



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

**FİBROMYALJİ SENDROMUNDA DOLAŞIMDAKİ MİKRORNA
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE FONKSİYONEL DURUM İLE
YAŞAM KALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİSİ**

Dr. Erbil AKASLAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ali BİÇER

MERSİN - 2017



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

**FİBROMYALJİ SENDROMUNDA DOLAŞIMDAKİ MİKRORNA
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE FONKSİYONEL DURUM İLE
YAŞAM KALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİSİ**

Dr. Erbil AKASLAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ali BİÇER

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2015-TP3-1181 proje numarası ile desteklenmiştir.

MERSİN - 2017

TEŐEKKÖRLER

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalıőmalarım sırasında her türlü desteği veren, bu çalıőmanın her aşamasında rolü olan tez hocam Prof. Dr. Ali Biçer'e,

Asistanlık eğitimim sürecinde bana her alanda katkı sunan ve desteklerini esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Günőah őahin, Prof. Dr. Melek Sezgin, Prof. Dr. Özlem Bölgen imen ve Prof. Dr. Nurgöl Arıncı İncel'e,

Tezimin kan örneklerinin saklanması ve çalıőılmasında yardımlarını esirgemeyen değerli Biyokimya Anabilim Dalı alıőanlarına,

Beraber çalıőmaktan her zaman keyif aldığım çalışma arkadaşlarım ve tüm Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı alıőanlarına,

Oğulları olmaktan gurur duyduğum canım annem babama, her zaman yanımda olan canım abime ve kalbimin diğer yarısı olan sevgili eőim Nadya'ya,

En içten duygularımla teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Fibromyalji Sendromu	9
Tanım	9
Tarihçe	9
Epidemiyoloji	10
Etyopatogenez	10
Genetik Faktörler	10
İmmünolojik Faktörler	11
Periferik Teoriler	12
Kasta ve kas işlevlerinde bozukluk	12
Otonomik Disfonksiyon	12
Santral Teoriler	13
Merkezi Sinir Sistemi Biyokimyasındaki Değişiklikler	13
Nöroendokrin Disfonksiyon	14
Uyku Bozukluğu	14
Psikososyal Bozukluk, Posttravmatik Stres ve Fiziksel Travma	15
Ağrı Modülasyon Bozukluğu	15
Santral Sinir Sistemi Fonksiyonel Aktivitesi	16
Klinik Bulgular	16
Kas-İskelet Sistemine Ait Yakınmalar	17
Kas-İskelet Dışı Yakınmalar	17
Fibromyalji Sendromuna Eşlik Eden Belirtiler	18
Fizik Muayene	19
Tanı Kriterleri	20
Ayırıcı Tanı	21
Tedavi	23

Non-Farmakolojik Yöntemler	24
Farmakolojik Yöntemler	24
Prognoz	25
mikroRNA (miRNA)	26
Tanım	26
Tarihçe	26
miRNA Biyogenezi	27
miRNA'ların Fonksiyonu	29
miRNA'ların Hücre Dışına Salınımı	29
miRNA Temelli Tedavi Seçenekleri	30
Antogomirler (AntimiR, blokmiR); miRNA antogonistleri	30
miRNA Taklit Edici Teknikler (miR-Mimic)	30
GEREÇ ve YÖNTEM	31
BULGULAR	42
TARTIŞMA	49
SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	57
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	73
ŞEKİLLER DİZİNİ	76
TABLolar DİZİNİ	77
EKLER	78

ÖZET

Fibromyalji sendromu (FMS) yaygın vücut ağrısı ve ağrı eşliğinde azalma ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen, kronik bir kas iskelet sistemi hastalığıdır. MikroRNA'lar (miRNA) gen ekspresyonunun regülasyonunda rol oynayan tek iplikçikli RNA molekülleridir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, miRNA'ların deneysel modellerde ve klinik ağrı bozukluklarında ağrı süreçlerinin düzenlenmesinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Bu çalışmada FMS hastalarında kandaki miRNA ekspresyonlarındaki spesifik değişimlerin tespit edilmesi ve miRNA düzeyleri ile yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza FMS tanılı 35 kadın hasta (yaş ort: 41,97±11.78) ve kontrol grubu olarak sağlıklı 35 kadın (yaş ort: 43,66±8.81) dahil edildi. Olgulardaki miRNA ölçümleri kantitatif PCR ile yapıldı. Her iki grupta da plazma miR-320a, miR-103a-3p, miR-107, let-7a-5p, miR-30b-5p, miR-151a-5p, miR-142-3p, miR-374b-5p, miR-320b, miR-532-3p, miR-939-5p miRNA gen ekspresyonu düzeyleri incelendi. Hasta grubunda yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum sırasıyla kısa form sağlık araştırması (SF-36) anketi ve fibromyalji etki anketi (FIQ) ile değerlendirildi. Her iki grup arasında miRNA ekspresyonları kan düzeyi sonuçları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). FMS hastalarında plazma miR-320a gen ekspresyonunun FIQ skoru ile negatif olarak korele olduğu saptandı ($p=0,049$, $r= -0,336$). Ek olarak miR-320a ve miR-320b plazma düzeyleri ile SF-36 fiziksel fonksiyon skoru arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,01$, $r= -0,431$ ve $p=0,01$, $r= -0,429$). Sonuç olarak, FMS hastalarında miRNA'ların plazma düzeylerine ilişkin anlamlı bir bulgu gözlenmemiştir. FMS hastalarında sadece miR-320a ve miR-320b gen ekspresyon düzeyleri ile yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum arasında bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir. Ancak diğer miRNA gen ekspresyonları ile yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum arasında ise herhangi bir ilişkinin olmadığı görülmüştür. Fibromyalji ve miRNA gen ekspresyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koyan daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Fibromyalji, FIQ, mikroRNA, SF-36

ABSTRACT

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a chronic musculoskeletal disease, with an unknown etiology, characterized by widespread body pain and decreased pain threshold. MicroRNAs (miRNAs) are single-stranded RNA molecules that play a role in the regulation of the gene expression. Recent studies show that microRNAs play an important role for the regulating of pain processes in the experimental models and clinical pain disorders. In this study, it was aimed to determine the specific changes for the miRNA expressions, and to establish the relationship between the miRNA levels and the quality of life and the functional status in FMS patients.

Thirty-five female patients (mean age: 41.97 ± 11.78), diagnosed as FMS and 35 healthy women (mean age: 43.66 ± 8.81), as a control group were enrolled in our study. The miRNA measurements in the subjects were carried out by the quantitative PCR. Plasma miR-320a, miR-103a-3p, miR-107, let-7a-5p, miR-30b-5p, miR-151a-5p, miR-142-3p, miR-374b-5p, miR-320b, miR-532-3p, and miR-939-5p miRNA gene expression levels were examined in both groups. The quality of life and the functional status in the patient group was assessed by the short form health survey (SF-36) questionnaire, and the fibromyalgia impact questionnaire (FIQ), consecutively. The results of the blood levels in terms of miRNA expressions between both groups were not statistically significant ($p > 0.05$). The plasma miR-320a gene expression was found to be negatively correlated with the FIQ score ($p = 0,049$, $r = -0,336$). In addition, there was a negative correlation between miR-320a and miR-320b plasma levels and the SF-36 physical function score ($p = 0,01$, $r = -0,431$ and $p = 0,01$, $r = -0,429$, respectively).

Conclusively, no significant finding was observed in terms of the plasma levels of miRNAs in patients with FMS. Only miR-320a and miR-320b gene expression levels were found to be in association with the quality of life and the functional status in patients with FMS. However, no any relationship was detected between the other miRNAs gene expressions and the quality life and the functional status. More extensive researches are essential to demonstrate the relationship between the fibromyalgia and the miRNA gene expression.

Keywords: Fibromyalgia, FIQ, microRNA, SF-36

GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromyalji Sendromu (FMS) yaygın vücut ağrısı, spesifik anatomik bölgelerde artmış hassasiyet ve yorgunluk, irritabl barsak sendromu, uyku bozukluğu gibi klinik durumların eşlik ettiği kronik bir kas-iskelet sistemi hastalığıdır¹. Yaygın kas iskelet sistemi ağrıları bulunmasına karşın, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve radyolojik tetkikler normaldir². Kronik bir ağrı bozukluğu olan FMS'nin tedavisi oldukça zordur ve literatürde bu konuda yapılan çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, tedavi protokollerinde herhangi bir standardizasyonun olmadığı görülmektedir^{3,4}.

FMS'nin toplumdaki sıklığı %2-4 tür. Hastaların %80-90'ını 40-60 yaş grubu kadınlar oluşturur. Oldukça geniş bir populasyonu etkilemesine rağmen altta yatan patofizyolojik mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır⁵. Yaygın kas iskelet ağrılarına, sıklıkla yorgunluk , depresyon, uyku bozuklukları, azalmış ağrı eşiği ve vücutta çeşitli duyarlı noktalar eşlik eder^{6,7}. FMS'nin ortaya çıkmasında kas oksijenizasyon değişiklikleri, psikolojik, biyokimyasal, hormonal ve immünolojik faktörlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir⁸.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, mikroRNA'ların (miRNA) deneysel modellerde ve klinik ağrı bozukluklarında ağrı süreçlerinin düzenlenmesinde önemli rol oynadığını göstermektedir^{9,10,11}. Osteoartrit üzerinde yapılan çalışmalarda miRNA'ların hastalığın ağrı patofizyolojisi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür^{12,13}. Araştırmacılar, inflamatuvar ve nöropatik ağrı oluşturulan deneysel hayvan modellerinde yaptıkları çalışmalarda bazı miRNA'ların düzeylerinde anlamlı değişimler bildirmişlerdir¹⁴⁻¹⁷. Kompleks bölgesel ağrı sendromunda yapılan bir çalışma, miRNA'ların potansiyel diagnostik ve terapötik özelliklere sahip olduklarına dikkat çekmektedir¹⁸. Bir diğer klinik ağrı sendromu olan FMS'de miRNA ile ilgili yapılan az sayıda çalışmada, bazı miRNA'ların hastalıkla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür^{19,20}.

miRNA, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan, yaklaşık 18-24 nükleotit uzunluğunda, tek iplikçikli bir RNA molekül çeşididir. DNA'dan transkripsiyonu yapılan ancak protein çevirisi yapılmayan genler tarafından kodlanır²¹. miRNA'lar kendi nükleotid dizilerine komplementer hedef messenger

RNA'ları (mRNA) tanıma özelliğine sahiptir. Baz çiftleşme özelliği ile mRNA'ya bağlanır, sonrasında mRNA'nın yıkımına ve/veya protein translasyonunun inhibisyonuna neden olur²². miRNA'ların hücre proliferasyonu ve apoptoz gibi birçok biyolojik süreçte etkili anahtar moleküller oldukları bilinmektedir. miRNA'lar çeşitli dokularda, dolaşım sisteminde ve diğer vücut sıvılarında tespit edilebildiklerinden birçok hastalığın erken tanısında kullanılabilir potansiyel belirteçler (biyomarkır) olarak görülmektedirler²³.

Bu çalışmada, FMS'de bazı kan miRNA düzeylerinin belirlenmesiyle, herhangi bir miRNA' nın FMS için spesifik bir gösterge olarak saptanması, hastalığın erken tanısına ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlanması, miRNA düzeylerinin fonksiyonel durum ve yaşam kalitesiyle olan ilişkisinin belirlenmesi ve miRNA' ların hastalık patogenezindeki potansiyel etkilerinin ortaya çıkarılmasını amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Fibromyalji Sendromu

Tanım

Fibromyalji sendromu (FMS), yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı ve özel anatomik bölgelerde hassas noktalar ile karakterize bir kronik ağrı sendromudur²⁴. Tanı kriterleri ilk olarak 1990'da ACR (American College of Rheumatology; Amerikan Romatoloji Derneği) tarafından yaygın vücut ağrısı ve hassas noktalar olarak isimlendirilen belirli anatomik yerlerde duyarlılık şeklinde tanımlanmıştır. Tanıya yardımcı olabilecek diğer klinik özellikler; yorgunluk, uyku bozukluğu, baş ağrısı, tutukluk, irritabl barsak sendromu, sikka kompleksi, raynaud fenomeni, paresteziler, depresyon ve anksiyete olarak belirlenmiştir⁵. FMS, önceleri birincil ve ikincil olarak sınıflandırılmış, tanı ve tedavi açısından farklılık göstermediği için son yıllarda bu ayırım kaldırılmış olup, tüm hastalar FMS olarak adlandırılmaktadır²⁵.

Tarihçe

18. yüzyılda Avrupalı doktorlar, yumuşak doku ağrısını eklem romatizmalarından ayırmış ve kas romatizması kategorisine almışlardır. İlk defa bu hastalığın romatizmal bir durum ve kasta ağrılı noktalarla birlikte olduğu Froriep tarafından 1843'te tanımlanmıştır²⁶. 1904 yılında Sir William Gowers, ilk kez fibrozit tanımını ortaya atarak, hastalığın fibröz dokuda enflamasyondan kaynaklandığını ileri sürmüştür²⁷. Sonrasında yumuşak doku romatizması, kas romatizması, psikojenik romatizma gibi tanımlar yapılmıştır²⁸. 1950'li yıllarda Lewis ve Kellegren hastalardaki psikolojik değişimleri sorgulamışlardır. 1970 yılında Moldofsky ve Scarisbrick fibrozitik hassas noktalar tanımlamış, ayrıca; ağrı ve egzersiz arasındaki ilişki de ilk kez bu çalışmayla gösterilmiştir. 1976 yılında Kahler Hench, fibrozit teriminin yanlış kullanılageldiğini, bu hastaların yumuşak dokularında ortaya çıkan olgunun –itis (inflamasyon) değil, -algia (ağrı) olduğunu, bu nedenle fibrozit terimi yerine fibröz doku (fibro-) ve kasta (myo-) ağrı (algia) anlamına gelen fibromyaljinin kullanılmasının daha uygun olacağını belirtmiştir²⁹. 1980'li yıllarda FMS ile ilgili tanı kriterleri birçok

araştırmacı tarafından önerilmiştir. Daha sonra 1990 yılında ACR çok merkezli ölçüt komitesi tarafından sınıflandırma kriterleri yayınlanmış ve bu kriterler genel kabul görerek yaygın olarak kullanılmaya bařlanmıřtır³⁰.

Epidemiyoloji

FMS; neden olduğu iş gücü kaybı, tedavi masrafları ve hastada ortaya çıkardığı psikiyatrik problemler açısından da önemli bir sorundur. Genel popülasyondaki prevalansı %2-4 olup hastaların %80-90'ı 40-60 yaş arası kadınlardır⁵.

FMS prevalansı Amerika Birleşik Devletlerinde %2 (kadınlarda %3.4, erkeklerde %0.5) , Kanada'da %3.3 (kadınlarda %4.9, erkeklerde %1.6) oranında saptanmıştır. Trabzon'da 20-64 yaş grubundaki 1930 kadın hasta üzerinde yapılan bir tarama çalışmasında ise kadınlarda FMS prevalansı %3,6 bulunmuştur. Prevalans yaş ile artmaktadır. En belirgin artış 5-6. dekad arasındadır ve bu yaş grubunda görülme sıklığı %7.5-10'dur. Toplum çalışmalarında, eğitim ve sosyo-ekonomik seviyesi düşük olanlarda daha sık FMS görüldüğü bildirilmektedir³¹. FMS'nin romatoloji kliniklerindeki görülme oranı ise %20'lerin üzerindedir³².

Etyopatogenezi

FMS etyolojisi ve patogenezi net olarak bilinmemektedir³³. FMS'nin oluşumunda travma, enfeksiyon, otoimmün, genetik, endokrin ve emosyonel faktörler gibi çok sayıda mekanizma olduğu düşünölmektedir, fakat asıl neden bilinmemektedir^{34,35}. Patogenezi çeşitli teoriler öne sürölmekte ancak, bu konuda da görüş birliği bulunmamaktadır^{27,36}.

Genetik Faktörler

Yapılan çalışmalar; FMS'nin gelişiminde genetik faktörlerin önemli bir etken olduğunu göstermektedir. FMS'li bireylerin birinci derece akrabalarında, toplumun geneline göre FMS gelişme riski 8 kat artmıřtır³⁷. Son yayınlanan çalışmalarda bu sendromda serotoninerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerde gen polimorfizminin etyopatogenezi rol oynadığını gösteren veriler bildirilmiştir. Buna karşın bu polimorfizm FMS'ye özgü değildir ve diğer fonksiyonel-somatik bozukluklarda da görölebilir³⁸. Klinisyenlerin FMS'li hasta

ve onların yakın akrabaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada kendi analizlerine dayanarak hastalıkta otozomal dominant geçiş olabileceğini düşünmüşlerdir³⁹. Yunus ve ark. FMS için human lökosit antijen (HLA) bölgesinde muhtemel gen varlığını bildirmişlerdir^{36,40}. Gürsoy ve ark. da katekolaminleri inaktive eden catechol-O-methyltransferaz (COMT) enzimindeki spesifik bazı polimorfizmlerin FMS patogenezinde rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir⁴¹.

İmmünolojik Faktörler

FMS'nin nöroendokrin ve immün bir disfonksiyon olduğu ileri sürülmüştür. FMS semptomlarının, santral sinir sistemi (SSS), hipotalamus-hipofiz-adrenal bez aksı ve immün sistem arasındaki etkileşimden oluştuğuna dair veriler bulunmaktadır. Patogeneizde çeşitli sitokinlerin rol oynadığından şüphelenilmiş, fakat bunların olası rolleri henüz yeterince aydınlatılamamıştır⁴².

Bazı FMS'li hastaların antinükleer antikörlerin pozitif bulunması ve yine bazı hastaların ön kol deri biyopsilerinde dermal-epidermal bileşkede IgG depolanmasının görülmesi, immünolojik faktörlerin varlığını düşündürmüştür. Süregelen çalışmalarda NK (natural killer, doğal öldürücü) hücre aktivitesinde azalma, periferik T-helper/T-supressör hücre oranlarında bozukluk, serum interlökin (IL) düzeylerinde değişiklikler, interferon-alfa tedavisi ile FMS gelişimini gösteren çeşitli sonuçlar bildirilmişse de, bunların tartışmalı olduğu kabul edilmektedir. Tekrarlanan çalışmalarda benzer sonuçlar gösterilememiştir⁴³.

FMS hastalarının yaklaşık %50'si, şikayetlerinin grip benzeri ateşli bir hastalıktan sonra başladığını ifade etmektedir⁴⁴. FMS'de aktif enfeksiyonun immün veya inflamatuvar bir süreci başlatabilen bir mekanizma olabileceği bildirilmiştir⁴⁵. Yine FMS ile hepatit enfeksiyonları arasındaki ilişki olduğu ileri sürülmüş ve bunlar çeşitli mekanizmalar ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu mekanizmalar; direkt dokunun virus ile enfekte olması, enfeksiyon esnasında salınan inflamatuvar mediatorlerin (IL-6, IL-8 gibi) FMS'yi tetiklemesi ve düşük insülin growth faktör-1 (IGF-1) düzeyidir⁴⁶.

FMS patogenezinde, IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α (tümör nekroz faktörü alfa) gibi sitokinlerin doğrudan santral ve periferik nöropatik ağrının oluşumuna katkısı olduğu gösterilmiştir^{47,48}. Bu proinflamatuvar sitokinler SSS'de ağrı sinyali oluştururlar. SSS'deki bu değişimler sıklıkla "hastalık cevabı" olarak

adlandırılır ve FMS'li hastaların yakınmalarına benzerdir⁴⁹.

Özet olarak, günümüzde FMS ile ilgili spesifik bir immünolojik bozukluk veya enfeksiyöz tetikleyici faktör ilişkisini gösterecek yeterli kanıt bulunmamaktadır⁴³.

Periferik Teoriler

a) Kasta ve Kas İşlevlerinde Bozukluk

Birçok araştırmacı, FMS'deki ağrı mekanizmasını açıklayabilmek için, hastaların kas dokularındaki yapısal ve fonksiyonel anormallikleri araştırmışlardır. Bengtsson ve ark. FMS'li hastaların trapezius kasındaki hassas bölgede ATP ve fosfokreatin düzeyinde azalma ile birlikte kırmızı fibrillerde yırtılmalar olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum, sürekli mikrotravmaya bağlı bir sekeli yansıtabilir ve bu hastalarda görülen egzersiz sonrası ağrı ve diğer ağırlı durumlara katkısı olabilir⁵⁰.

Kas biyopsi çalışmalarında tipik olarak inflamatuvar özellik yoktur, görülen değişiklikler membran, mitokondri ve kas liflerindedir. Özellikle tip 2 liflerde atrofi, tip 1 liflerde eklem içi manzarası, kırmızı lifler, yağ birikimi, glikojen birikimi, milimetrede azalmış kapiller sayısı ve subsarkolemmal mitokondrial birikim olarak tespit edilmiştir⁵¹.

Bennett ve ark. FMS hastalarının kaslarında kontrol grubuna kıyasla egzersiz esnasında daha düşük kan akımı olduğunu göstermişlerdir⁵². Fakat egzersiz düzeyi ve aktivite yönünden kontrollerle kıyaslandığında kas yapısı ve metabolizmasında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bir başka çalışmada kuadriseps kasının histolojik incelemesinde normalden farklı bir yapıya rastlanmamıştır⁵³.

b) Otonomik Disfonksiyon

Fibromyalji'de sempatik sinir sistemi fonksiyonları ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda plazma ya da idrar katekolamin düzeylerinde farklılık görülmemiştir. Takip eden çalışmalarda saptanan deri mikrosirkülasyon bozukluğu, periferik sempatik aktivitenin adrenerjik komponentinin hipofonksiyonunu düşündürmektedir. Kas sempatetik aktivitesi çalışmalarında ise FMS'li hastalarla istirahatteki kontroller arasında fark bulunmamıştır. Ayrıca FMS'li hastalarda kontrollere göre egzersiz sonrası nöroepinefrin düzeylerinin

düşük bulunması sempatik aktivitede düşüklüğü göstermektedir⁵⁴.

Santral Teoriler

a) Merkezi Sinir Sistemi Biyokimyasındaki Değişiklikler

Katekolaminler: FMS'li hastalarda katekolamin salınımı ve metabolizması ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur⁵⁵.

Serotonin: Beyin sapında serotonin üreten nöronların korteks, limbik sistem ve talamusta bağlantıları vardır. Serotonin birçok ağrı yolu üzerinde inhibitör etki göstermektedir. Beyinde serotonin artışı spinal kordta substans P salınımını azaltarak ağrı duyarlılığını azaltır. FMS hastalarında merkezi sinir sistemi ve serum serotonin düzeylerinin ölçümünde çelişkili sonuçlar mevcuttur⁵⁶. FMS hastalarında serotonin taşıyıcı gen polimorfizmi (sırası ile S ve L kısa ve uzun için) açısından yapılan çalışmalarda, FMS hastalarında S/S genotipi sıklığının artmış olduğunu bulmuşlardır. S/S alt grubu yüksek psikolojik stres ve depresyon düzeyleri göstermişlerdir⁵⁷.

Dopamin: Araştırmacılar FMS'li kadınlarda sağlıklı kontrollere göre, buspirona artmış prolaktin yanıtı saptamışlar ve bunun FMS hastalarının dopamin duyarlılığında değişimden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir^{56,58}.

Substans P : Spinal aşırı substans P salınımı, santral sensitizasyon gelişimine ve anormal ağrı duyarlılığına yol açmaktadır. FMS hastalarının beyin omurilik sıvılarında (BOS) yüksek substans P düzeyleri bildirilmiştir^{39,59,60}.

Endorfinler: Vücudun farklı bölgelerinde ağrı duyusunun düzenlenmesinde görev alırlar. FMS'li hastalarla sağlıklı kontrol grupları arasında BOS endorfin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır^{61,62}.

Kalsitonin Gen İlişkili Peptit ve Sinir Büyüme Faktörü : FMS hastalarının BOS'larında sinir büyüme faktörü (NGF) metabolitleri ile dinorfin A ve kalsitonin gen ilişkili peptit düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir³⁹.

b) Nöroendokrin Disfonksiyon

Yapılan çalışmalar hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aks fonksiyon bozuklukları başta olmak üzere, nöroendokrin disfonksiyonların FMS patogenezinde yeri olabileceğini düşündürmektedir.

Crofford ve ark. FMS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeylerini daha düşük bulmuşlar, kortikotrop salgılayıcı hormon (CRH) stimülasyonuna kortizol yanıtının, FMS'li hastalarda kontrol grubuna göre azaldığını göstermişlerdir. Bu durum adrenal bezin uzun süre az uyarılmasına bağlı atrofisinden kaynaklanıyor olabilir⁶³. Yine HPA aks fonksiyonlarına yönelik hem CRH hem de insülin ile oluşturulan hipoglisemi uyarısı yapılmış ve FMS'li hastalarda her ikisine karşı artmış ACTH ve artmış ACTH seviyelerine göreceli olarak düşük kortizol yanıtı elde edilmiştir⁶⁴. Gür ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada FMS'li hastalarda kortizol düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuş ve bu düşüklüğün depresyon skoru yüksek hastalarda daha belirgin olduğu saptanmıştır⁶⁵.

FMS'nin menapoz döneminde sık görülmesi, patogeneizde gonadal steroidlerin rolü olabileceğini akla getirmektedir⁵⁴. Bununla birlikte uyku bozukluğu ve depresyon skoru düşük olan FMS'li hastalarda kontrollere göre yüksek luteinize hormon (LH) seviyeleri dışında folikül stimüle edici hormon (FSH), östradiol, prolaktin ve progesteron düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir^{65,66}.

FMS'li hastalarda büyüme hormonu (GH) ve aracısı olan IGF-1 düzeylerinde azalma bulunmuş ve bu azalmanın bazı FMS semptomlarını açıklayabileceği düşünülmüştür⁶⁷.

c) Uyku Bozukluğu

FMS'li hastaların %60-90'ında uyku problemi mevcuttur. Hastaların büyük kısmında uykuya dalmada ve uykuyu sürdürmede güçlük, sık uyanma ve bunların sonucunda sabah dinlenmemiş olarak kalkma görülür. Bazı çalışmalar ise uyku bozukluğunun ağrıya sekonder olduğunu öne sürmüşlerdir⁵⁴. FMS'li hastalarda uykunun non-REM (rapid eye movements, hızlı göz hareketleri) evresinin 4. fazında, alfa dalgaları varlığı ve alfa-delta uyku paterni gözlenmiştir⁶⁸. Ancak yapılan sonraki çalışmalar bu EEG bulgularının FMS'ye spesifik olmadığını, depresyon ve diğer kronik ağrı sendromlarında da ortaya

çıkabileceğini bildirmiştir⁶⁹.

d) Psikososyal Bozukluk, Posttravmatik Stres ve Fiziksel Travma

Patofizyolojinin belirsizliği ve laboratuvar tetkiklerinin normal olması hekimlerde semptomların psikolojik kaynaklı olabileceği düşüncesini uyandırmaktadır.

FMS'lilerin depresyon oranları doktora başvuru sırasında %20, özgeçmişlerinde ise %50 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir⁷⁰. Yapılan bir çalışmada psikiyatrik hastalığın FMS gelişmeden öncesinde de var olduğu ve FMS'nin duygudurum grubu (afektif spektrum) bozukluğunun bir parçası olduğu ileri sürülmüştür⁷¹. Depresyon ve kronik ağrı arasındaki sebep sonuç ilişkisi iki yönlüdür. Ağrı, kişinin ruhsal durumunu bozabilir ya da ruhsal durumdaki düzensizlikler doğrudan ağrının algılanmasını ve ağrı yaşantısını etkiler⁷².

Yapılan bazı çalışmalarda FMS'li hastaların sağlıklı kontrollere göre, çocukluk döneminde aşırı travmatik strese anlamlı olarak daha fazla maruz kaldıkları bildirilmiştir^{73,74}. Yine FMS'li hastaların %50'sinden fazlasında posttravmatik stres bozukluğu görülmektedir fakat bunun FMS'nin sebebi mi, yoksa sonucu mu olduğu açık değildir^{75,76}.

e) Ağrı Modülasyon Bozukluğu

FMS'li hastaların ağrılı uyaranlara daha duyarlı oldukları bilinmektedir. Endorfin, serotonin, substans P gibi maddelerin ağrı, uyku veya kişilik değişimleri üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda hassas noktalar ve kontrol noktalarında ısı, basınç ve elektriksel uyarılara karşı ağrı toleransında azalma olduğu gözlenmiştir^{67,77}.

Gracely ve ark. tırnak yatağından ağrılı uyaran verdikleri FMS hastalarında sağlıklı kontrollere göre beynin belli bölgelerinde daha fazla kan akımı olduğunu bildirmişlerdir. Fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme çalışmalarında da bunu desteklemiştir⁷⁸.

Normal fizyolojik koşullarda, inen inhibitör yollar spinal kord düzeyinde ağrıyı baskırlar. FMS'li hastalarda bu işleyişin bozulduğu düşünülmektedir. Ayrıca, glia hücreleri proinflamatuvar sitokinlerin salınımıyla ağrının kronikleşmesini önler. FMS hastalarında glia hücrelerinin ağrılı uyarana cevabında bozukluk olabileceği ileri sürülmektedir⁷⁸.

f) Santral Sinir Sisteminin Fonksiyonel Aktivitesi

Mountz ve ark. tarafından yapılan çalışmada SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography; tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi) kullanılmış ve hastalarda kontrollere göre talamus ve kaudat nukleusda bölgesel istirahat serebral kan akım miktarının belirgin düzeyde azaldığı tespit edilmiş ve bu bulgunun FMS'li hastalardaki düşük ağrı eşiği ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür⁷⁹.

Klinik Bulgular

FMS'de ana semptom kronik yaygın ağrıdır, bununla birlikte klinik tabloyu oluşturan bulgu ve belirtiler çok çeşitlidir^{24,70} (Tablo 1).

Tablo 1. Fibromyalji Belirtileri ve Görülme Sıklıkları

Belirtiler	Ortalama %
Kas-İskelet	
Bir çok yerde ağrı	100
Tutukluk	75
Her yerinde ağrı	65
Yumuşak dokularda şişlik hissi	50
Kas-İskelet dışı	
Yorgunluk(Günün çoğunluğunda)	85
Sabah yorgunluğu	80
Uyku bozukluğu	65
Parestezi	55
Eşlik eden belirtiler	
Anksiyete	60
Baş ağrısı	50
Dismenore	45
İrritable barsak hastalığı	60
Depresyon	35
Sikka kompleksi	15
Raynaud fenomeni	10
Kadın üretral sendrom	10

Kas-İskelet Sistemine Ait Yakınmalar

Ağrı

FMS'nin en sık ve en önemli bulgusu kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısıdır. Ağrının yaygınlığı; vücudun hem solunda hem sağında (bir tarafta daha fazla olabilir), hem alt hem üst vücut yarısında ve aksiyel iskelette ağrı olmasını ifade etmektedir. Ağrının hissedildiği bölgeler; boyun, bel, alt ekstremiteler, sırt, dirsek, göğsün ön tarafı, çenedir. Hasta ağrının sınırlarını net olarak çizemez⁸⁰. Hastalar ağrılarının uykusuzluk, psikolojik stres, hava değişimleri, soğuk veya nem ile alevlendiğini ifade ederler²⁶.

Tutukluk

FMS'li hastalarda tutukluk sabahları daha belirgin olup 1-2 saatten tüm güne kadar sürebilmektedir. Yalnız belli eklemlerde değil tüm vücutta hissedilir ve fonksiyonel kayıp yapmaz. FMS'de görülme sıklığı %75-85 arasında değişmektedir^{81,82}.

Yumuşak doku şişliği

FMS'li hastaların yarısında subjektif yumuşak doku şişliği vardır fakat muayenede objektif şişlik görülmez. Genellikle ekstremitelerde olup artiküler ya da nonartiküler lokalizasyonlu olabilir⁸³.

Kas-İskelet Dışı Yakınmalar

Sabah yorgunluğu

Uyku kalitesinin önemli göstergelerinden biri olup, mevsim değişimlerinde daha belirgindir. Hastalar sabah yataktan kalkmada çok zorlandığını ifade ederler⁸⁴.

Uyku Bozuklukları

FMS hastalarının yaklaşık %75'inde görülür^{81,85,86}. Hastalar uykuya dalmakta zorlandıklarını, geceleri sık uyandıklarını ve sabah yorgun kalktıklarını ifade ederler^{87,88}.

Paresteziler

Genelde uyuşma ve karıncalanma şeklinde tarif edilen parestezilere alt ekstremiteden çok üst ekstremitede ve gövdede rastlanır; fakat segmental bir dağılım yoktur. Bazı hastalar tüm ekstremitelerinde parestezik şikayetlerden yakınabilirler⁸⁹.

Fibromyalji Sendromuna Eşlik Eden Belirtiler

İrritable barsak sendromu

FMS'li hastalarda gastrointestinal problemler sık görülür. Hastalar özellikle kabızlık ve karın şişliğinden yakınır⁸⁴. İrritabl barsak sendromu, FMS'li kadın hastalarda % 40, FMS'li erkeklerde ise % 14 sıklıkta görülmektedir⁹⁰.

Anksiyete ve depresyon

FMS hastalarında yapılan çalışmalar, özellikle depresyon, anksiyete ve somatoform bozukluklar olmak üzere psikiyatrik bozuklukların artmış olduğunu göstermektedir⁶. Kronik ağrı ve depresyon ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Depresif hastalar ağrıdan sık olarak yakınırken, depresif semptomlar da kronik ağrılı hastalarda sık görülmektedir⁹¹. Evren ve ark. FMS'li hastalarda hem anksiyete hem de depresyon ortalama puanlarını yüksek bulmuş, ancak ağrı şiddetinin depresyonla değil, anksiyete ile ilgili olduğunu gözlemişlerdir⁶.

Baş ağrısı

FMS'li hastalarda migren ve migren dışı baş ağrıları %28-%58 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir⁹².

Raynoud fenomeni

Özellikle soğukla, bazen de emosyonel ve hormonal etkilerle tetiklenen; el parmaklarında belirgin olmak üzere ayak parmaklarında, kulak memesi ve burun ucunda solma, morarma ve kızarma renk sırasıyla oluşan vazospastik bir olaydır⁷. FMS'li hastaların % 10-30'unda raynaud fenomeni bildirilmiştir⁹³.

Sikka kompleksi

Göz kuruluğu ve ağız kuruluğu semptomları olmasına karşın, objektif bulgu yoktur²⁴. Bu semptomların anormal duyu algısı ile ilgili olduğu düşünülmektedir^{94,95}.

Kadın üretral sendrom ve Dismenore

Özellikle kadın hastalarda sık idrara çıkma ve dizüri ile karakterize üretral sendrom görülebilir, medikal tedavi ile düzelmektedir. FMS'li hastalarda premenstrüel sendrom ve dismenoreye çok sık rastlanır¹⁶.

FMS'ye eşlik edebilen diğer Hastalıklar

FMS farklı romatizmal hastalıklar (raynaud sendromu, sjögren sendromu, ankilozan spondilit, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi) ile birlikte görülebilir. FMS'lilerde mitral valv prolapsusu, temporomandibular eklem disfonksiyonu, huzursuz bacak sendromu, seksüel disfonksiyon, hipotiroidi, tekrarlayan tendinit, plantar fasiit, kostokondrit, bursit gibi patolojiler görülebilmektedir^{97,98,99}.

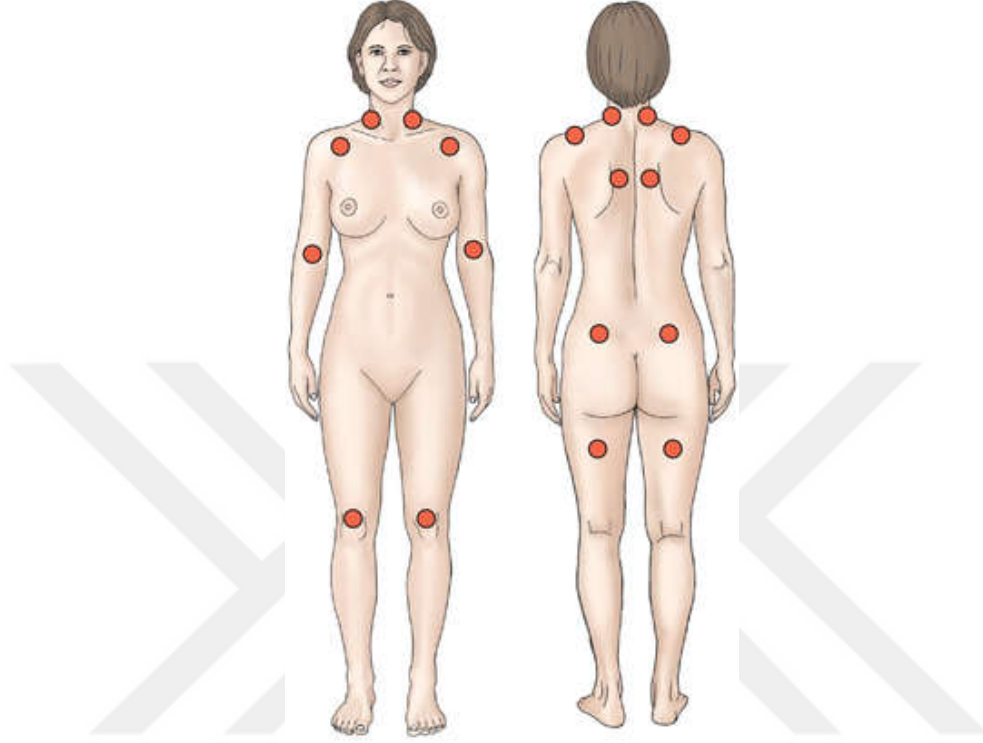
Fizik Muayene

FMS'de önemli fizik muayene bulguları; palpasyonda multipl hassas noktaların (tender points) varlığı, cilt kıvrım hassasiyeti, deride hiperemi ve retiküler pigmentasyondur.

En önemli bulgu olan hassas noktalar, karakteristik anatomik bölgelerdeki yumuşak doku hassasiyeti şeklinde tanımlanabilir. FMS'li hastalarda sağ ve sol vücut yarısında simetrik olarak yerleşen 18 adet hassas nokta belirlenmiştir⁹⁹. Hassas noktaların saptanmasında algometre ile 4 kilogram basınç uygulanarak, bu noktalarda ağrı olup olmadığı kontrol edilir. Algometre yok ise pratik olarak palpasyon başparmak ya da işaret parmağı ile yapılabilir. Palpasyonda parmağın tırnak altı derisinde bir beyazlaşma meydana gelmesi, yeterli düzeyde bir bası uygulandığını gösterir. Hassas noktalar FMS için duyarlı ve özgüldür^{99,100}. FMS'deki hassas noktaların lokalizasyonu Şekil 1'de gösterilmiştir.

Cilt kıvrımı hassasiyeti, deri ve derialtının bir kısmının kavranması ile ortaya çıkan hassasiyettir. Kutanöz hiperemi hassas nokta palpasyonunu

takiben o bölgede lokal hiperemi oluşmasıdır. Retiküler pigmentasyon ise daha çok ekstremitelerde görülen mavi-mor renklerinde ağ şeklinde görünüm olarak ortaya çıkar⁹⁹.



Şekil 1. FMS'de hassas noktalar

Tanı Kriterleri

1990 yılında ACR tarafından oluşturulan FMS sınıflandırma kriterleri (Tablo 2) halen kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre FMS tanısı en az 3 aydır devam eden kronik yaygın ağrı ve tanımlanan 18 hassas noktanın en az 11'inde palpasyonla ağrı olması ile konur⁸⁷.

Aynı komite tarafından FMS'li hastalarda yaygın duyarlılığı diğer nedenlerden ayırmak için kontrol noktaları (alın, ön kol dorsali, el başparmağı tırnağı, üçüncü metatars dorsali ve ayak başparmağı tırnağı) tanımlanmıştır. Ancak son yapılan çalışmalarda bu kontrol noktalarında da hassasiyet olabileceği ve bunun tanıdan uzaklaştırmaması gerektiği bildirilmiştir¹⁰¹.

Tablo 2. FMS ACR 1990 Sınıflandırma kriterleri

I. En az 3 aydır devam eden yaygın vücut ağrısı.
Ağrının yaygın olarak nitelendirilebilmesi için vücudun sağ ve sol yarısında, alt ve üst yarısında ve aksiyel iskelette (boyun, sırt, bel) ağrı olması gereklidir.
II. Yaklaşık 4 kg'lık basınç uygulandığında belirtilen 18 hassas noktanın en az 11'inde ağrı:
1. Oksiput: Suboksipital kas yapışma yerinde bilateral 2. Alt servikal: C5-C7'de intertransvers aralığın ön yüzleri, bilateral 3. Trapezius: Üst kenarının orta noktası, bilateral 4. Supraspinatus: Skapula diken üstünde medial kenara yakın, bilateral 5. İkinci kot: 2. kostakondral bileşkede, bilateral 6. Lateral epikondilit: Epikondillerin 2 cm distalinde, bilateral 7. Gluteal: Kasın ön kıvrımında gluteusun üst dış kadranında, bilateral 8. Büyük torokanter: Trokanterik çıkıntı arkası, bilateral 9. Diz: Medial yağ yastığında, bilateral

1990 ACR kriterleri FMS'nin ağrı dışındaki diğer boyutlarını değerlendirmemektedir. Bu nedenle 2010 yılında ACR karakteristik FMS semptomları için şiddet skalası içeren ve hassas nokta muayenesi gerektirmeyen pratik FMS tanı kriterleri geliştirmiştir¹⁰² (Tablo 3).

Aynı yazarlar 2011 yılında, 2010 tanı kriterlerini modifiye etmişler ve yer alan somatik belirtilerin yerine 3 spesifik semptom (baş ağrısı, alt batında ağrı veya kramp ve depresyon) belirlemiş ve hastada bu semptomlardan kaç tanesinin mevcut olduğu skorlamaya dahil edilmiştir¹⁰³.

Laboratuvar ve Radyolojik görüntüleme

Henüz FMS tanısı koyduracak spesifik bir laboratuvar veya radyolojik bulgu saptanamamıştır. Bu testler daha çok ayırıcı tanıda diğer hastalıkları dışlamak için sistematik olarak kullanılmaktadır¹⁰⁰.

Ayırıcı Tanı

Romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz, sjögren sendromu, polimyaljia romatika (PMR), inflamatuvar miyozitler, ankilozan spondilit (AS) gibi romatizmal hastalıklar FMS ile karışabilir. Ancak

Tablo 3. ACR 2010 FMS tanı kriterleri

Kriter:

Bir hasta eğer aşağıdaki 3 durumu karşılırsa fibromyalji tanı kriterlerine sahiptir.

1. Yaygın ağrı indeksi (Widespread Pain Index - WPI) ≥ 7 ve semptom ciddiyeti (Symptom Severity - SS) ölçek skoru ≥ 5 ya da WPI 3-6 ve SS ölçek skoru ≥ 9 .
2. Semptomlar benzer düzeyde en az 3 aydır mevcut olmalı
3. Hasta ağrıyla açıklanan başka bir bozukluğa sahip olmamalı

Tespit etme:

1. WPI: Hastanın son bir haftadır ağrı duyduğu alanların sayısını not edin. Hastanın kaç alanda ağrısı vardı? Skor 0 ile 19 arasında olmalıdır.

- | | | | |
|-------------------|-------------------------|------------|--------|
| •Omuz kuşağı, sol | •Kalça (trokanter), sol | •Çene, sol | •Sırt |
| •Omuz kuşağı, sağ | •Kalça (trokanter), sağ | •Çene, sağ | •Bel |
| •Üst kol, sol | •Uyluk, sol | •Göğüs | •Boyun |
| •Üst kol, sağ | •Uyluk, sağ | •Karın | |
| •Ön kol, sol | •Bacak, sol | | |
| •Ön kol, sağ | •Bacak, sağ | | |

2. SS ölçek skoru

Yorgunluk

Dinlenmemiş olarak uyanma

Kognitif semptomlar

Yukarıdaki her 3 semptom için son bir haftadaki ciddiyet düzeyini aşağıdaki ölçeği kullanarak belirleyin:

0: problem yok

1: hafif ya da gelip geçici problemler

2: orta düzey, önemli problemler, sıklıkla mevcut ve/veya orta düzeyde

3: ciddi, yaygın, devamlı, hayatı zorlaştıran problemler

Genel olarak somatik semptomları değerlendirin, hastada hangisi olduğunu belirleyin: 0: semptom yok

1: az sayıda semptom

2: orta düzeyde semptom

3: çok sayıda semptom

SS ölçek skoru 3 semptomun (yorgunluk, dinlenmemiş olarak uyanma, kognitif semptomlar) ciddiyetinin toplamı ve genel olarak somatik semptomların kapsamının (ciddiyetinin) eklenmesiyle oluşur. Sonuç skoru 0 ile 12 arasındadır.

Somatik semptomlar: Kas ağrısı, iritabl barsak sendromu, yorgunluk, problemi düşünmek ya da hatırlamak, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karında ağrı/kramp, uyuşma/karınca, baş dönmesi, insomnia, depresyon, kabızlık, üst batında ağrı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, Raynaud fenomeni, kurdeşen/şerit, kulak çınlaması, kusma, mide yanması, oral ülserler, tat duyusunda kayıp/azalma, nöbetler, göz kuruluğu, nefes darlığı, iştah kaybı, döküntü, güneşe duyarlılık, işitme güçlükleri, kolay morarma, saç kaybı, sık idrara çıkma, ağrılı idrara çıkma ve mesane spazmları.

FMS bu hastalıklarla birlikte de görülebilir. RA'lı hastaların %12'sinde, osteoartritli hastaların %7'sinde ve SLE'li hastaların %22'sinde FMS saptanmıştır. Fakat romatizmal hastalıklarda görülen sistemik bulgu ve karakteristik sinovit FMS'de görülmez. AS'de karakteristik radyolojik bulgu vardır. PMR; FMS ile karışabilir, ancak karakteristik hassas noktalar bulunmaması, sedimantasyon yüksekliği ve düşük doz steroide cevap vermesi ayırt edicidir. İnflamatuvar miyozitlerde yaygın kas güçsüzlüğü ve kas enzimlerinde yükselme mevcuttur.

Endokrin hastalıklardan özellikle hipotiroidi FMS'yi taklit edebilir. Nörolojik hastalıklardan multipl skleroz, myastenia gravis, periferik nöropatiler ayırıcı tanıda göz önüne alınmalıdır⁵⁴.

Başta miyofasiyal ağrı sendromu (MAS) ve kronik yorgunluk sendromu (KYS) olmak üzere, depresyon, irritable bağırsak sendromu, migren gibi FMS ile çakışabilen hastalıkların ayırıcı tanısında zorluklar olmaktadır²⁴.

MAS; etkilenmiş kaslarda gergin bantlar ve tetik noktalarla karakterize lokal bir hastalıktır. Uykusuzluk, yorgunluk ve baş ağrısı gibi semptomlar daha çok FMS'ye eşlik eder. MAS'da palpasyonla yansıyan ağrı ve lokal seyirme cevabı tipiktir.

KYS; açıklanamayan ve en az 6 ay süren yorgunlukla beraber, uyku bozukluğu ve psikiyatrik bozuklukların eşlik ettiği, kronik bir kas-iskelet sistemi hastalığıdır. KYS'de, FMS'de tanımlanan 18 hassas noktanın çoğunda duyarlılık gözlenir ancak duyarlı noktaların sayısı FMS'den daha azdır. Ayrıca KYS tanısı kronik yorgunluğa sebep olacak diğer durumlar dışlanarak konur^{104,105}.

Tedavi

FMS tedavisinde; ağrı şiddeti, fiziksel fonksiyon, depresyon, yorgunluk ve uyku bozuklukları gibi bulgular değerlendirilerek düzenlenen, non-farmakolojik ve farmakolojik tedavi modalitelerinin yapılandırılmasıyla elde edilen multidisipliner yaklaşım önerilmektedir¹⁰⁶. Yeni yayınlanan 2016 EULAR (European League Against Rheumatism; Avrupa Romatizma Birliği) FMS tedavi kılavuzunda bir önceki 2007 EULAR kılavuzuna göre tedavi önerilerinde major bir değişiklik olmamıştır. Sadece EULAR 2016 birinci basamak tedavi olarak non-farmakolojik yaklaşımları önermekte (özellikle egzersiz en kuvvetli tavsiye), yetersiz gelmesi durumunda ise tedavi bireyselleştirilerek; hastanın eşlik eden

bulgularına göre, ek olarak bireysel davranışçı terapi, farmakolojik tedavi veya çok yönlü rehabilitasyon programlarının yapılmasını önermektedir. Ayrıca yeni kılavuzda non-farmakolojik yöntemlere yeni olarak akupunktur, multikomponent terapi (aerobik egzersiz + psikolojik terapi), meditatif hareket terapileri (qigong, yoga, tai chi) ve farkındalık temelli stres azaltma yöntemleri eklenmiştir. Bununla birlikte mevcut olan önerilerin de kanıt düzeyleri yükselmiştir¹⁰⁷.

Non-Farmakolojik Yöntemler

Tanı konduktan sonraki ilk basamak olan hasta eğitimi, bireysel yüz yüze görüşme ile veya açıklayıcı yazılı materyal ile yapılabilir. Hastaya FMS'nin nasıl bir hastalık olduğu anlatılmalı ve semptomlar açıklanmalıdır. İlaç ve ilaç dışı tedavi seçeneklerinin fonksiyonları düzeltmedeki rolleri konuşularak hastanın tedaviye aktif katılımı sağlanmalıdır⁷⁰.

FMS tedavisinde aerobik egzersizler, güçlendirme ve germe-gevşeme egzersizleri kullanılırken; 2016 EULAR tedavi kılavuzunda öneri düzeyi en yüksek olanlar, aerobik ve güçlendirme egzersizleridir. Ayrıca akuatik (su içi) egzersizlerin de en az bunlar kadar etkili olduğu bildirilmiştir.

Yine meditatif hareket terapileri (qigong, yoga, tai chi), farkındalık temelli stres azaltma yöntemleri, multikomponent terapi, fiziksel tedavilerden akupunktur ve hidroterapinin ağrı tutukluk ve yaşam kalitesinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. FMS'ye eşlik edebilen depresyon, anksiyete gibi psikolojik komponentlerin varlığında bilişsel davranışçı tedavi yöntemleri önerilmektedir. Biofeedback, masaj, hipnoterapi gibi tedavilerin etkinliği konusunda yeterli veri yoktur. Kiropraktik tedaviler ise güvenlik endişeleri nedeniyle önerilmemektedir¹⁰⁷.

Farmakolojik Yöntemler

Farmakolojik tedavide ilk basamak, tanıyı doğrulayıp depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu gibi komorbiditeleri tespit edebilmektir^{108,109}. Tedaviye düşük dozlarda ve monoterapi şeklinde başlanmalı, doz yavaş yavaş artırılmalıdır^{4,110,111}. Farmakolojik tedaviyi hastanın semptom ve bulgularına göre düzenlemek önerilen yaklaşımdır^{110,112}.

Trisiklik antidepresan grubundan amitriptilin etkisini geri alımlarını inhibe etmek suretiyle serotonin ve norepinefrin üzerinden gösterir. FMS tedavisinde

düşük dozlarda (10-50 mg/gün) kullanımı önerilmektedir¹¹³⁻¹¹⁵.

Selektif serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) grubunda olan duloksetin (60 mg/gün) ve milnasipran'ın (100 mg/gün) çok merkezli çalışmalarda FMS tedavisinde etkili oldukları gösterilmiştir^{116,117}.

Santral myorelaksan olarak kullanılan siklobenzaprin ile yapılan çalışmalarda, 10 mg'lık gece dozuyla başlanıp artırılarak 30 mg'a çıkarılmış ve FMS'de ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk ve sabah tutukluğunun azaltılmasında etkili bulunmuştur^{4,111,118-120}.

Antikonvülzan ilaç grubunda yer alan nöropatik ağrı tedavisinde de kullanılan pregabalin, etkisini kalsiyum kanallarının α_2 -delta subünitine bağlanarak gösterir. 2007 yılında FMS tedavisinde ilk Food and Drug Administration (FDA) onayı alan ilaçtır¹²¹.

Tramadol; zayıf opioid aktivitesi (μ -agonist) olan ve serotonin/norepinefrin re-uptake inhibisyonu yapan bir bileşiktir. Tramadol'un plasebo karşılaştırmalı ve asetoaminofen ile birlikte kullanıldığı kısa süreli çalışmalarda, ağrıda ve günlük aktivitelerde anlamlı olarak iyileşme sağladığı bildirilmiştir^{122,123}.

2016 EULAR tedavi kılavuzunda farmakolojik tedavinin semptomlara göre düzenlenmesi önerilmektedir. Şiddetli ağrı ön planda ise duloksetin, pregabalin, tramadol (tek başına veya parasetamol ile kombine); şiddetli uyku bozukluğu var ise düşük doz amitriptilin, siklobenzaprin veya pregabalin (gece) önerilmektedir. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO-I) ve selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRI) tedavide etkisizdirler. Ayrıca büyüme hormonu, sodyum oksibat, güçlü opioidler ve kortikosteroidler etkisiz olmaları ve yan etki riskleri yüksek olmaları nedeniyle kullanılmamalıdır¹⁰⁷.

Prognoz

Prognoz açısından araştırmacılar arasında 3 konuda görüş birliği vardır:

1. Bir kez ortaya çıktıktan sonra yakınmalar hastanın hayatı boyunca aralıklı olsa da gözlenmektedir.
2. Çok ağrılı ve rahatsız edici olmakla birlikte eklemlerde kısıtlılık ve deformitelere yol açmaz.
3. Hastalarda belirgin yorgunluk, tutukluk, paresteziler ve subjektif kas gerginliği

geçici değildir ve kronikleşir^{28,29}.

Yunus'a göre ise; remitan-intermitan (semptomlar kaybolabilir ama sık olmayarak tekrarlar), fluktuasyon gösteren (semptomlar devamlıdır, zaman zaman hafifler) ve progresif (semptomlar zaman içerisinde artar) olmak üzere üç sonuç vardır²⁹.

FMS büyük oranda yaşam kalitesini azaltır ve mesleki performansı düşürür¹²⁴. Bu nedenle fonksiyon kaybının yanı sıra %9 ile %44 arasında önemli iş gücü kaybına neden olduğu bildirilmiştir^{125,126}.

Erken tanı, genç yaş, düzenli ve uzun süreli egzersiz yapmak iyi prognoz faktörleriyken, başlangıç ağrı şiddetinin fazlalığı, daha fazla anatomik bölgede ağrı, stres, anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik problemlerin varlığı kötü prognoz faktörleri olarak bildirilmektedir^{127,128}.

mikroRNA (miRNA)

Tanım

Mikro-RNA, gen ekspresyonun düzenlenmesinde rol oynayan, yaklaşık 21-23 nükleotit uzunluğunda, tek iplikçikli bir RNA molekülüdür. miRNA'lar protein kodlamayan RNA grubundandır. miRNA'lar, hücrenin proliferasyon, diferansiasyon ve apoptozis gibi biyolojik fonksiyonlarını kontrol eden genlerin regülasyonunda negatif etki göstererek rol oynarlar¹²⁹.

Tarihçe

1993 yılında Lee ve ark. Victor Ambros laboratuvarında nematod grubundan bir solucan olan caenorhabditis elegans üzerinde yaptıkları bir genetik çalışma sırasında, lin-4 adını verdikleri ilk miRNA'yı bulmuşlardır¹³⁰. O dönemde, bunun nematodlara özgü bir RNA olduğu düşünülmüştür. Reinhart ve ark. 2000 yılında yine C. elegans'da, let-7 olarak isimlendirdikleri 22 nükleotid uzunluğunda farklı bir miRNA daha keşfetmişlerdir. İnsanlar ve bazı türler arasında let-7'nin önemli bir biyolojik fonksiyona sahip olmasından dolayı korunduğu gösterilmiştir^{131,132}. 2001 yılında insanlardaki ilk keşfinden beri bugüne kadar 1420' den fazla miRNA tanımlanmıştır¹³³. Andy Fire ve Craig Mello, 1998'de yayınladıkları makalede miRNA'nın çalışma prensiplerini ortaya koymuşlardır¹³⁴. miRNA' ların insan genomunun yaklaşık % 3' ünü teşkil ettiği tahmin edilmektedir¹³⁵. İnsan genlerinin % 30 ile % 92' si olasılıkla miRNA

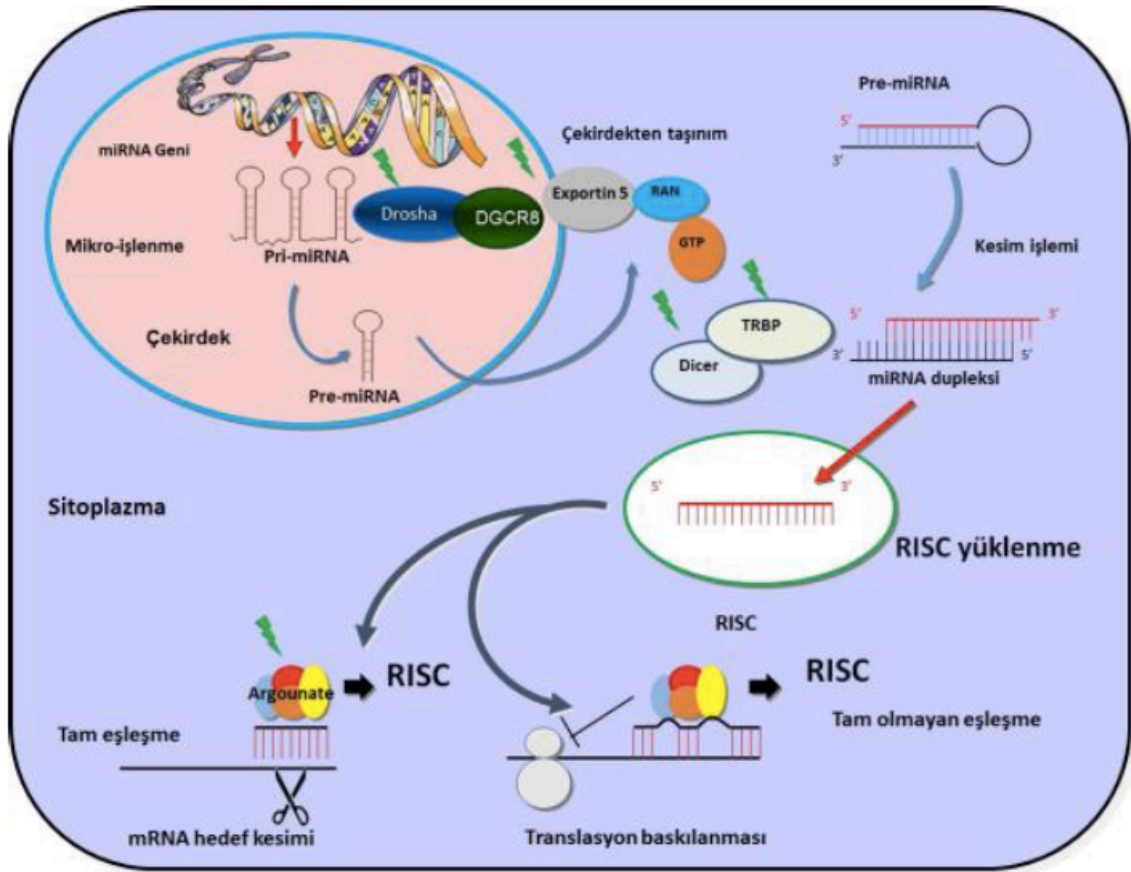
tarafından düzenlenir¹³⁶. Yapılan çalışmalarda miRNA'ların insanda kanser, kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar, nörogelişimsel hastalıklar, down sendromu, karaciğer, deri ve iskelet kası hastalıklarının patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir¹³⁷.

miRNA'ların Biyogenezi

miRNA'lar ya uzun birincil transkript (pri-miR) şeklinde transkript edilir ya da messenger RNA (mRNA)'ların intronları içinden oluşurlar¹³⁸. İnsan miRNA'larının çoğu protein kodlayan veya kodlamayan mRNA transkriptlerinin intronları içinde bulunur¹³⁹. Geriye kalan miRNA'lar ya genomdaki diğer transkriptlerden uzakta kodlayıcı olmayan mRNA genleri ekzonlarında, mRNA 3'UTR (untranslated region-çevrilmemiş bölge)'lerinde yer alır ya da 19. kromozom üzerindeki küme dahil diğer miRNA genleri ile birlikte kümelenir^{21,135,139,140}.

miRNA sentezinin ilk aşamasında, genomik DNA'dan RNA polimeraz II enzimi ile primer transkript (pri-miRNA) oluşur. Kep ve poliadenilat kuyruğu olan pri-miRNA saç tokası görünümündedir¹⁴⁰. Daha sonra çekirdekteki pri-miRNA, RNAaz III enzim ailesinin bir endonükleazı olan Drosha ve kofaktörü olan Pasha (DGCR8) ikilisinin oluşturduğu mikro işlemci kompleks (Microprocessor complex) tarafından, yaklaşık 70 nükleotid uzunluğundaki prekürsör miRNA'ya (pre-miRNA) dönüştürülür¹⁴¹⁻¹⁴⁴ (Şekil 2).

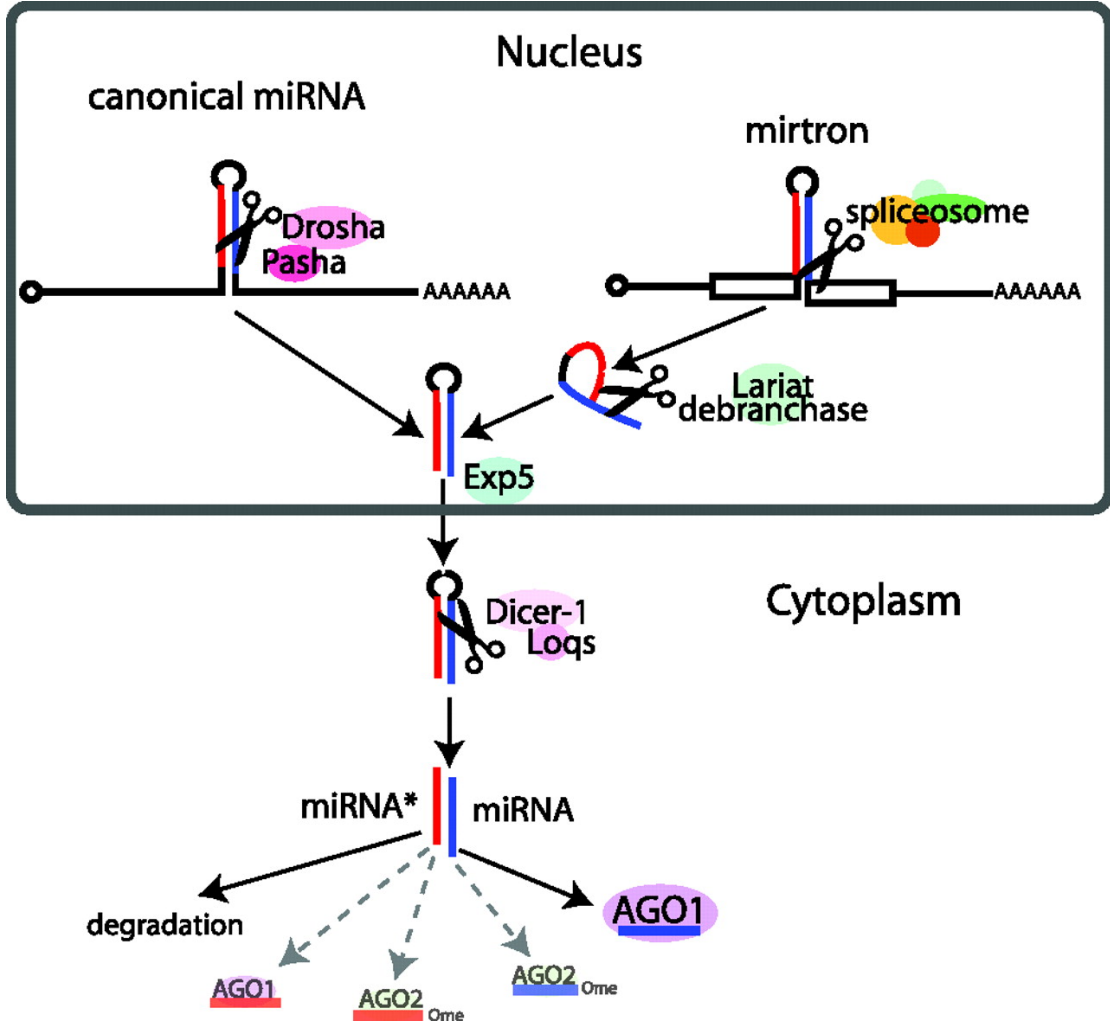
Çekirdekte oluşan pre-miRNA, exportin 5/RanGTP kompleksi tarafından çekirdekten sitoplazmaya taşınır. Sitoplazmadaki pre-miRNA, bir diğer RNAaz III grubu endonükleaz olan Dicer ve TRBP (trans-activator RNA binding protein) tarafından 21 nükleotidli yolcu ve matür miRNA iplikçikleri içeren miRNA dublekslerine yarılr^{145,146}. Bir yandan Dicer ana bileşenleri Argonaute proteinleri (Ago) olan RNA-indüklenmiş susturma kompleksine (RISC) oluşumunu başlatır. Matür miRNA RISC kompleksine girerken, yolcu miRNA parçalanır (Şekil 2).



Şekil 2. miRNA'ların Biyogenezisi

miRNA ve hedef mRNA 3'-çevrilmemiş bölgeleri (3'-UTRs) arasındaki komplementer baz eşleşmesinin derecesine göre, translasyonun baskılanması veya hedeflenen mRNA'nın bölünmesi yoluyla gen susturma indüklenir. Ago protein ailesinden sadece Ago2'nin endonükleaz aktivitesi vardır ve mRNA'nın yarılmasına sebep olur; diğer Ago proteinlerinin ise translasyonel baskıya aracılık ettiği düşünülmektedir¹⁴⁵.

Yapılan bazı çalışmalarda miRNA olgunlaşması için alternatif Drosha bağımsız bir yol bildirilmiştir^{147,148}. Bu non-kanonik miRNA biyogenezisi yolağında, "mirtronlar" adı verilen miRNA öncülerinden mikroişlemci işlenmesinden bağımsız olarak miRNA üretilir¹⁴⁹. Ancak, mirtronlar miRNA'ları nispeten az sayıda temsil eder, miRNA'ların çoğunluğu Drosha bağımlı yolk tarafından işlenir¹⁴⁶ (Şekil 3).



Şekil 3. miRNA'ların kanonik ve non-kanonik yoldan sentezi

miRNA'ların fonksiyonu

Protein sentezinin düzenlenmesine katılan miRNA'ların çok az bir kısmının fonksiyonları aydınlatılmıştır^{22,150,151}.

miRNA, hedef mRNA'ya iki farklı şekilde bağlanabilir. Kusursuz tam komplementer bağlanma mRNA'nın ORF (open reading frame-açık okuma çerçevesi) bölgesine olur ve mRNA'nın Argonaute-2 tarafından yıkımı ile sonuçlanır. Kusurlu eksik komplementer bağlanma ise hedef mRNA'nın 3'UTR bölgesine olur ve translasyonun baskılanması ile sonlanır. Ayrıca, her bir miRNA'nın birden fazla mRNA'nın ekspresyonunu düzenleyebildiği ve her bir mRNA'nın da birden fazla miRNA tarafından hedeflenebildiği gösterilmiştir¹⁵².

miRNA'ların Hücre Dışına Salınımı

Hücre içinde sentezlenen miRNA'lar başlıca dört yolla hücre dışına

salınmaktadır. Bunlar 1) Ago-2 gibi RNA-bağlayıcı proteinlere bağlanarak, 2) Mikrovezikül şeklinde, 3) HDL bağlı form ve 4) Apoptotik cisimcikler halinde hücre dışına salınırlar¹⁵³.

miRNA temelli tedavi seçenekleri

Günümüzde yapılan çalışmalar sonucunda miRNA tabanlı tedavide iki yaklaşım vardır:

- 1) **Antogomirler (AntimiR, blokmiR); miRNA antogonistleri;** miRNA'ları veya miRNA hedefi olan mRNA'ları etkisizleştirirler; a) Anti-miR oligonükleotidleri (AMOs) b) miRNA süngerleri c) miRNA maskeleri
- 2) **miRNA mimikleri (Replasman Tedavisi)**¹⁵⁴.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniğine Ağustos 2015-Nisan 2016 tarihleri arasında başvuran ve 1990 ACR kriterleri ve/veya 2010 ACR kriterlerine göre fibromyalji tanısı konulan 35 kadın hasta (hasta grubu) ve bilinen bir sistemik hastalığı olmayan sağlıklı 35 kadın (kontrol grubu) olmak üzere, toplam 70 birey dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda sıralanmıştır;

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18-65 yaş aralığında olmak
2. Kadın cinsiyet
3. Çalışmaya katılmayı kabul etmek
4. ACR 1990 ve/veya ACR 2010 kriterlerine göre fibromyalji tanısı almış olmak

Dışlanma kriterleri:

1. Çalışmaya katılmak istemeyen bireyler
2. 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük bireyler
3. Erkek cinsiyet
4. Başka herhangi bir romatizmal hastalığı olan bireyler
5. Malignite öyküsü olan bireyler
6. Ciddi komorbid hastalığı (morbid obezite, otoimmün hastalıklar, kardiyopulmoner hastalıklar, kontrolsüz endokrin hastalıklar, kontrolsüz allerjik hastalıklar) olan bireyler
7. Gebelik ve emzirme dönemindekiler
8. Ağır nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olan bireyler

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaşı, mesleki ve eğitim durumu ile medeni durumu, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), yorgunluk-bitkinlik varlığı, uyku problemi, dismenore varlığı, depresyon, sabah sertliği, baş ağrısı, el ve ayaklarda pareteziler ve irritabl barsak sendromu (İBS) semptomları varlığı

standart form ile sorgulanarak kaydedildi. Daha sonra fizik muayenede palpasyonla bakılan pozitif hassas nokta sayısı (PHNS) belirlenerek not edildi. Hasta ve kontrol grubu hastalarının yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla SF-36 (Short Form-36; Kısa Form-36) ölçeği kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere fonksiyonel durumlarının değerlendirilmesi ve hastalık şiddetinin tespit edilmesi amacıyla FIQ (Fibromyalgia impact questionnaire; fibromyalji etki anketi) uygulandı. Hasta grubundaki bireylere ayırıcı tanı amacıyla hemogram ve biyokimyasal değerleri de içeren rutin laboratuvar kan testlerinin yanı sıra, gerekli görüldüğü durumlarda direkt radyografi ve ileri görüntüleme yöntemleri de kullanılarak radyolojik değerlendirmeler gerçekleştirildi.

Yaptığımız bu çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca çalışmaya katılan tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirilerek sözlü ve yazılı onamları alınmıştır.

SF-36 ölçeği

SF-36, Ware ve arkadaşları tarafından yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir^{155,156} (Bkz. Ek-1); ve türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, 1999 yılında Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır¹⁵⁷. SF-36; fiziksel fonksiyon (10 madde), fiziksel rol (4 madde), vücut ağrısı (2 madde), genel sağlık (6 madde), vitalite (4 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), emosyonel rol (3 madde) ile mental sağlık (5 madde) olmak üzere toplam sekiz alt skala ve 36 sorudan oluşmaktadır. Ayrıca bu alt skalaların ortalamaları alınarak FSS (fiziksel semptom skoru) ve MSS (mental semptom skoru) hesaplanmaktadır. SF-36'nın puan aralığı 0-100 arasında olup, yüksek puanlar sağlık durumunun daha iyi olduğu anlamına gelmektedir.

FIQ

Burchardt ve ark. tarafından 1991 yılında FMS hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Ülkemize özgü geçerlilik güvenilirlik uyarlaması ise Sarmer ve ark. tarafından 2000 yılında yapılmıştır^{158,159}.

FIQ hastanın kendisinin doldurduğu bir ölçektir. Bu ölçekte; fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı özellik ölçülür (Bkz. Ek-2). Her alt başlığın maksimum skoru 10'dur, bu

nedenle toplam maksimum skor 100'dür. Bir FM hastasının aldığı ortalama puan 50 iken, daha şiddetli etkilenmiş FM hastaları genellikle 70'in üzerinde puan alır.

İlk madde fiziksel fonksiyonla ilgilidir ve her biri 0 (her zaman) -3 (hiçbir zaman) arası puanlanan Likert tipi 11 sorudan oluşmuştur. En yüksek toplam puan 33 olabilir. Sonrasında toplanan puanlar cevap verilen soru sayısına bölünür ve 0-3 arası bir ortalama sonuç elde edilir ve bu sonuç 3,33 ile çarpılır. İkinci maddede hastanın haftanın kaç gününde kendini iyi hissettiği sorgulanır. Ters olarak skorlanır. (Örnek: 0=7; 1=6; 2=5; 3=4; 4=3; 5=2; 6=1; 7=0). Ortalama skor 0-7 arasındadır ve maksimum puan 10 olduğu için 1,43 ile çarpılarak normalize edilir. Üçüncü başlık ise işe gidememe ile ilgilidir ve doğru orantılı olarak hesaplanır.(0=0; 7=7). Ortalama skor 0-7 arasındadır ve bu sonuç da 1,43 ile çarpılır. Ölçekteki 4.-10. arası sorularda ise düz çizgi üzerinden işte zorlanma derecesi, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon sorgulanır. Her bir soru için 0 (etkilenme olmaması) - 10 (maksimum etkilenme) arasında puan verilir. Hasta bir soruda eğer 2 rakam arasını işaretlerse 0,5 puan anlamına gelir. Eğer hasta tüm soruları yanıtlamamışsa elde edilen toplam sonuç 10 ile çarpılıp işaretlenen soru sayısına bölünür.

miRNA analizi

Bu çalışmada; daha önce yapılan araştırmalarda FMS ve diğer ağrı sendromlarında rol aldığı öne sürülen bazı miRNA'ların, FMS tanısı almış hastalarda dolaşımdaki ekspresyon düzeyi analiz edildi. Bu miRNA'lar; miR-320a, miR-103a-3p, miR-107, let-7a-5p, miR-30b-5p, miR-151a-5p, miR142-3p, miR-374b-5p, miR-320b, miR-532-3p, miR-939-5p'dir.

Kontrol ve hasta grubundaki hastalardan miRNA analizi için %7,5 EDTA'lı tüplere 5 ml tam kan örnekleri alındı.

İşlemlerde ortak kullanılan sarf malzemeler:

Pipet ucu 1-10 µL (Katalog No: DFL10, Gilson)

Pipet ucu 2-30 µL (Katalog No: DF30, Gilson)

Pipet ucu 10-100 µL (Katalog No: DF100, Gilson)

Pipet ucu 20-200 µL (Katalog No: DF200, Gilson)

Pipet ucu 100-1000 µL (Katalog No: DF1000, Gilson)
0.2 mL Thermo-Strip (8'li strip tüp, Thermo Scientific, UK)
2 mL'lik mikrosantrifüj tüpü (DNaz, RNaz sız)
96 Well PCR Plate (Katalog No: 1402-9400, USA Scientific)
PCR Plate Film (Katalog No: 2921-7800, USA Scientific)

İşlemlerde Ortak Kullanılan Cihazlar:

8 kanallı pipet 1-20 µL (Gilson)

8 kanallı pipet 20-200 µL (Gilson)

Pipet 2-20 µL (Gilson)

Pipet 10-100 µL (Gilson)

Pipet 20-200 µL (Gilson)

Pipet 100-1000 µL (Gilson)

Santrifüj (Nüve NF 800, Nüve Sanayi Malzemeleri İmalat Ve Ticaret AŞ,
Ankara, Türkiye)

Santrifüj (Sigma 1-15 Microfuge, Sigma Laborzentrifugen GmbH,
Postfach 1713, Germany)

Santrifüj (Sigma 1-14 Microfuge, SN: 141318, Sigma Laborzentrifugen
GmbH, Postfach 1713, Germany)

Derin dondurucu (-80° C , Lab -85° C, Elcold)

Derin dondurucu (-20° C, Uğur Soğutma Makinaları San. Ve Tic. A.Ş.)

Buzdolabı (+ 4° C, Electrolux)

Plate Karıştırıcısı (PKT Smart Mixer, Multi Shaker, JSH-03, SN: JMC-
JSH03-1005, PhileKorea, Korea)

Plate santrifüjü (PKT Mini Multi-well plate centrifuge, JCW48, SN: PKT-
JCW48-1057, PhileKorea, Korea)

Termal cycler (Gene-Pro Thermal Cycler, B384G, SN: BYQ606002E-
060, Korea)

miRNA Analizi Aşamaları:

1. Plazma eldesi:

Çalışma gruplarından % 7,5 EDTA'lı tüplere alınan 5 ml'lik kan örnekleri yavaşça alt-üst edilerek karıştırıldı ve oda sıcaklığında 2 saat içinde laboratuvara ulaştırılarak plazmaları ayrıldı.

1. Tüpler 2000 g'de 15 dakika santrifüj edildi.
2. Santrifüj işlemi sonunda tüpler dikkatlice santrifüjden çıkartıldı.
3. Plazmanın en üst kısmından 1000 µl olacak şekilde plazma toplandı.
4. Toplanan 1000 µl lik plazma 2000 g de 5 dakika santrifüj edildi ve plazmanın en üst kısmından alttaki süpernatana dokunmadan pipet ile (DNase, RNase Free, filtreli pipet uçları kullanılarak) 200 µl temiz bir mikrosantrifüj tüpüne konuldu. Mikrosantrifüj tüpleri hastaya ait barkod etiketi ile etiketlendi.
5. Bu şekilde ayrılan plazma örnekleri -80°C'de derin dondurucuda saklandı.

miRNA izolasyonu:

miRNA'lar, plazmadan miRNA izolasyon kiti (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) ile izole edildi.

Protokol:

- 1- Plazma örnekleri en az 5 kez yavaşça alt-üst edilerek karıştırıldı ve 150 µl'lik kısım temiz bir mikrosantrifüj tüpüne (DNase, RNase Free) alındı.
- 2- Örnekler üzerine 312 µl Binding Buffer ve 200 µl Binding Enhancer eklendi ve karıştırıldı.
- 3- Karıştırılan örnekler filtreli tüp + toplama kabına aktarıldı. 13000 g'de 1 dakika sanrifüj edildi ve toplama kapları atıldı.
- 4- Temiz toplama kaplarına alınan filtreli tüplere 500 µl Wash Buffer eklendi. 13000 g'de 30 sn. sanrifüj edildi ve toplama kapları atıldı.
- 5- Temiz toplama kaplarına alınan filtreli tüplere 300 µl Wash Buffer eklendi. 13000 g'de önce 30 saniye sonra 1 dakika sanrifüj edildi ve toplama kapları atıldı.
- 6- Filtreli tüpler temiz bir mikrosantrifüj tüpüne (DNase, RNase Free) alındı ve 50 µl Elution Buffer eklendi. Oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edilen örnekler 13000 g'de 1 dakika sanrifüj edildi.
- 7- Elde edilen total RNA -80°C'de derin dondurucuda saklandı

2. cDNA Hazırlanması:

Aşağıdaki karışım hazırlandı. Bu karışım 70 örneğin cDNA reaksiyonu için yeterlidir (ekstra hacimler hesaplamaya dahil edilmiştir).

5x Reaction Buffer	230 µl
Enzyme mix	115 µl
TOPLAM	345 µl

Bu karışım bir 8 li strip tüpün tüm kuyularına 41 er µl olarak transfer edilir. Buradan 8 kanallı pipet yardımı ile 3 er µl alınarak temiz bir 96 lık Plate'in tüm kuyularına pipetlendi.

RNA örnekleri de her kuyuya, yukarıda transferi yapılan karışımların üzerine 7 şer µl olmak üzere pipetlendi. Plate film ile kaplandı, plate karıştırıcıda elle bastırılarak 10 saniye karıştırıldı. Plate santrifüj de 1 dakika santrifüj edildi ve Plate Thermal Cycler'a konularak aşağıdaki program çalıştırıldı.

42 ^o C	60 dakika
95 C	5 dakika
4 C	∞

Thermal programın sonunda plate'in oda sıcaklığına gelmesi beklendi (deney bitiminde yüzeyi sıcak olabilir) ve plate santrifüj de 1 dakika santrifüj edildi. Preamplifikasyon hemen gerçekleştirilmeyecekse -20° C de saklandı.

PreAmplifikasyon Hazırlanması:

Preamplifikasyon primer karışımı (Pool Primer Mix) her plate için bir kez aşağıdaki şekilde hazırlandı.

Primer plate'i plate santrifüjünde 2 dakika santrifüj edildi. Üzerindeki film açıldı ve her kuyuya 9 µl 1x TE Buffer ya da 1x DNA Suspension Buffer ya da DNase, RNase Free su eklendi. Plate karıştırıcıda 3 dakika 2000 rpm de karıştırıldı. Plate santrifüjde 1 dakika santrifüj edildi. 4° C de 30 dakika bekletildi ve yukarıdaki karıştırma ve santrifüj işlemleri tekrarlandı.

Bir rezervuarın içerisine bu primer kuyularından 4.5 er µl primer konularak hepsi birbirine karıştırıldı. Bu karışım halindeki primerlerin üzerine 54 µl 1x TE Buffer ya da 1x DNA Suspension Buffer ya da DNase, RNase Free su eklendi. İyice karıştırıldı ve 150 şer µl olacak şekilde 3 ayrı SafeLock Eppendorf tüpüne konularak uygun şekilde etiketlendi. Bu tüplerin her biri 1 adet 96 lık örneğin preamplifikasyonu için yeterlidir.

Plate içerisinde kalan primerler plate film ile kaplanarak aşağıdaki Dynamic Array hazırlanması kısmına kadar 4° C de ya da -20° C de saklandı. cDNA plate'i bir plate taşıyıcı üzerine konuldu (plate'in kaymaması ve kırılmaması için gereklidir). Film açıldı. Bir rezervuara 5 mL kadar DNase, RNase-free su konuldu. Plate'in her kuyusuna 40 µl bu sudan eklendi. Yeni bir film ile plate kaplandı, plate karıştırıcıda 2000 rpm de 3 dakika karıştırıldı. Plate santrifüj de 1 dakika santrifüj edildi.

Preamplifikasyon deneyi için aşağıdaki karışım hazırlandı. Bu karışım 96 örneğin PreAmplifikasyon reaksiyonu için yeterlidir (ekstra hacimler hesaplamaya dahil edilmiştir)

TaqMan PreAmp Master Mix (Life Technologies P/N 4361128)	300 µl
Pool Primer Mix	150 µl
TOPLAM	450 µl

Bu karışım bir 8 li strip tüpün tüm kuyularına 54 er µl olarak transfer edilir. Buradan 8 kanallı pipet yardımı ile 3.75 er µl alınarak temiz bir 384 lük Plate'in tüm ¼ üne pipetlendi.

Sulandırılmış olan cDNA örneklerinden her kuyuya 1.25 er µl olmak üzere pipetlendi. Plate, film ile kaplandı, plate karıştırıcıda 3000 rpm de 3 dakika karıştırıldı. Plate santrifüj de 1 dakika santrifüj edilirdi ve Plate 384 lük Thermal Cycler da eğer aşağıdaki PreAmp Protokolü çalıştırıldı.

PreAmp Protokolü

95°C	10 dakika	başlangıç denatürasyon
C	15 saniye	15 döngü
C	4 dakika	15 döngü
4° C	∞	

Thermal programın sonunda plate'in oda sıcaklığına gelmesi beklendi (deney bitiminde yüzeyi sıcak olabilir). Plate santrifüj de 1 dakika santrifüj edildi, film açıldı. Her kuyudan 2 şer µl alınarak yeni bir 384 lük plate in kuyularına transfer edildi. Her kuyuya 8 er µl DNase, RNase free su eklendi. Yeni bir film

ile plate kaplandı, plate karıştırıcıda 3000 rpm de 3 dakika karıştırıldı. Plate santrifüj de 1 dakika santrifüj edildi.

Dynamic Array Hazırlanması:

Bu aşama da 6 ayrı adım vardır;

1. Dynamic Array'in PRIME edilmesi,
2. Assay Plate'inin hazırlanması,
3. Örneklerin hazırlanması,
4. Dynamic Array'e pipetlemelerin yapılması,
5. IFC Controller da Dynamic Array'in Load edilmesi,
6. Dynamic Array'in BioMark da çalışılması

1. Dynamic Array'in PRIME edilmesi:

Bir adet Dynamic Array'e kontrol sıvılar enjekte edildi ve Dynamic Array IFC Controller da PRIME edildi. Bu işlem tam 20 dakika sürdü. PRIME işlemi devam ederken aşağıdaki aşamaya geçildi.

2. Assay Plate'inin Hazırlanması:

Pool Primer Mix hazırlandıktan sonra plate de kalan primerler oda sıcaklığına getirildi. Aşağıdaki karışım hazırlandı. Bu karışım bir adet Assay Plate için yeterlidir (ekstra hacimler hesaplamaya dahil edilmiştir).

2X Assay Loading Reagent	1260 µl
DNase, RNase Free su	630 µl
TOPLAM	1890 µl

Bu karışım bir 8 li strip tüpün tüm kuyularına 230 ar µl olarak transfer edildi. Assay plate in her bir kuyusuna bu karışımdan 13.5 er µl pipetlendi.

Assay Plate film ile kaplandı. Plate karıştırıcıda 2000 rpm de 3 dakika karıştırıldı. Plate santrifüj de 1 dakika santrifüj edildi.

Hazırlanan bu karışım Dynamic Array lere pipetlemeye hazırdır ve 3 adet Dynamic Array için yeterlidir. Kullanılmayan primer plate inin hemen -20° C de saklanması gerekir.

3. Örneklerin Hazırlanması:

Aşağıdaki karışım hazırlandı. Bu karışım bir set (96 örnek) için yeterlidir (ekstra hacimler hesaplamaya dahil edilmiştir).

2x TaqMan Gene Expression Master Mix	360 µl
20x DNA Binding Dye Sample Loading Reagent	36 µl
20xEvaGreen	36 µl
RNase-freewater	108 µl
TOPLAM	540 µl

Bu karışım bir 96 lık plate in ilk kolonunun 8 kuyusuna 65 er µl olarak transfer edildi. Bu karışımdan 4.5 er µl temiz bir 96 lık plağın tüm kuyularına pipetlendi. Sulandırılmış olan preamplifiye ürünlerin üzerindeki film açıldı. Her bir preamplifiye örnekten 1.5 er µl bu plate' e transfer edildi. Plate yeni bir film ile kaplandı. Plate, plate karıştırıcıda 2000 rpm de 3 dakika karıştırıldı. Plate santrifüj de 30 saniye santrifüj edildi.

4. Dynamic Array'e Pipetlemelerin Yapılması:

Assay pipetlemeleri için Viaflo Voyager (12.5 µl) de şu program yapıldı. Aspirate 4.75 µl, Dispense 4.50 µl. Tüm kuyularda ki Assayler bu şekilde Dynamic Array e transfer edildi.

Örnek pipetlemeleri için Viaflo Voyager (12.5 µl) de Assay için yapılan program kullanıldı.

Tüm kuyularda ki Örnekler bu şekilde Dynamic Array e transfer edildi.

5. IFC Controller da Dynamic Array'in Load edilmesi:

Dynamic Array IFC Controller'a yerleştirildi ve LOAD Seçeneği seçilerek LOAD işlemi başlatıldı. Bu işlemi başlattıktan sonra BioMark Data Collection yazılımı başlatıldı ve "Double Click to Turn Lamp On" kısmına çift tıklanarak BioMark'ın lambası çalıştırıldı. Lambanın ısınması 20 dakika sürdü.

6. Dynamic Array'in BioMark da çalışılması:

Dynamic Array IFC Controller'den alındı. Dynamic Array altındaki mavi filmin uzaklaştırıldığından emin olundu. Chip yüzeyinin temiz olup olmadığı

kontrol edildi. Dynamic Array BioMark'a barcode kısmı dışarı bakacak şekilde yerleştirdi.

BioMark Data Collection yazılımı yardımı ile Dynamic Array alıştırıldı. Verilerin kaydedileceği yer ve Dosya adı seçildikten sonra diğer sayfa da. "Gene Expression" seçildi. Passive Reference Dye olarak "ROX" seçildi. "Probe Type" kısmında "EvaGreen" seçildi.

Sonraki ekranda Protokoller arasından "Exiqon miRNA Protokol" seçildi ve Program başlatıldı.

İstatistiksel Analiz

Sürekli ölçümler için normal dağılım kontrolü Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygunluk durumlarına göre tanımlayıcı istatistik olarak ortalama \pm standart sapma ya da medyan (%25-%75) yüzdelik değerleri hesaplandı. Her iki grup karşılaştırmalarında student t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki istatistiksel ilişki Spearman Korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde ise Pearson ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

miRNA analizinde Biomark sistemden elde edilen RT-PCR sonuçlarının (Ct verilerinin) istatistiksel analizinde, <http://www.qiagen.com/us/shop/genes-and-pathways/data-analysis-center-overview-page/> web sitesinden faydalanılmıştır. Bu analizde özetle; serum ve plazma örnekleri için belirlenmiş "house keeping gen (kontrol gen)" olmadığından, "global mean normalization" yöntemine dayanarak analizler yapılmıştır. Bu yöntemde, her örnek için çalışılan tüm miRNA'lardan alınan Ct değerlerinin ortalaması alınmıştır. Bu ortalama değer o örneğin "house keepingi" olarak kabul edilmiştir. Çalışılan her miRNA için, her bir kontrol örneğinin Ct değeri, house keeping genden çıkarılarak Delta Ct (ΔCt) değerleri hesaplanmıştır. Aynı hesaplamalar hasta grubu örnekleri için de yapılmıştır. Hasta ve kontrol grupları için hesaplanan Delta Ct değerlerinin ortalaması alınmış ve ortalama hasta Delta Ct değerinden, ortalama kontrol Delta Ct değerleri çıkarılarak Delta Delta Ct ($\Delta\Delta Ct$) değerleri bulunmuştur. $2^{-\Delta\Delta Ct}$ formülüne, $\Delta\Delta Ct$ sonucu yerleştirilerek "fold change" değerleri hesaplanmıştır. "Fold change" sonuçlarının karşılaştırılmasında student t test yöntemi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak, $p < 0.05$ olan miRNA'lar anlamlı olarak kabul

edilmiştir. "Fold change" değeri "-" olan miRNA'lar kontrol grubuna göre hasta grubunda ekspresyon azalışını, "+" yönde eksprese olan miRNA'lar ise kontrol grubuna göre hasta grubunda ekspresyon artışını göstermektedir.



BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının klinik ve demografik verileri Tablo 4'de gösterilmiştir. Her iki grup arasında yaş, boy, kilo ve VKİ'yi içeren sürekli değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ($p>0,05$). PHNS ise FM hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Meslek, eğitim durumu ve medeni durumu içeren kategorik değişkenler açısından bakıldığında, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı belirlendi. ($p>0,05$)

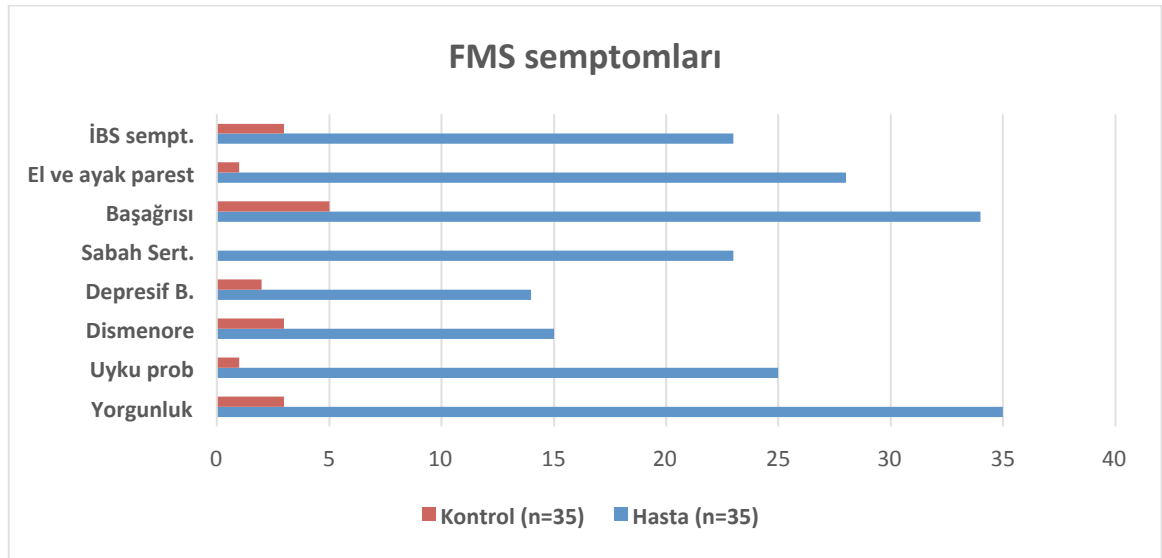
Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının klinik ve demografik bulguları

		HASTA N=35	KONTROL N=35	p
		Ortalama±SD	Ortalama±SD	
YAŞ		41,97±11.78	43,66±8.81	0,500
BOY		163,09±5,83	161,57±6,44	0,306
		Medyan (25-75)	Medyan (25-75)	
KİLO		65 (60-80)	68 (60-77)	0,685
VKİ		25 (21-30)	26 (22-29)	0,564
PHNS		14 (12-18)	3 (2-4)	<0,001
		Hasta (n=35)	Kontrol (n=35)	p
MESLEK	Öğrenci	5 (%14,3)	1 (%2,9)	>0,05
	Kamu	1 (%2,9)	4 (%11,4)	
	Özel Sektör	0 (%0)	3 (%8,6)	
	Emekli	2 (%5,7)	0 (%0)	
	Çalışmıyor	27 (%77,1)	27 (%77,1)	
EĞİTİM	Okuma yazma yok	4 (%11,4)	2 (%5,7)	>0,05
	İlk ve ortaokul	18 (%51,4)	19 (%54,3)	
	Lise	9 (%25,7)	10 (%28,6)	
	Yüksekokul	4 (%11,4)	4 (%11,4)	
MEDENİ DURUM	Evli	30 (%85,7)	32 (%91,4)	>0,05
	Bekar	5 (%14,3)	3 (%8,6)	

Hasta ve kontrol grubunda mevcut olan çeşitli klinik semptomlar Tablo 5 ve Şekil 4'te gösterilmiştir. FMS'ye eşlik edebilecek yorgunluk, uyku problemleri, dismenore, depresif bulgular, sabah sertliği, başağrısı, el ve ayak paretezileri ve İBS semptomları hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan ileri düzeyde anlamlı olduğu saptandı.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda FMS semptomları

	Hasta (n=35)	Kontrol (n=35)	p
Yorgunluk	35 (%100)	3 (%8,6)	<0,001
Uyku problemleri	25 (%71,4)	1 (%2,9)	<0,001
Dismenore	15 (%42,9)	3 (%8,6)	0,003
Depresif bulgular	14 (%40)	2 (%5,7)	0,002
Sabah sertliği	23 (%65,7)	0 (%0)	<0,001
Baş ağrısı	34 (%97,1)	5 (%14,3)	<0,001
El ve ayak paretezisi	28 (%80)	1 (%2,9)	<0,001
İBS semptomları	23 (%65,7)	3 (%8,6)	<0,001



Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunda FMS semptomları

FMS hastalarında yaşam kalitesini değerlendiren SF-36 ve fonksiyonel durumu gösteren FIQ ölçeği sonuçları Tablo 6'da özetlenmiştir. FMS hastalarında SF-36'nın tüm alt kategorilerinde ve özet skorları olan fiziksel semptom skoru ile mental semptom skorları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p<0,001$). Ayrıca FMS hasta grubunda FIQ ortalama skoru kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0,001$).

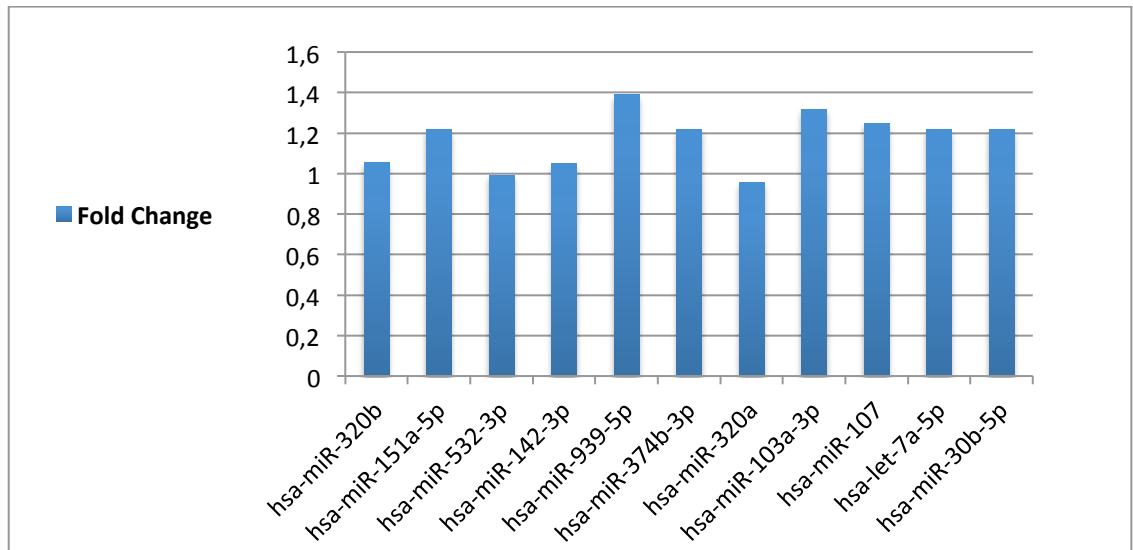
Tablo 6. SF-36 ve FIQ sonuçları

		Hasta	Kontrol	p
		n=35	n=35	
SF-36 komponentleri		Medyan (25-75)	Medyan (25-75)	
	Fiziksel fonksiyon	25 (15-30)	95 (90-100)	<0,001
	Fiziksel rol güçlüğü	0 (0-12,5)	50 (50-50)	<0,001
	Emosyonel rol güçlüğü	0 (0-16,6)	50 (50-50)	<0,001
	Enerji-Canlılık-Vitalite	15 (10-25)	70 (65-75)	<0,001
	Ruhsal sağlık	36 (32-48)	68 (68-76)	<0,001
	Sosyal işlevsellik	37,5 (25-50)	100 (75-100)	<0,001
	Ağrı	32,5 (32,5-45)	100 (90-100)	<0,001
	Genel sağlık	20 (10-40)	80 (75-80)	<0,001
	FSS (Fiziksel semptom skoru)	21,2 (15,6-28,7)	78,7 (76,2-81,2)	<0,001
	MSS (Mental semptom skoru)	22,7 (17-29,5)	69,7 (66,5-72)	<0,001
FIQ	64 (60-79)	22 (20-26)	<0,001	

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarındaki tüm hastaların miRNA ekspresyon analizi sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 7 ve Şekil 5'te gösterilmektedir. Çalışılan 11 adet miRNA; miR-320a, miR-103a-3p, miR-107, let-7a-5p, miR-30b-5p, miR-151a-5p, miR142-3p, miR-374b-5p, miR-320b, miR-532-3p, miR-939-5p ekspresyonlarında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda miRNA ekspresyonları karşılaştırılması

miRNA	Fold Change (kontrol grubuna karşı)	p
hsa-miR-320b	1,0552	0,191887
hsa-miR-151a-5p	1,2164	0,163665
hsa-miR-532-3p	0,9914	0,537898
hsa-miR-142-3p	1,0475	0,459781
hsa-miR-939-5p	1,3883	0,642067
hsa-miR-374b-3p	1,2164	0,163665
hsa-miR-320a	0,9559	0,180998
hsa-miR-103a-3p	1,3168	0,377856
hsa-miR-107	1,2494	0,095565
hsa-let-7a-5p	1,2164	0,163665
hsa-miR-30b-5p	1,2164	0,163665



Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunda miRNA ekspresyonlarının karşılaştırılması

miRNA'lar ile yaşam kalitesi (SF-36) ve fonksiyonel durum (FIQ) skorlarının karşılaştırılmasında, istatistiksel analizlere dahil edilen 5 adet miRNA'nın (miR-151a-5p, miR-374b-3p, miR-107, let-7a-5p, miR-30b-5p) plazma düzeylerinin korelasyon hesabına girecek düzeyde eksprese olmaması nedeniyle, korelasyon analizlerinde değerlendirilmeye alınamamıştır. Geri kalan 6 adet miRNA'nın (miR-320b, miR-532-3p, miR-939-5p, miR-320a, miR-103a-3p, miR-142-3p) hasta grubundaki plazma ekspresyon düzeyleri ile demografik-klinik veriler ve FIQ skorları arasındaki ilişki incelendiğinde; hasta grubundaki yaş ortalaması ile miR-532-3p değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi ($p=0,033$), bu ilişkinin negatif yönde ancak zayıf bir ilişki olduğu saptandı ($r= -0,362$). Hasta grubunda miR-320a değeri ile boy ortalaması arasında zayıf pozitif bir korelasyon olduğu gözlenirken ($p=0,034$, $r=0,360$), FIQ skoru ile zayıf negatif olarak korele olduğu tespit edildi ($p=0,049$, $r= -0,336$) (Tablo 8).

Tablo 8. miRNA ile Demografik-Klinik veriler ve FIQ arasındaki ilişki

Correlations	GRUP			miR_320b	miR_532_3p	miR_939_5p	miR_320a	miR_103a_3p	miR_142_3p
	Hasta	YAŞ	r	-,182	-,362*	-,199	-,224	,095	-,500
Spearman's rho	YAŞ	p	,296	,033	,428	,195	,737	,667	
		N	35	35	18	35	15	3	
		BOY	r	,149	,227	,268	,360*	,292	,500
			p	,392	,189	,283	,034	,290	,667
			N	35	35	18	35	15	3
		KİLO	r	-,192	-,008	-,302	-,237	,191	-,500
	p		,269	,964	,223	,170	,495	,667	
	N		35	35	18	35	15	3	
	BMI	r	-,198	-,069	-,183	-,293	,174	-,500	
		p	,255	,694	,467	,088	,536	,667	
		N	35	35	18	35	15	3	
	PHNS	r	,154	,091	-,106	,292	-,011	,000	
		p	,377	,602	,677	,089	,968	1,000	
		N	35	35	18	35	15	3	
	FIQ	r	-,258	-,173	,054	-,336*	,187	,500	
		p	,135	,320	,832	,049	,505	,667	
		N	35	35	18	35	15	3	

Hasta grubundaki miRNA düzeyleri ile SF-36 yaşam kalitesi anketi alt kategorileri arasındaki ilişki Tablo 9'da görülmektedir. Buna göre fiziksel fonksiyon skoru ile miR-320a ve miR-320b düzeyleri anlamlı olarak zayıf negatif korelasyon göstermektedir (sırasıyla p=0,01, r= -0,431 ve p=0,01, r= -0,429).

Analizi yapılan diğer miRNA'lar (miR-532-3p, miR-939-5p, miR-103a-3p, miR-142-3p) değerleri ile SF-36 yaşam kalitesi anketi skorları ile herhangi bir ilişkinin bulunmadığı saptandı ($p>0,05$).

Tablo 9. miRNA ile SF-36 parametreleri arasındaki ilişki

Correlations	GRUP		fiziksel	fiziksel	Emosyon	Enerji	Ruhsal	Sosyal	Ağrı	Genel	FSS	MSS	
			fonk	rol	el_rol	canlılık	sağlık	işlevsel lik	sağlık				
Spearman's rho	Hasta	miR_320b	r	-,429*	,072	-,051	-,074	-,238	-,121	-,169	,124	-,101	-,145
			p	,010	,680	,769	,675	,168	,489	,333	,477	,564	,406
			N	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35
		miR_532_3p	r	-,168	,106	-,102	-,086	-,221	-,059	,032	,292	,108	-,161
			p	,334	,543	,562	,623	,202	,738	,853	,089	,537	,354
			N	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35
		miR_939_5p	r	,032	,065	-,038	-,018	,183	,119	,034	,463	,305	,020
			p	,898	,798	,881	,944	,468	,638	,893	,053	,219	,938
			N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	miR_320a	r	-,431**	,081	-,096	-,123	-,281	-,273	-,278	,034	-,165	-,225	
		p	,010	,642	,582	,483	,103	,113	,106	,848	,343	,193	
		N	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35
	miR_103a_3p	r	,033	-,073	-,124	-,155	-,163	-,035	-,333	,209	,048	-,168	
		p	,908	,795	,660	,581	,561	,902	,226	,454	,864	,550	
		N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	miR_142_3p	r	,500	-,866		,000	,500	,500	,866	,000	,500	1,000	
		p	,667	,333		1,000	,667	,667	,333	1,000	,667		
		N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	

TARTIŞMA

Fibromiyalji sendromu; yaygın kas ağrıları, ağrı eşliğinde düşme, uyku problemleri ve yorgunluk ile seyreden tanıda hassas noktaların önemli olduğu kronik bir ağrı sendromudur²⁴.

FMS genel olarak genç-orta yaş özellikle kadınların hastalığıdır. Kasapoğlu Aksoy ve ark. FMS ile ilgili yaptıkları çalışmada hastaların %96'sının kadın olduğunu bildirmiştir¹⁶⁰. Lee ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise FMS hastalarının yaş ortalamasını 42,62±14,34 bulmuşlardır¹⁶¹. Sadece kadın hastaları dahil ettiğimiz çalışmamızda ise hastaların yaş ortalamasını 41,97±11.78 olarak tespit ettik. Bulgularımız literatür ile uyumluluk göstermekteydi. Ek olarak, Koca ve ark. yaptığı bir araştırmada FMS hastalarının VKİ ortalamasını 27.76±4.95 olarak tespit etmiştir¹⁶². Genel olarak bakıldığında, FMS ile VKİ arasında ilişkiyi ortaya koyan çok sayıda çalışma mevcuttur¹⁶³⁻¹⁶⁵ ve çalışmamızda ise FMS grubunun VKİ ortalaması 25 (21-30) olarak saptanmıştır. Bulgularımız literatür bulguları ile benzerlik göstermekteydi. FMS'de hassas noktaların varlığı karakteristiktir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Bongi ve ark. ve Saral ve ark. FMS'li hastalarda PHNS ortalamasını sırasıyla 15.63±3.85 ve 16.1±2.0 olarak saptamışlardır^{166,167}. Bizim çalışmamızda ise FMS hastalarında PHNS 14 (12-18) olarak literatürle uyumlu olarak bulduk.

FMS hastalarında etkilenen yaşam kalitesi ve fonksiyonel durumu değerlendiren çok sayıda ölçek mevcuttur. Literatür incelendiğinde bunların arasında en sık kullanılanların SF-36 ve FIQ olduğu göze çarpmaktadır. Jiao ve ark. 2015'te FMS hastalarında ortalama FIQ skorunu 61.39±17.23; SF-36 FSS skorunu 27.73±7.95, MSS skorunu 40.46±11.86 bildirmişlerdir¹⁶⁸. Yine Seo ve ark. yeni yayınladıkları çalışmada FMS'li hastalarda total FIQ skorunu 58.6±17.5, SF-36 FSS skorunu 35.2±7.2 ve MSS skorunu 35.2±10.7 olarak saptamıştır¹⁶⁹. Biz kendi yaptığımız araştırmada FMS hastalarında ortalama FIQ skorunu 64 (60-79), SF-36 FSS skorunu 21,2 (15,6-28,7) ve MSS skorunu 22,7 (17-29,5) saptadık. Bu sonuçlar önceki çalışmalara benzer şekilde FMS hastalarında yaşam kalitesinin ve fonksiyonel durumun ciddi derecede etkilendiğini göstermektedir.

Son yıllarda miRNA'ların çeşitli sistemik hastalıkların birçok fizyolojik ve patolojik yollarında gen ekspresyon modülatörü olarak görev aldığı bildirilmiştir. miRNA'lar yaklaşık 20-22 nükleotid uzunluğunda, protein kodlamayan kısa RNA iplikçikleridir. Gen ekspresyonunu posttranskripsiyonel olarak inhibe ederler. Bunu ya hedef mRNA'yı parçalayarak ya da translasyonu çeşitli şekillerde inhibe ederek gerçekleştirirler¹⁷⁰. miRNA'lar insan genlerinin en az %30'unu regüle eder. Bir miRNA birden fazla mRNA'yı baskılayabilirken, bir mRNA da birden fazla miRNA tarafından etkilenebilmektedir¹⁷¹. Kanda ve diğer vücut sıvılarında saptanabilmeleri ve ekstrasellüler miRNA'ların stabilitesinin yüksek olması nedeniyle, miRNA'ların birçok hastalıkta potansiyel biyomarkır adayı olabileceği düşünülmektedir¹⁷²⁻¹⁷⁴.

miRNA çalışmaları başlangıçta onkolojik hastalıklar üzerinde yapılmıştır ve Calin ve arkadaşları, kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarının yaklaşık %50'sinde 13q14 bölgesi delesyonu saptamış ve delesyonun olduğu bölgede yalnızca miR-15a ve miR-16-1 genlerinin bulunduğu tespit etmişlerdir. Sonrasında KLL hastalarının % 68'inde bu miRNA'ların ekspresyonlarının azaldığı ya da olmadığı gösterilmiştir¹⁷⁵. Kardiyovasküler hastalıklarda yapılan miRNA çalışmalarında ise koroner arter hastalığı ve akut miyokard infarktüsü (AMI) gibi sık görülen hastalıkların erken tanısında umut vadeci sonuçlar elde edilmiştir ve bazı kardiyovasküler hastalıklarda ideal biyomarker olabileceği düşünülmüştür¹⁷⁶. miRNA'ların metabolik hastalıkların patogenezindeki rolüyle ilgili yapılan çalışmalarda da, miR-375'in insülin sekresyonunda ve miR-122'nin karaciğerdeki lipid metabolizmasında düzenleyici rolleri olduğu ortaya konulmuştur^{177,178}.

Romatizmal hastalıklar ile miRNA'lar arasındaki bazı ilişkilerin ortaya konması ile birlikte, miRNA'ların çeşitli romatizmal hastalıkların etyopatogenezinde olası rolleri üzerine çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Literatürde romatoid artrit'li hastalarda plazma veya serumda miR-16, miR-21, miR-24, miR-26a, miR-125a-5p, miR-125b, miR-126-3p, miR-223 ve miR-451 seviyelerinde artış olduğu bildirilmiş ve bunların non invaziv biyomarkır olarak kullanılabilceği öne sürülmüştür¹⁷⁹. Iliopoulos ve ark. osteoartrit ile miRNA ilişkisini araştırmış olup, osteoartritli kartilajda normal kartilaja göre 16 adet miRNA'nın anlamlı olarak yüksek düzeyde eksprese olduğunu göstermiştir¹⁸⁰. Motavi ve ark. ise sistemik lupus eritematozus'lu hastalarda miR-21, miR-181a

ve miR-196a ekspresyonlarında anlamlı artış göstermişler ve bunların tanıda kullanılabileceğine dikkat çekmişlerdir¹⁸¹. Ayrıca son güncel çalışmalar, miRNA'ların deneysel nöropatik ve inflamatuvar ağrı modellerinde ve klinik ağrı bozukluklarında ağrı süreçlerinin düzenlenmesinde önemli rol oynadığını göstermiştir⁹⁻¹¹. miRNA'lar, kronik ağrı patofizyolojisinde rol oynayan hücresel enzim, reseptör proteinleri ve iyon kanallarını kodlayan genlerin regülasyonunun da yer aldığı birçok hücresel yolda, ana düzenleyici görevi üstlenmektedir¹⁸². 2011 yılında Orlova ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise kronik ağrı ile seyreden kompleks bölgesel ağrı sendromlu (CRPS) 41 hastada 20 sağlıklı kontrole göre kandaki miRNA analizinde, 18 adet miRNA'nın anlamlı olarak farklı seviyede olduğu gösterilmiştir. Bu miRNA'lar arasında miR-939, let-7a, miR-320b, ve miR-532-3p'nin anlamlı olarak düşük ekspresyona olduğu gözlenmiştir¹⁸. Yaptığımız çalışmamızda ise FMS hastaları sağlıklı olgular ile kıyaslandığında miR-939-5p, let-7a-5p, miR-320b ve miR-532-3p ekspresyonlarında anlamlı bir fark saptamadık. Her ne kadar CRPS ve FMS'nin her ikisinde de ağrı, klinik olarak kronik ağrı niteliğinde olsa da; bu farkın nedeninin kronik ağrının her iki hastalıkta farklı patofizyolojik mekanizmalardan kaynaklanması olduğu düşünülmektedir.

Fibromyalji hastalarında ise miRNA ile ilgili ilk çalışma 2013 yılında Bjersing ve ark. tarafından yapılmıştır. FMS'li 10 kadın hastanın beyin omurilik sıvısında (BOS) kontrol grubuna göre bazı miRNA düzeyleri araştırılmış ve 9 adet miRNA; miR-21-5p, miR-145-5p, miR-29a-3p, miR-99b-5p, miR-125b-5p, miR-23a-3p, miR-23b-3p, miR-195-5p, miR-223-3p ekspresyonları hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur²⁰. 2014 yılında yine Bjersing ve ark. bu kez 20 FMS'li kadın hasta ve 20 sağlıklı kadın kontrol grubunda kandaki 374 adet miRNA serum düzeylerini ölçmüşlerdir. Araştırmada hasta grubunda kontrol grubuna göre kanda 8 adet miRNA anlamlı olarak farklı ekspresyona olmuştur. Bunların 7 tanesi; miR-103a-3p, miR-107, let-7a-5p, miR-30b-5p, miR-151a-5p, miR-142-3p ve miR-374b-5p hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük iken, miR-320a hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır¹⁹. Yaptığımız bu çalışmamızda ise Bjersing ve ark.'nın serum ekspresyonlarında anlamlı değişim bulunduğu 8 adet miRNA'yı dahil ettik. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında plazma miRNA düzeylerinde anlamlı bir fark saptayamadık ($p>0,05$). Bulgularımız Bjersing ve ark. çalışma

sonuçlarından farklılık göstermekteydi. Bu farkları tam olarak açıklayamamakla beraber, miRNA'ların ölçümlerinde kullanılan yöntemlerin birbirlerinden farklı olmasının sonuçları etkilediği ileri sürülebilir. Bjersing ve ark. FMS hastalarının BOS sıvılarında ve serumlarında genellikle miRNA ekspresyon düzeylerini düşük bulurken, bazı serum miRNA ekspresyon düzeylerini ise yüksek olduğunu bildirmiştir. Her iki çalışmadan elde edilen bulgular ile çalışmamız sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, FMS hastalarında miRNA'ların farklı vücut sıvılarında ekspresyon düzeylerininin değişken olabileceği sonucuna varılabilir. Ek olarak, FMS hastalarında miRNA'ların birbirinden farklı vücut doku ve sıvılarında ortaya çıkan patolojik süreçlerde de farklı roller oynabileceği ihtimali üzerinde durulabilir.

Literatürde FMS ve miRNA'lar ile ilgili güncel çalışmalara bakıldığında, Cerda-Olmedo ve ark. 2015 yılında 11 kadın FMS hasta grubu ve 10 sağlıklı kadın kontrol grubunda periferik kan mononükleer hücrelerde (PBMCs) miRNA ekspresyonlarını analiz etmişlerdir. Çalışma sonucunda hastalarda analiz edilen miRNA'ların yaklaşık %20'sinin en az 2 kat daha düşük ekprese olduğu görülmüştür. Bunlar arasında özellikle 6 tanesinin; miR-223-3p, miR-451a, miR-338-3p, miR-143-3p, miR-145-5p ve miR-21-5p'nin en az 4 kat daha az ekspresyon gösterdiği saptanmış ve bunların ilk 5 tanesinin FMS için biyomarkır olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. İlginç olarak daha önce FMS'li hastaların BOS'unda azaldığı gösterilen miR-223-3p, miR-145-5p ve miR-21-5p düzeylerinin bu çalışmada PBMCs'lerde de azaldığı gösterilmiştir, fakat bunun sebebi açıklanamamıştır¹⁸³. 2016'da Leinders ve ark. ise 30 FMS hastası (28 kadın 2 erkek) ve 34 sağlıklı (30 kadın 4 erkek) kontrolü dahil ettikleri çalışmalarında, hasta grubuna kantitatif duyu testi (QST) uygulamış ve bunların 12'sinde küçük sinir liflerinin (A-delta ve C lifleri) fonksiyonlarda bozulma tespit etmişlerdir. Yine hastaların 28'inden intraepidermal sinir lifi yoğunluğu (IENFD) ölçümü için uyluk ve bacak lateralinden punch biyopsi alınmış; 14 hastada deri innervasyonunda azalma tespit edilmiştir. Küçük sinir liflerindeki fonksiyon bozukluğu ile IEFND arasında anlamlı pozitif ilişki gözlenmiştir. Sonrasında düşük IEFND'li 12 hasta ve 12 sağlıklı kontrolde, dolaşımdaki beyaz kan hücrelerinde (WBC) miRNA ekspresyonlarına bakılmış, 47 adet miRNA'nın anlamlı olarak yüksek olduğu ve 4 adet miRNA'nın anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Bu miRNA'lar arasında sadece let-7d, IEFND ile pozitif korelasyon

göstermiştir. Deri biyopsilerinde de hasta grubunda kontrol grubuna göre let-7d düzeylerinde anlamlı artış görülmüş ve bu artışın düşük IEFND'li hastalarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Bjersing ve ark.'nın yaptığı iki çalışma ve Cerda-Olmedo ve ark. yaptığı çalışmaları karşılaştırıldığında miR-103, miR-151 ve let-7d'deki değişimlerin benzer şekilde olduğu gözlenmiştir¹⁸⁴. Bizim çalışmamızda ise miR-103 ve miR-151 düzeylerinde anlamlı bir farkın bulunmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Masotti A. ve ark. 2016'da yayınladıkları çalışmalarında 14 yeni tanılı kadın FMS hastası ile 14 sağlıklı kadın kontrolde dolaşımdaki 179 adet miRNA serum düzeyini analiz etmiş; 6 adet miRNA düzeyinde, miR-23a-3p, miR-1, miR-133a, miR-346, miR-139-5p ve miR-320b düzeylerinde anlamlı olarak azalma olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar bu 6 miRNA'yı hasta ve kontrol grubunun tükürük örneklerinde de analiz etmiş fakat anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bjersing ve ark.'nın FMS'li hastaların BOS'unda düşük ekspresyon bildirdikleri miR-23a bu çalışmada da kanda düşük bulunmuştur. Orlova ve ark. CRPS'li hastalarda yaptığı araştırmaya benzer şekilde, miR-320b düzeyleri bu çalışmada da az eksprese olmuştur¹⁸⁵. Çalışmamızda ise miR-320b açısından anlamlı farkın olmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$). Yapılan tüm bu çalışmalarda, FMS hastalarında miRNA ekspresyon düzeylerini belirlemeye yönelik farklı doku, hücre veya sıvı ile farklı miRNA ölçüm teknikleri kullanılarak, düşük olgu sayısına sahip çalışma gruplarından elde edilen sonuçların oldukça değişken olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle daha geniş hasta ve kontrol gruplarında, standardize edilmiş ölçüm yöntemlerini kullanılarak yapılacak yeni çalışmalardan daha güvenilir ve kesin sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmektedir.

Güncel çalışmalarda FMS'li hastaların yaşam kalitesini ve fonksiyonel durumunu ortaya koyan çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak FMS hastalarında miRNA ekspresyon düzeyleri ile yaşam kalitesi ile fonksiyonel durum arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırma sayısı sınırlıdır. Bjersing ve ark. yaptığı çalışmada BOS miR-145-5p düzeyi, FIQ ağrı ve yorgunluk skorlarıyla anlamlı olarak pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir²⁰. Bjersing ve ark. daha sonra ise kan miR-103a-3p düzeyi FIQ ağrı ve uyku miktarı ile korele bulurken, miR-320a'nın FIQ ağrıyla ve miR-374b-5p'nin algometre ile ölçülen ağrı eşiği ile negatif korelasyon gösterdiğini belirlemiştir. Ayrıca aynı çalışmada miR-30b-5p ile uyku miktarı arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir¹⁹. Cerda-

Olmedo ve ark. kan PBMCs'lerdeki düzeylerinde anlamlı değişim bulunduğu miRNA'lar ile FIQ skoru ve çok boyutlu yorgunluk envanteri (MFI) skorları arasında bir ilişki bulamamıřtır¹⁸³. Çalışmamızdaki bulgular incelendiğinde, FMS hastalarında miRNA ekspresyonu ile fonksiyonel durum arasındaki ilişki açısından miR-320a ile FIQ skoru arasında negatif korelasyon bulunduğunu gözlemledik ($p=0,049$, $r= -0,336$). Bulgularımız literatürde yer alan diğer çalışma bulguları ile paralellik göstermekteydi. FMS hastalarında SF-36 skorları ile miRNA arasındaki ilişkiye bakıldığında ise bulgularımız sadece miR-320a ve miR-320b plazma düzeyleri ile SF-36 fiziksel fonksiyon skoru arasında negatif korelasyon bulunduğunu göstermektedir. Diğer ölçülen plazma miRNA düzeyleri ile SF-36 fiziksel ve mental fonksiyon skorları açısından aralarında herhangi anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı gözlenmiştir. Literatür incelendiğinde ise plazma miRNA düzeyleri ile SF-36 skorları arasında ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız plazma miRNA düzeyleri ile SF-36 skorları arasındaki ilişkiyi araştırması bakımından ilk olma özelliğindedir. Çalışmamızda hastalara uyku miktarı ve kalitesi ile ilgili ise herhangi bir sorgulama yapmadığımızdan dolayı bu yönde bir analiz ve herhangi bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızın çok sayıda limitasyonları bulunmaktadır; ilk olarak her ne kadar FMS hastalarında şu ana kadar yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında, çalışmamıza dahil edilen hasta ve kontrol olgular daha fazla sayıda olsa da, hasta ve kontrol grubu hasta sayılarının yeterli düzeyde olması gerekirdi. Geniş hasta sayı ve çalışma gruplarından elde edilen sonuçların bulguları istatistiksel olarak etkileyeceği düşünölmüştür. Araştırmamızda kullandığımız ve plazma seviyeleri ölçülen miRNA sayısı önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında sınırlı sayıdaydı (11 adet). Bu sınırlamanın nedeni ise gerek kullanılacak ölçüm yöntemlerinde bir standardizasyonun olmaması ve ekonomik zorluklar olarak sıralanabilir. Diğer önemli bir limitasyon ise çalışma ve kontrol grubuna erkek hastaların dahil edilmemesidir. Kadın hastalarla kıyaslandığında FMS li erkek hastalara oldukça az rastlanmaktadır ve gruplar arasında cinsiyet açısından yapılacak istatistiksel karşılaştırmalarda, oldukça sınırlı sayıdaki erkek hastalarla yapılacak analizlerin bulguları etkileyebileceği ve sonuçlarla sağlıklı değerlendirmelerin yapılamayacağı düşünölmüştür. Çalışmamızda ortaya çıkan bulgular ve sonuçların değerlendirilmesi sadece kadın cinsiyeti üzerinedir.

Erkek FMS hastaları ile ilgili olarak çalışmamızdaki mevcut bulgularla herhangi bir değerlendirme yapılamamaktadır. Diğer bir kısıtlılık ise, alışmamızdaki FMS hastalarının tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili olarak herhangi bir sorgulama bulunmadığından, ilaçların çalışmamızda kullanılan plazma miRNA düzeyleri ile olası ilişkisi istatistiksel olarak analize edilememiş ve sonuçlar ortaya konamamıştır. Literatür incelendiğinde, son dönemlerde FMS hastalarında kullanılan ilaçların da miRNA düzeyleri üzerine etkileri olabileceğini iddia eden yayınlar mevcuttur^{186,187}.



SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmamızda, toplumda sık görülen ve yaşam kalitesini ciddi derecede etkileyen bir ağrı sendromu olan FMS'nin patofizyolojisinde miRNA'ların rolünü belirlemeyi ve FMS tanısında hastalığa spesifik bir biyomarkır saptamanın yanı sıra, miRNA düzeyleri ile yaşam kalitesi ve fonksiyonel durumu arasındaki ilişkiyi ortaya koyarak, FMS'nin erken tanı ve tedavi stratejilerinde yeni görüşleri elde etmeyi amaçladık. Sonuç olarak biz araştırmamızda, daha önce kronik ağrı sendromlarında ve FMS'de anlamlı değişim göstermiş 11 adet miRNA; miR-320a, miR-103a-3p, miR-107, let-7a-5p, miR-30b-5p, miR-151a-5p, miR142-3p, miR-374b-5p, miR-320b, miR-532-3p, miR-939-5p ekspresyonlarında, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptamadık. Hasta grubumuzda eksprese olan bazı miRNA'ların yaşam kalitesi ve fonksiyonel durumu etkileyebileceğini gözlemledik. Çalışmamız FMS'ye özgü biyomarkır olarak kullanılabilir bir miRNA ortaya koyamamıştır. Bu konuda randomize, daha geniş sayıda hasta ve kontrol gruplarını içeren ve farklı vücut doku ve sıvılarında standardize edilmiş ölçüm yöntemler kullanılarak yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. In: Kopman WJ (ed). Arthritis and Allied Conditions. 14th edition. Philadelphia. Lippincot & Williams & Wilkins 2001; 1811-44.
2. Yunus BM, Masi AT, Aldağ JC. A Controlled study of primary fibromyalgia syndrome: features and association with other functional syndromes. J Rheumatol 1989; 16(19):62-71.
3. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. Eur J Pain 2010; 14: 5-10.
4. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? Semin Arthritis Rheum 2008; 37: 353-465.
5. Yılmaz H, Uğurlu H, Sallı H. Muscle Performance in Patients with Fibromyalgia Syndrome. Rheumatism 2007; 22:43-7.
6. Evren B, Evren C, Yapıcı A, Hoşafçı Güler M. Severity of pain an relationship with psychiatric symptoms in patients with fibromyalgia. Anatolian Journal of Psychiatry. 2005; 6:69-74.
7. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1990; 33:160-72.
8. Spath M. Current experience with 5-HT₃ receptor antagonist in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28(2):319-28.
9. Kynast KL, Russe OQ, Geisslinger G, Niederberger E. Novel findings in pain processing pathways: implications for miRNAs as future therapeutic targets. Expert Rev. Neurother. 2013; 13(5), 515–525.
10. Lutz BM, Bekker A, Tao YX. Noncoding RNAs: new players in chronic pain. Anesthesiology 2014; 121(2), 409-17.
11. Niederberger E, Kynast K, Lötsch J, Geisslinger G. MicroRNAs as new players in the pain game. Pain 2011; 152, 1455–1458.
12. Li X, Gibson G, Kim JS, et al. MicroRNA-146a is linked to pain-related pathophysiology of osteoarthritis. Gene 2011; 480, 34–41.

13. Li X, Kroin JS, Kc R, et al. Altered spinal microRNA-146a and the microRNA-183 cluster contribute to osteoarthritic pain in knee joints. *J. Bone Miner. Res.* 2013; 28(12), 2512-22.
14. Kusuda R, Cadetti F, Ravanelli MI, et al. Differential expression of microRNAs in mouse pain models. *Mol. Pain* 2011; 7, 17.
15. Park SJ, Cheon EJ, Kim HA. MicroRNA-558 regulates the expression of cyclooxygenase-2 and IL-1 β -induced catabolic effects in human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21, 981–989.
16. Favereaux A, Thoumine O, Bouali-Benazzouz R, et al. Bidirectional integrative regulation of Cav1.2 calcium channel by microRNA miR-103: role in pain. *EMBO J.* 2011; 30, 3830–3841.
17. Wu D, Raafat M, Pak E, Hammond S, Murashov AK. MicroRNA machinery responds to peripheral nerve lesion in an injury-regulated pattern. *Neuroscience* 2011; 190, 386–397.
18. Orlova IA, Alexander GM, Qureshi RA, et al. MicroRNA modulation in complex regional pain syndrome. *J. Transl. Med.* 2011; 9, 195
19. Bjersing JL, Bokarewa MI, Mannerkorpi K. Profile of circulating microRNAs in fibromyalgia and their relation to symptom severity: an exploratory study. *Rheumatol Int.* 2015; 35(4), 635-42.
20. Bjersing JL, Lundborg C, Bokarewa MI, Mannerkorpi K. Profile of cerebrospinal microRNAs in fibromyalgia. *PLoS One.* 2013; 8(10), e78762.
21. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004, 116, 281–297.
22. Shenouda SK, Alahari SK. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor? *Cancer Metastasis Rev.* 2009;28: 369–378
23. Alevizos I, Illei GG. MicroRNAs as biomarkers in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6, 391-398.
24. Koçanoğulları H. Fibromyalji sendromu. Ed Gümüşiş G, Doğanavşargil E, Klinik Romatoloji. İzmir Güven Kitapevi, 2003: 635-45.
25. Crette S. Fibromyalgia 20 years later: What have we really accomplished. *J. Rheumatol.* 1995;22(4):590-92.
26. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder and psychogenic pain. In *Arthritis and allied*

- condition.12th. Ed., Lea and Febiger edited by DJ. McCarty and WJ Kopman, 1992:1383.
27. Goldenberg DL. Fibromyalgia, In: Klippel JH, Dieppe PA, Eds. Rheumatology, 2 Ed, London: Mosb, 1998;4:15,1-2
 28. Boissevan MD, McCain GA. Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, I. Medical and pathophysiological aspects. Pain.1991;45:227-38.
 29. Kayhan Ö. Fibromyalji. Ağrı Serisi. Ankara: Hekim Yayın Birliği.1995:5-10
 30. Wolfe F, Smythe H, Yunus M, Bennet RM. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committe.*Arthritis Rheum* 1990; 33(2) 160-72.
 31. İnanıcı F. in: Beyazova M.,Gökçe Kutsal Y. Editör ;Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Tıp Kitapevi ltd şti. 2011. 2365-2374.
 32. Tot Ş.,Toros F. The relation of fibromyalgia syndrome and psychiatric disorders ,*Anatolian Journal of Psychiatry* 2002; 3:232-239.
 33. Neeck G. Patogenic mechanisms of fibromyalgia. Elsevier Ageing research Reviews, 2001; 1:243–255.
 34. Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation (editorial). *J Rheumatol*.1992; 19: 846-50.
 35. Reisine S, Fifield J, Walsh SJ, Feinn R. Do employment and family work affect the health status of women with fibromyalgia? *J Rheumatol*. 2003; 30:2045-53.
 36. Yunus MB. Genetic factors in fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol*. 2003; 57(2):61-2, 1998.
 37. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004; 50:944-952.
 38. Berker E. Physiopathologic Mechanisms in Fibromyalgia Syndrome; *Turk J Phys Med Rehab* 2007: 53 Suppl 2; 36-40.
 39. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. *Arthritis and Allied Conditions*. 15th edition Williams&Wilkins, 2005; 1869-1910.
 40. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1999; 26 (2): 408-1.
 41. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N.

- Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2003; 23: 104-7.
42. Keskin G, İnal A, Keskin D, Muşabak U, Şengül A, Köse G: *Gülhane Tıp Dergisi* 2008; 50: 257-260.
43. Akıncı Tan A. Fibromyalji Nöropatik Ağrımıdır? in *Nöropatik Ağrı. Türk Nöroloji Derneği*; editör Ersin Tan . 2009; 153-166.
44. Buchwald D, Goldenberg DL, Sullivan JL, Komaroff AL. The chronic, active Epstein Barr virus infection syndrome and primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1987;30:1132-6.
45. Goldenberg DL. Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum* 1993; 36:1489-92.
46. Soyupek F, İlgün E ,Ulusoy Ay G, Taş T, Adiloğlu A. The Frequency of Fibromyalgia Syndrome in Patients with Hepatitis B and C Infections and Evaluation of Their Psychological Status; *Turk J Phys Med Rehab* 2009; 55:1637.
47. Gur A, Karakoc M, Nas K, et al. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002;29:358-61.
48. Salemi S, Rethage J, Wollina U, et al. Detection of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in skin of fibromyalgia patients. *J Rheumatol* 2003;30:146-50.
49. Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2003;17:112-8.
50. Gür A. Etiopatogenezis in Fibromyalgia ,*Turk J Phys Med Rehab* 2008: 54 Suppl 1; 4-11.
51. Burkhart J, Edwards DH. Fibromyalji: bir kronik ağrı sendromu. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB (eds). *Ankara. Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi*, 2006: 522-36.
52. Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, et al. Aerobic fitness in patients with fibrositis: A controlled study of respiratory gas exchange and xenon clearance from exercising muscle, *Arthritis Rheum* 1989; 32: 454-60.
53. Şendur ÖF. Ağrılı Kas Sendromları. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N (ed.). *Tıbbi Rehabilitasyon, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul*, 2004, 1221-1238.
54. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromyalji sendrom:Etiopatogenez; *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1998;4(3):219-226.
55. Gençosmanoğlu EB, Eryavuz M. Fibromyalji Sendromu. *Sendrom Dergisi*

- 1999; 4: 98-106.
56. Abeles MA, Pillinger MH, Solitar MB, Abeles M. Narrative Review: Pathophysiology of Fibromyalgia. *Annals Internal Med.* 2007 May 15; 146 (10): 726-34.
 57. Offenbaecher M, Bondy B, Jonge S. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis and Rheumatism* Vol.42, No.11, November 1999: 2482-2488.
 58. Patrick B. Wood. Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain. *Med Hypotheses.* 2004; 62: 420-4.
 59. Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain.* 1988; 32: 21-6.
 60. 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.
 61. Cantürk F. Fibromiyalji ve Diğer Eklem Dışı Romatizmal Hastalıklar. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Editör). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.* Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara: 2000. Cilt 2, 7 (12): 1654-61.
 62. Vaeroy H, Helle R, Førre O, Kåss E, Terenius L. Cerebrospinal fluid levels of beta-endorphin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol.* 1988; 15: 1804-6.
 63. 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; 37:1583-92.
 64. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1993; 20: 469-74.
 65. Gur A, Cevik R, Sarac AJ. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young females with fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis,* 2004; 63(11):1504-6.

66. Gur A, Cevik R, Nas K, Colpan L, Sarac S. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. *Arthritis Res Ther*. 2004; 6 (3): R232-8. Epub 2004 Mar 15.
67. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum*, 1992; 35(10):1113–6.
68. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2001 Jan; 44 (1): 222-30.
69. 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;19:200-4.
70. Dönmez A., Erdoğlan N. ; Fibromyalji sendromu, Klinik Gelişim: 60-64
71. Güleç H, Sayar K, Yazıcı Güleç M. Fibromiyaljide Tedavi Arayışının Psikolojik Etkenlerle İlişkisi: *Türk Psikiyatri Dergisi* 2007; 18(1) 22-30.
72. Çam Çelikel F., Saatçioğlu Ö., Kronik ağrı hastalarında depresif yakınmalar ve şiddeti; *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2003; 4: 20-25.
73. Anderberg UM, Marteinsdottir I, Theorell T, von Knorring L. The impact of life events in female patients with fibromyalgia and in female healthy controls. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 295-301.
74. Bailey BE, Freeddenfeld RN, Kiser RS, Gatchel RJ. Life time physical and sexual abuse in chronic pain patients: psychosocial correlates and treatment out-comes. *Disabil Rehabil* 2003; 25: 331-42.
75. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, et al Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 38-50.
76. Staud R. Fibromyalgia pain: do we know the source? *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 157-63.
77. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 21(11): 2125–30, 1994.
78. Altındağ Ö. Fibromiyaljide Nöroendokrin işlev bozukluğu , *Türk J Rheumatol* 2009; 24: 98-102.

79. Mountz JM, Bradley LA, Model JG 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; 38:926–38.
80. Özcan O, İrdesel J, Sivrioğlu K. Kas iskelet sistemi ağrıları. Nobel & Güneş. Bölgesel ağrı sendromu. *Fibromiyalji*. Konçuy sivrioğlu 2005:187-196
81. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ. Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum*. 1981; 11:151-171.
82. Buskila D, Neumann L. fibromyalgia syndrome and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol*, 1997; 24:941-994.
83. Atalay SG. Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda Serum Igf-1 Düzeyleri ve Klinik Semptomlarla İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır, 2008.
84. Fan PT, Blanton ME. Clinical features and diagnosis of fibromyalgia *J Musculoskeletal Med*. 1992; 4:24-42.
85. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC. Fibromyalgia in men: Comparison of clinical features primary fibromyalgia syndrome: A controlled and blinded study. *J Rheumatol*. 1989; 16:97-101.
86. Bengtsson A, KG, Jorfeldt L. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol*. 1986; 15:340-347,
87. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome: an emerging but controversial condition. *JAMA*. 1987; 257:2782-2787
88. Campbell SM, Clark S, Tindall EA. Clinical characteristics of fibrositis I.A “blinded” controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum*. 1983, 26:817-824
89. Sivas FA, Başkan BM, Aktekin LA, Çınar NK, Yurdakul FG, Ozoran K. Fibromyalji Hastalarında Depresyon, Uyku Bozukluğu ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Türk Fiziksel Tıp ve Rehab Dergisi*, 55:8–12, 2009.
90. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC, Mangold RF. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. *Journal of Rheumatology*; 2000; 27: 485–490.

91. Ataoğlu S, Özçetin A, Ataoğlu A, et al. The relationship pain intensity, anxiety, and depression in patients with fibromyalgia and rheumatoid arthritis; *Anatolian Journal of Psychiatry* 2002; 3:223-226.
92. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74:385-398.
93. İnanıcı F, Yunus MB, Edward S Rachlin MD. Fibromyalgia Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Biopathophysiologic Mechanisms. In: Rachlin ES, Rachlin IS. Eds. *Myofascial Pain and Fibromyalgia Trigger Point Management*. 2nd.Ed., New York: Mosby Co; 2002.; 3-32.
94. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JC. Antinuclear antibodies and “connective tissue disease features” in fibromyalgia syndrome: A controlled study. *J Rheumatol.* 1993; 20: 1557-1560.
95. Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM. Fibrositis /fibromyalgia in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1984; 11:814-818.
96. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. *Rheumatology* second edition. Ed Klippel JH, Dieppe PA , 2000; section 4, 15.1-12.
97. 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; 104: 227-31.
98. Wolfe F. Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16:681-698.
99. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennet RM, Bombardier C, Goldenberg DL. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 33:160–172.
100. Aytür YK: Romatoloji. In: Ataman Ş, Yalçın P(eds) Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 11.1:755-75, 2012.
101. Akkuş S. Fibromyalji editör:Göksoy T ,Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi 2002;777-789.
102. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010;62(5):600-10.
103. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol*

- 2011;38(6):1113-22.
104. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994;121(12):953-9.
 105. Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med* 1994;154(18):2049-53.
 106. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67(4):536-41.
 107. Macfarlane GJ, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia: *Ann Rheum Dis* 2016;0:1–11.
 108. Kasper S. The psychiatrist confronted with a fibromyalgia patient. *Hum Psychopharmacol*, 2009; 24:25-30.
 109. Oh TH, Stueve MH, Hoskin TL, Luedtke CA, Vincent A, Moder KG ve ark. Brief interdisciplinary treatment program for fibromyalgia: six to twelve months outcome. *Am J Phys Med Rehabil*, 2011; 89:115-124.
 110. Ormseth MJ, Eyster AE, Hammonds CL, Boomershine CS. Milnacipran for the management of fibromyalgia syndrome. *J Pain Res*, 2010; 3:15-24.
 111. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*, 2004; 292:2388-95.
 112. Di Franco M, Iannuccelli C, Atzeni F, Cazzola M, Salaffi F, Valesini G, ve ark. Pharmacological treatment of fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*, 2010; 28:110-116.
 113. Mease P, Arnold LM, Bennett R, et al. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2007;34(6):1415-25.
 114. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986;29(11):1371-7.
 115. Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1986;29(5):655-9.
 116. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al. A double-blind, multicenter trial

- comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004;50(9):2974-84.
117. Vitton O, Gendreau M, Gendreau J, Kranzler J, Rao SG. A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:27-35.
118. Dadabhoy D, Clauw DJ. Therapy Insight: fibromyalgia-a different type of pain needing a different type of treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006;2:364-372.
119. Rooks DS. Fibromyalgia treatment update. *Curr Opin Rheumatol*, 2007;19:111-117.
120. Borg-Stein J. Treatment of fibromyalgia, myofascial pain, and related disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2006;17:491-510.
121. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1264-73.
122. Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998;18(1):13-9.
123. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003;114(7):537-45.
124. Davis B, Harrison RA (eds.). *Hydrotherapy in practice*, Churchill Livingstone, Singapore, 1988;137-170.
125. Konrad K, Tatrai T, Hunka A, Vereckei E, Korondi I: Controlled trial of balneotherapy in treatment of low back pain. *Ann Rheum Dis*, 1992;51:820-822.
126. O'Hare JP, Heywood A, Dodds P: Water immersion in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 1984;23:117-118.
127. Felson DT, Goldenberg DL. The natural history of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986;29(12):1522-6.
128. Henriksson CM. Longterm effects of fibromyalgia on everyday life. A study of 56 patients. *Scand J Rheumatol* 1994;23(1):36-41.

129. Liu Z, Sall A, Yang D. MicroRNA: an Emerging Therapeutic Target and Intervention Tool. *Int J Mol Sci*, 2008;9:978-99.
130. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 1993;75:843-54.
131. Pasquinelli EA, Reinhart JB. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. *Nature* 2000;408:86-89
132. Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2000;403:901–906.
133. Tomankova T, Petrek M, Gallo-α J, Kriegova E. MicroRNAs: Emerging Regulators of Immune-Mediated Diseases *Scandinavian Journal of Immunology*. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02650.x
134. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 1998;391:806–811.
135. Bentwich I, Avniel A, Karov Y, et al. Identification of hundreds of conserved and nonconserved human microRNAs. *Nat Genet* 2005;37:766–70.
136. Berezikov E, Guryev V, van de Belt J, Wienholds E, Plasterk RH, Cuppen E. Phylogenetic shadowing and computational identification of human microRNA genes. *Cell* 2005;120:21–4.
137. Ali M. Ardekani, Mozghan Moslemi Naeini. The role of microRNAs in human diseases. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2010 Oct-Dec; 2(4): 161–179.
138. Kwak PB, Iwasaki S. The microRNA pathway and cancer. *Cancer Sci*, 2010;101:2309-15.
139. Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst JL, Bradley A. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Res* 2004; 14: 1902-10.
140. Cai X, Hagedorn CH. Human microRNAs are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs. *RNA*, 2004; 10, 1957–66.

141. Lee Y, Ahn C. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*, 2003;425:415-19.
142. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2006;6:259-69.
143. Denli AM, Tops BB. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature*, 2004;432(7014):231-35.
144. Gregory RI, Yan KP, Amuthan G. The Microprocessor complex mediates the genesis of microRNAs. *Nature*. 2004; 432(7014):235-40.
145. C Yu, W-P Chen, X-H Wang. MicroRNA in Osteoarthritis. *The Journal of International Medical Research*. 2011; 39: 1 – 9.
146. Kaleb M. Pauley, Seunghee Cha, and Edward K.L. Chan. MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2009 ; 32(3-4): 189–194. doi:10.1016/j.jaut.2009.02.012.
147. Berezikov E, Chung WJ, Willis J, Cuppen E, Lai EC. Mammalian mirtron genes. *Mol Cell* 2007;28:328–336. [PubMed: 17964270.
148. Okamura K, Hagen JW, Duan H, Tyler DM, Lai EC. The mirtron pathway generates microRNAclass regulatory RNAs in *Drosophila*. *Cell* 2007;130:89.
149. Rujan Dai, and S, Ansar Ahmed. MicroRNA, A new paradigm for understanding immunoregulation, inflammation and autoimmune diseases. *Translational Research*. 2011;157:163–179.
150. Le Quesne J, Caldas C. Micro-RNAs and breast cancer. *Mol Oncol*, 2010;4:23041.
151. Marjorie PP, Provost P. Protein interactions and complexes in human microRNA biogenesis and function. *Front. Biosc*. 2008;13:2537-47.
152. Pillai RS. MicroRNA function: multiple mechanisms for a tiny RNA. *RNA*, 2005;11:1753–61.
153. Turchinovich A, Samatov TR, Tonevitsky AG and Burwinkel B. Circulating miRNAs: cell–cell communication function *Front. Genet.*, 28 June 2013
154. Pervasive roles *Nature* 469, nature09783 of microRNAs in cardiovascular biology 336–42 doi:10.1038.

155. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-83.
156. Ware JE Jr, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Med Care* 1995;33:264-79.
157. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. Romatizmal hastalığı olan bir grup hasta ile çalışma. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999;12:102-6.
158. Burckhardt CS, Clark Sr, Bennet RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol.*1991;18(5):728-33.
159. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia impact questionnaire *Rheumatol Int.* 2000; 20:9-12.
160. Kasapoğlu Aksoy, M., Altan, L., & Ökmen Metin, B. (2016). The relationship between balance and vitamin 25 (OH) D in fibromyalgia patients. *Modern Rheumatology*, (just-accepted), 1-18.).
161. Lee, Lulu K., et al. Humanistic and economic burden of fibromyalgia in Japan. *Journal of Pain Research*, 2016, 9: 967.
162. Tulay KT, Emrullah T, Aydin A, Ciledag OF. The effect of fibromyalgia syndrome to gravidity, parity and duration of breastfeeding; A prospective study from Turkey. *Pak J Med Sci.* 2016;32(3):545-549
163. Neumann L, Lerner E, Glazer Y, Bolotin A, Shefer A, Buskila D. A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol.* 2008 Dec;27(12):1543-7
164. Mork PJ1, Vasseljen O, Nilsen TI. Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 May;62(5):611-7

165. Kim CH1, Luedtke CA, Vincent A, Thompson JM, Oh TH. Association of body mass index with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Feb;64(2):222-8.
166. Bongi SM, Del Rosso A, Lisa D, Orlandi M, De Scisciolo G. Ischemia-hyperpnea test is useful to detect patients with fibromyalgia syndrome. *Eur J Rheumatol*. 2015 Sep;2(3):89-95
167. Saral I, Sindel D, Esmailzadeh S, Sertel-Berk HO, Oral A. The effects of long- and short-term interdisciplinary treatment approaches in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int*. 2016 Oct;36(10):1379-89
168. J Jiao, JM Davis III, SS Cha, CA Luedtke, A Vincent & TH Oh (2016) Association of rheumatic diseases with symptom severity, quality of life, and treatment outcome in patients with fibromyalgia, *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2016; 45:1, 49-56
169. Seo, S. R., Park, D. J., Kang, J, et al. Cross-cultural adaptation of the Revised Korean version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire: its association with physical function and quality of life *International Journal of Rheumatic Diseases* 2016; 19: 459–464.
170. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP (2005) Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 120(1):15–20.
171. Baek D, Villen J, Shin C, Camargo FD, Gygi SP, Bartel DP. The impact of microRNAs on protein output. *Nature* 2008; 455(7209):64–71.
172. Rayner KJ, Hennessy EJ (2013) Extracellular communication via microRNA: lipid Particles have a new message. *J Lipid Res*.
173. Nana-Sinkam SP, Croce CM. Clinical applications for microRNAs in cancer. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 93(1):98–104.
174. Van Rooij E, Olson EN. MicroRNA therapeutics for cardiovascular disease: opportunities and obstacles. *Nat Rev Drug Discovery*. 2012; 11(11):860–872.
175. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al, Croce CM. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in

- chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(24):15524-29.
176. Corsten MF, Dennert R, Jochems S, Kuznetsova T, Devaux Y, Hofstra L, Wagner DR, Staessen JA, Heymans S, Schroen B. Circulating microRNA-208b and microRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:499–06.
177. Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J, Kuwajima S, Ma X, et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature* 2004;432:226–30.
178. Esau C, Davis S, Murray SF, Yu XX, Pandey SK, et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metab* 2006;3:87-98.
179. Churov AV, Oleinik EK, Knip M. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: altered expression and diagnostic potential. *Autoimmun Rev*. 2015 Nov;14(11):1029-37.
180. Iliopoulos D, Malizos KN, Oikonomou P, et al: Integrative microRNA and proteomic approaches identify novel osteoarthritis genes and their collaborative metabolic and inflammatory networks. *PLoS One* 2008; 3: e3740.
181. Motawi TK, Mohsen DA, El-Maraghy SA, Kortam MA. MicroRNA-21, microRNA-181a and microRNA-196a as potential biomarkers in adult Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Chem Biol Interact*. 2016 Dec 25;260:110-116.
182. Imai S, Saeki M, Yanase M, Horiuchi H, Abe M, Narita M, Kuzumaki N, Suzuki T, Narita M. Change in microRNAs associated with neuronal adaptive responses in the nucleus accumbens under neuropathic pain. *J Neurosci* 2011;31:15294–9.
183. Cerda-Olmedo G, Mena-Duran AV, Monsalve V, Oltra E. Identification of a microRNA signature for the diagnosis of fibromyalgia. *PLoS One*. 2015 Mar 24;10(3):e0121903.,
184. Leinders M, Doppler K, Klein T et al. Increased cutaneous miR-let-7d expression correlates with small nerve fiber pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 2016 Nov;157(11):2493-2503.
185. Masotti A, Baldassarre A, Guzzo MP et al. Circulating microRNA Profiles

- as Liquid Biopsies for the Characterization and Diagnosis of Fibromyalgia Syndrome. *Mol Neurobiol.* 2016 Oct 29. doi: 10.1007/s12035-016-0235-2
186. de Boer HC, van Solingen C, Prins J, Duijs JM, Huisman MV, Rabelink TJ, van Zonneveld AJ. Aspirin treatment hampers the use of plasma microRNA-126 as a biomarker for the progression of vascular disease. *Eur Heart J.* 2013;34:3451–3457.
187. Russo F, Di Bella S, Bonnici V, Lagana A, Rainaldi G, Pellegrini M, Pulvirenti A, Giugno R and Ferro A. A knowledge base for the discovery of function, diagnostic potential and drug effects on cellular and extracellular miRNAs. *BMC Genomics.* 2014; 15 Suppl 3, S4-2164-15-S3-S4



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

µl: Mikrolitre

3'UTR: 3' ucu çevrilmemiş bölge

ACR: Amerikan Romatoloji Derneği

Ago: Argonaute

AMI: Akut myokard infarktüsü

AMO: Anti-miR oligonükleotid

ark: arkadaşları

AS: Ankilozan Spondilit

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

cDNA: komplementer DNA

COMT: Catechol-O-methyltransferaz

CRH: Kortikotrop Salgılayıcı Hormon

CRPS: Kompleks bölgesel ağrı sendromu

DNA: Deoksiribonükleik asit

DGCR8: Di George syndrome critical region gene 8

DNAaz: Deoksiribonükleaz

EDTA: Etilendiamin tetraasetik asit

EULAR: European League Against Rheumatism, Avrupa romatizma birliği

FDA: Food and drug administration

FIQ: Fibromyalji etki anketi

FMS: Fibromyalji sendromu

FSH: Folikül stimulan hormon

FSS: Fiziksel semptom skoru

GH: Büyüme hormonu

HLA: Human lökosit antijen

HPA: Hipotalamo-Pituiter-Adrenal

IENFD: İntraepidermal sinir lifi yoğunluğu
IGF-1: insulin growth faktör-1
IL: İnterlökin
İBS: İrritabl barsak sendromu
KLL: Kronik lenfosittik lösemi
KYS: Kronik yorgunluk sendromu
LH: Luteinize hormon
MAO-İ: Monoamin oksidaz inhibitörleri
MAS: Miyofasial Ağrı Sendromu
MFI: Çok boyutlu yorgunluk envanteri
miRNA, miR: mikroRNA
mL: mililitre
mRNA: mesajcı ribonükleik asit
MSS: Mental semptom skoru
ncRNA: protein kodlamayan RNA
NGF: Sinir büyüme faktörü
NK: Natural killer, doğal öldürücü
NSAI: Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
ORF: Açık okuma çerçevesi
PBMCs: Periferik kan mononükleer hücreleri
PHNS: Pozitif hassas nokta sayısı
pre-miRNA: prekürsör miRNA
pri-miRNA: primer miRNA
QST: Kantitatif duyu testi
RA: Romatoid artrit
REM: Rapid eye movements, hızlı göz hareketleri
RISC: RNA-indüklenmiş susturma kompleksine
RNAaz: Ribonükleaz
rpm: dakikadaki devir sayısı

SF-36: Kısa form 36

siRNA: küçük interfere edici RNA

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SNRI: Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi

SSRI: Selektif serotonin re-uptake inhibitörü

SSS: Santral sinir sistemi

TNF-a: Tümör nekroz faktörü-alfa

TRBP: TAR-RNA bağlayıcı protein

VKİ: Vücut kitle indeksi

WBC: Beyaz kan hücresi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1: FMS'de hassas noktalar	20
Şekil 2: miRNA'ların Biyogenezi	28
Şekil 3: miRNA'ların kanonik ve non-kanonik yoldan sentezi	29
Şekil 4: Hasta ve kontrol grubunda FMS semptomları	43
Şekil 5: Hasta ve kontrol grubunda miRNA ekspresyonlarının karşılaştırılması	45



TABLULAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1: Fibromyalji Belirtileri ve Görülme Sıklıkları	16
Tablo 2: FMS ACR 1990 Sınıflandırma kriterleri	21
Tablo 3: ACR 2010 FMS tanı kriterleri	22
Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarının klinik ve demografik bulguları	42
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda FMS semptomları	43
Tablo 6: SF-36 ve FIQ sonuçları	44
Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunda miRNA ekspresyonları karşılaştırılması	45
Tablo 8: miRNA ile Demografik-Klinik veriler ve FIQ arasındaki ilişki	47
Tablo 9: miRNA ile SF-36 parametreleri arasındaki ilişki	48

EKLER

Ek-1

SF-36 YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

YÖNERGE: Bu tarama formu size sağlığınıza ilgili görüşlerinizi sormaktadır. Bu bilgiler sizin nasıl hissettiğinizi ve her zamanki faaliyetlerinizi ne rahatlıkla yapabildiğinizi izlemekte yardımcı olacaktır.

Bütün soruları belirtildiği şekilde cevaplayın. Eğer bir soruyu ne şekilde cevaplayacağınızdan emin olmazsanız, lütfen en yakın cevabı işaretleyin.

1. Genel olarak sağlığınıza nasıl değerlendirirsiniz?

(birinin etrafına daire çizin)

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Fena değil	4
Kötü	5

2. Geçen seneye karşılaştırıldığında şimdi sağlığınıza nasıl değerlendirirsiniz?

(birinin etrafına daire çizin)

Bir yıl önceye göre çok daha iyi	1
Bir yıl önceye göre daha iyi	2
Hemen hemen aynı	3
Bir yıl önceye göre daha kötü	4
Bir yıl önceye göre çok daha kötü	5

3. Aşağıdakiler normal olarak gün içerisinde yapıyor olabileceğiniz bazı faaliyetlerdir. Şu sıralarda sağlığınıza sizi bu faaliyetler bakımından kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

(her satırda bir sayının etrafına daire

çizin)

FAALİYETLER	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a. Kuvvet gerektiren faaliyetler , örneğin ağır eşyalar kaldırmak, futbol gibi sporlarla uğraşmak	1	2	3
b. Orta zorlukta faaliyetler , örneğin masa kaldırmak, süpürmek, yürüyüş gibi hafif spor yapmak	1	2	3
c. Çarşı-Pazar torbalarını taşımak	1	2	3
d. Birkaç kat merdiven çıkmak	1	2	3
e. Bir kat merdiven çıkmak	1	2	3
f. Eğilmek, diz çökmek, yerden bir şey almak	1	2	3
g. Bir kilometreden fazla yürümek	1	2	3
h. Birkaç yüz metre yürümek	1	2	3
ı. Yüz metre yürümek	1	2	3
j. Yıkılmak yada giyinmek	1	2	3

4. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde bedensel sağlığınız nedeniyle aşağıdaki sorunların herhangi biriyle karşılaştınız mı?

(her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

	EVET	HAYIR
a. İş yada iş dışı uğraşılara verdiğiniz zamanı kısmak zorunda kalmak	1	2
b. Yapmak istediğinizden daha azını yapabilmek (bitmeyen projeler, temizlenmeyen ev gibi.....)	1	2
c. Yapabildiğiniz iş türünde yada diğer faaliyetlerde kısıtlanmak	1	2
d. İş yada diğer uğraşılarda yapmakta zorlanmak	1	2

5. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde duygusal problemleriniz nedeniyle (üzüntülü yada kaygılı olmak gibi) aşağıdaki sorunların herhangi biriyle karşılaştınız mı?

(her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

	EVET	HAYIR
a. İş yada iş dışı uğraşılara verdiğiniz zamanı kısmak zorunda kalmak	1	2
b. Yapmak istediğinizden daha azını yapabilmek (bitmeyen projeler, temizlenmeyen ev gibi.....)	1	2
c. İş yada diğer uğraşılarda her zamanki gibi dikkatlice yapamamak	1	2

6. Son bir ay (4 hafta) içerisinde bedensel sağlığınız ız ya da duygusal problemleriniz aileniz, arkadaşlarınız, komşularınızla yada diğer gruplarla normal olarak yaptığınız sosyal faaliyetlere ne ölçüde engel oldu?

(birinin etrafına daire çizin)

Hiç	1
Biraz	2
Orta derecede	3
Epeyce	4
Çok fazla	5

7. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde ne kadar bedensel ağrılarınız oldu?

(birinin etrafına daire çizin)

Hiç	1
Çok hafif	2
Hafif	3
Orta hafiflikte	4
Aşırı derecede	5
Çok aşırı derecede	6

8. Son bir ay (4 hafta) içerisinde agrı normal işinize (ev dışında ve ev işi) ne kadar engel oldu?

(birinin etrafına daire çizin)

Hiç olmadı	1
Biraz	2
Orta derecede	3
Epeyce	4
Çok fazla	5

9. Aşağıdaki sorular geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizle ve işlerin sizin için nasıl gittiğiyle ilgilidir. Lütfen, her soru için nasıl hissettiğinize en yakın olan cevabı verin. Geçtiğimiz 4 hafta içindeki sürenin ne kadarında

(her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

	Her zaman	Çoğu zaman	Epeyce	Arada sırada	Çok ender	Hiçbir zaman
Kendinizi hayat dolu hissettiğiniz?	1	2	3	4	5	6
Çok sınırlı bir kişi olduğunuz?	1	2	3	4	5	6
Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu?	1	2	3	4	5	6
Sakin ve huzurlu hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
Çok enerjiniz oldu?	1	2	3	4	5	6
Mutsuz ve kederli oldunuz?	1	2	3	4	5	6
Kendinizi bitkin hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
Mutlu ve sevinçli oldunuz?	1	2	3	4	5	6
Yorgun hissettiniz?	1	2	3	4	5	6

10. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde bu sürenin ne kadarında bedensel sağlığınız ya da duygusal problemleriniz sosyal faaliyetlerinize (arkadaş, akraba ziyareti gibi) engel oldu?

(birinin etrafına daire çizin)

Her zaman	1
Çoğu zaman	2
Bazen	3
Çok ender	4
Hiçbir zaman	5

11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar DOĞRU ya da YANLIŞ ?

(her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çok kere yanlış	Kesinlikle yanlış
Başkalarından biraz daha kolay hastalandığımı düşünüyorum	1	2	3	4	5
Ben de tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
Sağlığımın kötü gideceğini sanıyorum	1	2	3	4	5
Sağlığım mükemmeldir	1	2	3	4	5

Ek-2

Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ)

Soru 1. Geçtiğimiz hafta içinde aşağıdaki aktiviteleri ne sıklıkta gerçekleştirebildiğinizi belirtin. Bu aktivitelerden normal zamanlarda da yapmadıklarınız için yapmam şikkını işaretleyin.

	Her zaman 0	Sık sık 1	Nadiren 2	Hiç Yapmam 3
Alışveriş yapmak				
Yemek yapmak				
Elde bulaşık yıkamak				
Makineyle halı süpürmek				
Yatak toplamak				
Orta mesafe yürümek				
Misafiriğe gitmek				
Bahçe işi yapmak				
Araba sürmek				
Merdiven çıkmak				
Çamaşır makinesinde çamaşır yıkamak				

Soru 2. Geçtiğimiz haftanın kaç günü kendinizi iyi hissettiniz?
(0-7 gün arası işaretleyin)

0	1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---	---

Soru 3. Fibromiyalji rahatsızlığı yüzünden geçtiğimiz hafta kaç gün işlerinizden uzak kaldınız? (ev işleri dahil)

0	1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---	---

Soru 4. Aşağıdaki her soruyu geçtiğimiz hafta yaşadıklarınıza ve hissettiklerinize göre cevaplayın.

- A. Çalışmalarınızı (ağır işler dahil) ağır ve diğer fibromiyalji şikayetleriniz ne ölçüde etkiledi?
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hiç etkilemedi Çok etkiledi
- B. Ağrınız ne derecede şiddetliydi?
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ağrım olmadı Çok şiddetliydi
- C. Ne kadar yorgundunuz?
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Yorgun değilim Çok yorgunum
- D. Sabah katılığınızda kendinizi nasıl hissettiniz?
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
İyi dinlenmiş uyandım Çok yorgun uyandım
- E. Sabah sertliğiniz ne kadar şiddetliydi?
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hiç olmadı Çok şiddetliydi
- F. Sinirliliğiniz ya da anksiyeteniz ne düzeydeydi?
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hiç olmadı Çok gergindim
- G. Depresyonunuz veya moral bozukluğunuz ne düzeydeydi?
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hiç olmadı Çok fazlaydı