

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

**PRİMER FİBROMİYALJİLİ HASTALARDA  
OKSİDATİF STRES VE ERİTROSİT DEFORMABİLİTE  
DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Refia SEZER**

**UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE  
2010**

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

**PRİMER FİBROMİYALJİLİ HASTALARDA  
OKSİDATİF STRES VE ERİTROSİT DEFORMABİLİTE  
DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Refia SEZER**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Gülümser AYDIN**

**KIRIKKALE  
2010**

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

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

Tez Savunma Tarihi: 26/02/2010

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

Doç. Dr. Gülümser AYDIN  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD  
Üye

Prof. Dr. Fatih Ekşioğlu  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ortopedi ve Travmatoloji AD  
Üye

## TEŞEKKÜR

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, klinik bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yetişmemde büyük emeği olan Anabilim Dalı Başkanımız, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sevim ORKUN'a

Asistanı olmayı gurur saydığım, eğitimimde büyük katkıları ve emeği olan, mesleki ve insani değerlerini her zaman örnek alacağım, akademik formatı ve yaklaşımıyla branşımı bana sevdiren, tezime birlikte başladığım ve önemli büyük bir bölümünü beraber tamamladığım değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Işık KELEŞ'e

Eğitimim süresince yeni şeyler öğrenmeye ve araştırmaya teşvik eden, edindiğim klinik tecrübelerde büyük emeği olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, akademik formatı yanı sıra ablalığından da büyük keyif aldığım ve tezimin son kısmını birlikte tamamladığım değerli hocam Doç. Dr. Gülümser AYDIN'a

Tezimin biyokimya çalışmaları aşamasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN ve biyokimya kliniği çalışanlarına

Tezimin fizyoloji çalışmaları aşamasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Faruk Metin ÇOMU'ya

Asistanlık eğitimim süresince bilimsel ve manevi desteği ile her zaman yanımda olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kıdemli asistanım sevgili dostum Uzm.Dr. Elem İNAL'a

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, iyi ve kötü günlerimi paylaştığım asistan arkadaşlarıma, fizyoterapist arkadaşlarıma, hemşiremize,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, ilgi, sevgi ve desteklerini esirgemeyen ve benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Refia SEZER

Kırıkkale, 2010

## ÖZET

**Sezer R. (Primer Fibromiyaljili Hastalarda Oksidatif Stres ve Eritrosit Deformabilite Değişikliklerinin Değerlendirilmesi), Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2010.**

Fibromiyalji sendromu (FMS) yaygın muskuloskeletal ağrı ve spesifik anatomik bölgelerde hassas noktaların varlığı ile karakterize; uyku bozukluğu, sabah tutukluğu, yorgunluk, parestezi ve subjektif şişlik gibi pek çok semptomun eşlik ettiği, eklem dışı, kronik romatizmal bir hastalıktır. Etiyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Geçerli genel kanı multifaktöryel olduğu yönündedir. Genetik faktörler, kas anormallikleri, otonomik ve santral sinir sistemi bozuklukları, psikolojik faktörler, nöroendokrin anormallikler ve uyku bozuklukları nedensel faktörler olarak araştırılmıştır. Son zamanlarda oksidatif stres (OS)'in de etiyopatogeneizde rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda primer fibromiyaljili hastalarda OS ve OS'yle ilişkili olabilecek eritrosit deformabilite değişikliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmaya yaş ortalaması  $34,69 \pm 8,14$  yıl olan 23 primer FMS'li kadın hasta (fibromiyalji grubu) ve yaş ortalaması  $34,95 \pm 7,76$  yıl olan 20 sağlıklı kadın (kontrol grubu) dahil edildi. Tüm olgulara klinik değerlendirme ölçekleri olarak Fibromiyalji Etki Sorgulaması (FES), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Vizüel Analog Skala (VAS) uygulandı ve fizik muayenede tespit edilen hassas nokta sayıları kaydedildi. Her iki grupta OS'yi değerlendirmek için plazma ve eritrositte oksidan durum parametreleri olarak malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NO), antioksidan durum parametreleri olarak ise süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) düzeylerine bakıldı. Eritrosit deformabilite değişikliklerini saptamak için de eritrosit deformabilite indeksi (EDİ) ölçümleri yapıldı. Elde edilen tüm parametreler fibromiyalji ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı ve verilerin istatistiksel ilişkisini incelemek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Fibromiyalji grubunda kontrol grubuna göre EDİ değeri anlamlı yüksek ( $p=0,034$ ), eritrosit SOD düzeyi anlamlı düşük ( $p=0,005$ ) ve eritrosit NO

seviyesi anlamlı yüksek ( $p=0,035$ ) saptandı. Diğer oksidan/antioksidan parametrelerde ise iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Fibromiyalji grubunda EDİ değerleri ile oksidan/antioksidan durum parametreleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmazken, SOD plazma ile VAS skoru değerleri arasında ve hassas nokta sayısı ile SOD ve CAT plazma değerleri arasında negatif bir korelasyon saptandı. Bu bulgular fibromiyaljili hastalarda OS varlığını ve OS ile eritrosit deformabilitesi değişikliklerinin bir sebep-sonuç ilişkisi içinde FMS etiopatogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha kesin bir sonuca varmak için geniş serilerde ve OS ile ilişkili daha çok değişkenin araştırıldığı ileri klinik çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Fibromiyalji, oksidatif stres, MDA, NO, SOD, eritrosit deformabilitesi

## ABSTRACT

**Sezer R. (Evaluation of oxidative stress and erythrocyte deformability alterations in patients with primary fibromyalgia), Kırıkkale University Medical Faculty Physical Medicine and Rehabilitation, Specialization Thesis , Kırıkkale, 2010.**

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a chronic, non-articular rheumatologic disease that is characterized by widespread musculoskeletal pain and tenderness of specific anatomic sites. Sleep disturbances, morning stiffness, fatigue, paresthesia and subjective swelling usually accompany the disease. The etiology of FMS is still unknown but it is believed to be multifactorial. Genetic factors, muscle abnormalities, autonomic and central nervous system pathologies, psychological factors, neuro-endocrine abnormalities and sleep disturbances were evaluated as casual factors in FMS. Recently, it is suspected that oxidative stress (OS) can also play a role in FMS etiopathogenesis. Therefore in this study we aimed to assess OS and erythrocyte deformability alterations that can be associated with OS in patients with primary fibromyalgia. The study groups consisted of 23 women with primary FMS (fibromyalgia group) and 20 healthy women (control group) as control. Mean age of the fibromyalgia group was  $34,69 \pm 8,14$  years and of control group  $34,95 \pm 7,76$  years. Fibromyalgia Impact Questionnaire, Beck Depression Scale and Visual Analog Scale were applied to all subjects and tender points that were confirmed with physical examination were noted. In both groups plasma and erythrocyte malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO) levels were evaluated as oxidant status parameters and plasma and erythrocyte superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) levels were evaluated as anti-oxidant status parameters to assess oxidative stress. Erythrocyte deformability index (EDI) was measured for determining erythrocyte deformability alterations. Mann-Whitney U test was used for statistical comparison of groups and Spearman correlation test was used to assess relationship between parameters. Fibromyalgia patients had higher erythrocyte NO levels ( $p=0,035$ ) and EDI ( $p=0,034$ ); lower erythrocyte SOD levels ( $p=0,005$ ) compared to controls. Other oxidant/anti-oxidant parameters had no significant difference between patients and controls ( $p>0,05$ ). In fibromyalgia group while there was no correlation between



EDI and oxidant/anti-oxidant status parameters, there was a negative correlation between plasma SOD and VAS score; and also plasma SOD, CAT and number of tender points. These findings suggest that OS may be seen in patients with fibromyalgia and OS and erythrocyte deformability alterations can play a role in FMS etiopathogenesis in a cause-consequence relation. Further clinical studies with larger series that assess more variable associated with OS are needed to have more accurate consequences.

**Keywords:** Fibromyalgia, oxidative stress, MDA, NO, SOD, erythrocyte deformability

## İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| ONAY SAYFASI .....   | iii  |
| TEŞEKKÜR.....  | iv   |
| ÖZET .....   | vi   |
| ABSTRACT.....  | viii |
| İÇİNDEKİLER .....  | x    |
| SİMGELER ve KISALTMALAR .....  | xii  |
| TABLolar ve GRAFİKLER .....  | xiv  |
| GİRİŞ .....  | 1    |
| GENEL BİLGİLER .....   | 5    |
| 2.1. Fibromiyalji Sendromu.....  | 5    |
| 2.1.1. Tanım .....   | 5    |
| 2.1.2. Epidemiyoloji.....  | 5    |
| 2.1.3. Etiyopatogenez.....   | 6    |
| 2.1.3.1. Genetik Faktörler.....  | 6    |
| 2.1.3.2. Periferik Mekanizmalar.....   | 7    |
| 2.1.3.3. Santral Mekanizmalar .....  | 8    |
| 2.1.3.3.1. Uyku Anormallikleri .....   | 9    |
| 2.1.3.3.2. Nöroendokrin Anormallikler.....                                     | 10   |
| 2.1.3.3.3. Nöropeptid Anormallikler.....                                       | 11   |
| 2.1.3.3.4. Santral Sensitizasyon .....   | 12   |
| 2.1.3.3.5. Fonksiyonel Beyin<br>Anormallikleri .....                           | 13   |
| 2.1.3.3.6. Otonomik Disfonksiyon.....  | 14   |
| 2.1.3.3.7. İmmünolojik Anormallikler .....                                     | 14   |
| 2.1.3.4. Posttravmatik Stres, Psikososyal Bozukluk<br>ve Fiziksel Travma ..... | 16   |
| 2.1.3.5. Etiyopatogenetik Modeller.....  | 18   |
| 2.1.4. Klinik .....  | 20   |
| 2.1.4.1. Semptomlar.....   | 20   |
| 2.1.4.2. Fizik Muayene Bulguları .....   | 21   |
| 2.1.4.3. Laboratuvar Bulguları .....   | 22   |
| 2.1.5. Tanı .....  | 23   |

|   |    |
|---|----|
| 2.1.6. Ayırıcı Tanı .....   | 23 |
| 2.1.7. Tedavi.....  | 24 |
| 2.2. Oksidatif Stres .....  | 26 |
| 2.2.1. Serbest Radikaller.....  | 26 |
| 2.2.2. Antioksidanlar.....  | 29 |
| 2.2.3 Oksidatif Stres .....   | 30 |
| 2.3. Eritrosit Deformabilitesi .....  | 31 |
| 2.3.1. Eritrosit Deformabilitesini Etkileyen Fizyolojik ve<br>Fizyopatolojik Faktörler..... | 33 |
| GEREÇ ve YÖNTEM.....  | 35 |
| BULGULAR.....   | 40 |
| TARTIŞMA .....  | 52 |
| SONUÇ ve ÖNERİLER.....  | 63 |
| KAYNAKLAR .....   | 64 |
| EKLER .....   | 81 |

## KISALTMALAR ve SİMGELER

|               |   |
|---------------|---|
| FMS           | Fibromiyalji Sendromu                     |
| ACR           | Amerika Romatizma Koleji                  |
| Kg            | Kilogram                                  |
| MHC           | Major Histokompatibilite Kompleksi        |
| COMT          | Katekol-O-Metil Transferaz                |
| 5-HTT         | 5- Hidroksi Triptamin                     |
| ATP           | Adenozintrifosfat                         |
| IL-1 $\beta$  | İnterlökin-1 beta                         |
| IL-6,         | İnterlökin-6                              |
| TNF- $\alpha$ | Tümör Nekrozis Faktör- alfa               |
| EMG           | Elektromiyografi                          |
| SSS           | Santral Sinir Sistemi                     |
| EEG           | Elektroensefalografi                      |
| HPA           | Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal              |
| CRH           | Kortikotropin Salgılayıcı Hormon          |
| ACTH          | Adrenokortikotropik Hormon                |
| BH            | Büyüme Hormonu                            |
| HPT           | Hipotalamik-Pitüiter-Tiroid               |
| TRH           | Tirotropin Salgılayıcı Hormon             |
| TSH           | Tiroid Stimüle Edici Hormon               |
| IGF-1         | İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1          |
| OSS           | Otonom Sinir Sistemi                      |
| 5-HİAA        | 5-Hidroksi İndol Asetik Asit              |
| BOS           | Beyin Omurilik Sıvısı                     |
| CGRP          | Kalsitonin Gen İlişkili Peptid            |
| NMDA          | N-Metil-D-Aspartat                        |
| SPECT         | Tek Foton Emisyonlu Komputerize Tomografi |
| NGF           | Sinir Büyüme Faktörü                      |
| NK            | Nörokinin                                 |
| SP            | Substans P                                |

|        |                                 |
|--------|---------------------------------|
| PG     | Prostoglandin                   |
| NOS    | Nitrik Oksit Sentaz             |
| NO     | Nitrik Oksit                    |
| VIP    | Vazoaktif İntestinal Polipeptid |
| ANA    | Antinükleer Antikor             |
| MAS    | Miyofasial Ağrı Sendromu        |
| KYS    | Kronik Yorgunluk Sendromu       |
| OS     | Oksidatif Stres                 |
| ROS    | Reaktif Oksijen Türleri         |
| DNA    | Deoksiribo Nükleik Asit         |
| PUFA   | Çoklu Doymamış Yağ Asidi        |
| MDA    | Malondialdehit                  |
| SOD    | Süperoksit Dismutaz             |
| CAT    | Katalaz                         |
| GSH-Px | Glutatyon Peroksidaz            |
| GST    | Glutatyon- S-transferaz         |
| GSH    | Glutatyon                       |
| t-SH   | total Sülfidril                 |
| EDİ    | Eritrosit Deformabilite İndeksi |
| VKI    | Vücut Kitle İndeksi             |
| FES    | Fibromiyalji Etki Sorgulaması   |
| BDÖ    | Beck Depresyon Ölçeği           |
| VAS    | Vizüel Analog Skala             |
| ESR    | Eritrosit Sedimentasyon Hızı    |
| CRP    | C-reaktif Protein               |
| EDTA   | Etilen Diamin Tetra Asetikasit  |
| ADA    | Adenozin Deaminaz               |
| XO     | Ksantin Oksidaz                 |
| TAS    | Total Antioksidan Statü         |
| OSİ    | Oksidatif Stres İndeksi         |
| TAC    | Total Antioksidan Kapasite      |

## TABLOLAR VE GRAFİKLER

|                    |   |    |
|--------------------|---|----|
| <b>Tablo 2.1.</b>  | FMS’de görülen semptomlar ve dağılım oranları.....  | 20 |
| <b>Tablo 2.2.</b>  | FMS’de görülen hassas noktalar.....   | 22 |
| <b>Tablo 2.3.</b>  | FMS’de kullanılan kontrol noktaları.....  | 22 |
| <b>Tablo 2.4.</b>  | FMS, MAS ve KYS arasındaki farklar.....   | 23 |
| <b>Tablo 2.5.</b>  | FMS ile karışabilen hastalıklar ve ayırıcı özellikleri.....   | 24 |
| <b>Tablo 2.6.</b>  | FMS ile birlikte görülebilen hastalıklar.....   | 24 |
| <b>Tablo 4.1.</b>  | Fibromiyalji ve kontrol grubunda demografik özellikler.....   | 40 |
| <b>Tablo 4.2.</b>  | Fibromiyalji ve kontrol grubunda meslek dağılımı.....   | 42 |
| <b>Tablo 4.3.</b>  | Fibromiyalji ve kontrol grubunda özgeçmiş özellikleri.....  | 42 |
| <b>Tablo 4.4.</b>  | Fibromiyalji ve kontrol grubunda semptomlar.....  | 43 |
| <b>Tablo 4.5.</b>  | Fibromiyalji ve kontrol grubunda eşlik eden durumlar.....   | 44 |
| <b>Tablo 4.6.</b>  | Fibromiyalji grubunda fizik muayene bulguları.....  | 45 |
| <b>Tablo 4.7.</b>  | Fibromiyalji ve kontrol grubunda FES, BDÖ, VAS skorları.....  | 46 |
| <b>Tablo 4.8.</b>  | Fibromiyalji ve kontrol grubunda plazma ve eritrosit oksidan durum değerleri.....                           | 48 |
| <b>Tablo 4.9.</b>  | Fibromiyalji grubunda EDİ değerleri ile oksidan durum parametreleri korelasyonu.....                        | 49 |
| <b>Tablo 4.10.</b> | Fibromiyalji grubunda hassas nokta sayısı ile oksidan durum parametreleri ve EDİ değerleri korelasyonu..... | 50 |
| <b>Tablo 4.11.</b> | Fibromiyalji grubunda oksidan durum parametreleri ile FES, BDÖ ve VAS skorları korelasyonu.....             | 51 |
| <b>Grafik 4.1.</b> | Fibromiyalji ve kontrol grubunda eğitim düzeyleri.....  | 41 |
| <b>Grafik 4.2.</b> | Fibromiyalji ve kontrol grubunda medeni durum özellikleri.....  | 41 |
| <b>Grafik 4.3.</b> | Fibromiyalji ve kontrol grubunda eritrosit SOD düzeyleri.....   | 46 |
| <b>Grafik 4.4.</b> | Fibromiyalji ve kontrol grubunda eritrosit NO düzeyleri.....  | 47 |
| <b>Grafik 4.5.</b> | Fibromiyalji ve kontrol grubunda EDİ değerleri.....   | 47 |

## GİRİŞ

Fibromiyalji sendromu (FMS), yaygın muskuloskeletal ağrı ve spesifik anatomik bölgelerde hassas noktaların varlığı ile karakterize, uyku bozukluğu, sabah tutukluğu, yorgunluk, parestezi ve subjektif şişlik gibi pek çok semptomun eşlik ettiği, eklem dışı, kronik romatizmal bir hastalıktır (1).

Amerika Romatizma Koleji (ACR) 1990 kriterlerine göre FMS tanısı konulması için en az 3 aydan beri devam eden yaygın vücut ağrısı ve 18 duyarlı noktanın en az 11'inde ağrı olması gerekir. FMS primer gelişebileceği gibi, özellikle romatizmal hastalıklar olmak üzere bazı sistemik hastalıklara sekonder olarak da görülebilir (2).

Genel popülasyondaki prevalansı %2-4 olup, daha çok 20-50 yaşları arasında izlenir. Kadınlarda izlenme sıklığı daha yüksektir (%75-95) (3,4). Kadın cinsiyet, orta yaş, düşük eğitim düzeyi, düşük gelir seviyesi, boşanmış olmak ve fonksiyonel yetmezlik fibromiyalji prevalansını arttıran faktörlerdir (5).

Semptomatolojisinde yorgunluk, tutukluk, uyku bozukluğu, ekstremitelerde distallerinde subjektif şişlik ve pareteziler yer alır. Baş ağrısı, anksiyete, depresyon, dismenore, ağız kuruluğu, irritabl barsak sendromu, kadın üretral sendromu, Raynaud fenomeni ve mitral valv prolapsusu gibi durumlar da bu tabloya eşlik edebilir (6).

FMS'de etiyopatogenez henüz tam olarak bilinmemektedir. Geçerli genel kanı multifaktöryel olduğu yönündedir. Birbirinden ayrı ama birbiriyle ilişkili faktör ve mekanizmalardan bahsedilmektedir. Bunlar; genetik faktörler, periferik mekanizmalar (kas ve kas işlevinde bozukluk), santral mekanizmalar (uyku anormallikleri, nöroendokrin anormallikler, nöropeptid anormallikler, santral sensitizasyon, fonksiyonel beyin anormallikleri otonomik disfonksiyon, immünolojik anormallikler), posttravmatik stres, psikososyal bozukluk ve fiziksel travmadır (1,7). Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda oksidatif stresin de etiyopatogenezde rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır (8-17).

OS organizmadaki oksidatif dengenin serbest radikaller lehine bozulmasıdır. Serbest radikaller atomik yörüngelerinde bir ya da daha fazla sayıda eşleşmemiş elektronu olan moleküllerdir (18). Bunlar; mitokondriyal elektron transport sistemi, fagositoz ve otooksidasyon tepkimeleri gibi normal fizyolojik süreçler sırasında endojen olarak oluşabileceği gibi ultraviyole ışınları, iyonize radyasyon, hava kirliliği, sigara dumanı, alkol, ilaç kullanımı (parasetamol, nitrofurantoin, antineoplastikler, aromatik hidrokarbonlar, anestezikler gibi), ksenobiyotikler ve solventler gibi çevresel faktörlerin etkisiyle ekzojen olarak da meydana gelebilirler (19).

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidroksil radikali ( $HO\cdot$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve nitrik oksit ( $NO\cdot$ ) gibi oksijenden oluşan moleküllerdir (20).

Serbest radikaller düşük konsantrasyonlarda canlılığın devamı için gereklidir. Proliferasyon, differansiasyon, apoptoz ve yaşlanma gibi çeşitli fizyolojik işlevlerin regülasyonunda yer alırlar. Ancak yüksek konsantrasyonlarda hücrelerin lipit, protein, DNA, karbohidrat gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarını bozarak hücre hasarına neden olurlar (21). Serbest radikal hasarının önemli süreçlerinden birisi lipit peroksidasyonu olarak kabul edilmektedir. Lipit peroksidasyonu, lipit peroksitlerinin malondialdehit (MDA) ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesiyle sona erer (22-24). Biyolojik materyalde MDA ölçümü lipit peroksidasyonunun göstergesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ancak sensitif değildir (25).

Serbest radikallerin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar 'antioksidan savunma sistemleri' olarak bilinir (21). Antioksidan moleküller endojen ve ekzojen kaynaklı yapılar olup, oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirirler. Endojen kaynaklı antioksidanlar; glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) gibi enzimatik olanlar ve protein yapılarıdaki sülfidril (SH) grupları, seruloplazmin ve ferritin gibi enzimatik olmayanlar olarak sınıflandırılır. Ekzojen kaynaklı



antioksidanlar ise  $\alpha$ -tokoferol, askorbik asit,  $\beta$ -karoten gibi vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olarak sınıflandırılır (26).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında düşme bu dengenin bozulmasına neden olur ve bu durum 'oksidatif stres' (OS) olarak adlandırılır.

OS'nin pek çok hastalığın patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir. Kardiyolojik hastalıklar (miyokard infarktüsü ve ateroskleroz gibi), nörolojik hastalıklar (Alzheimer gibi), romatolojik hastalıklar (romatoid artrit gibi), astım, diyabetes mellitus, osteoporoz, sepsis ve kanser dahil birçok hastalığın OS ile ilişkisi gösterilmiştir (21). Son yıllarda FMS ile ilgili yapılan az sayıdaki çalışmada da etiyopatogeneğinde OS'nin rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır (8-17).

OS sonucu görülen olaylardan biri lipit peroksidasyonudur. Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar, eritrositlerin fonksiyonlarına ait çeşitli parametreler ve membran bütünlüğünün lipit peroksidasyonundan olumsuz yönde etkilendiğini göstermiştir (27). Membranda lipit peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan hidrojen peroksit membran iskeletinde hasara neden olarak ve iskelet proteinleri arasında yeni çapraz bağlar oluşturarak eritrosit deformabilitesinde azalmaya yol açabilmektedir (28).

Deformabilite, genel olarak belli bir yapının herhangi bir kuvvetin etkisi altında şeklini değiştirebilme yeteneğini ifade eder (29). Eritrositler deformabilite özellikleri sayesinde kendilerinden küçük çaplardaki kapillerlerden rahatlıkla geçebilirler. Deforme olamayan bir eritrositin kapillerlerden geçmesi mümkün değildir. Ancak eritrositler yalnızca kapiller akım sırasında şekil değiştirmezler, akım kuvvetinin yüksek olduğu büyük damarlarda da çeşitli özel şekiller alırlar. Bu sayede laminar akım çizgilerine daha iyi uyum sağlayarak kanın akışkanlığının iyileşmesine katkıda bulunurlar. Dolayısıyla eritrosit deformabilitesi hem makro hem de mikrodolaşımın sürekliliği açısından önemli bir özelliktir (30).

Eritrositlerin fizyolojik koşullarda dolaşımda önemli bir akım direnci oluşturmadan akmaları, doku perfüzyonunun sağlıklı olarak sürdürülmesini sağlar. Eritrosit deformabilitesinde azalmaya neden olan her etkenin doku perfüzyonunu olumsuz yönde değiştirmesi beklenir (29).

Eritrositlerin deformabilitesini etkileyen üç ana parametre vardır; membran iskeletinin yapısı, hücre içi viskozite ve eritrosit geometrisi (yüzey/hacim oranı) (30).

Literatürde FMS'de OS'yi inceleyen az sayıda çalışma vardır (8-17). Ancak eritrosit deformabilitesi ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle biz bu çalışmamızda primer FMS'li kadınlarda eritrosit deformabilite değişiklikleri, MDA, NO, SOD ve CAT düzeylerini değerlendirerek FMS etiyopatogenezinde OS ve eritrosit deformabilite değişikliklerinin rolünün varlığını araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Fibromiyalji Sendromu

#### 2.1.1. Tanım

FMS yaygın muskuloskeletal ağrı ve spesifik anatomik bölgelerde hassas noktaların varlığı ile karakterize; uyku bozukluğu, sabah tutukluğu, yorgunluk, parestezi ve subjektif şişlik gibi pek çok semptomun eşlik ettiği, eklem dışı, kronik romatizmal bir hastalıktır.

FMS, uzun yıllar psikojenik romatizma, non-artiküler romatizma ve fibrozit gibi terimlerle tanımlanmıştır (1,3). ACR 1990 yılında yaygın ağrı ve hassas noktaların ayrıntılı tanımlandığı FMS sınıflama kriterlerini belirlemiştir. Bu kriterlere göre en az üç aydan beri devam eden, vücudun üst ve alt yarısında, aksiyal iskeleti de içeren ağrı olması ve 4 kilogram (kg) basınçla yapılan palpasyonda vücutta belirlenmiş 18 duyarlı noktadan en az 11'inde ağrı saptanması gereklidir.

FMS primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Primer FMS'de sadece yaygın kas iskelet sistemi ağrısı ve hassas noktalar mevcutken sekonder FMS'de tabloya romatizmal olan veya olmayan başka hastalıklar eşlik eder (2).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Genel popülasyondaki prevalansı %2-4 olup, bu oran kadınlarda %2,5-10,5, erkeklerde %0,2-4'tür. Hastalık daha çok 20-50 yaşları arasında ve %75-95 oranında kadınlarda görülür. Bununla birlikte çocukluk çağında ve yaşlılarda da görülebilmektedir (3,4). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 20-64 yaş arası kadınlarda prevalans oranı %3,6 olarak saptanmıştır (31). Kadın cinsiyet, orta yaş, düşük eğitim düzeyi, düşük gelir seviyesi, boşanmış olmak ve fonksiyonel yetmezlik fibromiyalji prevalansını arttıran faktörlerdir (5).

### 2.1.3. Etiyopatogenez

FMS'de etiyoopatogenez henüz tam olarak bilinmemektedir. Geçerli genel kanı multifaktöryel olduğu yönündedir. Birbirinden ayrı ama birbiriyle ilişkili faktör ve mekanizmalardan bahsedilmektedir (1).

#### 2.1.3.1. Genetik Faktörler

FMS'de ailesel sıklık olabileceği üzerinde durulmuştur. Bu konuda 90'lı yıllarda yapılan araştırmalarda annelerinde FMS olan çocukların %28'inde FMS tespit edilmiş, FMS'li hastaların kan bağı olan akrabalarında sendromun prevalansı %26 olarak bulunmuştur. Birinci çalışmanın yalnız 58 ailede yapılmış olması, ikinci çalışmada kontrollerde prevalansın %19 olması bu konuda daha geniş araştırmalara gereksinim olduğunu göstermektedir (32). Ayrıca bu çalışmalarda otozomal dominant geçiş ya da genetik faktörün cinsiyet ilişkili olabileceği de ileri sürülmüştür. Ancak bu hastalık ile herhangi bir major histokompatibilite kompleksi (MHC) antijeni arasında ilişki gösterilememiştir (32,33).

FMS'de otonom disfonksiyon varlığı ve serotonin metabolizmasının etkisi gibi veriler katekolaminerjik ve serotonerjik sistemlerde gen polimorfizmi araştırmalarına yol açmıştır. Katekolamin metabolizmasında katekol-o-metil transferaz (COMT) enzimi geninde tek nükleotid polimorfizmi ile Val-158-Met genotipi görülmüştür (34,35). Bu genotipin FMS'de sık olduğu ve katekolamin metabolizmasının bozulduğu bildirilmiştir. Bu durumda katekolaminler yeteri kadar katalize edilemeyerek endorfinlerin  $\mu$  reseptörleri ile ilişkisi bozulmakta ve Val-158-Met genotipi taşıyanlarda ağrı duyarlılığı artmaktadır (36). Serotonerjik sistem çalışmalarında 5-hidroksi triptamin (5-HTT) transport geni araştırmalarında s/s genotipi oranı FMS olanlarda daha yüksek bulunmuş ve bunun depresyon, psikolojik sıkıntı düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (37). Bunun yanında 5-HTT 2A reseptör geninde T 102C polimorfizminin FMS etiyojisinde rolü olmadığı, fakat nosisepsiyonda rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (38). Aynı şekilde bir kontrollü çalışmada 5-HTT transport geni polimorfizmi ile FMS arasında ilişki bulunamamıştır (39). Sonuçta FMS'de gen polimorfizminin serotonerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerde varlığı kabul edilmekle beraber, mevcut verilerin bu

sendromun etiyopatogenezini tek başına açıklayacak yeterlilikte olmadığı düşünülmektedir (32).

### 2.1.3.2. Periferik Mekanizmalar

Çok sayıda araştırmacı FMS'deki ağrının nedenini açıklayabilmek için bu hastaların kas dokularındaki olası anormallikleri araştırmışlar ve kasların ultrastrüktürel yapısı ve fonksiyonlarında bozulma olduğunu ileri sürmüşlerdir (7).

Bengtsson ve arkadaşları FMS'li hastaların trapezius kasındaki hassas bölgelerde adenozin trifosfat (ATP) ve fosfokreatin düzeyinde azalma ile birlikte kırmızı fibrillerde yırtılmalar olduğunu göstermişlerdir. Bu durumun devamlı mikrotravmaya bağlı bir sekeli yansıtıyor olabileceğini ve bu hastalarda görülen egzersiz sonrası ağrı ve diğer ağrılı durumlara katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir (40).

Uzun süreli kas gerginliği ve iskeminin FMS'deki ağrılı semptomları açıklayabileceğini ileri süren araştırmacılar da vardır. Bu araştırmacılar, FMS'li hastaların trapezius ve brakioradialis kaslarındaki hassas noktalarda düşük oksijenizasyon varlığını göstermişlerdir (41). Benzer şekilde Bennett ve arkadaşları egzersiz esnasında kontrol grubuna oranla FMS'li hastaların kaslarında düşük kan akımının olduğunu bildirmişlerdir (42).

Bu pozitif bulgulara rağmen FMS'li hastalarda kas gerilme düzeyleri ile ağrı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (43). Ayrıca FMS'li hastaların ve sağlıklı kontrollerin kas biyopsilerinin elektron mikroskopik değerlendirmelerinde belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (44).

Kas dokusunun immünohistokimyasal ve moleküler biyolojik yöntemlerle incelendiği çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Sprott ve arkadaşları FMS'li hastalar ile kontroller arasında P maddesi ve serotonin gibi ağrı iletimi ve modülasyonuna katılan nörokimyasallar açısından bir fark bulmamışlardır (45). Ancak, bu araştırmacılar, revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ve immünohistokimyasal teknikleri kullanarak FMS'li hastaların deri dokularını

incelemiş ve bu dokuların yaklaşık üçte birinde, proinflatuvar sitokinler için pozitif sinyaller gözlemişlerdir (46).

Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi ile yapılan ilk çalışmalarda FMS'li hastalarda azalmış iş kapasitesi görülmesine rağmen; kasın çalışma ve dinlenmesine biyokimyasal yanıtların normal olduğu bulunmuştur (47-50). Ancak daha sonra yapılan bir başka çalışmada FMS'li hastaların kuadriseps kaslarında istirahat ve egzersiz sırasında fosforilasyon potansiyeli ve total oksidatif kapasite kontrollerine göre düşük bulunmuştur (51). Ancak bu bulgular FMS'li hastalara spesifik değildir ve sedanter yaşayanlarda da tespit edilmiştir (52).

Jacobsen ve arkadaşları ise çalışmalarında FMS'de dinamik musküler 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 (53).

FMS'de yüzeysel elektromiyografi (EMG) çalışmalarında Svebak ve arkadaşları (54) bir farklılık saptamazken, Elert ve arkadaşları (55) kontraksiyonlar arasında kontrollerden daha yüksek seviyede elektromiyografik kas gerilimi saptamışlardır.

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda kas biyopsilerinde göze çarpan en önemli bulgu lokal hipoksidir. Kasta bir sorunun varlığı kesin olmakla birlikte bu durum günümüze kadar histolojik ve EMG çalışmaları ile tam olarak açıklanamamıştır. Kas dokusundaki anormalliklerin, ağrılı FMS semptomları üzerine etkisine dair çelişkili yayınlar olmakla birlikte bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (7).

### **2.1.3.3. Santral Mekanizmalar**

FMS'de görülen ağrı duyarlılığı ve inhibisyonu ile ilgili bulgular, bu hastalıktaki belirtilerin sadece kas dokusundaki anormalliklerle açıklanamayacağını düşündürmektedir. Bu nedenle son yıllarda çalışmalar daha çok santral sinir sistemi (SSS) anormallikleri üzerine yoğunlaşmıştır (1).

### 2.1.3.3.1. Uyku Anormallikleri

FMS'li hastaların elektroensefalografi (EEG)'lerinde uyku sırasında anormal paternlerin olduğu ilk defa Moldofsky ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Bu anormal patern alfa EEG non-REM anomalisi olarak isimlendirilir ve rölatif olarak hızlı alfa dalgalarının daha yavaş olan delta dalgaları üzerine süperpoze olması ile karakterizedir. Bu çalışmada non-REM de denilen normalde saniyede 1-2 delta dalgasının görüldüğü dördüncü periyodun, saniyede 10-12 alfa dalgası akımıyla bölündüğü gösterilmiştir (56).

Moldofsky ve arkadaşları daha sonra yaptıkları bir çalışmada uyku bozukluğu oluşturulan sağlıklı bireylerde de aynı EEG bulgusunu göstermişler ve bu kişilerde artmış kas hassasiyeti olduğunu ileri sürmüşlerdir (57). Ancak başka pek çok çalışmada, sağlıklı kişilerde yavaş dalga uyku deprivasyonunun kas hassasiyetini indüklediği ile ilgili tutarlı sonuçlar elde edilememiştir (58,59).

Bazı araştırmacılar da FMS hastalarında uyku anormalliklerinin çok sık olmasının, bellekte, sözel acıcılık ve diğer bilişsel işlevlerde bozukluk ile ilgili yakınmaları sık olarak dile getirmelerine neden olup olmadığını sorgulamıştır (60). Çalışmalardan biri, alfa EEG non-REM uyku anomalisinin, FMS hastalarında karmaşık bilişsel ödevlerde performans hızında yavaşlama ve yorgunlukla ilişkili olduğunu telkin etmektedir (61). Ancak, FMS'de uyku bozuklukları ile bilişsel disfonksiyon arasındaki ilişkinin netleşmesi için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır (1).

Ek olarak alfa EEG non-REM uyku anomalisinin FMS'ye spesifik olmadığını, diğer kronik ağrı sendromlarında ve depresyonda da görülebileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (62,63).

Sonuçta FMS patogeneğinde yavaş dalga uyku bozukluğunun gerçek rolü ne olursa olsun yapılan çalışmalarda bu bozukluğun FMS'de görülen çeşitli klinik bulgularla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Uyku bozukluğunun sadece tek bir endojen patolojiye mi bağlı olduğu yoksa anksiyete, depresyon veya FMS'nin gece ağrısına

sekonder olarak mı geliştiği, yani uyku bozukluğunun mu FMS'yi, yoksa FMS'nin mi uyku bozukluğunu oluşturduğu kesin olarak bilinmemektedir (7).

### 2.1.3.3.2. Nöroendokrin Anormallikler

Pek çok çalışma, hipotalamik pitüiter adrenal (HPA) aksı fonksiyon bozukluğunun FMS patogeneğinde rol oynadığını düşündürmektedir. McCain ve Tilbe, FMS hastalarında glukokortikoid sirkadiyan ritminin ortadan kalktığını ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeylerinde düşüklük olduğunu bildirmişlerdir (64). Düşük kortizol düzeyi özellikle stresle karşı karşıya kalındığı durumlarda, ağrı modülasyonuna katılan çeşitli biyolojik sistemlerin işlevini olumsuz yönde etkileyebilir (1). Crofford ve arkadaşları FMS'li hastalarda 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeylerini sağlıklı kontrollerden daha düşük, akşam plazma total ve serbest kortizol düzeylerini ise daha yüksek tespit etmişlerdir. Ayrıca, kortikotropin salgılayıcı hormon (CRH) stimülasyonuna kortizol cevabının FMS'li hastalarda kontrol grubuna oranla azaldığını göstermişler, bazal üriner ve akşam plazma serbest kortizol düzeylerindeki farklılığın bozulmuş HPA aks fonksiyonunu, CRH'ya düşük kortizol yanıtının ise adrenal cevap azlığını gösterdiğini belirtmişlerdir (65).

FMS hastalarında hipotalamik pitüiter tiroid (HPT) aksı ve büyüme hormonu (BH) aksı disregülasyonlarına işaret eden kanıtlar da vardır. Örneğin bu hastalarda, tirotropin salgılayıcı hormon (TRH)'a yanıt olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve tiroid hormonları sekresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir ve bu durum küntleşmiş hipofiz yanıtını düşündürmektedir (66). FMS hastalarında, BH'nin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in bazal düzeylerinin düşük olduğu da bildirilmiştir (67). BH en yüksek düzeylere REM uykusunun 4. evresinde ulaşır ve bu hormon kas homeostazisinin sürdürülmesi için gereklidir (1). Buna bağlı olarak, Bennett ve arkadaşları, FMS hastalarında görülen uyku bozukluklarının BH salınımını azalttığını ve sonrasında kas mikrotravmalarının iyileşmeyerek uzamış nosiseptif iletme neden olduğunu ileri sürmektedirler (67). Gerçekten de, FMS hastalarına BH veya plasebo enjeksiyonu yapıldığında, BH enjeksiyonu yapılanların, hassas nokta skorlarında ve işlevsel kapasitelerinde anlamlı düzeylerde daha yüksek iyileşme gösterdikleri bildirilmiştir (68).



Özetle, FMS hastalarında nöroendokrin aks disregülasyonu görülmektedir. Hormon düzeylerindeki (kortizol, TSH, IGF-1 vs) anormallikler, bu hastaların yaşadığı ağrı, güçsüzlük, yorgunluk gibi belirtilere katkıda bulunuyor olabilir.

### 2.1.3.3.3. Nöropeptid Anormallikler

Birçok çalışma FMS’de görülen nöropeptid düzeyleri ile ilgili değişikliklerin, bu hastalarda ağrı duyarlılığı ve inhibisyonunda anormalliklere neden olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmalar arasında serotonin ve substans P (SP) düzeylerinin belirlenmesi uzun süre gündeme gelmiştir.

Serotonin, derin uykudan ve ağrı algılanmasından sorumlu kimyasal bir mediyatördür ve sensoriyel uyarılarla SP düzeyindeki değişimleri düzenler. SP ağrıya özgül olmayıp, davranışsal aktivasyonla ilgilidir ve immünolojik fonksiyonları düzenler (1).

Russell ve arkadaşları FMS’li hastalarda düşük serum serotonin düzeyleri ile birlikte serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HİAA)’in beyin omurilik sıvısı (BOS)’nda sağlıklı kontrollere oranla düşük olduğunu göstermişlerdir (69). Benzer bulgular, Yunus ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir (70). Serum serotonin ve BOS 5-HİAA düzeylerinin düşük olması bu hastalarda görülen uyku bozukluğu ve anormal ağrı modülasyonuna katkıda bulunuyor olabilir (71). Bazı çalışmalarda triptofan aminoasidi üzerinde de durulmuştur. Triptofan serotonin prekürsörü olup kan-beyin bariyerini geçebilmektedir. Serum triptofan düzeyleri FMS’li hastalarda kontrollere göre düşük bulunmuştur (70). Bu nedenle FMS tedavisinde triptofan denenmiş ancak semptomlardan sadece uykuda düzelme olmuş, kas ağrıları ise artmıştır (72).

Vaeroy ve arkadaşları ise FMS’li hastaların BOS’unda SP düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir (73). Ayrıca bu hastalarda BOS’da sinir büyüme faktörü (NGF), dinorfin A ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) gibi eksitator amino asit düzeylerinin kontrollerden yüksek saptandığı çalışmalar da vardır (74,75). Bu nöropeptidler ve SP düzeylerindeki yüksekliğin,

FMS'de anormal ağrı duyarlılığına yol açtığı düşünülen santral sensitizasyon sürecinde rol aldığı kabul edilmektedir (1).

#### 2.1.3.3.4. Santral Sensitizasyon

Santral sensitizasyon, ikincil nöronlarda hipereksitabilite ve hipersensitiviteye bağlı olarak, SSS'nin ağrılı uyarana aşırı cevap vermesi, periferde ağrı uyandırmayan stimuluslara ağrı cevabının görülmesi ve ağrının devamlı olmasıdır (6).

Santral sensitizasyonda primer afferentlerden (C liflerinden) gelen sinyal ile presinaptik alanda SP, glutamat, aspartat ve glisin salgılanmakta ve SP postsinaptik nörokinin (NK) reseptörlerine bağlanmakta, glutamat ise N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerine bağlanarak hücreyi depolarize etmektedir. Depolarize hücrede NMDA reseptör iyon kanalını tıkayan magnezyum (Mg)'un dışarı kaçmasıyla kalsiyum (Ca) hücre içine girmekte ve reseptör aktive olmaktadır. Bunun sonucunda postsinaptik alanda fosfolipaz, prostoglandin (PG)'ler, protein kinaz C salgılanmakta ve nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesine bağlı olarak NO artmaktadır. Sonuçta ikincil nöronlarda sensitizasyon gelişmektedir. İkincil nöron sensitizasyonu ile bir yandan postsinaptik NK, vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), galanin, somatostatin, CGRP, NO artarken, diğer yandan bu nöronlarda periferik stimuluslara cevap eşliğinin düştüğü, periferde reseptif alanların genişlediği görülmektedir. NMDA reseptör aktivasyonunun devamı ile wind-up gelişmektedir. Wind-up primer afferentlerden gelen devamlı ve tekrarlayıcı uyarımlara ikincil nöron cevabının giderek artması ve daha şiddetli olmasıdır (32).

FMS'de BOS'da SP ve NGF'nin arttığı gösterilmiştir (73,75). NGF primer afferentlerde SP sentezini arttırmaktadır. NMDA reseptör aktivitesi ise postsinaptik alanda glutamat ve glisinle artmakta ve böylece NO sentezi tetiklenmektedir (32). FMS'de glisin artışı da gösterilmiştir ve bu artış BOS'da NGF artışına yol açmaktadır (76). Bu şekilde glutamat, glisin, NGF, SP arasında dönen ve NMDA reseptör aktivitesini devam ettiren bir kısır döngü oluşmaktadır. Bu döngü, NMDA reseptör aktivitesinin tetiklediği NO sentezi ile de güçlenmektedir. Postsinaptik alanda NMDA reseptör aktivitesi sonucu NOS aracılığıyla sentezlenen NO presinaptik alana geri dönmektedir. Presinaptik alandaki NO bir yandan glutamat

sentezini artırarak NMDA reseptör aktivasyonuna katkıda bulunmakta bir yandan da oksidan bileşiği olan peroksinitrit aracılığı ile periferik nosiseptörlerde uyarılma eşiğini düşürerek hiperaljezi geliştirmektedir (32). Ayrıca NO'nun oksidan bileşiği olan peroksinitrit hücrede adenosin trifosfat (ATP) havuzunun azalmasına ve enerji kaybına yol açarak NMDA reseptörlerinin uyarılmaya karşı aşırı duyarlı hale gelmesini de sağlamaktadır (77).

Sonuçta bu bulgular FMS'de santral sensitizasyon sürecinin işlediğini ve bu sürecin FMS'li hastalarda görülen kronik ağrı ve anormal ağrı duyarlılığına neden olabileceğini düşündürmektedir. Ancak santral sensitizasyon için gerekli periferik nosiseptif kaynak olarak kaslarda yapılan çalışmalar halen kasların hangi mekanizma ile nosisepsiyon kaynağı olabileceğini tam olarak açıklayamamaktadır (1).

#### **2.1.3.3.5. Fonksiyonel Beyin Anormallikleri**

FMS'li hastaların ağrıyı algılaması ile ilişkili olarak beyin yapılarının fonksiyonel aktivitesinde bozukluklar olabileceği de bildirilmiştir (78-82). Bu yapılardan en çok talamus ve kaudat nükleus ilgi çekmiştir. Talamus, ağrı algılanması ve integrasyonunda önemli bir role sahip olduğu gibi HPA aksını regüle eden uyarılar da talamustan orijin almaktadır. Kaudat nükleus ise, noksiyöz olayların oluşumunda sinyal iletimine katılan çok sayıda nosiseptif spesifik ve “wide-dynamic-range” nöronlar içermektedir (1).

Yapılan çalışmaların bir kısmında FMS ve diğer kronik ağrılı sendromlarda talamusta azalmış kan akımı tespit edilirken (78-80) akut ağrılı durumlarda talamusta artmış kan akımı bildirilmiştir (83). Mountz ve arkadaşları tarafından yapılan ilk çalışmada istirahat durumundaki bölgesel serebral kan akımını ölçmek için tek foton emisyonlu komuterize tomografi (SPECT) kullanılmış ve hastalarda kontrollere göre talamus ve kaudat nükleusta bölgesel serebral kan akım miktarının belirgin düzeyde azaldığı tespit edilmiştir. Bu bulgunun FMS'li hastalardaki düşük ağrı eşiği ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (80).

FMS'li hastalarda afferent stimulusların nörosensoriyal işleminde de değişiklik olduğunun kanıtları davranışsal ve psikofizyolojik çalışmalarla

gösterilmiştir. Gibson ve arkadaşları FMS'li hastalarda düşük ağrı eşiği ve termal uyarılara yüksek amplitüdü serebral uyarılmış potansiyel cevabını gözlemişlerdir. Böylece rölatif olarak düşük eşik olmasına rağmen ağrı eşiği düzeylerinde kontrole oranla daha büyük nöral aktivite olduğu bildirilmiştir (84).

Sonuçta FMS'li hastaların beyindeki fonksiyonel aktivitede ve uyarı sonrası oluşan nörosensoriyal işlemlerde bozuklukla sağlıklı bireylerden farklılık gösterdiği belirtilmektedir (7).

#### **2.1.3.3.6. Otonomik Disfonksiyon**

FMS'li hastalarda 24 saatlik kalp hızı değişkenliği (85) ve ortostatik strese yanıt (86) gibi otonom sinir sistemi (OSS) işlevini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda anormallikler tespit edilmiştir. Ayrıca stellar gangliyon blokajı ve bölgesel sempatik blokaj ile bu hastalarda hassas nokta sayısının ve ağrının azaldığı gösterilmiştir (81). Tüm bu bulgular FMS'de OSS'nin etkilendiğini göstermektedir.

FMS'de görülen otonomik disfonksiyon bu hastalığın multisistem bulgularını da 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, raynaud benzeri fenomen ve irritabl barsağa neden olabilir. FMS'nin asıl bulgusu olan yaygın ağrı da sempatik disfonksiyonla açıklanabilir. Sempatik sinir sistemi bozukluğunun kronik ağrı ve allodiniye yol açabileceği bilinmektedir. Sempatik hiperaktivite yanı sıra katekolaminler, primer afferent nosiseptörlerin bilinen aktivatörleridir.

#### **2.1.3.3.7. İmmünolojik Anormallikler**

Son yıllarda FMS'nin immün sistem regülasyon bozukluğuna bağlı olarak gelişebileceği yönünde fikirler ileri sürülmektedir (7).

FMS'li hastaların yaklaşık %50'si şikayetlerinin grip benzeri ateşli bir hastalıktan sonra ani olarak başladığını ifade etmektedir (87). Ayrıca koksaki, parvo ve insan immün yetmezlik (HIV) virüsü enfeksiyonlarından sonra da FMS vakaları

bildirilmiştir (88-90). Lyme hastalığı geçiren bazı vakalarda FMS tanısı konduğu ve bu hastalardan çoğunun uygun antibiyotik tedavisine rağmen şikayetlerinin geçmediği bildirilmiştir (91). Bu nedenle FMS’de aktif enfeksiyonun doğrudan etkisinden ziyade enfeksiyonun, immün veya inflamatuvar bir süreci tetikleyebileceği veya davranışları engelleyici, inaktivite ve stresi tetikleyici bir mekanizma olabileceği üzerinde durulmuştur (92).

Araştırmacılar, FMS ile ilgili olabilecek immünolojik bozuklukları belirlemek için çeşitli çalışmalar yapmışlardır. Caro ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada FMS’li hastaların %76’sında dermo-epidermal bileşkede immünglobulin G (IgG) depositlerinin varlığından bahsedilmiş ancak bu bulgunun güvenilir olmadığı daha sonra yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (7,93).

Antinükleer antikor (ANA) prevalansı çalışmaları da farklı sonuçlar göstermektedir. Yunus ve arkadaşlarının çalışmalarında ANA pozitifliği FMS’li hastalarda sağlıklı kontrol grubundan farklılık göstermemiş ancak subjektif ağız kuruluğu FMS’li hastalarda daha yaygın olarak saptanmıştır (94). Bir diğer çalışmada FMS’li hastalarda saptanan ANA pozitifliği veya titrasyonu ile klinik bulgular arasında bağlantı bulunamamıştır (95). Ayrıca bu hastalarda doğal öldürücü hücre aktivitesinde düşüklük, T hücre aktivasyon belirteçlerinde azalma ve aktive T hücreleri tarafından salınan interlökin düzeylerinde değişiklik olduğu da bildirilmiştir. Bu değişiklikler doğal öldürücü hücre ve T hücre aktivasyonunun, serotonin seviyeleri ile olan ilişkisine bağlı olabilir (1,7).

Sitokinler son yirmi yıldır multidisipliner araştırmaların odağında yer almaktadır. Bunların SSS fonksiyonlarını nasıl modüle ettiği ve FMS patogenezindeki rolleri açısından pek çok çalışma yapılmıştır. İnterlökin1-beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi sitokinlerin FMS’de ağrı oluşumuna katkıda buldukları ileri sürülmüştür (96,97). Ayrıca bu proinflamatuvar sitokinlerin SSS üzerinden oluşan psikolojik, davranışsal ve hormonal değişimlerde rol aldığı vurgulanmış ve bu değişimlerin FMS’li hastaların semptomlarına benzer bulgular oluşturduğu bildirilmiştir (7).

Wallace ve arkadaşları FMS'li hastalarda IL-8 düzeyini yüksek tespit etmişler (96) ve sitokinlerin rolü üzerinde detaylı bir şekilde durarak gelecekte antisitokin tedavilerin FMS tedavisinde yer alabileceğini ileri sürmüşlerdir (98).

Özet olarak, bugün için FMS ile spesifik bir immünolojik bozukluk ya da enfeksiyöz bir tetikleyici faktör ilişkisini gösterecek yeterli kanıt mevcut değildir (1).

#### **2.1.3.4. Posttravmatik Stres, Psikososyal Bozukluk ve Fiziksel Travma**

Yapılan çalışmalarda spesifik bir patofizyoloji ve laboratuvar bulgusunun tespit edilememesi, FMS'nin psikolojik orijinli olabileceği yönünde bir kanaat gelişmesine neden olmuştur. Uzun yıllar, FMS ile psikojenik ağrılar, psikonevrozlar ve kişilik bozuklukları arasında sıkı ilişki olduğuna inanılmıştır. Psikolojik sendromlar ve FMS arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmalar mevcuttur. FMS'li hastalarda, major affektif hastalıkların familyal prevalansının yüksek olması karakteristik bir bulgudur. Buradan yola çıkarak FMS'nin major affektif hastalığın bir formu olabileceği veya bu psikiyatrik hastalığın bazı kimselerde FMS gelişmesine predispozan faktör olabileceği ileri sürülmüştür. Bazı araştırmacılara göre FMS, irritabl kolon, panik bozukluk, major affektif bozukluk aynı patofizyolojiyi paylaşan farklı klinik tablolardır. Buna karşılık, bu hastalardaki yüksek psikolojik sıkıntının fiziksel semptomlar ve çevresel stresle ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar da vardır.

FMS'li hastalar yaşamları boyunca yüksek düzeyde psikolojik stres ve çeşitli psikiyatrik bozukluklar göstermeye eğilimlidir. Bu hastalardaki anormal ağrı algılaması ve FMS'nin diğer semptomları sadece psikiyatrik hastalığa bağlanamaz. Bununla birlikte psikiyatrik hastalık ve psikolojik stresin ağrı şiddetinin algılanmasını arttırabileceği ve FMS'li hastaları tedavi için doktora başvurmaya motive edeceği kabul edilmektedir.

Premorbid psikiyatrik durumlar, FMS gelişmesi için yatkınlık oluşturmaktadır. Depresyon bulguları gösteren FMS'li hastalarda şiddetli kronik ağrıyı da içeren somatik semptomlar daha sık görülmektedir (7). Ancak depresyonlu ve depresyonsuz FMS'li hastalar karşılaştırıldığında hassas nokta sayısı ve psikolojik

bozuklukların şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (99). Yapılan bir başka çalışmada, FMS'lilerin yalnız %30'unda psikolojik bozukluk saptanmış, %70'i normal olarak bulunmuştur. Bu durum, psikolojik etiopatogenezi gözardı etmemekle birlikte, FMS ile psikolojik bozukluklar arasındaki ilişkiye kuşkuyla bakmamıza yol açmaktadır.

FMS semptomlarının başlaması sıklıkla bazı tetikleyici faktörlerle birliktelik göstermektedir. Stres kaynakları olarak tanımlanabilen fiziksel travma, enfeksiyonlar, emosyonel sıkıntılar, endokrin bozukluklar, immünite aktivasyonu ve otoimmün hastalıkların bazı dönemleri bu tetikleyici faktörler arasında sayılabilir (7).

Yapılan çalışmalarda çocukluk döneminde seksüel şiddete maruz kalan bireylerin daha fazla oranda kronik ağrı semptomları gösterdiği tespit edilmiştir. Seksüel şiddet, FMS'nin oluşması için direkt bir sebep olarak kabul edilememekle birlikte semptomların şiddet ve sayısı ile anlamlı korelasyon göstermektedir (100). Ayrıca FMS bulguları gösteren bireyler sağlıklı bireylerle kıyaslandığında çocukluk döneminde aşırı travmatik strese maruz kalma oranının belirgin düzeyde daha yüksek olduğu da bildirilmiştir (7).

FMS'li hastaların %50'sinden fazlasında posttravmatik stres bozukluğu olduğu bulunmuştur (101). Bu bozukluk belirgin bir travmatik olaydan sonra oluşur ve davranışsal, duygusal, fonksiyonel ve psikolojik semptomlarla karakterizedir. Posttravmatik stres bozukluğu olan hastalarda ağrı ve somatik şikayetlerin belirgin derecede arttığı görülmüştür. Bu yüzden posttravmatik stres bozukluğu olan bireylerde FMS görülme oranının artması şaşırtıcı değildir ve ağrı şiddetinde artma, daha fazla stres ve daha fazla fonksiyonel sakatlık ile birlikte. Ancak posttravmatik stres bozukluğunun FMS'nin sebebi mi, yoksa sonucu mu olduğu açık değildir (7).

Son yıllarda travma ve kazaların FMS sıklığını arttırdığına değinilmektedir. FMS'li hastaların %14-23'ünde semptomların fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası başladığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Buradan yola çıkarak fiziksel travmanın C liflerinde SP seviyelerinde değişime ve santral orijinli ağrıya neden olabileceği veya dolaylı olarak hareketsizlik ve sakatlık sonucu FMS

semptomlarının başlayabileceği belirtilmiştir (1). Ancak travmanın FMS’de başlatıcı bir neden olup olmadığını tam olarak anlayabilmek için prospektif ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (7).

FMS’li hastalarda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında daha yüksek oranda hipermobilitate sendromu görülmektedir. Hipermobilitate sendromunda kronik ağrının nedeni olarak tekrarlayıcı mikrotravmaların rolü olabileceği akılda tutulmalıdır (102).

Sonuç olarak, elde edilen bulgular FMS patogenezinde multipl stres tetikleyicilerinin önemli bir role sahip olduklarını göstermektedir.

#### **2.1.3.5. FMS’de Etiyopatogenetik Modeller**

Yapılan çalışmalar esas alınarak FMS etiyopatogenezi hakkında teorik modeller ortaya atılmıştır. Yunus, Bennett ve Weigent tarafından öne sürülen 3 temel teori bulunmaktadır (7).

Yunus, santral ve periferik bazı faktörlerin kompleks etkileşiminin, yüksek düzeyde ağrı ve yorgunluk ile karakterize FMS’den sorumlu olduğunu ileri sürmüştür. Yunus’a göre genetik yatkınlığı olan şahıslarda viral enfeksiyon veya diğer streslere maruz kalma sonucu HPA aksında bozukluk gibi nörohormonal bir disfonksiyon gelişir ve bu durum, spinal veya supraspinal seviyelerde serotonin gibi inhibitör transmitterlerde fonksiyonel azalma ve SP gibi eksitatör transmitterlerde ise yüksek aktivite ile karakterize anormal santral ağrı mekanizmasına yol açabilir. Düşük serotonin ve yüksek SP düzeyleri bu hastalardaki düşük ağrı eşiğini izah edebilir. Bu bozulmuş santral ağrı mekanizmasının bir diğer boyutu santral sensitizasyon fenomenidir. Yunus’un modelinde başka periferik ve santral faktörlerin de FMS’li hastalardaki ağrı ve diğer semptomlara katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Santral faktörler alfa EEG non-REM uyku bozukluğunu ve psikolojik stresi kapsar. Periferik faktörler sempatik aşırı aktivite, mekanik stres ya da travma, fiziksel dekonduksiyon ve kas mikrotravmasını içerir. Ancak Yunus kendi modelinde santral faktörlerin daha önemli olduğunu vurgulamaktadır (103).



Bennett de geliştirdiği modelde FMS semptomlarının santral ve periferik faktörler arasındaki kompleks etkileşimden kaynaklandığını ileri sürmektedir. Bu modele göre FMS’deki ağrı düşük düzeydeki fiziksel eforla ortaya çıkan kas mikrotravmasıyla başlar ve normal olarak iyileşme görülmez. Bu kas mikrotravması genetik yatkınlığın yanı sıra BH sekresyonunun bozulmasına, bozulmuş HPA aks fonksiyonuna, alfa EEG non-REM uyku bozukluğuna ya da bölgesel bir ağrı sendromuna bağlı olabilir. Bennett aynı zamanda bir feedback ilişkidenden de söz etmektedir. Burada alfa EEG non-REM anomalisi ile ilişkili yorgunluk ve kas ağrıları fiziksel inaktivite ve kondisyon bozukluğuna yol açmakta ve bu durum da kas mikrotravmasını arttırmaktadır. Bu modelde de serotonin ve SP düzeylerindeki anomalilerin ağrı algılanmasını arttırdığı tanımlanmıştır (104). Bennett son zamanlarda FMS’deki anormal ağrı duyarlılığının gelişiminde santral sensitizasyon ve diğer SSS bozukluklarının önemini de vurgulamaktadır (7).

Weigent ve arkadaşları, FMS’deki ağrı duyarlılığının etiopatogenezi için hem Yunus hem de Bennett’in unsurlarını içeren başka bir model geliştirmişlerdir. Bu modelde, FMS ağrısında talamus ve kaudat nükleus gibi beyin yapılarının anormal fonksiyonu dahil, santral faktörlerin rolü üzerinde durulmaktadır. Anormal ağrı sensitivitesinin gelişiminde kas iskelet sistemi ve SSS’deki spesifik yapısal defektler yanı sıra HPA aksı dahil, nöroendokrin aksı da kapsayan genetik bir duyarlılık olduğu vurgulanmaktadır. Buna göre genetik yatkınlığı olan bireylerde fiziksel travma, enfeksiyon ve stres gibi bir veya daha fazla presipitan faktörün etkisiyle FMS ortaya çıkmaktadır. Bu faktörlerden bir kısmının nöroendokrin fonksiyonu bozduğu veya SP düzeylerinde artış ve serotonin düzeylerinde azalma yaptığı bilinmektedir. Benzer şekilde nosisepsiyon non-REM delta uykusunu ve HPA aks fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir. Bu modelde, nöroendokrin fonksiyon ve nörotransmitter seviyelerindeki değişikliklerin talamus ve kaudat nükleustaki kan akımında azalma gibi anormal fonksiyonel beyin aktivitesine de yol açabileceğinden bahsedilmektedir (105).

Araştırmacılar bu etiopatogenetik modellerin geçerlilik ve pratikte uygulanabilirliklerini test etmeye başlamışlardır. Bennett ve arkadaşları kendi modellerinden yola çıkarak FMS’li hastalara BH vermişler ve plaseboya oranla ağrı

ve uyku düzeninde belirgin düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Weigent ve arkadaşları ise talamus ve kaudat nükleustaki kan akımının BOS'daki SP düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. FMS etiopatogenezinin ve ağrı mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi için tanımlanan bu modellerin test ve modifiye edilmesine ve pratikte uygulanabilirliğine yönelik metodolojik açıdan eksiksiz ve kaliteli çalışmalara ihtiyaç vardır (7).

#### 2.1.4. Klinik

##### 2.1.4.1. Semptomlar

En yaygın ve tipik semptomlar ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluğudur. FMS'de gözlenen semptomlar ve dağılım oranları tablo 2.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.** Fibromiyalji Sendromunda görülen semptomlar ve dağılım oranları

| Semptomlar  | %   |
|---|-----|
| <b>1-Kas-iskelet sistemi semptomları</b>          |     |
| -Multipl alanlarda ağrı                           | 100 |
| -Tutukluk   | 78  |
| -Yumuşak dokularda şişlik hissi                   | 47  |
| <b>2-Kas iskelet sistemi dışındaki semptomlar</b> |     |
| -Yorgunluk  | 86  |
| -Uyku bozukluğu                                   | 65  |
| -Parestetik yakınmalar                            | 54  |
| <b>3- Eşlik eden durumlar</b>                     |     |
| -Anksiyete  | 62  |
| -Baş ağrısı                                       | 53  |
| -Dismerone  | 43  |
| -İrritabl kolon sendromu                          | 40  |
| -Depresyon  | 34  |
| -Ağız kuruluğu                                    | 15  |
| -Raynaud fenomeni                                 | 13  |
| -Kadın üretral sendrom                            | 12  |
| -Mitral valv prolapsusu                           | 7   |

**Ağrı:** Kronik, yaygın ve genellikle simetriktr. Sıklıkla bel, boyun ve omuzlarda lokalizedir. Yanıcı, oyucu tarzdadır. Gün boyu değişiklik gösterir. Genellikle soğuk,

nem, stres, fiziksel çevre ve işyeri şartları, travma, aşırı yorgunluk gibi faktörlerle artar.

**Tutukluk:** Sabahları daha belirgin olan tutukluk hissi gün boyu sürer. Tüm vücut tutuktur ama fonksiyonel kayıp yaratmaz.

**Yorgunluk:** Tüm gün boyunca vardır ve ciddi boyutlardadır. Fiziksel aktiviteyi etkiler. Hastalar günlük işleri yapmakta güçsüzlük ve halsizlik tanımlarlar.

**Uyku bozuklukları:** Uyku hafiftir. Hastalarda geceleri sık uyanma, sabah yorgun kalkma ve kendilerini dinlenmemiş hissetme yakınmaları vardır (4). Huzursuz bacak sendromu ve uyku apnesi gibi spesifik uyku anormallikleri görülebilir (106).

**Subjektif yumuşak doku şişliği hissi:** Hastaların yarısında vardır. Genellikle ekstremitelerde. Artiküler ya da non-artiküler lokalizasyonlu olabilir. FMS’de objektif eklem şişliği bulunmaz.

**Parestezi:** Karıncalanma, duyu hissi kaybı ve iğne batması şeklinde tanımlanır. Üst ekstremitede ve gövdede sıktır. Dermatomal yayılım göstermez.

**Diğer belirti ve eşlik eden durumlar:** İritabl kolon sendromu, gerilim tipi baş ağrısı, primer dismenore, kadın üretral sendromu, Raynaud fenomeni, ağız kuruluğu, anksiyete-mental stres, depresyon, mitral valv prolapsusu, temporomandibuler eklem disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, hipotiroidi, tekrarlayan tendinit, plantar fasiit, kostokondrit, bursit ve hipermobilité sendromu görülebilir (4).

#### 2.1.4.2. Fizik Muayene Bulguları

**Hassas noktaların palpasyonu:** FMS’li hastalarda, sağ ve sol vücut yarısında simetrik olarak yer alan 18 adet hassas nokta belirlenmiştir. Bu noktalar; 4 kg’lık bir basınç uygulandığında hastalar tarafından ‘ağrılı’ olarak ifade edilir. Hassas noktalar üzerine basılırken, basıyı yapan parmağın tırnak altı derisinde soluklaşma meydana gelmesi yeterli düzeyde bası uygulandığını gösterir. Hassasiyeti kantitatif olarak değerlendirebilmek için dolorimetre kullanılabilir ancak pratik değildir (107). FMS’yi diğer yaygın hassasiyet nedenlerinden ayırmak için ise 10 kontrol noktası kullanılır. 3’ten fazla kontrol noktasında ağrı varlığında FMS tanısına kuşkulu yaklaşılr. FMS’de görülen hassas noktalar tablo 2.2’de, FMS’de kullanılan kontrol noktaları tablo 2.3’te verilmiştir (108).

**Tablo 2.2.** Fibromiyalji Sendromunda görülen hassas noktalar

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <u>Oksiput:</u>           | Subokspital kas yapışma yerleri                   |
| <u>Alt servikal:</u>      | C5-C7'de intertransvers aralığın ön yüzleri       |
| <u>Trapezius:</u>         | Üst kenarının orta noktası                        |
| <u>Supraspinatus:</u>     | Skapula diken üstünde medial kenara yakın         |
| <u>İkinci kot:</u>        | İkinci kostakondral bileşke                       |
| <u>Lateral epikondil:</u> | Epikondillerin 2 cm distali                       |
| <u>Gluteal :</u>          | Kasın ön kıvrımında gluteusun üst dış kadranları  |
| <u>Büyük trokanter:</u>   | Trokanterik çıkıntı arkası                        |
| <u>Diz:</u>               | Eklem çizgisinin proksimalinde medial yağ yastığı |

**Tablo 2.3.** Fibromiyalji Sendromunda kullanılan kontrol noktaları (Simetrik)

|                             |
|-----------------------------|
| <u>Alın</u>                 |
| <u>Distal dorsal ön kol</u> |
| <u>El baş parmağı</u>       |
| <u>Üçüncü metatars</u>      |
| <u>Ayak başparmağı</u>      |

**Deri kıvrım hassasiyeti muayenesi:** FMS'li hastalarda trapeziusun 1/3 üst bölümünü örten deri parmaklar arasında rulo tarzında yuvarlanıp sıkıştırıldığında ağrı oluşmaktadır.

**Dermografizm (kutanöz hiperemi) muayenesi:** Hassas noktaların ağrı yaratacak düzeyde uyarılmasını takiben 2 dakika içinde deride lokal bir hiperemi ortaya çıkmaktadır .

**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 (107).

#### 2.1.4.3. Laboratuvar bulguları

Tam kan sayımı, sedimentasyon, kas enzimlerini içeren biyokimya profili ve eklemlerin radyografik incelenmesi gibi rutin laboratuvar testleri ile radyonüklid ve elektromiyografik çalışmalar normal olarak saptanır (4).

### 2.1.5. Tanı

Günümüzde ACR'nin 1990 yılında yayınladığı tanı kriterleri kullanılmaktadır.

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 aksiyal iskelet ağrısı (boyun, göğüs ön duvarı, torakal omurga, bel) varlığı gerekir.

2- Digital palpasyonda 18 bilinen noktanın 11'inde ağrı olmalıdır.

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

### 2.1.6. Ayırıcı Tanı

FMS ile en kolay karıştırılabilecek hastalıklar MAS ve kronik yorgunluk sendromu (KYS)'dur. Ayrıca romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, miyozit, polimyaljiya romatika, hipotroidi ve nöropatiler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. FMS'nin ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar ve ayırıcı özellikleri tablo 2.4 ve 2.5'te, birlikte görülebilen hastalıklar ise tablo 2.6'da verilmiştir (4).

**Tablo 2.4.** Fibromiyalji Sendromu, Miyofasial Ağrı Sendromu ve Kronik Yorgunluk Sendromu arasındaki farklar

| Özellik                | FMS                   | MAS               | 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 miyofasial  | Multidisipliner       |
| Prognoz                | Nükslerle gidiş       | İyileşme beklenir | Nükslerle gidiş       |

FMS:Fibromiyalji Sendromu, MAS: Miyofasial Ağrı Sendromu, KYS:Kronik Yorgunluk Sendromu

**Tablo 2.5.** Fibromiyalji Sendromu ile karışabilen hastalıklar ve ayırıcı özellikleri

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

**Tablo 2.6.** Fibromiyalji Sendromu ile birlikte görülebilen hastalıklar

| Birlikte olabilen hastalıklar | FMS ile 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  |
| Miyofasial Ağrı Sendromu      | FMS'nin lokalize bir formu olabilir |

FMS: Fibromiyalji Sendromu

### 2.1.7. Tedavi

FMS etiyopatogenezi tam olarak bilinmediğinden standart bir tedavi protokolü yoktur. Tedavide hastalık semptomlarının azaltılması, günlük fonksiyonların düzenlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması amaçlanmalıdır.

Tedavi hasta eğitimi ve obezite, kötü postür, kondisyon kaybı, stres, anksiyete ve aşırı iş gibi tetikleyici faktörlerin eliminasyonu ile başlar (109). Farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemleri içerir.

**Farmakolojik tedavi yöntemleri:**

Antidepresanlar

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar

Santral etkili kas gevşeticiler (özellikle siklobenzaprin)

Opioidler (zayıf)

Pregabalin

**Farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri:**

Eğitim

Egzersiz

Kognitif davranış tedavisi

Fizik tedavi

Alternatif tedaviler

Son dönemdeki FMS tedavisiyle ilgili çalışmaların sistematik bir derlemesi yapılarak EULAR 2008 önerileri geliştirilmiştir.

***2008 EULAR FMS Tedavi Kılavuzu***

1- FMS'nin tam anlaşılması ağrı, fonksiyon ve psikososyal durumun geniş değerlendirilmesini gerektirir. FMS anormal ağrı ve diğer sekonder özelliklerin olduğu kompleks ve heterojen bir durum olarak bilinmektedir.

2- Optimal tedavi; ağrı yoğunluğu, depresyon, yorgunluk, uyku düzensizliği gibi belirtiler hasta ile tartışılarak, özel olarak belirlenen farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin kombinasyonu ile multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir.

- 3- FMS’de egzersizli veya egzersizsiz ısıtılmış havuz tedavisi etkilidir.
- 4- Aerobik egzersiz ve güçlendirme çalışmalarını içeren bireysel olarak düzenlenmiş egzersiz programları bazı FMS hastalarında yararlı olabilir.
- 5- FMS’li bazı hastalarda kognitif davranış tedavisi faydalı olabilir.
- 6- İhtiyacı olan hastada relaksasyon, rehabilitasyon, fizyoterapi ve psikolojik destek kullanılabilir.
- 7- Tramadol FMS’de ağrı tedavisi için önerilmektedir.
- 8- Antidepresanlar: Amitriptilin, fluoksetin, duloksetin, milnasipram, moklobemid ve pirlindol ağrıyı azaltır ve genellikle fonksiyonel iyileşme sağlar. Bundan dolayı FMS tedavisinde dikkate alınabilirler.
- 9- Tropisetron, pramipeksol ve pregabalin ağrıyı azaltır ve FMS tedavisinde göz önünde tutulmalıdır (110).

## **2.2. Oksidatif Stres**

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. ‘Oksidatif stres’ olarak adlandırılan bu durum serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (21).

### **2.2.1. Serbest Radikaller**

Atomlarda elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede çiftler halinde bulunurlar. Atomlar arasında etkileşim ile bağlar meydana gelir ve moleküler yapı oluşur. Serbest radikaller atomik yörüngelerinde bir ya da daha fazla sayıda



eşleşmemiş elektronu olan moleküllerdir. Bu elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler ve yarı ömürleri kısadır. Eşleşmemiş elektronlarını paylaşmak için diğer moleküllerle hızla reaksiyona girerler ve elektron alır ya da verirler (18). Organizmada bulunan moleküllerin çoğu eşleşmemiş elektron içermez, bu nedenle serbest radikaller çoğu zaman radikal olmayan moleküllerle reaksiyona girer. Reaksiyona giren moleküller de sıra ile serbest radikallere dönüşür ve olaylar bir zincir reaksiyonu olarak devam eder (111).

Serbest radikaller; mitokondriyal elektron transport sistemi, fagositoz, solunumsal patlama ve otooksidasyon tepkimeleri gibi normal fizyolojik süreçler sırasında endojen olarak oluşabileceği gibi ultraviyole ışınları, iyonize radyasyon, hava kirliliği, sigara dumanı, alkol, ilaç kullanımı (parasetamol, nitrofurantoin, antineoplastikler, aromatik hidrokarbonlar, anestezipler gibi), ksenobiyotikler ve solventler gibi çevresel faktörlerin etkisiyle ekzojen olarak da oluşabilir (19).

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir. Bunlar reaktif oksijen türleri (ROS) olarak da adlandırılan, oksijenin belirli koşullarda kısmen indirgenmesi sonucu oluşan, çok kısa ömürlü ve güçlü oksidan nitelikli metabolitlerdir. İçlerinde en fazla biyolojik öneme sahip olanlar süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidroksil radikali ( $HO\cdot$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve nitrik oksit ( $NO\cdot$ )'tir (20).

**Süperoksit anyonu;** moleküler oksijenin indirgenmesi ile oluşan ilk üründür. Oksijen, süperoksit grubuna bazı demir-kükürt içeren yükseltgenme-indirgenme (redoks) enzimleri ve flavoproteinlerin etkisiyle indirgenir. En önemli kaynağı, mitokondriyal elektron transport zinciridir. Yarılanma süresi uzun ve zayıf etkili bir radikaldir (111).

**Hidroksil radikali;** bilinen en etkili oksijen radikali. Çok küçük miktarda bile hasar yapabilme kapasitesine sahiptir. Çok kısa ömürlüdür. Hücre içindeki tüm moleküller ile reaksiyona girebilir. Bu nedenle de radikallerin radikali diye de adlandırılır (26).

**Hidrojen peroksit;** eşleşmemiş elektron içermediğinden serbest radikal olmamasına karşın biyolojik zarlara nüfuz edebilmesi ve ROS'ların yapım aşamasında aldığı rolden dolayı önemlidir. Ayrıca hücre içi sinyal molekülü olarak görev yapar (112).

**Nitrik oksit;** kısa ömürlü bir serbest radikaldir. L-argininden, NOS olarak bilinen sitozolik bir enzimin aktivitesi ile oluşur (113). NO bazı durumlarda lipit peroksit radikalleriyle tepkimeye girer, hücre içi lipit oksidasyonundaki otokatalitik reaksiyon zincirini bozarak antioksidan ve antiaterosklerotik etki oluşturur. Bununla birlikte süperoksit düzeylerinin arttığı durumlarda süperoksitle reaksiyona girerek bir prooksidan olan peroksinitriti oluşturur (25). Peroksinitrit ise oldukça potent bir oksidandır ve protein, DNA ve yağ asitleri ile etkileşebilir, lipit peroksidasyonunu başlatabilir (114). Ayrıca NO endotel kaynaklı vazodilatasyon, trombosit adezyon ve agregasyonunun inhibisyonu, makrofaj kaynaklı sitotoksisite, bazal kan akımının düzenlenmesi, glomerüler ve medullar mikrosirkülasyon, ağrı algılanması ve hafıza oluşması gibi birçok biyolojik işlevde yer alan önemli bir sinyal molekülüdür (115).

Serbest radikaller düşük konsantrasyonlarda canlılığın devamı için gerekli olan moleküllerdir. Proliferasyon, differansiasyon, apoptoz ve yaşlanma gibi çeşitli fizyolojik işlevlerin regülasyonunda yer alırlar. Ancak yüksek konsantrasyonlarda hücrelerin lipit, protein, DNA, karbohidrat gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarını bozarak hücre hasarına neden olurlar (21).

Lipitler serbest radikallerin etkilerine karşı hassas olan biyomoleküllerdir. Serbest radikal hasarının önemli süreçlerinden biri lipit peroksidasyonu olarak kabul edilmektedir. Biyolojik zarlar büyük miktarlarda çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) içerirler ve serbest radikal hasarına karşı çok hassastırlar. Hücre zarının işlevlerini gerçekleştirebilmesi akışkanlığına bağlıdır. Akışkanlık ise büyük ölçüde PUFA varlığıyla sağlanmaktadır. PUFA'ların hasarında zarın akışkanlığının da azaldığı gösterilmiştir (22). Lipit peroksidasyonu zar yapısında deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi gibi özelliklerde değişme ile zar bütünlüğünün kaybı ve hücre ölümüne kadar giden hasarlara neden olabilir (23). Lipit peroksidasyonu, lipit peroksitlerinin MDA ve diğer karbonil bileşiklerine (4-hidroksinoneal (HNA), alkoller, etan ve pentan) dönüşmesiyle sona erer (22-24). Biyolojik materyalde

MDA ölçümü lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ancak sensitif değildir (25).

Proteinler de serbest radikallere karşı hassastır. Etkilenme dereceleri içerdikleri aminoasit içeriğine bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren amino asitlerden oluşan proteinler serbest radikallerden daha kolay etkilenirler. Sonuçta proteinlerde fragmentasyon, çapraz bağlanmalar ve parçalanmalar oluşur ve yapıları bozularak normal fonksiyonlarını yapamazlar (111).

Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine de önemli etkileri vardır. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu süperoksit ve hidrojen peroksit gibi radikaller meydana gelir ve bunlar diyabet ve komplikasyonlarının gelişimi, hipertansiyon, romatoid artrit gibi çeşitli patolojik süreçlerde rol oynarlar (116).

Serbest radikaller nükleik asit baz modifikasyonları yolu ile DNA hasarına da yol açarlar. Böylece hücrede fonksiyon bozukluğuna hatta hücre ölümüne neden olabilirler (117).

### **2.2.2. Antioksidanlar**

Serbest radikallerin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar ‘antioksidan savunma sistemleri’ olarak bilinir (21) ve 4 farklı mekanizma ile çalışırlar.

1. *Temizleme etkisi*: Oksidanları zayıf bir moleküle çevirme şeklinde olan bu etki enzimler tarafından yapılır.

2. *Baskılama etkisi*: Oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirme şeklinde olan bu etki vitaminler ve flavonoidler tarafından yapılır.

3. *Onarma etkisi*

4. *Zincir koparma etkisi*: Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engelleyen ağır metaller şeklinde olan bu etki hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini tarafından yapılır (25).

Antioksidan moleküller endojen ve ekzojen kaynaklı yapılar olup, oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirirler.

***Endojen kaynaklı antioksidanlar***; enzimatik olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar:

Enzimatik olanlar; GSH-Px, SOD, GST, CAT, sitokrom oksidaz, hidroperoksidaz

Enzimatik olmayanlar; GSH, albümin ve sistein gibi protein yapılarıdaki -SH grupları, melatonin, seruloplazmin, ferritin, transferin, miyogloblin, hemogloblin, bilirubin, metiyonin, ürat, laktoferrin'dir.

***Ekzojen kaynaklı antioksidanlar***;  $\alpha$ -tokoferol (vitamin E), askorbik asit (vitamin C),  $\beta$ -karoten, folik asit (folat) gibi vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olarak sınıflandırılır (26).

Enzimatik olan antioksidanlar asıl savunmayı sağlamaktadır ve fonksiyonları için bakır, çinko, selenyum gibi eser elementler gereklidir (21).

Enzimatik antioksidanların en önemlileri:

- **SOD**: Süperoksit reaksiyonlarında katalizör
- **CAT**: Yüksek konsantrasyonlardaki hidrojen peroksit reaksiyonlarında katalizör
- **GSH-Px**: Düşük konsantrasyonlardaki hidrojen peroksit reaksiyonlarında katalizör
- **Sitokrom oksidaz**: Oksijen indirgenmesi basamaklarında ROS oluşumunu önler (25).

### 2.2.3. Oksidatif Stres

OS'nin pek çok hastalığın patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir. Kardiyolojik hastalıklar (miyokard enfarktüsü ve ateroskleroz gibi), nörolojik hastalıklar (Alzheimer gibi), romatolojik hastalıklar (romatoid artrit gibi), astım, diyabetes mellitus, osteoporoz, sepsis, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın

oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (21). Son yıllarda FMS ile ilgili yapılan çalışmalarda da etiyoopatogeneizde OS'nin rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır (8-17).

### 2.3. Eritrosit Deformabilitesi

Deformabilite, genel olarak belli bir yapının herhangi bir kuvvetin etkisi altında şeklini değiştirebilme yeteneğini ifade eder (29). Olgun eritrositler bi-konkav disk şeklindedirler ve çapları yaklaşık 8 mikrondur. Eritrositler deformabilite özellikleri sayesinde kendilerinden küçük çaplardaki kapillerlerden (3 mikron) rahatlıkla geçebilirler. Deforme olamayan bir eritrositin kapillerlerden geçmesi mümkün değildir. Ancak eritrositler yalnızca kapiller akım sırasında şekil değiştirmezler. Akım kuvvetinin yüksek olduğu büyük damarlarda da elips, mermi ve terliğe benzetilen çeşitli özel şekiller alırlar. Bu sayede laminar akım çizgilerine daha iyi uyum sağlayarak kanın akışkanlığının iyileşmesine de katkıda bulunurlar. Dolayısıyla eritrosit deformabilitesi hem makro hem de mikrodolaşımın sürekliliği açısından önemli bir özelliktir (30).

Eritrositlerin fizyolojik koşullarda dolaşımında önemli bir akım direnci oluşturmadan akmaları, doku perfüzyonunun sağlıklı olarak sürdürülmesini sağlar. Eritrosit deformabilitesinde azalmaya neden olan her etkenin doku perfüzyonunu olumsuz yönde değiştirmesi beklenir (29).

Eritrositlerin deformabilitesini etkileyen üç ana parametre vardır; membran iskeletinin yapısı, hücre içi viskozite ve eritrosit geometrisi (yüzey/hacim oranı).

***Eritrosit membran iskeletinin yapısı:*** Eritrositlere disk şeklini veren, kapillerlerden geçerken şekil değiştirmelerini ve geçtikten sonra da eski şekillerine dönebilmelerini sağlayan yapı “membran iskeleti” dir. Hücre membranının hemen altında yer alan membran iskeleti band 3, spektrin, ankirin, F-aktin, protein 4.1 gibi çeşitli proteinlerden meydana gelir. Bu proteinler hem birbirleriyle hem de membrandaki iki katlı lipit tabakası ile çeşitli bağlar yapar ve bir ağ oluştururlar. Diğer hücrelerde hücreyi boydan boya kat eden proteinlerden ve tübüllerden meydana gelen hücre

iskeleti, eritrositlerde yerini hücre içine uzanmayan, lipit membrana paralel düzenlenmiş ve membrana protein-protein, protein-lipit bağları ile tutunan bir membran iskeletine bırakmıştır. Membran iskeletinin özel ağ yapısı, eritrositin herhangi bir boyutunu yüzey alanını değiştirmeksizin değiştirebilmesini sağlar. Bu sayede şekil değiştiren eritrositin kapillerlerden geçmesi mümkün olur. Daha kolay şekil değiştiren bir eritrositin kapillerlerden geçmesi için daha az, deformabilitesi azalmış bir eritrositin geçmesi için ise daha çok kuvvet gerekir. Deformabilitesi azalmış eritrositlerden meydana gelen kanın viskozitesi, yani akıma direnci daha yüksek olacaktır. Eritrositlerin membran iskeletinde meydana gelebilecek hasarlar ve/veya membran iskeletindeki proteinlerin birbirleri ile ya da lipit membranla yaptıkları bağlantılarda bozulma ya da yeni modifikasyonlar (çapraz bağlar gibi) özel ağ yapısını değiştireceği için eritrositlerin deformabilite özelliklerini bozacaktır (30).

**Hücre içi viskozite:** Eritrosit sitoplazmasının büyük bir bölümünü hemoglobinin meydana getirir. Bu nedenle hücre içi viskoziteyi öncelikle hemoglobinin konsantrasyonu ve hemoglobinin moleküllerinin fizikokimyasal özellikleri belirler. Hücre içi viskozitenin artması eritrosit deformabilitesinin azalmasına yol açar (118).

**Eritrosit geometrisi (yüzey alanı / hacim oranı):** Geometrik yapıları sayesinde, eritrositlerin yüzey alanları hacimlerine kıyasla fazladır. Aynı hacmi içinde barındırabilecek minimum yüzey alanlı geometrik yapı olan küreye kıyasla yüzey alanları %30-40 oranında daha fazladır. Diğer bir deyişle, sahip oldukları yüzey alanı içinde çok daha büyük bir hacmi barındırma kapasiteleri vardır. Bu özellik yüzey alanlarını genişletmeksizin şekil değiştirebilmelerine olanak sağlar. Nitekim eritrosit membranı yüzey alanı genişlemelerine dirençlidir. Membran iskeletindeki bir anomaliye bağlı olarak, eritrositlerin normal bi-konkav disk şeklinin bozulmasına yol açan eliptositoz, sferositoz gibi konjenital anomalilerde eritrositte yüzey alanı/hacim oranı azaldığından deformabilite azalır. Yüzey alanı/hacim oranı hipotonik ortamda eritrosite su girişi ile değiştirilirse eritrositlerin hacmi artar ve yüzey alanı sabit kalacağından yüzey alanı/hacim oranı azalır. Bu durumun eritrosit deformabilitesini azaltması beklenir. Ancak su girişi aynı zamanda hücre içi viskoziteyi de azaltacağı için bu ikinci etkisi ile de deformabiliteyi iyileştirmesi beklenir. Bu nedenle bu tür çalışmaların yüzey alanı/hacim oranı etkisini saf olarak göstermeleri mümkün değildir. Yüzey alanı/hacim oranını hücre membranının net alanını azaltarak

inceleyen çalışmalar ise deformabilitenin azaldığını ortaya koymuştur. Eritrosit membranındaki aktif katyon pompaları hücre içi iyon yoğunluklarını ve buna bağlı olarak da hücre hacmini düzenlerler. Bu sayede hem hücre geometrisini hem de normal hücre içi viskoziteyi korurlar (30).

### **2.3.1. Eritrosit Deformabilitesini Etkileyen Fizyolojik ve Fizyopatolojik Faktörler**

Membran iskeletinde yer alan proteinlerin yapısında veya aralarındaki bağlarda modifikasyon yapan etmenler, eritrosit deformabilitesini etkiler. Örneğin, membranda lipit peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan hidrojen peroksit membran iskeletinde hasara neden olarak ve iskelet proteinleri arasında yeni çapraz bağlar oluşturarak eritrosit deformabilitesinde azalmaya yol açabilir (28).

Eritrositler içinde buldukları ortamın ozmotik durumuna göre hacimlerini ve intraselüler iyon ve su kapsamalarını değiştirirler. Bu değişimler, eritrositlerin deformasyon yeteneğini belirleyen birkaç faktörü birden etkileyebilir. Örneğin ozmolaritedeki bir artış hücrenin hacmini azaltarak deformabiliteyi artırırken, sitoplazmadaki hemoglobin konsantrasyonunun artmasına neden olarak deformabiliteyi azaltacaktır (119,120).

Eritrositlerin hücre içi iyon kapsamalarının sabit tutulması da deformasyon yeteneğinin korunması açısından önemlidir. Hücre içi sodyum, potasyum ve kalsiyum iyonlarının sabit tutulması için iki pompa sistemi mevcuttur. Bunlar; Na-K-ATPaz ve Ca-ATPaz sistemleridir. Bu sistemler için gerekli olan ATP havuzu eritrositlerde normalde işleyen glikolitik süreçle sağlanır. Na-K ATPaz aktivitesi, hücre içinde yüksek potasyum, düşük sodyum konsantrasyonunun korunmasına yardım eder. Bu pompa faaliyetini azaltırsa, hücre içine sodyum iyonu dolar ve beraberinde su çekerek hücrenin hacminin artmasına ve deformabilitenin azalmasına, belli bir düzeyden sonra ise ozmotik hemolize yol açar. Eritrositin hücre içi kalsiyum konsantrasyonu çok düşüktür. Bu kalsiyumun büyük bölümü de membrana bağlı halde bulunmaktadır. Düşük kalsiyum düzeyi aktif bir pompayla kalsiyum iyonlarının dışarı atılması sayesinde korunmaktadır. Hücre içi kalsiyum arttığında,

hücre içi sıvı jele dönüşmekte ve böylece sitoplazmik viskozite artmakta, deformabilite azalmakta ve ilerleyen süreçte hücre büzülmemektedir (121).

Eritrosit membranının yüzey alanını değiştirmeden veya katlanmadan uzamaya karşı gösterdiği direnç elastik modülüs ( $\mu$ ) değeri ile ifade edilir. Bir cisimde elastik modülüs değeri ne kadar büyükse, şekil değiştirmeye göstereceği direnç o kadar fazladır. Elastik modülüs değeri membran ortamındaki değişikliklerden etkilenir. Ortam sıcaklığının + 5 °C den + 45 °C ye çıkarılması sırasında  $\mu$  gittikçe azalır. Eğer eritrositler 6-7 dakika boyunca 47-48 °C'de tutulur ve aniden oda sıcaklığında soğumaya bırakılırsa geri dönüşümsüz olarak  $\mu$  değeri 2-3 kat artar (122).  $\mu$  değeri membranın kimyasal değişikliklerinden de etkilenir. Örneğin çok çeşitli sülfidril içeren maddelerin ufak dozlarda dahi elastik modülüs değerini arttırdığı gösterilmiştir (123).

Isı ve pH gibi etkenler de eritrositlerin mekanik özelliklerini etkileyebilir. Membran viskozitesi sıcaklıktan etkilenir, sıcaklık arttıkça viskozite değeri düşer ve deformabilite artar. PH fizyolojik sınırlar içinde iken deformabilite optimaldir. Fizyolojik sınırın çok az da olsa dışına çıktığında deformabilite bozulur (124).

Eritrositlere yeterli metabolit takviyesi NADH, NADPH gibi antioksidan kofaktörlerin sentezi için gereklidir. Bu kofaktörlerin azalması eritrositlerde oksidan hasarın artışı ile sonuçlanan oksidan-antioksidan dengenin bozulmasına yol açarak eritrosit deformabilitesini azaltabilir (125).

Eritrosit membranında kolesterol ve kolesterol/fosfolipit oranının artması membranda internal viskoziteyi artırır. Eritrosit deformabilitesi azalır ve daha rijid hale gelir (126).



## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 2009-Eylül 2009 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı tarafından Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınarak yapılmıştır.

Çalışmaya Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, ACR'ye göre (2) primer FMS tanısı almış 23-50 yaşları arası 23 kadın hasta fibromiyalji grubu olarak, hastalarla benzer yaş aralığında sağlıklı 20 kadın hastane personeli ise kontrol grubu olarak dahil edildi.

Tüm olguların ilk başvurduklarında demografik özellikleri (yaş, boy, kilo, VKI, meslek, eğitim düzeyi, medeni hali) kaydedildi. FMS tanısına yönelik öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. FMS'li hastalar için şikayet süresi ay olarak kaydedildi. Her iki grupta semptomlar (yaygın ağrı, tutukluk, yumuşak dokuda subjektif şişlik hissi, yorgunluk, uyku bozukluğu, parestezi) ve eşlik eden durumlar (gerilim tipi baş ağrısı-migren, irritabl barsak sendromu, kadın üretral sendromu, Raynaud fenomeni, ağız kuruluğu, fotosensitivite, cilt döküntüsü, mukozal ülser, disotonomi, pelvik ağrı ve temporomandibuler eklem disfonksiyonu) sorgulandı. Fizik muayenede tespit edilen FMS'ye spesifik bulgular (yaygın ağrı, deri kıvrım hassasiyeti, kutanöz hiperemi, retiküler deri pigmentasyonu) ve hassas nokta sayıları kaydedildi. Hassas nokta sayıları spesifik fibromiyalji noktalarına başparmakla palpasyonla 4 kg basınç uygulanarak (baş parmak tırnağı beyazlaşınca kadar) saptandı. Her iki grupta geçirilen operasyon ve kullanılan ilaç varsa not edildi.

Tüm olgulara primer FMS tanısı için başlangıçta tam kan sayımı, rutin biyokimya (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), tiroid fonksiyon testleri (TSH) ve seks hormon profili (östrojen) tetkikleri yapıldı. Fibromiyalji ve kontrol grubunda öykü, muayene ve laboratuvar incelemeleri sonucunda oksidan/antioksidan dengeyi bozacak ve/veya eritrosit deformabilitesi değişikliklerine neden olacak patoloji saptanan kadınlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınmama kriterleri şunlardı:

- Başka bir hastalığa eşlik eden sekonder FMS olması
- Oksidan/antioksidan dengesi bozacak ve/veya eritrosit deformabilitesi değişikliklerine neden olacak patoloji bulunması
  - ✓ İnflamatuvar romatizmal hastalık (RA, AS, vs)
  - ✓ Endokrinopati (DM, hipo-hipertroidi, vs)
  - ✓ Kardiyovasküler hastalık (hipertansiyon, angina, vs)
  - ✓ Anemi
  - ✓ Malignite
  - ✓ Karaciğer-böbrek fonksiyon bozukluğu
  - ✓ Osteoporoz
  - ✓ Sigara kullanımı
  - ✓ Nöropsikiyatrik hastalık (demans, serebrovasküler olay, alkol bağımlılığı, major depresyon, vs)
  - ✓ Son 4 hafta içinde antidepresan, antibiyotik, antioksidan ilaç kullanım öyküsü
  - ✓ Menapoz, gebelik ya da laktasyon dönemi içinde olması

Bu çalışmada değerlendirme ölçekleri olarak Fibromiyalji Etki Sorgulaması (FES), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı.

FES, FMS’de fiziksel fonksiyonu ve sağlık durumunu değerlendiren spesifik bir ölçektir. FES’in türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Sarmer ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. FES 10 maddeden oluşur. İlk madde 10 adet günlük yaşam aktivitesinin sorgulandığı ve 0-3 (0: her zaman, 1: çoğu zaman, 2: ara sıra, 3: asla) üzerinden değerlendirdiği bir skalayı içerir. Toplam skor hastanın yanıt verdiği madde sayısına bölünerek ortalama skor elde edilir. İkinci ve üçüncü maddeler hastanın geçen hafta boyunca kendisini kaç gün iyi hissettiği (0-7 gün) ve kaç gün işe gidemediği ya da ev işlerini yapamadığı (0-5 gün) ile ilgili sorulardır. Diğer 7 madde ise hastanın geçen hafta süresince; iş yapabilme düzeyi, ağrı şiddeti, yorgunluk, uyku sonrası dinlenmiş olma hali, tutukluk, anksiyete ve depresyon durumunun 10 puanlık VAS ile değerlendirildiği soruları içerir. Daha sonra her 10 madde 10 puan üzerinden standardize edilerek toplam skor elde edilir (minimum 0, maksimum 100). Yüksek skorlar düşük fonksiyonellik düzeyini gösterir (127). Bu

çalışmada hastaların yaşam kalitesinin hastalıktan ne derece etkilendiği FES formu (Ek-1) kullanılarak değerlendirildi.

BDÖ depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri değerlendiren bir ölçektir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli N. tarafından yapılmıştır. BDÖ her biri 0-3 puan arasında değerlendirilen toplam 21 sorudan oluşmaktadır. Bireyler, bugün dahil geçen hafta içinde kendilerini nasıl hissettiklerini anlatan cümleyi seçerler. Elde edilen puan 0-63 arasında değişir. 0-13 puan arası depresyon yok, 14-24 puan arası orta derecede depresif yakınmalar, 25 puanın üzeri ise yoğun depresif yakınmalar olarak değerlendirilir (128). Bu çalışmada, hastaların depresyon durumlarının belirlenmesi amacıyla BDÖ (Ek-2) kullanıldı.

VAS hissedilen ağrı şiddetini gösteren bir ölçektir. Olguların, hissettikleri ağrıyı 10 cm'lik skala üzerinden işaretlemeleri istenir. Buna göre; '0' değeri ağrının hiç olmadığını gösterirken, '10' değeri dayanılmayacak şiddetteki ağrıyı gösterir. Bu çalışmada hastaların ağrı şiddetini belirlemek amacıyla VAS (Ek-3) kullanıldı. İşaretlenen noktadaki sayısal değer hissettikleri ağrı şiddeti olarak kaydedildi.

Oksidatif stresi ve eritrosit deformabilite değişikliklerini saptamak için fibromiyalji ve kontrol grubunu oluşturan tüm olgulardan, ilgili birimlerde değerlendirilmek üzere 5+2 toplam 7 ml venöz kan örneği alındı.

***Oksidatif stresi belirlemek için;*** Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA)'li biyokimya tüplerine 5 ml venöz kan örnekleri alındı ve MDA, NO, SOD, CAT değerlerinin belirlenmesi için Biyokimya Anabilim Dalı'na teslim edildi. Alınan kan örnekleri burada santrifüj edilerek plazmaları elde edildi. Daha sonra altta kalan eritrosit örnekleri serum fizyolojik ile yıkanarak eritrosit hemolizatları hazırlandı ve çalışılmak üzere  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de dondurularak saklandı. Dondurulan plazma ve eritrosit hemolizat örneklerinde oksidan aktivite olarak NO ve MDA, antioksidan aktivite olarak SOD ve CAT düzeyleri ölçüldü. MDA ölçümünde Yagi'nin (129) metodu, NO ölçümünde Miranda ve arkadaşlarının (130)'nın metodu kullanıldı. CAT ve SOD ölçümü ise Cayman (USA) marka kitler kullanılarak yapıldı.

*Eritrosit deformabilite değişiklikleri için* heparinli biyokimya tüplerine 2 ml venöz kan örnekleri alındı ve Fizyoloji Anabilim Dalı'na teslim edildi. Eritrositlerin canlı kalması açısından çalışma venöz kan örneğinin alınmasını takiben 2 saat içerisinde tamamlandı. Tam kan örnekleri üç kez fosfat bafır salin (PBS) tamponla yıkanarak eritrosit paketleri hazırlandı. Saf eritrosit paketleri PBS tamponu ile gerekli miktarda karıştırılarak eritrosit süspansiyonları oluşturuldu. Eritrosit deformabilite indekslerinin ölçümünde sabit akımlı filtrometre sistemi kullanıldı. Bu sistemde kullanılan malzemeler şunlardı:

- MP 30 (Data-aquisition system Biopac, USA) veri işleme ve aktarım sistemi
- Basınç transdüsörü (Biopac, USA)
- 25 mm, 5µm çapında nükleopor-polikarbonat filtre
- 25 mm filtre holder
- İnfüzyon pompası (Commat, Türkiye)
- Soğutmalı santrifüj
- PBS tamponu

Kalibrasyon işlemlerinden sonra tampon ve eritrosit süspansiyonları sabit 1ml/dak. akım hızında nükleopor-polikarbonat filtre'den geçirildi ve akımına karşılık oluşan filtrasyon basınç değişimleri, MP-30 veri işleme sisteminin yardımıyla ölçülüp bilgisayar ortamına aktarıldı. Her bir numune için basınç ölçümleri ikişer kez tekrarlanıp ortalamaları alınarak kaydedildi. Hücre süspansiyonu ve tamponu için ölçülen filtrasyon basınç değerleri birbirlerine oranlanarak eritrosit deformabilite indekslerinden (EDİ) biri olan rölatif direnç (Rrel) hesaplandı.

### **İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 16,0 istatistik paket programı kullanıldı. Fibromiyalji ve kontrol grubuna ait tüm veriler tanımlayıcı istatistiksel yöntemler ile değerlendirildi. Fibromiyalji ve kontrol grubu verileri ortalama ± standart sapma (Ort±SS), minimum-maksimum (min-maks) olarak verildi. Gruplar arasında yüzde (oran) karşılaştırırken Ki-kare testi, ortalama karşılaştırırken dağılım normal ise Student-t testi, normal değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı. Fibromiyalji ve

kontrol grubu verilerinin istatistiksel ilişkisini incelemek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak  $p < 0,05$  kabul edildi.

## BULGULAR

Bu çalışmaya yaş ortalaması  $34,69 \pm 8,14$  yıl olan 23 primer FMS'li kadın hasta ile yaş ortalaması  $34,95 \pm 7,76$  yıl olan 20 sağlıklı kadın dahil edildi.

Fibromiyalji grubu ile kontrol grubu arasında yaş, kilo, boy ve VKI yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Her iki gruba ait demografik veriler ve bu verilerin istatistiksel karşılaştırma sonuçları tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Fibromiyalji ve kontrol grubunda demografik özellikler

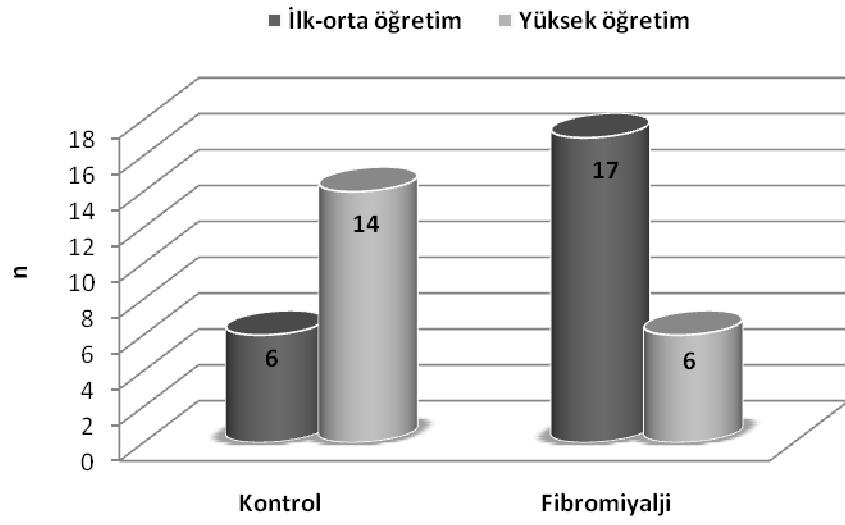
|                               | Kontrol Grubu<br>n=20 |             | Fibromiyalji Grubu<br>n=23 |             | P       |
|-------------------------------|-----------------------|-------------|----------------------------|-------------|---------|
|                               | Ort±SS                | Min-Maks    | Ort±SS                     | Min-Maks    |         |
| <b>Yaş (yıl)</b>              | 34,95 ± 7,76          | 24-49       | 34,69 ± 8,14               | 23-49       | 0,917*  |
| <b>Kilo (kg)</b>              | 64,92 ± 12,35         | 50-96       | 68,43 ± 10,23              | 51-90       | 0,188** |
| <b>Boy (cm)</b>               | 161,20 ± 6,46         | 150,0-180,0 | 160,95 ± 5,98              | 150,0-175,0 | 0,874** |
| <b>VKI (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 25,03 ± 4,80          | 19,53-36,13 | 26,50 ± 4,46               | 20,82-38,45 | 0,131** |

Ort±SS: Ortalama ± Standart Sapma, Min-Maks: Minimum-Maksimum

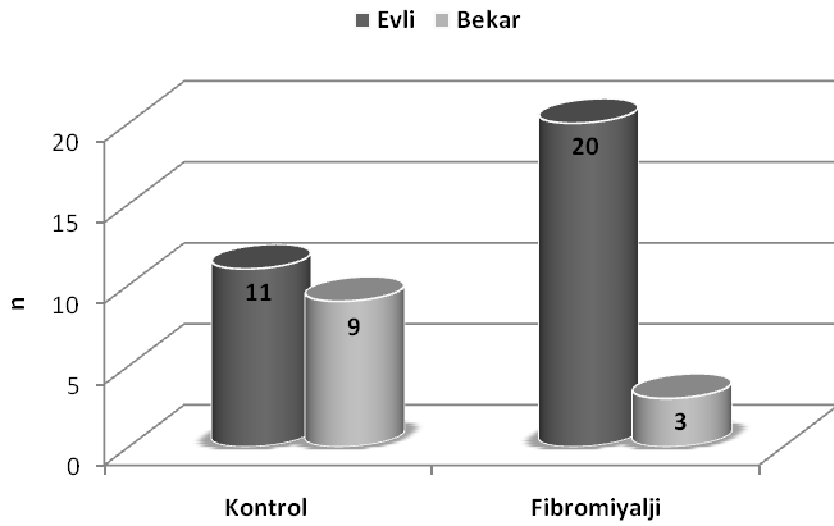
\*: Student-t testi, \*\*: Mann-Whitney U testi,  $p<0,05$ : istatistiksel anlamlılık düzeyi

Gruplar eğitim düzeyi ve medeni durum açısından karşılaştırıldığında; fibromiyalji grubunda eğitim düzeyi anlamlı oranda düşük, evlilik oranı ise anlamlı oranda yüksek saptandı (sırasıyla:  $p=0,004$ ,  $p=0,02$ ) (Grafik 4.1 ve Grafik 4.2).

Hastaların büyük çoğunluğunu ev hanımları (%73,9), kontrol grubunun büyük çoğunluğunu ise doktorlar (%40) oluşturuyordu. Fibromiyalji ve kontrol grubunun mesleklere göre dağılımı tablo 4.2'de gösterilmiştir.



**Grafik 4.1.** Fibromiyalji ve kontrol grubunda eğitim düzeyleri



**Grafik 4.2.** Fibromiyalji ve kontrol grubunda medeni durum özellikleri

**Tablo 4.2.** Fibromiyalji ve kontrol grubunda meslek dağılımı

| MESLEK             | Kontrol Grubu<br>n=20 |    | Fibromiyalji Grubu<br>n=23 |      |
|--------------------|-----------------------|----|----------------------------|------|
|                    | n                     | %  | n                          | %    |
| Ev Hanımı          | 3                     | 15 | 17                         | 73,9 |
| Hemşire            | 1                     | 5  | -                          | -    |
| Öğretmen           | -                     | -  | 1                          | 4,3  |
| Doktor             | 8                     | 40 | 4                          | 17,4 |
| Temizlik görevlisi | 3                     | 15 | -                          | -    |
| Memur              | 2                     | 10 | 1                          | 4,3  |
| Fizyoterapist      | 2                     | 10 | -                          | -    |
| Diyetisyen         | 1                     | 5  | -                          | -    |

Fibromiyalji grubundaki hastalardan 12'sinde (%52,2), kontrol grubundakilerden 10'unda (%50) cerrahi öyküsü mevcuttu. Her iki grup cerrahi öyküsü açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Fibromiyalji ve kontrol grubunda özgeçmiş özellikleri

|                   |     | Kontrol Grubu<br>n=20 |    | Fibromiyalji Grubu<br>n=23 |      | P*    |
|-------------------|-----|-----------------------|----|----------------------------|------|-------|
|                   |     | n                     | %  | n                          | %    |       |
| CERRAHİ<br>ÖYKÜSÜ | Var | 10                    | 50 | 12                         | 52,2 | 0,887 |
|                   | Yok | 10                    | 50 | 11                         | 47,8 |       |

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

Hastalarda şikayet süresi 4 ile 180 ay arasında değişmekteydi ve ortalama şikayet süresi  $42,43 \pm 39,96$  ay idi.

Hasta ve kontrol grubu semptomlar açısından sorgulandığında kontrol grubunda hiç kimsede yaygın vücut ağrısı saptanmadı. Yirmi (%87) hastada tabloya



fotosensitivite eşlik etmekteydi. Kontrol grubunda ise 5 (%25) kişide fotosensitivite saptandı. Fibromiyalji ile kontrol grubu semptomlar ve eşlik eden durumlar açısından karşılaştırıldığında; cilt döküntüleri hariç tüm parametreler hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.4 ve Tablo 4.5).

**Tablo 4.4.** Fibromiyalji ve kontrol grubunda semptomlar

| SEMPTOMLAR             |     | Kontrol Grubu<br>n=20 |     | Fibromiyalji Grubu<br>n=23 |      | P*    |
|------------------------|-----|-----------------------|-----|----------------------------|------|-------|
|                        |     | n                     | %   | n                          | %    |       |
| Yaygın ağrı            | Var | -                     | -   | 23                         | 100  | 0,000 |
|                        | Yok | 20                    | 100 | -                          | -    |       |
| Tutukluk               | Var | -                     | -   | 19                         | 82,6 | 0,000 |
|                        | Yok | 20                    | 100 | 4                          | 17,4 |       |
| Subjektif şişlik hissi | Var | -                     | -   | 18                         | 78,3 | 0,000 |
|                        | Yok | 20                    | 100 | 5                          | 21,7 |       |
| Yorgunluk              | Var | 7                     | 35  | 23                         | 100  | 0,000 |
|                        | Yok | 13                    | 65  | -                          | -    |       |
| Uyku bozukluğu         | Var | 1                     | 5   | 21                         | 91,3 | 0,000 |
|                        | Yok | 19                    | 95  | 2                          | 8,7  |       |
| Parestezi              | Var | 1                     | 5   | 19                         | 82,6 | 0,000 |
|                        | Yok | 19                    | 95  | 4                          | 17,4 |       |

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

**Tablo 4.5.** Fibromiyalji ve kontrol grubunda eşlik eden durumlar

| EŞLİK EDEN DURUMLAR      |     | Kontrol Grubu<br>n=20 |     | Fibromiyalji Grubu<br>n=23 |      | P*    |
|--------------------------|-----|-----------------------|-----|----------------------------|------|-------|
|                          |     | n                     | %   | n                          | %    |       |
| GBA - Migren             | Var | 2                     | 10  | 17                         | 73,9 | 0,000 |
|                          | Yok | 18                    | 90  | 6                          | 26,1 |       |
| İrritabl barsak sendromu | Var | 1                     | 5   | 14                         | 60,9 | 0,000 |
|                          | Yok | 19                    | 95  | 9                          | 39,1 |       |
| Kadın üretral sendrom    | Var | -                     | -   | 10                         | 43,5 | 0,001 |
|                          | Yok | 20                    | 100 | 13                         | 56,5 |       |
| Raynaud fenomeni         | Var | -                     | -   | 7                          | 30,4 | 0,010 |
|                          | Yok | 20                    | 100 | 16                         | 69,6 |       |
| Ağız kuruluğu            | Var | -                     | -   | 10                         | 43,5 | 0,001 |
|                          | Yok | 20                    | 100 | 13                         | 56,5 |       |
| Fotosensitivite          | Var | 5                     | 25  | 20                         | 87   | 0,000 |
|                          | Yok | 15                    | 75  | 3                          | 13   |       |
| Cilt döküntüsü           | Var | 1                     | 5   | 6                          | 26,1 | 0,100 |
|                          | Yok | 19                    | 95  | 17                         | 73,9 |       |
| Mukozal ülser            | Var | -                     | -   | 7                          | 30,4 | 0,010 |
|                          | Yok | 20                    | 100 | 16                         | 69,6 |       |
| Disotonomi               | Var | -                     | -   | 14                         | 60,9 | 0,000 |
|                          | Yok | 20                    | 100 | 9                          | 39,1 |       |
| Kronik pelvik ağrı       | Var | 1                     | 5   | 12                         | 52,2 | 0,001 |
|                          | Yok | 19                    | 95  | 11                         | 47,8 |       |
| TME disfonksiyonu        | Var | -                     | -   | 9                          | 39,1 | 0,002 |
|                          | Yok | 20                    | 100 | 14                         | 60,9 |       |

GBA: Gerilim tipi baş ağrısı, TME: Temporomandibular eklem

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

Fizik muayene bulguları açısından her iki grup karşılaştırıldığında fibromiyalji grubunda 17 hastada (%73,9) deri kıvrım hassasiyeti, 16 hastada (%69,6) kütanöz hiperemi ve 6 hastada (%26,1) retiküler deri pigmentasyonu saptandı. Kontrol grubunda ise bu fizik muayene bulgularının hiçbiri yoktu. Fibromiyalji grubunun fizik muayene bulguları tablo 4.6'da verilmiştir.

**Tablo 4.6.** Fibromiyalji grubunda fizik muayene bulguları

| BULGULAR                     |     | Fibromiyalji Grubu<br>n=23 |      |
|------------------------------|-----|----------------------------|------|
|                              |     | n                          | %    |
| Deri kıvrım hassasiyeti      | Var | 17                         | 73,9 |
|                              | Yok | 6                          | 26,1 |
| Kütanöz hiperemi             | Var | 16                         | 69,6 |
|                              | Yok | 7                          | 30,4 |
| Retiküler deri pigmentasyonu | Var | 6                          | 26,1 |
|                              | Yok | 17                         | 73,9 |

Fibromiyalji grubunda hassas nokta sayısı 11-17 arasında değişmekteydi ve ortalama  $12,43 \pm 1,67$  idi; kontrol grubunda ise hassas nokta sayısı 0-4 arasında değişmekteydi ve ortalama  $0,9 \pm 1,29$  idi. Hastalarda saptanan hassas nokta sayısındaki fazlalık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,000$ ).

Fibromiyalji grubunda FES skoru ortalama  $68,2 \pm 10,42$ , BDÖ skoru ortalama  $23,43 \pm 6,55$  ve VAS skoru ortalama  $7,47 \pm 1,16$  iken kontrol grubunda bunlar sırasıyla  $6,05 \pm 4,89$ ,  $5,2 \pm 5,39$  ve  $0,0 \pm 0,0$  olarak saptandı. Bu ölçeklerde hasta grubunda saptanan yüksek değerler istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla:  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ). Tablo 4.7'de fibromiyalji ve kontrol grubunun FES, BDÖ ve VAS skorları açısından karşılaştırılması ve istatistiksel karşılaştırma sonuçları verilmiştir.

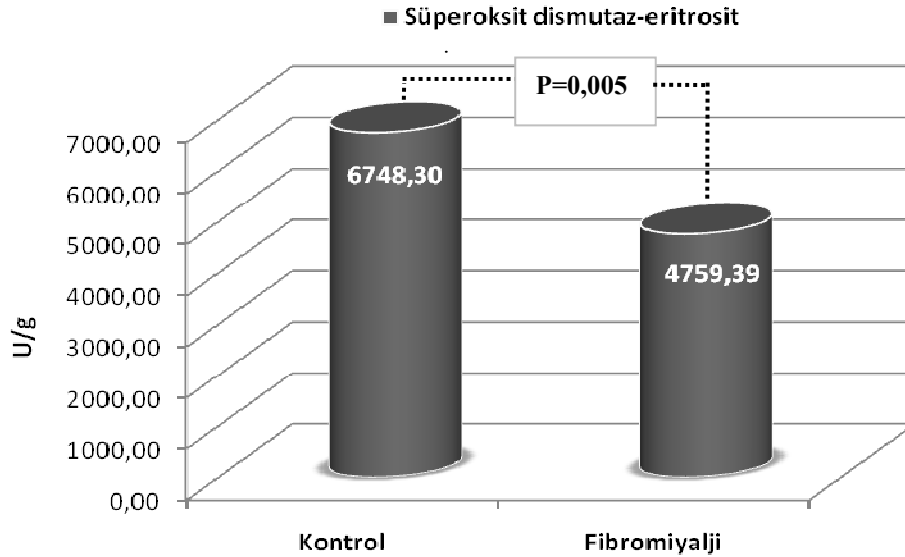
**Tablo 4.7.** Fibromiyalji ve kontrol grubunda Fibromiyalji Etki Sorgulaması, Beck Depresyon Ölçeği ve Vizüel Analog Skala skorları

|            | Kontrol Grubu<br>n=20 |           | Fibromiyalji Grubu<br>n=23 |             | P*           |
|------------|-----------------------|-----------|----------------------------|-------------|--------------|
|            | Ort±SS                | Min-Maks  | Ort±SS                     | Min-Maks    |              |
| <b>FES</b> | 6,05 ± 4,89           | 0,0-17,42 | 68,2 ± 10,42               | 49,85-84,57 | <b>0,000</b> |
| <b>BDÖ</b> | 5,2 ± 5,39            | 0,0-16    | 23,43 ± 6,55               | 14-37       | <b>0,000</b> |
| <b>VAS</b> | 0,0 ± 0,0             | 0,0-0,0   | 7,47 ± 1,16                | 5-9         | <b>0,000</b> |

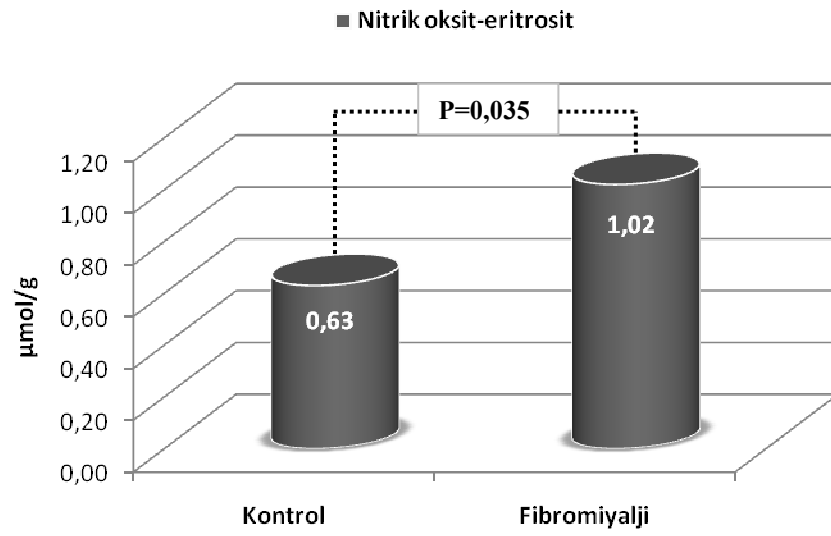
FES: Fibromiyalji Etki Sorgulaması, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, VAS: Vizüel Analog Skala

\*: Mann-Whitney U testi, p<0,05: istatistiksel anlamlılık düzeyi

OS parametreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubuna kıyasla fibromiyaljili hasta grubunda eritrosit SOD değeri anlamlı düzeyde düşük (p=0,005), eritrosit NO değeri anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,035). (Grafik 4.3 ve Grafik 4.4) Fibromiyalji ve kontrol grubunun eritrosit ve plazma oksidan durum değerleri ve istatistiksel karşılaştırma sonuçları tablo 4.8’de verilmiştir.

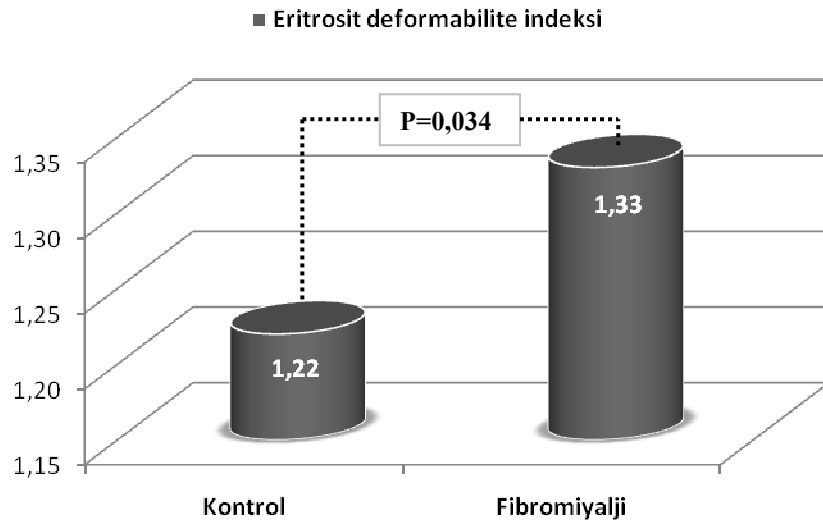


**Grafik 4.3.** Fibromiyalji ve kontrol grubunda eritrosit süperoksit dismutaz düzeyleri



**Grafik 4.4.** Fibromiyalji ve kontrol grubunda eritrosit nitrik oksit düzeyleri

Fibromiyalji ve kontrol grubu EDİ değerleri açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda EDİ değeri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksekti ( $p=0,034$ ) (Grafik 4.5).



**Grafik 4.5.** Fibromiyalji ve kontrol grubunda eritrosit deformabilite indeks değerleri

**Tablo 4.8.** Fibromiyalji ve kontrol grubunda plazma ve eritrosit oksidan durum değerleri

|                                      | Kontrol Grubu<br>n=20 |              | Fibromiyalji Grubu<br>n=23 |             | P*           |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------|----------------------------|-------------|--------------|
|                                      | Ort±SS                | Min-Maks     | Ort±SS                     | Min-Maks    |              |
| <b>SOD plazma<br/>(U/ml)</b>         | 15,1 ± 3,14           | 8,94-22,37   | 15,73 ± 3,42               | 8,78-20,76  | 0,480        |
| <b>SOD eritrosit<br/>(U/g)</b>       | 6748,3 ± 2736,02      | 3518-13956   | 4759,39 ± 1086,14          | 2422-7485   | <b>0,005</b> |
| <b>CAT plazma<br/>(nM/dk/ml)</b>     | 78,3 ± 19,88          | 38,44-132,51 | 82,16 ± 28,03              | 25,45-122,8 | 0,383        |
| <b>CAT eritrosit<br/>(µmol/dk/g)</b> | 525,52 ± 209,59       | 271,9-1080,1 | 499,89 ± 88,97             | 336,9-666,6 | 0,827        |
| <b>NO plazma<br/>(µmol/lt)</b>       | 102,74 ± 30,68        | 41,4-167     | 109,07 ± 42,87             | 60,3-250,7  | 0,961        |
| <b>NO eritrosit<br/>(µmol/g)</b>     | 0,63 ± 0,22           | 0,4-1,22     | 1,02 ± 0,66                | 0,35-2,98   | <b>0,035</b> |
| <b>MDA plazma<br/>(nmol/ml)</b>      | 6,9 ± 1,36            | 4,35-10,14   | 7,22 ± 2,01                | 4,49-13,72  | 0,567        |
| <b>MDA eritrosit<br/>(µmol/g)</b>    | 0,67 ± 0,15           | 0,48-1,02    | 0,65 ± 0,19                | 0,44-1,04   | 0,408        |

SOD:Süperoksit dismutaz, CAT:Katalaz, NO:Nitrik oksit, MDA:Malondialdehit

\*: Mann-Whitney U testi, p<0,05: istatistiksel anlamlılık düzeyi

Fibromiyalji grubunda EDİ değerleri ile oksidan durum parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde herhangi bir korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Fibromiyalji grubunda eritrosit deformabilite indeks değerleri ile oksidan durum parametreleri korelasyonu

|                      | <b>Fibromiyalji Grubu</b> |                      |
|----------------------|---------------------------|----------------------|
|                      | <b>n=23</b>               |                      |
|                      | <b>EDİ</b>                |                      |
|                      | <b>r</b>                  | <b>p<sup>*</sup></b> |
| <b>SOD plazma</b>    | -037                      | 0,868                |
| <b>SOD eritrosit</b> | -160                      | 0,466                |
| <b>CAT plazma</b>    | -432                      | 0,057                |
| <b>CAT eritrosit</b> | 106                       | 0,631                |
| <b>NO plazma</b>     | -075                      | 0,735                |
| <b>NO eritrosit</b>  | -228                      | 0,295                |
| <b>MDA plazma</b>    | -057                      | 0,795                |
| <b>MDA eritrosit</b> | -043                      | 0,846                |

SOD: Süperoksit dismutaz, CAT: Katalaz, NO: Nitrik oksit, MDA: Malondialdehit, EDİ: Eritrosit deformabilite indeksi,

\*: Spearman korelasyon testi, ,  $p<0,05$ : istatistiksel anlamlılık düzeyi

Fibromiyalji grubunda hassas nokta sayısı ile oksidan durum parametreleri ve EDİ değerleri korelasyonuna bakıldığında hassas nokta sayısı ile SOD ve CAT plazma değerleri arasında istatistiksel anlamlı negatif ilişki saptandı (sırasıyla:  $r = -0,438$ ,  $p = 0,037$ ,  $r = -0,459$ ,  $p = 0,042$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Fibromiyalji grubunda hassas nokta sayısı ile oksidan durum parametreleri ve eritrosit deformabilite indeks değerleri korelasyonu

|                      | <b>Fibromiyalji Grubu</b><br><b>n=23</b><br><b>Hassas nokta sayısı</b> |              |
|----------------------|--|--------------|
|                      | <b>r</b>   | <b>p*</b>    |
| <b>SOD plazma</b>    | <b>-0,438</b>  | <b>0,037</b> |
| <b>SOD eritrosit</b> | 0,368  | 0,084        |
| <b>CAT plazma</b>    | <b>-0,459</b>  | <b>0,042</b> |
| <b>CAT eritrosit</b> | 0,145  | 0,510        |
| <b>NO plazma</b>     | -0,288   | 0,182        |
| <b>NO eritrosit</b>  | 0,177  | 0,420        |
| <b>MDA plazma</b>    | -0,157   | 0,473        |
| <b>MDA eritrosit</b> | 0,314  | 0,145        |
| <b>EDİ</b>           | 0,105  | 0,633        |

SOD:Süperoksit dismutaz, CAT:Katalaz, NO:Nitrik oksit, MDA: Malondialdehit, EDİ:Eritrosit deformabilite indeksi

\*: Spearman korelasyon testi, ,  $p < 0,05$ : istatistiksel anlamlılık düzeyi



Fibromiyalji grubunda oksidan durum parametreleri ile FES, BDÖ ve VAS skorları korelasyonuna bakıldığında ise sadece SOD plazma ile VAS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki tespit edildi ( $r = -0,582$ ,  $p = 0,004$ ) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Fibromiyalji grubunda oksidan durum parametreleri ile Fibromiyalji Etki Sorgulaması, Beck Depresyon Ölçeği ve Vizüel Analog Skala skorları korelasyonu

|                      | Fibromiyalji Grubu<br>n=23 |      |       |      |              |             |
|----------------------|----------------------------|------|-------|------|--------------|-------------|
|                      | FES                        |      | BDÖ   |      | VAS          |             |
|                      | p*                         | r    | p*    | r    | p*           | r           |
| <b>SOD plazma</b>    | 0,057                      | -402 | 0,796 | -057 | <b>0,004</b> | <b>-582</b> |
| <b>SOD eritrosit</b> | 0,093                      | 358  | 0,454 | 164  | 0,621        | 109         |
| <b>CAT plazma</b>    | 0,439                      | -184 | 0,877 | -037 | 0,099        | -380        |
| <b>CAT eritrosit</b> | 0,793                      | -058 | 0,729 | -076 | 0,481        | -155        |
| <b>NO plazma</b>     | 0,278                      | -236 | 0,514 | 143  | 0,299        | -226        |
| <b>NO eritrosit</b>  | 0,227                      | 262  | 0,318 | 218  | 0,656        | 098         |
| <b>MDA plazma</b>    | 0,640                      | 103  | 0,269 | 240  | 0,441        | -169        |
| <b>MDA eritrosit</b> | 0,617                      | 110  | 0,717 | -080 | 0,110        | 343         |

FES: Fibromiyalji Etki Sorgulaması, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, VAS: Vizüel Analog Skala, SOD:Süperoksit dismutaz, CAT:Katalaz, NO:Nitrik oksit, MDA: Malondialdehit

\*: Spearman korelasyon testi, ,  $p < 0,05$ : istatistiksel anlamlılık düzeyi

## TARTIŞMA

FMS kronik yaygın muskuloskeletal ağrı, tutukluk ve hassas noktalarla karakterize romatizmal bir hastalıktır ve etiyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir (13). Geçerli genel kanı multifaktöryel olduğu yönündedir. Genetik faktörler, kas anormallikleri, otonomik ve santral sinir sistemi bozuklukları, psikolojik faktörler, nöroendokrin anormallikler ve uyku bozuklukları nedensel faktörler olarak araştırılmıştır (11).

FMS etiyopatogenezine yönelik ilk çalışmalar kas gerginliğini araştırmak için yapılmıştır. 1960'lı yıllarda EMG ile yapılan çalışmalarda istemsiz kas spazmını gösteren fizyolojik kanıt bulunamaması sonucunda hastalığın psikojenik bir orijini olabileceği düşünülmüştür. Zaman içerisinde bu hastaların uyku bozukluğundan şikayet etmesi ve uyanırken ağrı ve tutukluk tariflemesi nedeni ile fibromiyalji-uyku bozukluğu ilişkisi kurulmuş, yapılan EEG çalışmaları ile uyku bozukluklarının FMS etiyopatogenezinde rol alabileceği ileri sürülmüştür. Bu süreçte kas anormallikleri ile ilgili çalışmalar devam etmiş ve 1980'li yılların sonuna doğru hassas noktalarda düşük kan akımı ve düşük oksijenizasyon-lokal hipoksi varlığı gösterilmiştir (41,42). FMS'de SLE ve Sjögren sendromu gibi romatizmal hastalıklarda beklenen klinik özelliklerin görüldüğünün fark edilmesi ile etiyopatogenez çalışmaları immünolojik faktörlere yönlendirilmiştir. Bu dönemde genetik bilimindeki gelişmeler ve FMS'nin ailesel sıklık gösterdiği gözlemi üzerine genetik araştırmalar da başlamıştır. Bu gelişmelerle eş zamanlı olarak primer bulgusu yaygın ağrı olan FMS'de ağrı mekanizmaları ve nöroendokrin sistem bozuklukları ile ilgili çalışmalar da gündeme gelmiştir.

Sonuçta FMS'nin etiyopatogenezi uzun zamandır araştırılmaktadır ve farklı dönemlerde farklı etiolojik nedenler ön plana çıkmıştır. Son dönemde OS kavramının gündeme gelmesi ile lokal hipoksinin nedensel bir faktör olduğu ileri sürülen FMS'de de bu sürecin rol alabileceği düşünülmüştür. Literatürde konuyla ilgili az sayıda çalışma mevcut olup tamamına yakını son on yıl içinde yer almaktadır.

FMS-OS ilişkisini araştıran ilk çalışma 1997 senesinde Eisinger ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Araştırmacılar FMS’de OS’yi değerlendirmek için 25 FMS’li kadın hasta ve 25 sağlıklı kontrol vakasında protein karbonilleri, MDA, NO, total sülfidril ve GSH seviyelerine bakmışlar, hastalarda MDA düzeylerinde anlamlı fark saptamazken, protein karbonil seviyelerinde anlamlı yükseklik, NO, total sülfidril ve GSH seviyelerinde ise anlamlı düşüklük bulmuşlardır. NO’daki düşük düzeyi pentoz fosfat yolu anormallikleri veya analjezik alımı ile ilişkilendirirken diğer bulguları FMS’deki OS göstergeleri olarak yorumlamışlardır (131).

Daha sonra Hein ve Franke yaş ortalaması 46 olan 36’sı kadın 41 FMS’li hasta ile hastalarla yaş-cinsiyet uyumlu 63 sağlıklı kontrol vakasında serumda pentosidin seviyelerini ölçmüşler ve hastalarda anlamlı yüksek bulmuşlardır. Pentosidin glikasyon son ürünü olan modifiye bir protein olup oluşumu oksidatif süreçle yakından ilişkili olduğundan araştırmacılar elde ettikleri bu sonuç nedeniyle FMS’de OS varlığına dikkat çekmişlerdir (17).

Ülkemizde ise konu ile ilgili ilk çalışma 2005 yılında Bağış ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bağış ve arkadaşları FMS oksidatif bir bozukluk mudur hipotezinden yola çıkarak FMS’li hastalarda oksidan/antioksidan durumu incelemişlerdir. Bunun için yaş ortalaması 39 olan 85 primer FMS’li kadın hasta ile hastalarla yaş-cinsiyet uyumlu 80 sağlıklı kontrolde serum MDA ve SOD düzeylerine bakmışlar ve hastalarda serum MDA düzeylerini anlamlı yüksek, SOD düzeylerini ise anlamlı düşük saptamışlardır. Bu sonuçların oksidan/antioksidan dengede bozukluğa işaret ettiğini ve FMS’nin etiyopatogenezinde OS’nin rol alabileceğini bildirmişlerdir (8).

Ardından zgmen ve arkadaşları FMS’de oksidan/antioksidan durumu ve antidepresan tedavinin bu duruma etkisini değerlendirmek için yaş ortalaması 37 olan 30 FMS’li kadın hasta ile hastalarla yaş-cinsiyet uyumlu 16 sağlıklı kontrolde tedavi öncesi ve sonrasında serum MDA, NO, SOD, ksantin oksidaz (XO) ve adozin deaminaz (ADA) düzeylerine bakmışlardır. Tedavi öncesinde hastalarda MDA düzeyini anlamlı yüksek, NO düzeyini anlamlı düşük saptamışlar, antioksidan

enzimlerde ise iki grup arasında anlamlı fark bulmamışlardır. Tedavi sonrasında ise sadece SOD düzeyinde anlamlı düşüş görmüşler, diğer parametrelerde ise fark tespit etmemişlerdir. Sonuçta elde ettikleri bulguların FMS’de oksidan/antioksidan dengenin bozukluğuna işaret edebileceğini ancak hem bu konuda hem de tedavi konusunda ileri çalışmalara gereksinim olduğunu bildirmişlerdir (9).

Altındağ ve Çelik ise FMS’de oksidan/antioksidan durumu değerlendirmek için yaş ortalaması 33 olan 18’i kadın 21 primer FMS’li hasta ile hastalarla yaş-cinsiyet uyumlu 21 sağlıklı kontrol vakasında plazmada total antioksidan kapasite (TAC), total peroksit seviyesi ve oksidatif stres indeksi (OSİ)’ni değerlendirmiş, hastalarda TAC’ı anlamlı düşük, total peroksit seviyesini ve OSİ’yi anlamlı yüksek bulmuşlar, VAS ile TAC seviyesi arasında da anlamlı negatif ilişki saptamışlardır. Bu sonuçlar doğrultusunda FMS’li hastaların OS’ye maruz kaldığını ve tedavide vitamin C ve E gibi antioksidan desteğinin faydalı olabileceğini savunmuşlardır (10).

Altındağ ve arkadaşları değişik parametreleri inceledikleri bir diğer çalışmada, FMS’de oksidan/antioksidan durumu değerlendirmek için 25-40 yaşları arasında 36’sı kadın 42 FMS’li hasta ile hastalarla yaş-cinsiyet uyumlu 53 sağlıklı kontrol vakasını çalışmaya dahil etmiş, tüm katılımcılarda serumda paraoksonaz ve arilesteraz seviyeleri ile total antioksidan statü (TAS), total sülfidril düzeyleri ve lipit hidroperoksit düzeylerini çalışmışlardır. Hastalarda antioksidan durumu yansıtan paraoksonaz, arilesteraz, TAS ve total sülfidril seviyelerini anlamlı düşük, oksidan durumu yansıtan lipit hidroperoksit seviyelerini ise anlamlı yüksek bularak FMS’de OS varlığına işaret etmişlerdir (16).

Son dönemde OS’ye ilgi giderek artmış ve FMS-OS ilişkisini araştıran daha fazla çalışma yapılmaya başlanmıştır. Akkuş ve arkadaşları yaş ortalaması 31 olan 30 primer FMS’li kadın hasta ve hastalarla yaş-cinsiyet uyumlu 30 sağlıklı kontrol vakasında plazmada antioksidan vitaminler olan vitamin A, vitamin E, vitamin C ve β karoten konsantrasyonları ile lipit peroksidasyonunu yansıtan plazma MDA düzeylerine ve plazma NO seviyelerine bakmışlardır. Hastalarda vitamin A ve E seviyelerini anlamlı düşük, MDA seviyesini anlamlı yüksek bulmuşlar, vitamin C, β karoten ve NO seviyelerinde ise anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Bu bulgularla

FMS'de oksidan-antioksidan dengenin bozulduğunu ve FMS'li hastaların oksidatif stres altında olduklarını ileri sürmüşlerdir (11).

Cordero ve arkadaşları ise FMS'de OS varlığını araştırmak için yaş ortalaması 47 olan 36'sı kadın 40 FMS'li hasta ve hastalarla yaş-cinsiyet uyumlu 30 sağlıklı kontrol vakasında plazmada ve mononükleer hücrelerde MDA ve protein karbonilleri gibi OS belirteçlerini ve güçlü bir antioksidan olan koenzim Q10 seviyelerini değerlendirmişlerdir. MDA ve protein karbonilleri düzeylerini plazma ve mononükleer hücrelerde anlamlı yüksek, koenzim Q10 seviyelerini ise plazmada anlamlı yüksek, mononükleer hücrelerde ise anlamlı düşük bularak bu bulguların FMS'de OS varlığına işaret ettiğini savunmuşlardır (12).

Şendur ve arkadaşları FMS'de antioksidan durum ve NO'yu ve bunların klinik bulgularla ilişkisini değerlendirmeyi amaçlayarak yaş ortalaması 42 olan 37 FMS'li kadın hasta ve hastalarla yaş-cinsiyet uyumlu 37 sağlıklı kontrol vakasında serumda NO, CAT ve GSH düzeylerine bakmışlardır. Hastalarda serum CAT ve GSH düzeylerinde anlamlı düşüklük saptarken NO seviyelerinde anlamlı fark tespit etmemişler, serum NO seviyesi ile VAS ağrı skoru ve serum GSH seviyesi ile sabah tutukluğu arasında da anlamlı korelasyon saptamışlardır. Bu bulgulara dayanarak antioksidanların FMS etiopatogenezinde etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (13).

Chung ve arkadaşları da FMS'de OS'yi ve semptomlarla ilişkisini incelemek için yaş ortalaması 47 olan 48 FMS'li hasta ve hastalarla yaş-cinsiyet uyumlu 96 sağlıklı kontrolde bir lipit peroksidasyon ürünü olan F2-isoprostanın üriner atılımını ölçmüşler ve her iki grup arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Semptomlar açısından ise sadece VAS yorgunluk skoru ile üriner F2-isoprostan atılımı arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Bu sonuçlara dayanarak yorgunlukta OS'nin rol oynadığını ancak FMS'de belirgin bir OS'nin olmadığını bildirmişlerdir (14).

Çimen ve arkadaşları ise yaş ortalaması 41 olan 25 FMS'li kadın hasta ve hastalarla yaş-cinsiyet uyumlu 23 sağlıklı kontrolde NOS ve arginaz enzim aktivitelerini ölçmüşler, hastalarda NOS aktivitesini anlamlı yüksek, arginaz aktivitesini ise anlamlı düşük bulmuşlardır. Bu bulguların artmış siklooksijenaz

enzim aktivitesine ve oksidan/antioksidan denge bozukluğuna bağlı olabileceğini ileri sũrerek bu konuda ileri çalışmalara gereksinim olduğunu sũylemiřlerdir (15).

Bizim alışmamızda ise FMS-OS-eritrosit deformabilitesi arasındaki ilişkiler yaş ortalaması  $34,69 \pm 8,14$  yıl olan 23 primer FMS'li kadın hasta ve bu hasta grubu ile yaş-cinsiyet uyumlu 20 sağlıklı kontrol olgusunda incelendi. OS'nin yaş ve VKI gibi fizyolojik faktörlerden etkilenebildiği bilinmektedir. Literatũrde yaşlanma ve VKI artışlarının OS'ye neden olduğunu gũsteren pek çok çalışma mevcuttur (132-135). Bu faktörler gũz nũne alınarak doğabilecek farklılıkları ortadan kaldıracılabilmek için bu çalışmada her iki grup yaş açısından eşleştirildi. Boy ve kilo açısından ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca hasta ve kontrol grubu olgularının tamamı, hem FMS'nin çoğunlukla kadınlarda gũrũlmesi hem de grupların kendi içinde homojen bir yapı oluşturması nedeniyle kadınlardan seçildi. Her iki grup arasında yaş ve VKI açısından fark olmaması bize istatistiksel analiz sonucunda elde edilen verileri daha objektif yorumlama olanağı sağladı. Hasta ve kontrol grubunda plazma ve eritrositte oksidan durum parametreleri olarak MDA ve NO seviyelerine, antioksidan durum parametreleri olarak ise SOD ve CAT dũzeylerine bakıldı. Eritrosit deformabilite değişikliklerini değerlendirmek için de EDİ lũmleri yapıldı. Hastalarda kontrol grubuna gũre EDİ anlamlı yũksek, eritrosit SOD dũzeyi anlamlı dũřũk, eritrosit NO seviyesi ise anlamlı yũksek saptandı. Diğer parametrelerde ise iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

OS serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği gũstermektedir. Dolayısı ile OS varlığını ileri sũrebilmek için oksidan ve/veya antioksidan durum parametrelerinde bir bozukluk olduğunu gũstermek gerekmektedir. Serbest radikaller proteinler, lipitler, nũkleik asitler ve karbonhidratlar gibi pek çok biyolojik molekũl ile etkileşirler. Serbest radikallerin etkileştiği bu molekũller arasında en kolay ulaşılabilen substrat lipitler olduğundan genel beklenti lipit peroksidasyonu gũzlenmesi yũnũndedir. Bu nedenle çalışmalarda oksidan parametre olarak genellikle lipit peroksidasyonu son ũrũnũ olan MDA alışılmıştır. FMS (8,9,11,12) ve etiyopatogenezinde OS'nin rolũ olabileceği dũřũnũlen diğer hastalıklarda (136-139) yapılan pek çok çalışmada MDA yũksekliliđi gũsterilmiřtir. Bizim alışmamızda genel literatũrũn aksine fibromiyaljili hastalar ile

kontrol grubu arasında eritrosit ve plazma MDA düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Biz bu sonucun muhtemel bir nedeninin ölçüm yöntemimiz olabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü çalışmamızda MDA düzeyleri daha hassas bir yöntem olan HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) ile değil, manuel spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür. Ayrıca in vivo MDA ölçümünün lipit peroksidasyonu belirteci olarak değeri ve bunun klinik kullanımı da tartışmalıdır. Her ne kadar in vitro deneysel çalışmalarda üretilen MDA gerçek lipit peroksidasyonunu yansıtıyor gibi gözükse de, in vivo ölçümün yanlış sonuçlara yol açabileceği de ileri sürülmektedir (140,141). Bu nedenler göz önüne alındığında aslında FMS'de lipit peroksidasyonu varsa bile bunu tespit edememiş olabiliriz. Başka bir olasılık da fibromiyalji etiopatogenezinde MDA'dan farklı oksidize biyolojik moleküllerin (protein karbonilleri gibi) oluşumuna yol açan reaktif oksijen bileşiklerinin rol alıyor olmasıdır (142). Nitekim oksidatif stres oluşumunda yer alan tüm yolaklar birbiriyle korele olarak devam etmez. Lipit peroksidasyonu tespit edilemeden önce protein degradasyonu gelişebilir. Hatta protein degradasyonu ölçümünün lipit peroksidasyonu ölçümünden daha duyarlı olduğunu ileri süren çalışmalar da vardır (143-145). Bu çalışmada protein degradasyonu göstergelerinin çalışılmamış olması çalışmanın bir limitasyonu olarak kabul edilebilir.

Oksidatif sürecin antioksidan ayağını incelemek için de pek çok parametre değerlendirilebilir. Bunlardan enzimatik antioksidanlar olan SOD, GPx ve CAT çalışmalarda en sık kullanılanlardır. Etiopatogenezinde OS varlığı araştırılan hastalıklarda yapılan çalışmalarda antioksidan durum sonuçları değişken olmakla birlikte sıklıkla antioksidan parametre seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (8,10,11,12,13,16,136,146). Antioksidan parametrelerde artma tespit edilen çalışmalarda (139,147,148), bu artışın oksidan moleküllerin zararlı etkilerini inhibe etmek için sekonder olarak geliştiği ve OS varlığını düşündürdüğü ileri sürülse de genel kanı antioksidanların artmaması ya da azalmasının oksidatif dengeyi sağlayamayacağı dolayısıyla bu parametrelerdeki azalmanın OS belirteci olarak kullanılabilmesi yönündedir (8,9,10,11,12,13,16,136,146). Bizim çalışmamızda fibromiyalji grubunda eritrosit SOD düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşüken, eritrosit CAT düzeyleri her iki grupta benzerdi. Plazma SOD ve CAT düzeylerinde ise her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Elde ettiğimiz bu bulgular

genel literatür ve fibromiyalji ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu ile uyumludur ve FMS’de OS varlığını düşündürmektedir.

Nitrik oksit L-argininden NOS olarak bilinen sitozolik bir enzim aktivitesi ile sentezlenen kısa ömürlü bir serbest radikaldir. Hem oksidan hem de antioksidan etkisinden sözedilir. Fizyolojik koşullarda lipit peroksit radikalleriyle tepkimeye girerek hücre içi lipit oksidasyonundaki otokatalitik reaksiyon zincirini bozarak antioksidan etki oluşturur. OS gibi süperoksit düzeylerinin arttığı durumlarda ise süperoksitle reaksiyona girerek bir pro-oksidan olan peroksinitriti oluşturur (25,113). Süperoksit radikalinden peroksinitrit oluşumu ile SOD aracılığı ile hidrojen peroksit oluşumu arasında bir yarışma söz konusudur. Süperoksit radikalının NO ile reaksiyona girme yeteneğinin SOD ile reaksiyona girme yeteneğine göre 3-6 kat daha fazla olmasına rağmen SOD düzeylerinin NO düzeylerine göre daha fazla olduğu fizyolojik koşullarda, peroksinitrit oluşumu ihmal edilebilir düzeydedir. Dolayısıyla fizyolojik koşullarda üretilen NO, SOD’un fizyolojik konsantrasyonlarının varlığında antioksidan etki gösterirken, yüksek konsantrasyonlardaki NO peroksinitrit oluşumuna neden olarak protein, DNA ve yağ asitleri ile etkileşebilir ve lipit peroksidasyonunu başlatabilir (149). Genel literatürde olduğu gibi fibromiyaljide de OS’nin varlığını araştıran çalışmalarda NO bulguları çelişkilidir. FMS’de NO düzeylerinin azaldığı (9,131) ya da değişmediği (11,13,150) tespit edilen çalışmalarda bu sonucun OS süreci ile ilişkisi hakkında yorum yapılmazken, NO düzeylerinin arttığını (15,151) gösteren çalışmalarda bu artış ağrı modülasyonu yanı sıra NO’nun pro-oksidan etkisi ile de ilişkilendirilmiştir. Literatürde OS ile NO ilişkisini inceleyen çalışmalarda artan NO seviyelerinin oksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (152,153). Bizim çalışmamızda da hastalarda eritrosit NO düzeyinde tespit edilen anlamlı yükseklik, SOD düzeylerinin de düşüklüğü göz önünde bulundurularak OS lehine yorumlanmıştır.

Bizim çalışmamızda fibromiyalji ve kontrol grubu eritrosit NO ve SOD düzeyleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark mevcut iken, plazma NO ve SOD düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Biz bu durumun eritrositlerde lipit, karbonhidrat ve protein gibi serbest radikal hedeflerinin



plazmaya kıyasla daha yüksek oranda bulunmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuçta bu çalışmada oksidatif durum parametreleri ile ilgili elde edilen verilerin, yukarıda da ayrıntılı olarak açıklanan nedenlerden dolayı hasta grubunda OS varlığını destekler nitelikte olduğu kanaatine varılmıştır.

Eritrositler ömürleri süresince pek çok stres durumuna maruz kalırlar. Ksenobiyotik ve patojenlerin etkileri yanında strese yol açabilen durumlar şöyle sınıflandırılabilir:

- i) fiziksel; örneğin eritrositler kendi boyutlarından (7  $\mu$ m) daha küçük kapillerlerden geçmeye çalışırken sıkışmak zorunda kalırlar
- ii) oksidatif; yemek sonrası hiperglisemi görüldüğünde ya da oksijen radikallerinden zengin dokulardan (aterosklerotik lezyonlar) geçerken olduğu gibi
- iii) hiperozmotik; örneğin böbrek medullasında bir saatten daha fazla zaman yol almaları gerektiğinde

Eritrositlerin görevi genellikle periferdeki dokulara oksijen ve NO, akciğerlere karbon dioksit taşımak olarak tanımlanır. Bu görevleri yerine getirebilmek ve bu süreçte yukarıda tanımlanan streslere rağmen yaşamlarını devam ettirebilmek için bazı ekstra donanımlara sahiptirler. Öncelikle eritrositlerin özelleşmiş fleksibl spektrin yapıları membran iskeleti fiziksel streslerin üstesinden gelmek için gerekli olan yüksek elastisiteyi sağlar. İkinci olarak eritrositler hasarlanmış lipid ve proteinleri onarmak ve gerektiğinde ortadan kaldırmak için gerekli mekanizmalara sahiptir. Son olarak eritrositler oksidan molekülleri nötralize edebilmek amaçlı kullanmak üzere pek çok enzimatik (SOD, CAT, GPx) ve non-enzimatik (GSH, askorbik asit, vitamin E) antioksidan madde içermektedir (154). Bu antioksidanlar aracılığı ile internal (primer olarak spontan hemoglobin oksidasyonu sonucu oluşan) ve eksternal üretilen oksijen radikalleri ile savaşırlar (155). Eritrositler antioksidan etkilerini ortamdaki NO'yu hemoglobin aracılığıyla ortamdaki uzaklaştırarak ve potent bir pro-oksidan olan peroksinitrite dönüşümünü engelleyerek de gerçekleştirirler. Ancak bu özelliklerinin ortamdaki reaktif türlerin

miktarına göre değişebileceği ve baş edebileceklerinden fazla miktarda oksijen radikali varlığında OS'yi arttırabilecekleri de akılda tutulmalıdır. Nitekim NO'nun hemoglobin aracılığıyla ortamdan uzaklaştırılması sırasında oluşan methemoglobinin de pro-oksidan etkileri vardır (154).

Oksidatif denge üzerine bilinen etkileri ve zengin poliansature yağ asidi, oksijen ve hem içerikleri nedeni ile eritrositlerin OS'den etkilenebileceği düşünülerek eritrosit deformabilitesi-OS ilişkisini inceleyen pek çok çalışma yapılmış ve bunların çoğunda OS varlığında eritrosit deformabilitesinin bozulduğu gösterilmiştir. Eritrositlerin oksijen radikallerine maruziyeti lipit peroksidasyonu, protein degradasyonu, hemoglobin hasarı ve spektrin-hemoglobin çapraz bağlanmasına neden olur (156). Oksijen radikallerinin eritrosit deformabilitesini bu mekanizmalardan hangisi üzerinden bozduğu konusu ise tartışmalıdır. Genel görüş oksidan moleküllerin hem lipit peroksidasyonu hem de protein degradasyonu yoluyla eritrosit deformabilitesini bozduğu yönündedir (125,156,157,158,159). Bu çalışmaların çoğunda eritrositlerin mekanik özellikleri üzerinde membran iskelet proteinleri major rol oynarken, membran lipit kompozisyonundaki değişikliklerin minör etkileri olduğu ileri sürülmüştür (157,159). Hatta egzersizin hemoreolojik özellikler üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada eritrosit deformabilitesindeki azalma ile ilişkili protein degradasyonunun lipit peroksidasyonundan daha erken tespit edilebileceği iddia edilmiştir (160). OS'nin eritrosit deformabilitesini lipit peroksidasyonu üzerinden etkilediğini ileri süren çalışmalarda oksidan parametre olarak sadece lipit peroksidasyonu son ürünleri çalışılmış, dolayısı ile protein degradasyonunun varlığı ekarte edilmemiştir (138,161,162,163). NO'nun diğer serbest oksijen radikallerinden farklı olarak eritrosit deformabilitesine doz bağımlı bifazik etkileri mevcuttur. Tam olarak mekanizması bilinmemekle birlikte belli düzeylere kadar NO eritrosit deformabilitesinin sağlanması ve korunması için gereklidir (164). Yüksek düzeylerdeki NO'nun ise eritrosit deformabilitesini bozduğu gösterilmiştir ve bu etkisinin pro-oksidan özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (165,166).

Tüm bu veriler bize FMS'nin etiyopatogenezinde bozulmuş eritrosit deformabilite yeteneğinin de rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bundan dolayı bu

çalışmada EDİ'yi de değerlendirdik. Fibromiyalji grubunda EDİ kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Bu sonucumuz OS-eritrosit deformabilitesi ilişkisini inceleyen diğer çalışmalarla uyumlu idi. Ayrıca bizim çalışmamızda oksidan parametrelerden MDA'da yükseklik izlenmemesine rağmen eritrosit deformabilitesinin bozulmuş olması da oksijen radikallerinin eritrosit deformabilitesi üzerine etkisinin lipid peroksidasyonundan ziyade protein degradasyonu üzerinden olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda fibromiyalji grubunda oksidan/antioksidan durum parametreleri ile EDİ değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Bunun gruptaki olgu sayılarının az olmasından kaynaklandığı kanaatindeyiz. Çalışmanın daha fazla sayıda olguyla yapılması durumunda anlamlılığın artabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda fibromiyalji grubunda oksidan/antioksidan durum parametreleri ile klinik değerlendirme ölçekleri korelasyonuna bakıldığında SOD plazma ile VAS skoru değerleri arasında anlamlı negatif bir ilişki tespit edildi. Bu sonucumuz Altındağ ve Çelik'in (10) çalışmalarında tespit ettiği VAS skoru ile TAC arasındaki negatif korelasyon ile uyumludur. Bu da OS'ye işaret ettiğini düşündüğümüz düşük SOD değerlerinin, FMS semptomatolojisinde rol alabileceğini, dolayısıyla OS'nin FMS etiopatogenezinde geçen muhtemel mekanizmalardan biri olabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak fibromiyalji grubunda saptadığımız hassas nokta sayısı ile SOD ve CAT plazma değerleri arasındaki negatif korelasyon da bu hipotezi desteklemektedir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları olup, bunlardan birincisi gruptaki olgu sayılarının az olmasıdır. Bu durumun, çalışmamızda oksidan/antioksidan parametreler ile eritrosit deformabilitesi arasında korelasyon saptanmamasının muhtemel nedenleri arasında olabileceğini ve çalışmanın daha fazla sayıda olguyla yapılması durumunda anlamlılığın artabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca, çalışmamızda olgulardan kan örneklerinin aynı saatte ve aç olarak alınmamasının da standardizasyonu sağlayamamış olabileceği kanaatindeyiz. Diğer bir limitasyonumuz da MDA düzeylerinin daha hassas bir yöntem olan HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) ile değil manuel spektrofotometrik yöntemle ölçülmüş olması ve

MDA gibi oksidan durumu gösteren önemli parametrelerden biri olan protein karbonilleri seviyesine bakılmamış olmasıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen veriler, FMS'li olgularda OS gelişebileceği ve eritrosit deformabilitesinin bozulabileceği öngörüsünü desteklemektedir. Biz bu bilgiler ışığında yeterli doku perfüzyonu ve oksijenizasyonu için eritrosit deformabilitesinin gerekli olduğu gerçeğini de göz önünde bulundurarak, bozulmuş eritrosit deformabilitesinin lokal perfüzyon bozukluğuna zemin hazırlayarak FMS'nin etiopatogenezinde rol oynayabileceği sonucuna vardık. FMS'li olgularda OS ile bozulmuş eritrosit deformabilitesinin birlikteliğinde neden-sonuç ilişkisini açıklayabilmek için ise daha geniş hasta gruplarında ve daha farklı parametrelerin değerlendirileceği çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak primer FMS'li hastalarda OS ve eritrosit deformabilite değişikliklerini incelemek amaçlı yaptığımız bu çalışmada; fibromiyaljili hastalarda pro-oksidan etkisi bilinen NO'nun eritrosit düzeylerinin yüksek olduğu ve antioksidan parametrelerden olan SOD'un eritrosit seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Plazma ve eritrosit MDA ve CAT düzeyleri açısından ise iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Ayrıca fibromiyalji hastalarında EDİ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Tüm bu bulgular fibromiyaljili hastalarda OS varlığını ve OS ile eritrosit deformabilite değişikliklerinin bir sebep-sonuç ilişkisi içinde FMS etiopatogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha kesin bir sonuca varmak için geniş serilerde ve OS ile ilişkili özellikle protein karbonillerini de içeren daha çok değişkenin araştırıldığı ileri klinik çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

- 1) Laurence A. Bradley, Alarcon GS. Miscellaneous Rheumatic Diseases. In: Kopman WJ, Moreland LW (ed). Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins, 2005: 1869-910.
- 2) Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P. The American Collage of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1990 Feb; 33(2): 160-172.
- 3) Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell Ij, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis Rheum. 1995 Jan; 38(1): 19-28.
- 4) Cantürk F. Fibromiyalji ve diğer eklem dışı romatizmal hastalıklar. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitapevi, 2000: 1654-81.
- 5) White KP, Speechley M, Harth M. The prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. J Rheumatol. 1999; 26: 1570-6.
- 6) Yunus MB, Inanici F. Fibromyalgia syndrome: Clinical features, diagnosis and biopathophysiologic mechanisms. In: Rachlin ES, Rachlin IS (Ed). Myofascial pain and fibromyalgia. 2nd ed. Mosby: St. Louis; 2002. p. 3-31.
- 7) Gür A. Fibromiyaljide Etiyopatogenez. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 2008; 54 Özel Sayı 1: 4-11.
- 8) Bagis S, Tamer L, Sahin G, Bilgin R, Guler H, Ercan B, Erdogan C. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? Rheumatol Int. 2005 Apr; 25(3): 188-190.
- 9) Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O, Ardicoglu O, Yildizhan H. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia; etiologic and therapeutic concerns. Rheumatol Int. 2006 May; 26(7): 598-603.

- 10) Altıdag O, Celik H. Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox Rep.* 2006; 11(3):131-135.
- 11) Akkus S, Nazıroglu M, Eris S, Yalman K, Yilmaz N, Yener M. Levels of lipid peroxidation, nitric oxide and antioxidant vitamins in plasma of patients with fibromyalgia. *Cell Biochem Funct.* 2009 Jun; 27(4): 181-185.
- 12) Cordero MD, Moreno-Fernandez AM, deMiguel M, Bonal P, Campa F, Jiménez-Jiménez LM, Ruiz-Losada A, Sánchez-Domínguez B, Sánchez Alcázar JA, Salviati L, Navas P. Coenzyme Q10 distribution in blood is altered in patients with Fibromyalgia. *Clinical Biochemistry.* 2009 May; 42(7-8): 732-735.
- 13) Sendur OF, Turan Y, Tastaban E, Yenisey C, Serter M. Serum antioxidants and nitric oxide levels in fibromiyalgiya: a controlled study. *Rheumatol Int.* 2009 Apr; 29(6): 629-633.
- 14) Chung CP, Titova D, Oeser A, Randels M, Avalos I, Milne GL, Morrow JD, Stein CM. Oxidative stress in fibromyalgia and its relationship to symptoms. *Clin Rheumatol.* 2009 Apr; 28(4): 435-438.
- 15) Cimen OB, Cimen MY, Yapici Y, Camdeviren H. Arginase, NOS activities and clinical features in fibromyalgia patients. *Pain Medicine.* 2009 Jul-Aug; 10(5): 813-818.
- 16) Altındag O, Gur A, Calgan N, Soran N, Celik H, Selek S. Paraoxonase and arylesterase activities in fibromiyalgiya. *Redox Rep.* 2007; 12(3): 134-138.
- 17) Hein G, Franke S. Are advanced glycation end-product-modified proteins of pathogenetic importance in fibronmyalgiya? *Rheumatology (Oxford).* 2002 Oct; 41(10): 1163-1167.
- 18) McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med.* 2000 Jun 1;108(8):652-9.
- 19) Sinclair AJ, Barnett AH, Lunec J. Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *Br J Hosp Med.* 1990 May; 43(5): 334-44.
- 20) Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med.* 1991 Sep 30; 91(3C): 23S-30S.
- 21) Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Turk J Biochem.* 2006; 31(2): 51-56.

- 22) Halliwell B, Gutteridge J.M. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts, *Arch Biochem Biophys.* 1986 May 1; 246(2): 501-514.
- 23) Van der Vliet A, Bast A. Effect of oxidative stress on receptors and signal transmission. *Chem Biol Interact.* 1992 Dec; 85(2-3): 95-116.
- 24) Gutteridge J.M. Biological origin of free radicals and mechanisms of antioxidant protection. *Chem Biol Interact.* 1994 Jun; 91(2-3):133-140.
- 25) Memişoğulları R. Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi.* 2005; 3: 30-39.
- 26) Özgöçmen S. Romatizmal hastalıklarda oksidatif stresin rolü. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2007;53(2): 33-5.
- 27) Kuypers FA. Red cell membrane damage. *J Heart Valve Dis.* 1998 Jul; 7(4): 387-395.
- 28) Snyder LM, Fortier NL, Trainor J, Jacobs J, Leb L, Lubin B, Chiu D, Shohet S, Mohandas N. Effect of hydrogen peroxide exposure on normal human erythrocyte deformability, morphology, surface characteristics and spectrin-hemoglobin cross-linking. *J Clin Invest.* 1985 Nov; 76(5): 1971-7.
- 29) Chien S. Erythrocyte deformability and its relevance to blood flow. *Ann Rev Physiol.* 1987; 49: 177-192.
- 30) Neslihan Dikmenoğlu. Kardiyovasküler hastalıklarda sigara ve kolesterol kadar önemli bir risk faktörü: kan akışkanlığı. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2006; 37: 93-97.
- 31) Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol.* 2005 Mar-Apr; 34(2): 140-4.
- 32) Berker E. Fibromiyalji Sendromunda Fizyopatolojik Mekanizmalar. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2007; 53(2): 36-40.
- 33) Buskila D, Neumann L. Fibromiyalgi (FM) syndrome and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol.* 1997 May; 24(5): 941-944.
- 34) Ablin JN, Cohen H, Buskila D. Mechanisms of disease: genetics of fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006 Dec; 2(12): 671-8.



- 35) Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaaehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2003 May; 23(3): 104-107.
- 36) Martinez-Lavin M, Romanos-Kuri M, Hernandez F. Exploring a genomic basis for fibromyalgia's dysautonomic nature: catechol-omethyl transferase val158-met polymorphism. ACR Meeting Oct 21, 2004; Abst 548.
- 37) Offenbaecher M, Bondy B, De Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, Ackenheil M. Possible association of fibromiyalgia with a polimorfism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum.* 1999 Nov; 42(11): 2482-2488.
- 38) Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, de Jonge S, Krüger M, Engel RR, Färber L, Pongratz DE, Ackenheil M. The T102C polymorphism of the 5HT2A receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis.* 1999 Oct; 6(5): 433-9.
- 39) Gursoy S. Absence of association of serotonin transporter gene polymorphism with mentally healthy subset of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol.* 2002 Jun; 21(3): 194-7.
- 40) Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia: light microscopical and histochemical findings. *Scand J Rheumatol.* 1986; 15(1): 1-6.
- 41) Lund N, Bengtsson A, Thorborg P. Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol.* 1986;15(2):165-73.
- 42) Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RP, Porter J, Specht D. Aerobic fitness in patients with fibrositis: a controlled study of respiratory gas exchange and 133 xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum.* 1989 Apr; 32(4): 454-60.
- 43) Sprott H, Salemi S, Gay RE, Bradley LA, Alarcón GS, Oh SJ, Michel BA, Gay S. Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. *Ann Rheum Dis.* 2004 Mar; 63(3):245-51.

- 44) Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Masi AT, Aldag JC. Electron microscopic studies of muscle biopsy in primary fibromyalgia syndrome: a controlled and blinded study. *J Rheumatol.* 1989 Jan; 16(1): 97-101.
- 45) Sprott H, Bradley LA, Oh SJ, Wintersberger W, Alarcón GS, Mussell HG, Tseng A, Gay RE, Gay S. Immunohistochemical and molecular studies of serotonin, substance P, galanin, pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide, and secretoneurin in fibromyalgic muscle tissue. *Arthritis Rheum.* 1998 Sep; 41(9):1689-94.
- 46) Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S, Sprott H. Detection of interleukin 1 beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2003 Jan; 30(1):146-50.
- 47) Jacobsen S, Jensen KE, Thomsen C, Danneskiold-Samsøe B, Henriksen O. <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy of skeletal muscle in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1992 Oct; 19(10):1600-3.
- 48) Jubrias SA, Bennett RM, Klug GA. Increased incidence of a resonance in the phosphodiester region of <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance spectra in the skeletal muscle of fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum.* 1994 Jun; 37(6): 801-7.
- 49) Sietsema KE, Cooper DM, Caro X, Leibling MR, Louie JS. Oxygen uptake during exercise in patients with primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1993 May; 20(5): 860-5.
- 50) Simms RW, Roy SH, Hrovat M, Anderson JJ, Skrinar G, LePoole SR, Zerbini CA, de Luca C, Jolesz F. Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum.* 1994 Jun; 37(6):794-800.
- 51) Park JH, Phothimat P, Oates CT, Hernanz-Schulman M, Olsen NJ. Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1998 Mar; 41(3):406-13.

- 52) Simms RW, Roy SH, Hrovat M, Anderson JJ, Skrinar G, LePoole SR, Zerbini CA, de Luca C, Jolesz F. Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum.* 1994 Jun; 37(6): 794-800.
- 53) Jacobsen S, Danneskiold Samsøe B. Dynamic muscular endurance in primary fibromyalgia compared with chronic myofascial pain syndrome. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992 Feb; 73(2): 170-3.
- 54) Svebak S, Anjia R, Karstad SI. Task-induced electromyographic activation in fibromyalgia subjects and controls. *Scand J Rheumatol.* 1993; 22(3): 124-30.
- 55) Elert J, Dahlqvist SR, Almay B, Eisemann M. Muscle endurance, muscle tension and personality traits in patients with muscle or joint pain: a pilot study. *J Rheumatol.* 1993 Sep; 20(9): 1550-6.
- 56) Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbances in patients with 'fibrositis' syndrome and healthy subjects. *Psychosom Med.* 1975 Jul-Aug; 37(4): 341-51.
- 57) Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neuroasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med.* 1976 Jan-Feb; 38(1): 35-44.
- 58) Older SA, Battafarano DF, Danning CL, Ward JA, Grady EP, Derman S, Russell IJ. The effects of delta wave sleep interruption on pain thresholds and fibromyalgia-like symptoms in healthy subjects; correlations with insulin-like growth factor 1. *J Rheumatol.* 1998 Jun ;25(6): 1180-1186.
- 59) Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol.* 1999 Jul; 26(7): 1586-1592.
- 60) Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum.* 2001 Sep; 44(9): 2125-2133.
- 61) Côté KA, Moldofsky H. Sleep, daytime symptoms, cognitive performance in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1997 Oct; 24(10): 2014-2023.

- 62) MacFarlane JG, Shahal B, Mously C, Moldofsky H. Periodic K-alpha sleep EEG activity and periodic limb movements during sleep: comparisons of clinical features and sleep parameters. *Sleep*. 1996 Apr; 19(3): 200-4.
- 63) Moldofsky H, Lue FA, Smythe HA. Alpha EEG sleep and morning symptoms in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1983 Jun; 10(3): 373-379.
- 64) McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome. A comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1989 Nov; 19: 154-157.
- 65) Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, Sternberg EM, Gold PW, Chrousos GP, Wilder RL. Hypothalamic-pituitary adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1994 Nov; 37(11): 1583-92.
- 66) Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1992 Jul; 19(7): 1120-1122.
- 67) Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burchardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome: a possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum*. 1992 Oct; 35(10): 1113-1116.
- 68) Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med*. 1998 Mar; 104(3): 227-231.
- 69) Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, MacKillip F. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994 Nov; 37(11): 1593-601.
- 70) Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol*. 1992 Jan; 19(1): 90-94.
- 71) Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol*. 1997 Mar; 24(3): 555-9.

- 72) Moldofsky H, Warsh JJ. Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in nonarticular rheumatism (fibrositis syndrome). *Pain* 1978 Jun; 5(1): 65-71.
- 73) Vaerøy H, Helle R, Førre O, Kåss E, Terenius L. Elevated CFS levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain*. 1988 Jan; 32(1): 21-6.
- 74) Vaerøy H, Sakurada T, Førre O, Kåss E, Terenius L. Modulation of pain in fibromyalgia: cerebrospinal fluid (CSF) investigation of pain-related neuropeptides with special reference to calcitonin gene-related peptide (CGRP). *J Rheumatol Suppl*. 1989 Nov; 19: 94-97.
- 75) Giovengo SL, Russell IJ, Larson AA. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1999 Jul; 26(7): 1564-1569.
- 76) Larson AA, Giovengo SL, Russell IJ, Michalek JE. Changes in the concentrations of amino acids in the CSF that correlate with pain in fibromyalgia: implications for nitric oxide pathways. *Pain*. 2000 Aug; 87(2): 201-11.
- 77) Pall ML. Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrate. *Med Hypotheses*. 2001 Aug; 57(2): 138-45.
- 78) Mountz JM, Bradley LA, Alarcón GS. Abnormal functional activity of the central nervous system in fibromyalgia syndrome. *Am J Med Sci*. 1998 Jun; 315(6):385-96.
- 79) Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, Stewart KE, Alarcón GS, Mountz JD. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum*. 1995 Jul;38(7): 926-38.
- 80) Bradley LA, Sotolongo A, Alberts KR. Abnormal cerebral blood flow in the caudate nucleus among fibromyalgia patients and non-patients is associated with insidious symptom onset. *J Musculoskel Pain*. 1999; 7: 285-92.

- 81) Bengtsson A, Bengtsson M. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain*. 1988 May; 33(2): 161-7.
- 82) Gur A, Karakoc M, Erdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac AJ. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec; 20(6): 753-60.
- 83) Iadarola MJ, Max MB, Berman KF, Byas-Smith MG, Coghill RC, Gracely RH, Bennett GJ. Unilateral decrease in activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain*. 1995 Oct; 63(1): 55-64.
- 84) Gibson SJ, Littlejohn GO, Gorman MM, Helme RD, Granges G. Altered heat pain thresholds and cerebral-event related potentials following painful CO<sub>2</sub> laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 1994 Aug; 58(2): 185-93.
- 85) Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum*. 1998 Nov; 41(11): 1966-1971.
- 86) Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Mendoza C, Ortiz R, Cajigas JC, Pineda C, Nava A, Vallejo M. Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1997 Apr; 24(4): 714-718.
- 87) Buchwald D, Goldenberg DL, Sullivan JL, Komaroff AL. The chronic, active Epstein Barr virus infection syndrome and primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1987 Oct; 30(10): 1132-6.
- 88) Berg AM, Naides SJ, Simms RW. Established fibromyalgia syndrome and parvovirus B 19 infection. *J Rheumatol*. 1993 Nov; 20(11): 1941-3.
- 89) Leventhal LJ, Naides SJ, Freundlich B. Fibromyalgia and parvovirus infection. *Arthritis Rheum*. 1991 Oct; 34(10): 1319-24.
- 90) Simms RW, Zerbini CA, Ferrante N, Anthony J, Felson DT, Craven DE. Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston City Hospital Clinical AIDS Team. *Am J Med*. 1992 Apr; 92(4): 368-74.
- 91) Sigal LH. Persisting symptoms of Lyme disease-possible explanations and implications for treatment. *J Rheumatol*. 1994 Apr; 21(4): 593-5.

- 92) Goldenberg DL. Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum.* 1993 Nov; 36(11): 1489-92.
- 93) Caro XJ, Wolfe F, Johnston WH, Smith AL. A controlled and blinded study of immunoreactant deposition at the dermal-epidermal junction of patients with primary fibrositis syndrome. *J Rheumatol.* 1986 Dec;13(6): 1086-92.
- 94) Yunus MB, Hussey FX, Aldag JC. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *J Rheumatol.* 1993 Sep; 20(9): 1557-60.
- 95) Bridges AJ. Fibromyalgia, antinuclear antibodies and clinical features of connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol.* 1993 Nov-Dec; 11(6): 696-7.
- 96) Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an etiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology.* 2001 Jul; 40(7): 743-9.
- 97) Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S, Sprott H. Detection of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  in skin of fibromyalgia patients. *J Rheumatol.* 2003 Jan; 30(1): 146-50.
- 98) Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia? *Curr Pharm Des.* 2006;12(1): 17-22.
- 99) Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? *J Rheumatol.* 2000 Jan; 27(1): 212-9.
- 100) Finestone HM, Stenn P, Davies F, Stalker C, Fry R, Koumanis J. Chronic pain and health care utilization in women with a history of childhood sexual abuse. *Child Abuse Negl.* 2000 Apr; 24(4): 547-56.
- 101) 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? *Semin Arthritis Rheum.* 2002 Aug; 32(1): 38-50.

- 102) Hudson N, Fitzcharles MA, Cohen M, Starr MR, Esdaile JM. The association of soft-tissue rheumatism and hypermobility. *Br J Rheumatol.* 1998 Apr; 37(4): 382-6.
- 103) Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. *J Rheumatol.* 1992 Jun; 19(6): 846-50.
- 104) Bennett RM. Fibromyalgia and the facts. Sense or nonsense. *Rheum Dis Clin North Am.* 1993 Feb; 19(1): 45-59.
- 105) Weigent DA, Bradley LA, Blalock JE, Alarcón GS. Current concepts in the pathophysiology of abnormal pain perception in fibromyalgia. *Am J Med Sci.* 1998 Jun; 315(6): 405-12.
- 106) John B. Winfeld: Yaygın Ağrılı Hasta. In: Prof. Dr. Tansu Arasıl (ed). *Current Romatoloji Tanı ve Tedavi: Güneş Kitabevi, Ankara, 2006:121-128.*
- 107) Öncel A: Fibromiyalji Sendromunda klinik bulgular ve tanı kriterleri. In: Gökçe Kutsal Y (Ed). *Fibromiyalji: Güneş Kitapevi, Ankara, 2001: 19-24.*
- 108) Koçanoğulları H: Fibromiyalji Sendromu: Klinik Romatoloji. Gümüşiş G, Doğanavşargil E (Ed) , *Deniz matbaası, İstanbul, 1999: 549-554.*
- 109) Mease P. Fibromyalgia Syndrome: Review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures and treatment. *J Rheumatol Suppl.* 2005 Aug; 75: 6-21.
- 110) Carville S.F, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, Da Silva JA, Danneskiold-Samsøe B, Dincer F, Henriksson C, Henriksson KG, Kosek E, Longley K, McCarthy GM, Perrot S, Puszczewicz M, Sarzi-Puttini P, Silman A, Späth M, Choy EH. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008 Apr; 67(4): 536-541.
- 111) Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med.* 1991 Sep 30; 91(3C):14S-22S.



- 112) Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and The Mammalian Thioredoxin System. *Free Radic Biol Med.* 2001 Dec 1; 31(11): 1287-1312.
- 113) Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J.* 2000 Sep; 14(12): 1685–1696.
- 114) Lloyd-Jones DM, Bloch KD. The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. *Annu Rev Med.* 1996; 47:365-375.
- 115) Moncada S, Palmer M.J, Higgs E.A. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991 ; 43 : 109-119.
- 116) Stadtman ER, Levine RL. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids.* 2003 Dec; 25(3-4): 207-18.
- 117) Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza yayınları, 1995: 1-73.
- 118) Mohandas N, Chasis JA, Shohet SB. The influence of membrane skeleton on red cell deformability, membrane material properties and shape. *Semin Hematol.* 1983 Jul; 20(3): 225-42.
- 119) Reinhardt WH, Chien S. Roles of cell geometry and cellular viscosity in red cell passage through narrow pores. *Am J Physiol.* 1985 May; 248(5 Pt 1): C473-9.
- 120) Gardos G. The mechanism of ion transport in human erythrocytes. *Acta Biochimica Biophysica of Academy of Sciences Hungary.* 1966; 1:139-48.
- 121) Mohandas N, Shohet SB. The role of membrane-associated enzymes in regulation of erythrocyte shape and deformability. *Clin Haematol.* 1981 Feb; 10(1): 223-37.
- 122) Hochmut RM, Waugh RE. Erythrocyte membrane elasticity and viscosity. *Ann Rev Physiol.* 1987; 49:209-19.
- 123) Fischer TM, Haest CW, Stöhr M, Kamp D, Deuticke B. Selective alteration of erythrocyte deformability by SH-reagents: Evidence for an involvement of spectrin in membrane shear elasticity. *Biochim Biophys Acta.* 1978 Jul 4; 510(2): 270-82.

- 124) Hochmuth RM, Buxbaum KL, Evans EA. Temperature dependence of the viscoelastic recovery of red cell membrane. *Biophys J.* 1980 Jan; 29(1): 177-82.
- 125) Baskurt OK, Meiselman H.J. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemost.* 2003 Oct; 29(5): 435-450.
- 126) Baskurt OK. Pathophysiological significance of blood rheology. *Turk J Med Sci.* 2003; 33: 347-355.
- 127) Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G: The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionare. *Rheumatol Int.* 2000 Dec; 20(1): 9-12.
- 128) Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi.* 1989; 7(23); 3-13.
- 129) Yagi K. Lipid peroxides in hepatic, gastrointestinal and pancreatic diseases. *Adv Exp Med Biol.* 1994; 366: 165-9.
- 130) Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide.* 2001 Feb;5(1):62-71.
- 131) Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stres and nitric oxide. *Rheumatol Int.* 2006 May; 26(7): 585-597.
- 132) Bloomer RJ, Fisher-Wellman KH. Systemic oxidative stress is increased to a greater degree in young, obese women following consumption of a high fat meal. *Oxid Med Cell Longev.* 2009; Jan;2(1):19-25.
- 133) Kózka M, Krzyściak W, Pietrzycka A, Stepniewski M. Obesity and its influence on reactive oxygen species (ROS) in the blood of patients with varicose veins of the lower limbs. *Przegl Lek.* 2009; 66(5): 213-7.
- 134) Rizvi SI, Maurya PK. Markers of oxidative stress in erythrocytes during aging in humans. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Apr; 1100: 373-82.
- 135) Siu PM, Pistilli EE, Alway SE. Age-dependent increase in oxidative stress in gastrocnemius muscle with unloading. *J Appl Physiol.* 2008 Dec; 105(6): 1695-705.

- 136) Vecchiet J, Cipollone F, Falasca K, Mezzetti A, Pizzigallo E, Bucciarelli T, Laurentis S, Affaitati G, Cesare D, Giamberardino M. Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. *Neurosci Lett.* 2003 Jan 2; 335(3): 151-154.
- 137) Jammes Y, Steinberg JG, Mamblini O, Bregeon F, Delliaux S. Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise. *J Intern Med.* 2005 Mar; 257(3): 299-310.
- 138) Yapislar H, Aydogan S, Ascioğlu O. Effect of oxidative stress on erythrocyte deformability in Behcet's disease. *Erciyes Medical Journal.* 2006; 28(4): 197-204.
- 139) Ozgocmen S, Kaya H, Fadillioglu E, Aydogan R, Yilmaz Z. Role of antioxidant systems, lipid peroxidation and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. *Mol Cell Biochem.* 2007 Jan; 295 (1-2): 45-52.
- 140) Meagher EA, Fitzgerald GA. Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitations. *Free Radic Biol Med.* 2000 Jun 15; 28(12): 1745-1750.
- 141) Lucchi L, Bergamini S, Iannone A, Perrone S, Stipo L, Olmeda F, Caruso F, Tomasi A, Albertazzi A. Erythrocyte susceptibility to oxidative stress in chronic renal failure patients under different substitutive treatments. *Artif Organs.* 2005 Jan; 29(1): 67-72.
- 142) Maggio D, Barabani M, Pierandrei M, Polidori MC, Catani M, Mecocci P, Senin U, Pacifi R, Cherubini A. Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr; 88(4): 1523–1527.
- 143) Senturk UK, Gunduz F, Kuru O, Kocer G, Ozkaya YG, Yesilkaya A, Kucukatay MB, Uyklu M, Yalcin O, Baskurt OK. Exercise-induced oxidative stress leads hemolysis in sedantary but not trained humans. *J Appl Physiol.* 2005 Oct; 99(4): 1434-1441.

- 144) Davies KJA, Goldberg AL. Oxygen radicals stimulate intracellular proteolysis and lipid peroxidation by independent mechanisms in erythrocytes. *J Biol Chem.* 1987 Jun 15; 262(17): 8220-8226.
- 145) Senturk UK, Yalcin O, Gunduz F, Kuru O, Meiselman HJ, Baskurt OK. Effect of antioxidant vitamin treatment on the time course of hematological and hemorheological alterations after an exhausting exercise episode in human subjects. *J Appl Physiol.* 2005 Apr; 98(4): 1272-1279.
- 146) Isik A, Koca SS. Total antioxidant response and oxidative stress in patients with Behcet's disease. *F.Ü. Sağ Bil Derg.* 2006; 20(6): 415-421.
- 147) Fulle S, Mecocci P, Fano G, Vecchiet I, Vecchini A, Racciotti D, Cherubini A, Pizzigallo E, Vecchiet L, Seni U, Beal MF. Specific oxidative alterations in vastus lateralis muscle of patients with the diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Free Radic Biol Med.* 2000 Dec 15; 29(12): 1252-1259.
- 148) Yalin S, Bagis S, Polat G, Dogruer N, Cenk Aksit S, Hatungil R, Erdogan C. Is there a role of free oxygen radicals in primary male osteoporosis? *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23(5): 689-692.
- 149) Patel RP, Levonen A, Crawford JH, Darley-Usmar VM. Mechanisms of the pro- and anti-oxidant actions of the nitric oxide in atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2000 Aug 18; 47(3): 465-474.
- 150) Alasehirli B, Demiryürek S, Arica E, Gursoy S, Demiryürek AT. No evidence for an association between the Glu298Asp polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2007; 27(3): 275-280.
- 151) Bradley LA, Weigent DA, Sotolongo A, Alorcon GS, Arnold RE, Cianfrini LR. Blood serum levels of nitric oxide are elevated in women with fibromyalgia: possible contributions to central and periferal sensitization . *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 173.
- 152) Yerer MB, Yapislar H, Aydogan S, Yalcin O, Baskurt O. Lipid peroxidation and deformability of red blood cells in experimental sepsis in rats: The protective effects of melatonin. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004; 30(2): 77-82.

- 153) Yerer MB, Aydogan S. The in vivo antioxidant effectiveness of  $\alpha$ -tocopherol in oxidative stress induced by sodium nitroprusside in rat red blood cells. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004; 30(3-4): 323-329.
- 154) Minetti M, Agati L, Malorni W. The microenvironment can shift erythrocytes from a friendly to a harmful behavior: Pathogenetic implications for vascular diseases. *Cardiovasc Res.* 2007 Jul 1; 75(1): 21-28.
- 155) Temiz A, Baskurt OK, Pekcetin C, Kandemir F, Gure A. Leukocyte activation, oxidant stress and red blood cell properties after acute, exhausting exercise in rats. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2000; 22(4): 253-259.
- 156) Dikmenoglu N, Ileri E, Seringec N, Ercil D. Melatonin prevents lipid peroxidation in human erythrocytes but augments deterioration of deformability after in vitro oxidative stress. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008; 40(3): 235-242.
- 157) Srour, Bilto YY, Juma M, Irhimeh MR. Exposure of human erythrocytes to oxygen radicals causes loss of deformability, increase osmotic fragility, lipid peroxidation and protein degradation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2000; 23(1): 13-21.
- 158) Aydogan S, Yapislari H, Artis S, Aydogan B. Impaired erythrocyte deformability in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress: Protective effect of L-carnosine. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008; 39(1-4): 93-98.
- 159) Snyder LM, Fortier NL, Trainor J, Jacobs J, Leb L, Lubin B, Chiu D, Shohet S, Mohandas N. Effect of Hydrogen Peroxide Exposure on Normal Human Erythrocyte Deformability, Morphology, Surface Characteristics and Spectrin-Hemoglobin Cross-linking. *J Clin Invest.* 1985 Nov; 76(5): 1971-1977.
- 160) Senturk UK, Yalcin O, Gunduz F, Kuru O, Meiselman HJ, Baskurt OK. Effect of antioxidant vitamin treatment on the time course of hematological and hemorheological alterations after an exhausting exercise episode in human subjects. *J Appl Physiol.* 2005 Apr; 98(4): 272-279.

- 161) Pfafferoth C, Meiselman HJ, Hochstein P. The effect of malonyldialdehyde on erythrocyte deformability. *Blood*. 1982 Jan; 59(1): 12-15.
- 162) Uskudar O, Erdem A, Demiroglu H, Dikmenoglu N. Decreased erythrocyte deformability in Behcet's disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2005; 33(2): 89-94.
- 163) Cheng M, Ho H, Tseng H, Lee CH, Shih LY, Chiu DT. Antioxidant deficit and enhanced susceptibility to oxidative damage in individuals with different forms of alfa-thalassaemia. *Br J Haematol*. 2005 Jan; 128(1): 119-127.
- 164) Kucukatay-Bor M, Yalcin O, Gokalp O, Kipmen-Korgun D, Yesilkaya A, Baykal A, Ispir M, Senturk UK, Kaputlu I, Baskurt OK. Red blood cell rheological alterations in hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2000; 22(4): 267-275.
- 165) Kucukatay-Bor M, Wenby RB, Meiselman HJ, Baskurt OK. Effects of nitric oxide on red blood cell deformability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 May; 284(5): H1577-H1584.
- 166) Korbut R, Gryglewski RJ. Nitric oxide from polymorphonuclear leukocytes modulates red blood cell deformability in vitro. *Eur J Pharmacol*. 1993 Mar 30; 234(1): 17-22.

## EKLER

### EK-1

#### FİBROMİYALJİ ETKİ SORGULAMASI (FES)

##### 1.

| Bunları yapabiliyor musunuz? | Her zaman | Çoğu zaman | Nadiren | Hiçbir zaman |
|------------------------------|-----------|------------|---------|--------------|
| Alışveriş yapmak             |           |            |         |              |
| Çamaşır yıkamak (makine 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?

0 1 2 3 4 5 6 7

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

0 1 2 3 4 5

##### 4. İşe 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?

Ağrım yok-0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 -Dayanılmaz ağrım 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 üzüntülüym

## EK-2

### BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (BDÖ)

#### AÇIKLAMA:

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler ve önünde sayılar yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatle okuyunuz. **BUGÜN DAHİL, GEÇEN HAFTA İÇİNDE** 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.

**Adı Soyadı :** .....

**Cinsiyeti :** .....

#### 1. 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.

#### 2. 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.

#### 3. 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.

#### 4. 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.



**5. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.**

1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

**6. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.**

1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.

**7. Kendimden memnunum.**

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

**8. 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.

**9. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.**

1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
2. Kendimi öldürmek isterdim.
3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.

**10. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.**

1. Zaman zaman içindem ağlamak geliyor.
2. Çoğu zaman ağlıyorum.
3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

**11. 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.

**12. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.**

1. Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybettim.
3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.

**13. 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.

**14. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.**

1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
3. Kendimi çok çirkin buluyorum.

**15. 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.

**16. 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.

**17. 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.

**18. İştahım her zamanki gibi.**

1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok.

**19. Son zamanlarda kilo vermedim.**

1. İki kilodan fazla kilo verdim.
2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.

Evet ..... Hayır .....

**20. 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.

**21. 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-3

## VİZÜEL ANALOG SKALA (VAS)

