MG, Paterno R, Farci FM, Heistad DD. Mechanisms of adrenomedullin-induced dilatation of cerebral arterioles. *Stroke.* 1997;28:181-185.
120. Li N, Fang CY, Wang ZZ, Wang YL, Wang FB, Gao E, Zhang GX. Expression of calcitonin gene-related peptide type 1 receptor mRNA and their activity-modifying proteins in the rat nucleus accumbens. *Neurosci Lett.* 2004;20;362(2):146-9.
121. Li N, Lundeberg T, Yu LC. Involvement of CGRP and CGRP1 receptor in nociception in the nucleus accumbens of rats. *Brain Res.* 2001;901:161–166.
122. Göbel S: Migren hastalarında atakta, ataksız dönemde ve kontrol grubunda serum nitrik oksit ve adrenomedullin düzeylerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD. Gaziantep 2006.

123. Bach FW, Langemark M, Ekman R, Rehfeld JF, Schifter S, Olesen J. Effect of sulpiride or paroxetine on cerebrospinal fluid neuropeptide concentrations in patients with chronic tension-type headache. *Neuropeptides*. 1994;27:129–136. (Abstract)
124. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Olesen J. Calcitonin gene-related peptide levels during nitric oxide-induced headache in patients with chronic tension-type headache. *Eur J Neurol*. 2001;8(2):173-8.
125. Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Jansen-Olesen I, Olesen J. Plasma levels of calcitonin gene-related peptide in chronic tension-type headache. *Neurology*. 2000;14;55(9):1335-40.

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 fibromyaljili hastaların ve kontrol grubunun serum total serbest radikal, nitrik oksit, adrenomedulin, ürotensin II ve CGRP 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 tipi başağrısı - fibromiyalji tanısı konulduğunu öğrendim. Bu çalışmanın ağrılı hastalıklar olan Gerilim tipi 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: e- mail:		Tel no(ev-iş-cep):	
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 preparatları	
6- beta blokör		12- ergo preparatları	
7- valproat		13- diğer	
Baş ağrısının tipi: 1- epizodik gerilim tipi başağrısı 2- kronik gerilim tipi başağrısı 3-diğer primer başağrılarıyla birlikte epizodik gerilim tipi başağrısı 4- diğer primer başağrılarıyla birlikte kronik gerilim tipi başağrısı			
Baş ağrısı: 1- genellikle çok şiddetli 2-genellikle şiddetli 3- genellikle dayanılabilir 4-genellikle hafif 5-belli olmaz			
Baş ağrısı sıklığı (son 6 ayı sorun) 1-haftada 2-3 2-haftada 1 3-onbeş günde 1 4-ayda 1-2 5-2-3 ayda 1-2 6-daha seyrek			
Baş ağrısının 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 2- sinirlenme 3- üzülme 4- uyku düzen değişikliği	5- yorgunluk 6- menstrüasyon 7- beslenme 8- diğer	1- yok 2- var	
Baş ağrısı ataklarına eşlik eden bulgu			
1- yok 2- sıcak basması 3- terleme, üşüme 7- diğer		4- diyare 5- karın ağrısı 6- çarpıntı 8- diğer	
Ataklar sırasında ses rahatsızlığı 1- yok 2-bazen var 3- her zaman var		Ataklar sırasında bulantı 1- yok 2-bazen var 3- her zaman var	
Ataklar sırasında ışık rahatsızlığı 1- yok 2-bazen var 3- her zaman var		Ataklar sırasında kusma 1- yok 2-bazen var 3- her zaman var	
FM:			
NM:			
LAB:			

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, üzülmeye	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			