

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**TÜRK TOPLUMUNDA PER3 GENİ 4/5 VNTR VE
CLOCK GENİ T3111C SNP POLİMORFİZMLERİNİN
FİBROMİYALJİ SENDROMUNUN GELİŞİMİNDEKİ
ROLÜ, EŞLİK EDEN DURUMLAR VE KLİNİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Aynur ÖZOĞUZ

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2010

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**TÜRK TOPLUMUNDA PER3 GENİ 4/5 VNTR VE
CLOCK GENİ T3111C SNP POLİMORFİZMLERİNİN
FİBROMİYALJİ SENDROMUNUN GELİŞİMİNDEKİ
ROLÜ, EŞLİK EDEN DURUMLAR VE KLİNİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Aynur Özoğuz

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Gülümser AYDIN

KIRIKKALE

2010

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

Prof. Dr. Sevim ORKUN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Gülümser AYDIN
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD
Üye

Yard.Doç. Dr. Derya Beyza SAYIN
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik AD
Üye

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız, çok saygıdeğer hocam Prof. Dr Sevim Orkun'a,

İnsanın hayatında her zaman karşılaşamayacağı nadide insanlardan olduğunu düşündüğüm, fedakarlık ve alçak gönüllüğü ile her zaman örnek almaya çalıştığım, bütün asistanlık eğitimim sürecinde ve tez çalışmamın her aşamasında hocalığın ve tez danışmanlığının çok ötesinde ilgi ve desteğini gördüğüm, asistanı olmaktan her zaman onur duyduğum değerli hocam Doç.Dr. Gülümser Aydın'a

İlgi ve sevgisini her zaman üzerimizde hissettiğimiz, bilimsel desteğini hiç esirgemeyen akademik tavrı ve duruşunu örnek aldığım, değerli hocam Doç.Dr.İşık Keleş'e

Anabilim dalımız öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Derya Ö. Alptekin'e

Tezimin genetik çalışmaları aşamasında yardımlarını esirgemeyen hocam Yard.Doç.Dr. Derya Beyza Sayın ve Tıbbi Genetik bölümü diğer hoca, asistan ve laboratuvar çalışanlarına,

Tez hastalarımın psikiyatrik değerlendirmelerini gerçekleştiren Psikiyatri bölümü hocalarına ve asistanlarına,

Bir çok güzel anıyla hayatımın bu sürecine renk kattıkları için arkadaşlarım Dr.Serap Sığırcı, Dr. Selma Gündüz ve Dr. Özlem Kılıç'a, şimdi uzman olmuş diğer aistan arkadaşlarıma,

Hatırladığımda yüzümde hep bir tebessüme vesile olacakları için mesai arkadaşlarım hemşire Hilal Kayır ve fizyoterapistlerimiz Gülten Çetık ile Tuğba Kunt'a

Eğitimim süresince başarılarımı borçlu olduğum ve en büyük destekçilerim olan sevgili anne ve babama minnet dolu sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aynur Özoğuz

Kırıkkale 2010

Bu tez, Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2010/23 No'lu proje olarak desteklenmiştir.

ÖZET

Özoğuz A. (Türk toplumunda *Per3* genindeki VNTR ve *clock* genindeki T3111C SNP polimorfizmlerinin fibromiyalji sendromunun gelişimindeki rolü, eşlik eden durumlar ve klinik parametrelerle ilişkisi), Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2010.

Fibromiyalji sendromu (FMS); yaygın vücut ağrısına yorgunluk, tutukluk, uyku bozukluğunun eşlik ettiği, bir yumuşak doku romatizmasıdır. Etiyopatogenezi ise henüz tam aydınlatılmamıştır. Etiyopatogeneizde çevresel ve genetik faktörlerin rolü olabileceği düşünülmektedir. *Mood* ve uyku bozukluklarının etiyopatogenezine yönelik son çalışmalarda sirkadiyen ritmi düzenleyen genlerin kodlama bölgelerinde oluşan genetik varyasyonların, kişilerin diüurnal tercihlerinde, uyku bozuklukları ve *mood* değişikliklerinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda uyku bozuklukları ve depresyonda suçlanan sirkadiyen ritmi düzenleyen genlerden *Per3* genindeki VNTR polimorfizminin ve *clock* genindeki T3111C polimorfizminin FMS'nin etiyopatogenezindeki olası etkisini araştırmayı planladık. Bu amaçla çalışmaya 113 FMS'li ve 88 gönüllü sağlıklı kadın (kontrol grubu) dahil edildi. Tüm olguların demografik özellikleri, semptom ve bulguları kaydedilerek, psikiyatrist tarafından DSM IV kriterlerine göre muayeneleri yapıldı. Değerlendirme ölçekleri olarak Fibromiyalji Etkilenme Ölçeği (FES), Visuel Analog Skala (VAS), Horne-Östberg (HÖ) Sabahçıl Akşamcıl Anketi, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) kullanıldı. Tüm olgularda DNA örnekleme ile *Per3* genindeki VNTR ve *clock* genindeki T3111C polimorfizmlerinin varlığı araştırıldı. Elde edilen bütün parametreler fibromiyalji ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bu sonuçlar sözü geçen polimorfizmlerin FMS genetiğinde belirgin bir rol oynamadığını ortaya koyar ancak FMS etiyopatogenezinde sirkadiyen ritimde etkili genlerdeki polimorfizminin olası rolünü ve eşlik eden durumlarla ilişkisini aydınlatmak için daha geniş serilerde ve sirkadiyen genlerle ilişkili daha çok değişkenin araştırıldığı çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji, Etiyopatogenez, Sirkadiyen ritim, Genetik polimorfizm,

**Bu tez, Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından
2010/23 No'lu proje olarak desteklenmiştir.**

ABSTRACT

Özoğuz A. (The role of VNTR polymorphism of *Per3* gene and T3111C SNP polymorphism of *clock* gene in the development fibromyalgia syndrome and the relationship between comorbid conditions and clinical parameters in Turks society), Kırıkkale University Medical Faculty Physical Medicine and Rehabilitation, Specialization Thesis , Kırıkkale, 2010.

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a soft tissue rheumatism in which there is a widespread pain accompanying fatigue, stiffness and sleep disturbances. Etiology and pathogenetic mechanisms are still unknown but it is suggested that environmental and genetic factors may play role in etiopathogenesis. In last studies about etiopathogenesis of mood and sleep disturbances it is shown that genetic variations of clock genes coding zones which regulates circadian rhythm is associated with diurnal preference, sleep disturbances and mood alterations. This reminds that the genes which regulate the circadian rhythm may contribute in the etiopathogenesis of FMS in which sleep disorders and depression are frequent. Therefore in this study we planned to examine the probable effect of VNTR polymorphism of *Per3* gene and T3111C polymorphism of *clock* gene in etiopathogenesis of FMS. Both of these genes are accused in sleep disturbances and depression and they regulate circadian rhytym. In this aim 113 women with FMS were included in this study and control group was consisted of 88 healthy women. Socio-demographic characteristics, symptoms and signs of all the cases were recorded. All patients were assesed according to DSM-IV criteria by a psychiatrist. Fibromyalgia Impact Questionare, Visual Analog Scale, Beck Depression Inventory, Pittsburgh Sleep Quality Index and Horne-Ostberg Questionnaire were applied to all cases. VNTR polymorphism of *Per3* gene and T3111C polymorphism of *clock* gene was analysed with DNA sampling. All parameters were compared between FMS and control groups and there was no statically significant difference between two groups. Our results suggest that these polymorphisms do not play a significant role in the genetics of FMS. However to clarify the effects of circadian rhytym genesis polymorphisms in the development of FMS and the relationship between comorbid conditions, further clinical studies with larger series that assess more variable associated with circadian genesis are needed to have more accurate consequences

Keywords: Fibromyalgia, Etiopathogenesis, Circadian Rhythm, Genetic Polymorphism

Supported by: Kırıkkale University Scientific Research Fund (2010/23)

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER.....	
TABLolar ve GRAFİKLER	
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fibromiyalji Sendromu	3
2.1.1. Tanım ve Sınıflama.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyopatogenez.....	3
2.1.3.2. Santral Teoriler	4
i. Uyku bozukluğu.....	4
ii. Psikolojik disfonksiyonlar	5
iii. Santral sinir sistemi biyokimyasındaki değişiklikler ...	5
iv. Nöroendokrin disfonksiyon	6
2.1.3.3. Periferik Teoriler.....	7
i. Kas ve kas işlevlerinde bozukluk.....	7
ii. Sempatik Sinir Sistemi Aktivitesi.....	8
2.1.3.3. Diğer Olası Teoriler	
i. İmmunolojik Mekanizmalar	9
ii. Fiziksel Travma	9
iii. Genetik	10
2.1.4. Klinik	11
2.1.5. Fizik muayene	12
2.1.6. Tanı	12
2.1.7. Ayırıcı tanı	13
2.1.8. Tedavi.....	15
2.2. Fibromiyalji Sendromu, Uyku Bozuklukları ve Psikiyatrik Bozukluklar15	
2.3. Sirkadiyen Ritim	18
2.2.1. Tanım	18
2.2.2. Sirkadiyen ritmin düzenlenmesi.....	18
2.2.3. Sirkadiyen ritim ve genetik	19
2.2.4. Sirkadiyen ritim ve uyku bozuklukları.....	21
2.2.5. Sirkadiyen ritim ve mood bozuklukları.....	22
2.2.6. Sirkadiyen ritim ve fibromiyalji sendromu	25
GEREÇ ve YÖNTEM.....	27

BULGULAR.....	32
TARTIŞMA	60
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	76
KAYNAKLAR	77
EKLER.....	86

KISALTMALAR ve SİMGELER

FMS	Fibromiyalji sendromu
ACR	American College of Rheumatology
SSS	Santral sinir sistemi
EEG	Elektroensefalografi
REM	Rapid eye movement
NREM	None Rapid eye movement
MR	Manyetik rezonans
NMDA	N-Metil D aspartik asit
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
HPA	Hipotalamo pitüiter adrenal aks
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
ACTH	Adrenokortikotrofin hormon
IGF-1	İnsülin-benzeri büyüme faktörü-1
5-HİAA	5-hidroksi indol asetik asit
BOS	Beyin omurilik sıvısı
ATP	Adenozintrifosfat
EMG	Elektromiyografi
IL	İnterlökin
MHC	Major histocompatibility complex
KYS	Kronik yorgunluk sendromu
MFAS	Miyofasyal ağrı sendromu
EULAR	European League Against Rheumatism
NSAİİ	Non steroid anti inflamatuvar ilaç
SKN	Suprakiazmatik nükleus
DNA	Deoksiribonükleik asit
RNA	Ribonükleik asit
hPer	Human period gen
Tim	Timeles gen
Clock	Circadian Locomotor Output Cycles Kaput gen
Cry	Cryptochrome gen

AEUFS	Ailesel erken uyku fazı sendromu
CK1e	Kazein kinaz 1-epsilon
Bmal1: ARNTL1	brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like 1
GSK3 β	Glycogen Synthase Kinase 3 β
VNTR	Variable-number tandem-repeat
DSM IV	Zihinsel bozuklukların tanısal ve istatistiksel el kitabı
GUFTUB	Gecikmiş uyku fazı tipi uyku bozukluğu
EUFTUB	Erken uyku fazı tipi uyku bozukluğu
BB	Bipolar bozukluklar
MDB	Mevsimsel duygudurum bozukluğu
MD	Major depresyon
K.Ü.T.F	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
BKİ	Beden kitle indeksi
CRP	C-reaktif protein
RF	Romatoid faktör
TSH	Tiroid stimulan hormon
ALT	Alanin transaminaz
AST	Aspartat transaminaz
VAS	Vizüel analog skala
FES	Fibromiyalji etki sorgulaması
HÖ	Horne-Östberg
BDÖ	Beck depresyon ölçeği
PUKİ	Pittsburg uyku kalite indeksi
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
EDTA	Etilen diamin tetra asetik asit
Ort \pm SS	Ortalama \pm standart sapma
UDG	Uykuya dalmada güçlük
İBS	İrritabl barsak sendromu
TMED	Temparomandibular eklem disfonksiyonu,
HLA	Human lökosit antijen
COMT	Katekol-O-metil transferaz

ŞEKİLLER

Şekil no	Adı	Sayfa
Şekil 4.1.	Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubu VAS, PUKİ, BDÖ değerleri.....	31
Şekil 4.2.	Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda DSM-IV'e göre tanımlanmış psikiyatrik hastalıkların izlenme sıklıkları.....	32
Şekil 4.3.	Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda BDÖ skoruna göre depresyon, PUKİ skoruna göre uyku bozukluğu olan olguların dağılımı.....	33
Şekil 4.4.	Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubundaki hastaların Hörne Östberg anketine göre dağılımı.....	33
Şekil 4.5.	Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda <i>Per3</i> genotiplerinin dağılımı.....	35
Şekil 4.6.	Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda <i>clock</i> genotiplerinin dağılımı.....	35
Şekil 4.7.	Fibromiyalji sendromlu olgularda depresyon tanısına göre FES, VAS, PUKİ ve BDÖ değerleri...	37
Şekil 4.8.	Fibromiyalji sendromu olgularda <i>per3</i> genotipine göre FES,VAS, PUKİ ve BDÖ skorları.....	40
Şekil 4.9.	Fibromiyalji sendromu grubunda <i>clock</i> genotiplerinin, Beck depresyon ölçeğine göre “depresyon” tanısı alan ve almayan olgulardaki dağılımı.....	48

TABLOLAR

Tablo no	Tablo adı	Sayfa
Tablo 2.1.	Fibromiyalji sendromu, miyofasiyal ağrı sendromu ve kronik yorgunluk sendromu arasındaki farklar.....	14
Tablo 2.2.	FMS ile karışabilen hastalıklar ve ayırıcı özellikler.....	14
Tablo 2.3.	FMS ile birlikte görülebilen hastalıklar.....	14
Tablo 4.1.	Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda yaş ve beden kitle indeksi verileri.....	27
Tablo 4.2.	Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda olguların eğitim düzeylerine göre dağılımı.....	28
Tablo 4.3.	Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda olguların mesleklere göre dağılımı.....	28
Tablo 4.4.	Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda olguların medeni durumlarına göre dağılımı.....	29
Tablo 4.5.	Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda eşlik eden sistemik hastalıkların dağılımı.....	29
Tablo 4.6.	Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda olguların semptom ve eşlik eden durumlara göre dağılımı.....	30
Tablo 4.7.	Fibromiyalji sendromlu olgularda bulguların dağılımı...	31
Tablo 4.8.	Fibromiyalji sendromlu olgularda DSM-IV' göre belirlenen psikiyatrik hastalık tanılarında yaş, BKİ, FES, VAS, PUKİ ve BDÖ değerleri.....	36
Tablo 4.9.	Fibromiyalji sendromlu olgularda DSM-IV' göre psikiyatrik hastalık tanısı alan ve almayanlarda yaş, BKİ, FES, VAS, PUKİ ve BDÖ değerleri.....	36
Tablo 4.10.	Fibromiyalji sendromlu olgularda uyku bozukluğu tanısına göre FES, VAS, PUKİ ve BDÖ skorları.....	37
Tablo 4.11.	Fibromiyalji sendromlu olgularda semptomların <i>per3</i> genotiplerine göre dağılımı.....	39
Tablo 4.12.	Fibromiyalji sendromlu olgularda bulguların <i>per3</i>	40

	genotiplerine göre dağılımı	
Tablo 4.13.	Fibromiyalji sendromlu olgularda <i>per3</i> genotipleri arasında DSM-IV tanıların dağılımı.....	41
Tablo 4.14.	Fibromiyalji sendromlu olgularda <i>Per3-4/4</i> genotiplerinin, psikiyatrik hastalık varlığına göre dağılımı.....	41
Tablo 4.15.	Fibromiyalji sendromlu olgularda <i>Per3-4/4</i> genotiplerinin, psikiyatrist tarafından koyulan “depresyon” tanısına göre dağılımı.....	42
Tablo 4.16.	Fibromiyalji sendromlu olgularda <i>Per3-4/4</i> genotiplerinin, psikiyatrist tarafından koyulan “uyku bozukluğu” tanısına göre dağılımı	42
Tablo 4.17.	Fibromiyalji sendromlu olgularda Beck depresyon ölçeğine göre depresyon tanısı alan ve almayanlarda <i>per3</i> genotip dağılımı.....	43
Tablo 4.18.	Fibromiyalji sendromlu olgularda Pittsburg uyku kalite indeksine göre uyku bozukluğu olanlar ve olmayanlarda <i>per3</i> genotip dağılımı.....	43
Tablo 4.19.	Fibromiyalji sendromlu olgularda Horne Östberg kişilik tiplerinde <i>per3</i> genotiplerinin dağılımı.....	44
Tablo. 4.20.	Fibromiyalji sendromlu olgularda <i>clock</i> genotiplerine göre semptom ve bulguların dağılımı.....	45
Tablo 4.21.	Fibromiyalji sendromlu olgularda bulguların <i>per3</i> genotiplerine göre dağılımı	46
Tablo 4.22.	Fibromiyalji sendromlu olgularda <i>clock</i> genotip dağılımına göre FES, VAS, PUKİ ve BDÖ skorları	46
Tablo 4.23.	Fibromiyalji sendromlu olgularda <i>clock</i> genotiplerinin, psikiyatrist tarafından DSM-IV’e göre koyulan tanılardaki dağılımı.....	47
Tablo 4.24.	Fibromiyalji sendromlu olgularda <i>clock</i> genotiplerinin, psikiyatrist hastalık varlığına göre dağılımı.....	47
Tablo 4.25.	Fibromiyalji sendromlu olgularda <i>clock</i> genotiplerinin,	47

	psikiyatrist tarafından koyulan “depresyon” tanısına göre dağılımı.....	
Tablo 4.26.	Fibromiyalji sendromlu olgularda <i>clock</i> genotiplerinin, psikiyatrist tarafından koyulan “uyku bozukluğu” tanısına göre dağılımı	48
Tablo 4.27.	Fibromiyalji sendromu grubunda <i>clock</i> genotiplerinin, Pittsburg uyku kalite indeksine göre “uyku bozukluğu” olan ve olmayan olgulardaki dağılımı.....	49
Tablo 4.28.	Fibromiyalji sendromlu olgularda <i>clock</i> genotiplerinin Horne Östberg kişilik tiplerine göre dağılımı.....	49

GİRİŞ

Fibromiyalji sendromu (FMS); yaygın vücut ağrısı ile birlikte fizik muayenede spesifik anatomik bölgelerde hassas noktaların olduğu ve yorgunluk, tutukluk, uyku bozukluğunun eşlik ettiği etiyopatogenezi henüz tam aydınlatılmamış bir yumuşak doku romatizmasıdır (1). Tanı kriterleri netleşmiş olmasına rağmen etiyopatogenez henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Geçerli genel kanı multifaktöriyel olduğu yönündedir. Birbirinden ayrı ama birbiriyle ilişkili teori ve mekanizmalardan bahsedilmektedir. Bunlar arasında; santral teoriler, (uyku bozuklukları, psikolojik bozukluklar, ağrı modülasyon bozuklukları, merkezi sinir sistemi biyokimyasında değişiklikler, nörotransmitter dengesizliği, nöroendokrin disfonksiyon), periferik teoriler, (kas ve kas işlevinde bozukluk, sempatik sistem hiperaktivitesi), immünolojik mekanizmalar ve genetik teoriler mevcuttur (2). Bugüne kadar yapılmış fizyopatolojik mekanizmaları açıklayan çalışmalardan çıkarılan sonuçlar; bu sendromda nöroendokrin ve otonom disfonksiyonun patogeneizde rol aldığı ve genetik olarak predispoze kişilerin ortamsal, fizyolojik, psikolojik streslere maruz kalmaları ile FMS geliştiği yönündedir (1-7). Son çalışmalar FMS’de ailesel yığılım ve bazı genlerdeki polimorfik değişikliklere işaret etmektedir. Bu sendromda güçlü bir ailesel yığılımın yanında serotoninerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerde etkili genlerdeki polimorfik değişikliklerin etiyopatogeneizde rol oynadığını gösteren veriler ortaya konulmuştur. Buna karşın bu polimorfik değişiklikler FMS’ye özgü değildir ve diğer fonksiyonel/somatik bozukluklarda da görülebilir (1-6). Ailesel sıklık konusunda 90’lı yıllarda yapılan araştırmalarda annelerinde FMS olan çocukların % 28’inde FMS tespit edilmiş, genel populasyonda görülme sıklığı % 0,5-4 (2) olan hastalık prevalansı FMS’li hastaların kan bağı olan akrabalarında % 26 olarak bulunmuştur (7).

Son 2 dekadtır FMS’de bozuk uyku paterninin olduğu, uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete, bipolar bozukluk gibi bazı psikolojik durumların FMS’ye sıklıkla eşlik ettiği bilinmektedir fakat aralarındaki neden-sonuç ilişkisi henüz açıklanamamıştır. Bu durum FMS etiyopatogenezi ile sözü geçen tabloların etiyopatogenezi arasında ortak mekanizmaların olabileceğini akla getirmektedir. Son yıllarda bazı uyku ve psikolojik durum bozukluklarında (depresyon, bipolar

bozukluk gibi) yapılan genetik analizler sonucunda insandaki diüurnal değişiklikler ile sirkadiyen ritmi düzenleyen *CLOCK* genlerindeki varyasyonlar arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (8-25). Sağlıklı kişilerde uyku-uyanıklık siklusu temelde sirkadiyen ve homeostatik faktörler tarafından belirlenmektedir (14-17,23-25). Karanlık ve ısıya bağlı olarak insan metabolizmasında gün içinde (24 saat) gözlemlenen biyolojik değişiklikler “sirkadiyen “veya “diüurnal” ritimler olarak adlandırılmaktadır (11,25). Uyku uyanıklık siklusu dışında doku rejenerasyonu, kemik formasyonu, yağ metabolizması, hormon yapımları, *mood* değişiklikleri ve vücut ısısı gibi çeşitli fizyolojik olaylar da sirkadiyen ritimle düzenlenmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sirkadiyen ritmin *CLOCK* genler (*CLOCK*, *BMAL1/ARNTL*, *BMAL2/ARNTL2*, *PER1*, *PER2*, *PER3*, *CRY1* ve *CRY2*) tarafından düzenlenmekte ve kontrol edilmekte olduğu gösterilmiştir (8,17,18). Sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde rolü olan genlerin belirlenmesini takiben psikolojik bozuklukların etiopatogenezine yönelik son çalışmalarda da sirkadiyen ritmi düzenleyen *CLOCK* genlerinin kodlama bölgelerinde oluşan genetik varyasyonların sirkadiyen ritimde değişikliklere yol açarak uyku bozuklukları ve *mood* değişikliklerinde rol oynadığı gösterilmiştir (15-17,23-28). Bu durum, FMS'nin etiopatogenezinde de sirkadiyen ritimden sorumlu genlerdeki değişikliklerin rolü olabileceği şüphesini doğurmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda uyku bozuklukları ve depresyonda suçlanan sirkadiyen ritmi düzenleyen genlerden *PER3* genindeki *PER3*⁴/*PER3*⁵ polimorfizminin ve *CLOCK* genindeki T3111C polimorfizminin fibromiyalji hastalığının etiopatogenezindeki olası etkisini araştırmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji Sendromu

2.1.1 Tanım

Fibromiyalji sendromu; yaygın vücut ağrısı ile birlikte fizik muayenede spesifik anatomik bölgelerde hassas noktaların olduğu ve yorgunluk, tutukluk, uyku bozukluğunun eşlik ettiği etiyopatogenezi henüz tam aydınlatılmamış bir yumuşak doku romatizmasıdır (1-7).

ACR (*American College of Rheumatology*) 1990 yılında, bu hastalığın sınıflama kriterlerini belirlemiştir (29). Bu kriterlere göre; en az üç aydır devam eden yaygın vücut ağrısı ve vücutta belirlenmiş bilateral 9 çift duyarlı noktadan en az 11'inde 4 kg basınçla yapılan palpasyonda ağrı olması FMS için tanı koydurucudur.

2.1.2. Epidemiyoloji

Toplumdaki görülme oranı % 0,5-4'tür. Kadınlarda 9-10 kat daha sık olarak gözlenmektedir. Sıklıkla 2-5.dekadlarda görülür ve prevelans yaşla artar (2). Kadın cinsiyet, orta yaş, düşük eğitim düzeyi, düşük gelir seviyesi, boşanmış olmak ve fonksiyonel yetmezlik fibromiyalji prevelansını arttıran faktörlerdir (1-3). 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 (30).

2.1.3. Etiyopatogenez

Etiyopatogenez kesin olarak bilinmemektedir. Geçerli genel kanı multifaktöriyel olduğu yönündedir. Bugüne kadar yapılmış fizyopatolojik mekanizmaları açıklayan çalışmalardan çıkarılan sonuçlar; bu sendromda nöroendokrin ve otonom disfonksiyonun patogeneizde rol aldığı ve genetik olarak predispoze kişilerin ortamsal, fizyolojik, psikolojik streslere maruz kalmaları ile FMS geliştiği yönündedir (1-7). Patogeneizde çeşitli teoriler öne sürülmekte ancak, bu konuda görüş birliği bulunmamaktadır (2). Bu teoriler:

Santral teoriler

- Uyku bozukluğu
- Psikolojik disfonksiyonlar
- Santral sinir sistemi (SSS) biyokimyasındaki değişiklikler
- Nöroendokrin disfonksiyon

Periferik teoriler

- Kas ve kas işlevlerinde bozukluk
- Sempatik sinir sistemi aktivitesi

Diğer olası nedenler

- Fiziksel travma
- İmmünolojik mekanizmalar
- Genetik faktörler

2.1.3.1. Santral Teoriler

i. Uyku bozukluğu

FMS'li hastaların çoğu uyuyamamaktan, sık sık uyanmaktan veya dinlendirmeyen uykudan şikayet ederler (31-36). Roizenblatt ve ark. FMS'li hastalarda sağlıklı kontrolere göre uyku kalitesinde belirgin bozulma olduğunu bunun da yaşam kalitesinde azalmaya yol açtığını bildirmiştir (37). Moldofsky ve arkadaşları; FMS'li hastalarda yaptıkları uyku elektroensefalografisi (EEG) çalışmalarında, 4. dönem de denen *None Rapid Eye Movement* (NREM) döneminde alfa dalgaları akımıyla bu periyodun bölündüğünü saptamışlardır (36). Alfa-delta uykusu da denilen 4. dönem uyku problemlerinin; bazı psikiyatrik sendromlarda, emosyonel streslerde, fiziksel travma sonrasında, romatoid artrit, noktural miyoklonusta ve uyku apnelerinde de görülebildiği bildirilmiştir (32-35). Bu nedenle NREM uyku bozukluğunun FMS için tipik olmadığı söylenebilir. Yapılan bir çalışmada 2 yıl süreyle romatoid artritli hastalar uyku bozukluğu, ağrı ve depresyon açısından izlenmiş; uyku bozukluğuna bağlı ağrı ve depresyon izlenmezken ağrı ve depresyon sonrası uyku bozukluklarının ortaya çıktığı bildirilmiştir (33). FMS semptomlarının ortaya çıkmasında uyku önemli bir etiyolojik neden kabul edilse de diğer ağırlı romatizmal hastalıklarda da uyku bozuklukları görülebilmektedir (33). Sonuç olarak uyku bozukluğunun sadece tek bir endojen bozukluğa mı bağlı yoksa

anksiyete, depresyon veya FMS'ye sekonder olarak mı geliştiği kesin olarak açıklanamamıştır.

ii. Psikolojik disfonksiyonlar

FMS'li hastaların büyük çoğunluğunda, psikolojik sıkıntıların varlığı bilinmektedir. Psikiyatrik hastalık prevalansı FMS'de, normal popülasyona ve diğer kronik ağrılı durumlara kıyasla daha yüksektir (38-42). Spesifik patofizyolojik mekanizmasının izah edilememesi bazı araştırmacılarda, hastalığın psikolojik kökenli olduğu yönünde bir kanaat gelişmesine neden olmuştur. Premorbid psikiyatrik durumlar, FMS'ye yatkınlık oluşturmaktadır (40). Yapılan bir meta-analizde FMS'de depresyon ve anksiyete bozukluklarının sağlıklı insanlara göre daha fazla görüldüğü ve psikolojik bozuklukların klinik semptom ve bulguların şiddetiyle ilgisi olduğu belirtilmektedir (30,35). Depresyon ve anksiyetenin FMS'nin nedenleri arasında yer aldığını belirten kaynaklara da rastlanmaktadır (40). FMS'li hastaların %50'sinden fazlasında posttravmatik stres bozukluğu olduğu bulunmuştur (39,42). Posttravmatik stres bozukluğu olan hastalarda ağrı ve somatik şikayetlerin belirgin derecede arttığı görülmüştür (40,41). FMS'li hastalarda, major affektif hastalıkların ailesel prevalansının yüksek olması karakteristik bir bulgudur. Buradan yola çıkarak, FMS'nin major affektif hastalığın bir formu olabileceği veya major affektif bozuklukların bazı kimselerde FMS gelişmesine predispozan faktör olabileceği ileri sürülmüştür (42-44,48). FMS'li hastalarda migren baş ağrıları, irritabl kolon ve kronik yorgunluk sendromu yüksek oranda görülmektedir. Bazı araştırmacılara göre, FMS, irritabl kolon, panik bozukluk ve major affektif bozukluk aynı patofizyolojiyi paylaşan farklı klinik tablolarıdır. Buna karşın FMS'li hastalarda psikolojik bozuklukların daha fazla görülmesinin, onlardaki fiziksel semptomlar ve çevresel streslerle ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar da vardır (41-48).

iii. Santral Sinir Sistemi biyokimyasındaki değişiklikler

FMS'nin uzun zamandır üzerinde durulan patofizyolojik mekanizmalarından biri de santral sinir sistemi disfonksiyonudur. Fibromiyaljili hastalarda kronik ağrılı uyarıların, santral sinir sisteminde ağrı oluşturan yollarda nöroplastisite ve disfonksiyona yol açtığı, sağlıklı kontrollere göre beyin ağrıya cevabının farklı olduğu gösterilmiştir (7). Fonksiyonel magnetik rezonans (MR) görüntüleme

çalışmalarında da benzer sonuçlar alınmıştır. Bununla birlikte, vasküler aktivite artışının FMS'ye özgü olmadığı, diğer kronik ağrılı hastalarda da görüldüğü belirtilmiştir (49). Kronik ağrı algılanmasında N-Metil D aspartik asit (NMDA) reseptörlerinin rolü önemlidir. C polimodal nosiseptörler üzerinden sürekli ağrılı uyaran girdisi, NMDA reseptörlerinin aktivasyonunu ve temporal sumasyonu (wind-up) uyararak ağrının kronikleşmesine neden olmaktadır. Temporal sumasyon nöronları ağrılı uyarana karşı daha hassas hale getirir ve santral ağrı modülasyonunun önemli bir komponentidir (7,47). Normal fizyolojik koşullarda, inen inhibitör yollar spinal kord düzeyinde ağrı algılanmasını inhibe eder, FMS'li hastalarda bu işleyişin bozulduğu bilinmektedir. FMS'de dopamin, serotonin, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) düzeyleri de azalmıştır. Ancak bu nöroendokrin değişiklikler FMS'ye spesifik değildir zira major depresif bozuklukta da benzer değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle FMS'in ve depresyonun aynı etiopatogenezi paylaşan farklı klinik şekiller olabileceği ileri sürülmüştür (42,45).

iv. Nöroendokrin disfonksiyon

Fibromiyaljili hastalarda hipotalamo-pitüiter-adrenal aks (HPA) fonksiyonunu araştıran çalışmalarda birçok bozukluk saptanmıştır. Bunların başlıcaları; plazma kortizolünün diüurnal ritminde bozulma, akşamları kortizol düzeyinde göreceli yükseklik, hastaların %30 kadarında deksametazon testinde anormallik ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol miktarında düşüklüktür (50). Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ile stimüle edildiğinde aşırı adrenokortikotropin hormon (ACTH) salınımı izlenir ancak kortizolde buna uygun artış ortaya çıkmaz. Tiroid hormon düzeyleri normaldir, fakat stimülasyon sonrası tiroid hormon salgılanması sağlıklı kontrollerden düşük bulunmuştur (50). Bir başka çalışmada FMS'li hastalarda büyüme hormonunun serum seviyeleri sağlıklı konrollere göre düşük, serum insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyeleri ise benzer bulunmuştur (51,52). Bazı çalışmalarda da FMS'li hastalarda düşük serum serotonin düzeyleri ile birlikte bir serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA)'in beyin omurilik sıvısında (BOS) sağlıklı kontrollere oranla düşük olduğu gösterilmiştir (53). Serotonin ve P maddesine yönelik çalışmaları FMS'li hastalardaki klinik semptomların anlaşılmasına ve bu hastalardaki düşük ağrı eşliğinin

izahına yardımcı olabilir. Serotonin, derin uyku ve ağrı algılamasından sorumlu bir kimyasal mediyatördür, bu nedenle plazmada serotonin ve BOS'da 5-HIAA düzeylerinin düşük olması bu hastalarda görülen uyku bozukluğuna katkıda bulunabilir. Serotonin eksikliği ile birlikte yüksek P maddesi düzeylerinin kombinasyonu, rölatif olarak düşük yoğunluktaki sensorinöral uyarılara cevap olarak ağrı algılanması şeklinde ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, beyin omurilik sıvısında (BOS) yüksek P maddesi düzeyleri ile FMS'li hastalardaki ağrı algılanması veya ağrı eşiği seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bu nedenle nöroendokrin anomalilerin bu hastalardaki anormal ağrı algılanmasından tek başına sorumlu olmadığı düşünülmektedir (53,54). Son zamanlarda, FMS ile seks hormonları arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır. Hastaların çoğunluğunun kadın olması, insidansın premenapoz ve menapoz döneminde artması ve çoğu hastada semptomların cerrahi veya doğal menapozdan sonra ortaya çıkması araştırmacıları bu konuya yöneltmiştir. Yapılan çalışmalarda östrojen ile P maddesi ve serotonin arasında bir ilişkinin var olduğu ve bu iki nörotransmitterin beyinde östrojen tarafından modüle edildiği gösterilmiştir. Yine son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda iskelet kası miyoblastlarında östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak, FMS'li hastalarla sağlıklı kontroller arasında östrojen ve diğer seks hormonlarının serum düzeyleri çalışılmıştır. Her ne kadar bu çalışmalarda anlamlı farklılık bulunmasa da bu konuda yapılacak daha ileri çalışmaların FMS'nin etiopatogenezinin aydınlatılmasına katkıda bulunacağı ümit edilmektedir (50,53,55).

2.1.3.2. Periferik Teoriler

i. Kas ve kas işlevlerinde bozukluk

Pek çok çalışmada FMS'li hastaların kaslarının ultrastrüktürel yapısı ve fonksiyonlarında bozulma olduğu gösterilmiştir. Hassas noktalarda kas oksijen doku basıncının araştırıldığı çalışmalarda etkilenen kasların hassas noktalarında mikrosirkülasyonda azalma, kaslarda düşük oksijenizasyon varlığı, egzersiz esnasında kas kan akımının kontollere oranla daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular FMS'ye spesifik değildir ve sedanter yaşayanlarda da tespit edilmiştir. Ağrılı noktalardan alınan kas örnekleri ışık mikroskopunda incelendiğinde iyi

boyanmış mukopolisakkaritler görülmüştür. Asit mukopolisakkaritler kitle etkisiyle çevre kas liflerini gererek hiperirritabiliteye yol açmakta, oksijen alımını bozmakta ve iş performansını etkilemektedir. Bazı araştırmalarda elektron mikroskopunda ise mitokondrilerde azalma, tip II liflerde nekroz, güve yeniği görünümünde filamentler, glikojen ve lipid depolanması gösterilirken bazı çalışmalarda FMS'li ve sağlıklı kontrollerin kas biyopsilerinin elektron mikroskopik değerlendirmelerinde belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (51,57-59). Kas mitokondri enzim sistemlerinde bir bozukluk olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, normal olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Bazı hassas noktalar çevresinde adenozin trifosfat ve fosfokreatinin seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir. MR görüntüleme çalışmaları ise kas ve adenozin trifosfat (ATP) anomalisi görüşünü desteklememektedir (60). Jacobsen ve Danneskiold Samsøe ise çalışmalarında FMS'de dinamik müsküler enduransta ve buna bağlı olarak da günlük fiziksel aktivitede azalma saptamışlar ve kas çalışma kapasitesindeki bu azalmanın hem santral, hem de periferik kaynaklı olabileceğini bildirmişlerdir (55). FMS'de yüzeysel elektromiyografi (EMG) çalışmalarında Svebak ve arkadaşları bir farklılık saptamazken, Elert ve arkadaşları kontraksiyonlar arasında kontrollerden daha yüksek seviyede elektromiyografik kas gerilimi saptamışlardır. Sonuç olarak yapılan çalışmalarda kas biyopsilerinde göze çarpan en önemli bulgu inflamasyon değil lokal anoksidir. Kasta bir sorunun varlığı kesin olmakla birlikte bu durum günümüze kadar histolojik ve EMG çalışmaları ile açıklanamamıştır (51).

ii. Sempatik sinir sistemi aktivitesi

FMS'de sempatik sinir sistemi aktivitesinin bozulmuş olduğunu ileri süren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Kontrollerle karşılaştırılarak yapılan çalışmalarda FMS'li hastalarda çeşitli otonomik fonksiyon testlerinin belirgin olarak bozulduğu tespit edilmiştir (61,62). Ulaş ve arkadaşları FMS'li hastalarda sempatik deri yanıtını değerlendirdikleri çalışmalarında, latansta gecikme olduğunu, amplitüdüde değişiklik olmadığını gözlemlemişlerdir. Derin nefes sırasında RR intervalinde ve kalp hızında değişkenlik saptamışlardır. Bu bulgular otonom sinir sistemi anormalliğinin FMS'nin patogenezinde rolünün olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir. FMS'li hastalarda sempatik hiperaktivite devam ederken eş

zamanlı olarak sempatik cevabın bozulduğu kabul edilmektedir. Bu paradoks yanıtın β adrenerjik reseptörlerin kronik uyarılmasına bağlı olarak reseptör desentizizasyonu ve down regülasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir (62). FMS'de görülen otonomik disfonksiyon bu hastalığın multisistem bulgularını teorik olarak açıklayabilir. Nokturnal sempatik hiperaktivite, bu hastalarda karakteristik uyku bölünmesine neden olabilir. Yorgunluk, strese sempatik cevapta bozulmayla açıklanabilir. Adrenerjik aktivite artışı; anksiyete, sıkka semptomları, reynoud benzeri fenomen ve yanı sıra irritabl barsağa neden olabilir (63,64). Ancak sempatik hiperaktivite tek başına FMS fizyopatolojisini ve ağrının devamını açıklayamamaktadır.

2.1.3.3. Diğer Olası Nedenler

i. Fiziksel travma

FMS' li hastaların %14-23' ünde semptomların fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası başladığını bildiren yayınlar vardır (65). Buradan yola çıkarak, fiziksel travmanın C liflerinde P maddesi seviyelerinde değişime ve santral kaynaklı ağrıya neden olabileceği veya dolaylı olarak hareketsizlik ve sakatlık sonucu FMS'nin semptomlarının başlayabileceği belirtilmiştir (64). Bununla birlikte bu hastalarda fiziksel travma ile kronik ağrı arasında doğrudan bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir. Önceki çalışmalarda *Whiplash* sendromunun FMS'ye yatkınlığa yol açtığı (66) belirtilirken yakında yapılan bir çalışmada *Whiplash* yaralanma ile FMS arasında bir ilişki bulunmamıştır (67).

ii. İmmunolojik teoriler

FMS, non-inflamatuvar romatizmal bir hastalık olarak tanımlansa da bazı oto-immün hastalıklara eşlik etmesi, tiroid otoantikörlerinin kontrollere göre FMS'de daha yüksek bulunması, FMS'de sık görülen sempatik ağrı, hiperaljezi, yorgunluk ve depresyonun etyolojisinde IL-6, IL-10, IL-8 gibi sitokinlerin etkili olduğunun gösterilmesi FMS'nin de benzer mekanizma bozukluklarından kaynaklanabileceğini düşündürmüştür (64). Ancak bugün için FMS'nin spesifik immünolojik bir bozukluk

veya enfeksiyöz bir tetikleyici faktör ile ilişkisini gösterecek yeterli delil mevcut değildir (68).

iii. Genetik faktörler

Günümüzde ağrıya yatkınlığın, ağrı hassasiyetinin-hissizliğinin ve hatta analjeziğe cevabın kişinin genetik yapısı ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Son yıllarda yapılan genetik çalışmalara dayanılarak, hastalık veya hasar aynı olduğu halde ağrının kişiden kişiye değişiklik göstermesi, genetik polimorfizmler ile açıklanmaktadır. İkizlerde yapılan çalışmalar, nöropatik ağrı, migren, fibromiyalji, disk dejenerasyonu, postoperatif kronik ağrı, menstrüel ağrı gibi kronik ağrı sendromlarının temelinde çevresel, sosyolojik ve psikolojik faktörlerin yanı sıra %60 oranında genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (69-75). Ailesel sıklık konusunda yapılan araştırmalarda annelerinde FMS olan çocukların %28'inde FMS tespit edilmiş, FMS'li hastaların kan bağı olan akrabalarında sendromun prevalansı %26 olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada da ailesel sıklık %52 olarak bildirilmiştir (72). Yunus ve arkadaşları da FMS'de ailesel eğilimin olduğunu göstermişlerdir. Ancak FMS ile herhangi bir sınıf MHC arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (2,4,71,72). Bazı araştırmacılar FMS, irritabl kolon, panik bozukluk ve major affektif bozukluk gibi klinik durumların aynı hastada sık görülebildiğine dikkat çekerek, bu tabloların aynı patofizyolojiyi paylaşabileceğini ve ortak bir genetik bozukluktan kaynaklanabileceğini savunmuşlardır (41,48). FMS'nin ve *mood* bozukluklarının ailevi sıklığını inceleyen bir çalışmada *mood* bozuklukluğu ve FMS olanların yakın akrabalarında da bu hastalıkların kontollere göre daha fazla görüldüğü ayrıca *mood* bozuklukları olan ailelerde FMS'nin daha sık izlendiği tespit edilmiştir. Bu nedenle bu iki durumun ortak bir genetik yatkınlıktan kaynaklanabileceği belirtilmiştir (64). Bu sendromda otonom disfonksiyon varlığı ve serotonin metabolizmasının etkisi gibi veriler katekolaminerjik ve serotonerjik sistemlerde gen polimorfizmi araştırmalarına yol açmıştır. Sonuç olarak FMS'de serotoninerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerdeki genlerde polimorfik değişikliklerin varlığı kabul edilmekle beraber, bu polimorfikdeğişikliklerin FMS'ye özgü olmadığı, diğer fonksiyonel/ somatik bozukluklarda da görülebileceği belirtilmiştir (64,67)

Günümüzde FMS ile ilgili veriler etiopatogenezi tek başına açıklayabilecek nitelikte değildir. Konuyla ilgili araştırmacılar bu konuda yapılacak çok sayıda çalışmaya gereksinim olduğu konusunda hemfikirdirler.

2.1.4. Klinik

Ağrı: Kronik, yaygın, simetrikdir. Sıklıkla boyun, sırt, omuz ve bel bölgelerinde hissedilir. Yanıcı, oyucu tarzdadır. Şiddeti günden güne değişmekle birlikte sürekli gün içinde sirkadiyen ritim gösterebilir, ağrısız gün nadirdir. Ağrı genellikle soğuk, nem, stres, travma, yorgunluk, gürültü, grip benzeri rahatsızlıklar, fiziksel ve emosyonel travmalar gibi nedenlerle artar. Hastalar; sıcak uygulamalar, masaj, hafif egzersizler ve tatil yapmanın ağrıları hafiflettiğini ifade ederler (2). Ağrıya bazı semptom ve bulgular sıklıkla eşlik eder. Bunlar:

Tutukluk: Özellikle sabahları belirgindir ve gün içinde artış gösterir ancak fonksiyonel yetersizliğe yol açmaz. Romatoid Artrit'den farklı olarak yalnız tutulan eklemler değil, tüm vücut tutuktur. Osteoartritten'den farklı olarak ise yataktan kalkma zorluğu yaratmaz (1,2).

Yumuşak doku ve eklemlerde subjektif şişlikler: Şişlik hissi genellikle ekstremitelerde belirgindir. Ancak fizik muayenede belirgin ve objektif bir şişlik mevcut değildir (2).

Yorgunluk: Gün boyu sürer ve ciddi boyutlardadır. Fiziksel aktivite etkilenir, günlük işleri yapmakta güçsüzlük ve halsizlik tanımlanır. Özellikle ağır fizik aktiviteyi takiben maksimuma ulaşır. Kronik yorgunluk sendromu ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (2).

Uyku bozuklukları: Hastalar sıklıkla rahatlatmayan ve dinlendirmeyen uykudan yakınırlar. Huzursuz bacak sendromu ve uyku apnesi gibi uyku kalitesini etkileyen durumlar da eşlik edebilir (1).

Paresteziler: Yaygın görülen belirtilerdendir. Karıncalanma, duyu kaybı, uyuşma ve iğne batması şeklinde tanımlanır. Dermatomal yayılım göstermez (2).

Diğer eşlik eden durumlar: Depresyon, kronik uykusuzluk, inflamatuvar barsak hastalığı, irritabl mesane sendromu veya interstisyel sistit örnek gösterilebilir. Eşlik eden kognitif değişiklikler arasında ise bellek ve konsantrasyon bozuklukları yer alır (2).

2.1.5. Fizik Muayene

Hassas noktaların palpasyonu

FMS'li hastalarda, sağ ve sol vücut yarısında simetrik olarak yer alan 18 adet hassas nokta belirlenmiştir. Hassas noktalar genellikle kasta veya kas tendon birleşme yerlerinde bulunmaktadır. Bu noktalar; 4 kg'lık bir basınç uygulandığında hastalar tarafından 'ağrılı' olarak ifade edilir. Hassas noktalar üzerine basılırken, basıyı yapan parmağın tırnak altı derisinde bir soluklaşma meydana gelmesi, yeterli düzeyde bir bası uygulandığını gösterir. Hassasiyeti kantitatif olarak değerlendirebilmek için ise algometre cihazları da kullanılabilir, ancak pratik değildir (2).

Deri kıvrım duyarlılığı muayenesi

Trapezius kasının 1/3 üst bölümünü örten deri parmaklar arasında rulo tarzında yuvarlanıp sıkıştırıldığında ağrı oluşmaktadır (2).

Kutanöz hiperemi (Dermografizm)

Hassas noktaların ağrı yaratacak düzeyde uyarılmasını takiben 2 dakika içinde deride lokal bir hiperemi ortaya çıkmaktadır (2).

Deride retiküler renk değişikliğinin kontrolü

Oldukça ender görülen bu bulguya en sık kol ve bacakların iç yüzleri ile bel bölgesindeki deri altında maviden mora değişen renklerde ağ şeklinde bir görünüm olarak rastlanabilmektedir (1).

2.1.6. Tanı

Günümüzde fibromiyalji tanısı ACR 1990 kriterlerine göre konulmaktadır (8).

ACR tanı kriterleri:

- 1- En az 3 aydır süren yaygın ağrı öyküsü olmalıdır. Ağrının yaygın olarak kabul edilebilmesi için, vücudun sağ ve sol, gövdenin alt ve üst tarafında olmalıdır. Bunlara ek olarak aksiyel iskelet ağrısının (boyun, göğüs ön duvarı, torakal omurga, bel) varlığı gerekir.
- 2- Digital palpasyonda 18 bilinen noktanın 11'inde ağrı olmalıdır.

Oksiput: Bilateral suboksipital kas insersiyolarında.

Alt servikal: Bilateral, C5-C7 intertransvers bölgelerin önünde.

Trapez: Bilateral, trapezius üst sınırı orta noktasında.

Supraspinatus: Bilateral, spina skapulanın üst medial kenarı üzerindeki kas orijin noktasında.

2. *Kosta:* Bilateral, 2. kostokondral bileşkede, üst düzeylerinin hemen lateralinde.

Lateral epikondil: Bilateral, lateral epikondillerin 2cm distalinde.

Gluteal: Bilateral, kalça üst kadranında kasın ön kıvrımında.

Büyük trokanter: Bilateral, trokanterik çıkıntının posteriorunda.

Diz: Bilateral, eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastıkçığında.

Tanı için bu iki kriterin bulunması yeterlidir. İkinci bir bozukluğun varlığı FMS tanısını geçersiz kılmaz (2).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Miyofasiyal ağrı sendromu, kronik yorgunluk sendromu, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, polimiyaljiya romatika, depresyon, hipotiroidi ve nöropatiler ayırıcı tanıda düşünülmelidir (Tablo 2.1). FMS ile karışabilen diğer hastalıklar ve ayırıcı özellikleri Tablo 2.1 ve Tablo 2.2’de, birlikte görülebilen hastalıklar ise Tablo 2.3’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1 Fibromiyalji sendromu ile en sık karışabilen hastalıklar ve ayırıcı özellikleri (55)

	FMS	MFAS	KYS
Cinsiyet	Kadınlarda daha fazla	Kadın-Erkek eşit	Kadınlarda daha fazla
Ağrı	Yaygın	Bölgesel	Yaygın
Sertlik-tutukluk hissi	Yaygın	Bölgesel	Yaygın
Yorgunluk	Sık	Nadir	Sık
Hassas alanlar	Yaygın	Lokalize	Yaygın
Muayene bulgusu	Hassas noktalar	Tekik noktalar	Ateş, lenfadenopati
Sistemik belirtiler	Var	Yok	Var
Tedavi	Multidisipliner	Lokal miyofasiyal	Multidisipliner
Prognoz	Nükslerle gidiş	İyileşme beklenir	Nükslerle gidiş

FMS:Fibromiyalji sendromu, MFAS:Miyofasyal ağrı sendromu, KYS: Kronik yorgunluk sendromu

Tablo 2.2. Fibromiyalji sendromu ile karışabilen hastalıklar ve ayırıcı özellikler (55)

Ayırıcı Tanı	Yardımcı Ayırıcı Tanı Özellikleri
Romatoid Artrit	Sinovit, serolojik testler, artmış sedimentasyon
Sistemik lupus eritamatozus	Dermatit, serozit
Miyozit	Kas enzimleri artışı, ağrıdan önde gelen güçsüzlük
Polimiyalji Romatika	Artmış sedimentasyon, ileri yaş, steroide cevap
Hipotiroidizm	Tiroid fonksiyon testlerinde bozulma
Nöropatiler	Klinik ve elektrofizyolojik bulgular

Tablo 2.3. Fibromiyalji sendromu ile birlikte görülebilen hastalıklar (55)

Birlikte olabilen hastalıklar	FMS ile Olan İlişkisi
Depresyon	FMS'de %25-60 oranında bulunur
İrritabl Barsak Sendromu	FMS'de %50-80 oranında bulunur
Migren	FMS'de %50 oranında bulunur
Kronik Yorgunluk Sendromu	%70'i FMS kriterlerine de sahiptir
MFAS	FMS'nin lokalize bir formu olabilir

FMS:Fibromiyalji sendromu, MFAS:Miyofasyal ağrı sendromu,

2.1.8. Tedavi

Tedavide amaç ağrı ve yorgunluğun azaltılması, efektif uykunun sağlanması, psikolojik semptomların düzeltilmesi, günlük aktivitelerin düzenlenmesi ve bunların sonucunda da yaşam kalitesinin artırılmasıdır.

Tedavi nonfarmakolojik yöntemleri de içeren multimodal bir yaklaşım içerisinde olmalıdır. Son dönemdeki fibromiyalji tedavisiyle ilgili çalışmaların sistemik bir derlemesi yapılarak European League Against Rheumatism (EULAR) 2006 önerileri geliştirilmiş ve egzersiz, bilişsel davranış terapisi gibi nonfarmakolojik tedavilerle analjezik ve antidepresanları içeren farmakolojik tedavilerin kombinasyonu önerilmiştir (56).

Non farmakolojik tedavi:

- Eğitim
- Egzersiz
- Bilişsel davranış tedavisi
- Fizik tedavi
- Alternatif tedaviler

Farmakolojik tedavi:

- Antidepresanlar
- Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)
- Santral etkili kas gevşeticiler (özellikle siklobenzaprin)

Opioidler: EULAR 2006'da, yan etkilerinden dolayı morfin ve oksikodon gibi opioidlerin kullanımının sınırlandırılmasını ve sadece tedaviye cevap vermeyen şiddetli vakalarda kullanımlarını önermiştir (76).

2.2. Fibromiyalji Sendromu, Uyku Bozuklukları ve Psikiyatrik Bozukluklar

Uyku, hücre içi mekanizmalardan, hareketi, uyarılmışlığı, otonomik işlevleri, davranışı ve bilişsel işlevleri kontrol eden, biyolojik yapının her düzeyinde kontrol edilen ve biyolojik yapıyı her düzeyde etkileyen bir durumdur (77). Dinlendirmeyen uyku ya da yorgun uyanma FMS'li hastaların en sık şikayetlerinden biridir . FMS'de en çok saptanan uyku problemleri uykuya dalmada güçlük, uykuyu devam ettirmede

güçlük ve dinlendirici olmayan uykudur. FMS'li hastalarda uyku laboratuvarlarında polisomnografik analiz yapılarak uyku bozukluğunun nedenlerini araştıran birçok çalışmada yavaş dalga uykusu, REM uykusu ve total uyku zamanının daha az olduğu tespit edilmiştir (78,79). Araştırmacılar, sağlıklı gönüllülerden oluşturulan bir grup hastada NREM döneminde, deneysel FMS'dekine benzer bir uyku düzensizliği oluşturmuşlar ve ortalama 7 gün sonunda bu bireylerde de hassas noktalar ve diğer klinik belirtileri ile FMS tablosu geliştiğini gözlemlemişlerdir (31,33). Bazı çalışmalarda FMS'deki uyku bozukluklarının serotonin düzeyleriyle ilgili olabileceği söylenmiştir. Serotonin, dinlendirici uykunun sağlanması ve ağrılı stimülusun algılanmasında rol oynayan bir nörotransmitterdir. Yapılan çalışmalarla, santral sinir sisteminde serotonin metabolizmasının NREM uyku, ağrı duyarlılığı ve afektif durumun düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (73). Bir çok çalışmada FMS'de depresyon, anksiyete bozuklukları, panik atak, posttravmatik stres bozukluğu gibi psikiyatrik hastalık sıklığının arttığı gösterilmiştir (34-39,43). FMS'li hastalarda, major affektif hastalıkların ailesel prevalansının yüksek olmasından yola çıkarak, FMS'nin major affektif hastalığın bir formu olabileceği veya bu psikiyatrik hastalığın bazı kimselerde FMS gelişmesine predispozan faktör olabileceği ileri sürülmüştür (47). FMS'ye benzer şekilde depresif hastalarda da yaklaşık %90 uykusuzluk yakınması vardır. Uykuya başlamada güçlük, sık uyanma, sabah erken uyanma, derin, dinlendirici olmayan uyku ya da rahatsız edici rüyalar tipik olarak bildirilen yakınmalardır. Epidemiyolojik çalışmalarda; depresif hastalarda ileride kronik insomnia gelişiminin dört kat daha fazla olduğu, aynı şekilde insomnia öyküsü olan hastalarda depresyon gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (80). Epidemiyolojik çalışmalar insomnianın, daha sonra gelişebilecek depresif bozukluğun belirleyicisi, risk faktörü ya da prodromal bir semptomu olabileceğini göstermektedir (81). Bu yüzden uyku bozukluklarının erken dönemde tedavisinin depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların gelişimini önlemesi yönünden önemli olduğu kabul edilir. Araştırmacılar, depresif hastalarda gecenin ilk yarısındaki NREM ve ikinci yarısı NREM uykusundaki delta oranında düşme olduğunu ileri sürmüşlerdir (82). Depresyonda FMS'e benzer şekilde nöroendokrin sistemde de değişiklikler olduğu görülmektedir. Bu değişiklikler Hipotalamo-hipofizer-adrenokortikal sistem aktivitesinde artış, kortizol salgılamada artış ile beraber tedavi

almayan depresif hastalarda gece uyku ile ilişkili büyüme hormonu salınımında azalma olmasıdır. Normal bireylerde uykunun ilk yarısında delta uykusunda büyüme hormonu salınımı en üst düzeye ulaşırken, kortizol salınımı en düşük düzeydedir. Bu bilgiden yola çıkarak depresyonda büyüme hormonunda azalma ile kortizol salınımındaki artış, delta uykusundaki azalma ile ilişkilendirilmiştir (83,84). Uyku-uyanıklık zamanlamasındaki değişikliklerin, duygudurumunda değişiklikler oluşturduğuna işaret eden gözlemlerde bu bozuklukların ultradiyen ve sirkadiyen ritim bozukluklarından kaynaklandığını gösteren daha fazla çalışmalara gerek olduğu düşünülmektedir. FMS'li hastalarda yaygın görülen anksiyete bozukluklarında da % 96.8 gibi yüksek bir oranda uyku bozukluğu olduğu görülmektedir. Uykuya başlama ve devam ettirmede güçlük anksiyete bozukluklarında sıklıkla görülen uyku sorunlarıdır. Anksiyete sıklıkla uyku bozukluklarıyla beraber anılır; uyku bozuklukları da anksiyete bozukluklarının tanı kriterleri içinde sıklıkla kullanılır. Anksiyete, uyku bozukluklarına yol açarken, uykusuzluk da anksiyeteye neden olabilmektedir. Anksiyete ve uyku bozuklukları arasında oldukça karmaşık bir etkileşim olduğu görülmesine rağmen, bu etkileşim henüz açıklanabilmiş değildir. Yaygın Anksiyete bozukluğu olan hastalarının % 56-70'inde uyku bozukluğunun olduğu tanımlanmıştır (81,85). Anksiyetesi olan hastaların yakınmaları daha çok uykuya dalma güçlüğü şeklindedir. Hastalar dinlenmeden kalktıklarını ifade ederler. Polisomnografik incelemeler genel olarak; uyku latansında uzamaya, uykunun devamlılığında bozulmaya, uykunun etkinliğinde azalmaya, uykunun yüzeysel uykuya kaydığına, delta uykusunda ve REM yoğunluğunda azalmaya işaret etmektedir. Ayrıca özellikle delta uykusu sırasında olmak üzere elektrodermal aktivitede artış dikkati çekmektedir. Bu değişimler, anksiyete düzeyi ile paralellik göstermektedir. Bulgular, hastaların ifade ettikleri huzursuzluk ve sıkıntı hissine paralel olarak uykuda da uyarılmışlık içinde olduklarına, uykunun yüzeyselleştigiğine işaret etmektedir. Çalışmalarda, REM latansı ve yüzdesi ile ilgili sonuçlar tutarlı değildir. Sonuçlardaki tutarsızlığın; komorbid bozuklukların varlığına, özellikle depresyonun REM sonuçlarını etkilemesine bağlı olduğu söylenebilir (81).

Sonuç olarak uyku bozuklukları depresyon, anksiyete, bipolar bozukluk gibi bazı psikolojik durumların FMS'ye sıklıkla eşlik ettiği, psikiyatrik bozukluklarda da bir takım uyku bozukluklarının görüldüğü bilinmektedir; fakat aralarındaki neden-

sonuç ilişkisi henüz açıklanamamıştır. Bu durum FMS etiopatogenezi ile sözü geçen tabloların etiopatogenezi arasında ortak mekanizmaların olabileceğini akla getirmektedir.

2.3.Sirkadiyen Ritim

2.3.1.Tanım

Canlılarda biyolojik saatler, hücresel ve sistemsel fonksiyonların yürütülmesinde oldukça önemli roller üstlenmiştir. Bu biyolojik saatlerin en önemlilerinden biri de, dünyanın güneş etrafındaki dönüşü ile ilgili olan ritimlerdir. Karanlık ve ısıya bağlı olarak insan metabolizmasında gün içinde (24 saat) gözlemlenen biyolojik değişiklikler “sirkadiyen” veya “diürnal” ritimler olarak adlandırılmaktadır (86). Uyku uyanıklık siklusu, doku rejenerasyonu, kemik formasyonu, yağ metabolizması, hormon yapımları, *mood* değişiklikleri ve vücut ısısı gibi çeşitli fizyolojik olaylar sirkadiyen ritimle düzenlenmektedir (67,8-25).

2.3.2. Sirkadiyen Ritmin Düzenlenmesi

Sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde başlıca pineal bez ve suprakiazmatik nükleus (SKN) görev alır (8-25). Son çalışmalarda sirkadiyen sistemin, bazı genlerin transkripsiyon / translasyon feedback (geri besleme) sistemiyle düzenlendiği gösterilmiştir. SKN dışındaki beyin bölgeleri, göz, kalp, böbrek, akciğer, kaslar, oral mukoza hücrelerinin de sirkadiyen genlerle düzenlenen işlevleri olduğu gösterilmiştir (8,9). İnsan genlerinin en az %10'u sirkadiyen ritme sahiptir ve ekspresyonları aydınlık-karanlık döngüsü ile ayarlanır. Bilindiği gibi genler deoksiribonükleik asitten (DNA) oluşur. DNA'da proteinlerin yapılması için gerekli bilgiler vardır. DNA hücrenin çekirdeğini asla terk etmez. Moleküler tarifler, haberci ribonükleik asit (mRNA) tarafından okunur. mRNA çekirdeği terk edip proteinlerin yapıldığı sitoplazmaya girer. Her bir SKN hücresinde sirkadiyen ritmi düzenleyen genler bir feed-back halkası içinde kodlanan proteinler tarafından açılıp kapanır. Bu sistemin fetal hayatta çalışmaya başladığı ve bozukluğunun hastalıklarla yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (16-23).

2.3.3. Sirkadiyen Ritim ve Genetik

Canlılarda sirkadiyen ritim ilk kez 1729'da "Günebakan Çiçeği" ile keşfedilmiştir. Günebakan Çiçeği, gün ışığına göre hareket eden bir bitkidir; ancak, karanlık bir dolapta bırakıldığında da yapraklarını sanki gün ışığı varmışçasına, aynı günlük düzende açıp kapadığı gözlenmiştir. Böylece bitkinin sadece ışığa hassasiyeti olmadığı, aynı zamanda bir tür içsel saat ayarı olduğu ortaya çıkmıştır (10). Biyolojik saatin her gün ışıkla beraber harekete geçtiği görülse de; ışıktan yoksun olan bireylerde bile ritmin işlemeğe devam ettiğinin saptanması SKN'un doğuştan olduğu anlamına gelmekteydi. Bu durum, araştırmacıları biyolojik saati düzenleyen genlerin araştırılmasına yönlendirmiştir. Biyolojik saatlerinde değişim olan ilk sinekler 1970'in başında keşfedilmiştir. Araştırmacılar birkaç meyve sineğine bir mutajen yerleştirmişler ve üreyen 2000 sineğin hareketini incelemişlerdir. Gözlemlenen sineklerinin bir çoğunun normal 24 saatlik ritimleri olduğu, bunun 12 saatini aktif, 12 saatini dinlenerek geçirdikleri izlenmiştir. 3 sineğin ise mutasyonlarının farklı olduğu, birinin 19 saatlik, diğerinin 28 saatlik bir ritmi olduğu, üçüncüsünün de hiç bir ritmi olmadığı, gelişigüzel dinlenip aktif hale geldiği izlenmiştir. Son yıllarda araştırmacılar bu 3 mutant sineğin *Periyot* (ya da *Per*) adlı tek bir gende üç ayrı değişim gösterdiğini saptamışlardır. Bu üç ayrı değişim üç ayrı davranışa neden olmaktadır. Bu yönde devam eden araştırmalar sonucu *Per* genine benzeyen yeni bir gen *Timeles* (ya da *Tim*) geni bulunmuştur (11). Araştırmacılar, *Tim* ve *Per* genlerini laboratuvarında *per* ve *tim* proteinlerinin oluşturulması için kullanmışlar ve yapılan deneylerde *Per* ve *Tim* genlerinin, proteinlerinin birbirine bağlanarak aktif oldukları görülmüştür. Bu proteinler birbirlerine bağlanarak çekirdeğe girer ve *Per* ve *Tim* genlerini kapatan kompleksler meydana getirirler. Bir kaç saat sonra enzimler bu kompleksleri parçalar, genler yeniden harekete geçer ve döngü yeniden başlar. Bazı araştırmacılar 1997'de farelerde ve insanlarda *Per'in* bir benzerini bulmuşlar ve bu geni *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput* (*Clock*) olarak adlandırmışlardır. *Clock* geni mutasyona uğratıldığında belli bir ritmi olmayan fareler ortaya çıkmıştır. *Clock* geni, 4q12'de lokalize olup bir transkripsiyon faktörünü kodlar. Transkripsiyon faktörleri, transkripsiyon sırasında genlerin promotor bölgelerine bağlanarak RNA polimerazın çalışmasına aracılık eden proteinlerdir. Saat işleyişleri en iyi anlaşılan hayvanlar olan sineklerde *Cyle* denilen genin kodladığı bir proteinin

Clock proteini ile birleşerek ve bu birleşen proteinlerin *Per* ve *Tim* genleriyle birleşip onları aktive ettiği tespit edilmiştir. Fakat bu aktivasyon per ve tim proteinleri çekirdekte bulunmadığı zaman gerçekleşir. Son zamanlarda insanlarda, biyolojik saatlerle değişik davranışlarının zamanı, hormon dalgalanmaları ve diğer fonksiyonlar arasındaki bağlantıyı sağlayan sinyallerin araştırılmasına başlanmıştır. İnsanda ilk “biyolojik saat geni”ni Lois J. Ptacek ve arkadaşları keşfetmişlerdir (10). Bu araştırmacılar Amerikalı bir aile üzerinde yaptıkları çalışmayla “ailesele erken uyku fazı sendromu”na (AEUFS) neden olan geni bulmuşlardır. Bu ailenin üyeleri yaklaşık olarak akşam saat 19.00 civarında uyumakta ve sabah saat 02.00 civarında da uyanmaktadırlar. Kısacası bu ailenin bireylerindeki biyolojik saat diğer insanlardaki biyolojik saatlere göre 4-5 saat daha erkene ayarlanmıştır. *Human period gene 2 (hPER2)* adı verilen bu genin kodladığı proteinin 662. amino asiti serin yerine glisine dönüşmüş. Bu mutasyon sonucu olarak *hPER2* proteininin *kazein kinaz 1-epsilon (CK1ε)* enzimi ile etkileşmesi değişmiştir. *Kazein kinaz 1-epsilon* enzimi normal hPer2 proteinini fosforile ederken bu mutasyon sonucu oluşan mutant hPer2 proteinini fosforile edememektedir (10). Günümüzde sirkadiyen ritmi düzenleyen başlıca 6 gen tanımlanmıştır. Bunlar; *Period 1,2,3 (Per1/2/3)*, *Cryptochrome 1,2 (Cry 1/2)*, *brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like 1 (Bmal1: ARNTL1)*, *Clock*, *Casein kinase 1 delta / epsilon (CK1δ/ε)* ve *Timeless* genleridir. *Per1/2/3*, *Cry 1/2*, *Bmal1* ve *Clock* genler transkripsiyonel faktörleri kodlarken, *CK1δ/ε* transkripsiyonel faktörleri fosforile eder (11-15). *Bmal1* ve *Clock* genleri heterodimerik kompleks oluşturarak *Per1/2/3*, *Cry 1/2* genlerinin ekspresyonunu artırır. *Cry 1/2* daha fazla, *Per1/2/3* daha az olmak üzere çekirdekte stoplazmaya geçerek *Bmal1* ve *Clock* transkripsiyonunu inhibe ederler (15-23-). *Per* ve *Cry 1/2* proteinleri sitoplazmada *CK1δ/ε* ve *Glycogen Synthase Kinase 3β (GSK3β)* ile fosforile edilir (14). *Per1/2/3* ve *Cry 1/2* seviyeleri azalırsa *Bmal1-Clock* kompleksinin transkripsiyonunun tekrar aktive olur.

2.3.4. Sirkadiyen Ritim ve Uyku

Uyku insan ömrünün yaklaşık 1/3'ünü oluşturmaktadır. Uykuda farklı 5 dönem dikkati çekmektedir. Bu dönemlerden birisi hızlı göz hareketleri REM dönemi, diğerleri de NREM olarak adlandırılmaktadır. Genellikle kısa bir uyanıklık

döneminden sonra uykuya geçilmektedir. Uykunun başlamasından yaklaşık 90 dakika sonra da ilk REM dönemi ortaya çıkmaktadır. Daha sonra da yaklaşık 90 dakika aralarla bir gecede 3-5 REM döneminden geçilmektedir. Genel olarak uykunun ilk 1/3'lik bölümünde derin uyku, son 1/3'inde de REM uykusu daha fazla yer almaktadır (27). Sirkadiyen sistem ve retinohipotalamik-pineal eksen, bazı uyku bozukluklarının patofizyolojilerinde rol almaktadır (16-23).Psikiyatrik sınıflandırma sistemlerinde “sirkadiyen ritim uyku bozuklukları” oldukça iyi tanımlanmıştır. Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-IV (DSM IV-) ‘de sirkadiyen ritim uyku bozuklukları arasında;

- Gecikmiş uyku fazı tipi uyku bozukluğu (GUFTUB)
- Erken (öne çekilmiş) uyku fazı tipi (daha çok orta ve ileri yaşlarda) (EUFTUB)
- Vardiyalı çalışma (shift work) tipi uyku bozukluğu
- *Jet lag* tipi uyku bozukluğu
- Düzensiz uyku-uyanıklık tipi
- Kontrolsüz tip
- Tıbbi duruma bağlı
- Madde veya ilaca bağlı
- Belirlenmemiş tip uyku bozukluğu yer alır (87).

GUFTUB’da geç uykuya dalma ve geç uyanma şeklinde kalıcı bir uyku-uyanıklık ritmi söz konusudur. Arzu edilen saatlerde uykuya dalma ve uykudan uyanarak güne başlama gerçekleştirilemez. İlk kez 1979 yılında tanımlanan bozukluk, uykuya başlangıç insomniası gibi gözükür ve geç kalmayla karakterize bir ritim gecikmesi şeklinde algılanmıştır. Bu bozukluğa sahip kişiler genel olarak kronik uyku yoksunluğu içindedirler ve gece saatlerinde uykusuzluk, buna karşın gündüz saatlerinde uykulu olurlar. GUFTUB’un patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak birçok araştırmacı endojen sirkadiyen ritmi düzenleyen homeostatik mekanizmaların bozukluğunu sebep olarak göstermiştir (88-91). *Human PER3* geni ve *CLOCK* genindeki T3111C polimorfizminin GUFTUB gelişiminde önemli olduğu araştırmalarda bildirilmiştir (86-88). Ayrıca *PER3* genindeki missens varyasyonun da GUFTUB için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (88). Depresyon, GUFTUB ile birlikte en sık izlenen komorbid psikopatolojidir. Ayrıca sirkadiyen

ritim uyku bozukluğu olanlarda öğrenme bozuklukları yaygınlığı % 19.3 ve kişilik bozuklukları yaygınlığı % 22.4 olarak bildirilmiştir (88, 91). *CLOCK* T3111C genindeki mutasyonun sabahsızlık-akşamsızlık olarak tanımlanan uyku bozukluğuna ve *PER2* genindeki S662G veya *kazein kinaz 1 delta (CK1δ)* genindeki T44A mutasyonlarının EUFTUB'a neden olduğu gösterilmiştir (88).

2.3.5. Sirkadiyen Ritim ve *Mood* Bozuklukları

Sirkadiyen sistem ve retinohipotalamik-pineal eksenindeki aksamalar, bazı uyku ve duygudurum bozukluklarının patofizyolojilerinde rol almaktadır. Normal bireylerle yapılan çalışmalarda duygudurumun sirkadiyen faz ile gün içinde değişimler gösterdiği ve uyku-uyanıklık döngüsünün duygudurumu etkilediği gösterilmiştir. Sirkadiyen ritim bozukluğu gösteren bireylerde başta depresyon olmak üzere psikiyatrik bozukluklar sık olarak görülür; buna karşın psikiyatrik bozukluklarda da bir dizi sirkadiyen değişiklikler ortaya çıkar (88). Diğer yandan duygudurum ve davranıştaki mevsimsel değişimlerde, özellikle de kış tipi olanlarda biyolojik bir yatkınlığın varlığı söz konusu olmaktadır. Bir çok psikiyatrik bozuklukta mevsimsellik bulunduğu gözlenmiş ve kış ile depresyon, ilkbahar ile mani ve çevresel aydınlanma derecesi ile özkıyım arasındaki ilişki ortaya konmuştur (88). Depresyon da dahil olmak üzere duygudurum bozukluklarının önemli ölçüde genetik faktörlerden etkilendiğine ve genetik faktörlerin poligenik ve multifaktöriyel olduğuna dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir. İkiz ve aile esaslı çalışmalar neticesinde duygudurum bozukluklarında karmaşık bir genetik mekanizmanın varlığına dair bulgular artmıştır. Toplumun geneliyle karşılaştırıldığında depresyonlu bireylerin birinci derece akrabalarında major depresyon gelişme riskinin üç kat, bipolar bozuklukların (BB) gelişme riskinin ise 8-18 kat fazla olduğu gösterilmiştir (93). İkiz çalışmalarında ise monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre risk daha fazladır. Moleküler biyoloji alanında yapılan çalışmalarda bu genetik geçişin türü kesin olarak belirlenememiştir. BB'da 5,11. ve X kromozomu ile ilişkili çalışmalar yapılmaktadır (93). Son yıllarda *mood* bozukluklarıyla ilgili genetik çalışmalarda sirkadiyen ritmi düzenleyen genler ve bu genlerdeki polimorfik değişiklikler ilgi odağı olmuştur. Sirkadiyen ritmi düzenleyen genlerin kodlama bölgelerinde oluşan genetik

varyasyonların sirkadiyen ritimde değişikliklere neden olarak uyku bozuklukları ve *mood* değişikliklerinde rol oynadığı gösterilmiştir (16-25).

i. Mevsimsel duygudurum bozukluğu (MDB)

MDBbiyolojik ritimlerde değişmelerin izlendiğı, bir grup bozukluktur. Çok eski dönemlerden beri gözlemlenen, mevsimler ve çevresel etkenlerin belirgin rol aldığı durumlardır. Bu bozukluklar, her yıl belli mevsimde ortaya çıkan, depresyon ve mani epizodlarıdır. MDB'lerin etiopatogenezini açıklamada özellikle sirkadiyen varsayımlar ön plana çıkmaktadır. Kadınların daha fazla etkilenmesinin yanında, biyolojik ritim düzensizliklerinin etiolojisinde yer aldığı düşünülen “Geç Luteal Faz Disforik Bozukluğu” ve “Premenstrüel Bozukluk”un, MDB hastalarında kış döneminde kötüleştiğı bildirilmektedir. Bu hastaların tedavilerinde somatik bir tedavi yaklaşımı olarak uygulanan parlak ışıkların, sirkadiyen sistemde biyolojik saatler ve melatonin üzerine olan etkileri ve tedavideki başarıları bu bozukluklarda biyolojik ritimlerin yerini ortaya koymaktadır. Melatonin ve prolaktin hormonlarının salgılanmasında mevsimsel bir düzen bulunmaktadır. Endojen depresyon hastalarında gece melatonin salınımının azaldığı, manik dönemde ise arttığı, yüksek doz melatoninin de major depresyonlu hastalarda depresif semptomları alevlendirdiğı gözlenerek, MDB'de melatonin salınımındaki değişimlerin sorumlu tutulabileceğı bildirilmiştir. MDB olan hastaların birinci derece akrabalarında, özellikle de ebeveyn ya da çocuklarında benzer bir sorunun ve duygudurum bozukluğunun sıklığında bir artma gözlenmektedir. MDB'deki değişmelerinin altında genetik bir yatkınlığın varlığı yer alıyor gibi görülmektedir. Madden ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada mevsimsel değişikliklerin genetik geçiş gösterdiğini ortaya koymuşlardır (92).

ii. Depresyon

Majör depresif (MD) bozukluk için yaşam boyu risk erkeklerde % 5-12, kadınlarda % 10-25 olarak bulunmuştur. Erişkinlerde MD bozukluğun toplum örneklemelerindeki nokta prevalansı kadınlar için % 5-9 arasında, erkekler için % 2-3 arasında değişmektedir (94,95). Ailede duygudurum bozukluğu öyküsünün varlığı önemli bir risk etkeni oluşturmaktadır. Gershon ve arkadaşları literatürdeki depresyon ile ilgili çalışmaların sonuçlarını bir arada değerlendirerek, aile üyeleri için risk aralığını % 5.1-17.5 olarak bildirmişlerdir. Kupfer ve arkadaşları ise birinci

dereceden akrabaların hastalığa yakalanma riskinin Unipolar Depresyon'da % 20.7, Bipolar Depresyon'da % 1.1 olduğunu açıklamışlardır (96). Depresyon biyolojik riimlerin bozulması ile ilişkilendirilmiş psikiyatrik bir durumdur. Depresyonda sirkadiyen ritimlerde bozulmanın ortaya konması, deprese hastaların ritimlerinde faz öne kaymasının gösterilmesi ve azalmış bir amplitüdün varlığı biyolojik ritim varsayımını desteklemektedir. Depresyonda nokturnal kortizol salınım fazı uzamıştır. Bu bulgu depresyonda sirkadiyen sistemin nokturnal fazının uzaması varsayımı ile uyumludur ve bu uzama uyku süresinde bipolar bozukluğun depresif fazında uzamadan sorumludur. Bunların da ötesinde, antidepresanlar belki de SKN'da reseptör alanlarına bağlanarak ritimleri değiştirmektedir. Bu varsayımı destekleyen bir durum da, uyku-uyanıklık düzenindeki bozulmadır. Depresyonda total uyku süresinde kısalma, uyku latansında artma, uyarılma eşiğinde azalma, uyanıklıkta artma ve terminal insomniya (sabah erken uyanmaları) gibi çeşitli NREM bozuklukları izlenmektedir. Bunun yanında REM başlangıç latansında azalma, REM yoğunluğunda artma ve REM dağılımının uyku fazının önlerine doğru kayması gibi REM uykusu bozuklukları da görülür. Bulgular göstermektedir ki, deprese hastalarda özellikle güçlü osilatörlerin etkisi ile bazı sirkadiyen ritimler değişmektedir (92). Serretti ve arkadaşları major depresyon ve BB'deki uyku bozukluklarının clock proteinlerde homozigot C alelleri polimorfizmiyle ilgili olduğunu ancak bunun depresyon için spesifik olmadığını bildirmişlerdir (92).

iii. Bipolar bozukluk

Bipolar bozukluğa sahip olgular hayat boyu 8-10 depresyon veya mani atağı geçirirler. Etiyolojisinde sirkadiyen ritim değişiklikleri, melatonin salgısında değişiklikler, ısı ritminde değişimler ve hipotiroidinin rol oynadığı düşünülmektedir (97). Genetik faktörlerin bu hastalığın başlangıç yaşında ve şiddetinde belirleyici rol oynadığı gösterilmiştir. *PER3* geninin kodlama bölgesindeki *variable-number tandem-repeat* (VNTR) polimorfizminin diüurnal ritim ve uyku bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada *PER3* geni VNTR polimorfizminin bipolar hastalığın başlama yaşı ve prognozu üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (25). *CLOCK* genindeki 3111T/C polimorfizmini, bipolar bozukluğu olanlarda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulan çalışmalar olduğu gibi (98) bipolar bozuklukla *CLOCK* genindeki 3111T/C polimorfizmi arasında ilişki

olmadığını söyleyen araştırmalar da vardır (99,100). Bipolar bozukluk döngüleri de mevsimsel olsun ya da olmasın sıklıkla uyku süresindeki durumsal değişmelerle belirlenir. Uykudaki bu değişmeler bozukluğun patogenezinde önemli rol oynayabilir. Bipolar bozukluğu olanlarda yapılan çalışmalar sonucunda, uyku yoksunluğunun antidepresan etkili olduğu ve maniye yol açabileceği ve uykunun da depresan etkili olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan, bipolar bozukluğun seyrinde, uykunun kısılması maniye tetikler ya da daha kötüleştirebilir. Uykunun uzaması ise depresyonu tetiklemekte veya kötüleştirmektedir. Bu gözlemlerle, çeşitli mekanizmalarda uykunun önemli yeri olduğu gösterilmektedir. Uyku süresi ise, kısmen sirkadiyen ritmin etkisi altındadır.

2.3.6. Sirkadiyen Ritim ve Fibromiyalji Sendromu

İnsanlarda sirkadiyen ritmin en önemli göstergeleri; vücut ısısı sirkadiyen ritmi, kortizol ve melatonin hormonlarının sirkadiyen ritimleridir. Hormonların kan ve doku konsantrasyonları, 24 saat boyunca belirgin değişmeler gösterir. Melatonin ve kortizol başta olmak üzere bir çok hormonun sentez ve salınımları HPA'ın normal fonksiyon görmesine bağlıdır. Melatonin hormonu, epifiz bezinin sirkadiyen ritim gösteren ve uykuyla yakından ilişkili bir sekresyon ürünüdür. Plazma kortizolü de 24 saatlik (bir gün) bir periyotta sirkadiyen bir ritme sahiptir. Kortizolün vücuttaki konsantrasyonu sabahları uyanmadan hemen önce maksimale ulaşmaktadır. Daha sonra kortizol vücutta gün içinde aşamalı bir şekilde akşama kadar düşüş gerçekleştirmektedir (101). Araştırmacılar düşük melatonin ve yüksek kortizol seviyelerinde çeşitli hastalıkların ortaya çıkabileceğini bildirmişlerdir. Yani bu iki hormon arasındaki denge sağlıklı olmak için önemlidir. Bunu belirlemede melatonin-kortizol indeksi immün fonksiyonlar hakkında bilgi verirken, ayrıca depresyon, kalp hastalığı, osteoporoz ve kilo alımı ile ilgili durumların belirlenmesinde bir markır olarak kullanılmıştır (102). FMS'de sirkadiyen ritmin göstergeleri olan melatonin sekresyonu ve HPA fonksiyonunu araştıran çalışmalarda birçok bozukluk saptanmıştır. Bunların başlıcaları plazma kortizol diürnal ritminde bozulma, akşamları kortizol düzeyinde görece yükseklik, hastaların %30 kadarında deksametazon testinde anormallik ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol miktarında düşüklüktür (50). CRH ile stimule edildiğinde aşırı ACTH salınımı izlenir ancak kortizolde buna uygun artış ortaya çıkmaz. FMS'li kadınlardaki melatonin

seviyesinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalarda melatonin seviyesini normal, azalmış (103) ve yüksek bulan sonuçlar izlenmiştir (104). Melatonin takviyesiyle FMS'li hastaların yorgunluk, ağrı, uyku bozukluğu semptomlarında iyileşme olduğunu gösteren çalışmalar vardır (104). Sonuç olarak sirkadiyen ritim olarak adlandırılan gece-gündüz ritimleri birçok hormonal iletinin temelini oluşturur. FMS hastalarında sirkadiyen ritim anormalliklerinin varlığı gösterilmiş ve bu anormalliklerin FMS'ye sıklıkla eşlik eden ağrı, yorgunluk, uyku bozuklukları, depresyonla ilgili olduğu gösterilmiştir. Ancak sirkadiyen ritim bozukluklarının hastalığın etiopatogenezine ilişkin etkileri tam olarak ispatlanamamış, sirkadiyen ritmin oluşumundaki genetik temel FMS'li olgularda henüz değerlendirilmemiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 01 Şubat 2010–15 Ekim 2010 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (K.Ü.T.F.) Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı tarafından Kırıkkale Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilmesi planlanan tüm olgulara çalışma hakkında bilgi verilerek, katılmayı kabul edenlerin yazılı onayları alınmıştır.

Çalışmaya, K.Ü.T.F. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine yaygın vücut ağrısı şikayetiyle başvuran olgulardan Amerika Romatizma Koleji (ACR-1990)'nin FMS tanı kriterlerini (29) karşılayan 18-65 yaş aralığında 113 hasta dahil edildi. Tanı öncesinde polikliniğe yaygın vücut ağrısıyla başvuran kadın olguların demografik özellikleri yaş, boy, kilo, beden kitle indeksi (BKİ), meslek (ev hanımı, sekreter, hemşire, öğrenci, diğerleri), eğitim düzeyi (okur-yazar, ilkökul, ortaokul, lise, önlisans, lisans), medeni hali (evli, bekar, boşanmış, dul) ile ilgili bilgiler olgu rapor formlarına kaydedildi. Aynı şekilde tüm olguların sağlık durumlarıyla ilgili özgeçmiş bilgileri (varsa romatizmal hastalık tanısı, diabetes mellitus, hipertansiyon, hipotiroidi, hipertiroidi, anemi, nöropsikiyatrik hastalık gibi sistemik hastalık varlığı), son bir ay içinde kullandığı ilaçların isimleri, sigara, alkol gibi alışkanlıkları sorgulanarak olgu rapor formlarında belirtildi..

Yaygın ağrı yakınması olan olgularda ağrının lokalizasyonu, yaygınlığı, süresi, simetrik olup olmadığı belirlenerek olgu rapor formlarına kaydedildi. Ayrıca olguların 'ağrı' şikayetlerinin FMS'deki 'ağrı' özelliğini gösterip göstermediğinin daha iyi değerlendirilmesi amacıyla; ağrının şiddeti, sürekliliği, sirkadiyen özellik gösterip göstermediği, gündün güne değişip değişmediği, ağrıyı azaltan (sıcak uygulamalar, masaj, hafif egzersizler gibi) veya tetikleyen (soğuk, nem, stres, travma, yorgunluk, gürültü, grip benzeri) faktörler olup olmadığı, ayrıca ağrıya tutukluk, parestezi, yumuşak doku ve eklemlerde subjektif şişlikler, başağrısı, ağız ve göz kuruluğu, tempromandibular eklemlerde kilitlenme, uyku bozuklukları, karın ağrısı, dismenore gibi semptom ve bulguların eşlik edip etmediği de sorgulanarak olgu rapor formlarında belirtildi. Daha sonra bu olguların fizik muayeneleri yapıldı. ACR tarafından FMS'de tanımlanmış olan (29) 18 hassas noktadaki hassasiyeti tespit amacıyla kontrol noktalarına [(ön kol dorsal yüzünün alt 1/3'ü, ayak ortası (dorsal

3. metatars) ve ayak baş parmak tırnağı)] ve 18 hassas noktaya baş veya işaret parmağıyla yaklaşık 4 kg'lık bir basınç (tırnak altı derisinde soluklaşma meydana gelene kadar) uygulandı. Hastanın, ACR tarafından tanımlanan noktalarda kontrol noktalarına kıyasla ağrı hissedip hissetmediği sorgulandı. Hastaların 'ağrılı' ifadesi dikkate alınarak, ağrı hissedilen noktaların sayısı kaydedildi. Yukarıda sözü geçen semptom ve bulgular ACR kriterlerine göre değerlendirilip, "yaygın ağrı" tanımına uyan ve en az 11 hassas noktada hassasiyet tarifleyen hastalar FMS olarak kabul edildi. Ayrıca hastalarda hassas nokta sayısına ek olarak deri kıvrım hassasiyeti, kutanöz hiperemi, retiküler deri pigmentasyonu varlığı değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen FMS'li hastaların ayırıcı tanısına yönelik olarak ve varsa sekonder nedenlerin tespit edilmesi için kan tetkikleri (hemogram, sedimentasyon, CRP, RF, TSH, ALT, AST) yapıldı.

Çalışmaya, yapılan muayenelerinde ACR kriterlerine göre fibromiyaljisi olmayan hasta refaketçileri ve hastane çalışanlarından seçilen, gönüllü 88 kadın hasta kontrol grubu olarak dahil edildi. Kontrol grubuna dahil edilen olgularda da demografik özellikleri yaş, boy, kilo, BKİ, meslek, eğitim düzeyi, medeni hali ile ilgili bilgiler olgu rapor formlarına kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubundaki tüm olguların ağrı şiddetlerini belirlemek için Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı. Çalışmamızda testin değerlendirilmesine geçilmeden önce tüm olgulara VAS'ın kullanımı hakkında bilgi verildi. VAS değerlendirilmesinde eşit aralıklarla bölünmüş 10 cm'lik düz bir hat kullanılarak 'ağrı yok' noktasını 0, dayanılmaz ağrı noktasını 10 olarak işaretleyerek hastaya ağrısının şiddetini, bu hat üzerinde uygun gördüğü yerde işaret ile belirtmesi istendi. Ağrı yok başlangıcı ile, bu nokta arası "cm" olarak ölçülüp kaydedildi. Bu formun ayrıntıları ek-3.'de gösterilmiştir.

Fibromiyalji hastalığının şiddetini ve günlük yaşam aktivitelerine etkisini değerlendirmek için 'Fibromiyalji Etki Sorgulaması' (FES) kullanıldı. FES'in türkçe versiyonunun geçerliliği Sarmer ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (105). Sorgulamada ilk madde; alışveriş yapmak, makinede çamaşır yıkamak, yemek yapmak, elde bulaşık yıkamak, halı süpürmek, yatak düzeltmek, birkaç kilometre yürümek, ziyarete gitmek, bahçe işleri yapmak ve araba kullanmaktan oluşan 10 adet günlük yaşam aktivitesinin 0-3 üzerinden değerlendirdiği bir skalayı içerir. 'Her

zaman rahatlıkla yapabiliyorum' ifadesi 0, 'çoğunlukla yapabiliyorum, ancak bazen zorlanıyorum' ifadesi 1, 'bazen yapabiliyorum, çoğunlukla zorlanıyorum' ifadesi 2, 'hiçbir zaman yapamıyorum' ifadesi 3 olarak kabul edilmektedir. Toplam skor hastanın yanıt verdiği madde sayısına bölünerek ortalama skor elde edilir. İkinci ve üçüncü sorular hastanın haftanın kaç günü kendini iyi hissettiği (0-7 gün) ve kaç gün işe gidemediği (0-5 gün) ile ilgili sorulardır. Diğer 7 soru semptomların şiddeti, ağrı, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, tutukluk, anksiyete ve depresyon durumunun 10 puanlık VAS ile değerlendirildiği soruları içerir. Daha sonra her 10 madde 10 üzerinden standartize edilerek toplam skor elde edilir (min 0, max 100). FES'de belirlenmiş standart bir cut-off (sınır) değeri yoktur. Genel olarak skorun artması hastalığın şiddetinin yüksek olduğunu gösterir. Bu formun ayrıntıları ek-1'de gösterilmiştir. Çalışmamızda tüm olgulara FES'in nasıl doldurulacağı konusunda bilgi verilerek kendilerine uygun olan seçenekleri işaretlemeleri istendi. Tüm olguların FES skorları hesaplanarak olgu formlarına kayıt edildi.

Olguların diüurnal tercihlerini tespit etmek için, "İnsan Sirkadiyen Ritminde Sabahçıl ve Akşamcıl Tipleri Belirleyen Anket Formu" (Horne ve Östberg, 1976); kullanıldı. Horne-Ostberg sabahçıl akşamcıl anketi Türkçe versiyonunun geçerlilik analizleri yapılmıştır (26). HÖ, kişiyi vücut sıcaklığının sirkadiyen değişim paternine göre "sabahçıl", "sabahçıla yakın", "ara tip", akşamcıla yakın" ve "akşamcıl" olmak üzere beş tipe ayıran bir değerlendirme formudur. Toplam 19 sorudan oluşan likert ölçek tipinde olan bu anket formunda olası cevaplar 4 seçenek şeklinde verilmiştir. Her bir cevap seçeneği anlaşılır bir şekilde şematize edilmiştir. 1., 2. ve 10.soruların cevabında zaman cetveli kullanılmıştır. 7 saatlik zaman dilimine ayrılmış olan bu cetvel 15 dakikalık alt dilimlerle ifade edilmiştir. Diğer soruların cevap seçenekleri ise kutucuklar şeklinde hazırlanmıştır. Her soru için işaretledikleri cevaba göre farklı puan alan katılımcılar, 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 13., 14., 15. ve 16. sorular için 1 ile 4 arasında, 1., 2., 10., 17. ve 18. sorular için 1 ile 5 arasında, 11. ve 19. sorular için 0 ile 6 arasında, 12. soru için 0 ile 5 arasında puan almaktadırlar. 19 soru için elde edilen toplam puanlara göre, 70-86 puan aralığında "kesinlikle sabahçıl tip", 59-69 puan aralığında "sabahçıl tipe yakın", 42-58 puan aralığında "ara tip", 31-41 puan aralığında "akşamcıl tipe yakın", 16-30 puan aralığında "kesinlikle akşamcıl tip" olmak üzere 5 farklı sirkadiyen tip sınıflaması yapılmaktadır. Bu formun ayrıntıları

ek-3'de gösterilmiştir. Çalışmamızda tüm olgulara testi nasıl uygulayacakları anlatılarak kendilerine uygun seçenekleri işaretlemeleri istendi. Test skorları hesaplanarak HÖ değerlendirmesine göre hangi gruba dahil oldukları belirlendi. Daha sonra kesin sabahçıl ve kesin akşamcıl grubundaki olgu sayısı az olduğu için olgularımızı kesin sabahçıl+sabahçıla yakın, ara ve kesin akşamcıl+akşamcıla yakın olarak üç grup halinde sınıflandırdık (ek-2).

Çalışmaya dahil edilen tüm olgular (hasta + kontrol grubu), uyku bozukluğu ve psikiyatrik açıdan değerlendirilmeleri amacıyla psikiyatri polikliniğine yönlendirildi. Psikiyatri polikliniği tarafından olguların psikiyatrik değerlendirmeleri yapılarak DSM-IV tanı kriterlerine göre psikiyatrik hastalık tanısı olanlar tespit edildi. Olguların psikiyatrik değerlendirilmeleri sırasında depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri ölçmek, depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanıldı. BDÖ, Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, Türkiye için uyarlama, geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Hisli tarafından yapılmıştır (106). BDÖ, 21 belirti kategorisini içeren bir kendini değerlendirme ölçeğidir. BDÖ'de ise cut-off değeri 17 olarak kabul edilmektedir. 17 ve üzeri depresyon olarak değerlendirilir. Bu formun ayrıntıları ek-4'de gösterilmiştir. Bireyden, her bir kategorideki dört seçenekten kendisine en uygun olanı işaretlemesi istendi. Bu çalışmada BDÖ puanları psikiyatrist tarafından değerlendirilmekle beraber depresyon tanısı esas olarak psikiyatrist tarafından psikiyatrik muayene sonuçlarına göre konmuştur.

Olguların uyku kalitesi, miktarı, uyku bozukluğunun varlığı ve şiddetini değerlendirmek için Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) kullanıldı. PUKİ, Buysse ve arkadaşları (1989) tarafından geliştirilmiş Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır (107). Tanısal duyarlılığı % 89,6, özgüllüğü % 86,5'tir (108,109). PUKİ, 19 soru içeren bir ankettir. Subjektif uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, uyku verimliliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlerinde bozulmanın değerlendirildiği yedi öğeden oluşur. Her birinin yanıtı belirti sıklığına göre 0-3 arasında puanlanır. Puanlama; geçen ay boyunca hiç olmamışsa 0, haftada birden az ise 1, haftada bir veya iki kez ise 2, haftada üç veya daha fazla ise 3 olarak yapılır. Ankette sorulan

uyku kalitesi değerlendirmesi ise; çok iyi 0, oldukça iyi 1, oldukça kötü 2, çok kötü 3 olarak puanlanır. Elde edilen global skor 0 ile 21 arasında değişir. Yüksek değerler uyku kalitesinin kötü olduğunu ve uyku bozukluğu seviyesinin yüksek olduğunu gösterir. Global skorun 5 veya üzerinde olması klinik olarak uyku kalitesinin anlamlı düzeyde kötü olduğunu gösterir. Bu formun ayrıntıları ek-5’de gösterilmiştir. Olgulara formun doldurulması hakkında bilgi verilerek kendilerine uygun seçeneği işaretlemesi istendi. Toplam skorları hesaplanarak uyku bozukluğu olan olgular tespit edildi.

Hasta ve kontrollerden genetik tahlil için yazılı onam formları alındıktan sonra 5 ml EDTA’lı kan rneği alınarak Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Moleküler Genetik Laboratuvarında standart yöntemlerle DNA izolasyonu yapıldı. Elde edilen DNA’dan, *PER3* geni *PER3⁴* /*PER3⁵* polimorfizminin ve *CLOCK* geni T3111C polimorfizminin belirlenmesi için uygun primerlerle PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) gerçekleştirildi. *PER3* geninde *PER3⁴* /*PER3⁵* polimorfizmi için PZR rnleri doğrudan agaroz jel elektroforezi ile yürütülerek genotipler belirlendi; *CLOCK* geni T3111C polimorfizmi içinse PZR rnleri Bsp1286 I restriksiyon enzimi ile kesildikten sonra agaroz jel elektroforezi ile yürütülerek genotipler saptandı (13,17,19,22).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 17.0 paket programı kullanıldı. Hasta ve kontrol grubuna ait tüm veriler tanımlayıcı istatistiksel yöntemler ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubu verilerinin istatistiksel karşılaştırmasında verinin tipi ve dağılımı göz önüne alınarak bağımsız grupların ortalama karşılaştırılmasında Student's t-testi, Mann Whitney U testi ve tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. ANOVA testi sonucu $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı bulunduğunda, arasında fark olan gruplar Tukey HSD oklu karşılaştırma testi ile saptandı. Gruplar arasında nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, verilerin birbiri ile ilişkisini incelemeye Pearson Korelasyon Analizi, kullanıldı. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

A-Fibromiyalji Sendromu ve Kontrol Grubuna Ait İstatistiksel Analizler

Bu çalışmaya; yaş ortalaması $37,79 \pm 8,89$ yıl olan 113 FMS'li kadın hasta ve kontrol grubu olarak yaş ortalaması $33,59 \pm 10,98$ olan 88 sağlıklı kadın olgu dahil edildi. İstatistiksel karşılaştırmada FMS grubunda yaş ortalaması kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0,004/t=2,99$). Her iki gruba ait yaş ve beden kitle indeksine ait değerler ve istatistiksel karşılaştırma sonuçları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda yaş ve beden kitle indeksi verileri

	Fibromiyalji n=113		Kontrol n= 88		p*
	Ort±SS	Min-Maks	Ort±SS	Min-Maks	
Yaş (yıl)	37,79 ± 8,8	17,-56	33,59± 10,9	18-59	0,003**
BKİ	26,83±6	16,02-51	25,44±4,7	17-38,9	0,103†

Ort±SS: Ortalama ± standart sapma, BKİ: Beden kitle indeksi

*: $p<0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi

** : Student t testi,

† : Mann-Whitney U testi,

Hasta ve kontrol grubundaki olgular eğitim düzeyleri açısından sorgulandığında; her iki grupta da ilkökul mezunu olanların oranı çoğunlukta idi (sırasıyla: % 50,4, % 44,3). Gruplar arasında eğitim düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,442/\chi^2=4,79$). Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda olguların eğitim düzeylerine göre dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir.

Olgular meslek dağılımlarına göre incelendiğinde; her iki grupta da çoğunluğu ev hanımları oluşturmaktaydı. FMS grubu ile kontrol grubu meslek açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,147/\chi^2=6,80$). Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda olguların mesleklere göre dağılımı Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda olguların eğitim düzeylerine göre dağılımı

	Fibromiyalji n= 113		Kontrol n= 88		p*	χ^2
	n	%	n	%		
Okur- Yazar	7	6,2	2	2,3	0,442	4,79
İlkokul	57	50,4	39	44,3		
Ortaokul	11	9,7	8	9,1		
Lise	25	22,1	26	29,5		
Önlisans	1	0,9	3	3,4		
Lisans	12	10,6	10	11,4		

* Ki-Kare testi, $p < 0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi

Tablo 4.3. Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda olguların mesleklere göre dağılımı

	Fibromiyalji n= 113		Kontrol n= 88		p*	χ^2
	n	%	n	%		
Ev hanımı	90	79,6	64	72,7	0,147	6,80
Sekreter	2	1,8	2	2,3		
Hemşire	3	2,7	0	0		
Öğrenci	5	4,4	11	12,5		
Diğer	13	11,5	11	12,5		

* Ki-Kare testi, $p < 0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi

Olguların medeni durumları incelendiğinde; her iki grupta da evli olanların oranları yüksek olmakla beraber FMS grubunda evlilerin oranı daha yüksek olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,045/\chi^2=6,19$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda olguların medeni durumlarına göre dağılımı

	Fibromiyalji n= 113		Kontrol n= 88		p*	χ^2
	n	%	n	%		
Evli	95	84,1	65	73,9	0,045	6,19
Bekar	14	12,4	22	25		
Dul	4	3,5	1	1,1		

* Ki-Kare testi, $p<0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi

Eşlik eden sistemik hastalıklar açısından olgular sorgulandığında; FMS ve kontrol grubunda en sık izlenen sistemik hastalık anemi idi. Sistemik hastalık öyküsüne göre olguların dağılımı Tablo 4.5’de verilmiştir.

Tablo 4.5. Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda eşlik eden sistemik hastalıkların dağılımı

	Fibromiyalji n= 113		Kontrol n= 88	
	n	%	n	%
Anemi	7	6,2	7	8
Diabetes mellitus	3	2,7	1	1,1
Diğer	9	8	5	5,7

Olgular çalışmaya dahil edildikleri dönemde sigara, alkol ve diğer bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımı açısından sorgulandıklarında FMS grubunda 24 hasta (% 21,2), kontrol grubunda ise 5 hasta (% 12,7) halen sigara kullanmaktaydı.

Kas-iskelet sistemine ait herhangi bir yakınmanın varlığı açısından sorgulanan olgularda; yorgunluk hem FMS grubunda (% 96,5) hem de kontrol grubunda (% 48,9) en sık ifade edilen yakınmaydı. FMS ve kontrol grubu arasında tüm semptomlar için izlenme sıklığı açısından fark anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda olguların semptom ve eşlik eden durumlara göre dağılımı

	Fibromiyalji n= 113		Kontrol n= 88		p*	χ^2
	n	%	n	%		
Yorgunluk	109	96,5	43	48,9	0,001	60,80
Dinlendirmeyen U.	102	90,3	26	29,5	0,001	78,87
UDG	85	75,2	24	27,3	0,001	45,82
Sık sık uyanma	81	71,7	12	13,6	0,001	67,05
Uyuşma-karınca.	90	79,6	30	34,1	0,001	42,67
Ağız kuruluğu	55	48,7	11	12,5	0,001	29,35
Göz kuruluğu	41	36,3	12	13,6	0,001	13,07
Fotosensitivite	24	21,2	5	5,7	0,020	9,70
Baş ağrısı	96	85	42	47,7	0,001	31,86
İBS	57	50,4	12	13,6	0,001	29,73
TMED	48	42,5	19	21,6	0,001	9,71

UDG: Uykuya dalmada güçlük, İBS;İrritabl bağırsak, TMED; temparomandibular eklem disfonksiyonu,

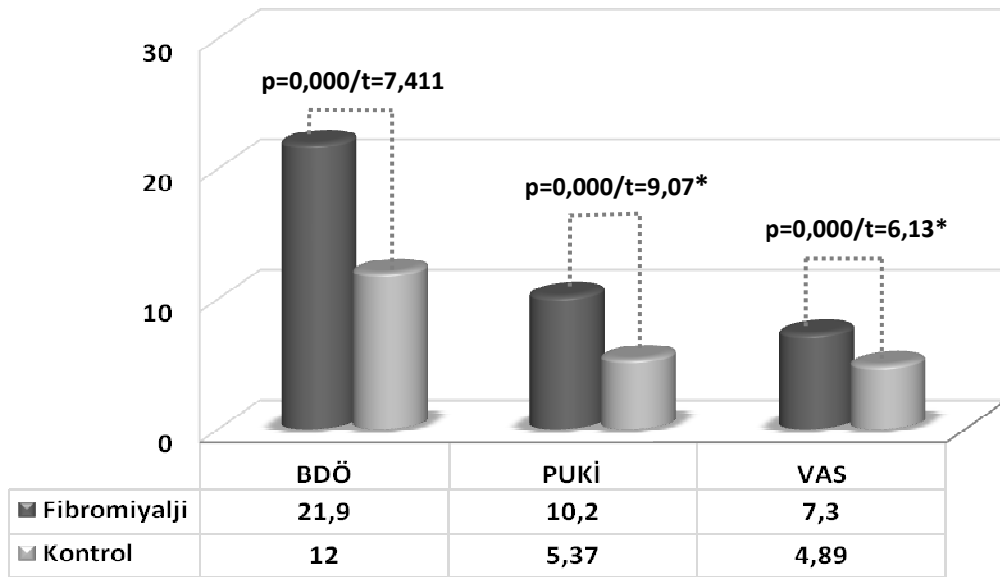
* Ki-Kare testi, $p<0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi

Kas-iskelet sistemi muayenesinde beklendiği üzere FMS grubundaki hastaların hepsinde hassas nokta pozitifliği saptanmıştı. Hassas nokta dışında FMS hastalarında en fazla tespit edilen muayene bulgusu (% 38,92) deri kıvrım hassasiyeti idi. Kontrol grubunda ise hiçbir olguda sözü geçen bulgulara rastlanmamıştı. FMS'li olgularda saptanan bulgularının dağılımı Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Fibromiyalji sendromlu olgularda bulguların dağılımı

	Fibromiyalji	
	n=113	
	n	%
Deri kıvrım hassasiyeti	44	38,9
Kutanöz hiperemi	18	15,9
Hassas nokta	113	100

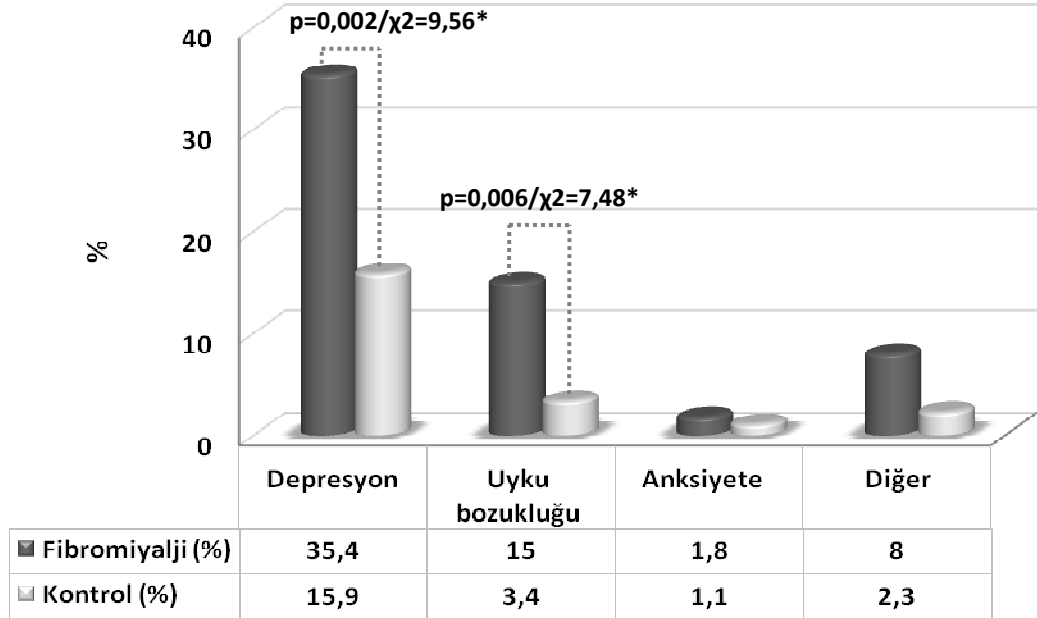
Ağrının düzeyini, uyku kalitesini ve depresyon semptomlarını değerlendirmek amacıyla tüm olgulara uygulanan VAS, PUKİ ve BDÖ skorları FMS grubunda anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla: $p=0,000/t=6,13$, $p=0,000/t=9,07$, $p=0,002/t=7,41$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubu VAS, PUKİ, BDÖ değerleri (VAS: vizüel analog skala, PUKİ: Pittsburg uyku kalite indeksi BDÖ:Beck depresyon ölçeği, *: Student t testi, $p<0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi)

Olguların psikiyatrist tarafından DSM-IV'e göre aldıkları tanıları incelendiğinde; psikiyatrik hastalık tanısı alan FMS'li olgu sayısı 68 (% 60,2) iken bu sayı kontrol grubunda 20 (% 22,7) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000/\chi^2=28,19$). Her iki grupta da en sık izlenen psikiyatrik hastalık depresyondur fakat hasta grubunda izlenme sıklığı anlamlı düzeyde yüksekti

($p=0,002/\chi^2=9,56$). Uyku bozukluğunun izlenme sıklığı da hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0,006/\chi^2=7,48$) (Şekil 4.2).

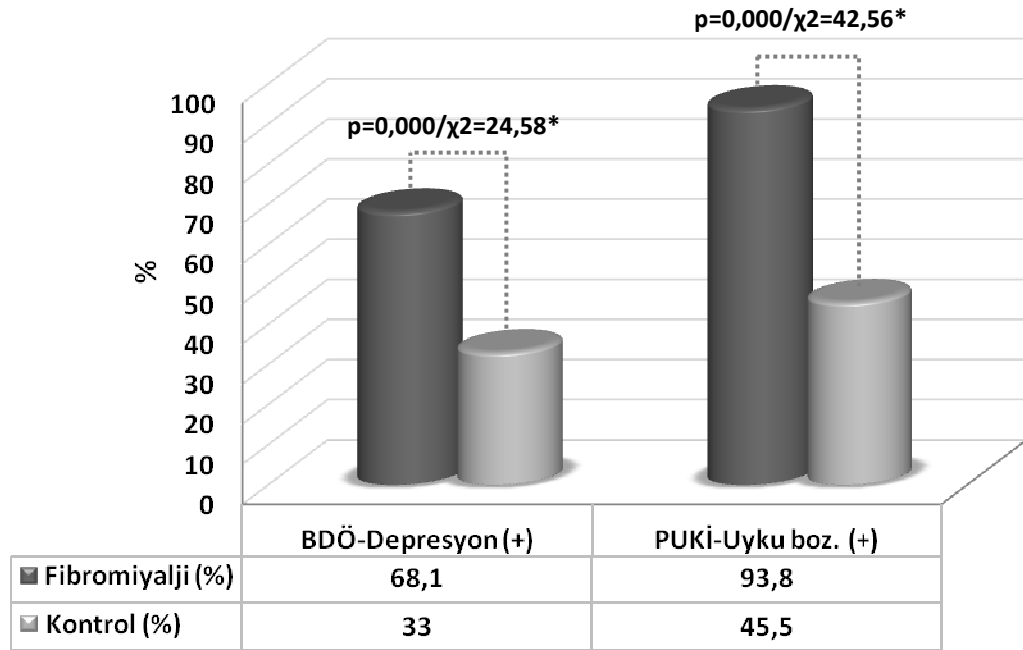


Şekil 4.2. Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda DSM-IV'e göre tanımlanmış psikiyatrik hastalıkların izlenme sıklıkları (DSM-IV: Zihinsel bozuklukların tanılmal ve istatistiksel el kitabı-IV, *Ki-kare testi, $p<0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi)

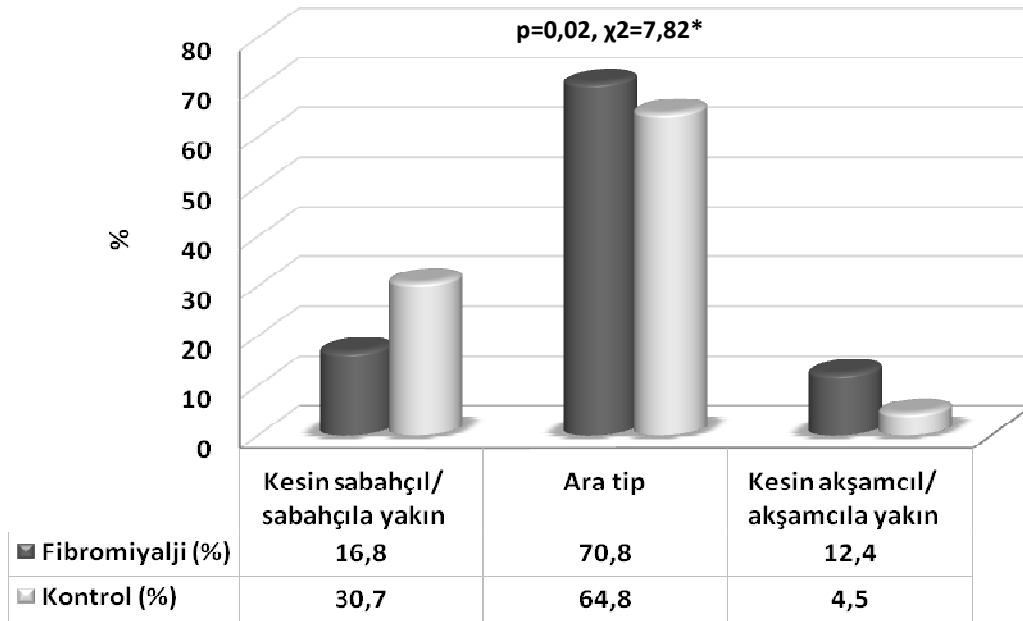
FMS'li grupta BDÖ skoruna göre 77 (% 68,1) olguda depresyon, PUKİ skoruna göre 106 (%93,8) olguda uyku bozukluğu tespit edildi. Bu oranlar kontrol grubu ile kıyaslandığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla; $p=0,000/\chi^2=24,58$, $p=0,000/\chi^2=42,56$) (Şekil 4.3).

Olguların, Hörne Östberg ile tanımlanan kişilik tiplerine göre dağılımında; kesin sabahçıl ve kesin akşamcıl gruplarındaki olgu sayısı istatistiksel değerlendirme için yetersizdi. Bu nedenle olgular; kesin sabahçıl/sabahçıla yakın tipler, ara tipler ve kesin akşamcıl/akşamcıla yakın tipler olarak 3 grupta sınıflandırılarak istatistiksel değerlendirme yapıldı. Bu sınıflamaya göre kişilik tiplerinin gruplara göre dağılımındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,020/\chi^2=7,82$) (Şekil 4.4). Herbir kişilik tipi için hasta ve kontrol grubu arasındaki dağılım ayrı ayrı değerlendirildiğinde (2x2); FMS grubunda kontrol grubuna kıyasla; kesin sabahçıl/sabahçıla yakın tiplerin anlamlı düzeyde daha düşük ($p=0,02/\chi^2=5,39$),

kesin akşamcıl/akşamcıla yakın tiplerin ise -istatistiki anlamlılık düzeyine ulaşılmasa da- daha yüksek sıklıkta izlendiği tespit edildi ($p=0,053/\chi^2=3,73$).



Şekil 4.3. Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda BDÖ skoruna göre depresyon, PUKİ skoruna göre uyku bozukluğu olan olguların dağılımı (PUKİ: Pittsburg uyku kalite indeksi BDÖ:Beck depresyon ölçeği, *Ki-kare testi, $p<0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi)



Şekil 4.4. Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubundaki hastaların Hörne Östberg anketine göre dağılımı (*Ki-kare testi, $p<0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi)

PER3 genotiplerinin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımları incelendiğinde; her iki grupta da en sık izlenen genotipin *PER3-4/4* (sırasıyla; % 47,8, % 43,2) olduğu gözlemlendi. Hasta grubunda *PER3* genotipine ait PCR agaroz jel elektroforezi ile elde edilmiş görüntü ek-6'da gösterilmiştir. Gruplar arasında *PER3* genotip dağılımları açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,413/\chi^2=1,77$) (Şekil 4.5).

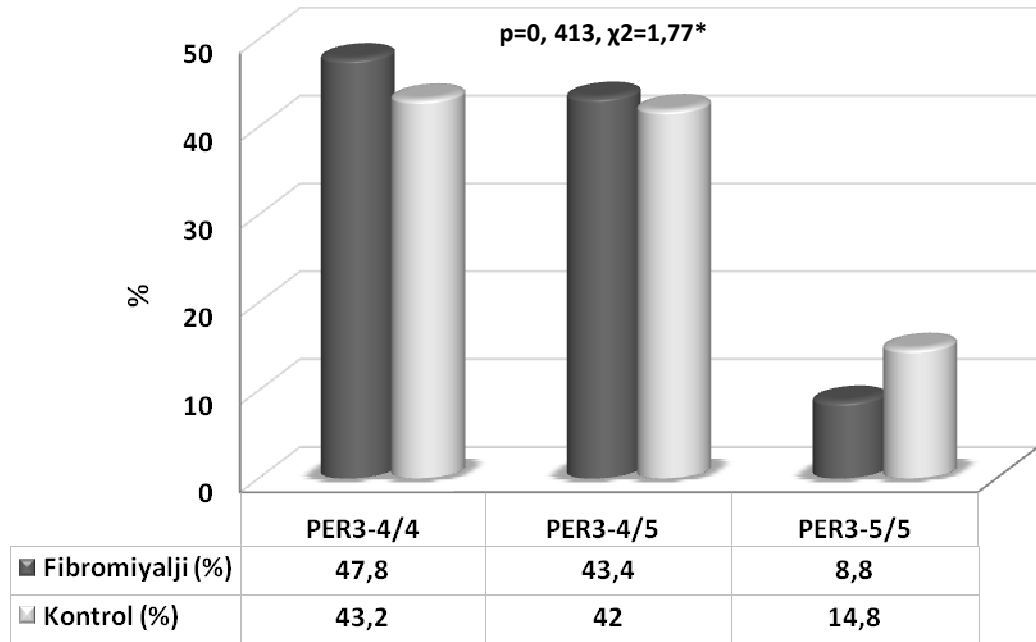
Olgular *CLOCK* genotip dağılımlarına göre incelendiğinde; her iki grupta da en sık izlenen genotip *CLOCK-TT* (sırasıyla; % 54, % 59,1) idi. Hasta grubuna ait PCR yapıldıktan sonra Bsp 1286 restriksiyon enzimi ile kesilip elde edilen *CLOCK* geni T3111C polimorfizminin görüntüsü ek-6'da gösterilmiştir. Gruplar arasında *CLOCK* genotip dağılımları açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,768/\chi^2=0,53$). Gruplara göre *CLOCK* genotip dağılımları Şekil 4.6'da gösterilmiştir.

B-Fibromiyalji Sendromu Grubunda Psikiyatrik Değerlendirmeye Ait İstatistiksel Analizler

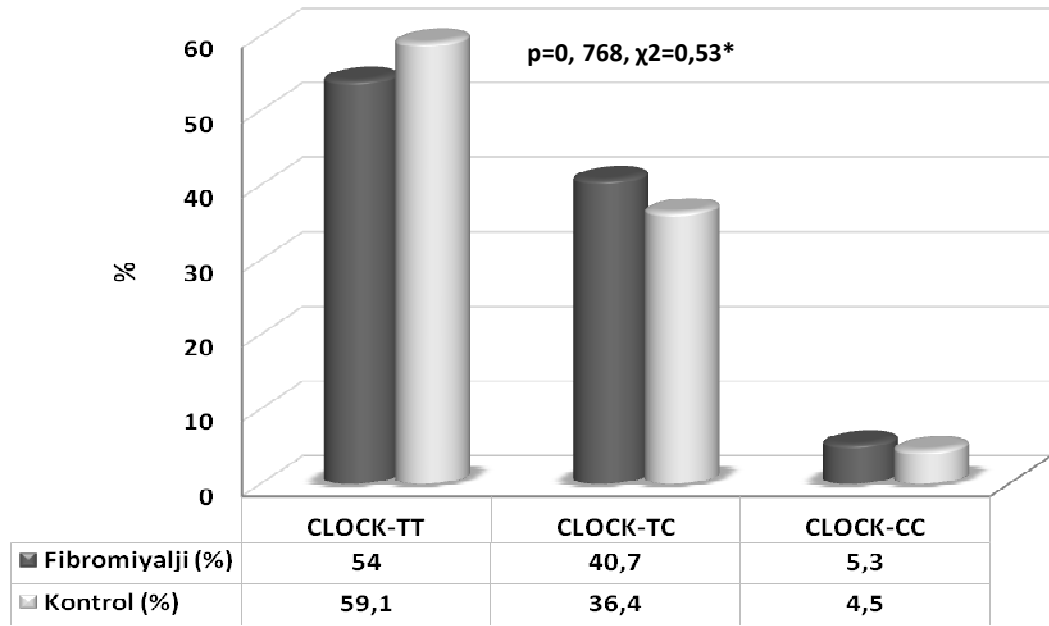
Fibromiyaljili olgularda FES ile BDÖ arasında ($p=0,000/r=0,43$), FES ile PUKİ arasında ($p=0,000/r=0,36$), VAS ile BDÖ arasında ($p=0,000/r=0,42$), VAS ile PUKİ arasında ($p=0,010/r=0,24$) ve BDÖ ile PUKİ arasında ($p=0,000/r=0,36$) pozitif yönde anlamlı bir ilişkinin olduğu tespit edildi.

FMS'li grupta DSM-IV'e göre konulan psikiyatrik hastalık tanılarında PUKİ hariç yaş, BKİ, FES, VAS, ve BDÖ skorlarına ait en yüksek değerler depresyonlu olgularda izlenirken, uyku bozukluğu olan olgularda PUKİ skoru en yüksek değere sahipti (Tablo 4.8). Psikiyatrik hastalık tanısı alan ve almayan olguların yaş, BKİ, FES, VAS, PUKİ ve BDÖ skorları açısından karşılaştırıldıklarında; psikiyatrik hastalık tanısına sahip olgularda FES, PUKİ ve BDÖ skorları anlamlı olarak yüksek tespit edildi (sırasıyla; $p=0,001/t=-3,5$, $p=0,000/t=-5,93$, $p=0,000/t=-4,5$) (Tablo 4.9). Gene hasta grubunda depresyon tanısı alanlarda FES, VAS, PUKİ ve BDÖ skorları, depresyonu olmayan hastalara kıyasla daha yüksekti (sırasıyla; $p=0,000/t=3,88$, $p=0,011/t=2,58$, $p=0,001/t=3,5$, $p=0,000/t=4,87$) (Şekil 4.7). Uyku bozukluğu tanısı alan grupta ise almayanlara kıyasla istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasa da-

VAS skorunun daha düşük, PUKİ skorunun daha yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0,052/t=-1,97$, $p=0,061/t=1,89$) (Tablo 4.10).



Şekil 4.5. Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda *PER3* genotiplerinin dağılımı (*Ki-kare testi, $p<0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi)



Şekil 4.6. Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubunda *CLOCK* genotiplerinin dağılımı (*Ki-kare testi, $p < 0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi)

Tablo 4.8. Fibromiyalji sendromlu olgularda DSM-IV'e göre belirlenen psikiyatrik hastalık tanımlarında yaş, BKİ, FES, VAS, PUKİ ve BDÖ değerleri

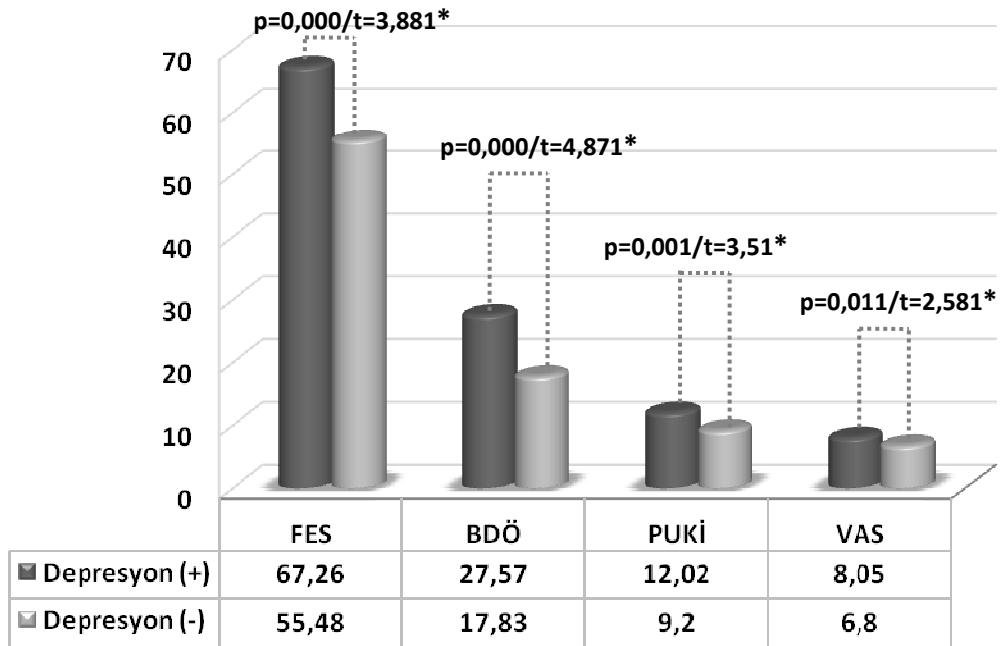
	Depresyon n=40	Anksiyete n=2	Uyku boz. n=17	Diğer n=9
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS
Yaş	40,1±8,2	28,5±14,8	37,9±9,8	35,8±9,3
BKİ	28,6±6,8	24,3±1,8	23,8±4,7	27,2±6,2
FES	67,2±11,5	61,2±3,4	57,6±15	60,8±13,4
VAS	8,0±2,1	7,5±0,7	6,2±2,6	7,2±1,8
PUKİ	12,0±3,5	11±4,2	12±3,2	11,4±4,7
BDÖ	27,5±9,8	23,0±1,4	20,3±7,7	23,4±9,04

Ort±SS: Ortalama ± standart sapma, BKİ: Beden kitle indeksi, FES:Fibromiyalji etki sorgulama skoru, VAS: vizüel analog skala, PUKİ: Pittsburg uyku kalite indeksi, BDÖ: Beck depresyon ölçeği

Tablo 4.9. Fibromiyalji sendromlu olgularda DSM-IV' göre psikiyatrik hastalık tanısı alan ve almayanlarda yaş, BKİ, FES, VAS, PUKİ ve BDÖ değerleri

	DSM-IV (+)	DSM-IV (-)	p*	t
	n= 68	n= 45		
	Ort±SS	Ort±SS		
Yaş	38,67±9,07	36,46±8,55	0,198	-1,3
BKİ	27,12±6,42	26,39±5,42	0,533	-0,63
FES	63,83±13,1	53,32±18,78	0,001	-3,50
VAS	7,48±2,3	7,03±2,36	0,315	-1,01
PUKİ	11,91±3,57	7,73±3,79	0,001	-3,5
BDÖ	25,08±9,38	17,15±9,04	0,001	-4,5

Ort±SS: Ortalama ± standart sapma, BKİ: Beden kitle indeksi, FES:Fibromiyalji etki sorgulama skoru
 VAS: Vizüel analog skala, PUKİ: Pittsburg uyku kalite indeksi, BDÖ: Beck depresyon ölçeği,
 *: Student t testi, p<0,05: istatistiksel anlamlılık düzeyi



Şekil 4.7. Fibromiyalji sendromlu olgularda depresyon tanısına göre FES, VAS, PUKİ ve BDÖ değerleri (FES: fibromiyalji etki sorgulama skoru, BDÖ:Beck depresyon ölçeği, PUKİ:Pittsburg uyku kalite indeksi, VAS:Vizüel analog skala, *Student t testi, $p<0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi)

Tablo 4.10. Fibromiyalji sendromlu olgularda uyku bozukluğu tanısına göre FES, VAS, PUKİ ve BDÖ skorları

	Uyku bozukluğu (+)	Uyku bozukluğu (-)	p*	t
	n= 17	n= 96		
	Ort±SS	Ort±SS		
FES	57,67±15,05	60±16,64	0,591	-0,54
VAS	6,29±2,66	7,48±2,23	0,052	-1,97
PUKİ	12±3,22	9,93±4,27	0,061	1,89
BDÖ	20,35±7,76	22,30±10,35	0,483	-0,70

Ort±SS: Ortalama ± standart sapma, FES: fibromiyalji etki sorgulama skoru, VAS: Vizüel analog skala, PUKİ:Pittsburg uyku kalite indeksi, BDÖ:Beck depresyon ölçeği, *Student t testi, $p<0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi

FMS grubundaki olgular psikiyatrist tarafından yapılan değerlendirmede depresyon tanısı alıp-almamalarına göre gruplandırılıp, semptomlar açısından kıyaslandığında; uyuşma-karınca lanma (parestezi), uykuya dalmada zorluk ve ağız

kuruluşu semptomlarının depresyonu olan grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,012/\chi^2=6,31$, $p=0,007/\chi^2=7,26$, $p=0,029/\chi^2=4,74$). Her iki grup bulgular açısından kıyaslandığında ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Gene hasta grubunda uyku bozukluğu tanısı alan ve almayan gruplar semptomlar açısından karşılaştırıldığında, uyku bozukluğu olan grupta sadece temporomandibular eklem disfonksiyonu anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,044/\chi^2=4,05$). Bulgular açısından her iki grup kıyaslandığında ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

“Hörne Östberg sabahçıl akşamcıl değerlendirme anketi”ne göre kesin sabahçıl/sabahçıla yakın tipler, ara tipler ve kesin akşamcıl/akşamcıla yakın tipler olarak gruplandırılan FMS’li olgularda gruplar arasında FES, VAS, PUKİ ve BDÖ skorları açısından anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla: $p=0,992/F=0,008$, $p=0,19/F=1,69$, $p=0,418/F=0,88$, $p=0,27/F=1,34$).

C-Fibromiyalji Sendromu Grubunda Genetik İncelemelere Ait İstatistiksel Analizler

C₁-PER3 Genotipleri

FMS grubundaki olgularda *PER3* genotipleri arsında semptom, bulgu ve eşlik eden durumların izlenme sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.11 ve Tablo 4.12.). Gene FMS’li olgularda genotipe [örn. *PER3-4/4(+)* olgular ile *PER3-4/4(-)* olgular] göre semptom ve bulguların izlenme sıklığı 2x2 tablolar şeklinde karşılaştırıldığında ise baş ağrısı ve dinlendirici olmayan uyku yakınmaları *PER3-5/5* genotipine sahip grupta anlamlı düzeyde düşük iken, temporomandibular eklem disfonksiyonuyla ilgili yakınmalar *PER3-4/5* genotipine sahip grupta anlamlı düzeyde yüksek idi (sırasıyla; $p=0,021/\chi^2=5,34$, $p=0,024/\chi^2=5,12$, $p=0,046/\chi^2=3,97$).

FMS grubunda *PER3* genotiplerine ait FES, VAS, PUKİ ve BDÖ skorları arasında fark değerlendirildiğinde; sadece VAS skorunun *PER3-4/4* genotipine sahip olgularda *PER3-5/5* genotipine sahip olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p=0,047$) (Şekil 4.8).

Tablo 4.11. Fibromiyalji sendromlu olgularda semptomların *PER3* genotiplerine göre dağılımı

		<i>PER3-4/4</i> <i>n=54</i>		<i>PER3-4/5</i> <i>n=49</i>		<i>PER3-5/5</i> <i>n=10</i>		p*	χ^2
		n	%	n	%	n	%		
Yorgunluk	var	51	94,4	49	100	9	90	0,160	3,66
	yok	3	5,6	0	0	1	10		
Dinlendirmeyen uyku	var	49	77,8	46	73,5	7	70	0,067	5,42
	yok	5	22,2	3	26,5	3	30		
Uykuya dalmada güçlük	var	42	77,8	36	73,5	7	70	0,812	0,42
	yok	12	22,2	13	26,5	3	30		
Sık sık uyanma	var	39	72,2	35	71,4	7	70	0,988	0,03
	yok	15	27,8	14	28,6	3	30		
Uyuşma-karınçalama	var	47	87	37	75,5	6	60	0,095	4,72
	yok	7	13	12	24,5	4	40		
Ağız kuruluğu	var	28	51,9	22	44,9	5	50	0,777	0,51
	yok	26	48,1	27	55,1	5	50		
Göz kuruluğu	var	19	35,2	18	36,7	4	40	0,955	0,09
	yok	35	64,8	31	63,3	6	60		
Fotosensitivite	var	12	22,2	9	18,4	3	30	0,694	0,73
	yok	42	77,8	40	81,6	7	70		
Baş ağrısı	var	47	87	43	87,8	6	60	0,069	5,36
	yok	7	13	6	7,4	4	40		
İBS	var	24	44,4	29	59,2	4	40	0,258	2,71
	yok	30	55,6	20	40,8	6	60		
TMED	var	18	33,3	26	53,1	4	40	0,127	4,12
	yok	36	64,8	23	46,9	6	60		

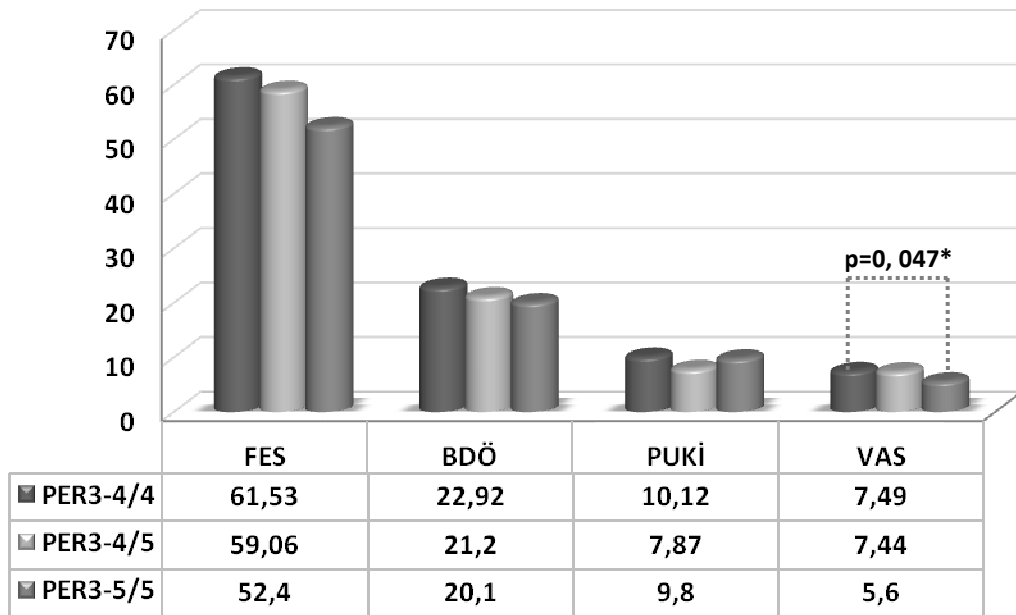
TMED; temporamandibular eklem disfonksiyonu, İBS;İrritabl bağırsak sendromu

* Ki-Kare testi, p<0,05: istatistiksel anlamlılık düzeyi

Tablo 4.12. Fibromiyalji sendromlu olgularda bulguların *PER3* genotiplerine göre dağılımı

		<i>PER3-4/4</i> <i>n=54</i>		<i>PER3-4/5</i> <i>n=49</i>		<i>PER3-5/5</i> <i>n=10</i>		p*	χ^2
		n	%	n	%	n	%		
Deri kıvrım hassasiyeti	var	20	37	19	38,8	5	50	0,742	0,6
	yok	34	63	30	61,2	5	50		
Kutanöz hiperemi	var	8	14,8	9	18,4	1	10	0,767	0,53
	yok	46	85,2	40	81,6	9	90		

*Ki-Kare testi, p<0,05: istatistiksel anlamlılık düzeyi



Şekil 4.8. Fibromiyalji sendromu olgularında *PER3* genotipine göre FES, VAS, PUKİ ve BDÖ skorları (BDÖ:Beck depresyon ölçeği, PUKİ:Pittsburg uyku kalite indeksi, VAS: Vizüel analog skala, FES: fibromiyalji etki sorgulama skoru , *Tek yönlü ANOVA Post Hoc-Tukey HSD testi , p<0,05: istatistiksel anlamlılık düzeyi)

FMS grubunda psikiyatrist tarafından DSM-IV kriterleri temel alınarak yapılan psikiyatrik hastalık tanılarına göre *PER3* genotiplerinin dağılımı Tablo 4.13'de verilmiştir. DSM-IV'e göre herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı alan ve

almayan olgular arasında *PER3* genotiplerinin (*PER3-4/4*, *PER3-4/5*, *PER3-5/5*) dağılımları açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,979/\chi^2=0,04$). (Tablo 4.14). Ayrıca FMS'li olgularda psikiyatrist tarafından değerlendirilip depresyon ve uyku bozukluğu tanısı alan ve almayanlar kendi aralarında *PER3* genotiplerinin dağılımı açısından kıyaslandığında da anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,920/\chi^2=0,18$, $p=0,358/\chi^2=2,05$) (Tablo 4.15 ve Tablo 4.16).

Tablo 4.13. Fibromiyalji sendromlu olgularda *PER3* genotipleri arasında DSM-IV tanımlarının dağılımı

	Depresyon n=40		Anksiyete bozukluğu n=2		Uyku bozukluğu n=17		Diğer n=9	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>PER3-4/4</i>	19	47,5	0	0	8	47,1	5	55,6
<i>PER3-4/5</i>	18	45	2	100	6	35,3	4	44,4
<i>PER3-5/5</i>	3	7,5	0	0	3	17,6	0	0

DSM-IV: Zihinsel bozuklukların tanısal ve istatistiksel el kitabı-IV

* Ki-Kare testi, $p<0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi

Tablo 4.14. Fibromiyalji sendromlu olgularda *PER3* genotiplerinin, psikiyatrik hastalık varlığına göre dağılımı

	Psikiyatrik hastalık (+) n= 68		Psikiyatrik hastalık (-) n=45		p*	χ^2
	n	%	n	%		
<i>PER3-4/4</i>	32	47,1	22	48,9	0,979	0,04
<i>PER3-4/5</i>	30	44,1	19	42,2		
<i>PER3-5/5</i>	6	8,8	4	8,9		

*Ki-Kare testi, $p<0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi

Tablo 4.15. Fibromiyalji sendromlu olgularda *PER3* genotiplerinin, psikiyatrist tarafından koyulan “depresyon” tanısına göre dağılımı

	Depresyon (+) n= 40		Depresyon (-) n= 73		p*	χ^2
	n	%	n	%		
<i>PER3-4/4</i>	19	47,5	35	47,9	0,920	0,18
<i>PER3-4/5</i>	18	45	31	42,5		
<i>PER3-5/5</i>	3	7,5	7	9,6		

*Ki-Kare testi, p<0,05: istatistiksel anlamlılık düzeyi

Tablo 4.16. Fibromiyalji sendromlu olgularda *PER3* genotiplerinin, psikiyatrist tarafından koyulan “uyku bozukluğu” tanısına göre dağılımı

	Uyku Bozukluğu (+) n=17		Uyku Bozukluğu (-) n=96		p*	χ^2
	n	%	n	%		
<i>PER3-4/4</i>	8	47,1	46	47,9	0,358	2,05
<i>PER3-4/5</i>	6	35,3	43	44,8		
<i>PER3-5/5</i>	3	17,6	7	7,3		

*Ki-Kare testi, p<0,05: istatistiksel anlamlılık düzeyi

Bu çalışmada tüm olgularda depresyon ve uyku bozukluğunun varlığı; hem DSM-IV kriterlerine göre psikiyatrist tarafından hem de BDÖ ve PUKİ skorlarına göre (BDÖ’de 17 ve üzerinde puan alanlar depresyon, PUKİ’de 5 ve üzeri puan alanlar uyku bozukluğu olarak tanımlandı) tanımlanmıştı. FMS grubunda; BDÖ’ye göre depresyon, PUKİ’ye göre uyku bozukluğu olan ve olmayanlar arasında da *PER3* genotiplerinin dağılım sıklığı açısından anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla; $p=0,433/\chi^2=1,68$, $p=0,599/\chi^2=1,03$) (Tablo 4.17 ve Tablo 4.18).

Tablo 4.17. Fibromiyalji sendromlu olgularda Beck depresyon ölçeğine göre depresyon tanısı alan ve olmayanlarda *PER3* genotip dağılımı.

	BDÖ'ye göre depresyon (+) n=77		BDÖ'ye göre depresyon (-) n=36		p*	χ^2
	n	%	n	%		
<i>PER3-4/4</i>	38	49,4	16	44,4	0,433	1,68
<i>PER3-4/5</i>	34	44,2	15	41,7		
<i>PER3-5/5</i>	5	6,5	5	13,9		

BDÖ:Beck depresyon ölçeği

* Ki-Kare testi, p<0,05: istatistiksel anlamlılık düzeyi

Tablo 4.18. Fibromiyalji sendromlu olgularda Pittsburg uyku kalite indeksine göre uyku bozukluğu olanlar ve olmayanlarda *PER3* genotip dağılımı

	Uyku bozukluğu (+) n=106		Uyku bozukluğu (-) n=7		p*	
	n	%	n	%		
<i>PER3-4/4</i>	51	48,1	3	42,9	0,599	1,03
<i>PER3-4/5</i>	45	42,5	4	57,1		
<i>PER3-5/5</i>	10	9,4	0	0		

* Ki-Kare testi, p<0,05: istatistiksel anlamlılık düzeyi

FMS grubunda HÖ sabahçıl-akşamcıl anketine göre kişilik tipleri arasında *PER3* genotiplerinin dağılımı açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=0,215/ $\chi^2=5,8$). Tablo 4.19'da HÖ kişilik tiplerinde *PER3* genotiplerinin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Fibromiyalji sendromlu olgularda Horne Östberg kişilik tiplerinde *PER3* genotiplerinin dağılımı

	Sabahçıl/ sabahçıla yakın tip n=19		Ara tip n=80		Akşamcıl/ akşamcıla yakın tip n=14		p*	χ^2
	n	%	n	%	n	%		
<i>PER3-4/4</i>	11	57,9	38	47,5	5	35,7	0,215	5,78
<i>PER3-4/5</i>	5	26,3	35	43,8	9	64,3		
<i>PER3-5/5</i>	3	15,8	7	8,8	0	0		

* Ki-Kare testi, $p < 0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi

***C₂-CLOCK* genotipleri**

FMS grubunda *CLOCK* T3111C genotipleri semptom ve bulguların izlenme sıklığı açısından karşılaştırıldıklarında; gruplar arasında hiçbir semptom ve bulguda izlenme sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.20 ve Tablo 4.21).

FMS grubunda *CLOCK* genotipleri FES,VAS, PUKİ ve BDÖ skorları açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırasıyla; $p = 0,116/F = 2,19$, $p = 0,1063/F = 2,83$, $p = 0,121/F = 2,15$, $p = 0,110/F = 2,24$) (Tablo 4.22).

FMS grubunda psikiyatrist tarafından DSM-IV kriterleri temel alınarak yapılan psikiyatrik hastalık tanılarına göre *CLOCK* genotiplerinin dağılımı Tablo 4.23'de verilmiştir. Psikiyatrik hastalık tanısı alan ve almayan olgular arasında *CLOCK* genotiplerinin dağılımları açısından herhangi bir fark tespit edilmedi ($p = 0,798/\chi^2 = 0,46$) (Tablo 4.24). Gene aynı değerlendirmede depresyon ve uyku bozukluğu tanısı alanlar ile almayanların da kendi aralarında karşılaştırılmaları sonucunda *CLOCK* genotiplerinin dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla; $p = 0,674/\chi^2 = 0,79$, $p = 0,372/\chi^2 = 1,98$). (Tablo 4. 25 ve Tablo 4.26).

Tablo. 4.20: Fibromiyalji sendromlu olgularda *CLOCK* genotiplerine göre semptom ve bulguların dağılımı

		<i>CLOCK-TT</i> n=61		<i>CLOCK-TC</i> n=46		<i>CLOCK-CC</i> n=6		<i>p</i> *	χ^2
		n	%	n	%	n	%		
Yorgunluk	var	58	95,1	45	97,8	6	100	0,667	0,81
	yok	3	4,9	1	2,2	0	0		
Dinlendirmeyen uyku	var	54	88,5	43	93,5	5	83,3	0,583	1,08
	yok	7	11,5	3	6,5	1	16,7		
Uykuya dalmada güçlük	var	43	70,5	37	80,4	5	83,3	0,328	2,23
	yok	18	29,5	9	19,6	1	16,7		
Sık sık uyanma	var	42	68,9	35	76,1	4	66,7	0,686	0,76
	yok	19	31,1	11	23,9	2	33,3		
Uyuşma-karınca	var	49	80,3	36	78,3	5	83,3	0,941	0,12
	yok	12	19,7	10	21,7	1	16,7		
Ağız kuruluğu	var	29	47,5	23	50	3	50	0,967	0,07
	yok	32	52,5	23	50	3	50		
Göz kuruluğu	var	24	39,3	15	32,6	2	33,3	0,764	0,53
	yok	37	60,7	31	67,4	4	66,7		
Fotosensitivite	var	14	23	10	21,7	0	0	0,421	1,73
	yok	47	77	36	78,3	6	100		
Baş ağrısı	var	50	82	41	89,1	5	83,3	0,587	1,07
	yok	11	18	5	10,9	1	16,7		
İBS	var	35	57,4	18	39,1	4	66,7	0,125	4,16
	yok	26	42,6	28	22,8	2	33,3		
TMED	var	14	23,0	10	21,7	0	0	0,421	1,76
	yok	47	77	36	78,3	6	100		

İBS;İrritabl bağırsak sendromu, TMED; tempromandibular eklem disfonksiyonu,

* Ki-Kare testi, $p < 0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi

Tablo 4.21. Fibromiyalji sendromlu olgularda bulguların *CLOCK* genotiplerine göre dağılımı

		<i>CLOCK-TT</i> n=61		<i>CLOCK-TC</i> n=46		<i>CLOCK-CC</i> n=6		p*	χ^2
		n	%	n	%	n	%		
Deri kıvrım hassasiyeti	var	23	37,7	20	43,5	1	2,3	0,430	1,69
	yok	38	62,3	26	56,5	5	83,3		
Kutanöz hiperemi	var	10	16,4	8	17,4	0	0	0,543	1,22
	yok	51	83,6	38	82,6	6	100		

*Ki-Kare testi, $p < 0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi

Tablo 4.22. Fibromiyalji sendromlu olgularda *CLOCK* genotip dağılımına göre FES, VAS, PUKİ ve BDÖ skorları

	<i>CLOCK-TT</i>	<i>CLOCK-TC</i>	<i>CLOCK-CC</i>	p*	F
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		
FES	57,18±17,7	63,48±13,8	55,46±16,3	0,116	2,19
VAS	6,8±2,4	7,7±2,1	8,3±2,0	0,063	2,84
PUKİ	10,4±4,2	10,4±4,1	6,8±2,6	0,121	2,15
BDÖ	21,2±9,9	23,67±9,1	15,16±14,4	0,110	2,24

Ort±SS: Ortalama ± standart sapma, FES: fibromiyalji etki sorgulama skoru, VAS: Vizüel analog skala, PUKİ: Pittsburg uyku kalite indeksi, BDÖ: Beck depresyon ölçeği,

*Tek yönlü ANOVA, $p < 0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi

Tablo 4.23. Fibromiyalji sendromlu olgularda *CLOCK* genotiplerinin, DSM-IV'e göre psikiyatrist tarafından saptanan hastalıklardaki dağılımı

	Depresyon n=40		Anksiyete bozukluğu n=2		Uyku bozukluğu n=17		Diğer n=9	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>CLOCK -TT</i>	20	50	0	0	8	47,1	8	88,9
<i>CLOCK -TC</i>	17	42,5	2	100	9	52,9	1	2,2
<i>CLOCK -CC</i>	3	7,5	0	0	0	0	0	0

DSM-IV: Zihinsel bozuklukların tanısal ve istatistiksel el kitabı-IV

Tablo 4.24. Fibromiyalji sendromlu olgularda *CLOCK* genotiplerinin, psikiyatrik hastalık varlığına göre dağılımı

	Psikiyatrik hastalık (+) n=68		Psikiyatrik hastalık (-) n=45		p*	χ^2
	n	%	n	%		
<i>CLOCK -TT</i>	36	52,9	25	55,6	0,798	0,46
<i>CLOCK -TC</i>	29	42,6	17	37,8		
<i>CLOCK -CC</i>	3	4,4	3	6,7		

*Ki-Kare testi, p<0,05: istatistiksel anlamlılık düzeyi

Tablo 4.25. Fibromiyalji sendromlu olgularda *CLOCK* genotiplerinin, psikiyatrist tarafından koyulan “depresyon” tanısına göre dağılımı

	Depresyon (+) n=40		Depresyon (-) n=73		p*	χ^2
	n	%	n	%		
<i>CLOCK-TT</i>	20	50	41	56,2	0,674	0,79
<i>CLOCK-TC</i>	17	42,5	29	39,7		
<i>CLOCK-CC</i>	3	7,5	3	4,1		

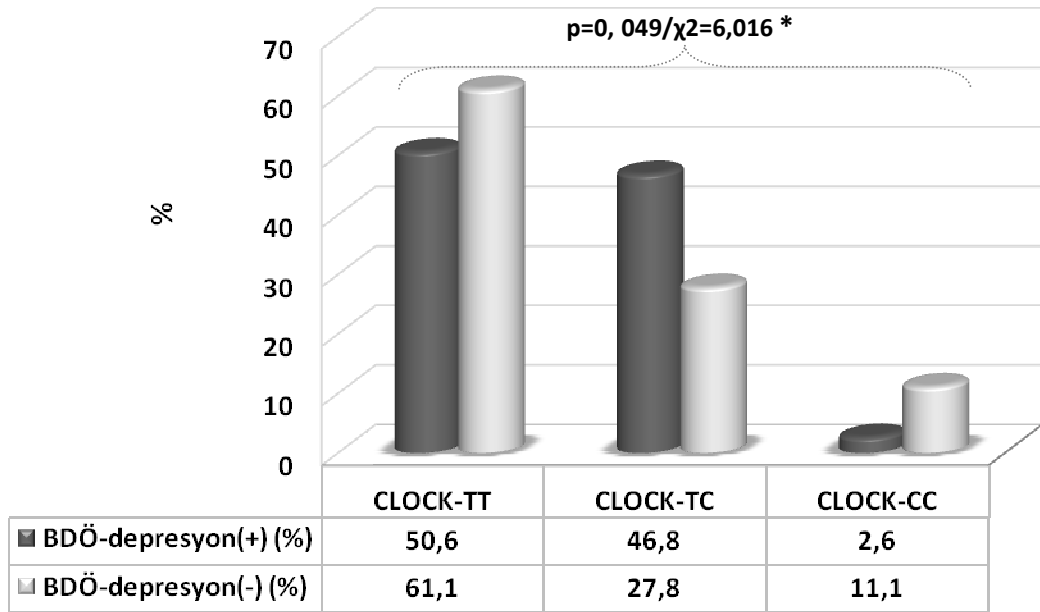
*Ki-Kare testi, p<0,05: istatistiksel anlamlılık düzeyi

Tablo 4.26. Fibromiyalji sendromlu olgularda *CLOCK* genotiplerinin, psikiyatrist tarafından koyulan “uyku bozukluğu” tanısına göre dağılımı

	Uyku Bozukluğu (+) n=17		Uyku Bozukluğu (-) n=96		p*	χ^2
	n	%	n	%		
<i>CLOCK-TT</i>	8	47,1	53	55,2	0,372	1,76
<i>CLOCK-TC</i>	9	52,9	37	38,5		
<i>CLOCK-CC</i>	0	0	6	6,3		

*Ki-Kare testi, p<0,05: istatistiksel anlamlılık düzeyi

FMS grubunda; *CLOCK* genotiplerinin BDÖ’ye göre tanımlanmış depresyon olgularındaki dağılımları karşılaştırıldığında elde edilen fark anlamlıydı (p=0,049/ $\chi^2=6,016$) (Şekil 4.9). *CLOCK* genotiplerinin her biri, BDÖ’ye göre depresyonu olan ve olmayan olgularla ikişerli olarak karşılaştırıldığında ise istatistiki anlam düzeyine ulaşılmasa da *CLOCK-TC* genotipine sahip olgularda depresyon oranı daha yüksek iken *CLOCK-CC* genotipine sahip olgularda depresyon oranının daha düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla; p=0,074/ $\chi^2=3,199$, p=0,06/ $\chi^2=3,537$).



Şekil 4.9. Fibromiyalji sendromu grubunda *CLOCK* genotiplerinin, Beck depresyon ölçeğine göre “depresyon” tanısı alan ve almayan olgulardaki dağılımı (BDÖ:Beck depresyon ölçeği, *Ki-Kare testi, $p<0,05$: istatistiksel anlamlılık düzeyi)

FMS’li olgularda PUKİ’ye göre uyku bozukluğu olan ve olmayan olgularda da *CLOCK* genotiplerinin dağılım sıklıkları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,493/\chi^2=1,42$) (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Fibromiyalji sendromu grubunda *CLOCK* genotiplerinin, Pittsburg uyku kalite indeksine göre “uyku bozukluğu” olan ve olmayan olgulardaki dağılımı

	PUKİ’ye göre uyku bozukluğu (+) n=106		PUKİ’ye göre uyku bozukluğu (-) n=7		p*	χ^2
	n	%	n	%		
<i>CLOCK -TT</i>	57	53,8	4	57,1	0,493	1,42
<i>CLOCK -TC</i>	44	41,5	2	28,6		
<i>CLOCK -CC</i>	5	4,7	1	14,3		

PUKİ: Pittsburg uyku kalite indeksi * Ki-Kare testi, $p<0,05$: İstatistiksel anlamlılık düzeyi

FMS grubunda HÖ sabahçıl akşamcıl anketine göre kişilik tipleri arasında *CLOCK* genotiplerinin dağılımı açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,810/\chi^2=1,59$) (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Fibromiyalji sendromlu olgularda *CLOCK* genotiplerinin Horne Östberg kişilik tiplerine göre dağılımı

	Sabahçıl/ Sabahçıla yakın tip n=19		Ara tip n=80		Akşamcıl/ akşamcıla yakın tip n=14		p*	χ^2
	n	%	n	%	n	%		
<i>CLOCK -TT</i>	10	52,6	44	55	7	50	0,81	1,59
<i>CLOCK -TC</i>	9	47,4	31	38,8	6	42,9		
<i>CLOCK -CC</i>	0	0	5	6,3	1	7,1		

* Ki-Kare testi, $p<0,05$: İstatistiksel anlamlılık düzeyi

TARTIŞMA

Toplumda, % 6-10 arasında görülüp, 2-5. dekadlardaki kadınları erkeklere göre 9-10 kat daha sık etkileyen FMS, klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalıktır (2). Patogenezinin multifaktöriyel olduğu varsayılır. Bugüne kadar yapılmış fizyopatolojik mekanizmaları açıklayan çalışmalardan çıkarılan sonuçlar; bu sendromda nöroendokrin ve otonom disfonksiyonun patogenezde rol aldığı ve genetik olarak predispoze kişilerin ortamsal, fizyolojik ve psikolojik streslere maruz kalmaları ile FMS geliştiği yönündedir (1-6). Fakat halen bu faktörlerin patofizyolojide hangi düzeyde belirleyici olduğu tam netlik kazanmamıştır. Bu da tedavi stratejilerinin belirlenmesinde zorluklar yaratmaktadır. FMS toplumun yaklaşık % 4 gibi yüksek bir oranını etkilemekte ve yaşam kalitesinde belirgin bozulmaya neden olmaktadır. Ayrıca üretken dönem olan 20-50 yaş arası kadınları etkilediği için ciddi iş gücü ve maliyet kaybına da yol açmaktadır. Yol açtığı bu sorunlar göz önüne alındığında FMS'nin erken dönemde ve en etkili şekilde tedavi edilmesi gerektiği açıktır. Etkin tedavi ise ancak patofizyolojinin netleşmesi ile mümkün gözükmektedir.

FMS'nin etiyopatogenezinin genetik temelini sorgulamaya yönelik planladığımız çalışmamızda FMS ve kontrol olgularını kadın cinsiyetinden ve randomize olarak seçtik. Böylece cinsiyetten kaynaklanacak genetik ve klinik parametrelerdeki olası farklılığı ortadan kaldırmayı ve daha objektif bir istatistiksel yorum yapabilmeyi amaçladık. Randomize seçimle oluşturulan FMS ve kontrol gruplarının demografik özelliklere göre dağılımlarında, sadece yaşı FMS'li olgularda anlamlı yüksek bulduk. Yaştaki gruplar arasındaki bu farkın genetik polimorfizmin yaşa göre değişmeyen bir parametre olması nedeniyle hipotezin asıl hedefini etkilemeyeceğini düşündük. Bu çalışmada hasta grubunda yaş ortalaması 38 idi ve literatürle uyumluydu (1,3-6,110).

Çalışmaya alınan hastaların büyük bir çoğunluğunu evli, eğitim düzeyi düşük ev hanımları oluşturuyordu. Hastaların çok az bir kısmı yüksek okul veya üniversite mezunu idi. Bu sonucumuz hem genel toplum yapısıyla uyumluydu hem de FMS'nin daha çok eğitim düzeyi düşük bireylerde izlendiği yönündeki literatür bilgisini desteklemekteydi (110,111).

FMS’de semptom ve bulgu olarak genellikle uyku düzensizliğinin % 56-75, sabah yorgunluğunun % 76-91, halsizlik ve yorgunluğun % 75-100, irritabl kolonun % 34-50, baş ağrısının % 44-54, parestezi yakınmasının % 4-57 oranlarında izlendiği bildirilmektedir (110,111). Bizim bulgularımız da sözü geçen oranlarla uyumlu idi.

FMS’de psikiyatrik hastalık prevalansının normal popülasyona ve diğer kronik ağrılı durumlara kıyasla daha yüksek olduğu kabul edilir (43-45,47,48). Bu çalışmada da DSM-IV kriterlerine göre psikiyatrik hastalık izlenme sıklığı FMS’li olgularda % 60.2 idi ve bu oran kontrol olgularına kıyasla anlamlı oranda yüksekti. Gene FMS’ye eşlik eden psikiyatrik hastalıkların araştırıldığı çalışmalarda depresyon ve anksiyete bozukluklarının sağlıklı insanlara göre daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (47,48). FMS’li hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda, depresif bozukluk görülme sıklığı % 28,6 ile % 70 arasında saptanmıştır (112,113). Biz de FMS’li olgularımızda DSM-IV tanı kriterlerine göre % 35,4 oranında depresyon tespit ettik. Bu oran kontrol olgularına kıyasla anlamlı düzeyde yüksekti. FMS’li olgularda depresyonun varlığı bazı çalışmalarda ise BDÖ skoru esas alınarak değerlendirilmiş ve tespit edilen depresyon oranları benzer bulunmuştur. Offenbauer ve arkadaşları FMS’li hastaların % 27’sinde BDÖ skorunu 21’in üzerinde tespit etmişlerdir (114). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; Güven ve arkadaşları FMS hastalarını BDÖ ile değerlendirmişler ve % 50’sinde hafif, %38’inde orta ve % 2’sinde ağır depresyon tespit etmişlerdir (115). Çeliker ve arkadaşları ise çalışmalarında yine BDÖ’yü kullanarak FM’li hastaların % 30,8’inde orta, % 5,1’inde ise ağır depresyon olduğunu bildirmişlerdir (116). Bizim çalışmamızda da FMS hastalarında BDÖ puanları ortalama 21.2 idi ve BDÖ ölçeğine göre % 68 olguda depresyon mevcuttu. Her iki oranda kontrollerden anlamlı düzeyde yüksekti.

FMS’ye sıklıkla eşlik eden depresyon dışında diğer bir psikiyatrik hastalık da uyku bozukluğudur. Literatürde FMS’li hastalarda çeşitli uyku anket formları (PUKİ, Uykusuzluk Şiddet İndeksi, Epworth Uykululuk Skalası gibi) ya da uyku EEG’si kullanılarak yapılan çok sayıda çalışmada % 90’lara varan uyku bozukluğu saptanmıştır (110-112,117). Uyku bozukluğunu farklı iki metodla (psikiyatrist tarafından DSM-IV kriterleri baz alınarak yapılan değerlendirme, PUKİ anketi ile yapılan değerlendirme) değerlendirdiğimiz bu çalışmada her iki yöntemle de uyku

bozukluğu tanısı alan olgu sayısı literatürle uyumlu olarak kontrollerden anlamlı düzeyde yüksekti.

Literatürde vurgulandığı, bizim çalışmamızda da tespit ettiğimiz gibi FMS, depresyon ve uyku bozukluğunun oluşturduğu bu üçlü, sıklıkla birlikte izlenebilmektedir. Bir grup araştırmacı bu birlikteliğin sözü geçen patolojiler arasındaki sebep sonuç ilişkisinden kaynaklanabileceğini ileri sürmektedir. Bu fikri destekleyen çalışmalarda FMS'li olgularda fiziksel semptomların ve çevresel streslerle olan ilişkilerinin psikiyatrik hastalık gelişimine zemin hazırladığı savunulmaktadır (47). Bizim çalışmamızda da psikiyatrik hastalık tanısı alan FMS'li olgularda, FES, BDÖ, PUKİ skorlarının almayanlara göre anlamlı oranda yüksek olması; gene FMS'li olgularda depresyon tanısı olan grupta depresyonu olmayan gruba kıyasla “dinlendirici olmayan uyku”, “uykunun sık sık bölünmesi” semptomlarının anlamlı düzeyde sık izlenmesi; depresyonu olanlarda FES ve VAS skorunun olmayanlara kıyasla daha yüksek olması; FES ve VAS ile BDÖ ve PUKİ skorları arasında anlamlı düzeyde pozitif yönlü bir ilişkinin olması sebep sonuç hipotezini bir miktar destekler niteliktedir. Yine de sebep sonuç ilişkisinde hangi durumun sebep hangisinin sonuç olduğuna dair net bir mekanizma henüz kurulamamıştır. Bu durum araştırmacıları son yıllarda bu birlikteliğe yol açabilecek sebep-sonuç ilişkisi dışındaki olasılıklara yönlendirmiştir.

Bu patolojilerin birlikteliğinin akla getirdiği bir diğer olasılık ise, FMS'nin sözü geçen tablolar ile ortak bir etiyopatogenezi paylaşıyor olma olasılığıdır. Nitekim bazı araştırmacılar FMS, uyku bozuklukları, irritabl kolon, panik bozukluk ve major affektif bozukluk gibi klinik durumların aynı hastada sık görülebildiğine dikkat çekerek bu tabloların aynı patofizyolojiyi paylaşabileceğini ve ortak bir genetik bozukluktan kaynaklanabileceğini savunmuşlardır (38,42-44,48).

Literatürde psikiyatrik hastalıklarla birlikteliğini göz önüne almaksızın, FMS gelişiminde genetik bir zemin olduğu yönünde görüşler vardır (70-75). Nitekim ikizlerde yapılan çalışmalar; nöropatik ağrı, migren, fibromiyalji, disk dejenerasyonu, postoperatif kronik ağrı, menstrüel ağrı gibi kronik ağrı sendromlarının temelinde çevresel, sosyolojik ve psikolojik faktörlerin yanı sıra % 60 oranında genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (74). Ailesel sıklık konusunda yapılan araştırmalarda annelerinde FMS olan çocukların % 28'inde FMS

tespit edilmiş, FMS'li hastaların kan bağı olan akrabalarında sendromun prevalansı % 26 olarak bulunmuştur (71). Pellegrino ve arkadaşları 17 FMS'li hasta ve onların 50 yakın akrabası üzerinde yaptıkları çalışmalarında akrabaların % 52'sinde FMS saptamışlardır. Kendi analizlerine dayanarak FMS'nin otozomal dominant geçebileceğini düşünmüşlerdir (72). Yunus ve arkadaşları 39 fibromiyalji hastasının tümünün birinci derece akrabalarının en az birinde FMS saptayarak hastalıkta ailesel eğilimin olduğunu göstermişlerdir. Ancak FMS ile herhangi bir sınıf MHC arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (75).

Depresyon da dahil olmak üzere duygudurum bozukluklarının da önemli ölçüde genetik faktörlerden etkilendiğine ve genetik faktörlerin poligenik ve multifaktöriyel olduğuna dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir. İkiz ve aile esaslı çalışmalar neticesinde duygudurum bozukluklarında karmaşık bir genetik mekanizmanın varlığına dair bulgular artmıştır. Depresyonlu bireylerin birinci derece akrabaları toplum geneliyle karşılaştırıldığında; bu bireylerde, birinci derece akrabalarında major depresyon gelişme riskinin üç kat arttığı tespit edilmiştir (81,94,96). Epidemiyolojik çalışmalarda da major depresyonlu hastaların birinci dereceden akrabalarında, yaşa bağlı, % 5-25'lik bir risk ortaya konmuştur (118,119). Bir diğer meta-analizde etkilenmiş bireyin birinci derece akrabalarında depresyon açısından % 2.8'lik göreceli bir risk artışı olduğu bildirilmiştir (120). FMS'nin ve *mood* bozukluklarının ailevi sıklığını inceleyen bir çalışmada *mood* bozukluğu ve FMS olanların yakın akrabalarında da bu hastalıkların birlikteliğinin kontollere göre daha fazla görüldüğü ayrıca *mood* bozuklukları olan ailelerde FMS'nin de daha sık izlendiği tespit edilmiştir. Bu nedenle bu iki durumun ortak bir genetik yakınlıktan kaynaklanabileceği belirtilmiştir (73).

Son yıllarda genetik alanındaki gelişmeler ve moleküler teknolojideki ilerlemeler bir çok hastalıkta olduğu gibi uyku bozukluklarında da çevresel etkenlerin yanında genetik özelliklerin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Uyku süresi, uyku kalitesi ve uykuda ortaya çıkan anormal durumlar gibi, normal uykunun özellikleri ve çoğu uyku bozukluğu ailesel geçiş göstermekte ve bu özellikler genetik olarak belirlenmektedir. İkizler üzerinde yapılan çalışmalar sonucu artık uyku süresi gibi, uyuma ve uyanma saatlerinin genetik olarak belirlendiği bilinmektedir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada genetik faktörlerin uyku bozuklukları ve uyku

kalitesini % 33, uyku paternlerini ise % 40 etkilediği yayınlanmıştır (121). Narkolepsinin ailesel kümelenme gösterdiği bilinmekte son yıllarda HLA-DQB1 ve HLA-DQA1 özelliği olanların narkolepsiye yatkın olduğu söylenmektedir (122). Beijsterveldt ve arkadaşları 213 ikiz eşinin EEG bulgularını inceleyerek EEG'deki ortak özellikleri değerlendirmişler ve bütün delta, teta, alfa ve beta frekanslarında ailesel anlamlı farklılıklar olduğunu göstermişlerdir (123). Bir başka çalışmada normal EEG ritimlerinin oluşmasında bir çok genin rol oynadığı, bu genlerin de 20q'da lokalize olduğu gösterilmiştir (122). FMS'deki bozuk uyku paterninin özellikleriyle ilgili de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Normal bir kişide, EEG'de uykuya geçişte, trasede genel bir yavaşlama ve amplitüde azalma gözlenir. Eğer, gerginlik ve anksiyete varsa, EEG'de düşük amplitüdü hızlı aktivite ortaya çıkar. Bu hastalarda uykuya geçişte, biyoelektrik aktivitenin amplitüdü artar ve o zamana kadar görülmeyen alfa dalgaları meydana çıkar. Normal bir şekilde uykuya geçilince, trasede hızlı ve yavaş aktivite birbiri içine karışır, bunu uyku içcikleri izler. Uyku içciklerinin olduğu dönem, tam uyku dönemidir. Fibromiyalji sendromlu hastalarda, 10-12 siklus/saniyelik alfa dalgaları ile bozulan, NREM uyku EEG paterni mevcuttur. Normal kişilerde, kronik insomnili ve distimili hastalarda alfa uyku EEG anomalisi, NREM uykusunun sadece % 25 kadarını kapsar. Fibromiyaljili hastalarda ise bu oran % 60'tan fazladır (79). Moldofsky ve arkadaşları da FMS'li hastalarda yaptıkları uyku EEG'si çalışmalarında, 4. dönem de denen NREM döneminde alfa dalgaları akımıyla bu periyotun bölündüğünü saptamışlardır. Alfa-delta uykusu da denilen 4. dönem uyku problemlerinin; bazı psikiyatrik sendromlarda, emosyonel streslerde, fiziksel travma sonrasında, romatoid artrit, nokturnal miyoklonusta ve uyku apnelerinde de görülebildiği belirtilmiştir (34). Araştırmacılar, sağlıklı gönüllülerden oluşturulan bir grup hastada NREM döneminde, deneysel benzer bir uyku düzensizliği oluşturmuşlar ve ortalama 7 gün sonunda bu bireylerde de hassas noktalar ve diğer klinik belirtileri ile FMS tablosu geliştiğini gözlemlemişlerdir (34,36). Aynı araştırmacılar, daha sonra yaptıkları çalışmalarında EEG'de saptadıkları alfa EEG NREM uyku bozukluğu paterninin FMS'e özgü olduğunu ve izleme için kriter olabileceğini savunmuşlardır (36). Roizenblatt ve arkadaşları FMS'li çocuklar ve anneleri üzerinde yaptıkları çalışmalarında uyku etkinliğinin FMS'li çocuklarda ve annelerinde anlamlı derecede azaldığını, uykunun sık

aralıklarla bölünmesinin de aynı çocuklarda ve annelerinde anlamlı derecede arttığını saptamışlardır. Yine aynı FMS'li çocuklar ve annelerinin EEG analizinde alfa/delta zamanı ve yavaş dalga uyku fazında alfa+teta/delta zaman indekslerinde normal kontrollere göre artış olduğunu, bu artışın hassas nokta sayısı ile doğru orantılı, bu noktaların ortalama hassasiyet eşiği ile ters orantılı olduğunu, sabah yorgunluğu veya nonrestoratif uyku ile yavaş dalgalı uykudaki alfa+teta/delta indeksi arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (36). FMS'de alfa aktivitesinin ağrı ve/veya psikopatolojik bozukluklar nedeni ile artmış olabileceği kabul edilmektedir. Nitekim depresyon ve yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda yapılan polisomniografik incelemelerde de FMS'e benzer değişiklikler olduğu gösterilmiştir (81,82,85). FMS'li hastalarda yaygın görülen anksiyete bozukluklarında da % 96.8 gibi yüksek bir oranda uyku bozukluğu olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalarda FMS'deki uyku bozukluklarının serotonin düzeyleriyle ilgili olabileceği söylenmiştir. Serotonin, dinlendirici uykunun sağlanması ve ağrılı stimulusun algılanmasında rol oynayan bir nörotransmitterdir. Yapılan çalışmalarla, santral sinir sisteminde serotonin metabolizmasının NREM uyku, ağrı duyarlılığı ve afektif durumun düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (78,124). Bu veriler araştırmacıları katekolaminerjik ve serotonerjik sistemlerdeki gen polimorfizmlerini araştırmaya sevk etmiştir. Gürsoy ve arkadaşları FMS'de Katekol-O-metil transferaz (COMT) geni HH polimorfizminin daha yüksek olduğunu bularak bunun patogeneze rolü olabileceğini belirtmişlerdir (125). Serotoninerjik sistem çalışmalarında serotonin (5HTT) transport geni araştırmalarında S/S genotipi oranı FMS'li hastalarda daha yüksek bulunmuş ve bunun depresyon, psikolojik sıkıntı düzeyleri ile ilişkili olduğu, FMS'de değişmiş serotonin metabolizmasına işaret ettiği bildirilmiştir (126). Bunun yanında 5HT- 2A reseptör geninde T102C polimorfizminin FMS etiolojisinde rolü olmadığı fakat nosisepsiyonda rol oynayabileceği bildirilmiştir (127,128). Aynı şekilde başka bir kontrollü çalışmada 5HTT transport ve COMT geni polimorfizmleri ile FMS arasında ilişki bulunamamıştır (129,130). Monoamin oksidaz (MAO)-A, MAO-B polimorfizmlerinin incelendiği bir çalışmada da kontrollerle FMS'li hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (131). Sonuç olarak FMS'de serotoninerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerdeki gen polimorfikdeğişikliklerinin varlığı kabul edilmekle beraber, bu

polimorfikdeğişikliklerin FMS'ye özgü olmadığı, diğer fonksiyonel/ somatik bozukluklarda da görülebileceği belirtilmiştir (124).

Çalışmalarda da görüldüğü gibi uyku bozuklukları, psikiyatrik hastalıklar ve FMS'nin ortak noktalarını incelediğimizde; üç hastalığın da genetik bir zemini olduğu göze çarpmaktadır. Acaba bu genetik zemin her üç hastalık için de ortak olabilir mi?

Son yıllarda, sözü geçen bu üç durumdan ikisinin yer aldığı psikiyatrik hastalıklar grubunda yapılan genetik temelli çalışmalarda, ortak bir patoloji olarak sirkadiyen ritm genleri dikkat çekmiştir. Uyku uyanıklık siklusu, doku rejenerasyonu, kemik formasyonu, yağ metabolizması, hormon yapımları, *mood* değişiklikleri ve vücut ısısı gibi çeşitli fizyolojik olayları düzenleyen sirkadiyen ritmin; metabolizma, fizyoloji ve davranışlar üzerindeki etkileri ilgi çekici araştırma konularından biri olmuştur. Son yıllara kadar sirkadiyen ritmin aydınlık- karanlık, vücut ısısı ritmine göre pineal bez ve suprakiazmatik nükleus tarafından düzenlendiği düşünülürken, ışıktan yoksun olan bireylerde bile ritmin işlemeğe devam ettiğinin saptanması araştırmacıları biyolojik saati düzenleyen genetik temeller üzerine yönlendirmiştir. Nitekim son çalışmalarda sirkadiyen sistemin, bazı genlerin ekspresyonunun transkripsiyon/translasyon feedback sistemiyle düzenlenmesi sonucu belirlendiği gösterilmiştir. Bu genlerdeki çeşitli mutasyon ve polimorfizmlerin sirkadiyen ritim değişiklikleri, sirkadiyen ritim uyku bozuklukları ve bazı psikiyatrik hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir (88,97-101). Sirkadiyen ritmi belirleyen genlerdeki değişikliklerle ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar göz önüne alındığında; FMS'nin etiopatogenezinde de suçlanan uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete, bipolar bozukluk gibi bazı psikolojik durumların da sirkadiyen ritim bozuklukları ile ilgili olabileceği, dolayısıyla sirkadiyen ritim bozukluğuna neden olduğu düşünülen gen polimorfizmlerinin FMS'de de izlenebileceği fikri akla gelmektedir.

Son yıllarda yapılan çok sayıdaki çalışmada, uyku bozuklukları ve psikiyatrik hastalıklarda bu genlerden en çok araştırılanlar *CLOCK*, *Bmal1/Arntl*, *Bmal2/Arntl2*, *Per1*, *Per2*, *PER3*, *Cry1* ve *Cry2*. genleridir (8,15-18). Biz de çalışmamızda FMS'li hastalarda yukarıda adı geçen genlerden üzerinde en çok çalışılanlarından olan *PER3* genindeki 4/5 VNTR, *CLOCK* genindeki T3111C SNP polimorfizmlerinin, hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımlarını karşılaştırdık. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, FMS ve sözü geçen genler arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışma

sonucunda; bu iki gendeki bu polimorfikdeğişiklikler açısından FMS olguları ile kontrol olguları arasında bir fark tespit etmedik. Bu sonuç; FMS'nin gelişiminde *PER3* ve *CLOCK* genlerinin belirgin bir etkisinin olmadığını düşündürmekle birlikte, FMS'nin etiyopatogenezinde sirkadiyen ritim genlerinin rolü olmadığını göstermemektedir. Çünkü bilindiği gibi genlerdeki aleller ve polimorfikdeğişiklikler etnik kökenlere göre değişmektedir. O yüzden çalışmalar yapılan popülasyonlarla sınırlı kalmakta, geneli yansıtmamaktadır. Nitekim Desan ve arkadaşları *CLOCK* T3111C polimorfizmini ve alellerini Avrupa Amerikalılarıyla, Afrika Amerikalıları arasında farklı bulmuştur (132). Bildiğimiz kadarıyla Türk popülasyonunda yapılmış *PER3* veya *CLOCK* polimorfizminin dağılımını araştıran bir çalışma yayınlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarını daha geniş bir popülasyonla karşılaştırma şansımız olmadı. Diğer bir neden de, bu iki genin incelenmesiyle diğer sirkadiyen ritim genleri hakkında yorum yapılamamasıdır. Biz laboratuvar şartlarımızın imkanına göre bu genlerden yalnızca ikisini değerlendirebildik. Bu nedenle sirkadiyen ritimle ilişkilendirilen diğer genleri de kapsayacak şekilde daha geniş katılımlı FMS'li gruplarda yapılacak çalışmalarda, farklı sonuçlar elde edilebileceği kanaatindeyiz. Ayrıca sözü geçen gen polimorfizimlerinin FMS gelişiminde belirleyici olmasa bile hastalığın klinik seyrinde ya da eşlik eden diğer komorbitelerinin gelişiminde rolleri olabilir. Bu nedenle çalışmamızda, FMS hastalarında uyku bozuklukları, psikiyatrik hastalıklar ve sirkadiyen ritmin bir miktar yansıması olan HÖ kişilik tipleri ile bahsi geçen genotipler arasındaki ilişkiyi de değerlendirdik.

FMS'ye sıklıkla eşlik ettiği kabul edilen “uyku bozukluğu” tanımı aslında psikiyatride oldukça geniş bir spektrumu kapsamakta, bu spektrumda farklı etiyopatogeneze ve kliniğe sahip alt gruplar yer almaktadır (insomniler, santral kökenli hipersomniler, parasomniler, uykuya ilişkili solunum bozuklukları, sirkadiyen ritim uyku bozuklukları ve diğer uyku bozuklukları gibi). Literatürde FMS'deki uyku bozukluğunu inceleyen çalışmaların çoğunluğunda kontrollere kıyasla FMS'de uykuya ait bir çok sorunun daha sık izlendiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte bu sorunların sözü geçen uyku bozukluğu sınıflamasında hangi gruba dahil olduğuna dair maalesef yeterli sonuç bildirilmemiştir. FMS'li olgularda yapılan bazı çalışmalarda saptanan uyku ile ilgili sorunların daha çok “sirkadiyen

ritim uyku bozukluğu” tanısıyla örtüştüğü söylenebilir (79,133). Son yıllarda uyku bozukluğunun etiopatogenizinde sirkadiyen ritmi düzenleyici genlerin etkisinin araştırıldığı çalışmalar giderek artmaktadır. Bu konuda literatürü gözden geçirdiğimizde, uyku bozuklukları ve sirkadiyen ritim genlerindeki polimorfik değişiklikler arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok çalışma yayınlandığını gördük (16-23,88-91). Takimoto ve arkadaşları, sağlıklı insanlarda ve sirkadiyen ritim uyku bozukluğu olanlarda *hPER3* genindeki polimorfizmin GUFTUB sendromunun patogeneğinde rol aldığını (8) Ebisawa ve arkadaşları ise GUFTUB’da *CLOCK* genindeki T3111C polimorfizminin ve *PER3* genindeki missens varyasyonun (V6476) varlığını göstermişlerdir (23). Iwase ve arkadaşları da GUFTUB’la *CLOCK* genindeki T3111C polimorfizminin ilgili, yine *CLOCK* genindeki R533Q ve h542R polimorfizmlerinin ise ilgisiz olduğunu tespit etmişlerdir (83). Ayrıca yine Ebisawa ve arkadaşları EUFTUB’de *PER2* genindeki S662G ve *CK1* genindeki T44A mutasyonlarının yüksek oranda görüldüğünü tespit etmişlerdir (32). Vanselow ve arkadaşları, Per ve Cry 1/2 proteinlerinin sitoplazmada *CK1δ/ε* ve *Glycogen Synthase Kinase 3β (GSK3β)* ile fosforile edildiği; *PER2* ve *CRY 2/2* seviyeleri azalırca *BMAL1-CLOCK* kompleksinin transkripsiyonunun tekrar aktive olduğu bilgisinden yola çıkarak AEUFS’de *PER2* gen fosforilasyonunun farklı etkileri olup olmadığını incelemişler ve AEUFS’de per2 proteinlerinde Ser 659 bölgesinde farklı 21 fosforilasyon bölgesi tanımlamışlardır. Ser 659 fosforilasyonu per2 proteinlerinin stabilizasyonunu sağlamakta ve çekirdekte birikmesine yol açmakta iken diğer bölgelerin fosforilasyonunun Per2 proteinlerinde parçalanmaya neden olduğunu göstermişlerdir (134). Çalışmalarda da görüldüğü gibi sirkadiyen ritimden sorumlu genlerdeki polimorfik değişiklikler birçok uyku bozukluğunda rol oynamaktadır Bu çalışmalarda uyku bozukluğu grupları, çalışma öncesi psikiyatristler tarafından tanısı konmuş genelde ailesel sirkadiyen ritim uyku bozukluğu olan hastalardan oluşmaktadır. Bunların dışında çalışmalarda, uyku bozukluğunu veya uyku düzenini belirlemeye yönelik hastaların EEG ile uyku analizlerinin yapıldığını veya birkaç gün ya da haftalık bir zaman diliminde yemek saatleri, yatış-kalkış saatleri, gün ışığı yada aydınlanma şiddetlerinin eşitlendiği ortamlarda gözleme alınarak aktivitelerinin değerlendirildiğini görmekteyiz. Hastane ve laboratuvar şartlarımız bu ortamı sağlamakta yetersiz olduğu için biz olgularımızda uyku bozukluğunun tespiti için

DSM-IV kriterlerine göre psikiyatrist değerlendirmesini ve PUKİ'yi kullandık. FMS'de uyku bozukluğu tanısı alan ve olmayanlar kendi aralarında *PER3* ve *CLOCK* genotiplerinin dağılımı açısından kıyaslandığında anlamlı bir fark elde etmedik. Yine FMS'de PUKİ'ye göre uyku bozukluğu olan ve olmayanlar arasında *PER3* ve *CLOCK* genotiplerinin dağılım sıklığı açısından da anlamlı fark tespit etmedik. Yukarıda da belirttiğimiz gibi önceki çalışmaların çoğu sirkadiyen ritim uyku bozukluğu tanısı olanlar üzerinde yapılmıştır. Daha önce de değindiğimiz gibi FMS'deki uyku bozukluklarının sirkadiyen ritim bozukluğundan kaynaklanabileceğini söyleyen çalışma sayısı azdır. Dolayısıyla bizim sonuçlarımızda FMS'deki uyku bozukluğuyla *PER3* ve *CLOCK* genlerindeki polimorfizmler arasında ilişki olmaması, FMS'li olgularımızdaki uyku bozukluğunun sirkadiyen ritim uyku bozukluğu tipinde olmamasından kaynaklanmış olabilir. Diğer bir olasılık ise baktığımız genlerin sirkadiyen ritimde major rollerinin olmaması olasılığıdır. Nitekim Viola ve arkadaşları da *PER3* mRNA ekspresyonu ve sirkadiyen ritim arasında bir ilişki olmadığını göstermişlerdir (135). Hastalarımızda polisomniografi gibi daha objektif verilerle sirkadiyen ritim uyku bozukluğu olup olmadığını gösterememiş olduğumuzdan birinci olasılığın daha geçerli olduğunu düşündük. Son yıllarda genetik alanındaki gelişmelere paralel olarak her geçen gün sirkadiyen ritmi düzenleyen genlerin sayısı da artmaktadır. Nitekim birçok araştırmacı, sirkadiyen ritim uyku bozukluklarında farklı gen ve polimorfizmleri çalışmışlar ve anlamlı sonuçlar yayınlamışlardır (32-25,134). Biz laboratuvar şartlarımızın imkanına göre bu genlerden yalnızca ikisini değerlendirebildik. Bu nedenle sirkadiyen ritimle ilişkilendirilen diğer genleri de kapsayacak şekilde daha geniş katılımlı ve uyku bozukluklarının daha objektif olarak sınıflandırıldığı FMS'li gruplarda yapılacak çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilebileceği kanaatindeyiz. Genlerle ilgili yapılan her çalışmada olduğu gibi bu sonuçlarımız Türk popülasyonu için geçerlidir. Bu sonuçlarla genel popülasyon hakkında yorum yapılamamaktadır. Belki başka popülasyonlardaki FMS hastalarındaki uyku bozuklukları ile bahsi geçen genlerdeki polimorfizmler arasında bir ilişki tespit dileyebilir.

FMS'li olgularımızda kontrollere kıyasla daha sık izlediğimiz *mood* bozuklukları ile ilgili son yıllarda yapılan birçok çalışmada bu hastalıkların etiyopatogenezinde de sirkadiyen ritim genlerinin etkili olduğu gösterilmiştir.

Benedetti ve arkadaşları erken başlangıçlı BB'da *PER3* genindeki VNTR polimorfizminin etkisini araştırdıkları çalışmalarında; 99 hastanın sonuçlarını değerlendirmişler ve elde ettikleri verilere göre; homozigot *PER3*⁵ varyantını taşıyanlarda hastalığın daha erken yaşlarda başladığını, bu hastalarda prognozun da daha kötü olduğunu; homozigot *PER3*⁴ varyantını taşıyanlarda hastalık başlangıcının daha geç yaşlarda olduğunu, heterozigotlarda ise hastalığın orta yaşlarda geliştiğini yayınlamışlardır. Aynı çalışmada alel sıklığının sağlıklı insanlardan farklı olmadığı bulunmuştur (22). Lee ve arkadaşları ise Koreli BB'li hastalarda *CLOCK* 3111T/C polimorfizmini incelemişler; BB'da bu polimorfizmin sık bulunduğunu ve kötü prognozla beraber olduğunu bildirmişlerdir (98). Zhang ve arkadaşları yeni yayınladıkları çalışmalarında Çinli şizofren hastalarda sağlıklı insanlara göre *CLOCK* gen T3111C polimorfizminin yüksekliğinin anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (136). Kishi ve arkadaşları ise 733 şizofren, 149 BB, 324 major depresyon tanısı alan ve 795 kontrolden oluşan Japon popülasyonunda yaptıkları çalışmada hiçbir grupta *CLOCK* geni SNP6 (rs3749474) polimorfizmi arasında ilişki bulamadıklarını yayınlamışlardır (137). Casiraghi ve arkadaşları da BB'de *PER3* VNTR polimorfizmi ve *CLOCK* T3111C polimorfizmi arasında bir ilişki tespit etmemiştir (138). Bailer ve arkadaşları Avusturyalılarda, Shi ve arkadaşları kuzey Amerika popülasyonunda, Johansen ve arkadaşları kuzey Avrupa popülasyonunda, Paik ve arkadaşları Korelilerde yaptıkları incelemelerinde *CLOCK* T3111C polimorfizmi ile *mood* bozuklukları arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir (99,139-141). Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, FMS'li hastalardaki psikiyatrik bozukluklarla sirkadiyen ritim genleri arasındaki ilişkinin incelendiği ilk çalışmadır. Bizim çalışmamızda da sirkadiyen ritim genleriyle psikiyatrik bozuklukları değerlendiren diğer birçok çalışmada olduğu gibi olgularımızdaki psikiyatrik hastalık tanısı, DSM-IV kriterlerine göre psikiyatrik değerlendirme sonucuna göre konuldu. Ayrıca olgularımızı BDÖ ile de değerlendirdik. FMS'li hastalarda; depresyon tanısı alan olgularla, almayan olgular arasında *PER3* ve *CLOCK* genotiplerinin dağılımları açısından anlamlı bir farklılık tespit etmedik. Yine BDÖ skorları ile *PER3* ve *CLOCK* genotiplerinin dağılım sıklığı açısından da anlamlı fark tespit etmedik. Ancak *CLOCK* TC genotipini taşıyanlarda BDÖ skorunun yüksek, *CLOCK* CC genotipini taşıyanlarda ise düşük olduğunu saptadık. Bu sonuçlarımız yukardaki bir

çok çalışmayla ve 2009 yılına kadar yayınlanmış olan *CLOCK* gen T3111C polimorfizminin *mood* bozukluklarıyla ilgisini araştıran çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizdeki *CLOCK* T3111C varyantı (rs 1801260) ile *mood* bozuklukları veya depresyon şiddetiyle arasında bir ilişki olmadığını (142) söyleyen yayınlara uyumlu gözükmektedir. Çalışmamızda FMS hastalarına konan psikiyatrik hastalık tanısının büyük bir kısmı depresyon tanısıydı. Depresyon birçok alt tipi ve klinik yansıması olan bir hastalıktır. İnsomnia ile başlayan major depresyon vakaları olduğu gibi affektif bozukluklar da depresyonun bir tipi olabilir. Dolayısıyla her bir alt tipin ayrı ayrı değerlendirildiği hasta gruplarında genotip incelemesi yapılması sonuçları etkileyebilir. FMS grubunda DSM-IV'e göre eşlik eden psikiyatrik hastalıkları belirtirken vaka sayıları az olduğu için bir grup hastayı 'diğerleri' olarak sınıflamıştık. 'Diğerleri' olarak sınıfladığımız grup farklı psikiyatrik tanıli hastalardan oluşuyordu. Psikiyatrik hastalıkların her biri ile sirkadiyen ritim genlerinin ayrı ayrı ilişkisi olabilir. Bu gruptaki hastaları tek tek tanılarına göre ayırdığımızda olgu sayısı az olacağı için *CLOCK* T3111C ve *PER3* 4/5 genotip ve alelleriyle ilişkisini genel bir grup olarak değerlendirdik. Yine anksiyete bozukluğu tanısı alan yalnızca iki hasta olduğu için de anksiyete bozukluğu ile incelediğimiz polimorfizmler arasındaki ilişkiyi değerlendiremedik. Ayrıca çalışma grubumuzda hiç BB hastası yoktu, oysa FMS'de sık görülen psikiyatrik bozukluklardan biri de BB'dir. Bizim elde ettiğimiz sonuç *mood* hastalıklarından daha çok depresyon tanısı için geçerlidir. Depresyon tanısı dışında diğer *mood* bozukluğuna sahip hasta sayılarının fazla olduğu çalışmalarda sonuçlar farklı çıkabilir diye düşünüyoruz. Daha önce de belirttiğimiz gibi, sirkadiyen ritmi, uyku-uyanıklık siklusunu düzenleyen bir çok gen olduğu gibi *mood* bozuklukları ile de ilgili olan birçok sirkadiyen genden ve birçok polimorfizmden söz edilmekte ve her geçen gün bu genlerin, sentezlediği proteinlerin ve iletişimi sağlayan moleküllerin sayısı artmaktadır. Nitekim Jhonsann ve arkadaşları da duysal affektif bozukluk tanısı alanlarda NPAS2 471 Leu/Ser polimorfizminin kontrole göre anlamlı olduğunu tespit etmişlerdir (140). Sjöholm ve arkadaşları da 446 alkol bağımlısı, 76 depresyon+alkol bağımlısı ve 517 kontrol üzerinde *CLOCK* genindeki 4 farklı polimorfizmi (rs3805151, rs2412648, rs11240, rs2412640) değerlendirdikleri çalışmalarında, polimorfizmlerin kontrollere göre depresyon+alkol bağımlısı olan

grupta anlamlı olduğunu sadece alkol bağımlısı olanlarda ise anlamlı olmadığını bulmuşlardır (143). Biz sadece 2 gene ait polimorfizmleri değerlendirdik farklı gen ve polimorfizlerde sonuçlar farklı olabilir. Dolayısıyla sonucumuz sadece FMS'li olgularda izlenen depresyonun *PER3* 4/5 ve *CLOCK* T3111C polimorfizleriyle net bir ilişkisininin olmadığını düşündürmüştür. Daha önce de belirttiğimiz gibi bu sonuçlar Türk popülasyonundaki verilerdir. Farklı etnik kökenli FMS hastalarında belki de anlamlı sonuçlar alınabilir.

Son yıllarda sirkadiyen ritim genlerinin incelendiği çalışmalarda bu genlerin kişilerin diüurnal tercihlerinde de etkili olduğu iddia edilmektedir. Kişilerin diüurnal ritim tercihlerinin onlardaki bazı hastlıklara göre farklılık gösterdiği söylenmektedir. Örneğin, Korszun, FMS'li hastaların diüurnal tercihlerine ışık tutabileceğini düşündüğümüz bir çalışmada, olgularını aktigrafı ile değerlendirmiş ve çalışma sonucunda depresyonu olmayan FMS'li hastalar ile kontroller arasında gündüz aktivitelerinde farklılık olmazken aynı hasta grubunda gece aktivitelerinde artma, olduğunu tespit etmiş, FMS'si olmayıp depresyonu olan hastalarda ise hem gündüz hem de gece aktivitelerde azalma olduğunu gözlemlemiştir (133). Eşlik eden depresyon tanısı olmamasına rağmen FMS'li hastalarda gece aktivitelerinin daha fazla olmasını bu hasta grubundaki diüurnal tercihlerin farklı olma ihtimaline bağlamıştır. Kişilerin diüurnal tercihleriyle sirkadiyen ritim genleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çoğunlukla HÖ sabahçıl akşamcıl değerlendirme formunun kullanıldığını görmekteyiz. HÖ anket formu kullanılarak yapılan çalışmalar ışığında sabahçıl ve akşamcıl tiplerin tanımlanmasıyla; kişilerin 24 saatlik zaman dilimi içinde fiziksel ve psikolojik performanslarının günün hangi zaman diliminde daha iyi olduğu ve uyku-uyanıklık zamanları gibi değişik konulardaki tercihlerini belirlemenin olası olduğu gösterilmiştir (22). Bu çalışmaların çoğunluğunda bazı hastalıklarda HÖ'e göre bazı kişilik tiplerinin daha baskın olduğu, bu kişilik tiplerinde de genetik varyasyonların belirleyici olabileceğine dair sonuçlar bildirilirken (8,17,145-148), bir kısmında bu görüşü destekleyici sonuçlar elde edilememiştir (135,138-150). Ellis ve arkadaşları, sirkadiyen ritimle *PER3* geni VNTR polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında yaş ortalaması 40, 127'si kadın olan 240 hastaya HÖ anketi uygulayarak hastaların sabahçıl-akşamcıl gruplarını belirlemişler ve hastalardan alınan kan örneklerinden DNA

analizi yaparak *PER3* genotiplerini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda *PER3* (5/5) genotipi taşıyanlarda HÖ skorunun yüksek (sabahçıl), *PER3* (4/5) genotipinde ise düşük ve orta (akşamcıl, akşamcıla yakın) olduğunu bulmuşlardır (17). Benzer şekilde Casiraghi ve arkadaşları da Arjantinli BB tanısı alan 37 hasta ve sağlıklı 39 gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmalarında; *PER3* (4/4) genotipi taşıyanların daha çok akşamcıl, 5 aleli taşıyanların ise sabahçıl olduğunu tespit etmişlerdir (138). Kişilik tiplerinde genetik yatkınlığı değerlendiren bir başka çalışmada da BB'li hastalarda *CLOCK* 3111T/C polimorfizmi araştırılmış ve C alelinin akşamcıl tiplerde daha fazla olduğu saptanmıştır (144). Aynı çalışmada G-protein β 3 subünit geni (*GNB3*) 825C/T SNP'sinin de kişilerin diüurnal tercihlerini etkilediği bulunmuştur. Katzenberg ve arkadaşlarının 1998'de kuzey Amerika popülasyonunda, Mishima ve arkadaşlarının 2005'de Japon popülasyonunda yaptığı çalışmalar da C alellinin daha çok akşamcılarda görüldüğünü desteklemektedir (145,146). Yine Friedman ve arkadaşları insomnia yakınması olan geriatric hastalarda yaptıkları çalışmalarında *CLOCK* geni CC genotipiyle akşamcılar arasında ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir (147). Benedetti ve arkadaşları ise bipolar bozukluğu olup depresif durumdaki hastalarda *CLOCK* T3111C homozigot T varyantı olanlarda akşam aktivitelerinin daha fazla, uykuya dalmanın daha geç ve gece uyku süresinin de daha az olduğunu göstermişler, ancak bu genotipin depresyonun şiddeti üzerinde etkili olmadığını bulmuşlardır (148). Birçok çalışmada *PER* genlerinin kişisel uyku düzeninde, uyuma isteğinde ve uykusuzluğa bağlı gelişen kognitif fonksiyonlardaki bozukluklarda rol aldığı gösterilmekle beraber sirkadiyen ritim üzerinde ve HÖ kişilik tipleri üzerinde etkili olmadığını söyleyen yayınlar da vardır. Nitekim Viola ve arkadaşları 24 saatlik EEG ile değerlendirdikleri hastalarda *PER3* geninin kişisel uyku özelliklerinde etkili, ancak sirkadiyen ritim ve HÖ sabahçıl akşamcıl tipler üzerinde etkili olmadığını ileri sürmüşlerdir (135). Donna ve arkadaşları da 105 kontrol; 26 körleştirilmiş (sirkadiyen ritmin kişisel diüurnal ritmi etkileyebileceği bilgisine sahip olmayan) ve 16 GUFTUB'lu hastanın HÖ kişilik tipleriyle, *CLOCK* 3111T/C polimorfizmi arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir (150). Pendrazzoli ve arkadaşlarının Brezilya popülasyonunda yaptıkları çalışmalar da bu sonuçları destekler niteliktedir (149). Biz de FMS ve kontrol grubuna HÖ anketi uygulayarak sabahçıl-akşamcıl kişilik tiplerini, bunların FMS'deki dağılımını ve bu kişilik özelliklerinin *PER3* ve

CLOCK genotipleri ve aleller arasındaki ilişkisini değerlendirdik. FMS ve kontrol grubu arasında HÖ kişilik tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu saptadık. FMS grubunda kontrollere göre sabahçıl tiplerin daha az, akşamcıl tiplerin ise istatistiki anlamlılık düzeyine ulaşmasa da yüksek olduğunu gözlemledik. Bununla birlikte kişilik tipleri arasındaki genotip ya da alel dağılımı açısından anlamlı bir fark saptamadık. Literatür bilgisi eşliğinde bu sonucumuz FMS’li olgularda akşamcıl, akşamcıla yakın kişilik tipinin daha baskın olduğunu düşündürmektedir. Kişilik tipleri arasında genetik bir farklılık saptamamış olmamızı ise kişilik tiplerinde genetik zeminin belirleyici olmadığı yönünde yorumlamadık. Çünkü her ne kadar akşamcıl tiplerin oranını FMS’li olgularımızda yüksek tespit etmiş olsak da toplam akşamcıl kişilik tipindeki FMS’li hasta sayısının *PER3* ve *CLOCK* genleri ile kişilik tipi arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak gösterebilecek yeterlilikte olmadığını düşündük. Korszun, eşlik eden depresyon tanısı olmamasına rağmen FMS’li hastalarda gece aktivitelerinin daha fazla olduğunu gösterdiği çalışmasında FMS’li hastaların akşamcıl tipe uymasını onlardaki uykusuzluk, geç uykuya dalma, uykunun sık sık bölünmesi gibi semptomlarla da ilgili olabileceğini söylemiştir (133). Bizim çalışmamızda da; FMS’li olgularımızda akşamcıl ve akşamcıla yakın kişilik tiplerinin kontrollerden fazla olması dinlendirmeyen uyku, uykunun sık aralıklarla bölünmesi gibi semptomların ve PUKİ skorunun kontrollerden yüksek olması hastalarımızın uyku düzenlerinin dolayısıyla da diüurnal tercihlerinin normal bireylerden farklı olduğunu düşündürmüştür. Diüurnal kişilik yapıları, uyku-uyanıklık siklusu, kişisel uyku farklılıkları, duygudurum değişiklikleri gibi sirkadiyen ritimden etkilendiği varsayılan bazı özellikler ve bunların klinik yansımaları hasta grubunda farklı olsa da aynı farkı sirkadiyen ritimde rolü olduğu ileri sürülen *PER3* ve *CLOCK* genlerinin hasta ve kontrol grubu arasındaki dağılımında saptayamadık. Bu sonucumuz incelediğimiz genotiplerin sirkadiyen ritimle birebir ilgili genler olmadığı yönünde yorumlanabilir. Fakat biz çalışmamızda sirkadiyen ritmi klinik yansımaları dışında ek başka parametrelerle (uyku EEG, aktigrafi, kortizol, melatonin seviyeleri gibi) değerlendirmedığımız için sirkadiyen ritme yönelik kullandığımız yöntemlerin böyle bir sonuca varmak için yeterli olmadığı düşüncesindeyiz. Bu, çalışmamız açısından bir kısıtlama gibi görünmekle birlikte bu çalışmanın birincil hedefi FMS’de sirkadiyen ritmin bozuk olduğunu

linik parametreler üzerinden göstermek değil, sirkadiyen ritmi etkilediği bilinen gen polimorfizimlerini inceleyerek FMS’de genetik temelden yola çıkarak sirkadiyen ritim ile ilgili yorum yapmaktı. Dolayısıyla FMS hastalarında uyku EEG’si, aktigrafi, kortizol, melatonin seviyeleri gibi yöntemlerle, sirkadiyen ritim, kişilik tipleri ve genetik özelliklerin değerlendirildiği daha geniş serilerde daha anlamlı sonuçların çıkabileceği kanaatindeyiz.

FMS’de sirkadiyen ritim bozukluklarının klinik yansımaları bildirilmiş olsa da (133), sirkadiyen ritim genlerinden *PER3* ve *CLOCK* disfonksiyonunun veya anormal gen diziliminin FMS’nin etiyopatogenezinde rol oynadığına dair henüz hiçbir kanıt yoktur. Bu sonuçlar *PER3* ve *CLOCK* geninin FMS üzerinde büyük bir etkisinin olmadığını düşündürmekle beraber patofizyolojisine ufak bir katkısını tamamen gözardı edemeyiz. Çünkü çalışmamızın örneklem büyüklüğü küçüktür, etki boyutunda farklılıkları araştırarak istatistiksel güce sahip değildir. FMS’deki sirkadiyen ritim, uyku ve *mood* değişikliklerinin objektif parametrelerle, daha ayrıntılı değerlendirildiği, konu ile ilgili benzer çalışmaların sadece *PER3* ve *CLOCK* geni ile değil sirkadiyen ritimle ilişkilendirilen diğer genleri de kapsayacak şekilde ve farklı popülasyonlarda da tekrar edilmesi, FMS’nin genetik etiyolojisini anlamamızı daha da kolaylaştıracağı, FMS’deki sirkadiyen ritim disfonksiyonunun altında yatan biyolojik mekanizmalarının anlaşılması için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna vardık.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak FMS'li hastalarda sirkadiyen ritmi düzenleyen *PER3* genindeki VNTR, *CLOCK* genindeki T3111C polimorfizmlerinin etiyopatogenezde rol oynamadığı, saptanmıştır. Ancak FMS etiyopatogenezinde sirkadiyen ritimde etkili genlerdeki polimorfik değişikliklerin olası rolünü ve eşlik eden durumlarla ilişkisini aydınlatmak için daha geniş serilerde, sirkadiyen genlerle ilişkili daha çok değişkenin araştırıldığı ve farklı popülasyonlarda yapılan ileri klinik çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1-Russell J, Karen G. Raphael. Fibromyalgia syndrome: presentation, diagnosis, differential diagnosis and vulnerability. *CNS Spectr.* 2008; 13 (5): 6-11.
- 2-Laurence A. Bradley, Graciela S. Alarcon: *Miscellaneous Rheumatic Diseases-Fibromyalgia.* William J. Kopman, Larry W. Moreland: *Arthritis and Allied Conditions,* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005; 2:1869-1910.
- 3-White KP, Speechley M, Harth M. The prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol* 1999; 26 (7): 1570-1576.
- 4-Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia, genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 (5): 218.
- 5-Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics* 2007; 8 (1): 67-74.
- 6-Buskila D. Genetics of chronic pain states. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2007; 21 (3): 535-547.
- 7-Berger E. Fibromiyalji sendromunda fizyopatolojik mekanizmalar. *Türk. Fiz. Tıp Rehab. Derg* 2007; 53 Özel Sayı 2; 36-40.
- 8-Takimoto M, Hamada A, Tomoda A, Ohdo S, Ohmura T, Sakato H, Kawatani J, Jodoi T, Nakagawa H, Terazono H, Koyanagi S, Higuchi S, Kimura M, Tukikawa H, Irie S, Saito H, Miike T. Daily expression of CLOCK genes in whole blood cells in healthy subjects and a patient with circadian rhythm sleep disorder. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289 (5): 1273-1279.
- 9-Öztürk L, Vardar S.A, Bulut E, Kurt C, Yaprak M. Tam ve kısmi uyku yoksunluğunda vücut sıcaklığı ve uykululuk düzeyi arasındaki ilişki. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg* 2006; 23 (2): 88-94.

10-Eldebiran A., Toros H. Şen O. Biyolojik ritim, III. Atmosfer Bilimleri Sempozyumu 2003; ISBN.975-561-236.

11-Denizli A, Akgöl S. Biyolojik Saatin Tik-Takları. Popüler Bilim 2000; 34-37.

12-Mignot E, Takahashi J.S. A circadian sleep disorder reveals a complex CLOCK. Cell 2007; 128 (1): 22-3.

13-Langmesser S, Tallone T, Bordon A, Rusconi S, Albrecht U. Interaction of circadian CLOCK proteins PER2 and CRY with BMAL1 and CLOCK. BMC Molecular Biology 2008;22(9): 41.

14-Bunney J.N, Potkin S.G. Circadian abnormalities, molecular CLOCK genes and chronobiological treatments in depression. British Medical Bulletin 2008; 86 (1): 23–32.

15- Okawa M, Uchiyama M. Circadian rhythm sleep disorders: Characteristics and entrainment pathology in delayed sleep phase and non-24 sleep–wake syndrome. Sleep Medicine 2007; 11 (6): 485-496.

16-Schantz M.V. Phenotypic Effects Of Genetic Variability in Human CLOCK Genes On Circadian And Sleep Parameters. Journal Of Genetics 2008; 87 (5.):513-519.

17-Wulff K, Porcheret K, Cussans E, Foster R.G. Sleep and circadian rhythm disturbances. Multiple genes and multiple phenotypes. Current Opinion in Genetics Development 2009; 19 (3): 237-246.

18-Voinescu B. I. CLOCK genes, chronotypes and diseases. HVM Bioflux, 2009;1 (1): 19-35. Online version available at: /www.hvm.bioflux.com.ro/docs/2009.1.19-35.pdf

- 19-Ellis J., Malcolmvon S., Kayh. S. Jones, Simon N. A. Association between specific diurnal preference questionnaire items and PER3 VNTR genotype. *Chronobiology International* 2009; 26 (3): 464–473.
- 20-Ciarleglio C.M, Kelli R, Stein V. Servick, Akiko H. Genetic differences in human circadian CLOCK genes among worldwide populations. *J Biol Rhythms*. 2008; 23 (4): 330–340.
- 21-Clung C.A. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther* 2007; 114 (2): 222–232.
- 22-Benedetti F, Dallaspezia S, Colombo C, Pirovano A, Marino E, Smeraldi E. A length polymorphism in the circadian CLOCK gene PER3 influences age at onset of bipolar disorder. *Neuroscience Letters* 2008; 445 (2): 184–187.
- 23-Ebisawa T. Circadian Rhythms in the CNS and peripheral CLOCK disorders: human sleep disorders and CLOCK genes. *J Pharmacol Sci* 2007; 103 (2): 150–154.
- 24-Iwasea T, Kajimurac N, Uchiyamad M, Ebisawaa T, Yoshimurae K, Kameif Y, Shibuid K, King K, Kudof Y, Katohc M, Watanabec T, Nakajimac T, Ozekih Y, Sugishitaa M, Horic T, Ikedab M, Toyoshimaa R, Inouei Y, Yamadah N, Mishimaj K, Nomurab M, Ozakik N, Okawah M, Takahashicf K, Yamauchi T. Mutation screening of the human CLOCK gene in circadian rhythm sleep disorders. *International Clinical Psychopharmacology* 2006; 21: 11-15.
- 25-Iwase T, Kajimura N, Uchiyama M, Ebisawa T, Yoshi- Mura K, Kamei Y. Mutation screening of the human CLOCK gene in circadian sleep disorders familial advanced sleep-phase syndrome: a short-period circadian rhythm variant in humans. *Annals Of Medicine* 2002; 109 (2): 121-128.
- 26-Pündük Z., Gür H., Ercan İ. Sabahçıl-Akşamcıl Anketi Türkçe Uyarlamasında Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005; 16 (1): 40-45.

27-Pereira DS, Tufik S, Louzada FM, Benedito-Silva AA, Lopez AR, Lemos NA, Korczak AL, Almeida V, Pedrazzoli M. Association of the length polymorphism in the human PER3 gene with the delayed sleep-phase syndrome: does latitude have an influence upon it? *Sleep* 2005; 28 (1): 29-32.

28-Dagan Y, Einstein M. Circadian rhythm sleep disorders: towards a more precise definition and diagnosis. *Chronobiology International* 1999; 6 (1): 213–222.

29-Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990; 33 (2): 160-172.

30-Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2005; 34 (2): 140-144.

31-Robert M. Bennett. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am* 2009; 35 (2): 215–232.

32-Mansi A. Shah, Feinberg S, Eswar Krishnan. Sleep-disordered breathing among women with fibromyalgia syndrome: *J Clin Rheumatol* 2006; 12 (6): 277–281.

33-Bigatti S.M, Hernandez A.M, Cronan T.A, Kevin I. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 59 (7): 961-967.

34-Bradley LA. Pathophysiologic mechanisms of fibromyalgia and its related disorders *J Clin Psychiatry* 2008;69 (2): 6-13.

35-Bennett R.M. Manifestations and Diagnosis of Fibromyalgia *Rheum Dis Clin* 2009; 35 (2): 215–232.

36-Moldofsky H. Rheumatic manifestations of sleep disorders *Current Opinion in Rheumatology* 2010; 22 (1): 59–63.

37-Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia . *Arthritis Rheum* 2001;44 (1): 222-30

38-Thieme K, Dennis C. Turk, Flor H. Pcomorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: Relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosomatic Medicine* 2004; 66: 837–844.

39-Epstein S.A, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, Kuck J, Leslie V, Masur D, Wagner M, Waid R, Zisook S. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia a multicenter investigation. *Psychosomatics* 1999; 40: 57–63.

40-Sherman JJ, Turk DC, Okifuji A. Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain* 2000; 16 (2): 127-134.

41-Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Arthritis Rheum* 2002; 32 (1): 38-50.

42-Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *ACTA biomed* 2007; 78: 88-95

43-Arnold L. M. Management of fibromyalgia and comorbid psychiatric disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (2) : 14-19.

44-Gupta A, Silman J, Ray D, Morriss R, Dickens C, Mac Farlane G. J, Chiu Y. H, Nicholl B, McBeth. J. The role of psychosocial factors in predicting the onset of chronic widespread pain: results from a prospective population-based study. *Rheumatology* 2007; 46 (4): 666–671.

45-Abeles A.M, Pillinger M.H, Solitar B.M, Abeles M. Narrative review: The pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 726-734

46-Durutürk N, Daşkapan A, Tüzün E.H, Aytar A, Fibromiyalji ve miyofasyal ağrı sendromlarında kişilik özellikleri. *Fizyoterapi Rehabilitasyon.* 2008; 19 (3): 129-135.

47-Gormsen L , Rosenberg R , W. Bach F , Jensen T.S. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *European Journal of Pain* 2010;14 (2): 127.

48-Hudson JI, Hudson MS, Pliner LF, Goldenberg DL, Pope HG, Fibromyalgia and major affective disorder: a controlled phenomenology and family history study. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 441-446.

49-Schweinhart P, Sauro S.M, Bushnell C. Fibromyalgia: A disorder of the brain? *Neuroscientist* 2008; 14 (5); 415.

50-Altındağ Ö. Fibromiyaljide nöroendokrin işlev bozuklukları. *Turk J Rheumatol* 2009; 24: 98-102.

51-Clauw D.J, Crofford K.J. Chronic widespread pain and fibromyalgia: what we know, and what we need to know. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2003; . 17(4): 685–701.

52-Bagge E, Bengtsson BA Carlsson L, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia. A preliminary report on 10 patients and controls. *J Rheumatol*1998; 25 (1): 145-148.

53-West D.V, Maes W. Neuroendocrine and immune aspects of fibromyalgia. *Bio Drugs* 2001;15 (8): 521-531

54-Legangneux E., Mora J., Spreux-Varoquaux O., Thorin I., Herrou M., Alvado G., Gomeni C. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites, plasma-rich platelet serotonin and imipramine reuptake in the primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatology* 2001; 40 (3): 290-296.

55-Bennett R.M, Clark S.R, Campbell S.M, Burckhardt C.S. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome a possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis and Rheumatism* 1992; 35 (10): 1113-1116.

56-Geenen R, Jacobs J.W.G. Fibromyalgia: Diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2001; 14 (5): 533-539.

57- Editöryiel. The muscle in fibromyalgia *Rheumatology* (2002) 41 (7): 721-724.

58-Bengtssone A. The muscle in fibromyalgia *Rheumatology* 2002; 41 (7): 721-724.

59-Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia: light microscopical and histochemical findings. *Scand J Rheumatol* 1986; 15 (1): 1-6.

60-Lund E, Kendall SA, Janeot- Sjöberg B, Bengtsson A. Muscle metabolism in fibromiyalgia studied by-P-31 magnetic resonance spectroscopy during aerobic and anarebic exercise. *Scand J Rheumatol*.2003; 32 (3): 138-45.

61-Solano C, Martinez A, Beceril L, Vargas A, Figueroa J, Navarro C, Remus C.R, Lavin M.M. Autonomic dysfunction in fibromyalgia assessed by the composite autonomic symptoms scale (COMPASS). *J Clin Rheumatol* 2009 ; 15 (4): 172-176.

62-Ulaş UH, Ünlü E, Hamamcioğlu K, Odabaşı Z, Çakıcı A, Vural O. Dysautonomia in fibromyalgia syndrome: sympathetic skin responses and RR Interval analysis. *Rheumatol Int* 2006; 26(5): 383-387.

- 63-Lavin MM. Stress, the stress response system and fibromiyalgiya. *Arth* 2000; 29 (4): 197–199.
- 64-Greenfield S, Fitzcharles MA, Esdaile JM. Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1992; 35 (6): 678-81.
- 65-Sukenik S, Abu-Shakra M, Flusser D. Physical trauma and fibromyalgia is there a true association? *Harefuah*. 2008 ; 147 (8-9): 712-749.
- 66-Buskila D, Neumann L. Musculoskeletal injury as a trigger for fibromyalgia / posttraumatic fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2 (2): 104-108.
- 67-Tishler M, Levy O. Fibromyalgia be associated with whiplash injury? A 3-year follow-up study. *Rheumatol Int* 2010. DOI: 10.1007/s00296-010-1412-1417
- 68-Buskila D, Puttini P.S. Fibromyalgia and autoimmune diseases: the pain behind autoimmunity. *The Mosaic of Autoimmunity IMAJ* 2008; 10 (1): 77–78.
- 69-Aydınlı I, Keskinbora K. Genetik, ağrı ve analjezi. *Klinik Gelişim* 2007; 2 (3): 21-27.
- 70-Fillingim R.B. Genetic contributions to pain: a review of findings in humans *Oral Dis*. 2008 ; 14 (8): 673–682.
- 71-Arnold L.M, Hudson J.I, Hess E.V, Ware A.E, Fritz D.A, Auchenbach M.B, Starck L.O, Keck. P.E. Family study of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50(3): 944–952.
- 72-Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70 (1): 61-63.

73-Raphael K.G, Janal, Nayak S, Schwartz J. E, Gallagher R.M. Familial aggregation of depression in fibromiyalgiya: a community-based test of alternate hypotheses. *Pain* 2004; 110 (1-2): 449-460.

74-Limer K. L, Nicholl B. I, Thomson W, McBeth J.Exploring the genetic susceptibility of chronic widespread pain: the tender points in genetic association studies. *Rheumatology* 2008; 47 (5): 572–577.

75-Yunus MB, İnanıcı F: Fibromiyalgiya syndrome: clinical features, diagnosis and biopathophysiologic mechanisms. Rachlin ES, Rachlin IS (Ed), *Myofascial Pain and Fibromiyalgiya*. Mosby, Newyork, 2002; 3-31.

76-Carville S.F, Arendt-Nielsen S, Bliddal H et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromiyalgiya syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (4): 536-541.

77-Ertuğrul A, Rezaki M, Uykunun nörobiyolojisi ve bellek üzerine etkileri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15 (4): 300-308.

78-Külcü D.G, Gülfigen G. Fibromiyalji sendromlu bir grup hastada fizik tedavi programının uykusuzluk şiddeti üzerine etkisi. *Türk Fiz Tıp Rehab. Derg.* 2009; 55: 64-67

79-Karakuş İ, Topaloğlu İ, Günaydın R, Gürkan A, Memiş A, Özer B. Fibromiyalji Sendromlu hastalarımızdaki semptomların dağılımı ve uyku EEG'si bulguları. *Türk Fiz Tıp Rehab. Derg* 1998; 1 (4): 36-40.

80-Doghramj K. The epidemiology and diagnosis of insomnia. *The American Journal of Managed Care* 2006; 12 (8):214-220.

81-Aydın H. Özgen F. Psikiyatrik Bozukluklarda Uyku .7.Ulusal Biyolojik Psikiyatri Kongresi, 02-06 Haziran 2009, Edirne

82-Borbely AA, Tobler I, Loepfe M . All-night spectral analysis of the sleep EEG in untreated depressives and normal controls. *Psychiatry Res* 1984; 12 (1): 27-33.

83-Peterfi Z, McGinty D, Sarai E, Szymusiak R. Growth hormone-releasing hormone activates sleep regulatory neurons of the rat preoptic hypothalamus *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298 (1): 147-156.

84-Hemmeter U, Rothe B, Guldner J, Holsboer F, Steiger A Effects of thyrotropin-releasing hormone on the sleep EEG and nocturnal hormone secretion in male volunteers. *Neuropsychobiology*. 1998; 38 (1): 25-31.

85-Ramsawh H J, Stein M. B, Belik S, Jacobi F, Sareen J. Relationship of anxiety disorders, sleep quality, and functional impairment in a community sample *J Psychiatr Res*. 2009; 43 (10): 926-933.

86-Yerer M.B, Aydoğan S. Sirkadiyen ritme bağı olarak melatonin seviyesindeki değişikliklerin eritrositlerde lipid peroksidasyonu üzerine etkisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal Of Health Sciences)* 2006; 15 (3): 153-160.

87-Özgen F. Uyku ve uyku bozuklukları. *Psikiyatri Dünyası* 2001; 5 (2): 41-48.

88-Hızlı F.G, Ağargün M.Y. Gecikmiş uyku fazı tipi uyku bozukluğu ve kronoterapi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2009; 20 (2): 183-187.

89-Okawa M, Uchiyama M. Circadian rhythm sleep disorders: Characteristics and entrainment pathology in delayed sleep phase and non-24 sleep–wake syndrome *Sleep Medicine* 2007; 11 (6): 485-496.

90-Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Kamei Y, Katoh M, Watanabe T, Sekimoto M, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Ozeki Y, Sugishita M, Toyoshima R, Inoue Y, Yamada N, Nagase T, Ozaki N, Ohara O, Ishida N, Okawa

M, Takahashi K, Yamauchi T.. Association Of Structural Polymorphisms in The Human Period 3 Gene With Delayed Sleep Phase Syndrome. 2001;2 (4): 342-346.

91-Hamet P, Tremblay J. Genetics of the sleep-wake cycle and its disorders Metabolism Clinical and Experimental 2006: 55 (2); 7-12.

92-Çalıyurt O. Duygudurum bozuklukları ve biyolojik ritm duygudurum dizisi. 2001; 1 (5): 209-214.

93-Ünal S., Küey L, Güleç C, Bekaroğlu M, Evlice Y.E, Kırılı S. Depresif bozukluklarda risk etkenleri. Klinik Psikiyatri 2002; 5 (1): 8-15.

94-Ünal S, Özcan ME. Depresyonda hazırlayıcı, ortaya çıkarıcı ve koruyucu etkenler. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2000; 1 (1): 41- 48.

95-Savrun M. Depresyonun tanımı ve epidemiyolojisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu 1999: 11-17.

96-Ünal S, Küey L, Güleç C, Bekaroğlu M. Depresif bozukluklarda risk etmenleri. Klinik Psikiyatri 2002; 5 1: 8-15.

97-Yüksel N. Hızlı sikluslu bipolar bozukluklar. Klinik Psikiyatri 1999; 2 (3): 167-171.

98-Lee K.Y, Song J.Y, Kim SH, Kim SC, Joo EJ, Ahn YM, Kim YS. Association between CLOCK 3111T/C and preferred circadian phase in Korean patients with bipolar disorder/Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2010; 34 (7): 1196-1201.

99-Bailer U., Wiesegger G., Leisch F., Fuchs K., Leitner I., Letmaier M., Konstantinidis A., Stastny J., Sieghart W., Hornik K., Mitterauer B., Kasper S.,

Aschauer H. N. No association of CLOCK gene T3111C polymorphism and affective disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15 (1): 51-55.

100-Mansour H. A., Wood J., Chowdari K. V., Dayal M., Thase M. E., Kupfer D. J., Monk T. H., Devlin B., Nimgaonkar V. L. Circadian phase variation in bipolar disorder. *Chronobiology International* 2005; 22 (3):571-584.

101-Erdem İ, Tüfekçioğlu E. Kortizol sirkadiyen ritmini etkileyen bazı fiziksel ve fizyolojik parametrelerin karşılaştırılması. *Balıkesir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2008;11 (20): 1-10.

102-Şener G. Karanlığın hormonu: Melatonin. *Marmara Eczacılık Dergisi* 2010; 14 (3): 112-120.

103-Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, Lázaro MA, Rosemffet MG, Brusco LI, Scheines EJ, Cardinalli DP. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2000; 19 (1): 9–13.

104-Klerman E. B, Goldenberg D.L, Brown E. N, Maliszewski A.M, Adler G.K. Circadian rhythms of women with fibromyalgia. *J Clin. Endocrinol Metab* 2001; 86 (3): 1034-1039.

105-Ergin S, Yavuzer G: The validity and reliability of the Turkish version of the fibromyalgia Impact Questionare. *Rheumatol Int* 2000; 20 (1): 9-12.

106-Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1989; 7: 3-13.

107-Ağargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg* 1996; 7 (2): 107-15.

108-Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193-213.

109-Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Hoch CC, Yeager AI, Kupfer DJ. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep* 1991; 14 (4): 331-8.

110-Akkuş S., Koşar A. Fibromiyalji tanısı konan 220 vakanın klinik özellikleri. *Türk. Fiz. Tıp Rehab. Derg* 1998; 1(1);41-46

111-Bağış S. Fibromiyaljide klinik bulgular ve tanı. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2008; 54 Özel Sayı 1; 12-14.

112-Sivas F.A, Mermerci B, Akbulut L, Çınar N, Yurdakul F.G, Özorun K. Fibromiyalji hastalarında depresyon, uyku bozukluğu ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2009; 55: 8-12.

113-Bilgici A, Akdeniz O, Güz H, Ulusoy H. Fibromiyalji Sendromunda depresyon ve sosyal uyumun rolü. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005; 51(özel ek B): 98-102.

114-Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (11): 2482-8.

115-Güven AZ, Kul Panza E, Gündüz OH. Depression and psychosocial factors in Turkish women with fibromyalgia syndrome. *Eur Med. Phys* 2005; 41 (4):309-13.

116-Çeliker R, Borman P, Öktem F, Gökçe-Kutsal Y, Başgöze O. Psychological disturbance in fibromyalgia: relation to pain severity. *Clin Rheumatol* 1997; 16 (2): 179-84

- 117-Burkham J, Harris E.D. Fibromyalgia: A chronic pain syndrome. Kelley's Textbook of Rheumatology. Harris E.D, Budd R.C, Firestein G.S(ed). 2006, Elsevier Saunders: 522-536
- 118-Breslau N, Patricia A.T. Sleep disturbance and psychiatric disorders: A longitudinal epidemiological study of young Adults. Journal of the Society of Biological Psychiatry 1996; 39 (6): 411-418.
- 119-Farmer A, Harris T, Redman K, Sadler S, Mahmood A, McGuffin P. Cardiff depression study. A sib-pair study of life events and familiarity in major depression. Br J Psychiatry 2000; 176: 150-5.
- 120-Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. Am J Psychiatry 2000; 157 (10): 1552-62.
- 121-Hamet P, Tremblay J. Genetics of the sleep-wake cycle and its disorders. Metabolism Clinical and Experimental 2006; 5 (2): 7-12.
- 122-Kimura M, Winkelmann J. Genetics of sleep and sleep disorders Cell. Mol. Life Sci 2007; 64 (12): 1216-1226.
- 123-C.E.M. Van Beijsterveldt, G.C.M. Van Baal. Twin and family studies of the human electroencephalogram: a review and a meta-analysis. Biological Psychology 2002; 61 (1-2): 111-138.
- 124-Savitz J, Lucki I, Drevets W.C. 5-HT_{1A} receptor function in major depressive disorder. Progress in Neurobiology 2009; 88 (1): 17-31.
- 125-Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşhirli B, Erdal N. Significance of catech-O-methyl transferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. Rheumatol 2003; 23 (3): 104-107.

126-Tander B, Güneş S, Boke Ö, Alaylı G, Kara N, Bağcı H, Cantürk F. Polymorphism of the serotonin-2A receptor and catech-o-methyl transferase genes: a study on fibromiyalgiya susceptibility . *Rheumatotoloji Int.* 2008; 28 (7): 685-691.

127-Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M. The T102C polymorphism of the 5HT2A receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999; 6 (5): 433-9.

128-Gürsoy S, Erdal E, Erken H, Madenci E, Alaşehirli B. Association of T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene with psychiatric status in fibromiyalgiya syndrome. *Rheumatol Int* 2001; 21 (2): 58-61.

129-Gürsoy S. Absence of association of serotonin transporter gene polymorphism with mentally healthy subset of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 2002; 21 (3): 194-7.

130-Potvin S, Larouche A, Normand E, Barcellos J, Gaumond I, Marchand S, Grignon S. No relationship between the insdel polymorphism of the serotonin transporter promoter and pain perception in fibromyalgia patients and healthy controls . *European Journal of Pain* 2010 ; 14 (7): 742-6.

131-Gürsoy S, Erdal E, Sezgin M, Barlas İ.Ö, Aydeniz A, Alaşehirli B, Şahin G. Which genotype of MAO gene that the patients have are likely to be most susceptible to the symptoms of fibromyalgia? *Rheumatol Int* 2008 (4); 28: 307–311.

132-Desan P.H., Oren D.A., Malison R, Price L.H, Rosenbaum J, Smoller J, Charney D.S, Gelernter J. Genetic Polymorphism at the CLOCK Gene Locus and Major Depression. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 2000; 96 (3): 418–421.

133-Korszun A. Sleep and circadian rhythm disorders in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2 (2): 124-30.

134-Vanselow K, Vanselow J.T, Westermarck P.O, Reischl S, Maier B, Korte T, Herrmann A, Herze H, Schlosser H, Kramer A. Differential effects of PER2 phosphorylation: molecular basis for the human familial advanced sleep phase syndrome (FASPS). *Genes& Development* 2006; 20 (19): 2660–2672.

135-Viola A. U., Archer S. N., James L. M., Groeger J. A., Lo J. C., Skene D. J., Von Schantz M., Dijk D. J., PER3 polymorphism predicts sleep structure and waking performance. *Curr Biol* 2007; 17 (7): 613-8.

136-Zhang J, Liao G, Liu C, Sun L, Liu Y, Wang Y, Jiang Z,Wang Z. The association of CLOCK gene T3111C polymorphism and hPER3 gene 54-nucleotide repeat polymorphism with Chinese Han people schizophrenics. *Mol Biol Rep* 2010; DOI 10.1007/s11033-010-0114-2.

137-Kishi T., Kitajima T., Ikeda M., Yamanouchi Y., Kinoshita Y., Kawashima K., Okochi T., Okumura T., Tsunoka T., Inada T., Ozaki N., Iwata N., Association study of CLOCK gene (CLOCK) and schizophrenia and mood disorders in the Japanese population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259 (5):293-7.

138-Casiraghi L.P., Martino D., Marengo E., Igoa A., Ais E, Strejilevich S., Golombek D.A. Human period-3 gene involvement in diurnal preference among Argentinean bipolar disorders patients *Sleep Sci.* 2010; 3 (1): 22-26.

139-Shi J., Wittke-Thompson J. K., Badner J. A., Hattori E., Potash J. B., Willour V. L., McMahon F. J., Gershon E. S., Liu C. CLOCK genes may influence bipolar disorder susceptibility and dysfunctional circadian rhythm. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008; 147B (7): 1047-1055.

140-Johansson C., Willeit M., Smedh C., Ekholm J., Paunio T., Kieseppa T., Lichtermann D., Praschak-Rieder N., Neumeister A., Nilsson L. G., Kasper S., Peltonen L., Adolfsson R., Schalling M., Partonen T., Circadian CLOCK-related

polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28 (4): 734-9.

141-Paik J. W., Lee H. J., Kang S. G., Lim S. W., Lee M. S., Kim L. CLOCK gene 3111C/T polymorphism is not associated with seasonal variations in mood and behavior in Korean college students. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61 (1): 124-6.

142-Calati R, Gaspar-Barba E, Yukler A, Serretti A. T3111C CLOCK single nucleotide polymorphism and mood disorders: a meta-analysis. *Chronobiology International*, 2010; 27 (4); 706-721.

143-Sjöholm L.K, KovanenL, Saarikoski S.T, Schalling M, Lavebratt C, Partonen T. CLOCK is suggested to associate with comorbid alcohol use and depressive disorders, *Journal of Circadian Rhythms* 2010; 21 (8):1.

144-Lee H. J., Paik J. W., Kang S. G., Lim S. W., Kim . Allelic variants interaction of CLOCK gene and G-protein beta3 subunit gene with diurnal preference. *Chronobiol Int* 2007; 24 (4): 589-597.

145-Katzenberg D, Young T, Finn L., Lin L., King, D. P., Takahashi J. S., Mignot E.A. CLOCK polymorphism associated with human diurnal preference. *Sleep* 1998; 21 (6): 569–576.

146-Mishima K, TozawaT, Satoh K, Saitoh H, Mishima Y. The 3111T/C Polymorphism of hCLOCK Is Associated with Evening Preference and Delayed Sleep Timing in a Japanese Population Sample. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2005;133B (1): 101–104.

147-Friedman L., Zeitzer J. M., Kushida C., Zhdanova I., Noda A., Lee T., Schneider B., Guilleminault C., Sheikh J., Yesavage J. A. Scheduled bright light for treatment of insomnia in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57 (3): 441-452.

148-Benedetti F, Dallaspezia S, Fulgosi M.C, Lorenzi C, Serretti A, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E. Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2007;144B (5): 631–635.

149-Pedrazzoli M., Louzada F. M., Pereira D. S., Benedito-Silva A. A., Lopez A. R., Martynhak B. J., Korczak A. L., Koike Bdel V., Barbosa A. A., D'Almeida V., Tufik S. CLOCK polymorphisms and circadian rhythms phenotypes in a sample of the Brazilian population. *Chronobiol Int* 2007; 24 (1) 1-8

150-Donna L, Robilliard, Simon N. Archer, Arendt J, Steven W, Lockley L, Hack M, English J, Leger D, Smits M.G, Williams A, Debra J, Schantz, M.V. The 3111 CLOCK gene polymorphism is not associated with sleep and circadian rhythmicity in phenotypically characterized human subjects *J Sleep Res* 2002; 11 (4): 305–312.

EKLER

EK 1.: FİBROMİYALJİ ETKİ SORGULAMASI (FES)

1.

Bunları yapabiliyor musunuz?	Her zaman	Çoğu zaman	Nadiren	Hiçbir zaman
Alışveriş yapmak				
Çamaşır yıkamak(çam. Makinesi ile)				
Yemek pişirmek				
Elde bulaşık yıkamak				
Halı süpürmek				
Yatakları yapmak				
Birkaç sokak yürümek				
Arkadaş/akraba ziyaretleri				
Bahçe işleri				
Araba kullanmak				

2. Geçen hafta içinde kaç gün kendinizi iyi hissettiniz?

1 2 3 4 5 6 7

3. Geçen hafta içinde hastalığınız nedeni ile kaç gün işe gitmediniz?

1 2 3 4 5

4. işe gittiğinizde ağrınız ya da hastalığınızla ilgili diğer sorunlarınız işinizi yapmanızı ne kadar etkiliyor?

Hiç etkilemiyor -0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 - Çok etkiliyor

5. Ne derecede ağrınız var?

Ağrı yok-0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 – Dayanılmaz ağrı var

6. Ne derece yorgunluk hissediyorsunuz?

Yorgunluğum yok-0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 – Çok yorgunum

7. Sabahları nasıl uyanıyorsunuz?

İyi dinlenmiş olarak-0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 – Çok yorgun olarak

8. Ne derece sabah tutukluğunuz var?

Tutukluğum yok-0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 - Çok tutukluğum var

9. Kendinizi ne derece gergin, sinirli veya endişeli hissediyorsunuz?

Gergin hissetmiyorum-0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 - Çok gerginim

10. Kendinizi ne derece üzüntülü veya sıkın hissediyorsunuz?

Üzüntülü hissetmiyorum-0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 - Çok üzüntülüüm

EK 2:İNSAN SİRKADİYEN RİTMİNDE SABAHÇIL AKŞAMCIL TİPLERİ BELİRLEMEDE KENDİ KENDİNİ DEĞERLENDİRME FORMU

İNSAN SİRKADİYEN RİTMİNDE SABAHÇIL- AKŞAMCIL TİPLERİ BELİRLEMEDE KENDİ KENDİNİ DEĞERLENDİRME FORMU (Horne and Ostberg 1976)

Uyulması gereken kurallar:

1. Her soruyu cevaplamaadan önce dikkatli okuyunuz.
2. Bütün soruları cevaplayınız.
3. Soruları numara sırasına göre cevaplayınız.
4. Her soru diğerlerinden bağımsız olarak cevaplandırılmalıdır.
Geri dönüp cevaplarınızı kontrol etmeyiniz.
5. Bütün soruların bir cevap seçeneği vardır. Her soru için düşündüğünüz sadece bir kutucuğu işaretleyiniz. Bazı soruların cevap seçenekleri yerine bir cetveli vardır. Lütfen sizin için uygun aralığı işaretleyiniz.
6. Her sorunun altında bırakılan boşluğa yorumlarınızı yazabilirsiniz.

Sorulardaki her seçenek puanlandırılmıştır.

1. Kendinizi "en iyi" hissettiğiniz ritmi göz önüne alarak, gününüzü planlamak için tamamen özgür olsaydınız sabah saat kaçta kalkardınız ?

5	6	7	8	9	10	11	12
Sabah							
	5	4	3	2	1		

2. Kendinizi "en iyi" hissettiğiniz ritmi göz önüne alarak, gecenizi planlamada tamamen özgür olsaydınız, saat kaçta yatmaya giderdiniz ?

8	9	10	11	12	1	2	3
Akşam				Gece yarısı			
	5	4		3	2		1

- | | | | | |
|----|--|---|----------------------------------|------------------|
| 3. | Sabah belli bir saatte kalkmak zorunda olsanız uyanmak için çalar saat sizin için ne kadar gereklidir ? | Kesinlikle gerekli değil
Az derecede gerekli olabilir
Oldukça gereklidir
son derece gereklidir |
.....
.....
..... | 4
3
2
1 |
| 4. | Normal koşullar altında sabahları uyanmak sizin için ne kadar kolaydır ? | Kesinlikle kolay değildir
Çok kolay değildir
Oldukça kolaydır
Son derece kolaydır |
.....
.....
..... | 1
2
3
4 |
| 5. | Sabah kalktığınızda ilk birkaç saat içinde kendinizi ne kadar uyanık hissedersiniz ? | Tamamen uyanık hissetmem
Çok az uyanık hissederim
Oldukça uyanık hissederim
Çok uyanık hissederim |
.....
.....
..... | 1
2
3
4 |
| 6. | Sabah kalktıktan sonra ilk bir saat içinde iştahınız nasıldır ? | Çok kötüdür
Oldukça kötüdür
Oldukça iyidir
Çok iyidir |
.....
.....
..... | 1
2
3
4 |
| 7. | Sabah kalktığınızda ilk birkaç saat içinde kendinizi ne kadar yorgun hissedersini ? | Çok yorgun
Oldukça yorgun
Oldukça iyi
Çok iyi |
.....
.....
..... | 1
2
3
4 |
| 8. | Bir gün sonrası için yapılacak bir şeyiniz yoksa, her zamanki ile karşılaştırıldığında saat kaçta yatmaya giderdiniz ? | Nadiren veya kesinlikle geç değildir
Bir saatten az gecikmeyle
1-2 saat gecikmeyle
2 saatten daha fazla gecikmeyle |
.....
.....
..... | 4
3
2
1 |

9. Fiziksel bir egzersiz yapmaya karar verdiniz. İyi düzeyde olabilir 4
 Bir arkadaşınız kendisi için en iyi zamanın İdare eder düzeyde olabilir 3
 sabah 7.00-8.00 arası olduğunu ve haftada Yapmak zor olabilir 2
 2 defa 1 saat uygulamanızı öneriyor. Çok zorlanırım 1
 Hiçbir şey düşünmeksizin sadece kendinizi en iyi hissettiğiniz ritmi göz önüne alarak bu zaman diliminde nasıl bir performans göstereceğinizi düşünürsünüz ?

10. Akşamları uykuya ihtiyacınız olacak kadar kendinizi yorgun hissettiğiniz saat kaçtır ?

- | | | | | | | | |
|-------|---|----|----|-------------|---|---|---|
| 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 1 | 2 | 3 |
| Akşam | | | | Gece yarısı | | | |
| | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | | |
11. Aşırı beyin yorgunluğuna neden olan ve Sabah saat 8.00-10.00 arası 6
 2 saat süreceğini bildiğiniz bir test için Sabah saat 11.00-öğlen 1.00 arası 4
 performansınızın en-üst düzeyde olmasını Akşam saat 3.00-5.00 arası 2
 diliyorsunuz. Gününüzü planlamada Akşam saat 7.00-9.00 arası 0
 serbestsiniz ve "en iyi" hissettiğiniz ritmi göz önüne alarak, yandaki test zamanından hangisini seçerdiniz?
12. Gece saat 11.00'da yatağa gitseydiniz, Kesinlikle yorgun olmazdım 0
 hangi yorgunluk düzeyinde olurdunuz ? Biraz yorgun olurdum 2
 Oldukça yorgun olurdum 3
 Çok yorgun olurdum 5
13. Bazı nedenlerden dolayı alışmış olduğunuz Her zaman uyandığım saatte uyanırım ve tekrar uyumam 4
 saatten birkaç saat daha geç yatağa gittiniz, fakat sabah belirli bir saatte kalkma zorunluluğunuz yok. Aşağıdaki olaylardan Her zaman uyandığım saatte uyanırım ve sonra biraz şekerleme yaparım 3
 hangisi sizin için uygundur ? Her zaman uyandığım saatte uyanırım ve tekrar uykuya devam ederim 2
 Her zaman uyandığım saatte uyanmam ve uykuya devam ederim 1

14. Bir gecenin sabahında saat 4.00-6.00 arasında nöbete kalmak zorunda kaldınız. O gün içinde yapacak bir şeyiniz yok, aşağıdakilerden hangisi sizin için en uygundur ?
- Nöbet bitene kadar hiç uyumam 1
- Nöbet öncesi biraz kestirim sonra uyurum 2
- Nöbet öncesi uyurdum ve sonra hafif kestirirdim 3
- Nöbet öncesi tamamen uyurdum 4
15. İki saat ağır fiziksel çalışma yapmak zorundasınız. Gününüzü planlamada tamamen özgürsünüz. Sadece "en iyi" hissettiğiniz zamanı göz önüne alarak, aşağıdaki zamanlardan hangisini seçerdiniz ?
- Sabah saat 8.00-10.00 arası 4
- Sabah saat 10.00- öğlen 1.00 arası 3
- Akşam saat 3.00-5.00 arası 2
- Akşam saat 7.00-9.00 arası 1
16. Ağır bir fiziksel aktivite yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınız kendisi için en iyi zamanın öğlen 10.00-11.00 saatleri arası olduğunu ve haftada 2 defa 1 saat uygulamanızı öneriyor. Hiç birşey düşünmeksizin kendinizi "en iyi" hissettiğiniz ritmi göz önüne alarak fiziksel aktiviteyi ne kadar iyi yapabileceğinizi düşünüyorsunuz ?
- İyi düzeyde olabilir 1
- İdare eder düzeyde olabilir 2
- Yapmak zor olabilir 3
- Çok zorlanırım 4
17. Çalışma saatlerinizi istediğiniz gibi seçebildiğinizi varsayarak (aralarla birlikte), işinizin ilginç olduğunu ve karşılığını da aldığınızı düşünün. Aralıksız olarak günün hangi 5 saatlik periyodunu seçerdiniz ?

12 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Gece yarısı Öğlen Gece yarısı

1 5 4 3 2 1

18. Kendinizi "en iyi" hissettiğiniz zaman dilimi günün hangi saatine denk gelmektedir ?

12 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Gece yarısı Öğlen Gece yarısı

1 5 4 3 2 1

19. Çeşitli şekillerde "sabahçıl" ve "akşamcı" insan tiplerinin olduğuna dair duyular aldınız. Bu tiplerden hangisinin size uygun olduğunu düşünürsünüz ?	Kesinlikle "sabahçıl tip"	6
	Daha çok sabahçıl tip	4
	Daha çok akşamcıl tip	2
	Kesinlikle "akşamcıl tip"	0

	<u>Toplam puan</u>
Kesinlikle Sabahçıl Tip	70-86
Sabahçıl Tipe Yakın	59-69
Ara Tip	42-58
Akşamcıl Tipe yakın	31-41
Kesinlikle Akşamcıl tip	16-30

EK-3 VİZÜEL ANALOG SKALA (VAS)

Ağrı Őiddetinizi aşağıdaki ölçek tizerinde iŐaretleyin.

Hiç ağrı olmaması

En dayanılmaz ağrı



EK 4:BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (BDÖ)

AÇIKLAMA:

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler ve önünde sayılar yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatle okuyunuz. **BUGÜN DAHİL, GECEN HAFTA İCİNDE** kendinizi nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan cümleyi seçin ve yanındaki **KUTUCUĞU** işaretleyiniz. Seçiminizi yapmadan önce gruptaki cümlelerin hepsini dikkatle okuyunuz ve yalnızca bir maddeyi işaretleyiniz. Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir. Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

Adı Soyadı :

Cinsiyeti :

A.

- 0-Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
- 1-Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
- 2-Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
- 3-O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

B.

- 0-Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.
- 1-Gelecek hakkında karamsarım.
- 2-Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
- 3-Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

C.

- 0-Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
- 1-Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
- 2-Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
- 3-Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.

D.

- 0-Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
- 1-Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
- 2-Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
- 3-Her şeyden sıkılıyorum.

E-

- 0-Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
- 1-Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
- 2-Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
- 3-Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

F.

- 0-Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.
- 1-Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
- 2-Cezalandırılmayı bekliyorum.
- 3-Cezalandırıldığımı hissediyorum.

G.

- 0-Kendimden memnunum.
- 1-Kendi kendimden pek memnun değilim.
- 2-Kendime çok kızıyorum.
- 3-Kendimden nefret ediyorum.

H.

- 0-Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
- 1-zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
- 2-Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
- 3-Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.

I.

0-Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.

1-Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.

2-Kendimi öldürmek isterdim.

3-Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.

J.

0-Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.

1-Zaman zaman içindem ağlamak geliyor.

2-Çoğu zaman ağlıyorum.

3-Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

K.

0-Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.

1-Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.

2-Şimdi hep sinirliyim.

3-Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

L.

0-Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.

1-Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.

2-Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.

3-Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.

M.

0-Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.

1-Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.

2-Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.

3-Artık hiç karar veremiyorum.

N.

0-Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.

1-Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.

2-Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.

3-Kendimi çok çirkin buluyorum.

O.

0-Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.

1-Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.

2-Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.

3-Hiçbir şey yapamıyorum.

P.

0-Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.

1-Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.

2-Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.

3-Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

R.

0-Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.

1-Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.

2-Yaptığım her şey beni yoruyor.

3-Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

S.

0-İştahım her zamanki gibi.

1-iştahım her zamanki kadar iyi değil.

2-İştahım çok azaldı.

3-Artık hiç iştahım yok.

T.

0-İki kilodan fazla kilo verdim.

1-Dört kilodan fazla kilo verdim.

2-Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.

Evet

Hayır

U.

0-Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.

1-Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.

2-Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.

3-Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.

V.

0-Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.

1-Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.

2-Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.

3-Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

Genel Toplam Puan:

EK 5: PITTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

İsim:

Tarih:

Yaş:

Açıklamalar:

Aşağıdaki sorunlar yalnızca geçen ayki alışkanlıklarımızla ilgilidir.

Cevaplarınız geçen ay içindeki gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtilmelidir. Lütfen tüm soruları cevaplayınız.

1. Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?

GENEL YATIŞ SAATİ:.....

2. Geçen ay , geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı?

DAKİKA:.....

3. Geçen ay , sabahları genellikle ne zaman kalktınız?

GENEL KALKIŞ SAATİ:.....

4. Geçen ay , geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir.)

BİR GECEDEKİ UYKU SÜRESİ:.....SAAT.

Aşağıdaki sorunların her biri için en uygun cevabı seçiniz. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

5. Geçen ay, aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

(a) 30 dakika içinde uykuya dalamadığınız oluyor mu?

- | | |
|----------------------------|------------------------------|
| 1. geçen ay boyunca hiç | 2.haftada birden az |
| 3.haftada bir veya iki kez | 4.haftada üç veya daha fazla |

(b) Gece yarısı veya sabah erkenden uyandığınız oluyor mu?

- | | |
|----------------------------|------------------------------|
| 1. geçen ay boyunca hiç | 2. haftada birden az |
| 3.haftada bir veya iki kez | 4.haftada üç veya daha fazla |

(c) Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldığınız oluyor mu?

- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| 1. geçen ay boyunca hiç | 2. haftada birden az |
| 3. haftada bir veya iki kez | 4.haftada üç veya daha fazla |

(d) Rahat bir şekilde nefes alıp veremediğiniz oluyor mu?

- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| 1. geçen ay boyunca hiç | 2. haftada birden az |
| 3. haftada bir veya iki kez | 4.haftada üç veya daha fazla |

(e) Öksürdüğünüz veya gürültülü bir şekilde horladığınız oluyor mu?

- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| 1. geçen ay boyunca hiç | 2. haftada birden az |
| 3. haftada bir veya iki kez | 4.haftada üç veya daha fazla |

(f) Aşırı derecede üşüdüğünüz oluyor mu?

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. geçen ay boyunca hiç | 2. haftada birden az |
| 3. haftada bir veya iki kez | 4. haftada üç veya daha fazla |

(g) Aşırı derecede sıcaklık hissettiğiniz oluyor mu?

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. geçen ay boyunca hiç | 2. haftada birden az |
| 3. haftada bir veya iki kez | 4. haftada üç veya daha fazla |

(h) Ağrı duyduğunuz oluyor mu?

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. geçen ay boyunca hiç | 2. haftada birden az |
| 3. haftada bir veya iki kez | 4. haftada üç veya daha fazla |

(i) Kötü rüyalar gördüğünüz oluyor mu?

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. geçen ay boyunca hiç | 2. haftada birden az |
| 3. haftada bir veya iki kez | 4. haftada üç veya daha fazla |

(j) Diğer neden(ler) lütfen belirtiniz.....

(k) Geçen ay bu neden(ler) den dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız?

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. geçen ay boyunca hiç | 2. haftada birden az |
| 3. haftada bir veya iki kez | 4. haftada üç veya daha fazla |

6. Geçen ay, uyku kalitenizi bütünüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?

- | | | | |
|------------|----------------|-----------------|-------------|
| 1. Çok iyi | 2. Oldukça iyi | 3. Oldukça kötü | 4. Çok kötü |
|------------|----------------|-----------------|-------------|

7. Geçen ay, uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. geçen ay boyunca hiç | 2. haftada birden az |
| 3. haftada bir veya iki kez | 4. haftada üç veya daha fazla |

8. Geçen ay, araba sürerken , yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar

sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. geçen ay boyunca hiç | 2. haftada birden az |
| 3. haftada bir veya iki kez | 4. haftada üç veya daha fazla |

9. Geçen ay, bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

1. Hiç problem oluşturmadı.
2. Yalnızca çok az bir problem oluşturdu.
3. Bir dereceye kadar problem oluşturdu.
4. Çok büyük bir problem oluşturdu.

10. Eşiniz veya oda arkadaşınız var mı?

1. Eşiniz veya oda arkadaşınız yok.
2. Diğer odada uyuyan veya oda arkadaşı var.
3. Aynı odada var fakat; aynı yatakta değil.
4. Eş aynı yatakta.

Eğer bir oda arkadaşınız veya eşiniz varsa ona geçen ay aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun...

(a) Gürültülü horlama oldu mu?

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. geçen ay boyunca hiç | 2. haftada birden az |
| 3. haftada bir veya iki kez | 4. haftada üç veya daha fazla |

(b) Uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar oldu mu?

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. geçen ay boyunca hiç | 2. haftada birden az |
| 3. haftada bir veya iki kez | 4. haftada üç veya daha fazla |

(c) Uyurken bacaklarımda seğirme veya sıçrama oldu mu?

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. geçen ay boyunca hiç | 2. haftada birden az |
| 3. haftada bir veya iki kez | 4. haftada üç veya daha fazla |

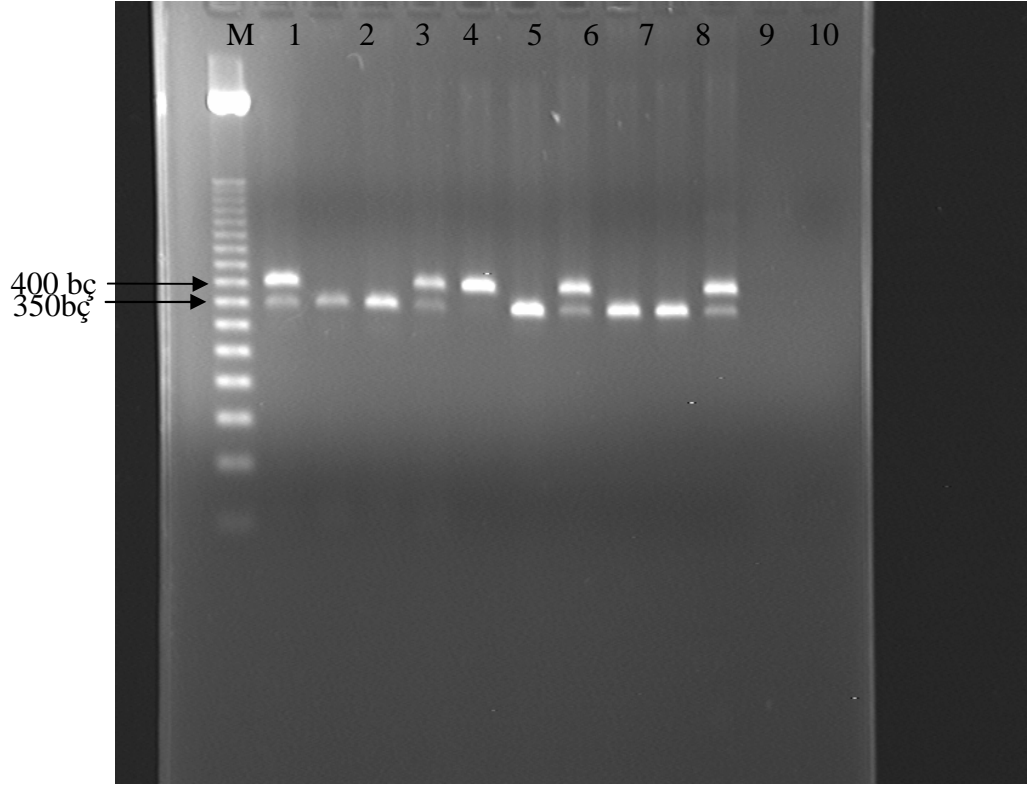
(d) Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık oldu mu?

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. geçen ay boyunca hiç | 2. haftada birden az |
| 3. haftada bir veya iki kez | 4. haftada üç veya daha fazla |

(e) Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız; lütfen belirtiniz...

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. geçen ay boyunca hiç | 2. haftada birden az |
| 3. haftada bir veya iki kez | 4. haftada üç veya daha fazla |

EK-6. PER3 ve CLOCK GENLERİNE AİT GENOTİP GÖRÜNTÜLERİ



RESİM 8.1: *PER3* geni PCR ürününü agaroz jel elektroforezi sonrası görüntüsü (401bç 5 tekrar, 347 bç 4 tekrar; M: 50 bç DNA markır; 1, 4, 7, 10 numaralı kuyular 4/5; 2, 3, 6, 8, 9 numaralı kuyular 4/4, 5 numaralı kuyu 5/5)



RESİM 8.2: *CLOCK* T3111C polimorfizmini belirlemek amacıyla yapılan PCR ve kesim sonucunun (*Bsp* 1286I restriksiyon enzimi) agaroz jel görüntüsü. T aleli 221 bç, C aleli 125 bç ve 96 bç. (M: 50 bç DNA markır: 1,3, 5, 8, 9 numaralı kuyular TC; 2, 6, 7, 10, 11, 12 numaralı kuyular TT; 4 numaralı kuyu CC)