



T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA SERUM
KATEPSİN S VE SİSTATİN C PROTEİN DÜZEYLERİ VE
ARALARINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Dr. İbrahim KOÇAK
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SIVAS
2019



T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA SERUM
KATEPSİN S VE SİSTATİN C PROTEİN DÜZEYLERİ VE
ARALARINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Dr. İbrahim KOÇAK
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Prof. Dr. Sami HİZMETLİ
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SIVAS
2019

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Başkan: Prof. Dr. Hasan ELDEN

Üye: Prof. Dr. Sami HİZMETLİ

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Hülya DEVECİ

Bu tez, 08/10/2019 tarihli 9 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İlhan ÇETİN

Tıp Fakültesi Dekanı

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince yetişmemde büyük katkılarının yanı sıra tezimin oluşturulmasında bana bilgi ve deneyimlerini aktaran, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sami HİZMETLİ'ye, eğitimim süresince değerli katkılarının yanı sıra bilgi ve deneyimleri ile her zaman destek olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hasan ELDEN'e, uzmanlık eğitimimde ve eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Özlem ŞAHİN'e, akademik destek ve katkılarından dolayı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sevil CEYHAN DOĞAN'a, akademik katkılarından ve yardımlarından dolayı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KARADAĞ'a,

Tezimin her aşamasında katkılarından dolayı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Yavuz SİLİĞ'e ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ayça TAŞ'a, desteğini esirgemeyen Biyoistatistik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ziyet ÇINAR'a

İş hayatımda benden yardım ve desteklerini esirgemeyen Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı araştırma görevlisi, hemşire, sekreter, tekniker, fizyoterapist ve personel arkadaşlarıma,

Maddi desteğinden dolayı Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) birimine,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan ve bana hep destek olan anneme, babama ve kardeşlerime,

Çalışmalarım süresince beni yalnız bırakmayan, sabırla bana destek olan sevgili eşim Sıla KOÇAK'a ve çok sevdiğim oğlum Ahmet Ayaz'a teşekkür ederim.

İbrahim KOÇAK

ÖZET

FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA SERUM KATEPSİN S VE SİSTATİN C PROTEİN SEVİYELERİ VE ARALARINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Dr. İbrahim KOÇAK

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Sivas

2019

Fibromiyalji (FM), kas iskelet sisteminde kronik yaygın ağrı ve artmış ağrı duyarlılığı ile karakterize ve genellikle uyku bozuklukları, yorgunluk, hafıza sorunları ve psikolojik komorbiditelerin eşlik ettiği, prevalansının %2-8 olarak saptandığı bir sendromdur. FM'nin etyopatogenezi bilinmemekle birlikte patofizyolojide sıklıkla santral sensitizasyon ile oluşan ağrı düzenlenmesinde bozukluk sorumlu tutulmaktadır. Santral sensitizasyon mekanizmasında nöral-immun etkileşim ve mikroglial hücrelerden salınan kemokinler önemli rol oynamaktadır. Sistein proteaz ailesinin bir üyesi olan Katepsin S (CatS), kemokin/sitokin salınımına ve çok çeşitli fizyolojik işlemlere katkıda bulunur. CatS gibi sistein proteazların hücre içine veya hücre dışı alana yanlılıkla salınmasını kontrol eden en önemli proteinler, katepsinlerin endojen inhibitörleri olan sistatinlerdir. Literatürde daha önceden FM hastalarında CatS ve Sistatin C (CysC) protein seviyelerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada FM hastalarında CatS ve CysC serum protein seviyeleri ve aralarındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

CatS ve CysC protein seviyeleri, 145 FM'li hasta ve 129 gönüllü sağlıklı bireyden alınan serum örneklerinde Elisa yöntemi ile belirlendi. Tüm olguların demografik özellikleri kaydedildi. Hasta ve kontrol gruplarında, CatS ve CysC serum protein seviyeleri ölçümlerinin sonuçları Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca hasta ve kontrol gruplarına demografik özellikleri, semptom sorgulama özellikleri ve CatS ve CysC protein seviyeleri sonuçları için lojistik regresyon analizi yapıldı.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda CatS ve CysC serum protein seviyeleri FM hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptandı ($p<0,05$). Ayrıca CatS ve CysC arasında pozitif yönlü ilişki bulundu ancak bulunan ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsiz ve çok küçük saptandı ($r=0,108$).

CatS ve CysC serum protein seviyelerinin hasta grubunda yüksek saptanması, FM'de etyopatogenezin aydınlatılmasında, santral sensitizasyon oluşum mekanizmasında CatS ve CysC proteinlerinin rol alabileceğini düşündürmektedir. Dahası FM tanısında ve takibinde yeni biyobelirteç gelişimine ve CatS inhibisyonu yoluyla FM'de yeni tedavi seçeneklerine ışık tutabilir. Sonuç olarak FM ile CatS ve CysC serum protein seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$). FM ile CatS ve CysC proteinleri arasındaki ilişkinin ortaya konması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji, Katepsin S, Sistatin C

Bu tez T-839 proje numarasıyla Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri (CÜBAP) tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM CATHEPSIN S AND CYSTATIN C PROTEIN LEVELS IN PATIENTS WITH FIBROMIALGIA SYNDROME

Dr. İbrahim KOÇAK

Department of Physical Medicine and Rehabilitation

Sivas

2019

Fibromyalgia (FM) is a syndrome characterized by chronic diffuse pain and increased pain sensitivity in the musculoskeletal system and is usually accompanied by sleep disturbances, fatigue, memory problems and psychological comorbidities, with a prevalence of 2-8%. Although the etiopathogenesis of FM is not known, the disorder is often held responsible for central sensitization in pathophysiology. Neural-immune interaction and chemokines released from microglial cells play an important role in the mechanism of central sensitization.

Cathepsin S (CatS), a member of the cysteine protease family, contributes to chemokine/cytokine release and a wide range of physiological processes. The most important proteins that control the accidental release of cysteine proteases into the cell or extracellular domain, such as CatS, are cystatins, endogenous inhibitors of cathepsins. In the literature, there are no studies examining CatS and Cystatin C (CysC) protein levels in FM patients. In this study, we aimed to investigate the relationship between CatS and CysC serum protein levels in FM patients.

CatS and CysC protein levels were determined by Elisa method in serum samples taken from 145 patients with FM and 129 healthy volunteers. Demographic characteristics of all cases were recorded. The results of CatS and CysC serum protein levels in the patient and control groups were evaluated using the Mann-Whitney U test. In addition, logistic regression analysis was performed for patient and control

groups for demographic characteristics, symptom questioning characteristics and CatS and CysC protein levels.

As a result of the statistical analysis, the serum protein levels of CatS and CysC were significantly higher in the FM patient group compared to the control group ($p<0.05$). In addition, a positive correlation was found between CatS and CysC, but the correlation coefficients were statistically insignificant and too small ($r=0.108$).

Elevated levels of CatS and CysC serum protein in the patient group suggest that CatS and CysC proteins may play a role in the elucidation of etiopathogenesis and central sensitization in FM. Moreover, it can shed light on the development of new biomarkers in the diagnosis and follow-up of FM and new treatment options in FM through CatS inhibition. As a result, a significant correlation was found between FM and CatS and CysC serum protein levels ($p<0.05$). Further studies are needed to establish the relationship between FM and CatS and CysC proteins.

Keywords: Fibromyalgia, Cathepsin S, Cystatin C

This thesis was supported by Sivas Cumhuriyet University Scientific Research Projects (CÜBAP) with project number T-839.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fibromiyalji	3
2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma	3
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Etyoloji ve Patogenez	5
2.1.4.1. Genetik Faktörler	5
2.1.4.2. Çevresel Faktörler	6
2.1.4.3. Santral Teoriler	6
2.1.4.3.1. Nöropeptit Düzeyindeki Değişiklikler	6
2.1.4.3.2. Nöroimmünite	7
2.1.4.3.3. Nöroendokrin Disfonksiyon	8
2.1.4.3.4. Santral Sinir Sisteminin Fonksiyonel Aktivitesi	10

2.1.4.3.5. Psikolojik Faktörler	10
2.1.4.3.6. Uyku Bozuklukları	10
2.1.4.3.7. Santral Sensitizasyon	11
2.1.4.4. Periferik Teoriler	12
2.1.4.4.1. Kas ve Kas İşlevlerinde Bozukluk	12
2.1.4.4.2. Periferik Sinir Sistemi	13
2.1.4.4.3. Otonomik Disfonksiyon	14
2.1.5. Klinik	14
2.1.5.1. Ağrı	15
2.1.5.2. Sabah Tutukluğu	15
2.1.5.3. Şişlik	16
2.1.5.4. Uyku Bozukluğu ve Yorgunluk	16
2.1.5.5. Parestezi	16
2.1.5.6. Depresyon ve Kognitif Bozukluklar	16
2.1.5.7. Diğer Semptomlar	17
2.1.6. Tanı	17
2.1.6.1. Fizik Muayene	17
2.1.6.2. Laboratuvar	18
2.1.6.3. Görüntüleme	18
2.1.6.4. Tanı Kriterleri	19
2.1.6.4.1. ACR 1990 Tanı Kriterleri	19
2.1.6.4.2. ACR 2010 Tanı Kriterleri	20
2.1.6.4.3. 2013 FM Alternatif Tanı Kriterleri	22

2.1.7. Ayırıcı Tanı	23
2.1.8. Prognoz	25
2.1.9. Tedavi	25
2.1.9.1. Eğitim	25
2.1.9.2. Farmakolojik Tedavi	26
2.1.9.2.1. Steroid Olmayan Antiinflatuar İlaçlar	26
2.1.9.2.2. Kortikosteroidler	26
2.1.9.2.3. Myorelaksanlar	26
2.1.9.2.4. Basit Analjezikler, Opioidler	27
2.1.9.2.5. Antidepresanlar	27
2.1.9.2.6. Antikonvülzanlar	29
2.1.9.2.7. Diğer Farmakolojik Tedaviler	29
2.1.9.3. Non-Farmakolojik Tedavi	30
2.1.9.3.1. Egzersiz	30
2.1.9.3.2. Fizik Tedavi Uygulamaları	31
2.1.9.3.2.1. Elektroterapi	31
2.1.9.3.2.2. Ultrason	32
2.1.9.3.2.3. Masaj ve Manipülasyon	32
2.1.9.3.2.4. Balneoterapi ve Peloidoterapi	32
2.1.9.3.2.5. Biofeedback	32
2.1.9.3.3. Akupunktur	33
2.1.9.3.4. Bilişsel Davranışsal Terapi	33
2.1.9.3.5. Diyet, Nutrisyonel Destek ve Fitoterapi	33

2.1.9.3.6. Hipnoterapi	34
2.2. Katepsin S	34
2.3. Sistatin C	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Hastalar ve Kontrol Grubunun Oluşturulması	38
3.1.1. Hastalar	38
3.1.2. Kontroller	38
3.2. Elisa Analizi	38
3.3. İstatistiksel Yöntem	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ	55
KAYNAKLAR	56
EKLER	69
EK-1 ONAM FORMU	69
EK-2 HASTA VE KONTROLLERE AİT SORGU FORMU	72
ÖZGEÇMİŞ	73

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Yaygın Ağrı İndeksi ve Semptom Şiddet Skalası	21
Tablo 2.2. Ağrı Yerleşim Skoru ve Semptom Etkilenme Sorgulanması	23
Tablo 2.3. FM Ayırıcı Tanısı	24
Tablo 3.1. Proteinlerin Katalog Numarası	39
Tablo 3.2. CatS Elisa Kit içeriği	39
Tablo 3.3. CysC Elisa Kit içeriği	40
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol bireylerinin yaş özelliklerinin değerlendirilmesi	42
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol bireylerinin sosyodemografik ve semptom sorgu özelliklerinin değerlendirilmesi	43
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol bireylerinde CatS ve CysC protein seviyeleri karşılaştırılması	44
Tablo 4.4. CatS ve CysC aralarındaki ilişki	45
Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubu arasında yapılan lojistik regresyon analizi	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. ACR 1990 FM Tanı Kriterelerine Göre Hassas Noktalar	20
Şekil 2.2. FKN ve mikroglial hücre üzerine CatS etkisi	36
Şekil 3.1. CatS standart eğrisi	40
Şekil 3.2. CysC Standart eğrisi	41



KISALTMALAR DİZİNİ

FM	: Fibromiyalji
ACR	: American College of Rheumatology
EBV	: Ebstein-Barr Virüs
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
GABA	: Gama Amino Butirik Asit
NGF	: Nerve Growth Factor
COMT	: Katekol-O-Metil Transferaz
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
5-HİAA	: 5-Hidroksi İndol Asetik Asit
MHPG	: 3-Metoksi 4-Hidroksi Fenil Glikol
IL	: İnterlökin
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
BOS	: Beyin Omirilik Sıvısı
FKN	: Fraktalkin
CatS	: Katepsin S
HHA	: Hipotalamik Hipofizer Adrenal aks
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
5-HT	: 5-Hidroksi Triptamin
GH	: Büyüme Hormonu
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
TRH	: Tirotropin Salgılayan Hormon
TSH	: Tiroid Stimüle edici Hormon
FSH	: Folikül Stimüle edici Hormon
LH	: Luteinleştirici Hormon
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

REM	: Rapid Eye Movement
VGCC	: Voltaj Bağımlı Kalsiyum Kanalları
Ca	: Kalsiyum
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NK-1	: Nörokinin-1
PKC	: Fosfokinaz C
ATP	: Adenozin Trifosfat
MAPK	: Mitojen Aktive Protein Kinaz
NO	: Nitrik Oksit
EMG	: Elektromyografi
İBS	: İritabl Barsak Sendromu
FIQ	: Fibromiyalji Etki Anketi
EEG	: Elektroensafalografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
SSS	: Semptom Şiddet Skalası
WPI	: Yaygın Ağrı İndeksi
AYS	: Ağrı Yerleşim Skoru
SES	: Semptom Etkilenme Sorgulaması
MAS	: Myofasiyal Ağrı Sendromu
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
RA	: Romatoid Artrit
CRP	: C-Reaktif Protein
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ANA	: Anti Nükleer Antikor
RF	: Romatoid Faktör
KTS	: Karpal Tünel Sendromu
PNP	: Polinöropati
HCV	: Hepatit C Virüs
AIDS	: Kazanılmış İmmun Yetmezlik Sendromu

MM	: Multipl Myelom
NSAİİ	: Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
TSA	: Trisiklik Antidepresan
SNRI	: Serotonin Norepinefrin Gerialım İnhibitörleri
SSRI	: Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörleri
FDA	: Food and Drug Administration
MAO	: Mono Amino Oksidaz
TENS	: Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimulasyonu
CysC	: Sistatin C
OR	: Odds Ratio
CI	: Confidence Interval
X²	: Ki-kare

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji (FM), kas iskelet sisteminde kronik yaygın ağrı ve artmış ağrı duyarlılığı ile karakterize ve genellikle uyku bozuklukları, yorgunluk, hafıza sorunları ve psikolojik komorbiditelerin eşlik ettiği bir sendromdur(1). Pek çok kanıt, kişinin ağrılı vücut bölgesine sınırlı olan patolojik bir anormallikten ziyade merkezi sinir sisteminde artmış ağrı/duyu işleme bozukluğu konusunda bir problem olduğunu düşündürmektedir. FM, santral sensitizasyon veya santralize ağrı şeklinde sınıflandırılan kronik ağrı alt tipi içerisinde tanımlanan bir kronik ağrı sendromudur(2).

FM genel olarak romatolojik hastalıklar içerisinde osteoartritten sonra en sık ikinci hastalık olarak gözlenmektedir. Erişkin popülasyonda tanı kriterlerine göre prevalansı %2-8 arasında değişmektedir(2).

FM'nin etyolojisi bilinmemekte ve patofizyolojisi tam olarak açıklanamamaktadır(3). Patofizyolojide sıklıkla santral sensitizasyon ile oluşan ağrı düzenlenmesinde bozukluk sorumlu tutulmaktadır(4). Santral sensitizasyon uzun süreli veya kalıcı ağrı ile karakterize nöronal hipereksitabilite ve aşırı duyarlılıktan dolayı merkezi sinir sisteminin periferik bir uyarıya yanlış ve anormal bir yanıtı olarak tanımlanabilir(5). Periferden gelen nosiseptif uyarıların medulla spinaliste arka boynuzda presinaptik ve postsinaptik işlenmesi sonrasında uyarılar çeşitli nöromediatörlerle santrale ulaştırılarak nöroplastisite gelişir(6-8). Ancak ağrılı uyarının kronikleşmesi için nöral-immun etkileşimin olması gerekmektedir. Nöral immunité için Merkezi Sinir Sisteminde en önemli görev mikroglial hücrelere düşmektedir. Öyle ki ağrının kronikleşmesine katkıda bulunan nörotransmitter salınımında mikroglial hücrelerden salınan kemokinler esas rol oynamaktadır. Duyusal nörondan serbestlenen Adenozin Trifosfat (ATP) ile mikroglial hücreler aktifleşir, mikroglial hücrelerden Katepsin S (CatS) salınır, CatS salınımı ile dorsal boynuzda inaktif olarak bulunan Fraktalkin (FKN) serbestleşir ve serbest FKN, mikroglial hücre üzerindeki CX3CR1 reseptörüne bağlanarak p38 Mitojen Aktive Protein Kinaz (MAPK) yoluyla mikroglial hücrelerden inflamatuvar mediatörler salgılatır(9).

Katepsinler temel olarak, basitçe protein yıkımıyla sınırlı değildir, aynı zamanda hücre sinyal iletimi, reseptör aktivasyonunun kontrolü, kemokin/sitokin işleme ve antijen sunumu dahil olmak üzere çok çeşitli fizyolojik işlemlere katkıda bulunur(10,11). Son zamanlarda CatS ile otoimmün hastalıklar, kanser, astım, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kistik fibrozis ve kronik nöropatik ağrı ile yapılan çalışmalar mevcuttur(10). Hayvan modellerinde in-vitro oluşturulan nöropatik ağrı modellerinde CatS inhibitörlerinin tedavide kullanılabileceğini gösteren çalışmalar CatS proteininin önemini artırmaktadır(12).

CatS gibi sistein proteazların hücre içine veya hücre dışı alana yanlışlıkla salınmasını kontrol eden en önemli proteinler katepsinlerin endojen inhibitörleri olan sistatinlerdir. Sistatin C (CysC), tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir oranda üretilen serumda ve tüm vücut sıvılarında bulunan, glomerüllerden serbestçe filtrelenen ve renal distal tübül içerisinde neredeyse tamamen yeniden emilen küçük moleküler bir proteindir. Son yıllarda yapılan çalışmalar CysC'nin glomerüler filtrasyon hızı ölçümünün yanı sıra kardiyovasküler hastalıklar, santral ve periferik sinir sistemi hastalıklarında da önemli bir rolü olduğunu göstermektedir(13).

Literatürde FM ile CatS ve CysC proteinleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Oysa ki santral sensitizasyon oluşumunda rolü olduğu belirtilen CatS protein seviyesinin ve CatS'nin endojen inhibitörü olduğu bilinen CysC protein seviyesi ve aralarındaki ilişkinin FM hastalarında araştırılması FM etyopatogenezine, tanı ve takipte yeni biyobelirteç gelişimine, yeni tedavi seçeneklerine ışık tutabilir. Biz bu çalışmada FM hastalarında CatS ve CysC serum protein seviyeleri ve aralarındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji

2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma

Fibromiyalji (FM), kas iskelet sisteminde kronik yaygın ağrı ve artmış ağrı duyarlılığı ile karakterizedir ve genellikle uyku bozuklukları, yorgunluk, hafıza sorunları ve psikolojik komorbiditeler eşlik eder(1). FM, açıklanamayan yaygın ağrıları tanımlamak için kullanışlı bir terimdir. Açıklanamayan yaygın ağrı sendromlarının özellikleri, bireylerde yaygın hiperaljezi ve/veya allodini saptanmasıdır. Bu ve bunun gibi birçok kanıt kişinin ağrılı vücut bölgesine sınırlı olan patolojik bir anormallikten ziyade merkezi sinir sisteminde artmış ağrı/duyu işleme bozukluğu konusunda bir problem olduğunu düşündürmektedir(2).

Kronik ağrı için üç farklı mekanizma olduğu ileri sürülmektedir. Birinci olarak inflamasyon veya mekanik hasarın neden olduğu periferik (nosiseptif) ağrı, ikinci olarak periferik sinir hasarı veya disfonksiyonu nedeniyle oluşan nöropatik ağrı ve üçüncü olarak da FM, irritabl barsak sendromu, temporomandibular eklem hastalığı ve gerilim tipi baş ağrısının bulunduğu santral sensitizasyon veya santralize ağrı şeklinde sınıflandırılmaktadır(2).

Daha önceleri FM semptomlarına neden olabilecek veya FM'yi en azından etkileyebilecek başka tıbbi bozuklukların varlığında sekonder veya konkomitan FM terimi kullanılmıştır. Sekonder veya konkomitan FM terminolojisi yaygın bir kullanıma sahipti, ancak evrensel bir kabul görmedi. Önceki kriterlerde genel olarak bu sekonder veya konkomitan FM ele alınmamıştır, çünkü FM'nin ortak semptomları ve belirtileri (uyku bozukluğu, yorgunluk ve sabah tutukluğu; semptomların dış faktörlere göre modülasyonu ve lokalize hassasiyet "hassas noktalar" gibi) sekonder veya konkomitan koşullardan etkilenmektedir ve primer FM için kullanılan kriterleri geçersiz kılmaktadır(14).

Klinik çalışmalarda hasta gruplarında homojenliği sağlamak için sınıflama kriterlerine ihtiyaç vardır. 1990 American College of Rheumatology (ACR) klasifikasyon kriterleri, en az 3 aydır süren yaygın vücut ağrısı ve 18 hassas noktanın en az 11'inde palpasyonla hassasiyet bulunmasını içerir(14). 1990 kriterleri hastalığın

yorgunluk, uyku, bilişsel ve somatik problemlerini içermemektedir. Bu nedenle 2010 yılında ACR ön tanı kriterleri yayınlanmıştır(15). 2010 kriterlerinde hassas nokta muayenesi bulunmamakta ve hastalığın daha kapsamlı değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. 2011 yılına gelindiğinde hastaların kendi bildirimleri ile değerlendirildiği modifiye 2010 ACR kriterleri yayınlanmıştır. Burada ek olarak hastaların son 6 aydır olan baş ağrısı, karın ağrısı-kramp, depresyon ciddiyeti değerlendirilir. Bu kriterler anket veya klinik çalışmalarda kullanılabilmeyle birlikte klinik tanı için kullanılmazlar(3).

Semptomların sayısına, ciddiyetine ve hastaların disfonksiyon derecesine bağlı olarak, klinik kriterler veya semptom anketleri puanlarıyla hastalar hafif, orta ve ağır FM olarak sınıflanabilir(16).

2.1.2. Tarihçe

FM benzeri hastalıklar ilk olarak 19. yüzyılda tanımlanmaya başlanmıştır. İlk olarak, bu hastalığın romatizmal bir durum ve kaslarda ağrılı noktalarla beraber olduğu Froriep tarafından 1843'te tarif edilmiştir. 1904'de Sir William Gowers, kas ağrıları ve kas romatizmalarının fibröz dokudaki inflamasyondan kaynaklandığını ileri sürmüş ve fibrozit terimini kullanmıştır. Smythe 1972'de ağrı ve hassas nokta tarifini yapmış ve modern FM tanımının önünü açmıştır. 1976 yılında Kahler Hench fibrozit teriminin yanlış kullanıldığını, hastalıkta inflamatuvar bir süreç bulunmadığını, fibröz doku ve kasta oluşan ağrı anlamına gelen (fibro-miyo-algia) fibromiyalji teriminin daha doğru olacağını vurgulamıştır(3).

1981 yılında ilk kontrollü klinik çalışma Yunus tarafından yayınlanmış ve sonrasında yapılan kontrol grupları ile olan çok merkezli çalışmalar FM'nin kitaplara yerleşmesine ve 1990 yılında ACR tarafından tanı kriterleri oluşturulmasına katkıda bulunmuştur(3).

2.1.3. Epidemiyoloji

FM genel olarak romatolojik hastalıklar içerisinde osteoartritten sonra en sık ikinci hastalık olarak gözlenmektedir. Erişkin popülasyonda tanı kriterlerine göre prevalansı %2-8 arasında değişmektedir(2). 1990 ACR kriterlerine göre yapılan çalışmada kadınlarda %3-5, erkeklerde %0,5-1,6 sıklığında görülmektedir. Erkeklerde

daha az görülmesi hassas noktaların erkeklerde daha az olması ve aslında mevcut olandan daha az tanı konmasına bağlanmaktadır(17). 2010 ACR tanı kriterlerine göre yapılan bir çalışmada prevalans kadınlarda %7,7, erkeklerde %4,9, toplam %6,4 bulunmuştur. Bu sonucun gerçeğe daha yakın olduğu ifade edilmektedir(18).

Yeni kriterlere göre esasen daha fazla erkek hasta teşhis almaktadır. Daha önceden 9:1 olan Kadın:Erkek oranı 2010 ACR kriterlerine göre tanı konulan hastalarda 2:1 olarak belirlenmiştir(18). Bu oran genel olarak bütün kronik kas-iskelet ağrı sendromlarındaki kadın erkek oranına benzer niteliktedir(19).

Ülkemizde de FM görülme sıklığı ile ilgili yapılmış bölgesel çalışmalar vardır. Trabzon bölgesinde 1930 kadının incelendiği çalışmada 70 kadına FM tanısı konulmuş, sıklığının %3,6 olduğu gözlenmiştir. Prevalans en sık 20-50 yaş grubunda görülse de her yaş grubunda ve cinsiyette görülebilmekte ayrıca eğitimsiz hastalarda, sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda daha yüksek saptanmıştır(3,20).

FM, çocukluk dönemi dahil her yaşta gelişebilir. Farklı ülkelerde, kültürlerde ve etnik gruplarda nispeten eşit sıklıkta görülür. Sanayileşmiş ülkelerde ve kültürlerde bu durum için artan oranlara dair kanıt yoktur(19).

2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez

FM'nin etiyojisi bilinmemekte ve patofizyolojisi tam olarak açıklanamamaktadır(3). Yaşamın erken dönemlerinde maruz kalınan trafik kazası gibi fiziksel stres, cerrahi, psikolojik stres, enfeksiyon hastalıklarının tetiklediği öne sürülmüştür. Patofizyolojide santral sensitizasyon ile oluşan ağrı düzenlenmesinde bozukluk sorumlu tutulmaktadır(4). Patogenezde çeşitli teoriler bulunmakla birlikte bunların arasında çevresel faktörler, genetik faktörler, santral ve periferik teoriler daha ön plana çıkmaktadır.

2.1.4.1. Genetik Faktörler

FM'ye ailevi yatkınlık yerleşik bir fenomendir. FM gelişme riski, FM'li hastaların birinci derece akrabaları için, alakasız bir bireyden sekiz kat daha yüksektir. Nitekim, aile üyeleri de her türlü kronik ağrı için çok daha yüksek bir risk taşıyor ve kontrol grubunun aile üyelerinden daha hassaslardır(4).

Ayrıca ağrı modülasyonunda rol oynayan nörotransmitterlerin parçalanmasında görev alan katekol-o-metil-transferaz (COMT), dopamin Tip 4 reseptörü, serotonin 5 hidroksitriptamin 2A reseptörü ve serotonin taşıyıcılarını kodlayan genlerdeki polimorfizmler genetik faktörler arasında yer almaktadır(21).

Ayrıca dopamin D₄, adrenerjik, IL-4, guanozin trifosfat siklohidrolaz-1 ve alfa-1 antitripsin genlerindeki polimorfizmler FM hasta gruplarında daha yüksek oranda tespit edilmiştir(22).

FM ile İnsan Lökosit Antijeni (HLA) arasındaki potansiyel bir bağlantıyı inceleyen, iki veya daha fazla birinci derece akrabada FM tanısı konan 40 aileye odaklanarak yapılan bir çalışmada HLA A, B ve DRB1 alelleri incelenmiş ve FM ile HLA gen bölgesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır(21).

2.1.4.2. Çevresel Faktörler

FM gelişimini veya şiddetlenmesini en çok tetikleyen çevresel faktörler, tipik olarak en az birkaç hafta boyunca akut ağrı oluşturan çeşitli tiplerdeki stresörlerdir. FM belirli enfeksiyon türleri (Ebstein-Barr Virüs [EBV], Lyme Hastalığı, Q fever, Viral Hepatitler vb.), travma ve savaş yayılımı sonrasında tetiklenebilir. Psikolojik stres, bu belirti kompleksini tetikleyebilecek bir stres etkenidir. Ancak bunu söylerken FM gelişimini tek bir stresöre atfetmek zordur(2). McLean ve meslektaşları tarafından yapılan posttravmatik FM çalışmaları, travmadan kısa bir süre sonra FM gerçekleştiğini göstermektedir(23). Ebeveyn ölümü, hastanede yatış süresinin uzaması veya motorlu trafik kazası geçirme gibi erken yaşta psikolojik stresli olayların olması, bireylerin yaşamlarında kronik yaygın ağrı gelişme riskini %50-100 kat artırır(24).

2.1.4.3. Santral Teoriler

2.1.4.3.1. Nöropeptit Düzeyindeki Değişiklikler

Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) nörotransmitter seviyelerini inceleyen daha önceki çalışmalar bize FM ve santral ağrı durumlarında olası patojenik mekanizmalar hakkında bir pencere sunmaktadır. Genel olarak merkezi sinir sisteminde (MSS) ağrı işleme üzerinde etkisi olduğuna inanılan ve ağrı iletimini kolaylaştıran ve artırılmış ağrı/duyusal algıya neden olan birkaç nörotransmitterde (Glutamat, Sinir büyüme faktörü [NGF], P maddesi vb.) artış olduğu ve genellikle ağrı/duyusal işleme

engelleyen nörotransmitterlerde (Gama amino butirik asit [GABA], serotonin, norepinefrin vb.) azalmaya yol açtığı gösterilmiştir(2). Paradoks olarak enkefalin seviyeleri FM hasta grubunda yüksek bulunmuştur(4).

MSS'de ağırlı uyaranların işlenmesi sırasında P maddesi (Substans P) ağrının algılanmasını kolaylaştırmaktadır. Bunun tersine serotonin ve norepinefrin ise ağrı algılanmasını inhibe etmektedir. Vaeroy ve arkadaşları ilk olarak FM tanısı konulmuş hastaların BOS'ta Substans P düzeylerini sağlıklı kontrollere göre yüksek bulmuştur(25).

Foerster ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağ posterior insulada GABA seviyesi artmış, sağ anterior insulada GABA seviyesi düşmüştür. Bu durum düşük ağrı eşiğiyle ilişkilendirilmiştir(26). Valdes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise inositol düzeyi sağ amigdala ve talamusta yüksek oranda bulunmuş ve daha fazla ağrı, yorgunluk ve depresif semptomlara neden olduğu düşünülmüştür(27).

FM'li hastalarda serum serotonin düzeyi ve serotonin metaboliti olan 5 hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeyi BOS'da kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Aynı şekilde norepinefrinin başlıca metaboliti olan 3-metoksi 4-hidroksifenilglikol (MHPG) FM hastalarının BOS örneklerinde daha düşük bulunmuştur(28).

2.1.4.3.2. Nöroimmünite

FM'nin immün sistem ile ilgili bir patoloji olabileceği görüşü öne sürülmüş ancak kesin olarak kanıtlanamamıştır. IL-1 beta, IL-1Ra, IL-2, IL-6, IL8, TNF- α ve kemokinlerin seviyelerindeki değişiklikler FM'de bazı semptomların ortaya çıkmasında ve nörojenik inflamasyona neden olarak periferik ve santral sensitizasyonun oluşumuna katkıda bulunmaktadır(29).

Kemokinler ve kemotaktik sitokinler özellikle immün sistemi indükleyen mononükleer hücrelerin kemotaksisini sağlayarak özel pro-inflamatuar sitokin türleridir. Ayrıca nöronlarda ve glial hücrelerde ikinci haberci sistemlerin oluşumuna katılarak ve sinaptik aktarıma katılarak inflamatuvar süreci desteklemektedirler(29).

FM hastaları üzerinde yapılan kapsamlı bir kemokin ve sitokin incelenmesinde eski bulgulara ek olarak IL-8 hem serebrospinal sıvıda hem de plazmada kontrol

gruplarına göre yüksek saptanmıştır. Ayrıca Fraktalkin (FKN) ismiyle anılan bir kemokin BOS'da kontrol grubuna göre yüksek konsantrasyonda saptanmıştır. FM'de objektif biyokimyasal değişiklikler görüldüğü için belki de mekanizmaların idiopatik veya psikojenik kaynaklı olduğu teorilerinin modası geçmiş teoriler olduğu düşünülmektedir(1).

FKN, nöronlar tarafından eksprese edilen bir transmembran kemokini iken, reseptörü CX3CR1 omurilikteki mikroglial hücre tarafından eksprese edilmektedir. Clark ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FKN'nin intratekal enjeksiyonu ile vahşi tip farelerde ve ratlarda pro-nosiseptif etki izlenmiştir. Yakın zamandaki çalışmalar, omurilikte çözünür FKN'nin, mikroglial hücreler tarafından eksprese edilen ve salgılanan sistein proteaz Katepsin S (CatS) tarafından serbest bırakıldığı yeni bir yol kurmuştur(9).

2.1.4.3.3. Nöroendokrin Disfonksiyon

FM sendromlu hastalarda, hastalığın patogenezi için son yıllarda hipotalamik-hipofizer-adrenal aks (HHA) fonksiyon bozukluğu ile karakterize nöroendokrin bozuklukların üzerinde önemle durulmaktadır. Hipotalamustan salınan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını düzenler. ACTH'nin etkinliği de adrenal korteksten salınan kortizole bağlıdır. Kortizolün salınımının diurnal bir ritmi vardır ve sabahları daha fazladır. Adrenal bezden salınan kortizolün hem CRH hem de ACTH üzerinde negatif geribildirim vardır. Strese cevap durumunda hipotalamustan CRH, ön hipofizden ACTH ve adrenal bezlerden kortizol salınımı gerçekleşir. FM sendromunda HHA aks işleyişinde bozukluk görülür. Kortizolün 24 saatlik idrarda azalmış atılımı, bozulmuş diurnal ritmi, serumda azalmış kortizol düzeyi, akşamları kortizol düzeyinde göreceli yükseklik olduğu gösterilmiştir. Hipofizden ACTH salınımı artsa bile adrenal bezden salınan kortizolde buna uygun artış olmamaktadır. Bu değişiklikler muhtemelen FM vakalarında gözlenen 5-Hidroksi Triptamin (5-HT) seviyelerinin düşüklüğüyle ilişkilidir, çünkü serotoninerjik lifler HHA işlevini düzenlemektedir(30).

Büyüme hormonu (GH) seviyeleri gündüzleri normal olma eğilimindedir, uyku sırasında azalır. İlk olarak, GH esasen non-Rapid Eye Movement (non-REM) uykunun 4. aşaması sırasında salgılanır ve FM'den etkilenen hastalarda bu faz bozulmuştur.

İkinci olarak da bu hastalarda ACTH tarafından indüklenen, GH inhibitörü olan somatostatin düzeyleri yüksek saptanmıştır(30,31).

FM sendromlu hastalarda HHA'da bozulma sonucunda GH ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) kan serum düzeylerinde düşüklük saptanmıştır ve stimülasyon sonrası GH salgılanmasının daha az olduğu gösterilmiştir. GH düşüklüğü, hastalarda halsizlik, kas zayıflığı ve azalmış egzersiz toleransı ile ilişkilidir(22,30).

FM hastaları sıklıkla hipotiroidi semptomları gösterebilir de tiroid hormon seviyeleri genellikle normaldir. Ancak Tirotropin salgılayan hormon (TRH) stimülasyon testlerinde anormal ilişki olduğunu gösteren bazı kanıtlar vardır(30,32).

HHA aynı zamanda otonom sinir sistemi ile de yakından ilişkilidir ve bunlar primer strese yanıt sistemleridir. Bu iki sistemin etkilenmesi, hastalarda uyku bozukluğu, ağrı ve kasların mikrosirkülasyonunun bozulması şeklinde kliniğe yansır. Ayrıca HHA aks bozukluğu anksiyete, depresyon, irritabl barsak sendromu, posttravmatik stres bozukluğunda da görülmektedir. FM'ye bu patolojilerin eşlik etmesi aynı patofizyolojiye sahip olmalarından kaynaklanabilir(22).

FM'nin menopoz öncesi daha fazla görülmesi patogeneizde seks hormonlarının rolü olabileceğini gündeme getirmiş, substans P ve serotoninin beyinde östrojen tarafından modüle edildiği gösterilmiştir. Ancak kontrollere göre hastalarda Folikül Stimule edici Hormon (FSH), progesteron veya östradiol düzeylerinde anlamlı fark bulunamamış ve Luteinleştirici Hormonun (LH) pulsatil sekresyonunda anlamlı fark saptanmamıştır(33).

Gonadotropin ve gonadal steroid sekresyonu genellikle normaldir, bu duruma göre, kadınlarda gonadal hormonlarla FM insidansı arasında hiçbir korelasyon gösterilememiştir(30,34).

FM'de görülen kas ağrısı ve kas yorgunluğunun düşük androjen düzeyi ile de ilgili olabileceği öne sürülmüştür(35).

Yapılan bazı araştırmalarda FM'de kan prolaktin düzeylerinde artma saptanmış, hiperprolaktinematik kadınlarda kontrol noktalarındaki hassasiyet eşiği de anlamlı derecede düşük bulunmuştur(36).

2.1.4.3.4. Santral Sinir Sisteminin Fonksiyonel Aktivitesi

FM sendromlu hastalarda fonksiyon bozukluklarını göstermek için görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile talamus ve kaudat nükleusta serebral kan akımında azalmayı göstermişlerdir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile somatosensorial ve ön singulat kortekste, insulada aktivite artışı görülmüştür. Ayrıca fonksiyonel MRG ile yapılan bir çalışmada santral somatosensoriyal kortikal aktivasyon için kontrol gruplarına göre FM grubunda daha düşük basınçlı uyarı gerekmektedir. Pozitron emisyon tomografisinde dopaminerjik aktivitede azalma gözlenmiştir. Talamusta azalmış kan akımı kronik yaygın ağrı ile ilişkilidir. Ayrıca FM'li hastalarda beyin gri madde hacminde artış bulunmuştur. Rostral anterior singulat kortekste ağrıyı inhibe eden yollarda azalmış aktivite gözlenmiştir. Bu bulgular FM'li hastalarda düşük ağrı eşiği ile ilişkilendirilmiştir(16,22,30).

2.1.4.3.5. Psikolojik Faktörler

FM psikiyatrik bir hastalık değildir ancak psikolojik faktörler ağrının önemli bir bileşenidir. Genetik olarak FM'ye yatkın kişilerde psikolojik faktörler, travma gibi stres faktörleri FM gelişimini tetiklemektedir(22).

Hastalarda psikiyatrik komorbidite görülme oranı %30-60 arasındadır. Başta anksiyete, depresyon bozuklukları olmak üzere somatizasyon ve panik bozukluklar görülmektedir(22,30).

Psikolojik faktörlerin tedavi edilmesi FM'nin klinik bulgularının gerilemesine katkıda bulunmakla birlikte semptomların tamamen ortadan kalkmasını sağlamamaktadır(22,37). FM'nin psikolojik faktörlerden bağımsız olduğu ancak psikolojik faktörlerin ağrı şiddetini artırdığı bildirilmiştir. Bazı araştırmacılara göre de irritabl kolon, panik bozukluklar ve major afektif bozuklukların aynı patolojiyi gösteren farklı klinik tablolar olduğu görüşü hakimdir(22).

2.1.4.3.6. Uyku Bozuklukları

FM hastalarında uyku sırasında anormal paternlerin olduğu ilk kez Moldofsky ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir(38). 10 FM'li hastanın 7'sinde alfa dalgalarında artış, Non-Rapid Eye Movement (NREM) döneminde delta dalgalarına

alfa intrüzyonu ve azalmış delta dalgaları rapor edilmiştir(39). Bu bulgular daha sonra Branco ve Drewes tarafından da desteklenmiştir(40). FM hastaları özellikle dinlendirici olmayan uyku bozukluklarından yakınrlar. Hastaların yaklaşık %75'inin uyku bozukluklarından insomnia, hipersomnia ve sık uyanmadan şikayet ettiği bildirilmiştir(22).

2.1.4.3.7. Santral Sensitizasyon

Bilindiği üzere FM kronik ağrının santral sensitizasyon veya santral ağrı şeklinde sınıflandırılan bölümüne uygun olarak değerlendirilmektedir(2).

Periferden nosiseptif duyuların iletilmesi depolarizasyon dalgası ile gerçekleşir. Bu uyarı ile fizyolojik olarak arka boynuz presinaptik sinir ucunda yer alan voltaj bağımlı kalsiyum kanalları (VGCC) aktive olur. Bu aktivasyon kanaldaki $\alpha 2\delta$ subuniti tarafından düzenlenmektedir. Bu uyarı ile presinaptik sinir ucuna kalsiyum (Ca) girişinde artış meydana gelir. Ca girişinin artması ile beraber sinaptik aralığa glutamat ve Substans P salınımı gerçekleşir. Postsnaptik uçta N-metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörleri yer alır ve bu reseptörler magnezyum iyonları ile bloklanmışlardır. Glutamat, NMDA reseptörlerine ve Substans P ise Nörokinin-1 (NK1) reseptörlerine bağlanarak fosfokinaz C'yi (PKC) aktive eder ve bu yolla 2. duyuşal nöron aktive edilmiş olur. Ayrıca uyarı ile NMDA üzerindeki magnezyum bloğu ortadan kalkar ve bu iyon kanallarından postsnaptik sinir ucuna Ca girişi artar. Sonuçta 2.duyusal nöron uyarılması gerçekleşir. VGCC devamlı açık olması ortama daha fazla Substans P ve glutamat salınımına ve sonuçta sürekli bir uyarıya neden olacaktır. Bu kanalların açık kalması aynı zamanda bunları düzenleyen $\alpha 2\delta$ subunitinde de artışa yol açacaktır. Sinaptik olaylar GABAerjik inhibitör sistemin etkisi altındadır. Glutamat aynı zamanda arka boynuz üzerinde inhibitör etki gösteren GABAerjik internöronların NMDA reseptörlerine bağlanarak inhibitör etkilerini azaltır. Devamlı olarak sinaptik aralığa glutamat salınımı GABAerjik nöronlarda apoptoza neden olarak inhibisyonu bozacak ve disinhibisyon yaratacaktır. Ayrıca postsinaptik bölgede kalıcı değişikliklere yani nöroplastisitenin oluşumuna yol açacaktır. Böylelikle postsnaptik 2.nöron uyarılabilirliği artacaktır. Bu olaya santral sensitizasyon adı verilir ve bu durum oluştuktan sonra periferden gelen uyarılar kesilse bile postsinaptik uyarılar devam edecek, normalde aksiyon potansiyeli oluşturmayan

uyarılar bile artık kolaylıkla aksiyon potansiyelini oluşturacaktır. Böylece periferden sürekli gelen uyarılar sonucunda wind-up fenomeni ortaya çıkacak ve temporal sumasyonda bozulma meydana gelecektir(6–8).

Bütün bunların yanısıra daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarına göre ağrının kronikleşmesi için nöral-immun etkileşimin olması gerekmektedir(9,41). Nöral immunité için MSS’de en önemli görev mikroglial hücrelere düşmektedir. Öyle ki ağrının kronikleşmesine katkıda bulunan nörotransmitter salınımında mikroglial hücrelerden salınan kemokinler esas rol oynamaktadır. Duyusal nörondan serbestlenen Adenozin Trifosfat (ATP) ile mikroglial hücreler aktifleşir, mikroglial hücrelerden CatS salgınır, CatS salgınımı ile dorsal boynuzda inaktif olarak bulunan FKN serbestleşir ve serbest FKN, mikroglial hücre üzerindeki CX3CR1 reseptörüne bağlanarak p38 Mitojen Aktive Protein Kinaz (MAPK) yoluyla mikroglial hücrelerden inflamatuvar mediatörler salgılatır(9).

2.1.4.4. Periferik Teoriler

2.1.4.4.1. Kas ve Kas İşlevlerinde Bozukluk

Kaslarda ağrı ve hassasiyet olması nedeniyle kas patolojisi üzerine odaklanılan çalışmalar yapılmıştır. Biyopsiler, elektromiyografi (EMG), MRG, kas enzim düzeyleri ile objektif bir kas defekti gösterilememiştir. Kas biyopsilerinde atrofik fibriller, fibriler düzensizlik ve mitokondrilerde düzensiz krista paterni gibi nonspesifik bulgular bildirilmiştir(22,42).

Kas mikrosirkülasyonundaki bozulmanın azalmış egzersiz toleransına neden olabileceğini incelemeyi amaçlayan bir çalışmada FM hasta grubunda Nitrik Oksit (NO) seviyeleri düşük bulunmuş ve NO’nun hem anti-oksidan, hem de anti-inflamatuvar etkilerinin eksikliğinin FM hasta grubunda kas iskemisine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Öyle ki NO’nun bazı hücre serilerinde mitokondri sayısını artırdığı gösterilmiştir(43).

Doku hipoksisi hipotezini doğrulayan özellikle anaerobik glikoliz son ürünlerinin (piruvat, laktat) arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Laktat ve piruvatın varlığı, nosisepsiyonu tetikleyecek oksijen radikallerini indükleyebildiği bildirilmiştir(44,45).

Alternatif bir hipoksi orjini ise fiziksel inaktivite olabilir. Bazı yazarlar ise ağrının hastaların günlük aktivitelerini kısıtlayıp fiziksel inaktiviteye neden olarak kasta biyokimyasal ve anatomik kusurlara neden olabileceğini belirtmiştir(44).

2.1.4.4.2. Periferik Sinir Sistemi

FM'de nöropatik yakınmaların sıklığı bilinmektedir. Nitekim daha önceden yapılan bir çalışmada parestezi sıklığı %84 olarak belirlenmiştir(46). Bunun üzerine FM ile nöropatik ağrı tanısı olan hasta gruplarında duyu semptomlarını karşılaştıracak bir anket yapılmış ve ortak bir patofizyolojik mekanizma olabileceği düşünülmüştür(47).

Altta yatan bir küçük sinir lifi nöropatisi olabileceği hipotezi üzerine yapılan çalışmalarda Giannoccaro ve ark. 20 FM tanısı almış hastaların dahil edildiği bir çalışmada yapılan cilt biyopsilerinde 6 hastanın epidermal sinir lifi yoğunluğunda azalma olduğu ve küçük lif tutulumunun desteklendiğini bildirmişlerdir(46). Oaklander ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FM olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırılmışlar ve FM olan grupta yapılan cilt biyopsilerinde %41 oranında küçük sinir lifi nöropatisini düşündüren bulgular olduğu gösterilmiştir(48). Bir başka çalışmada 25 FM hastasında küçük sinir liflerinin fonksiyonlarında yetersizlik ve epidermal innervasyonda azalma olduğu belirtilmiştir(49).

Ayrıca FM olan hastalarda C nosiseptörlerinde anormal bir durumun olduğu öne sürülmüştür. FM tanısı alan 30 hasta, küçük sinir lifi nöropatisi tanısı alan 17 hasta ve 9 kontrol ile yapılan bir çalışmada, sessiz olan nosiseptörlerde aşırı uyarılabilirlikle birlikte spontan aktivite olduğu ve bu oranın FM hasta grubunda %31, küçük sinir lifi nöropatisi tanılı hasta grubunda %34 iken kontrol grubunda sadece %2,2 olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada bu duruma bağlı olarak FM olan hastalarda iletim hızında da bir yavaşlama olduğu, ateşleme hızındaki uzama ile mekanik stimülasyona cevabın geciktiği bildirilmiştir(8,50).

C nosiseptörlerdeki spontan aktivitenin ağrılı nöropati kliniği ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen FM için böyle bir ilişkinin gösterilmesi önem taşımaktadır. Periferik sinir demiyelinizasyonu, epidermal sinir lif yoğunluğunun azalması gibi bulguların immün sistem kaynaklı olduğu, özellikle T

hücrelerle ilişkili olabileceği, yine nörojenik inflamasyonun da düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır(8,51).

Sonuç olarak FM etyopatogenezinde nöropatik mekanizmaların önemli bir yer tuttuğu bunu destekleyen çalışmalarla gösterilmiştir. Beyinde ağrının işlenmesinden başlayan sürecin birçok basamağının bu disfonksiyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Son yıllardaki çalışmalar santral mekanizmaların yanında periferik nöropatik mekanizmaların da gittikçe artan öneme sahip olduğunu göstermektedir. Bugünkü bilgilerimiz ışığında FM'nin nöropatik ağrı olma yolunda ağır bastığı ancak konu ile ilişkili tartışmaların da devam edeceği aşıkardır(8).

2.1.4.4.3. Otonomik Disfonksiyon

FM'de sempatik hiperaktivite, parasempatik hipoaktivite ve strese karşı sempatik cevapta azalma gibi otonom sinir sisteminin etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur(22).

Hastalarda görülen subjektif şişlik, ortostatik hipotansiyon, irritabl barsak sendromu, raynaud sendromu, baş ağrısı, parestezi, dismenore bulgularının otonomik disfonksiyonla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. FM'li hastaların sinus nodunda aşırı sempatik aktivite sonucu kalp hızı değişkenliğinde azalma, istirahat kalp hızında artış gözlenmiştir(22,30).

Sempatik hiperaktivite anksiyete, uyku bozukluğu, ağrı ve yorgunluk ile ilişkili bulunmuştur. FM'li hastalarda egzersiz sonrası ağrı artışının, kas hipoksisinin, artmış kas duyarlılığının ve kas dokusu mikrosirkülasyonunun bozulmasının, periferik sempatik aktivitenin adrenerjik komponentinin hipofonksiyonu sonucunda oluştuğu belirtilmiştir(22).

Bunun yanında otonomik disfonksiyona sebep olan nöropeptid-Y düzeyi FM hastalarında yüksek bulunmuştur(30).

2.1.5. Klinik

Kronik yaygın ağrı, halsizlik, sabah yorgunluğu, katılık ve uyku bozuklukları FM'nin en sık görülen semptomlarıdır(2,37,52). Bilişsel bozukluklar, bruksizm, çeşitli paterndeki sensoriyal dizestezi, soğuk sensitivitesi, kronik baş ağrısı, raynoud

fenomeni, alerjik semptomlar, işitme ve görme bozuklukları, vestibuler semptomlar, non-kardiyak göğüs ağrısı, nörojenik hipotansiyon, ağız kuruluğu görülen diğer semptomlardır. Depresyon ve anksiyete bozuklukları, kognitif patolojiler, iritabl barsak sendromu (İBS), kronik yorgunluk sendromu, temporomandibular eklem patolojileri, huzursuz bacak sendromu, primer dismenore, kadın üretral sendrom, intersitisyel sistit ve çoklu kimyasal duyarlılık hastalığına eşlik edebilir(2,52).

Kadın ve erkek FM hastalarında semptomların görülme sıklığı açısından bakıldığında fark görülmektedir. Kronik baş ağrısı, sabah katılığı, toplam hassas nokta sayısı ve İBS kadın hastalarda erkeklere göre daha sıklıkla görülmektedir. Bu farkın nedeni tam olarak anlaşılamasa da kadın hastaların sağlık kurumlarına daha sıklıkla başvurması, biyolojik, psikolojik ya da sosyokültürel farklılıklar sebepleri arasında sayılmaktadır(52).

2.1.5.1. Ağrı

FM hastalığında ağrı, tipik olarak uzun süreli (>3 ay) ve tüm vücutta yaygın olarak hissedilir. Ağrı hastalar tarafından ‘vücudun her tarafında’ ya da ‘grip benzeri’ şeklinde tarif edilebilir. Ağrının karakteri yanıcı, batıcı, sızlayıcı, kemirici tarzda olabilir. Boyun, omuz çevresi, bel ve pelvik bölgede ağrı sıklıkla başvuru sebebi olsa da, genellikle tüm vücutta hassasiyet mevcuttur. Ağrının belin alt ve üstünde, vücudun sağ ve sol yarısında ve aksiyal iskelet boyunca (boyun, göğüs ön duvarı, torakal omurga, bel) görülmesi FM hastalığının özelliğidir(52).

Uzun süreli inaktivite, mevsimsel değişiklikler, ağır egzersiz ve emosyonel stres ağrı şiddetini artırmaktadır(2,52).

2.1.5.2. Sabah Tutukluğu

Sabah tutukluğu kas veya eklemlerde olabilmekte ve genelde 15 dakikayı geçmektedir. FM’de sabah tutukluğu en sık semptomlar arasında bildirilmiştir(52). Bennet ve arkadaşlarının 2569 FM hastası ile yaptığı bir taramada ise ilk dört semptom arasında sayılmış ve en az ağrı ve uyku bozukluğu kadar hayat kalitesini etkilediği belirtilmiştir(53). Ayrıca sabah tutukluğu, Fibromyalji Etki Anketi (FIQ) içerisinde değerlendirilen semptomlar arasındadır(52,54).

2.1.5.3. Şişlik

Hastalığın seyrinde kas ağrısı ile beraber eklem yerlerinde veya yumuşak dokuda şişlik tarif edilebilmektedir. Fakat eklemde kızarıklık, şişlik ve ağrı ile giden artrit tablosu veya yumuşak doku ödemi FM’de klinik olarak görülmez(52,53).

2.1.5.4. Uyku Bozukluğu ve Yorgunluk

Uyku bozukluğu tipik olarak FM hastalarının büyük bir kısmında görülmektedir. Dinlendirmeyen uyku, gece sık uyanma ve buna bağlı olarak halsizlik ve yorgunluk sıklıkla semptomlar arasında yer almaktadır. Hastalar uzun süre uyusalar da dinlenemediklerini dile getirebilmektedirler. Uyku bozukluğu ile ilgili yapılan çalışmalarda FM hastalarının uyku sırasındaki Elektroensafaloegafilerinde (EEG) alfa EEG non-REM anomalisi saptanmıştır(39,52). Yorgunluk, tipik olarak sabahın erken saatlerinde ve gün bitiminde belirgin olup genelde gün boyunca sürmekte ve ağır egzersizlerle tetiklenmektedir. Kronik ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk ve kognitif disfonksiyonun birbiri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Uyku bozukluğunun mu ağrıyı tetiklediği yoksa ağrının mı uyku bozukluğu yarattığı ise tartışma konusudur(52).

2.1.5.5. Parestezi

Ağrıya çeşitli parestezi ve dizestezi eşlik edebilir. Allodini (ağrılı olmayan uyarının ağrılı hissedilmesi) ve hiperaljezi (hafif ağrılı uyarının şiddetli ağrı olarak hissedilmesi) FM’de görülebilmektedir. Nöropatik ağrıya benzer karakterde semptomların bulunması ve bu semptomların pregabalin ve gabapentin gibi ilaçlar ile rahatlaması FM’nin aslında nöropatik ağrı grubu hastalıkların içinde değerlendirilmesinin uygun olabileceği fikrini gündeme getirmiştir(47,52,55).

2.1.5.6. Depresyon ve Kognitif Bozukluklar

FM’de depresyon ve anksiyete bozukluğu görülme sıklığı artmıştır(56). Ayrıca FM hastalarında dikkat ve hafıza, depresif semptomlardan bağımsız olarak etkilenmiştir(57). FM hastalarındaki bilişsel bozukluklar ile ilgili yapılan çalışmalarda çalışan, anlamsal, olaysal belleklerde ve seçici dikkatte bozulma gösterilmiştir. Konsantrasyon bozukluğu ve hafıza problemleri ile ilgili bu durum ‘fibro-fog’ olarak da bilinmektedir(52,58).

2.1.5.7. Diğer Semptomlar

Gerilim tipi baş ağrısı, migren, İBS, kronik yorgunluk sendromu, temporamandibuler patolojiler, huzursuz bacak sendromu, kadın üretral sendrom, intersitisyel sistit, primer dismenore ve çoklu kimyasal duyarlılık FM ile beraber bulunabilmekte ve tüm bu hastalıklar santral sensitivite sendromları olarak da değerlendirilmektedir(59). Ek olarak, vazomotor rinit, alerjik yakınmalar, kuru göz, kuru ağız, tinnitus, vestibuler yakınmalar gibi üst solunum yolu rahatsızlıkları; livedo retikularis, kızarıklıklar, malar rash, raynoud fenomeni gibi dermatolojik rahatsızlıklar; ortostatik hipotansiyon, taşikardi atakları, non-kardiyak göğüs ağrısı, disritmiler ve dispne gibi otonomik disfonksiyon ve kardiyak problemler görülebilmektedir(2,37,52,59).

2.1.6. Tanı

FM tanısında şu anda mevcut bir altın standart yöntem bulunmamakla birlikte dikkatli alınmış bir hikaye ve fizik muayene tanı koymada köşetaşlarıdır. Günümüzde mevcut olan tanı kriterleri uzman görüşlerine dayanmaktadır. Hastalığın tanısı klinik olarak konmaktadır(52).

2.1.6.1. Fizik Muayene

FM'de genellikle lokomotor sistem ve nörolojik muayene normaldir. En önemli fizik muayene bulgusu palpasyonda multipl hassas noktaların (tender points) varlığı, cilt kıvrım hassasiyeti, deride hiperemi ve retikuler pigmentasyon bulgularıdır. Hassas noktalar FM'de görülen önemli fizik muayene bulgularıdır. Karakteristik anatomik bölgelerdeki yumuşak doku hassasiyeti olarak tanımlanabilir(14).

FM'de hastalarda sağ ve sol vücut yarısında simetrik olarak yer alan 18 adet hassas nokta belirlenmiştir. Hassas noktaların saptanması için hasta muayene masasının kenarına rahat bir pozisyonda oturtulduktan sonra algometre ile 4 kilogram basınç uygulanarak tüm noktalarda ağrı oluşup oluşmadığı kontrol edilir. Algometre kullanılmadığı takdirde palpasyon başparmak ya da işaret parmağı kullanılarak yapılabilir. Hassas noktalar üzerine basıyı yapan parmağın tırnak altı derisinde bir

soluklaşma meydana gelmesi, yeterli düzeyde bir bası uygulandığını göstermektedir. Hassas noktalar FM için duyarlı ve özgüldür(14).

Deri ve derialtı dokusunun bir kıvrımının kavranması ile ortaya çıkarılan cilt kıvrımı hassasiyeti hassas nokta bölgelerinde görülmekte ve hassas noktalarla çok sıkı korelasyon göstermektedir. Deride hiperemi, hassas noktaların ağrı oluşturacak düzeyde uyarılmasını takiben kısa bir süre içinde lokal bir hipereminin ortaya çıkmasıdır. Deride retikuler pigmentasyon, soğukta ekstremitelerde, özellikle alt ekstremitelerde görülen deri altında maviden mora değişen renklerde ağ şeklinde bir görünüm olarak saptanabilmektedir(14).

Klinik olarak her ne kadar 2010 ve 2011 ACR tanı kriterlerine hassas nokta muayenesi dahil olmasa da bazı rehberlerde hassas nokta muayenesinin yapılmasının yararlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca mutlaka hastaların ayırıcı tanısına yönelik ayrıntılı romatolojik ve nörolojik muayeneleri yapılmalıdır(52).

2.1.6.2. Laboratuvar

Tanı koymada laboratuvarın yeri kısıtlıdır. İstenen tetkikler genelde ayırıcı tanıda düşünülen hastalıkları dışlamaya yöneliktir. Tam kan sayımı, tam biyokimya, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), TSH ilk aşamada istenecek tetkiklerdir(52,60).

2.1.6.3. Görüntüleme

FM'de ağrı eşiğinin düşmesi, anormal ağrı fasilasyonu, ağrı patogenezinde santral sensitizasyonun rolü, inhibitör yolların etkisinin azalması gibi sebeplerden dolayı Pozitron Emisyon Tomografi (PET), SPECT, fonksiyonel MRG gibi nörogörüntüleme teknikleri yaygın bir şekilde denenmiştir(61). Her ne kadar görüntüleme çalışmaları ağrının işlenmesinde farklılık tespit etseler de rutin klinik kullanımları öncesinde sensitivite-spesifite ve maliyet-etkinlik analizlerinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır(52).

2.1.6.4. Tanı Kriterleri

2.1.6.4.1. ACR 1990 Tanı Kriterleri

FM'de spesifik bir laboratuvar bulgusu veya görüntüleme yöntemi bulunmaması nedeniyle tanı anamnez, fizik muayene ve ACR tanı kriterleri kullanılarak konulmaktadır. FM tanısında kullanılan ilk ölçütler ACR tarafından 1990 yılında önerilmiştir(14).

1.Yaygın ağrı öyküsü: Ağrının yaygın kabul edilebilmesi için vücudun sağ ve sol tarafında belin üst ve alt tarafında ağrı olması gerekir. Bununla beraber aksiyal iskelet (servikal omurga, göğüs kafesi, torasik omurga veya bel) ağrısı olmalıdır.

2.Hassas nokta ölçümü: Parmak ile palpasyonda 18 hassas noktanın (Şekil 2.1) en az 11'inde palpasyonla ağrı;(14)

- Oksiput: Suboksibital kas yapışma yerinde iki taraflı
- Alt servikal: C5-C7'de intertransvers aralığın ön yüzleri, iki taraflı
- Trapezius: Üst kenarının orta noktası, iki taraflı
- Supraspinatus: Spina skapulanın üst medial kenarı üzerindeki kas orjin noktası, iki taraflı
- İkinci kot: 2. kostakondral bileşkede, iki taraflı
- Lateral epikondil: Epikondillerin 2 cm distalinde, iki taraflı
- Gluteal: Kasın ön kıvrımında gluteusun üst dış kadranında, iki taraflı
- Büyük trokanter: Trokanterik çıkıntı arkası, iki taraflı
- Diz: Medial yağ yastığında, iki taraflı

Bu kriterleri en az 3 aydır taşıyan vakalar FM olarak kabul edilir. FM'li hastalarda yaygın duyarlılığı diğer nedenlerden ayırmak için 3 çift olan 6 kontrol noktası muayene edilir. Bunlar; ön kol dorsal 1/3 distali, başparmak tırnağı ve orta ayaktaki üçüncü metatars dorsalidir(14).



Şekil 2.1. ACR 1990 FM Tanı Kriterelerine Göre Hassas Noktalar

2.1.6.4.2. ACR 2010 Kriterleri

FM sadece ağrı ve hassas noktalar ile ilişkili tek boyutlu bir hastalık değildir. Hastalığın yorgunluk, depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, kognitif disfonksiyonlar ve fiziksel fonksiyon bozuklukları gibi diğer birçok boyutları vardır. Bu nedenle FM’de ağrı dışındaki semptomları da dikkate alan, FM’yi çok boyutlu değerlendiren ve hassas noktalara olan bağımlılığı azaltan 2010 ACR tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterler ağırlı vücut bölgelerinin sayısını değerlendiren yaygın vücut ağrı indeksi (WPI) ve kognitif semptomların, yorgunluk, uyku ve ek bulguların değerlendirildiği semptom şiddeti skalasını (SSS) içermektedir(2,15). WPI ve SSS Tablo 2.1’de gösterilmektedir.

FM tanısı için aşağıdaki 3 kriter karşılanmalıdır:

1. Yaygın ağrı indeksi (WPI) ≥ 7 ve semptom şiddet skalası (SSS) ≥ 5 veya yaygın ağrı indeksi (WPI): 3-6 ve semptom şiddet skalası (SSS) ≥ 9
2. Semptomların en az 3 aydır devam ediyor olması
3. Ağrıyı açıklayacak başka bir hastalık olmaması

Tablo 2.1. Yaygın Ağrı İndeksi ve Semptom Şiddet Skalası

Yaygın Ağrı İndeksi

Son bir hafta içerisinde hastanın ağrılarının olduğu bölgelerin sayısını not edin. Kaç bölgede hastanın ağrısı olmuş? Skor 0 ile 19 arasında olacaktır.

- | | |
|---------------------|----------------|
| 1) Çene, sağ | 11) Bel |
| 2) Çene, sol | 12) Kalça, sağ |
| 3) Boyun | 13) Kalça, sol |
| 4) Omuz kuşağı sağ | 14) Uyluk, sağ |
| 5) Omuz kuşağı, sol | 15) Uyluk, sol |
| 6) Kol, sağ | 16) Bacak, sağ |
| 7) Kol, sol | 17) Bacak, sol |
| 8) Ön kol, sağ | 18) Göğüs |
| 9) Ön kol, sol | 19) Karın |
| 10) Sırt | |

Semptom Şiddet Skalası

1, 2, 3 ve 4'ün toplamıdır.

- 1) Yorgunluk**
- 2) Dinlenmeden uyanma**
- 3) Kognitif semptomlar**

Yukarıdaki her 3 semptom için , son 1 hafta içerisindeki şiddetini aşağıdaki skalayı kullanarak gösterin.

- 0= Semptom yok
- 1= Hafif veya ılımlı problem
- 2= Orta, hatırı sayılır problemler
- 3= Şiddetli, devamlı, yaşamı rahatsız eden problemler

4) Somatik Semptomlar

*Genel olarak somatik semptomları göz önünde bulundurarak, hastada hangisinin olduğunu gösterin.**

- 0=Semptom yok
- 1= Bir kaç semptom var
- 2= Neredeyse yarısı var
- 3= Neredeyse tamamı var

*Göz önünde bulundurulacak somatik semptomlar: kas ağrısı, irritabl barsak sendromu, yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemleri, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karında ağrı ve kramplar, uyuşma, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, konstipasyon, üst abdomende ağrı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş, diare, kuru ağız, kaşınma, wheezing, raynaud fenomeni, kulak çınlaması, kusma, gastroözofageal reflüdeki göğüs ağrısı, oral ülserler, tat değişiklikleri, nöbetler, kuru göz, nefes darlığı, iştah kaybı, güneşe hassasiyet, duyma güçlükleri, kolay morarma, saç dökülmesi, sık idrara gitme, ağrılı işeme, mesane spazmı

2011 yılında, aynı araştırmacılar 2010 ACR kriterlerini modifiye etmişlerdir. Amaç, epidemiyolojik araştırmalarda kullanmak üzere, hekim verisine ihtiyaç duymadan, tamamen hasta ifadesine dayalı kriterleri oluşturmaktır. 2010 ACR tanı

kriterlerinde yer alan ve hekim tarafından değerlendirilen somatik semptomların yerine, hastanın kendisinin değerlendirdiği üç spesifik semptom eklenmiştir. Bu semptomlar, son altı ay içinde hissedilen baş ağrısı, karın alt bölgesinde ağrı ya da kramp ve depresyondur. Böylece WPI (0-19) puan ve değiştirilmiş SSS (0-12) puan, toplamda 0-31 arasında değişen FM semptom ölçeği oluşturulmuştur. Ölçek puanı 13 ve daha büyük olduğunda FM tanısı konulabilmektedir(62).

2.1.6.4.3. 2013 FM Alternatif Tanı Kriterleri

Hekimlerin tanı koyma sürecinde dışarıda bırakılması, sadece hastaların anket doldurması ile tanı koymaya çalışmak, ölçek spesifitesindeki düşüklük, yalancı pozitiflik oranının yüksek olması ve FM'yi dışlama tanısı olarak kullanılması gibi dezavantajlar yeni arayışlara itmiştir. Bennet ve arkadaşları 2013 yılında 28 ağırlı alanın ve 10 subjektif semptomun sorgulandığı alternatif kriterler geliştirmişlerdir(63). Tablo 2.2'de FM alternatif tanı kriterleri gösterilmiştir.

2013 kriterlerinin duyarlılığı %81, özgünlüğü %80 ve tanısallık uyumluluğu %80 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca 2011 tanı kriterlerinde yalancı pozitiflik oranı %35 iken, 2013 tanı kriterlerinde %25'e düşmüştür. 1990 ACR kriterleri ile kıyaslandığında erkek prevalansının arttığı görülür. 2011 tanı kriterlerine göre duyarlılığı benzer, ancak özgünlüğü daha iyidir. 2011 tanı kriterlerine kıyasla bir başka avantajı, soruların son 1 haftalık tek zaman dilimini sorgulamasıdır. Ancak, 1990 ACR kriterlerinde yer alan hassas nokta muayenesinin tamamen devre dışı bırakılması, yanlış tanı ve gereğinden fazla sık tanı oranını artırmıştır(63).

FM tanısı için aşağıdaki koşullar sağlanmalıdır.

1. Semptomlar ve ağrı yerleşimi son 3 aydır devam etmeli
2. Ağrı yerleşim skoru (AYS) ≥ 17
3. Semptom etkilenme sorgulanması (SES) ≥ 21

Tablo 2.2. Ağrı Yerleşim Skoru ve Semptom Etkilenme Sorgulanması

Ağrı Yerleşim Skoru

Son bir hafta içerisinde hergün ağrı hissedilen yerler, skor 0 ile 28 arasında olacaktır.

- | | |
|---------------|---------------------|
| 1. Boyun | 15. Elbileği, sağ |
| 2. Çene, sağ | 16. Elbileği, sol |
| 3. Çene, sol | 17. El, sağ |
| 4. Sırt, sağ | 18. El, sol |
| 5. Sırt, orta | 19. Kalça, sağ |
| 6. Sırt, sol | 20. Kalça, sol |
| 7. Göğüs, ön | 21. Uyluk, sağ |
| 8. Bel, sağ | 22. Uyluk, sol |
| 9. Bel, orta | 23. Diz, sağ |
| 10. Bel, sol | 24. Diz, sol |
| 11. Omuz, sağ | 25. Ayakbileği, sağ |
| 12. Omuz, sol | 26. Ayakbileği, sol |
| 13. Kol, sağ | 27. Ayak, sağ |
| 14. Kol, sol | 28. Ayak, sol |

Semptom Etkilenme Sorgulanması

Son 7 gün içerisinde sıklıkla hissedilen belirtilerin yoğunluğu 0-10 arasında değerlendirilir. Skor 0-100 arasında olacaktır. Elde edilen skor ikiye bölünür.

- | | |
|----------------------|--|
| 1. Ağrı (0-10) | 6. Enerji (0-10) |
| 2. Tutukluk (0-10) | 7. Uyku |
| 3. Depresyon | 8. Hafıza problemleri |
| 4. Anksiyete | 9. Dokunmaya duyarlılık |
| 5. Denge problemleri | 10. Yüksek ses, parlak ışık, koku ve soğuğa duyarlılık |

2.1.7. Ayırıcı Tanı

FM'nin ayırıcı tanısında Myofasiyal Ağrı Sendromu (MAS), kronik yorgunluk sendromu gibi kronik ağrı ile giden durumlar, Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklar, Romatoid Artrit (RA), Polimiyaljia Romatika, miyozit, Sjögren sendromu gibi romatizmal hastalıklar, nöropatiler ve hipotiroidi gözden geçirilmelidir. FM ile beraber ko-morbid durumların bulunabileceği ve başka bir hastalık bulunmasının FM tanısını dışlamayacağı da göz önünde bulundurulmalıdır(52).

MAS, FM ile sıkça karışan bir durumdur. Fakat MAS'da görülen tetik nokta

ve gergin bantlar FM'deki hassas nokta varlığından farklı bir durumdur. Tetik nokta palpasyonu ile sıçrama ve lokal seyirme cevabı alınırken hassas nokta muayenesinde bu durum gözlenmez. Ayrıca FM'de yaygın olan ağrı, MAS'da lokal olarak gözlenmektedir(52).

Romatizmal hastalıklar ile FM sıkça karıştırılan durumlardır. FM hastaları sıklıkla romatoloji kliniklerine yönlendirilmektedir. Özellikle livedo retikularis, Raynaud bulgusu ve kızarıklıklar gibi cilt bulgularından dolayı FM, SLE hastalığı ile sıkça karıştırılır. Romatizmal hastalıkların FM ile ayırıcı tanısında klinik muayene bulguları yanında Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH), CRP, Antinükleer Antikor (ANA) ve Romatoid Faktör (RF) gibi laboratuvar tetkikleri yardımcı olabilmektedir. Laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme tetkikleri ayırıcı tanıda düşünülen diğer romatizmal, nörolojik ve metabolik hastalıklar açısından da yararlı olabilmektedir(52). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar ve FM'ye eşlik edebilen ko-morbid durumlar Tablo 2.3'te sunulmuştur.

Tablo 2.3. FM Ayırıcı Tanısı

<u>Romatizmal Hastalıklar</u>	<u>Kronik ağrı ile giden durumlar</u>
<ul style="list-style-type: none">• SLE• RA• Sjogren Sendromu• Polimiyozit/Dermatomyozit• Ankilozan Spondilit• Polimyaljiya Romatika	<ul style="list-style-type: none">• Myofasiyal Ağrı Sendromu• Epikondilit/Bursit/Tendinit• Poliartiküler Osteoartrit• Servikal ve Lomber Spondiloz• Hiper mobilite Sendromları
<u>Nörolojik Hastalıklar</u>	<u>Metabolik Hastalıklar</u>
<ul style="list-style-type: none">• Nöropatiler (KTS, PNP)• Servikal Radikülopati• Multipl Skleroz• Myastenia Graves	<ul style="list-style-type: none">• Hipotiroidi• Diyabetes Mellitus• Anemi• Kronik enfeksiyonlar (Brucella, HCV,• Maligniteler (MM, Metastatik solid• Hiperparatiroidizm• Osteomalazi
KTS: Karpal Tünel Sendromu, PNP: Polinöropati, HCV: Hepatit C, AIDS: Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu, MM: Multiple Myelom	

2.1.8. Prognoz

FM kronik ağrı ile giden bir süreçtir. 72 hastanın ortalama 4 yıl izlendiği bir raporda hastaların %97'sinde semptom şiddetinin zaman içinde değişkenlik göstermekle birlikte varlıklarını sürdürdüğü ve %85'inin FM kriterlerini sağlamaya devam ettiği görülmüştür(64).

Erken tanı alan, genç yaştaki, düzenli ve uzun süreli egzersiz yapabilen hastalarda prognozun daha iyi olduğu bildirilmektedir. Başlangıç ağrı şiddetinin fazla olması ve daha fazla sayıda anatomik bölgeyi içermesi, stres, anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik sorunların varlığı kötü prognoz göstergesi olarak belirtilmektedir(65).

2.1.9. Tedavi

FM'nin etyolojisi ve patogenezinin tam olarak bilinmemesi ve hastalık tablosunun farklılık göstermesi nedeniyle fikir birliğine varılan tek bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Tedavide multidisipliner çalışılmalı, ekipte fiziyatristin yanısıra psikiyatrist, sosyal çalışmacı, iş-üçraşı terapisti, masör, endokrinolog ve diyetisyen bulunmalıdır. Son iki dekatta hem farmakolojik hem non-farmakolojik tedavinin yer aldığı FM tedavisiyle ilgili oldukça fazla kontrollü çalışma yayınlanmıştır. Ancak şu bilinmeli ki FM'de tek tip ve tüm hastalara etkin bir protokol yoktur. Tedavi protokolü hastalığın semptomları ve klinik seyrine göre özelleştirilmelidir(66).

FM tedavisinin temel basamaklarını; hasta eğitimi ve güveninin sağlanması, pozitif ve empatik hekim yaklaşımı, kişiye özel tedavi, stres faktörlerini saptama ve elimine etme, farmakolojik tedavi ve non-farmakolojik tedavi (egzersiz, fizik tedavi ajanları, bilişsel-davranışsal terapi, beslenme stratejileri ve hipnoterapi) oluşturur(66).

2.1.9.1. Eğitim

Tedavinin ilk basamağı hasta ve hasta yakınının eğitimidir. Hastaya hastalığının gerçek olduğu ve hastalığı kendisinin kontrol edebileceği öğretilmelidir. FM'nin şekil bozucu, ilerleyici fonksiyon bozukluğu ve giderek kötüleşen bir

hastalık olmadığı, hayatı tehdit etmediği veya kozmetik bir problem yaratmadığı anlatılmalıdır(66).

Ayrıca diğer tedavi yöntemleri ve hastalığın kendisi ayrıntılı olarak anlatılmalıdır ki hastaların alternatif yöntem arayarak hatalı tedaviler almasının ve gereksiz masraf yapmasının önüne geçilmelidir(66).

2.1.9.2. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavide birinci basamak, tanıyı doğrulayıp depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu gibi komorbiditeleri tespit edebilmektir. Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta ise oluşabilecek ilaç intoleransını göz önüne alarak tedaviye düşük dozlarda ve monoterapi şeklinde başlayıp, dozu yavaş yavaş titre etmektir. En uygun ve faydalı olan ise farmakolojik tedaviyi hastanın semptom ve bulgularına göre düzenlemektir. FM'de etkinliği kanıtlanmış farmakolojik ajanlar trisiklik antidepresanlar (TSA), siklobenzaprin, tramadol, serotonin norepinefrin gerialım inhibitörleri (SNRI), selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI) ve $\alpha 2\delta$ -ligand antikonvülzanlardır (pregabalin, gabapentin)(2,67).

2.1.9.2.1. Steroid Olmayan Antiinflatuar İlaçlar

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda çok sık reçetelenmelerine rağmen nonsteroid antiinflatuar ilaçların (NSAİİ) tek başına etkinliğini gösteren veri bulunamamıştır(68).

2.1.9.2.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerle yapılan çalışmalarda, 20 mg prednizolon uygulaması plaseboya göre etkisiz bulunmuştur(68).

2.1.9.2.3. Myorelaksanlar

Siklobenzaprin ile yapılan çalışmalarda, 10 mg'lık gece dozuyla başlanıp doz artırılarak 30 mg'a çıkarılmış ve FM'de ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk ve sabah tutukluğunun azaltılmasında etkili bulunmuştur ancak kanıt düzeyleri henüz yetersizdir(67,68).

2.1.9.2.4. Basit Analjezikler, Opioidler

Güçlü opioidlerin FM tedavisinde analjezik olarak kullanımını destekleyen yeterli randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. FM tedavisinde kullanılmaları önerilmemektedir(68).

Kısmen zayıf etkili opioid aktiviteye (μ -opioid reseptör), kısmen de serotonin-norepinefrin geri emilim inhibisyonu yapan tramadol FM tedavisinde monoterapi ya da asetaminofenle kombine kullanılabilir ve bu konuda az sayıda da olsa çalışma yapılmış tek opioiddir. 313 FM hastasında, tramadol'ün 400 mg/gün'e çıkarılmasıyla ağrı kontrolünde yeterli etki sağlanamazken, 650 mg asetaminofen ve 75 mg tramadol kombinasyonu kullanılarak yapılan 12 haftalık çift kör randomize kontrollü çalışmanın sonucunda, hastaların %35'inde ağrıda %50'den fazla azalma saptanmıştır. FM'de parasetamol ve tramadol gibi basit analjezik ve zayıf opioidlerin tedavide kullanımı önerilmektedir(67–69).

2.1.9.2.5. Antidepresanlar

NSAİİ ve opioidlerin yanısıra, antidepresanlar FM hastaları tarafından en sık kullanılan ilaçlardır(67). Antidepresanların etki mekanizması net olarak bilinmemekle beraber, uyku, dikkat, bilişsel fonksiyon, anksiyete ve inen ağrı yolağı (inhibitör yolak) üzerinde etkili olan serotonin ve norepinefrinin geri alımını inhibe etmektedirler. Ağrının modülasyonu norepinefrin ve serotonin nörotransmisyonu yoluyla opioid, adrenerjik, serotonin, GABA ve NMDA reseptörler üzerinden gerçekleşmektedir(70,71). Bunun sonucunda periferik nosiseptörlerde hassasiyet azalır (periferik sensitizasyon), inen inhibitör ağrı yollarının etkinliği artar, santral sensitizasyon azalır(71).

Duloksetin hidroklorid; FM, diyabetik periferik nöropati, urge inkontinans, genel anksiyete bozukluğu ve major depresyonda Food and Drug Administration (FDA) onaylı olarak kullanılan dengeli bir SNRI grubu bir ilaçtır(70). 60 mg'lık günlük dozun etkin doz olduğu bildirilmiştir ve 120 mg/günlük dozda ilave olumlu bir etkiye rastlanmamıştır(68). Bölünmüş dozlarda uygulama ile tek doz uygulama arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark yoktur ve tolerans için 30 mg'lık dozla

başlanması önerilmektedir(67). Eliminasyonu karaciğer üzerinden olduğu için hepatotoksik ilaçlarla ve karaciğer yetmezliği durumunda kullanılması önerilmez. Metabolitleri böbrek yoluyla atıldığı için son dönem böbrek yetmezliği ve kreatinin klirensi <30 mL/dak olan hastalarda kullanılması önerilmez. Ayrıca kontrol altında olmayan dar açılı glokom vakalarında, kontrol edilemeyen yüksek arteriyel tansiyonlu hastalarda hipertansif kriz oluşturması riski nedeniyle ve Mono Amino Oksidaz (MAO) inhibitörü kullanımında kontrendikedir. En sık rastlanan yan etkiler bulantı, ağız kuruluğu, sersemlik, kabızlık, iştah azalması ve hiperhidrozistir(67,72).

Milnasipran Hidroklorür, SNRI grubunda yer alan bir ilaçtır. FDA tarafından FM tedavisinde onay almıştır ancak depresyonda FDA onaylı değildir(67). Önerilen doz, sabah ve akşam tercihen yemekle birlikte alınacak 50 mg'lık iki doz halinde günde 100 mg'dır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir, önerilen doz, böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun derecesine bağlı olarak 50 veya 25 mg'a düşürülebilir. Milnasipran tedavisi dozlar azaltılarak sonlandırılmalıdır. Emziren kadınlarda kontrendikedir(67). Başlıca yan etkiler; bulantı, baş ağrısı, konstipasyon, sersemlik, uykusuzluk, hiperhidrozis, çarpıntı ve kalp hızında artış, hipertansiyon, cinsel istekte azalma, erkeklerde testiste ağrı, manik ruh hali değişiklikleri (ilaç kesme endikasyonudur) ve ağız kuruluğudur(67,73).

Amitriptilin TSA grubuna ait bir antidepresan olup etki mekanizması belirsiz olmasına rağmen, çalışmalarda serotonin ve norepinefrin geri alımını inhibe ederek etki gösterdiği görülmüştür. Yüksek antikolinergik etki, ortostatik hipotansiyon ve uygunsuz ADH salınımı, hiponatremi riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdırlar ve >50 yaş üzerinde yan etkiler nedeniyle kullanılması önerilmemektedir(67,70). Günümüze kadar yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, özellikle amitriptilinin etkinliğiyle ilgili güçlü kanıtlar elde edilmiş olup hastaların %25-45'inde yorgunluk üzerinde hafif; ağrı şiddeti, uyku bozukluğu ve genel iyilik hali üzerinde orta derecede düzelleme saptanmıştır(67,68,70). Çalışmalar sonucunda, amitriptilin tedavide birinci seçenek olarak önerilen ilaçlar arasındadır ve yatmadan önce 25-50 mg/gün şeklinde kullanımı önerilmektedir(67).

SSRI (fluoksetin, paroksetin) ilaçlar, yapılan randomize kontrollü çalışmalar sonucunda FM tedavisinde etkili bulunmuştur ancak SNRI ilaçların aksine bunlar

eski tarihlerde yapılmış, az sayıda hasta alınmış çalışmalardır(67).

2.1.9.2.6. Antikonvülzanlar

Antikonvülzanlar arasından pregabalin ve gabapentin FM tedavisinde kullanılan ilaçlardır ve kalsiyum kanal $\alpha 2$ - δ ligantıdırlar(67).

Pregabalin, GABA-A ve B reseptörleri üzerine inaktif, voltaj kapılı Ca kanal modülatörleridir. Böbreklerden %98 oranında atıldığı için renal disfonksiyonda doz ayarlaması gereklidir. Sitokrom p450 enzimlerini etkilemez. Minimal etkin doz 150 mg, maksimal doz 600 mg'dır. FM için önerilen etkin doz 450 mg'dır(67,74,75). En sık bildirilen yan etkiler sersemlik ve uyku hali, görmede bulanıklık, kilo alma, ağız kuruluğu, konsantrasyon güçlüğü olup, altı aylık takip süresiyle yapılan çalışmalarda bu yan etkilerin giderek azaldığı bildirilmiştir(67). Nadir görülen ancak iyi bilinmesi gereken diğer bir yan etkisi ise periferik ödemdir(70).

Tedavide diğer bir seçenek olarak önerilen gabapentin GABA analogu ya da GABA reseptörleri üzerine direk etkili bir ilaç değildir. Non-veziküler GABA salınımını artırarak sinaptik aralıkta GABA konsantrasyonunu artırır. N tipi Ca kanalları üzerinden etkilidir. Yan etkisi az, toleransı yüksektir. FM'de minimum etkin doz 900 mg, maksimum 3600 mg'dır(67).

2.1.9.2.7. Diğer Farmakolojik Tedaviler

Dopamin agonisti pramipeksol ile yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre FM hasta grubunda ağrı skorlarında belirgin iyileşme gözlemlenmiştir. Ancak etkinlik ve güvenilirlik açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç olacaktır(67,68).

Naltreksonun ağrı ve depresyona etkili olduğu kadar, yorgunluk ve uyku bozukluklarına etkili olmadığı bildirilmiştir(67,76).

Büyüme hormonu ile yapılan çalışmalar, antidepresan ve tramadol tedavilerine ilaveten verilebileceği yönündedir. Ancak ekonomik nedenler ve yan etki profili (karpal tünel sendromu, anemi, vb.) kullanımını kısıtlamaktadır(77).

Bir çalışmada antipsikotik etkisinin yanı sıra anksiyolitik, sedatif ve analjezik

etkinlik de gösteren levopromazinin uyku kalitesini artırdığı fakat ağrı ve yorgunluk gibi semptomlarda herhangi bir etkinliğinin olmadığı görülmüştür(67).

Russell ve arkadaşları 118 FM'li hastada yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada GABA prekürsörü olan gamma hidroksibütirat (sodyum oksibat) uygulamışlar; uyku kalitesi, ağrı ve fonksiyonel skalalarda düzelme saptamışlardır(78).

Finckh ve arkadaşları FM'de dehidroepiandrosteron tedavisiyle klinik düzelme arasında ilişkiyi araştırmış, klinikte düzelme olmasına karşın anlamlı farklılık tespit edilememiştir(79).

Kanabinoidlerin FM tedavisine kullanımı, hem kanıtların yetersiz oluşu hem de bağımlılık potansiyeli nedeniyle tartışmalıdır(67).

Benzodiazepin olmayan sedatifler zopiklon ve zolpidem ile yapılan çalışmalarda uyku bozukluğu ve yorgunluk üzerine olumlu etkileri saptanmıştır(80).

2.1.9.3. Non-Farmakolojik Tedavi

Non-farmakolojik tedavi yöntemleri ile hastanın fiziksel fonksiyonları ve aktivite düzeyini artırmak hedeflenmektedir. Bununla birlikte doğal olarak temel hedef kronik ağrıyı azaltmak olmalıdır(81).

2.1.9.3.1. Egzersiz

Egzersizler günümüzde kronik ağrılı hastaların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve birçok çalışmada egzersizin vücut fonksiyonları, aktivite ve genel sağlık üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. FM hastalarında, kas gücü ve enduransta gözlenen azalma, egzersiz tedavileri ile kardiyovasküler enduransın ve dayanıklılığın artırılması yolu ile düzeltilmeye çalışılır. Hastalarda postürün düzelmesi ve stresin azalmasına da yardımcı olur. FM'de egzersiz programları hastaya göre özel olarak düzenlenmeli ve şiddeti aşamalı artırılarak hastanın tolerans durumuna göre düzenlemeler yapılmalıdır. Aerobik egzersiz programlarının çoğu kuvvetlendirme, germe ve gevşeme tekniklerini içermektedir(81,82).

Birçok çalışmada orta-yüksek yoğunluklu aerobik egzersiz, hastalara bisiklet, dans ya da tüm vücut egzersizleri yoluyla verilmiş ve aerobik kapasite, ağrı ve iyilik halinde düzelmeler gözlenmiştir(83–85). Sonuç olarak maksimum kalp hızının %55-90'ında, haftada iki gün ve 20'şer dakika uygulanan aerobik egzersiz programları aerobik fitness ve hassa nokta ağrı eşiklerinde düzelmeye neden olmaktadır(81).

Yürüme egzersizleri; özellikle yüksek yoğunluklu egzersizleri yapamayan FM'li hastalarda çok uygun bir fiziksel aktivitedir ve yoğunluk şiddeti hastadan hastaya farklı uygulanabilir. Düşük-orta yoğunlukta yapılan yürüyüşler hassas nokta sayısı, fiziksel fonksiyonlar, öz-yeterlilik, yaşam kalitesi ve genel iyilik hali üzerinde olumlu etkiler yaratmaktadır, bu etkiler 6-12 ay süresince devam etmektedir(81,82).

Havuz egzersizleri, ağrılardan yakınan sedanter hastalarda rahatlıkla önerilebilecek diğer bir terapötik yaklaşımdır. Havuz egzersizlerinin, özellikle sedanter ve ağrılı hastalarda fiziksel fonksiyon, semptomlar ve iyilik hali üzerinde pozitif etkileri olduğu saptanmıştır. 30-34°C havuz sıcaklığı ağrı ve tutuklukta azalma için idealdir. Su yoğunluğunun sağladığı direnç aerobik ve güçlendirme egzersizleri için ihtiyacı karşılamakta, suyun kaldırma etkisi de hareket etkinliğini artırmaktadır. Genellikle tüm vücut hareket egzersizleri şeklinde uygulama yapılmakta olup zaman zaman gevşeme veya vücut farkındalık terapileri ile kombine edilmektedir(81,82,86).

Güçlendirme egzersizlerinin FM'de etkinliğiyle ilgili yapılan bir çalışmada kas gücü, ağrı ve duygudurum üzerinde olumlu etkinliği olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak FM hastalarında kas güçlendirme egzersizleriyle kas gücünde artış saptanmış ve semptom şiddetinde düzelme saptanmıştır(81,87).

2.1.9.3.2. Fizik Tedavi Uygulamaları

2.1.9.3.2.1. Elektroterapi

Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), elektro-akupunktur, fonksiyonel elektrik stimülasyonu, iyontoforez, lazer gibi elektroterapi yöntemleri FM gibi kas iskelet sistemi ağrılı hastalıklarında kullanılmaktadır. Düşük frekans amplitüdü elektroterapi derin kas ve sinirlere ulaşarak istemli kasları stimüle eder,

periferik kan akımını artırır, kemik iyileşimini hızlandırır ve ağrıyı azaltır(81).

2.1.9.3.2.2. Ultrason

Akut ve kronik kas iskelet sistemi hastalıklarında sık olarak kullanılan ultrason, özellikle eklem, kas, kemik gibi derin dokularda ısıtıcı görevi üstlenmektedir. FM'de kas ağrısı santral kaynaklı olmasına rağmen, kontrollü çalışmalarda kas patofizyolojisi ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Perfüzyon değişimi ve bölgesel metabolik değişiklikler kasta lokal kontraksiyonlara neden olabilmektedir. Ultrason uygulamaları ile hücre membran geçirgenliği artırılarak bu kontraksiyonlar düzenlenir, hücre içi enerji tüketimi dengelenir ve artan anjiogenez ile iskemik dokularda onarım meydana gelir(81).

2.1.9.3.2.3. Masaj ve Manipülasyon

Yapılan randomize kontrollü çalışmalar ve sistematik derlemelerde, masajın uyku kalitesini artırdığı ve anksiyeteyi azalttığına yönelik orta düzey kanıt, manipülasyonun ise ağrıyı azalttığına dair sınırlı düzeyde kanıt mevcuttur(88).

2.1.9.3.2.4. Balneoterapi ve Peloidoterapi

Doğal termal kaynaklardan çıkan sular ve çamurlar ile yapılan tedaviler özellikle FM'de major semptomlar üzerinde uzun süreli iyileşmeler sağlamaktadır(81). FM hastalarında yapılan çalışmalarda balneoterapinin etkin bir tedavi olduğu ve tedavi sonrası 6. ayda dahi etkinliğin devam ettiği raporlanmıştır(89,90).

2.1.9.3.2.5. Biofeedback

Biofeedback uygulaması, kişinin vücudunda meydana gelen değişiklikleri ve normalde olmayan hisleri algılamasına görsel ve/veya işitsel uyarımlarla yardımcı olmaktadır(81). FM hastalarında yapılan randomize kontrollü çalışmalarda öz yeterliliğin arttığı ve hassas nokta sayısında azalma olduğu saptanmıştır(91).

2.1.9.3.3. Akupunktur

Akupunktur geleneksel Çin tıbbı içinde 2000 yılı aşkın süredir kronik ağrı tedavisinde kullanılan, FM semptomlarının iyileştirilmesinde umut verici seçenekler arasında görülen bir tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemidir. Akupunkturun FM olan hastalarda endojen ağrı inhibisyon sistemlerini uyararak etkili olduğu düşünülmektedir. Geniş çaplı bir Cochrane analizinde 9 randomize kontrollü çalışma incelenmiş ve akupunkturun plasebodan etkin olmadığı orta kanıt düzeyinde belirtilmiştir. Elektroakupunktur ağrının, genel iyilik halinin, uykunun, tutukluk ve yorgunluğun iyileşmesinde plasebo uygulamalara karşı kesinlikle daha üstün bulunmuştur. Tedavi seanslarının haftada iki gün, 4 hafta süreyle ve her bir seansın 25 dk olması gerektiği üzerinde durulmaktadır(92).

2.1.9.3.4. Bilişsel-Davranışsal Terapi

20. yüz yılın ortalarında geliştirilmiş bir psikoterapi şekli olup bilişsel ve davranış tedavilerinin bir kombinasyonudur. Bilişsel tedavi duygu ve davranışta değişikliğe neden olan uyumsuz düşünceleri modifiye etmeyi amaçlar. FM’de ağrı, fonksiyon ve stres hastanın herşeyin kötüye gideceği inancı ile yakından ilişkilidir. Davranış tedavisi ise duygu ve düşüncelerin etkin davranışlar üzerine daha az etkin olduğunu vurgulayarak davranış değiştirme teknikleriyle maladaptif davranışları modifiye etmeyi amaçlar. FM hastalarında medikal tedaviye bilişsel-davranışsal terapinin eklenmesi özellikle psikiyatrik komorbiditelerin düzelmesi açısından yararlı olacaktır. Yaygın kanı bilişsel-davranışsal terapinin kronik ağrı gibi durumlar üzerinde etkinliği olduğu yönündedir(81,82).

2.1.9.3.5. Diyet, Nutrisyonel Destek ve Fitoterapi

Bazı çalışmalarda romatolojik hastalık semptomları üzerine besinlerin özellikle vejetaryan diyetin ağrı, bitkinlik, uyku ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkisi olduğu gözlenmiştir(93). Antidepresan, analjezik ve antiinflamatuvar özelliği bulunan S-adenosyl-L-methionine Amerika’da diyetle en fazla eklenen ajandır. Kontrol grupları ile kıyaslandığında haftada 6 gün 800 mg alan grupta sabah sertliği, ağrı, bitkinlik ve aktivite düzeyinde plaseboya göre anlamlı düzelme

görülmüştür(93). *Chorella pyrenoidosa* tek hücreli yeşil bir alg olup protein, vitamin ve mineral tuzlarından zengindir. FM'li hastalarda özellikle hassas nokta sayısında azalmaya yol açtığı randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir(94).

Ayrıca magnezyumun ATP üretimindeki fonksiyonu nedeniyle, magnezyum eksikliğinin FM etyolojisinde etkili faktörlerden biri olduğu savunulmaktadır. FM hastalarında serum magnezyum düzeylerinin, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında düşük olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır(95).

Kırmızı biberden elde edilen bitkisel, medikal bir özüt olan kapsaisin, FM hastalarında topikal olarak 18 hassas nokta üzerine günde üç kez uygulanarak değerlendirildiği yakın tarihli randomize kontrollü bir çalışmada, kısa süreli olarak miyaljik skorda, hassas nokta basınç eşiği değerlerinde, yorgunluk ve depresyon ölçümlerinde istatistiksel anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir(96).

2.1.9.3.6. Hipnoterapi

Hipnoz bir takım telkinlere hastanın cevap vermesini uyarmak ve bu cevapların değerlendirilmesidir. Amaç kişinin duyuşal ve emosyonel durumunda, düşünce ya da davranışlarında bir değişiklik yaratmaktır. Yapılan az sayıda çalışmalara göre hipnoz FM hastalarında ağrı, uyku bozukluğu, depresyon ve yorgunluk üzerinde olumlu etkilere sahiptir(95).

2.2. Katepsin S

Proteazlar, amino asitleri kovalent olarak bağlayan peptid bağlarının hidrolizi yoluyla proteinleri parçalama yeteneğine sahip enzimler olarak tanımlanmaktadır. Proteazlar, insan genomunu kodlayan proteinin yaklaşık %2.8'ini oluşturur ve genellikle istenmeyen veya zararlı proteinlerin parçalanma yollarında bulunur. Bununla birlikte, temel olarak, proteazlar basitçe protein yıkımıyla sınırlı değildir, aynı zamanda hücre sinyali iletimi, reseptör aktivasyonunun kontrolü, kemokin/sitokin işleme ve antijen sunumu dahil olmak üzere çok çeşitli fizyolojik işlemlere katkıda bulunur. Herhangi bir şekilde proteazların düzenlenmesindeki bozukluk sonucunda anormal sinyal iletimi, sitokin ekspresyonunda artış, neoanjiyogenez, doku remodelingi, göç ve apoptoz gibi patolojik olaylar ortaya çıkar

ve hücrel ortamlar için yıkıcı sonuçlara neden olabilir(10).

Proteaz papaininin papaya meyvesi *Carica papaya*'dan izole edilmesi ile lizozomal sistein proteazları 20. yüzyılın ikinci yarısında keşfedilmiştir ve bu da ilk katepsin ailesi üyelerinin tanımlanmasına olanak sağlamıştır. İlk yıllarda sadece hasar görmüş veya istenmeyen proteinlerin parçalanmasını sağladığı düşünülmekteydi ancak sonraki yıllarda, katepsinler için alternatif roller, kemik rezorpsiyonu, protein sinyal iletimi ve antijen sunumu gibi daha eşsiz fonksiyonlar ortaya çıkarılmıştır(10,11).

İnsanlarda günümüze kadar yapılan araştırmalarda üç grup halinde toplam 15 tane katepsin saptanmıştır. Bunlar: Serin proteaz (CatA ve G), Aspartat proteaz (CatD ve E) ve Sistein proteaz (CatB, C, F, H, K, L, O, S, V, W, ve X) olarak bilinmektedir(10,97).

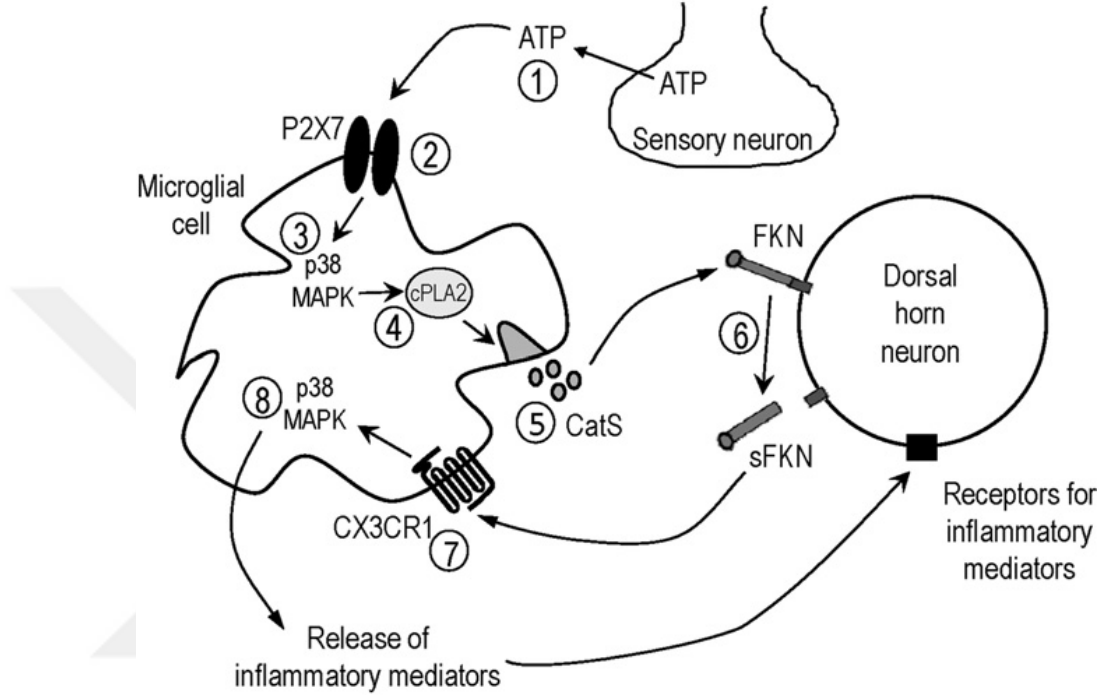
Lizozomal sistein proteazlarının enzim aktivitesinin düzenlenebileceği birkaç yol vardır, bunlardan en önemlileri, olgun enzimlerin pH ile düzenlenmesi ve endojen protein inhibitörleri (sistatinler) tarafından inhibe edilmesidir(11).

İnsan CatS 1q21 kromozomu üzerindeki CTSS geninden 331 aminoasitlik pre-proenzim olarak üretilir. Bu pre-proenzim 16 aminoasitlik sinyal parçası, 98 aminoasitlik pro-peptit parçası ve 217 aminoasitlik matür parçasından oluşur(10).

CatS etkinliği için bilinen belirli ekstraselüler matriks proteinleri agrekan, kollajen fiber, elastin, fibronektin ve osteokalsin proteinleridir(98). CatS, doku ekspresyonunu sınırlamasından dolayı ve lenf bezinde, dalakta ve hatta makrofaj gibi diğer immun hücrelere antijen sunması nedeniyle sistein katepsin ailesi arasında benzersizdir(10). CatS aynı zamanda aktivitesini nötral pH'da sürdürebilmesi nedeniyle diğer aile üyelerinden ayrılmaktadır. Böylece nötr pH ortamında hücre dışı proteolitik aktivitesini artırmış olmaktadır. Bu durumdan dolayıdır ki CatS terapötik inhibisyon amacıyla birçok hastalığın tedavi hedefi olmaktadır(10).

Ayrıca CatS medulla spinalis dorsal hornunda pro-nositif olduğu bilinen FKN'yi serbestleştirmektedir. FKN mikroglial hücre üzerindeki FKN reseptörünü uyarak proinflamatuvar sitokinlerin sinaptik aralığa salınmasına, periferden gelen

nosiseptif uyarının santrale geçerek kronikleşmesine katkıda bulunmaktadır(9). Böylece sistein proteaz olan CatS aslında nöronal immünite ve santral sensitizasyon patofizyolojisinde de yer almaktadır.



Şekil 2.2. FKN ve mikrogial hücre üzerine CatS etkisi(9).

2.3.Sistatin C

Sistatin C (CysC), sistein proteaz inhibitörlerinin sistatin süper ailesinin bir üyesi olup non-glikozile, düşük moleküler ağırlıklı (13.250 Da) bir bazık proteindir(99). CysC, lizozomal sistein proteinazların ekstraselüler endojen bir inhibitörüdür. Özellikle, bu molekül lizozomal CatB, H, K, L, S'nin hücre içi ve hücre dışı aktivitesini düzenler(100). Öncelikli görevleri katepsinlerin lizozomlardan hücre içi sitozolik veya hücre dışı ortama yanlışlıkla salınmasına karşı koruma sağlamaktır(98).

CysC, tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir oranda üretilen serumda ve

tüm vücut sıvılarında bulunan, glomerüllerden serbestçe filtrelenen ve renal distal tübül içerisinde neredeyse tamamen yeniden emilen küçük moleküler bir proteindir. Serum CysC seviyelerinin genellikle yaş, cinsiyet ve kas kütlesi gibi ekstrarenal faktörlerinden etkilenmediği öne sürülmüştür(13,98). Bu nedenle, serum CysC özellikle normal veya hafif-orta şiddette böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda glomerüler filtrasyon hızının alternatif veya daha iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir(13). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, CysC'nin yaşlılarda ölüm riskinin ve kardiyovasküler olayların daha güçlü bir göstergesi olduğunu bulmuştur(13). Bazı çalışmalar ayrıca, merkezi ve periferik sinir sistemi hastalıklarında CysC'nin önemli bir rol oynadığını kanıtlamıştır. MSS'de CysC temel olarak nöronlarda ve mikroglial hücrelerde, bir sistein proteaz inhibitörü olarak işlev görerek yaralanma olan bölgenin hücre dışı alanına salınabildiği bildirilmiştir(13).

CysC ayrıca çeşitli dokularda yaygın veya lokal inflamasyonun, tümör invazyonu ve metastazının düzenlenmesinde rol oynamaktadır(101).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Kurulu'ndan 20.02.2019 tarihli, 2019-02/19 karar no'lu onay alınmıştır. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Katılımcılar çalışmaya alınmadan önce konu hakkında bilgilendirilerek, katılımları için yazılı onamları alınmıştır (Ek-1).

3.1. Hastalar ve Kontrol Grubunun Oluşturulması

3.1.1. Hastalar

Bu çalışmaya Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda 1990 ACR kriterlerine göre FM tanısı konan 2015-05/01 etik karar numaralı ve T-656 proje kapsamında kanları alınan 18 yaşından büyük, malignitesi, inflamatuvar romatolojik hastalığı (RA, SLE, ankilozan spondilit vb.) ve bilinen sistemik hastalığı (hipertansiyon, diyabetes mellitus, nörolojik veya psikiyatrik hastalık) olmayan 145 FM'li hasta dahil edildi. Bu hastalara adı, soyadı, yaş, cinsiyeti, boyu, kilosu, mesleği, uyku bozukluğu, yorgunluk, baş ağrısı, sabah yorgunluğu, ağız kuruluğu, bacak uyuşması, göz kuruluğu, konsantrasyon güçlüğü, yumuşak dokular da şişkinlik hissi, ailede FM öyküsü gibi çeşitli sorular soru-cevap şeklinde soru formuna dolduruldu (Ek-2).

3.1.2. Kontroller

Hasta grubu oluşturulduktan sonra kontrol grubu; FM, malignite, sistemik hastalık, inflamatuvar romatolojik hastalık tanısı bulunmayan, hastaların yaş ve cinsiyet dağılımlarına benzer olacak şekilde 2015-05/01 etik karar numaralı ve T-656 proje kapsamında kanları alınan 129 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Kontrol grubuna da hasta grubununki ile benzer sorular yöneltilip soru formu dolduruldu (Ek-2).

3.2. Elisa Analizi

Elisa analizi için ayrıca bir kontrol grubu oluşturuldu. Hasta ve kontrollerden antikoagülanlı tüp içerisine alınan kandan plazma elde edildi (1000xg, 15 dk). Elisa analizi 96 testlik Biont marka CatS, CysC human elisa kiti kullanılarak yapıldı.

Katalog numaraları Tablo 3.1’de, Elisa kit içerikleri Tablo 3.2 ve Tablo 3.3’te verilmiştir. Her bir standart ve örnek için üçer defa okuma yapıldı ve tekrarlanan okumaların ortalaması alındı. Standart eğri çizebilen bilgisayar yazılımı olan “Microsoft Excel” kullanılarak standart bir eğri oluşturuldu. Bu standart eğri kullanılarak örnek miktarları tayin edildi. 540 nm veya 570 nm’de dalga boyu aralığında düzeltme yapılarak, 450 nm de absorbans ölçme yeteneğine sahip Epoch microplate reader cihazı kullanıldı. Ölçülen CatS ve CysC protein seviyeleri için standart eğri grafikleri Şekil 3.1 ve 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Proteinlerin Katalog Numarası

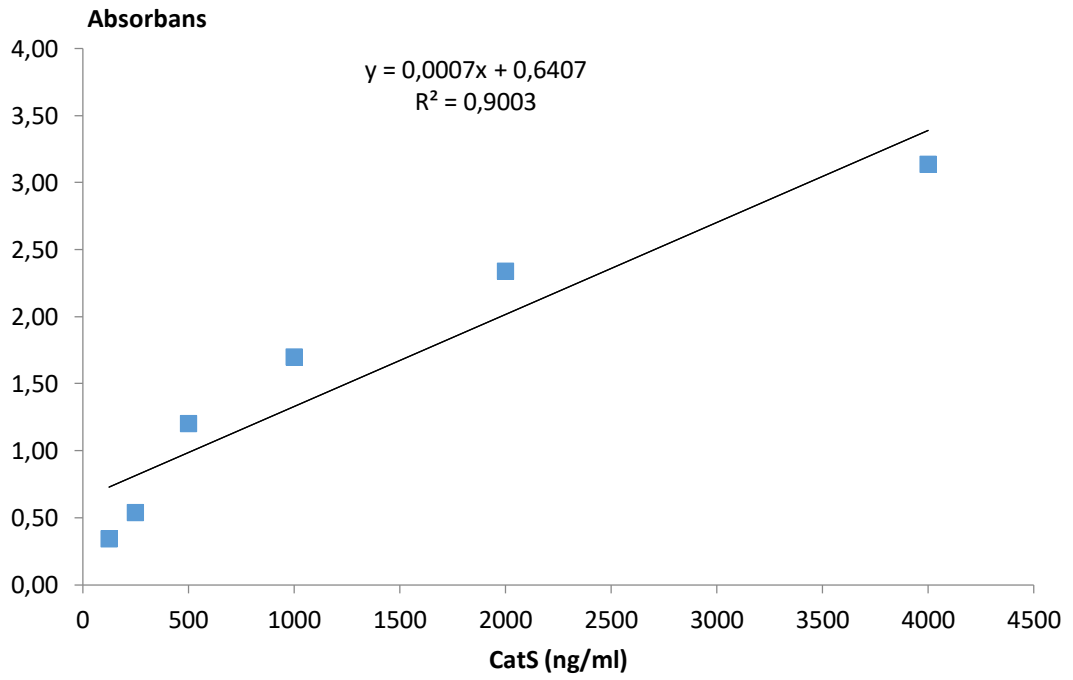
Protein	Katalog Numarası	Firma
CatS	YLA1443HU	Biont
CysC	YLA1444HU	Biont

Tablo 3.2. CatS Elisa Kit içeriği

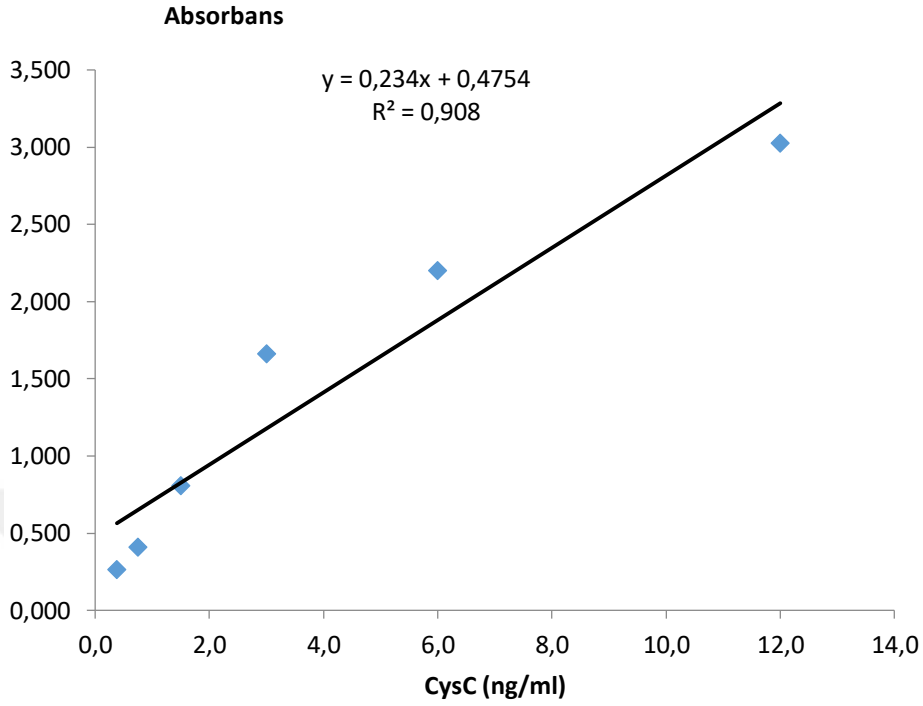
Coated ELISA plate	12-Well*8 tubes
Standart dilution	3 ml
Chromogen A	6 ml
Chromogen B	6 ml
Streptavidin-HRP	6 ml
Standart solution	0.5 ml
Washing concentrate (30X)	20 ml
Stop solution	6 ml
Anti CatS antibodies labeled	1 ml

Tablo 3.3. CysC Elisa Kit içeriği

Coated ELISA plate	12-Well*8 tubes
Standart dilution	3 ml
Chromogen A	6 ml
Chromogen B	6 ml
Streptavidin-HRP	6 ml
Standart solution (24 ng/ml)	0.5 ml
Washing concentrate (30X)	20 ml
Stop solution	6 ml
Anti CysC antibodies labeled	1 ml



Şekil 3.1. CatS standart eğrisi



Şekil 3.2. CysC standart eğrisi

3.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS 22.0 programına yüklenerek değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde (Kolmogorov-Smirnov) bağımsız iki gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken Mann Whitney-U testi, parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov-Smirnov) bağımsız iki gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sayımla elde edilen veriler karşılaştırılırken Ki-Kare testi, Odds değeri (OR) ve %95 güven aralıkları hesaplanmış ve tüm değişkenler ele alınarak lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama, ortanca, minimum maksimum değer, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilerek yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır. Bu çalışmada $\alpha= 0.05$, $\beta= 0.20$, $(1-\beta)=0.80$ ve $R(\text{Sample Allocation Ratio})= 1.12$ olarak alındığında kontrol grubuna 129, hasta grubuna 145 bireyin alınmasına karar verildi. Testin gücü $P=0.80805$ olarak bulundu.

4. BULGULAR

Çalışmamıza FM tanısı olan 145 hasta, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuna benzer olacak şekilde 129 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve sağlıklı bireylerden kendilerine yöneltilen soruları cevaplamaları istendi (Ek-2). CatS ve CysC protein düzeyleri ve bu sorulara verdikleri yanıtlar ile FM arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edildi. Hasta ve kontrol gruplarının demografik, semptom sorgu özellikleri ve istatistiksel analizleri Tablo 4.1 ve 4.2’de verilmiştir.

Çalışmamıza toplam 274 kişi dahil edildi ve 145 FM hastası, 129 sağlıklı kişi seçildi. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla $43,75 \pm 10,47$ ($p=0,69$) ve $44,20 \pm 8,54$ ($p=0,38$) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Toplam 11 erkek (%4) ve 263 kadın (%96) bulunmaktaydı. Hasta grubunda 7 erkek (%4,8), 138 kadın (%95,2), kontrol grubunda ise 4 erkek (%3,1), 125 kadın (%96,9) bulunurken iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,427$). Hasta ve kontrol grupları meslek dağılımlarına göre incelendiğinde (Tablo 4.2); hasta grubunda 115’i ev hanımı (%79,3) ve 30’u diğer mesleklerden (%20,7) olup kontrol grubunda 106’sı ev hanımı (%82,2) ve 23’ü diğer mesleklerdendi (%17,8) ve gruplar meslek farklılığı yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasındaki anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,232$).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol bireylerinin yaş özelliklerinin değerlendirilmesi

	n	Ortalama	Standart sapma	p değeri
Yaş				
<i>Kontrol</i>	129	44,20	8,54	0,38*
<i>Hasta</i>	145	43,75	10,47	0,69*

* $p>0,05$ önemsiz

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol bireylerinin sosyodemografik ve semptom sorgu özelliklerinin değerlendirilmesi

	Kontrol (n=129)(%)	Hasta (n=145)(%)	X ²	p değer	OR (%95 CI)
Cinsiyet					
<i>Kadın</i>	125(%96,9)	138(%95,2)	0,52	0,427	
<i>Erkek</i>	4(%3,1)	7(%4,8)			
Meslek					
<i>Ev Hanımı</i>	106(%82,2)	115(%79,3)			
<i>Hemşire</i>	3(%2,3)	11(%7,6)	4,28	0,232	
<i>Öğrenci</i>	3(%2,3)	4(%2,8)			
<i>Diğer</i>	17(%13,2)	15(%10,3)			
Uyku Bozukluğu					
<i>Var</i>	55(%42,6)	106(%73,1)	26,15	0,001	0,273
<i>Yok</i>	74(%57,4)	39(%26,9)			(0,165-0,454)
Yorgunluk					
<i>Var</i>	106(%82,2)	140(%96,6)	15,38	0,001	0,165
<i>Yok</i>	23(%17,8)	5(%3,4)			(0,061-0,447)
Baş ağrısı					
<i>Var</i>	75(%58,1)	120(%82,8)	20,16	0,001	0,289
<i>Yok</i>	54(%41,9)	25(%17,2)			(0,166-0,448)
Sabah yorgunluğu					
<i>Var</i>	74(%57,4)	136(%93,8)	50,60	0,001	0,089
<i>Yok</i>	55(%42,6)	9(%6,2)			(0,042-0,190)
Ağız kuruluğu					
<i>Var</i>	66(%51,2)	109(%75,2)	17,05	0,001	0,346
<i>Yok</i>	63(%48,8)	36(%24,8)			(0,208-0,577)
Bacak uyuşması					
<i>Var</i>	60(%46,5)	107(%73,8)	21,34	0,001	
<i>Yok</i>	69(%53,5)	38(%26,2)			
Göz kuruluğu					
<i>Var</i>	33(%25,6)	69(%47,6)	14,14	0,001	0,379
<i>Yok</i>	96(%74,4)	76(%52,4)			(0,227-0,632)
Konsantrasyon güçlüğü					
<i>Var</i>	66(%51,2)	117(%80,7)	26,83	0,001	0,251
<i>Yok</i>	63(%48,8)	28(%19,3)			(0,146-0,429)
Yumuşak dokularda şişlik hissi					
<i>Var</i>	57(%44,2)	99(%68,3)	16,15	0,001	0,368
<i>Yok</i>	72(%55,8)	46(%31,7)			(0,225-0,602)
Ailede FM öyküsü					
<i>Var</i>	0(%0)	62(%42,8)	71,29	0,001	
<i>Yok</i>	129(%100)	83(%57,2)			

p<0,05 anlamlı, χ^2 : Ki-kare, OR: Odds Ratio, CI: Confidence Intervals

Hasta ve kontrol grupları uyku bozukluğu, yorgunluk, baş ağrısı, sabah yorgunluğu, ağız kuruluğu, bacak uyuşması, göz kuruluğu, konsantrasyon güçlüğü ve yumuşak dokularda şişlik hissi varlığı yönünden değerlendirildiğinde hasta grubunda bu semptomların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla görüldüğü tespit edildi ($p=0,001$). Hasta ve kontrol grubu ailede FM öyküsü yönünden değerlendirildiğinde kontrol grubunda aile öyküsü hiç yoktu ve hasta grubunda ailede FM öyküsü pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$).

Ayrıca CatS ve CysC protein düzeyleri yönünden hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında CatS protein seviyeleri hasta grupta ortalama 844,01 ve kontrol grubunda ortalama 548,31 olarak hesaplanırken CysC protein seviyeleri hasta grupta ortalama 3,28 ve kontrol grubunda ortalama 2,26 olarak hesaplanmıştır ve bu sonuçlara göre FM hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında CatS ve CysC protein seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$). Tablo 4.3’de CatS ve CysC protein seviyelerinin ortalamaları, ortancaları, minimum ve maksimum değerleri ile p değerleri yer almaktadır.

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol bireylerinde CatS ve CysC protein seviyeleri karşılaştırılması

	n	Ortalama	Ortanca	Minimum-Maksimum	p değeri
CatS					
<i>Kontrol</i>	129	548,31	360,00	10,00-4054,30	0,001*
<i>Hasta</i>	145	844,04	538,60	2,90-4332,90	
CysC					
<i>Kontrol</i>	129	2,26	1,97	0,07-9,83	0,001*
<i>Hasta</i>	145	3,28	2,88	0,17-11,18	

* $p<0,05$ önemli

Kontrol grubunda CatS ve CysC arasında aynı yönlü $r = (0,035)$, hasta grubunda CatS ve CysC arasında aynı yönlü $r = (0,108)$ ilişki katsayıları bulunmuştur. Bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsiz ve çok küçüktür (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. CatS ve CysC aralarındaki ilişki

Grup	CysC
Kontrol	CatS
	<i>r</i> 0,035
	<i>p</i> 0,697
	<i>n</i> 129
Hasta	CatS
	<i>r</i> 0,108
	<i>p</i> 0,194
	<i>n</i> 145

Tüm değişkenler ele alınıp lojistik regresyon analizi yapıldığında Tablo 4.5'teki sonuçlar elde edilmiştir. Buna göre hasta grubundaki bireylerin kontrol grubundaki bireylere göre daha genç yaşta olma riskleri 0,939 kez daha fazladır. FM grubunda uyku bozukluğu; baş ağrısı; sabah yorgunluğu; konsantrasyon güçlüğü; yumuşak dokularda şişkinlik hissi görülme riskleri kontrollere göre sırasıyla 0,316; 0,332; 0,154; 0,237; 0,423 kez daha fazladır. CysC protein seviyesinin artmış olma riski, hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 1,248 kez daha fazladır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubu arasında yapılan lojistik regresyon analizi

	Regresyon katsayısı	Standart hata	<i>p</i>	OR	%95 CI
Yaş	-0,063	0,022	<i>0,004</i>	0,939	0,899-0,980
Uyku bozukluğu	-1,151	0,414	<i>0,005</i>	0,316	0,141-0,712
Baş ağrısı	-1,103	0,445	<i>0,013</i>	0,332	0,139-0,794
Sabah yorgunluğu	-1,872	0,569	<i>0,001</i>	0,154	0,050-0,469
Konsantrasyon güçlüğü	-1,438	0,480	<i>0,003</i>	0,237	0,093-0,608
Yumuşak dokularda şişkinlik hissi	-0,861	0,418	<i>0,039</i>	0,423	0,186-0,959
CysC	0,222	0,097	<i>0,022</i>	1,248	1,032-1,509

5. TARTIŞMA

FM, kas iskelet sisteminde kronik yaygın ağrı ve artmış ağrı duyarlılığı ile karakterize ve genellikle uyku bozuklukları, yorgunluk, hafıza sorunları ve psikolojik komorbiditelerin eşlik ettiği, ilk olarak 19.yüzyılda tanımlanmaya başlanmış etyopatogenezi tam olarak açıklanamamış bir sendromdur(1,3). Erişkin popülasyonda tanı kriterlerine göre prevalansı %2-8 arasında değişmektedir(2).

Fransa, Almanya, İtalya, Portekiz, İspanya'nın yer aldığı Branco ve arkadaşlarının yaptığı Avrupa çalışmasında prevalans %4,7 olarak hesaplanmış, kadınlarda %5,8 ve erkeklerde %3,5 olarak bulunmuştur(102). Başka bir çalışmada İspanya'da %2,4, Kuzey Amerika'da %2-3,3 olarak bulunmuştur(103,104). Ülkemizde de FM görülme sıklığı ile ilgili yapılmış bölgesel çalışmalar vardır. Trabzon bölgesinde sıklığının %3,6 olduğu gözlenmiştir(20). Diyarbakır'da yapılan çalışmada prevalansı %8,8, kadınlarda %12,5, erkeklerde %5,1 olarak bulunmuştur(105). İleri yaş, kadın cinsiyet, düşük gelir seviyesinin FM prevalansını etkilediği belirtilmiştir(106). 20-50 yaş arası kadınlarda sık görüle de, FM her yaş ve cinsiyette görülebilmektedir. Çocukluk çağında ve özellikle adölesan popülasyonda görüldüğüne dair çalışmalar vardır(107). Prevalansı 70 yaşına kadar artıp sonrasında hafifçe düşme gösterir(104).

Çalışmaya aldığımız hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamalarının benzer olması ve hasta grubundaki $43,75 \pm 10,47$ yıl olan yaş literatürle uyumludur. Ayrıca tüm veriler ele alınıp lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde hasta grubunun kontrol grubuna göre daha genç yaşta olma riski 0,939 kat daha fazla saptandı. Literatürde prevalansın ileri yaşla arttığını destekleyen çalışmaların yanısıra FM'nin her yaşta, adölesan ve çocukluk çağında görüldüğüne dair çalışmalar da mevcuttur.

İspanya'da yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, FM hastaları genelde 50-60 yaş arasında, eğitim düzeyi ilköğretim düzeyinde olan ve daha çok vasıfsız meslek sahibi olan kadınlardan oluşmaktadır(108). Bizim çalışmamızda hastalar ve kontrol grubu meslekleri yönünden incelendiğinde fark önemsizdi ($p > 0,05$). Hasta grubunda çoğunluğu ev hanımı oluşturmaktaydı. Bu sonuç literatürde yer alan FM hastalarında sıklıkla gözlenen düşük sosyoekonomik düzey ve hastaların vasıfsız meslek sahibi olması ile uyumluydu.

Uyku bozukluğu ve FM arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma mevcuttur. FM’de gün içerisindeki yoğun ağrı gece huzursuz uyumaya, kötü uyku ise gün içinde ağrı eşiğinin düşmesine neden olur. Hastaların uyku derinliği azalmıştır. Hastalar gece boyu sık sık uyanır. Bunun sonucunda hastalar sabah uykuya doymadan kalkarlar(3,109). Ayrıca kronik ağrı ile uyku kalitesi arasında anlamlı ilişkiler olduğunu gösteren ve ağrı tedavisi için uyku problemlerinin de göz önünde bulundurulmasını öneren çalışmalar mevcuttur(38). Yapılan çalışmalarda FM hastalarında uyku problemi görülme oranı yaklaşık %75 civarında saptanmıştır(110). Türkiye’de yapılan, FM hastalarında sosyodemografik özellikleri inceleyen bir çalışmada hasta grubunda uyku bozukluğu %86,5 olarak bulunmuştur(111). Bizim çalışmamızda uyku bozukluğu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda daha fazla saptandı ($p<0,05$). Ayrıca tüm veriler ele alınıp lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde uyku bozukluğu görülme riski, hasta grubunda kontrol grubuna göre 0,316 kez daha fazla saptandı. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatürle uyumlu izlendi.

FM hastalarında sık rastlanan ve yaşam kalitesini ciddi etkileyen semptomlardan biri de yorgunluktur. Yorgunluk sabahın erken saatlerinde ve gün sonunda daha belirgin olup genellikle tüm gün devam eder. Hastaların fiziksel aktivitesini, günlük işlerini yapmasını engelleyebilir. Türkiye’de yapılan bir çalışmada, FM hastalarında yorgunluk oranı %94,6 olarak bulunmuştur(111). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hasta grubunda yorgunluk oranı %96,6 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$).

Gerilim tipi baş ağrısı ve migren, FM gibi santral sensitivite sendromları içerisinde yer almaktadır(2). FM hastalarında migren ve migren dışı baş ağrıları %28-58 arasında değişen oranlarda bildirilse de son yıllarda yapılan çalışmalarda aslında bu oranın daha fazla olduğu yönündedir(112). Başka bir çalışmada bu oran %76 olarak bulunmuştur(113). Türkiye’de yapılan bir çalışmada gerilim tipi baş ağrısı ve migren hastaların %70’inde saptanmıştır(114). Bizim çalışmamızın sonuçları da literatürle uyumlu olup hasta grubunda baş ağrısı oranı %82,8 olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). Ayrıca tüm veriler ele alınıp lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde baş ağrısı görülme riski, hasta grubunda kontrol grubuna göre 0,332 kez daha fazla saptandı.

Sabah yorgunluğu FM’de sık görülen semptomlardan olup uyku kalitesini gösteren en önemli göstergelerden biridir. FM hastaları sabah yataktan dinlenmemiş olarak uyandıklarını ifade ederler(38,109). Türkiye’ de yapılan çalışmalarda FM hastalarında sabah yorgunluğu oranını, Hayta ve arkadaşları %69, Türkyılmaz ve arkadaşları %81.1 oranında saptamıştır(111,114). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hasta grubunda anlamlı ölçüde yüksek saptandı ($p<0,05$). Ayrıca tüm veriler ele alınıp lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde sabah yorgunluğu görülme riski, hasta grubunda kontrol grubuna göre 0,154 kez daha fazla saptandı.

FM’de görülen bir diğer semptom olan ağız kuruluğunun sebebi bilinmemektedir ve ilaçlardan bağımsız gelişmektedir. Anormal duyu algısı ile alakalı olduğu varsayılmaktadır. Yunus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna göre ağız kuruluğu oranının yüksek olduğu bulunmuştur(115). Bizim çalışmamıza aldığımız kontrol grubunda ağız kuruluğu görülme oranı %51,2 iken hasta grubunda %75,2 olup, hasta grubunda ağız kuruluğu görülme oranı literatürle uyumlu olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).

FM hastalarında görülen bir diğer semptom ise göz kuruluğudur. Gallar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FM hastalarında azalmış kornea duyarlılığı saptanmış olup, bu durumun korneal polimodal ve soğuk nosiseptör duyarlılığındaki ılımlı bir azalma nedeniyle olduğu düşünülmüş ve hastalarda gözlenen kronik göz yaşı üretiminin azalmasına neden olabileceği veya azalmış göz yaşı üretiminin bu duruma neden olabileceği bildirilmiştir(116). Literatürde FM hasta grubunda sicca semptomlarının %62,2 saptandığı bir çalışma mevcuttur(111). FM klinik özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada hastalarda göz kuruluğu görülme oranı %36,5 olarak saptanmıştır(117). Bizim çalışmamızda göz kuruluğu, hasta grubunda %47,6 oranında bulundu ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$).

FM hastalarında sık görülen semptomlardan biri de parestezik yakınmalardır. Uyuşma, karıncalanma, iğne batması olarak tarif edilip, non-dermatomal olarak izlenmektedir(46). FM’de nöropatik ağrıya benzer karakterde semptomların bulunması ve bu semptomların pregabalin ve gabapentin gibi ilaçlar ile rahatlaması FM’nin aslında nöropatik ağrı grubu hastalıkların içinde değerlendirilmesinin uygun olabileceği fikrini gündeme getirmiştir(52). Ayrıca FM hastalarında EMG ile yapılan çalışmalarda nöropati lehine yeterli bulgu saptanamazken küçük sinir lifi nöropatisi ile

karşılaştırılan çalışmalarda cilt biyopsisinde FM hastalarında nöropati lehine bulgular saptanmıştır(48). Literatürde yer alan çalışmalarda FM hastalarında parestezik şikayetleri Türkyılmaz ve arkadaşları %78,4 ve Hayta ve arkadaşları %71 olarak saptamıştır(111,114). Bizim çalışmamızda FM hasta grubunda bacak uyuşması oranı %73,8 olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$).

FM hastalarında yaygın vücut ağrısı ve yorgunluk konsantrasyon güçlüğüne neden olabilir ve hastaların sosyal çevrelerinden uzaklaşmasına sebebiyet verebilir(118). Yapılan bir çalışmada FM'li hastaların, yakın ve uzak geçmiş hatırlama testlerinde kötü performans sergilediği ve hafıza yeteneklerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu gösterilmiştir. Bellek ve konsantrasyon ölçümleri ile ağrı şiddeti ve sürekli endişe anketleri üzerine yapılan puanlar arasında anlamlı korelasyonlar olduğu ortaya çıkmıştır(119). Bizim çalışmamızda FM ve kontrol grubu konsantrasyon güçlüğü varlığı yönünden karşılaştırıldığında hasta grubunda daha sık olarak saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). Ayrıca tüm veriler ele alınıp lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde konsantrasyon güçlüğü görülme riski, hasta grubunda kontrol grubuna göre 0,237 kez daha fazla saptandı.

FM olan hastaların yaklaşık yarısında subjektif olarak yumuşak doku şişliği şikayeti olup genellikle ekstremitelerde dir. Eklem ya da periartiküler yerleşimli olabilirler fakat fizik muayenede objektif bir şişlik saptanamaz(37). FM hastalarında yumuşak doku şişliği sıklığını inceleyen çalışmalarda Hayta ve arkadaşları %54, Türkyılmaz ve arkadaşları %51,4 olarak bulmuştur(111,114). Bizim çalışmamızda hasta grubunda yumuşak dokularda şişlik hissi oranı %68,3 olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). Ayrıca tüm veriler ele alınıp lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde yumuşak dokularda şişlik hissi görülme riski, hasta grubunda kontrol grubuna göre 0,423 kez daha fazla saptandı.

Genetik özelliklerin FM'de etkili olabileceğine dair görüşler vardır. FM olanların birinci derece yakınlarında hastalık 8 kat daha fazla görülmektedir. Çeşitli genler sorumlu tutulsa da FM ile ilgili bir gen bulunamamıştır(3). Ayrıca gen polimorfizm ve HLA gen çalışmaları FM'de genetik özelliklerin bulunacağını desteklemektedir(21,22). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda aile öyküsü hiçbir bireyde bulunmazken hasta grubunda aile öyküsü bulunma oranı %42,8 bulundu. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$).

FM yaygın ağrı ve yaygın hassas noktalarla karakterize kronik multifaktöriyel bir sendrom olarak kabul edilir(120). Günümüze kadar yapılan araştırmalarda etyolojisi ve patofizyolojisi net olarak açıklanamamıştır(3). Patogeneizde çeşitli teoriler bulunmakla birlikte bunların arasında çevresel faktörler, genetik faktörler, santral ve periferik teoriler daha ön plana çıkmaktadır(2,3). Patofizyolojide en çok santral sensitizasyon ile oluşan ağrı düzenlenmesinde bozukluk sorumlu tutulmaktadır(4). Santral sensitizasyon uzun süreli veya kalıcı ağrı ile karakterize nöronal hipereksitabilite ve aşırı duyarlılıktan dolayı merkezi sinir sisteminin periferik bir uyarıya yanlış ve anormal bir yanıtı olarak tanımlanabilir(5). Bütün bunlarla birlikte plastisite gelişimi için MSS'de nöral immun etkileşim gereklidir(9,41). Nöral immunité için MSS'de en önemli görev mikroglial hücelere düşmektedir. Öyle ki ağrının kronikleşmesine katkıda bulunan nörotransmitter salınımında mikroglial hücelerden salınan kemokinler esas rol oynamaktadır. Duyusal nörondan serbestlenen ATP ile mikroglial hüceler aktifleşir, mikroglial hücelerden CatS salgınır, CatS salgınımı ile dorsal boynuzda inaktif olarak bulunan FKN serbestleşir ve serbest FKN mikroglial hücre üzerindeki CX3CR1 reseptörüne bağlanarak p38 MAPK yoluyla mikroglial hücelerden inflamatuvar mediatörler salgılatır(9). Daha sonrasında Glutamat ve Substans P reseptör etkileşimleriyle ilerleyen yolaklarla santral sensitizasyon gelişir(6-8).

Altta yatan bir küçük sinir lifi nöropatisi olabileceği hipotezi üzerine yapılan çalışmalarla ve FM olan hastalarda C nöroreseptörlerinde anormal bir durumun varlığını inceleyen araştırmalarda periferik sinir demiyelinizasyonu, epidermal sinir lif yoğunluğunun azalması gibi bulgulara ulaşılmıştır. Bu bulguların immun sistem kaynaklı oluşabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak FM etyopatogenezinde nöropatik mekanizmaların önemli bir yer tuttuğu bunu destekleyen çalışmalarla gösterilmiştir. Beyinde ağrının işlenmesinden başlayan sürecin birçok basamağının bu disfonksiyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Son yıllardaki çalışmalar santral mekanizmaların yanında periferik nöropatik mekanizmaların da gittikçe artan öneme sahip olduğunu göstermektedir(8,46).

Lizozomal sistein proteaz ailesinin bir üyesi olan CatS diğer proteazlar gibi yalnızca protein yıkımından sorumlu değildir. Hücre sinyal iletimi, reseptör aktivasyonu, kemokin/sitokin işleme, antijen sunumu gibi fonksiyonlara sahiptir.

Özellikle medulla spinalis dorsal hornunda pronosiseptif olduğu bilinen FKN'yi serbestleştirmesi kronik ağrıda ve santral sensitizasyonda önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir(9,10). CatS ile otoimmün hastalıklar, kanser, astım, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kistik fibrozis ve kronik nöropatik ağrı ile yapılan çalışmalar mevcuttur(10). RA hastalarında yapılan bir çalışma sonucunda CatS ve CatL'nin serum seviyelerinin otoimmün aktiviteyi yansıtabileceği, sinoviyal sıvıdaki seviyelerinin ise lokal inflamasyonu ve matrikstekki parçalanma sürecini yansıtabileceğini vurgulanmaktadır(121). SLE hastalarında yapılan bir çalışmada antijen sunumunda major rol oynayan CatS geninin serumda konsantrasyonunun arttığı ve tedavide bu yolun inhibisyonunun hedef olabileceği vurgulanmıştır(122). Literatürde FM ile CatS arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak CatS'nin serbestleştirdiği FKN'nin reseptörü CXCL3 ile FM arasında yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Bu reseptörün prelinik nöropatik ağrıda en belirgin sinyal yollarından biri olduğu belirtilmektedir ve BOS incelemesinde FM hasta grubunda kontrol grubuna göre reseptör ekspresyonunun yüksek olduğu saptanmıştır(1). Ayrıca prelinik nöropatik ağrı modellerinde mekanik allodini oluşturularak yapılan bir çalışmada tedavi edici olarak selektif CatS inhibitörü, gabapentin ve pregabalinin karşılaştırıldığı bir çalışmada selektif CatS inhibitörünün antiallodinik özelliğinin önemli olduğu sonucuna ulaşılmıştır(12). Biz de çalışmamızda literatürde ilk defa yer alacak olan FM ve CatS protein seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Serum CatS protein düzeyi FM hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek bulundu. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). CatS protein düzeyinin FM hastalarında yüksek saptanması, daha önce yapılan ve FM'de FKN reseptörü CXCL3 ekspresyonunun artışının, CatS'nin anormal sekresyonu ile oluşabileceğini düşündürülebilir. CatS sekresyonunun artışı; FM'de duyusal nöron ile mikroglyal hücrenin etkileşimini artıran bir durumdan veya CatS sekresyonunu düzenleyen diğer mekanizmalarda oluşan patolojilerden kaynaklanabileceğini düşündürülebilir. Ayrıca FM'de CatS seviyesinde yükseklik saptanması nöropatik ağrı modelleriyle FM patofizyolojisi arasındaki benzerlikleri gösterebilir.

Lizozomal sistein proteazların hücre içi sitozolik veya hücre dışı ortama yanlışlıkla salınmasına karşı en önemli görev katepsinlerin endojen bir inhibitörü olan CysC'ye düşmektedir(98). CysC özellikle normal veya hafif-orta şiddette

böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda glomerüler filtrasyon hızının alternatif veya daha iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, CysC'nin yaşlılarda ölüm riskinin ve kardiyovasküler olayların daha güçlü bir göstergesi olduğunu bulmuştur(13). Bazı çalışmalar ayrıca, merkezi ve periferik sinir sistemi hastalıklarında CysC'nin önemli bir rol oynadığını kanıtlamıştır. MSS'de CysC'nin, temel olarak nöronlarda ve mikroglial hücrelerde, bir sistein proteaz inhibitörü olarak işlev görerek yaralanma olan bölgenin hücre dışı alanına salınabildiği bildirilmiştir(13). CysC ayrıca çeşitli dokularda yaygın veya lokal inflamasyonun, tümör invazyonu ve metastazının düzenlenmesinde rol oynamaktadır(101). Literatürde FM ile CysC arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. CysC'nin Alzheimer Hastalığı üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada nöroprotektif etkisinin olduğu, Alzheimer Hastalığında seviyesinin azaldığı bulunmuş ve CysC'nin terapötik bir ajan olarak önemli olabileceği vurgulanmıştır(123). Diyabetik periferik polinöropati ile CysC arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmada ise yüksek serum CysC seviyelerinin diyabetik periferik polinöropati ile ilişkili olduğu saptanmıştır(13). Kardiyovasküler otonomik nöropati ile CysC arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna göre CysC seviyesi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(124). Biz de çalışmamızda literatürde ilk defa yer alacak olan FM ve CysC protein seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Serum CysC protein düzeyi FM hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek bulundu. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). Ayrıca tüm veriler ele alınıp lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde hasta grubunda kontrol grubuna göre serum CysC protein seviyesinin artmış olma riski 1,248 kez daha fazla bulundu. Bu sonuçlara göre CysC'nin nöroprotektif etkili bir endojen inhibitör olduğu düşünülebilir, herhangi bir nedenle artan CatS seviyesine ikincil olarak CysC seviyesinde artış olabileceği düşünülebilir.

CatS'nin endojen bir inhibitörü olan CysC ile karşılıklı ilişkilerinin incelendiği çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Ancak FM hastalarında iki proteinin ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. CatS ve CatB'nin CysC ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada 118 hastadan BOS örnekleri alınmış ve CatS ve CatB'nin CysC ile aralarında önemli ölçüde pozitif ilişki

saptanmıştır. Bu durum BOS'ta artan enzim aktivitesinin, enzimlerin endojen inhibitörlerinin de artması ile dengelenebileceğini düşündürmüştür(125). Koroner arter hastalığında kullanılan 3 önemli biyobelirteç olarak CatS, CysC ve IL-1 seviyeleri ve aralarındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada akut myokard enfarktüsülü hastalarda tümünün artış gösterdiği ve birbirleri arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu bulunmuştur(126). Biz de çalışmamızda literatürde ilk defa yer alacak olan FM hastalarında CatS ve CysC serum protein seviyelerinin aralarındaki ilişkiyi inceledik. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında CatS ve CysC protein seviyeleri arasında pozitif yönlü ilişki bulundu ancak bulunan ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsiz ve çok küçük saptandı ($r=0,108$). CatS ve CysC protein seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları, bizim çalışmamıza alınan hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamalarından büyüktür ve CysC seviyesinin yaşla değişmediği, katepsin seviyelerinin yaşla artış gösterdiği bilinmektedir(13,125). Bu nedenle alınacak örneklerin yaş ortalamalarının CatS ve CysC arasındaki korelasyonun şiddetini ve önemini değiştireceği düşünülebilir.

Sonuç olarak literatürde FM hastalarında CatS ve CysC protein seviyelerini ve aralarındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışma yoktur. CatS ve CysC ile nöropatik ağrı, nöropati arasında ayrı ayrı çalışmalar mevcuttur. Kronik ağrı üç başlık altında incelenmektedir ve FM de kronik ağrı içerisinde santral sensitizasyon veya santralize ağrı başlığı altında yer almaktadır(2). FM ile santral sensitizasyonun oluşumunda rol alan (antijen sunumu, mikroglial hücre aktivasyonu, sitokin ekspresyonu, pronosiseptif FKN'nin serbestleştirilmesi) CatS ve onunla pozitif ilişkisinin olduğu düşünülen, katepsinlerin endojen inhibitörü olan CysC protein seviyelerini incelemek FM hastalarında nöronal inflamasyonun rolüne, santral sensitizasyon gelişiminin basamaklarına, FM tanısında ve takibinde yeni bir biyobelirteç gelişimine ve CatS inhibisyonu yoluyla yeni bir tedavi yaklaşımına ışık tutabilir. Bu konuda daha kapsamlı ve ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre;

1. Uyku bozukluğu, yorgunluk, baş ağrısı, sabah yorgunluğu, ağız kuruluğu, parestezi, göz kuruluğu, konsantrasyon güçlüğü ve yumuşak dokularda şişlik hissi görülme oranları FM'li hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek bulundu($p<0,05$).
2. CatS ve CysC protein düzeyleri FM'li hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek bulundu($p<0,05$).
3. Tüm değişkenler ele alınıp lojistik regresyon analizi yapıldığında FM'li hastalarda kontrol grubuna göre uyku bozukluğu; baş ağrısı; sabah yorgunluğu; konsantrasyon güçlüğü; yumuşak dokularda şişlik hissi görülme riski sırasıyla 0,316; 0,332; 0,154; 0,237; 0,423 ve CysC protein seviyesinin yüksek olma riski 1,248 kez daha fazla bulundu.
4. CatS ve CysC protein seviyeleri arasında pozitif yönlü ilişki bulundu ancak bulunan ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsiz ve çok küçük saptandı($r=0,108$).

KAYNAKLAR

1. Bäckryd E, Tanum L, Lind AL, Larsson A, Gordh T. Evidence of both systemic inflammation and neuroinflammation in fibromyalgia patients, as assessed by a multiplex protein panel applied to the cerebrospinal fluid and to plasma. *J Pain Res.* 2017;10:515–25.
2. Hochberg Marc C. CDJ. *Rheumatology.* In: *Rheumatology.* 2019. p. 736–43.
3. Ata AM. Fibromiyalji Tanımı , *Epidemiyolojisi.* 2015;8(3):1–4.
4. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgia: From pathophysiology to therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(9):518–27.
5. Clauw DJ. Fibromyalgia and related conditions. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(5):680–92.
6. Baron R. Mechanisms of disease: Neuropathic pain - A clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2(2):95–106.
7. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of Neuropathic Pain James. 2007;52(1):77–92.
8. Evc D. Fibromiyalji Sendromu Nöropatik Ağrı mıdır ? 2015;8(3):10–4.
9. Clark AK, Malcangio M. Microglial signalling mechanisms: Cathepsin S and Fractalkine. *Exp Neurol.* 2012;234(2):283–92.
10. Wilkinson RDA, Williams R, Scott CJ, Burden RE. Cathepsin S: Therapeutic, diagnostic, and prognostic potential. *Biol Chem.* 2015;396(8):867–82.
11. Turk B, Turk D, Turk V. Lysosomal cysteine proteases: More than scavengers. *Biochim Biophys Acta - Protein Struct Mol Enzymol.* 2000;1477(1–2):98–111.
12. Hewitt E, Pitcher T, Rizoska B, Tunblad K. Selective cathepsin s inhibition with MIV-247 attenuates mechanical allodynia and enhances the antiallodynic effects of gabapentin and pregabalin in a mouse model of neuropathic pain. *J*

Pharmacol Exp Ther. 2016;358(3):387–96.

13. Hu Y, Liu F, Shen J, Zeng H, Li L, Zhao J, et al. Association between serum cystatin C and diabetic peripheral neuropathy: A cross-sectional study of a Chinese type 2 diabetic population. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(5):641–8.
14. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160–72.
15. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, 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.
16. Hegazi MO, Micu MC. Fibromyalgia. *Comorbidity Rheum Dis.* 2017;(August):225–44.
17. Walitt B, Nahin RL, Katz RS, Bergman MJ, Wolfe F. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the 2012 national health interview survey. *PLoS One.* 2015;10(9):1–16.
18. Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, Clauw DJ, Whipple MO, Oh TH, et al. Prevalence of fibromyalgia: A population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester epidemiology project. *Arthritis Care Res.* 2013;65(5):786–92.
19. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(3):403–25.
20. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(2):140–4.
21. Ablin JN, Cohen H, Buskila D. Mechanisms of Disease: Genetics of fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(12):671–8.

22. Ay S. Fibromiyalji Sendromunun Patogenezi. *Turkiye Klin.* 2015;8(3):5–9.
23. Xu J, Agyemang S, Qin Y, Aysola K, Giles M, Oprea G, et al. Incidence and predictors of neck and widespread pain after motor vehicle collision among US litigants and nonlitigants. *Pain.* 2014;2(1):309–21.
24. Jones GT, Power C, Macfarlane GJ. Adverse events in childhood and chronic widespread pain in adult life: Results from the 1958 British Birth Cohort Study. *Pain.* 2009;143(1–2):92–6.
25. Vaerøy H, Helle R, Førre Ø, Kåss 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(1):21–6.
26. Foerster BR, Petrou M, Edden RAE, Sundgren PC, Schmidt-Wilcke T, Lowe SE, et al. Reduced insular γ -aminobutyric acid in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):579–83.
27. Valdés M, Collado A, Bargalló N, Vázquez M, Rami L, Gómez E, et al. Increased glutamate/glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: A magnetic resonance spectroscopy study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1829–36.
28. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(5):550–6.
29. Rodriguez-Pintó I, Agmon-Levin N, Howard A, Shoenfeld Y. Fibromyalgia and cytokines. *Immunol Lett.* 2014;161(2):200–3.
30. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia Syndrome: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Pain Res Treat.* 2012;2012(June):1–17.
31. Jones KD, Deodhar P, Lorentzen A, Bennett RM, Deodhar AA. Growth Hormone Perturbations in Fibromyalgia: A Review. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(6):357–79.

32. Garrison RL, Breeding PC. A metabolic basis for fibromyalgia and its related disorders: The possible role of resistance to thyroid hormone. *Med Hypotheses*. 2003;61(2):182–9.
33. Korszun A YE. Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol*. 6(1526):30.
34. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: The potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(11):1504–6.
35. Okifuji A, Turk DC. Sex Hormones and Pain in Regularly Menstruating Women With Fibromyalgia Syndrome. *J Pain*. 2006;7(11):851–9.
36. Buskila D FP. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *J Rheumatol*. 12(2112):5.
37. İnanıcı F. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 2.baskı. Beyazova M KY, editor. 2011. 77 p.
38. Tang NKY, Afolalu EF, Ramlee F. Sleep and pain. *Sleep, Heal Soc From Aetiol to Public Heal*. 2018;5(5):151–9.
39. Moldofsky H, Scarisbrick P. Musculoskeletal Symptoms and Non-REM Sleep Disturbance in Patients with " Fibrositis Syndrome " and Healthy Subjects nosis of " fibrositis ' ' (1) has been applied to of the locomotor system . It is responsible to rheumatic disease (2), and forms the m. *Psychosom Med*. 1975;37(4).
40. Drewes AM. Sleep intensity in fibromyalgia: focus on the microstructure of the sleep process. *Br J Rheumatol*. 1995;7(629):35.
41. Nicotra L, Loram LC, Watkins LR, Hutchinson MR. Toll-like receptors in chronic pain. *Exp Neurol*. 2012;234(2):316–29.
42. Giacomelli C, Sernissi F, Franco M Di, Atzeni F, Bazzichi L, Franco M Di.

- Giacomelli et al 2013. Fibromyalgia - a critical digest of the recent literature. (8).
43. Kasikcioglu E, Dinler M, Berker E. Reduced tolerance of exercise in fibromyalgia may be a consequence of impaired microcirculation initiated by deficient action of nitric oxide. *Med Hypotheses*. 2006;66(5):950–2.
 44. Ruggiero L, Manganelli F, Santoro L. Muscle pain syndromes and fibromyalgia: The role of muscle biopsy. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2018;12(3):382–7.
 45. Gerdle B, Larsson B, Forsberg F, Ghafouri N, Karlsson L, Stensson N, et al. Chronic widespread pain: Increased glutamate and lactate concentrations in the trapezius muscle and plasma. *Clin J Pain*. 2014;30(5):409–20.
 46. RW S. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1988;8(1271):3.
 47. Koroschetz J, Rehm SE, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R, Tölle TR, et al. Fibromyalgia and neuropathic pain - differences and similarities. A comparison of 3057 patients with diabetic painful neuropathy and fibromyalgia. *BMC Neurol*. 2011;11(1):55.
 48. Anne Louise Oaklander. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Bone*. 2008;23(1):1–7.
 49. Üçeyler N, Zeller D, Kahn AK, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*. 2013;136(6):1857–67.
 50. Serra J, Collado A, Solà R, Antonelli F, Torres X, Salgueiro M, et al. Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Ann Neurol*. 2014;75(2):196–208.
 51. Caro XJ, Winter EF. Evidence of abnormal epidermal nerve fiber density in fibromyalgia: Clinical and immunologic implications. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(7):1945–54.

52. Cüzdan Coşkun N. Fibromiyalji Sendromunda Klinik, Tanı, Ayırıcı tanı. *Turkiye Klin J PM&R-Special Top.* 2015;8(3):15–21.
53. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:1–11.
54. Bennett RM, Friend R, Jones KD, Ward R, Han BK, Ross RL. The revised fibromyalgia impact questionnaire (FIQR): Validation and psychometric properties. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):1–14.
55. Martinez-Lavin M. Fibromyalgia as a neuropathic pain syndrome TT - Fibromilgia como síndrome de dor neuropática. *Rev Bras Reumatol.* 2003;43(3):167–70.
56. Hudson I, Goldenberg DL, Hudson S, Pope G, Pliner E. and Family History. 1985;(April):441–6.
57. Tesio V, Torta DME, Colonna F, Leombruni P, Ghiggia A, Fusaro E, et al. Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care Res.* 2015;67(1):143–50.
58. Glass JM. Fibromyalgia and cognition. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(20):4.
59. Yunus MB. Central Sensitivity Syndromes: A New Paradigm and Group Nosology for Fibromyalgia and Overlapping Conditions, and the Related Issue of Disease versus Illness. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(6):339–52.
60. Brady DM, Schneider MJ. Fibromyalgia syndrome: A new paradigm for differential diagnosis and treatment. *J Manipulative Physiol Ther.* 2001;24(8):529–41.
61. Jorge LL, Amaro E. Brain imaging in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16(5):388–98.
62. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, 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.

63. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: Validation of the modified 2010 preliminary American college of rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res.* 2014;66(9):1364–73.
64. J. Ledingham. Primary fibromyalgia syndrome-an outcome study. *Rheumatology.* 1993;32(2):139–42.
65. Schaefer CP, Adams EH, Udall M, Masters ET, Mann RM, Daniel SR, et al. Fibromyalgia Outcomes Over Time: Results from a Prospective Observational Study in the United States. *Open Rheumatol J.* 2016;10(1):109–21.
66. Şendur, Ömer Faruk FK. Ağrılı Kas Sendromuları, Fibromyalji. In: Hasan Oğuz, editor. *Tıbbi Rehabilitasyon.* 3rd ed. 2015. p. 1011–8.
67. Öncü J. Fibromiyalji Sendromunda Farmakolojik Tedavi. *Turkiye Klin J PM&R-Special Top.* 2015;8(3):28–35.
68. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(3):499–511.
69. Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, Hewitt DJ, Jordan DM, Rosenthal NR. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Care Res.* 2005;53(4):519–27.
70. W., Hauser, F., Wolfe, T., Tolle, N., Uceyler, C. S. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs.* 2012;26(4):297–307.
71. Chan HN, Fam J, Ng B-Y. *Annals Academy of Medicine Risk Adjustment for Comparing Health Outcomes—Yew Yoong Ding Antidepressants in the Treatment of Chronic Pain—Herng Nieng Chan et al. Ann Acad Med Singapore.* 2009;38:974–9.
72. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month,

- randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain*. 2008;136(3):432–44.
73. 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(SUPPL. 1).
 74. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;312(2):182–3.
 75. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, 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.
 76. Younger J, Noor N, McCue R, MacKey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: Findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis Rheum*. 2013;65(2):529–38.
 77. Cuatrecasas G, Gonzalez MJ, Alegre C, Sesmilo G, Fernandez-Solà J, Casanueva FF, et al. High prevalence of growth hormone deficiency in severe fibromyalgia syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4331–7.
 78. Randomized A, Trial MC, Russell IJ, Perkins AT, Michalek JE, Fibromyalgia OS-. Sodium Oxybate Relieves Pain and Improves Function in Fibromyalgia Syndrome. 2009;60(1):299–309.
 79. Finckh A. A randomized controlled trial of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2005;7(1336):40.
 80. Recla JM, Sarantopoulos CD. Combined use of pregabalin and memantine in fibromyalgia syndrome treatment: A novel analgesic and neuroprotective strategy? *Med Hypotheses*. 2009;73(2):177–83.
 81. Genç A. Fibromiyalji Sendromunda Nonfarmakolojik Tedavi Yöntemleri. 2015;8(3):36–44.

82. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic Treatment for Fibromyalgia: Patient Education, Cognitive-Behavioral Therapy, Relaxation Techniques, and Complementary and Alternative Medicine. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(2):393–407.
83. Meiworm L. Patients with fibromyalgia benefit from aerobic endurance exercise. *Clin Rheumatol*. 2000;4(253):7.
84. Da Costa D, Abrahamowicz M, Lowensteyn I, Bernatsky S, Dritsa M, Fitzcharles MA, et al. A randomized clinical trial of an individualized home-based exercise programme for women with fibromyalgia. *Rheumatology*. 2005;44(11):1422–7.
85. Ramsay C. An observer-blinded comparison of supervised and unsupervised aerobic exercise regimens in fibromyalgia. *Rheumatology*. 2000;39(5):501–5.
86. K M. Pool exercise combined with an education program for patients with fibromyalgia syndrome. A prospective, randomized study. *J Rheumatol*. 2000;10(2473):81.
87. Häkkinen A, Häkkinen K, Hannonen P, Alen M. Strength training induced adaptations in neuromuscular function of premenopausal women with fibromyalgia: Comparison with healthy women. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(1):21–6.
88. Schneider M, Vernon H, Ko G, Lawson G, Perera J. Chiropractic Management of Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *J Manipulative Physiol Ther*. 2009;32(1):25–40.
89. Evcik D, Kizilay B, Gökçen E. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol Int*. 2002;22(2):56–9.
90. Dönmez A, Zeki Karagülle M, Tercan N, Dinler M, İşsever H, Karagülle M, et al. SPA therapy in fibromyalgia: A randomised controlled clinic study. *Rheumatol Int*. 2005;26(2):168–72.
91. Kayıran S, Dursun E, Dursun N, Ermutlu N, Karamürsel S. Neurofeedback intervention in fibromyalgia syndrome; A randomized, controlled, rater blind

- clinical trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2010;35(4):293–302.
92. Deare J, Xue C, Liu J, Shang J, Scott S, Littlejohn G. Acupuncture for treating fibromyalgia (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5).
 93. Donaldson MS, Speight N, Loomis S. Fibromyalgia syndrome improved using a mostly raw vegetarian diet: An observational study. *BMC Complement Altern Med*. 2001;1.
 94. RE M. A review of recent clinical trials of the nutritional supplement *Chlorella pyrenoidosa* in the treatment of fibromyalgia, hypertension, and ulcerative colitis. *Altern Ther Health Med*. 2011;3:79–91.
 95. Kibar S. Fibromiyalji Sendromu Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Yöntemleri. 2015;8(3):50–6.
 96. Casanueva B, Rodero B, Quintial C, Llorca J, González-Gay MA. Short-term efficacy of topical capsaicin therapy in severely affected fibromyalgia patients. *Rheumatol Int*. 2013;33(10):2665–70.
 97. Turk V, Stoka V, Vasiljeva O, Renko M, Sun T, Turk B, et al. Cysteine cathepsins: From structure, function and regulation to new frontiers. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics*. 2012;1824(1):68–88.
 98. Alexander CM, Werb Z. Extracellular Matrix Degradation. *Cell Biol Extracell Matrix*. 2011;255–302.
 99. Vallianou NG, Evangelopoulos AA, Bonou MS, Vogiatzakis ED, Avgerinos PC, Barbetseas J, et al. Inverse relationship between adherence to the mediterranean diet and serum cystatin c levels. *Cent Eur J Public Health*. 2017;25(3):240–4.
 100. Leto G, Crescimanno M, Flandina C. On the role of cystatin C in cancer progression. *Life Sci*. 2018;202:152–60.
 101. Nagai A, Ryu JK, Terashima M, Tanigawa Y, Wakabayashi K, McLarnon JG, et al. Neuronal cell death induced by cystatin C in vivo and in cultured human CNS neurons is inhibited with cathepsin B. *Brain Res*. 2005;1066(1–2):120–8.

102. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, Spaeth M, et al. Prevalence of fibromyalgia: A survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(6):448–53.
103. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: Results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(11):1040–5.
104. Hebert L, Russell IJ, Wolfe F, Anderson J, Ross K. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 2007;38(1):19–28.
105. Turhanolu AD, Yilmaz S, Kaya S, Dursun M, Kararmaz A, Saka G. The epidemiological aspects of fibromyalgia syndrome in adults living in Turkey: A population based study. *J Musculoskelet Pain.* 2008;16(3):141–7.
106. Unal UO, Kaya A, Cobankara V, Ozturk MA, Bozkurt AI. The prevalence of fibromyalgia among textile workers in the city of Denizli in Turkey. *Int J Rheum Dis.* 2011;14(4):390–4.
107. De Sanctis V, Abbasciano V, Soliman AT, Soliman N, Di Maio S, Fiscina B, et al. The juvenile fibromyalgia syndrome (JFMS): a poorly defined disorder. *Acta Biomed.* 2019;90(1):134–48.
108. Regal Ramos RJ. Epidemiological characteristics of patients evaluated with fibromyalgia in the Assessment of Disability Unit of Madrid. *Semergen.* 2017;1(43):28–33.
109. Diaz-Piedra C, Di Stasi LL, Baldwin CM, Buela-Casal G, Catena A. Sleep disturbances of adult women suffering from fibromyalgia: A systematic review of observational studies. *Sleep Med Rev.* 2015;21:86–99.
110. Buskila D. Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5).
111. Kucukali Turkyilmaz A, Kurt EE, Karkucak M, Capkin E. Sociodemographic Characteristics, Clinical Signs and Quality of Life in Patients with Fibromyalgia. *Eurasian J Med.* 2012;44(2):88–93.

112. Medical I, Boissevain MD, Mccain GA. Clinical Section Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome . 1991;45:227–38.
113. Marcus DA, Bernstein C, Rudy TE. Fibromyalgia and headache: An epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol.* 2005;24(6):595–601.
114. Hayta E, Doğan ÖT, Doğan SC, Akdeniz T, Sema K, Hizmetli S, et al. Fibromiyalji tanısı konan 100 kadın olgunun klinik özellikleri. *Cumhur Med J.* 2010;32(1):74-79–79.
115. Yunus MB, Hussey FX AJ. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *J Rheumatol.* 1993;9(1557):60.
116. Gallar J, Morales C, Freire V, Carmen Acosta M, Belmonte C, Duran JA. Decreased corneal sensitivity and tear production in fibromyalgia. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(9):4129–34.
117. Yanık B. Ten Year Results of a Fibromyalgia Out-Patient Clinic: Is There a Happy Ending? *Turkish J Rheumatol.* 2011;26(1):19–28.
118. Friedberg F, Sohl S, Schmeizer B. Publication trends in chronic fatigue syndrome: Comparisons with fibromyalgia and fatigue: 1995-2004. *J Psychosom Res.* 2007;63(2):143–6.
119. Grace GM, Nielson WR, Hopkins M, Berg MA. Concentration and memory deficits in patients with Fibromyalgia Syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1999;21(4):477–87.
120. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia - A review. *Jt Bone Spine.* 2008;75(3):273–9.
121. Weitoft T, Larsson A, Manivel VA, Lysholm J, Knight A, Rönnelid J. Cathepsin S and cathepsin L in serum and synovial fluid in rheumatoid arthritis with and without autoantibodies. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(10):1923–8.

122. Kim SJ, Schätzle S, Ahmed SS, Haap W, Jang S, Gregersen PK, et al. Repertoire and Contributes To Lupus. 2018;18(9):1016–24.
123. Kaur G, Levy E. Cystatin C in Alzheimer’s disease. *Front Mol Neurosci.* 2012;5(JULY 2012):1–11.
124. Chung MY, Chung JO, Cho DH, Chung DJ, Chung MY. Serum Cystatin C Levels are Positively Associated with Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2015;123(10):627–31.
125. Nilsson E, Bodolea C, Gordh T, Larsson A. Cerebrospinal fluid cathepsin B and S. *Neurol Sci.* 2013;34(4):445–8.
126. Yan L, Ding S, Gu B, Ma P. Clinical application of simultaneous detection of cystatin C, cathepsin S, and IL-1 in classification of coronary artery disease. *J Biomed Res.* 2017;31(4):315–20.

EKLER

EK-1 ONAM FORMU



SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Sayın ...

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Fibromiyalji Sendrom’lu hastalarda serum Katepsin S ve Sistatin C protein düzeyleri ve aralarındaki ilişkinin incelenmesi”dir.

Bu araştırmanın amacı, Fibromiyalji Sendromu (FMS), 3 aydan uzun süren, yaygın vücut ağrısı, sabah yorgunluğu ile karakterize hastaların kan örneklerinde hastalığın sebebini, oluşum mekanizmasını aydınlayabileceğini ve hastaların ağrılarını, yaşam kalitelerine fayda edebilecek tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlayabileceğini düşündüğümüz protein düzeylerinin belirlenmesidir.

Bu çalışmada sizin için kan örneklerinizde bakılan protein düzeylerinde artma ya da azalma saptanırsa bunun derecesine göre bu hastalığın sebeplerine, oluşum mekanizmasına ve çalışmanın sonuçlarına göre olası yeni tedaviler geliştirilmesine ışık tutacaktır. Bu çalışmada yer almanız için bir defa gelmeniz yeterli olup, çalışmada yer alacak sizin gibi gönüllülerin sayısı 140’tır. Çalışma yaklaşık 7 ay sürecektir. Yapılacak olan bu çalışmadan beklenen yararlar FMS’nin sebeplerini, oluşum mekanizmasını aydınlatmaya ve hastalar için yeni tedavi seçenekleri geliştirilmesine imkan sağlamaktır.

Bu çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim dalı ve Sivas Numune Hastanesi Fizik Tedavi Kliniği’nde FMS tanısı konan 2015-05/01 etik karar numaralı ve T-656 proje kapsamında Yrd.Doç.Dr. Emrullah HAYTA tarafından 10–20 ml (1-2 tüp) kan örnekleri alınmıştır. Daha önce alınan bu kan örneklerinde FMS ile arasında ilişki olabileceğini düşündüğümüz protein düzeyleri belirlenecektir. Bu hastalara adı, soyadı, yaş, cinsiyeti, boyu, kilosu, mesleği, uyku bozukluğu, yorgunluk, baş ağrısı, sabah yorgunluğu, ağız kuruluğu, bacak uyuşması, göz kuruluğu, konsantrasyon güçlüğü, yumuşak dokular da şişkinlik hissi, ailede FMS öyküsü gibi çeşitli sorular soru-cevap şeklinde soru formuna doldurulmuştur. Çalışmaya alınan hastaların tamamı tekrardan aranmıştır. Ulaşılabilen hastalara bilgilendirilmiş olur formu doldurulmuştur ve ulaşılamayan hastalar için ise gizlilik taahhünamesi doldurulmuştur.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05544635282 numaralı telefonda araştırmacı doktorunuz Dr. İbrahim KOÇAK'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol amayacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır, çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı: Gönüllüden bu kısmı kendi el yazısıyla yazması istenecektir.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işleme başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

EK-2 HASTA VE SAĞLIKLI BİREYLERE AİT SORGU FORMU

HASTANIN NO:		
ADI SOYADI		
CİNSİYETİ		
DOĞUM TARİHİ		
MESLEĞİ		
BOYU		
KİLOSU		
UYKU BOZUKLUĞU	EVET	HAYIR
YORGUNLUK	EVET	HAYIR
BAŞ AĞRISI	EVET	HAYIR
SABAH YORGUNLUĞU	EVET	HAYIR
AĞIZ KURULUĞU	EVET	HAYIR
BACAK UYUŞMASI	EVET	HAYIR
GÖZ KURULUĞU	EVET	HAYIR
KONSANTRASYON GÜÇLÜĞÜ	EVET	HAYIR
YUMUŞAK DOKULARDA ŞİŞLİK HİSSİ	EVET	HAYIR
AİLEDE FİBROMİYALJİ ÖYKÜSÜ		

ÖZGEÇMİŞ

15 Ağustos 1989 tarihinde Kayseri’de doğdum. 2006 yılında Kayseri Fen Lisesinden mezun oldum. Aynı yıl başladığım Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden 2012 yılında mezun oldum. Mezun olduktan sonra 1 yıl pratisyen hekimlik, bir süre İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda asistan hekimlik yaptıktan sonra 2016 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı’nda asistan hekim olarak göreve başladım. Halen görevime devam etmekteyim.





CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI Fibromiyalji Sendrom'lu hastalarda serum Katepsin S ve Sistatin C protein düzeyleri ve aralarındaki ilişkinin incelenmesi

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019-02/19	Tarih: 20.02.2019		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden gerekli izin alınarak gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi, Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Muhittin Sönmez

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Muhittin Sönmez	Anatomi	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yalçın Karagöz	Biyoistatistik	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hatice Özer	Patoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ercan Özdemir	Fizyoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Binnur Bağcı	Beslenme ve Diyetetik	Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğret. Üyesi Mehmet Ataş	Farmasötik Mikrobiyoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğret. Üyesi Engin Altınkaya	İç hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğret. Üyesi Melih Ülgey	Protetik Diş Tedavisi	Cumhuriyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Muhittin Sönmez
İmza:



**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Fibromiyalji Sendrom'lu hastalarda serum Katepsin S ve Sistatin C protein düzeyleri ve aralarındaki ilişkinin incelenmesi
-----------------------	---

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 219 10 10 / Dahili: 2092
	FAKS	-
	E-POSTA	gokaek2014@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sami Hizmetli
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
	DESTEKLEYİCİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Uzmanlık tezi
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> ULUSAL <input type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Muhittin Sönmez
İmza:

