

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA
SERUM LEPTİN
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. SEVİLAY ERİŞ

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Selami AKKUŞ**

**“BU TEZ SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA PROJELERİ YÖNETİM
BİRİMİ TARAFINDAN 1550 PROJE NO’SU İLE DESTEKLENMİŞTİR”**

2008-İSPARTA

ÖNSÖZ

Tez hocam Prof. Dr. Selami AKKUŞ'a gösterdiği sabır, emek ve önderliği için çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince değerli bilgilerinden yararlandığım Ana Bilim Dalı Başkanı hocam Prof. Dr. Serpil SAVAŞ'a çok teşekkür ederim.

Bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocalarım Yrd. Doç. Dr. Feray SOYUPEK ve Yrd. Doç. Dr. Mahmut YENER'e teşekkür ederim.

Bu uzun uzmanlık eğitim sürecinde, her zaman yanımda olan dostum Dr. Feride EKİMLER SÜSLÜ' ye sonsuz teşekkürler.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana destek olan sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Erdem İLGÜN, Dr. Hakan ÇELİK, Dr. Sedat YILDIZ, Dr. Ayhan AŞKIN, Dr. H.Hale HEKİM BALOĞLU, Dr. Gökçen AY USLUSOY, Dr. Hale Gül BOZKURT'a ve tüm klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Rotasyonlarımda değerli bilgilerinden yararlandığım Dahiliye (Romatoloji) Anabilim Dalı, Nöroloji Anabilim Dalı ile Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Ayrıca laboratuvar çalışmalarında bize yardımcı olan Biofizik A.B.D başkanı Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU'na ve Dr. Nigar YILMAZ'a teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde emeği geçen anne ve babama, ayrıca bu zorlu zaman diliminde beni büyük bir sabırla destekleyip, bana olan inancını hiçbir zaman yitirmeyen sevgili eşim Dr. Naim ERİŞ'e ve bu çalışma süresince sıkça zamanından çalmak zorunda kaldığım sevgili yavrum Cemre Su' ya teşekkürü borç bilirim.

Dr.Sevilay ERİŞ
Isparta–2008

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO DİZİNİ	vi
ŞEKİL DİZİNİ	vii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Fibromiyalji	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etyopatogenez	3
2.1.3.1. Periferik Teoriler	4
2.1.3.2. Santral Teoriler	6
2.1.3.3. İmmünolojik Mekanizmalar	11
2.1.3.4. Diğer Olası Nedenler	12
2.1.4. Yunus, Bennett ve Weigent'in Temel Teorik Modelleri.....	12
2.1.5. Klinik Belirtiler	14
2.1.5.1. Kas İskelet Sistemine Ait Belirtiler	14
2.1.5.2. Kas-İskelet Sistemi Dışı Belirtiler.....	14
2.1.5.3. Sendroma Eşlik Eden Belirtiler	15
2.1.6. Klinik Bulgular	16
2.1.7. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri	17
2.1.8. Sınıflandırma Kriterleri	17
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	18
2.1.10. Prognoz.....	23
2.1.11. Tedavi	23
2.1.11.1. Hasta Eğitimi	23
2.1.11.2. Farmakolojik Girişimler	24
2.1.11.3. Diğer tedavi yöntemleri	26
2.1.11.4. 2008 EULAR'ın Fibromiyalji Sendromu Tedavi Kılavuzu (66)	28

2.2. Leptin.....	28
2.2.1. Tanımı.....	28
2.2.2. Sentezlenmesi ve Salınımı.....	29
2.2.3. Leptin Reseptörleri.....	29
2.2.4. Fonksiyonları ve Fizyolojik Etkileri	30
2.3. Oksidatif Stres	31
2.3.1. Serbest Radikaller.....	31
2.3.2. Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri	33
2.3.2.1. Membran Lipitleri Üzerine Etkileri	33
2.3.2.2. Proteinler Üzerine Etkileri	33
2.3.2.3. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri	33
2.3.3. Antioksidanlar ve Oksidatif Hasar	34
3. MATERYAL - METOD	36
3.1. Vaka Seçimi.....	36
3.2. Rutin Tetkikler.....	37
3.3. Kullanılan Ölçekler.....	37
3.3.1. Fibromiyalji Etki Sorgulaması (FES).....	37
3.3.2. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)	38
3.3.3. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)	38
3.3.4. Vizüel Analog Skala (VAS) Ağrı Skoru.....	39
3.4. Laboratuvar	39
3.5. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	48
ÖZET	55
KAYNAKLAR	57
EKLER	66
EK 1: Amerikan Romatoloji Derneğinin Fibromiyalji Tanı Kriterleri	66
EK 2: Fibromiyalji Etki Sorgulaması.....	67
EK 3: Beck Depresyon Ölçeği	69
EK 4: Beck Anksiyete Ölçeği	72

KISALTMALAR

FM	: Fibromiyalji
VAS	: Vizüel analog skala
MDA	: Malonildialdehit
ACR	: American College of Rheumatology- Amerikan Romatoloji Derneği
OSS	: Otonom sinir sistemi
HRV	: Heart rate variable-Kalp hızı değişkenliği
EEG	: Elektroensefalografi
non-REM	: Non rapid eye movement-hızlı olmayan göz hareketleri
NO	: Nitrik oksit
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
HPA	: Hipotalamo-pituiter-adrenal
GH	: Büyüme hormonu
HIAA	: Hidroksi indol asetik asit
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
GHRH	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
NMDA	: N-metil diasetilamin
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
EMG	: Elektromyelografi
MAS	: Miyofasiyal ağrı sendromu
KYS	: Kronik yorgunluk sendromu
PMR	: Polimiyalji romatika
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
FES	: Fibromiyalji Etki Sorgulaması
NPY	: Nöropeptid Y
MSH	: Melanosit stimulan hormon
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GSH	: Glutasyon

VKİ	: Vücut kitle indeksi
BDÖ	: Beck depresyon ölçeği
BAÖ	: Beck anksiyete ölçeği
ELISA	: Enzim-linked immunosorbant assay
SPSS	: Sosyal bilimler için istatistik programı
HN	: Hassas nokta
KAT	: Katalaz

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken hastalıklar ve dikkat edilecek hususlar	21
Tablo 2. FM'de ayırıcı tanı	22
Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri	41
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda hassas nokta, ağrı, Beck depresyon skoru, Beck anksiyete skoru, Fibromiyalji etki sorgulaması skorlarının ortalama değerleri	42
Tablo 5. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının FM'e eşlik eden semptomlarının karşılaştırılması	44
Tablo 6. FM ve kontrol gruplarının serum leptin, plazma MDA, eritrosit MDA, eritrosit GSH ve eritrosit GSH-Px değerlerinin karşılaştırılması	45
Tablo 7. FM grubunda FES skoru ile VAS ağrı, BDÖ, BAÖ skorları arasındaki korelasyon analizi.....	45
Tablo 8. FM grubunda Beck Depresyon Ölçeği ile HN sayısı VAS ağrı, BAÖ, ortalama serum leptin düzeyi, ortalama eritrosit MDA düzeyleri arasındaki korelasyon analizi.....	46
Tablo 9. FM grubunda Beck Anksiyete Ölçeği ile semptom süresi, VAS ağrı, BDÖ skorları arasındaki korelasyon analizi.....	46
Tablo 10. FM grubunda ortalama serum Leptin düzeyi ile BDÖ, uyku bozukluğu, göğüs-kalp ağrısı korelasyon analizi	47

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. ACR tarafından belirlenmiş 18 hassas nokta	17
Şekil 2. Serbest radikal saldırısına karşı yanıt.....	35
Şekil 3. VAS Ağrı Skoru.....	39

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FM), yaygın ağrı şikayeti ile birlikte hassas noktaların varlığını kapsayan bir yakınmalar topluluğudur. Sendrom çoğu kez hasta ve hekimler için yorucu ve hayal kırıcıdır. Bu hayal kırıklığı, hastalığın kronik özellikte birçok semptomundan, olası etyolojilerdeki farklılıklardan ve semptomları tam olarak yok eden güvenilir tedavi yöntemlerinin olmayışından kaynaklanmaktadır (1).

Toplumun %2-2,5 kadarında ve kadınlarda çok daha sık görülür. Çoğunlukla orta yaşlarda görülmekle birlikte çocukluk döneminde ve ileri yaşlarda da görülebilir. Etyopatogenezinde önemli gelişmeler kaydedilmekle birlikte etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular, FM'li hastaların hissettikleri yaygın ve kronik ağrının gelişmesinde, anormal periferik ve santral ağrı mekanizmalarının veya her ikisinin genetik faktörlerle birlikte rol oynadığını göstermektedir (2,3).

Leptin, ilk kez 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından, şişmanlık geni (ob geni) olarak, obes farelerden klonlanarak üretilmiş ve plazmada belirli bir kan seviyesinde bulunduğu bildirilmiştir (4). Keşfini takip eden yıllar içerisinde üzerinde en fazla araştırma yapılan hormonlardan biri olmuştur. Literatürde leptin ve FM ile ilgili sadece bir çalışma bulunmaktadır. Fietta ve ark. 10 erkek ve 20 postmenapozal FM'li hastada yaptıkları çalışmada serum leptin seviyelerini, yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksleri eşleştirilmiş kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada, FM etyopatogenezinde leptinin rolü olabileceği ve leptin ile ilgili ileri çalışmalar yapılması önerilmiştir(5).

Serbest radikal, atomik ya da moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere "oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen partikülleri" denmektedir. Organizmada normal fizyolojik şartlarda ya da herhangi bir patolojik olay sonucunda oluşan serbest radikallerle, bunların koruyucusu olan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin serbest radikaller lehine kaymasına 'oksidatif stres' denir. Oksidatif stres, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden

olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak da tanımlanabilir. Membran lipidleri, oksidanların en önemli hedeflerindedir. Hücre membranı serbest radikaller için kritik bir bariyerdir. Çünkü serbest radikaller hücre komponentleri ile etkileşim için bu bariyeri geçmek zorundadırlar. Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü malondialdehit (MDA)'dir. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişine etki eder ve membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar. Bu, iyon geçirgenliği ve enzim aktivitesinde değişme gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı da mutajenik, hücre kültürleri için de genotoksik ve karsinojeniktir (6,7).

Yaygın fizyolojik etkileri olan bir hormon olan leptin ile organizmada çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynayan oksidatif stresin, toplumda çok sık görülen ve etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olan FM sendromu ile ilişkisinin araştırılması amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji

2.1.1. Tanım

Fibromiyalji, yaygın vücut ağrısı, spesifik anatomik bölgelerde artmış hassasiyet, yorgunluk, uyku bozukluğu, irritabl barsak sendromu gibi semptomların eşlik ettiği kronik kas-iskelet sistemi hastalığıdır (8). Kas ağrısı, hastalığın en önemli semptomu olmakla birlikte hastalarda ayrıca lokal eklem ağrıları, subjektif şişlikler, ekstremitelerde uyuşma da görülebilir (9).

2.1.2. Epidemiyoloji

Hasta popülasyonlarına göre ortalama yaş 34-57 arasında değişmekle birlikte, Amerikan Romatoloji Derneği' nin (ACR) 1990 çalışmasında ortalama yaş 49 olarak belirtilmiş ve hastaların %89'unun kadın olduğu bildirilmiştir. Hastalığın insidansı tam bilinmemekle birlikte, prevalansının genel dahiliye kliniklerinde %5.7, romatoloji kliniklerinde %14-20 arasında değiştiği bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda, prevalans oranı kadınlarda %0.7-%13, erkeklerde ise %0.2-%3.9 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (3).

2.1.3. Etyopatogenez

Fibromiyalji etyopatogenezi konusundaki teoriler 4 ana başlık altında incelenebilir (2).

Periferik Teoriler

1. Kas ve kas işlevlerinde bozukluk
2. Sempatik sinir sistemi aktivitesi ve otonomik disfonksiyon

Santral Teoriler

1. Uyku bozukluğu
2. Ağrı modülasyon bozukluğu
3. Merkezi sinir sisteminde biyokimyasal değişiklikler ve nöroendokrin disfonksiyon
4. Merkezi sinir sisteminde kan akımı değişiklikleri

İmmünolojik Mekanizmalar

Diğer Olası Nedenler

1. Genetik Faktörler
2. Fiziksel Travma

Gerçekte santral ve periferik teorilerin birbirlerini tamamladığı ve sendromu bu iki teorinin birlikte açıklayabileceği düşünülmektedir.

2.1.3.1. Periferik Teoriler

i. Kas ve Kas İşlevi Bozuklukları

Araştırmacılar ve FM'li hastalarda, ağrının nedenini kas kaynaklı olarak tanımlama eğilimi vardır. Bu eğilim ile FM'de ağrının nedenini açıklamak için bu hastalardaki kas dokusunda olası anormallikler araştırılmıştır. Bir çok çalışmada kasların yapısında ve fonksiyonunda bozulma olduğu ileri sürülmüştür. 57 FM'li hastanın trapezius kasından alınan biyopsilerde hassas bölgelerde adenozin trifosfat (ATP) ve fosfokreatin düzeyinde azalma ile birlikte kırmızı fibrillerde yırtılmalar olduğu bildirilmiştir (10). Bu bulgular, devamlı mikrotravmaya bağlı bir sekeli yansıtabilir ve hastalarda görülen egzersiz sonrası ağrılı duruma katkıda bulunabilir. Uzun süreli kas gerginliği ve iskeminin FM'deki ağrılı semptomları açıklayabileceğini ileri süren araştırmacılar da vardır. Bu teoriye kanıt olarak trapezius ve brokioradialis kaslarındaki düşük oksijenizasyon varlığı gösterilmiştir (11).

Kas biopsi çalışmalarında tipik olarak inflamatuvar özellik görülmez. Kas biyopsilerinde görülen değişiklikler membran, mitokondri ve kas liflerindedir. Spesifik olarak tip 2 liflerde atrofi, tip 1 liflerde ekmek içi manzarası, kırmızı lifler, yağ birikimi, glikojen birikimi, subsarkolemmal mitokondrial birikim ve milimetrede azalmış kapiller sayısı olarak bulunmuştur (1).

FM'de EMG çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Svebak ve ark. EMG sonuçlarında bir farklılık saptamazken, Elert ve ark. kontraksiyonlar arasında kontrollerden daha yüksek kas gerilimi saptamışlardır (12,13).

Tüm bu çalışmalar, kasta bir sorunun varlığını göstermektedir. Bu sorun, henüz histolojik ve elektromyografik çalışmalarla net olarak açıklanamamakla birlikte tüm çalışmalarda göze çarpan inflamasyon değil anoksidir. Bu, hastalığın fizyopatolojisini anlamamızda önemli bulgulardan biri olarak elimizde bulunmaktadır.

ii. Sempatik Sinir Sistemi Aktivitesi ve Otonomik Disfonksiyon

FM'de kontrollerle karşılaştırıldığında otonomik fonksiyon testlerinin belirgin olarak bozulduğu tespit edilmiştir. Otonom sinir sisteminin (OSS) performansını değerlendirmek için geliştirilen, kalp hızı değişkenliğinin (HRV) spektral analizi yöntemi ile OSS fonksiyonlarının aktivitesi kolay ve noninvaziv bir şekilde ölçülebilir (14-16). Bu yöntem, kalp hızının sabit olmaması, fakat ortalama bir değer etrafında dağılım göstermesi esasına dayanır. Bu dağılımlar, kalp hızını sempatik ve parasempatik sistemler aracılığıyla kontrol eden OSS aktivitesindeki modülasyonlara bağlıdır. Bu yeni teknikle yapılan çalışmalarda FM'li hastalarda ölçülen 24 saatlik kalp hızı değişkenliğinin, sağlıklı kontrollere göre düşük bulunması, sinüs nodu üzerinde azalmış parasempatik aktiviteyi düşündürür. Buna karşılık bu hastalarda sempatik hiperaktivitenin sık görüldüğü çeşitli çalışmalarda doğrulanmıştır (16). FM'de sempatik deri cevabının incelendiği bir çalışmada HRV'nin kardiyovasküler refleks yollarda disfonksiyonu göstermede tamamlayıcı bir tanı aracı olabileceği belirtilmiştir(17).

FM'de görülen otonomik disfonksiyon, bu hastalığın multisistem bulgularını teorik olarak açıklayabilir. Nokturnal sempatetik hiperaktivite, bu hastalarda karakteristik uyku bölünmesine sebep olabilir. Yorgunluk, strese sempatetik cevapta bozulma ile açıklanabilir. Adrenerjik aktivite artışı anksiyete, sikka semptomları, raynaud benzeri fenomen ve irritabl bağırsağa neden olabilir. FM'nin asıl bulgusu olan yaygın ağrı, sempatetik disfonksiyonla açıklanabilir. Sempatetik sinir sistemi bozukluğunun kronik ağrı ve allodiniye yol açabileceği bilinmektedir. FM'deki subjektif şişlik hissi de kesin olmamakla birlikte otonomik disfonksiyon ile açıklanabilir (18).

2.1.3.2. Santral Teoriler

FM'li hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda net olarak kas patolojileri gösterilemediğinden ve çalışmalar arasında uyumsuzluklar bulunduğundan son yıllarda çalışmalar santral sinir sistemi anormallikleri üzerine yoğunlaşmıştır.

i. Uyku Bozukluğu

FM'li hastaların elektroensefalografilerinde (EEG), uyku sırasında anormal paternlerin olduğu ilk kez Moldofsky ve ark. tarafından gösterilmiştir(19).

FM'ye eşlik eden uyku bozukluğuna alfa-delta uykusu denir. Bu anormal patern alfa EEG non-REM (non rapid eye movement) anomalisi olarak isimlendirilir ve göreceli olarak hızlı alfa dalgalarının daha yavaş olan delta dalgaları üzerine süperpoze olması ile karakterizedir. Non-REM de denilen ve saniyede 1-2 dalganın oluştuğu dördüncü periyotta, bu dönemin saniyede 10-12 dalgalık bir seri alfa dalgaları akımıyla bölündüğü gösterilmiştir. Ancak bu EEG bulgularının FM'ye spesifik olmadığı, depresyon ve diğer kronik ağrı sendromlarında da ortaya çıkabileceğini bildiren çalışmalar çoğunluktur.

FM'li 101 hastanın yaşam kalitesi üzerine uykunun etkisini değerlendiren bir çalışmada %99 hastada düşük uyku kalitesi belirtilmiş ve uyku bozukluğunun şiddeti ile ağrı, yorgunluk ve FM'li hastaların sosyal fonksiyonları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (20).

Uluslararası Fibromiyalji Topluluğu tarafından yönetilen ve 2569 FM'li hastanın internet ve telefon görüşmesi yolu ile değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların son bir haftadır en yoğun olarak yaşadığı duygulardan birisinin sabah yorgunluğu olduğu bildirilmiştir (21).

Özetle, yavaş dalga uyku bozukluğunun FM semptomlarının ortaya çıkması için gerekli olmadığı, ancak FM semptomlarının gelişimine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (22).

FM patogenezinde yavaş dalga uyku bozukluğunun gerçek rolü ne olursa olsun yapılan çalışmalarda uyku bozukluğunun çeşitli klinik bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca uyku bozukluğunun sadece tek bir endojen

bozukluğa mı bağlı olduğu, yoksa anksiyete, depresyon veya FM'nin gece ağrısına sekonder olarak mı geliştiği, yani uyku bozukluğunun mu FM'yi oluşturduğu, yoksa FM'nin mi uyku bozukluğu oluşturduğu kesin olarak bilinmemektedir (23).

ii. Ağrı modülasyon Bozukluğu

FM'de, nosisepsiyonun santral ve periferel bozuklukları tanımlanmış ve bu bozuklukların FM'li hastalardaki artmış ağrı deneyimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Deri ve kaslardaki nosiseptör sistemler henüz bilinmeyen mekanizmalarla FM semptomlarının oluşumu için değişikliklere zemin hazırlar. Bu değişiklikler kas ve diğer yumuşak doku yaralanmalarından sonra ağrı oluşturucu maddelerin salınmasından kaynaklanabilir. Bu ağrı mediatörleri, nosiseptör sistemleri sensitize edebilir. Bunları takiben doku enflamasyon mediatörleri ve sinir büyüme faktörleri bu nosiseptör reseptörleri uyarabilir ve ağrı sensitivitesindeki temel değişikliklere sebep olabilir (24).

Nosiseptör aktivasyonu, inflamatuvar sitokinler, prostoglandinler, bradikinin ve serotonin gibi ağrı oluşturucu maddeleri kapsayabilir. Ayrıca değişmiş periferel ağrı mekanizmalarına ilaveten FM'li hastaların çoğu santral sensitizasyon ve sekonder hiperaleji gibi anormal santral ağrı mekanizmaları bulgularını da gösterir. Birbiri ile ilişkili bu ağrı mekanizmaları, artmış ağrı sensitivitesinin sürdürülmesi için daima tonik nosiseptif inputlara ihtiyaç duyar. Yapılan kas enjeksiyonları ile periferel nosiseptif inputların azalmasına bağlı olarak FM ağrısının iyileşmesi bu teoriyi desteklemektedir (24).

Bununla birlikte, nitrik oksit (NO) seviyelerindeki değişikliklerin, kas dokusu düzeyinde mikrosirkülasyon anormalliklerine sebep olarak FM'li hastalarda kas yorgunluğuna ve ilerleyici egzersiz intoleransına yol açabileceği bildirilmiştir (25). Brakial iskemi sağlandıktan sonra elde edilen mikrosirkülasyon bulgularının FM semptomlarını açıklayabileceği ve oksijen kinetiklerindeki anormalliklerin saptanmasının tanıyı ve tedaviyi yönlendirmede etkili olabileceği bildirilmiştir (26).

Son yıllarda yapılan bu ve benzeri çalışmalarda, oksidatif stres ve NO'in FM etyopatogenezindeki rolü araştırılmaya başlanmış ve yeni bir etyopatojenik model olabileceği üzerinde durulmuştur (27,28).

iii. Merkezi Sinir Sisteminde Biyokimyasal Değişiklikler ve Nöroendokrin Disfonksiyon

FM ile ilgili birçok çalışma hipotalamo-pituitar-adrenal (HPA) aksın fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı gelişen nöroendokrin değişikliklerin hastalık etyopatogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir.

Bir çalışmada FM'li hastalarda 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeyleri sağlıklı kontrollerden daha düşük iken, akşam toplanan total ve serbest kortizol düzeylerinin FM'li hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada kortikotropin releasing hormon (CRH) stimülasyonuna kortizol cevabının FM'li hastalarda kontrol grubuna göre azaldığı gösterilmiş, bazal üriner ve akşam plazma serbest kortizol düzeylerinin farklılığının bozulmuş HPA aks fonksiyonunu, CRH'a düşük kortizol yanıtının ise adrenal cevap azlığını gösterdiği belirtilmiştir (29).

Bir başka çalışmada, FM'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük kortizol düzeyleri bulunmuş ve bu kortizol düşüklüğünün depresyon skoru yüksek olan hastalarda daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu hastalarda yorgunluğu ve uyku düzensizliği olanlar ile kontroller karşılaştırıldığında, kortizol düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu ve kortizol düzeyi ile hassas nokta sayısı arasında negatif bir ilişki bulunduğu tespit edilmiştir (30,31).

Bennett ve ark. (32) FM'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla dolaşımdaki somatomedin C seviyelerini daha düşük bulmuşlardır. Kronik olarak düşük somatomedin C düzeylerine bağlı olarak büyüme hormonu (GH) salınımı sürekli olarak bozulmakta ve bunun sonucu olarak da HPA aks cevabı bozulmakta veya adrenal cevap yetersizliği gelişmektedir. GH salınımındaki azalma aynı zamanda hastalarda kas mikrotravmasına ve/veya mikrotravmanın normal süreçte iyileşmesinin bozulmasına yol açabilir.

Vaeroy ve ark. (33) FM'li hastalarda beyin omurilik sıvısında P maddesi düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu ilk kez göstermişlerdir. Başka bir çalışmada, FM'li hastalarda düşük serum serotonin düzeyleri ile birlikte serotonin metaboliti olan 5-OH indol asetik asitin (5HIAA) beyin omurilik sıvısında (BOS) sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu gösterilmiştir (34).

Serotonin ve P maddesi çalışmaları, FM'li hastalarda klinik semptomların anlaşılmasına ve bu hastalardaki düşük ağrı eşiğinin açıklanmasına yardımcı olabilir. Serotonin, derin uyku ve ağrı algılanmasından sorumlu bir kimyasal mediatördür ve sensoriyal uyarılar P maddesi düzeyindeki değişimleri düzenler. P maddesi ağrıya özgül olmayıp, davranışsal aktivasyonla ilgilidir ve immünolojik fonksiyonları düzenler. Bu nedenle plazma serotonin ve BOS'da 5HIAA düzeylerinin düşük olması bu hastalarda görülen uyku bozukluğuna katkıda bulunabilir (35,36).

FM'nin çoğunlukla kadınlarda görülmesi nedeniyle son zamanlarda FM ile seks hormonları arasındaki ilişki üzerinde durulmuştur. Yapılan çalışmalarda östrojen ile P maddesi ve serotonin arasında bir ilişkinin var olduğu ve bu iki nörotransmitterin beyinde östrojen tarafından modüle edildiği gösterilmiştir (37). Buna ek olarak yapılan deneysel çalışmalarda iskelet kası myoblastlarında östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (38). Bununla birlikte Akkuş ve ark. (39) FM'li kadın hastalarla sağlıklı kontroller arasında serum östradiol, LH ve FSH seviyelerinin anlamlı farklılık göstermediğini bildirmişlerdir.

Prolaktinin gece sekresyonu, GH gibi kısmen uykuya bağımlı olduğu için FM'de potansiyel olarak önemli olabileceği düşünülmüştür. 24 saatlik siklusa GH sekresyonunda en büyük artış, uykunun başlaması ile birlikte ya da hemen önce olmaktadır. Prolaktin de en fazla uyku sırasında salgılanmaktadır. Uykusuz kalan kişilerde serum GH ve prolaktin düzeylerinde azalma görülür. GH düzeylerindeki azalma FM'de kötü uyku kalitesi ile ilişkili görülmektedir. (40). FM'de pitüiter fonksiyonun normal olduğu, HP~GH~IGF-1 (hipotalamopitüiter~büyüme hormonu~insülin benzeri büyüme faktörü-1) aksındaki değişikliklerin büyük oranda hipotalamik kökenli olduğu ve GH

tedavisiyle ilgili kesin önerilerin yapılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (41).

FM tanılı 77 hastanın büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH)-arjinin testi ile değerlendirilerek yapılan çalışmada düşük serum IGF-1 seviyelerine sahip hastaların GHRH-arjinin testinden kötü sonuçlar elde edildiği bildirilmiş ve bu hastalarda GH rezervlerinin ileri tetkikle araştırılması önerilmiştir. Ayrıca, düşük serum IGF-1 seviyelerine sahip FM'li hastaların büyük çoğunluğunda GHRH-arjinin testine artmış GH cevabı oranları FM'deki GH/IGF-1 aksındaki disregülasyon hipotezini desteklediği düşünülmüştür (42).

Başka bir çalışmada ise, seks hormonları ve özellikle prolaktin hormon düzeyindeki değişikliklerin FM'li hastalardaki klinik parametreler ve yaşam kalitesi üzerine etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (43).

Ayrıca bir çalışmada FM'li hastalarda plazma melatonin gece düzeyleri kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Melatonin seviyelerinin artmış oluşu stres nedeni hipotalamik bozukluklara artmış duyarlılığın bir göstergesi olabilir(44).

Yener ve ark. (45), FM hastalarında serum paratiroid hormon düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

FM'li hastaların BOS'larında nöropeptid düzeyinde yapılan çalışmalarda dinorfin A ve kalsitonin gen ilişkili peptid düzeylerinin artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu nöropeptidler ve P maddesi düzeyindeki artış, doku hasarından sonra gözlenen santral sinir sistemi fonksiyonlarındaki değişikliklerle uyumludur. Bu ortamda gelişen bir dizi olay allodiniye yol açabilir. Yaralanmış doku bölgesinde sıklıkla stimülasyona duyarlı olan yeni akson dallanmaları gelişir. Bu hasara uğramış sinirlerin ve dorsal boynuz hücrelerinin spontan ateşlenmesi, SSS'de nöronal barajı artırır ve ağrı algılanmasına katkıda bulunur. Benzer şekilde yaralanma sonrası spinal dorsal nöronlar artmış eksitabilite de gösterir. Bu nöronların periferik reseptif alanlarının genişlemesi mekanik, termal ve kimyasal stimullara daha fazla cevap vermeleri ile kendini gösterir. Santral sensitizasyon olarak da isimlendirilen bu süreç nöronal inputta artışa yol açar. Bu sürecin gelişmesine nöronların NMDA (N metil diasetil amin) reseptörlerinin

eksitator aminoasitler vasıtasıyla aktivasyonu aracılık eder ve dinorfin, P maddesi, kalsitonin gen ilişkili peptid gibi nöropeptidler katkıda bulunur (23).

iv. Merkezi Sinir Sisteminde Kan Akımı Değişiklikleri

FM'li hastaların beyin yapılarındaki fonksiyonel bozukluklarla ilgili çalışmalar, talamus ve kaudat nükleusta yoğunlaşmıştır. Talamus, ağrı algılanmasında ve integrasyonunda önemli bir role sahip olduğu gibi HPA aksını regüle eden uyarılar da talamustan orjin almaktadır. Yapılan çalışmaların bir kısmında FM ve diğer kronik ağrılı durumlarda talamusta azalmış kan akımı tespit edilirken, akut ağrılı durumlarda talamusta artmış kan akımı bildirilmiştir.

Gür ve ark. nın (46) yapmış olduğu bir single-photon-emission computed tomography (SPECT) çalışmasında FM'li hastalarda kontrollere göre kaudat nükleusta artmış kan akımı bulunurken, sağ süperior parietal, gyrus rectalis ve ponsta azalmış kan akımı bulunmuştur. Sağ süperior parietal kan akımı ile sabah tutukluğu ve uyku bozukluğu arasında anlamlı ilişkinin mevcut olduğu, yani sağ süperior parietalde kan akımı azalırken uyku düzensizliğinin arttığı bildirilmiştir.

2.1.3.3. İmmünolojik Mekanizmalar

Son yıllarda FM'nin immün sistem regülasyon bozukluğuna bağlı olarak gelişebileceğini bildiren yayınlar artmıştır. FM'li hastaların %50'si şikayetlerinin grip benzeri ateşli bir hastalıktan sonra ani olarak başladığını ifade etmektedir. Ayrıca Coxackie, parvo ve HIV virüsü enfeksiyonlarından sonra da FM geliştiği bildirilmiştir. Lyme hastalığı geçiren bazı vakalarda FM tanısı konduğu ve bu hastaların çoğunun uygun antibiyotik tedavisine rağmen şikayetlerinin gerilemediği bildirilmiştir. Bu nedenle FM'de aktif enfeksiyonun doğrudan etkisinden ziyade enfeksiyonun immün bir süreci tetikleyebileceği düşünülmüştür (9).

Sitokinler, FM etyopatogenezinde can alıcı bir nokta olarak güncelliğini korumaktadır. Yunus ve ark.nın yaptığı çalışmada antinükleer antikor (ANA) pozitifliği FM'li hastalarda sağlıklı kontrol grubundan farklılık göstermemiştir (47). İnterlökin 1 beta (IL-1 beta), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8) ve tümör

nekroz faktör alfa (TNF alfa) gibi sitokinlerin direkt olarak santral ve periferik nöropatik ağrının oluşumuna katkıda buldukları gösterilmiştir. Bu proinflamatuvar sitokinler, psikojenik, davranışsal ve hormonal değişiklikler gibi ağrıyı da oluşturan ve arttıran SSS'ne sinyal oluşturur. Bu değişimler sıklıkla hastalık yanıtı olarak adlandırılır ve FM hastalarının semptomlarına benzer bulgulardır (48).

Gür ve ark.(49) yaptıkları bir çalışmada FM'li hastaların serum IL-2 ve IL-8 düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuş ve IL-8 düzeyleri ile arasında da pozitif bir korelasyon tespit etmişlerdir.

2.1.3.4. Diğer Olası Nedenler

i. Genetik faktörler

FM'de ailevi yatkınlık üzerinde sık olarak durulmakla birlikte, hastalık ile herhangi bir Klas II major histokompabilite kompleksi (MHC) antijeni arasında ilişki gösterilememiştir. Bununla birlikte, FM'li hastaların, kas mikrotravmaları ve nörohormonal disfonksiyon gibi ağrı semptomlarına katkıda bulunan durumlara genetik yatkınlığının olabileceği ileri sürülmektedir (3).

ii. Fiziksel travma

FM'li hastaların %14-23' ünde semptomların fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası başladığı bildirilmiştir (50). Ancak bu hastalarda fiziksel travma ile kronik ağrı arasında direkt bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir(3,50).

Fiziksel travmanın C liflerinde P maddesi düzeylerinde değişmeye ve santral kaynaklı ağrıya neden olabileceği veya dolaylı olarak hareketsizlik ve sakatlık sonucu FM semptomlarının başlayabileceği bildirilmiştir (51).

2.1.4. Yunus, Bennett ve Weigent'in Temel Teorik Modelleri

Yunus (52), santral ve periferik bazı faktörlerin karmaşık etkileşiminin FM'den sorumlu olduğunu ileri sürmüştür. Yunus'a (52) göre genetik yatkınlığı olan insanların viral enfeksiyon veya diğer streslere maruz kalmaları HPA aksta bozukluk gibi nörohormonal disfonksiyona neden olur ve bu durum, spinal veya

supraspinal seviyelerde serotonin gibi inhibitör transmitterlerde fonksiyonel azalma ve substans P gibi eksitator nörotransmitterlerde ise artma ile karakterize aberan santral ağrı mekanizmasına yol açabilir. Düşük serotonin ve yüksek P maddesi düzeyleri bu hastalardaki düşük ağrı eşliğini izah edebilir. Bu bozulmuş santral ağrı mekanizmasının diğer bir boyutu da santral sensitizasyon fenomenidir. Yunus'un (52) modelindeki santral faktörler; alfa EEG non-REM uyku bozukluğu ve psikolojik stresi kapsar. Periferik faktörler ise sempatik aşırı aktivite, mekanik travma, fiziksel dekondisyon ve kas mikrotravmasını içerebilir. Ancak Yunus (52) kendi modelinde santral faktörlerin daha önemli olduğunu vurgulamaktadır.

Bennett'in (53) geliştirdiği modelde, FM semptomlarının, periferik ve santral faktörler arasında karmaşık bir etkileşimden kaynaklandığını ileri sürülmektedir. Bu modele göre olay FM'deki alışılmadık bir şekilde düşük düzeydeki fiziksel eforla ortaya çıkan kas mikrotravmasıyla başlar ve normal olarak iyileşme görülmez. Bu kas mikrotravması, genetik yatkınlığın yanı sıra GH sekresyonunun bozulmasına, bozulmuş HPA aks fonksiyonuna, alfa EEG non-REM uyku bozukluğuna ya da bölgesel bir ağrı sendromuna bağlı olabilir. Bennett aynı zamanda bir feedback ilişkiden de söz etmektedir. Burada non-REM anomalisi ile ilişkili yorgunluk ve kas ağrıları, fiziksel inaktivite ve kondisyon bozukluğuna yol açmakta ve bu durum da kas mikrotravmasını arttırmaktadır. Bu modelde de serotonin ve P maddesi düzeylerindeki anormalliklere bağlı olarak ağrı algılanmasının arttığı tanımlanmıştır (53).

Weigent'in (54), Yunus'un (52) ve Bennett'in (53) modellerinden unsurlar içeren modelinde, FM ağrısında talamus ve kaudat nükleus gibi beyin yapılarının anormal fonksiyonu dahil santral faktörlerin rolü üzerinde durulmaktadır. Anormal ağrı sensitivitesinin gelişiminde kas iskelet sistemi ve santral sinir sistemindeki spesifik yapısal defektlerin yanı sıra HPA aksı dahil nöroendokrin aksı da kapsayan bir genetik duyarlılık olduğu vurgulanmaktadır.

FM etyolojisinde birçok model öne sürülmesine rağmen, bu modellerin geçerlilik ve pratikte uygulanabilirliğini gösterecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.5. Klinik Belirtiler

FM'li hastalar birçok farklı şikayet ile doktora başvurmalarına rağmen en sık yakınma kronik yaygın ağrı, uyku bozukluğu ve yorgunluktur. Bu sendromda görülen belirtiler kas iskelet sistemine ait olanlar, kas iskelet sistemine ait olmayanlar ve sendroma eşlik eden diğer belirtiler şeklinde sınıflandırılabilir(9).

2.1.5.1. Kas İskelet Sistemine Ait Belirtiler

i. Ağrı: FM'nin kardinal belirtisi kronik ve yaygın ağrıdır. Ağrı genellikle bir bölgeden, sıklıkla boyun ve omuzdan başlamasına rağmen daha sonraları yaygın hale gelir. Hastalar genellikle ağrıyı lokalize etmekte güçlük çekmekle birlikte daha çok üst (paraservikal ve trapez kası) ve alt (paralomber ve gluteal) vücut bölgelerine lokalize olduğunu bildirmektedirler. Ağrının tipi yakıcı ve kemirici, yoğunluğu ise orta şiddette veya şiddetli olarak tanımlanır (3). Hastayı hekime getiren ilk semptom önemlidir. Akkuş ve ark. larının (55) 220 FM hastasında yaptığı çalışmada hastayı hekime getiren ilk semptomun %22 bel ağrısı, %15 diz ağrısı, %12 ayak-kruris ağrısı, %10 boyun ağrısı, %9 kol-el ağrısı, %9 yaygın ağrı, %9 omuz ağrısı, %8 sırt ağrısı %3 kalça ağrısı, %2 tek taraf ağrısı, %2 göğüs ağrısı olduğu tespit edilmiştir.

ii. Tutukluk: FM'de görülen tutukluk sabahları daha belirgindir ancak bütün gün sürebilir. Romatoid artritte görülen tutukluktan farkı, tutukluluğun tüm vücutta olması ve fonksiyonel kayıp yapmamasıdır.

iii. Yumuşak dokularda ve eklemlerde subjektif şişlikler: Çoğu hasta, yumuşak doku ve eklemlerde, muayenede tespit edilemeyen subjektif şişlikten yakınır.

2.1.5.2. Kas-İskelet Sistemi Dışı Belirtiler

i. Yorgunluk-halsizlik: Çoğu hastada olan bu şikayet, sabah kalkınca daha belirgin olmakla birlikte tüm gün sürebilir. Hastalar 8-10 saat uyumalarına rağmen dinlenemediklerini ve yorgun uyandıklarını söylerler. Basit aktiviteler bile yorgunluğu artırır ve zamanla sedanter bir yaşam biçimi geliştirirler (9).

ii. Uyku bozukluğu: Hastaların yaklaşık %60-90'ında dinlendirmeyen uyku hikayesi vardır (9). Hastaların çoğu uyku bozukluklarının olmadığını, bununla beraber uykularının hafif olduğunu, geceleri sık sık uyandıklarını ve tekrar uyumakta zorluk çektiklerini ifade ederler. Hastalar gece genellikle ağrı sebebiyle uyandıklarını belirtirler.

iii. Sabah yorgunluğu: Uyku kalitesinin en önemli göstergelerindedir. Mevsim dönümlerinde daha belirgindir. Hastalar yataklarından kalkamadıklarını ve dayak yemiş gibi kalktıklarını ifade ederler (9).

iv. Paresteziler: Hastaların %88'inde üst ekstremitelerde daha sık olmak üzere kronik, tekrarlayıcı uyuşma ve karıncalanma yakınmaları vardır.

2.1.5.3. Sendroma Eşlik Eden Belirtiler

i. Kişilik bozuklukları, depresyon ve anksiyete: Fibromiyaljili hastalar genellikle mükemmeliyetçi, sinirli, huzursuz ve ifade güçlüğü içinde bir görünüm sergilemekle beraber, somatizasyon bozukluğu ve ruh çökkünlüğü de nadir değildir (56).

ii. Baş ağrısı: Tipik, gerilim tipi baş ağrısı olarak adlandırılan fronto-okspital baş ağrısı görülebilir (9).

iii. Dismenore: Premenstrüel sendrom ve dismenore sık görülen yakınmalardan biridir.

iv. İrritabl barsak sendromu bulguları: FM'li hastaların yaklaşık %60'ında irritabl barsak sendromu yakınmaları vardır. Başlıca belirtileri konstipasyon, diyare, abdominal distansiyon ve karın ağrısıdır (9).

v. Ağız ve göz kuruluğu: Sicca semptomları % 12 oranında bulunmuştur. Bu belirtilere bağlı olarak da düşük titrede antinükleer antikolar ve deride immünglobülin depolanması görülmüştür (56).

vi. Raynaud fenomeni: FM'li hastalar soğukta ekstremitelerinin renk değiştirip beyazlaştığını ifade ederler. ACR çok merkezli çalışmasında sıklık %9 saptanmışken (8), Gürer'in (57) çalışmasında %27.5 olarak bildirilmiştir.

vii. Kadın üretral sendromu: Sık miksiyon, dizüri ve suprapubik rahatsızlık hissidir ve hastaların %26'sında görülür (21).

viii. Diğer belirtiler: Hastalarda göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, çene ağrısı, baş dönmesi, karın ağrısı, huzursuz bacak sendromu, fotosensitivite, kognitif sorunlar (düşünme, konsantrasyon bozukluğu ve bellek bozuklukları), mitral valv prolapsusu ve temporomandibular eklem disfonksiyonu gibi çeşitli semptomlar olabilir (58).

2.1.6. Klinik Bulgular

FM'de objektif fizik muayene bulgusu yoktur. Kas-iskelet sistemi muayenesi ve nörolojik muayene normaldir. En tipik fizik muayene bulgusu ise ACR tarafından belirlenmiş 18 hassas noktanın (HN) parmakla palpasyon veya dolorimetre kullanılarak değerlendirilmesidir (8). Bu hassas noktalar şekil 1'de şematize edilmiştir. Palpasyonla uygulanacak basınç şiddeti, baş parmak tırnağı beyazlaşınca kadar olmalıdır. Bu noktalar bilateral olmak üzere:

- a) *Oksiput:* Suboksipital kas insersiyonu
- b) *Alt servikal:* C5-6 intertransvers boşluğun önü
- c) *Trapezius:* Trapez kası üst kenar orta noktası
- d) *Supraspinatus:* Spina skapula üzerinde medial kenara yakın supraspinatus kas origosu
- e) *2. kosta:* 2. kostakondral eklem
- f) *Glutea:* Kalça üst dış kadranı
- g) *Lateral epikondil:* Lateral epikondilin 2cm distali
- h) *Büyük trokanter:* Trokanterik çıkıntının arkası
- i) *Diz:* Artiküler hattın proksimalinde medial yağ yastıkçığı.

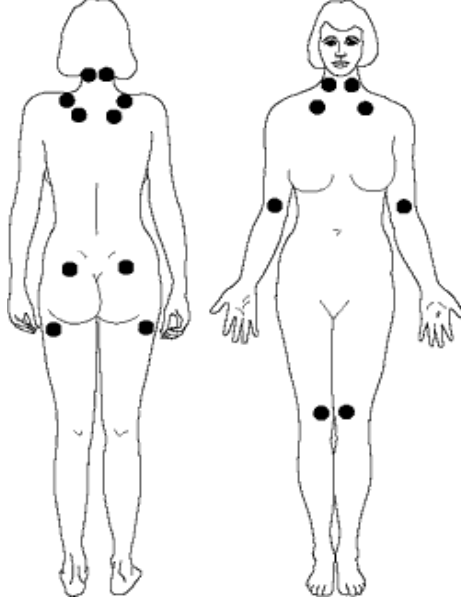
Aynı komite tarafından kontrol noktaları da tanımlanmıştır. Bu kontrol noktaları;

- a) *Ön kol:* Ön kolun dorsalinde alt 1/3'ü
- b) *Ayak ortası:* Dorsal 3. metatars

c) *Ayak baş parmak tırnağı.*

Bu noktalar FM'li hastalarda genellikle hassas değildir ve FM' nin konversiyon reaksiyonlarından ayırt edilmesinde faydalı olduğu ileri sürülmektedir.

Cilt kıvrım hassasiyeti, reaktif kutanöz hiperemi ve deride retiküler pigmentasyon diğer fizik muayene bulgularıdır.



Şekil 1. ACR tarafından belirlenmiş 18 hassas nokta

2.1.7. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri

FM'de rutin laboratuvar incelemeleri, serolojik testler, röntgen, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), sintigrafik yöntemler ve EMG (Elektromyelografi) incelemeleri normaldir. Temel değerlendirmede, temel kan testleri veya gereğinde kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, standart kan biyokimyası ve tiroid hormonları incelenmelidir (1,9).

2.1.8. Sınıflandırma Kriterleri

Günümüzde, Amerikan Romatoloji Derneği'nin 1990'da yayınladığı tanı kriterleri kabul edilmektedir (8) (Ek 1). ACR kriterlerinde FM ağrısı, vücudun sağ veya sol yarısında, belin üstünde veya altında ve birlikte aksiyal ağrı şeklinde tanımlanmıştır. Akkuş ve ark.nın (55) çalışmasında, FM'li hastaların daha çok

bel ağrısı başta olmak üzere lokalize ağrı ile hekime başvurdukları bildirilmiştir. Aynı çalışmada, semptomların yaşa göre de farklılık gösterdiği, genç yaşlarda boyun ve omuz ağrısı daha fazla iken, ileri yaşlarda bel ve diz ağrılarının daha fazla başvuru nedeni olduğunu tespit edilmiş, yaygın ağrı ile doktora başvuranların oranının ise sadece %9.89 olduğu bildirilmiştir. Bu yüzden, ACR tarafından yapılan yaygın ağrı tanımlamasını pratikte kullanırken dikkatli olmak gerekir. Hastalar yönlendirilmeden sorulacak bazı sorularla yaygın ağrının varlığı ortaya konabilir. Aksi halde, fizik muayene, daha çok hasta tarafından şikayet edilen bölgeye lokalize kalmakta ve FM teşhisi konmamaktadır. FM sıklığının, değişik çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmesinin nedeni de muhtemelen budur (3).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda en fazla karışıklığa yol açan hastalıklar, miyofasiyal ağrı sendromu (MAS) ve kronik yorgunluk sendromu (KYS)'dur (3).

Miyofasiyal ağrı sendromu (MAS), kas ve/veya fasiyalarda tetik nokta ve gergin bantların varlığı, bu noktaların uyarılmasıyla oluşan yansıyan ağrı, duysal değişiklikler ve lokal seğirme cevabının gelişmesi ile karakterize bir yumuşak doku romatizması veya bölgesel ağrı sendromudur. MAS tanısı hastanın öyküsü ve fizik muayenesi ile konur. Tetik nokta ve gergin bantlar tanıda önemlidir. Tetik nokta palpasyonu ile sıçrama belirtisi ve lokal seğirme cevabı alınırken, MAS kesin tanısı için tek başına yeterli bir belirti, bulgu veya laboratuvar bulgusu yoktur ancak çeşitli belirti ve bulgulardan oluşan tanı kriterleri bize yardımcı olmaktadır. Benzer kas ağrılarının olması ve ikisinin de sık görülmesi dolayısıyla fibromiyalji ile sık karışmaktadır. Ancak, patogenez, bazı belirtiler ve fizik muayene bulguları ile birbirlerinden ayırt edilebilir. FM'de hassas noktaya karşılık, MAS da tetik nokta ve gergin bant vardır. FM'de yaygın olan ağrı, MAS'de daha lokaldir. Ayrıca uykusuzluk, yorgunluk ve baş ağrısı gibi semptomlar daha çok fibromiyaljide görülür. MAS'nin gelişiminde psikolojik faktörlerin rolü fibromiyaljide olduğu kadar önemli değildir. Miyofasiyal ağrıda cilt bulguları nadirdir, fakat yayılan ağrı ve lokal seğirme cevabı tipiktir. FM'de ise kutanöz hiperemi ve deri katlama testi pozitiftir. Bununla birlikte son zamanlarda

yapılan bazı çalışmalarda, MAS'lı hastalarda da hassas noktaların görüldüğü, aynı şekilde FM'li hastalarda suskun tetik noktaların bulunabileceği gösterilmiştir. Bu sonuçlar, miyofasyal ağrının FM'nin sıklıkla üst vücut bölgesini tutan lokalize formu olduğu düşüncesini desteklemektedir (3,9).

Kronik yorgunluk sendromu (KYS), açıklanamayan ve en az 6 ay süren yorgunlukla birlikte, uyku bozukluğu ve psikiyatrik bozuklukların da eşlik ettiği, normal aktivitelerin yapılamaması, yatak istirahati ile düzelmeyen yorgunlukla karakterize, kronik ve tedavisi zor bir kas iskelet sistemi hastalığıdır. KYS daha çok kadınlarda ve 30-40 yaş arasında sık görülür. Ancak KYS genellikle bir enfeksiyonu takiben ortaya çıkar ve ağrılı lenfadenopatiler, boğaz ağrısı, kas güçsüzlüğü, miyalji, artralji, uyku düzensizliği, nöropsikolojik semptomlar, egzersiz sonrası 24 saatten daha fazla süren yorgunlukla karakterizedir. KYS tanısı konan olguların %70'inde FM kriterleri de bulunmaktadır. FM'li hastaların %30-70'i ise KYS tanısını karşılamaktadırlar. KYS'lu hastalar da, FM'li hastalarda olduğu gibi depresyona eğilimlidirler (3,9).

Hipotiroidi gibi bazı romatizmal olmayan sistemik hastalıklar başlangıçta FM'yi taklit edebilir. Hipotiroidi tedavisi ile FM semptomlarının düzeldiğine ait yayınlar olmadığı gibi, FM'li hastaların çok azında tiroid fonksiyon testleri bozuktur.

Ankilozan spondilit ve diğer omurgayı tutan enflamatuvar hastalıklarda da iskelet ağrısı ve tutukluk görülür ancak bu hastalıklarda bulunan karakteristik radyolojik görüntüler tanı koydurucudur.

Polimyalji romatika (PMR), FM'yi taklit edebilir, ancak hassas noktalar PMR'de bulunmaz ve genellikle yüksek sedimentasyon değerleri ve düşük doz steroid tedavisine dramatik cevap alınması ile FM'den ayırt edilebilir.

Enflamatuvar miyozit ve metabolik miyopatiler yaygın ağrı ile birlikte kas güçsüzlüğü ve yorgunluğuna neden olurlar. FM'de ağrıya rağmen kas güçsüzlüğü pek görülmez. Ayrıca kas enzimleri ve kas biyopsisi sonuçları FM'de normaldir.

Periferik nöropatiler, tuzak nöropatileri (karpal tünel sendromu gibi), multipl skleroz ve myastenia gravis gibi bazı nörolojik hastalıklar ayırıcı tanıda bazen düşünülmelidir.

FM'ye benzer semptom verebilen diğer hastalıklar ise sarkoidoz, osteomalazi, sistemik enfeksiyonlar, paraneoplastik sendromlar, hiperparatiroidi, enflamatuvar barsak hastalıkları ve anemilerdir (3).

Ayırıcı tanıda göz önünde bulunması gereken hastalıklar ve dikkat edilecek hususlar Tablo 1 ve 2' de özetlenmiştir.

Tablo 1. Ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken hastalıklar ve dikkat edilecek hususlar

Miyofasial ağrı sendromu	Tetik nokta ve gergin bantların varlığı, bu noktaların uyarılmasıyla oluşan yansıyan ağrı, duyuşal değişiklikler ve lokal seğirme cevabı
Kronik yorgunluk sendromu	Hafif dereceli yüksek ateş, boğaz ağrısı, ağrılı lenfadenopati, kaslarda güçsüzlük, kas ağrıları, eklem ağrıları, uyku bozukluğu, nörofizyolojik semptomlar, egzersiz sonrası 24 saati geçen yorgunluk
Romatoid artrit	Sinovit, pozitif serolojik testler, yüksek sedimentasyon
Sistemik lupus eritematozus	Dermatit, serozit
Polimiyaljia romatika	Yüksek sedimentasyon, yaşlı hasta, steroide cevap
Miyozit	Artmış kas enzimleri, ağrıdan ziyade kas güçsüzlüğü
Hipotiroidi	Anormal tiroid fonksiyon testleri
Nöropatiler	Nöropatinin klinik ve elektrofizyolojik bulguları
Spondiloartropati	Sırt ve belde ağrı ile tutukluk, asimetric oligoartrit, pelvis grafisinde sakroileit
Osteomalazi	Yaygın kemik ağrısı ve hassasiyeti, proksimal miyopati ve kas güçsüzlüğü, serum fosfat ve 25-OH vitamin D düşüklüğü

Tablo 2. FM'de ayırıcı tanı

Romatolojik	Miyofasial ağrı sendromu Kronik yorgunluk sendromu Polimiyaljia romatika Romatoid artrit Sistemik lupus eritematozus Sjögren sendromu Poliartiküler osteoartrit Dejeneratif spondiloz Polimiyozit, dermatomiyozit Osteomalazi Hipermobile
Endokrin	Hipotiroidizm Hiperparatiroidizm Tip II Diabetes mellitus
Neoplazi	Metastatik neoplaziler Multipl myelom
Kronik enfeksiyon	Subakut bakteriyel endokardit Brusella Hepatit HIV
Nörolojik	Karpal tünel sendromu Servikal radikülopati Metabolik miyopatiler Multipl skleroz Parkinson hastalığı
Psikiyatrik	Somatoform ağrı bozuklukları Somatizasyon bozuklukları

Uyku bozuklukları ve yorgunluk gibi depresyon semptomlarının FM'de de görülmesi, bazı otörlerin FM'yi depresyonun bir göstergesi olarak görmelerine neden olmuştur. Ancak, FM'li hastaların %75'inde psikopatolojik bulguya rastlanmaması bu görüşe ters düşmektedir. FM'de, hassas noktalar dışında fizik muayene bulgusunun olmaması ve yapılan tüm tetkiklerin normal olması hastalığı bilmeyen doktorları psikolojik bozukluk düşüncesine yöneltmektedir. Bu nedenle FM'nin somatoform ağrı bozukluğu ve psikojenik romatizmadan ayırt edilmesi gerekmektedir (3).

2.1.10. Prognoz

Hastalığın gidişi şu şekillerde olabilir:

a) Remittan-intermittan: Semptomlar kaybolabilir veya sık olmayarak tekrarlayabilir

b) Flüktüasyon gösteren: Semptomlar hiç kaybolmaz, ancak aralıklı olarak hafifler

c) Progresif: Semptomlar giderek artar.

Sonuçta, bir kez ortaya çıktıktan sonra yaşam boyu fibromiyaljik yakınmalar aralıklı da olsa gözlenmektedir (3).

2.1.11. Tedavi

Sorunların, hastadan hastaya farklılık göstermesi nedeniyle karmaşık bir spektrum vardır. Bu nedenle, tüm hastalara etkili bir tedavi stratejisi yoktur. FM'li hastalar sıklıkla polisemptomatik olduğundan doktorun çok zamanını alabilir. Tedavide multidisipliner yaklaşım uygulanmalıdır (59).

2.1.11.1. Hasta Eğitimi

FM tedavisindeki en önemli faktör hasta eğitimidir. Birçok klinisyen, tedavide semptomatik modalitelerin önemi konusunda hasta ve ailesini bilgilendirirken, hasta eğitimine yeterli önemi vermemektedirler (59).

Hastaya rahatsızlığının ne olduğunun anlatılması ve güveninin kazanılması birinci koşuldur. Hastalığının gerçek olduğu ve ağrısının gerçekten

dayanılmaz olabileceği söylenmelidir. Bununla birlikte hayatını tehdit etmeyen ve kozmetik bir problem yapmayan bir hastalık olduğunu bilen hastalar tedavi yaklaşımlarına yardımcı olmakta ve iş birliği yapmaktadırlar (3,60).

Hastanın, kendisinin çevresi tarafından eleştirilen, hastalığı kabul edilmeyen bir sinir hastası değil, değişik nedenleri olabilen bir romatizmal hastalığa sahip olduğu ve aynı yakınmalarla tedavi gören çok sayıdaki hasta grubunun bir üyesi olduğunu bilmesi, tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkilemektedir. Eşler başta olmak üzere ailenin de hastalık hakkında bilgilendirilmesi faydalıdır (3,60).

FM'li hastalardaki tedavi girişimlerini, farmakolojik ve diğer tedavi girişimleri olarak iki kategoride değerlendirmek mümkündür.

2.1.11.2. Farmakolojik Girişimler

FM'deki ilk farmakolojik çalışmalar, amitriptilin ve siklobenzapirin ile yapılmıştır. Amitriptilinin, depresyonda kullanılan dozlardan çok daha düşük dozlarda (10-50 mg) FM'de etkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum, bu ilaçların FM'de farklı bir mekanizma üzerinden etki ettiklerini göstermektedir. Bu ilaçlar, kas spazmını azaltır, non REM uykusunu düzeltir ve serotonin düzeylerini artırır. Serotonin, beyinde spinal inhibitör yol aracılığı ile ağrı inhibisyonuna neden olabilir. Bu ilaçların ayrıca santral analjezik etkileri vardır (61).

Trisikliklerin FM' deki etkinliği depresyon üzerine olan etki nedeniyle değildir. Çünkü, depresyon için kullanılan dozlardan çok daha düşük dozlar kullanılmaktadır. İyileşme hızlı olup, bu yarar 2-4 hafta boyunca daha belirgindir. Genellikle amitriptilin, gece yatarken 10-50 mg dozunda önerilir. 10 mg amitriptilin gibi düşük dozların gece yatmadan 1-3 saat önce verilmesiyle tedaviye başlanır. Doz, 2 haftadan sonra artırılabilir. Doz artışı 2 haftalık aralarla 5 mg olacak şekilde yapılır. Eğer başarılı olursa birkaç ay boyunca tedaviye devam edilir. Başarısızsa 4-6 haftalık bir süreden sonra tedavi kesilir. Amitriptilinin ağrı, uyku bozukluğu, hasta ve hekime göre global değerlendirme ve manuel duyarlı nokta skoru açısından plasebo ve nonsteroid antiinflatuvar ilaçlara (NSAİİ) göre belirgin şekilde üstün olduğu saptanmıştır (60-61). 25mg/gün amitriptilin ve 20mg/gün fluoksetin kullanımının, uyku bozukluğu, ağrı

ve global değerlendirmede plaseboya göre anlamlı olarak etkin olduğu ve her iki ilacın kombine kullanımının tek tek kullanıma göre daha üstün olduğu tesbit edilmiş, fakat hassas nokta ve BDÖ skorunda anlamlı düzelme bildirilmemiştir (61). Siklobenzapirin (10-40 mg) ise daha çok uyku bozukluğunu düzeltmekte, ağrı üzerine ise etkisi daha zayıf olmaktadır (3).

Bu ilaçlardan başka, alprozolam, S-adenil metionin (SAM) ve selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin (SSRI) kısa süreli etkileri incelenmiştir. Bu ilaçlar anksiyolitik ve antidepresan etkileri nedeniyle FM'li hastalarda faydalı olabilmektedir. SAM bir metil donörüdür ve antidepresan, antienflamatuvar ve analjezik etkileri vardır. Yapılan çalışmalarda plaseboya üstün bulunmuştur. Ancak ABD dahil bir çok ülkede mevcut olmadığından uzun vadede etkileri konusunda yeterli veri yoktur (3).

Son yıllarda, ağrının SSRI ve diğer yeni antidepresanlarla (sertralin, fluoksetin, nefazodon veya venlafaksin) tedavisi gündeme gelmiştir. Bu ilaçlar indirekt olarak ağrıyı geçirmede etkili oldukları için 'adjuvan analjezikler' olarak da isimlendirilirler. FM tedavisinde fluoksetin ve amitriptilinin karşılaştırıldığı bazı çalışmalar iki tedavinin kombinasyonunun, her iki ilacın tek başına uygulanmasından daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir. Bu nedenle bu kombinasyon sıklıa önerilmektedir (1).

Selektif monoaminooksidaz inhibitörü olan moklobemid FM'li hastalarda ağrıyı azaltmakla birlikte, uyku kalitesi üzerine negatif etkileri nedeniyle FM'de kullanımı sınırlıdır (3).

Bir çalışmada, ciddi düzeyde depresyonu olan FM hastalarında moklobemid tedavisinin oldukça etkili olduğu, ciddi yan etkisi olmaması nedeniyle toleransının çok iyi olduğu, depresyonlu FM'de tedavide tercih edilebilecek bir antidepresan olduğu sonucuna varılmıştır (62).

NSAİİ'nin FM'de etkinliğinin olmadığı bilinmektedir. Ancak, hastalarda birlikte osteoartrit semptom ve bulguları var ise tedavi protokolüne eklenebilir. Parasetamol veya aspirin gibi analjezikler ağrıyı geçici olarak azaltabilir. Prednizonun da etkisiz olduğu gösterilmiştir. Farmakolojik tedavinin süresi

konusunda da görüş birliği yoktur. Bununla birlikte ortalama 6 ay süre ile etkin dozda farmakolojik tedavinin sürdürülmesi önerilmektedir (3).

Gabapentin kullanılarak yapılan, randomize çift kör plasebo kontrollü çok merkezli çalışmada gabapentinin 1200-2400 mg/gün dozunda, 12 hafta kullanılması ile fibromiyaljiye bağlı ağrı ve diğer semptomların tedavisinde güvenli ve etkili bir ilaç olduğu belirtilmiştir (63).

2.1.11.3. Diğer tedavi yöntemleri

i. Aerobik egzersizler

Egzersiz uygulamalarındaki başlıca amaçlar, stresin azaltılması, bozulmuş postür, mobilite, dayanıklılık ve kardiyovasküler enduransın yeniden kazanılması olarak sıralanabilir.

Kardiyovasküler form egzersizleri ile kombine olarak, eklem hareket açıklığı egzersizleri, havuz tedavisi ve fiziksel form programı ile tedavi sonrası hastaların fiziksel fonksiyonlarında 4-8 aylık düzelmeler elde edilmiştir. Bununla birlikte bu tedavi şeklinin ağrı eşiği ve hassas noktalar üzerine etkisi yoktur. Yürüyüş herhangi bir özel yetenek ve özel bir yer gerektirmez. Ilık su dolu bir havuzda yapılan su aerobiği yürüyüşe alternatif olabilir. Koşu bandı, kürek, bisiklet gibi egzersiz araçları da aerobik egzersiz amacıyla kullanılabilir.

Genellikle egzersize yeni başlayan hastalar, ağrı ve yorgunluk yakınmalarının daha da arttığını ifade ederler. Çünkü hastaların çoğu yeterli kondisyona sahip değildir. Bu nedenle egzersiz tedavisine başlangıçta düşük sayı ve şiddette başlayıp zaman içinde egzersizin dozunu artırmak gerekir. Yine de egzersiz programının tip ve yoğunluğu her hastanın kapasitesine göre bireysel belirlenmelidir (3,60).

ii. Kognitif davranış tedavileri

Kognitif davranış tedavisi, relaksasyon girişimleri, sağlıklı davranış paternlerinin güçlendirilmesi, kişilerin ağrı semptomlarını kontrol etme konusundaki uygun olmayan inançlarının düzeltilmesi gibi çeşitli tedavi yaklaşımlarını kapsamaktadır. Davranışsal tedavide hastaların düşünce, duygu,

davranış ve fizyolojik yanıtlarını değiştirebileceği ve kontrol edebileceği farz edilir.

iii. Diğer tedaviler

Magnetoterapi, kriyoterapi, ozon terapi, kaplıca, talasoterapi, aromaterapi, akupunktur, refleksoloji FM tedavisinde uygulanabilecek diğer tedavi yaklaşımlarıdır (60).

FM hastalarına uygulanan 3 haftalık balneoterapi tedavisi ile Fibromiyalji Etki Sorgulaması (FES), ağrı ve hassas nokta sayısında tedavi sonunda ve 6 aylık takiplerde kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı düzelmeye olduğu bulunmuştur (64).

FM tedavisinde hidroterapi ile amitriptilin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki tedavinin de etkin olduğu ancak hidroterapi uygulamasının amitriptilin kullanımı ile karşılaştırıldığında daha etkin ve uzun süreli olduğu bildirilmiştir (65).

iv. Lokal fizik tedavi

Lokal fizik tedavi uygulamaları, kısa süreli fayda sağlamakla birlikte uzun vadeli iyileşme sağlayamamaktadır. Bu amaçla yüzeysel ısı, buz tatbiki, transkutanöz elektriksel nörostimülasyon (TENS), laser ve masaj kullanılmıştır.

v. Lokal Enjeksiyon Uygulamaları

FM'de çok çeşitli lokal enjeksiyon uygulamaları yapılmıştır. Kuru iğneleme, tuzlu su, lokal anestezi maddeleri gibi farklı enjeksiyonlar önerilmektedir. Ağrılı noktanın tam olarak tespiti şarttır. Haftada 1 veya 2 defa ve her seferinde minimum 3, maksimum 7 noktaya enjeksiyon yapılır. Küçük ve ince iğne uçları kullanılmalıdır (60).

2.1.11.4. 2008 EULAR'ın Fibromiyalji Sendromu Tedavi Kılavuzu

(66)

1- Fibromiyaljinin tam anlaşılması ağrı, fonksiyon ve psikososyal durumun geniş değerlendirmesini gerektirir. Fibromiyalji anormal ağrı ve diğer sekonder özelliklerin olduğu kompleks ve heterojen durum olarak bilinmektedir.

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

3- Fibromiyaljide egzersizle veya egzersiz olmadan ısıtılmış havuz tedavisi etkilidir.

4- Aerobik egzersiz ve güçlendirme çalışmalarını içeren bireysel olarak düzenlenen egzersiz programları bazı fibromiyalji hastalarında yararlı olabilir.

5- Fibromiyaljili bazı hastalarda kognitif davranışsal terapi faydalı olabilir.

6- İhtiyacı olan özel hastada relaksasyon, rehabilitasyon, fizyoterapi ve psikolojik destek kullanılabilir.

7- Tramadol fibromiyaljide ağrı tedavisi için önerilmektedir.

8- Antidepresanlar: Amitriptilin, fluoksetin, duloksetin, milnasipram, moklobemid ve pirlindol, ağrıyı azaltır ve genellikle fonksiyonel iyileşme sağladığı için fibromiyalji tedavisinde dikkate alınabilir.

9- Tropisetron, pramipeksol ve pregabalin ağrıyı azaltır ve fibromiyalji tedavisinde göz önünde tutulmalıdır.

2.2. Leptin

2.2.1. Tanımı

Adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden alan, sitokinlere benzeyen, 16 kilodalton ağırlığında, 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormon olan leptin, 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (4).

İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanan leptin, ilk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir (67).

2.2.2. Sentezlenmesi ve Salınımı

Vücutta başlıca farklılaşmış adipositler tarafından üretilen leptinin aynı zamanda gastrik epitel, iskelet kası, karaciğer ve plasentadan da düşük miktarda salgılandığı gösterilmiştir. Kanda, serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunur ve leptin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir (68). Her ne kadar leptinin sentezi ve plazma konsantrasyonu vücut total yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi ile doğru orantılı olsa da birçok faktör leptin düzenlenmesinde rol oynar. Hiperinsülinemi ve glukokortikoidler leptin salınımında artışa neden olurken, adrenerjik stimülasyon leptin salınımını azaltır(69).

Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve yemeklerden 2–3 saat kadar sonra pulsatil olarak salgılanır. Diurnal bir ritme sahiptir. Gece yarısı ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner (70). Yaş ve etnik özellikler dolaşımdaki leptin konsantrasyonunu etkilemezken (68), serum düzeyleri kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Bu, kadınlarda yağ dokusunun fazla olması ve cilt altı/visseral yağ oranının yüksek olması ile açıklanmaktadır (71).

Leptin sekresyonunun düzenleyen iki sistem, sempatik sinir sistemi ve HPA aksıdır. Her iki sistem de stresle aktive olmaktadır. Sempatik sinir sistemi leptin sekresyonunu inhibe, HPA sistemi ise aktive etmektedir (72).

2.2.3. Leptin Reseptörleri

Leptin reseptörleri, klas I sitokin reseptör ailesindedir ve tüm vücutta yaygın olarak bulunur (73). Leptin reseptör geninin lokalizasyonu 1q31 kromozomu üzerindedir. Farelerde ise 6. kromozom üzerindedir. Kemiricilerde 1. veya 7. genden birinde olan homozigot mutasyon, leptin üretimini engeller ve bu erken başlangıçlı morbid obesite, hiperfaji, enerji tüketiminde azalma, hiperkortizolemi, dislipidemi ve infertilite ile sonuçlanır (69,74).

İkisi major olmak üzere 6 leptin reseptörü vardır. Major reseptörler Ob-Ra (kısa reseptörler), Ob-Rb (uzun reseptörler)' dir. Ob-Rb reseptörleri en çok hipotalamusta arkuat nukleusta bulunur ve leptin etkisini bu reseptör aracılığı ile gösterir. Kısa reseptörler vücutta yaygın olarak bulunur. Ob-Ra reseptörlerinin pleksus koroideus ve beyin kapillerlerinde bol miktarda bulunması, kısa reseptörlerin leptinin merkezi sinir sistemine transportunda önemli görevleri olduğunu düşündürmektedir (73).

2.2.4. Fonksiyonları ve Fizyolojik Etkileri

Leptinin temel etkisi, yiyecek alımında azalma ve enerji tüketiminde artmaya yol açmaktır. Leptin, bu etkilerini santral yolla gerçekleştirir. Nöropeptid-Y (NPY), kuvvetli bir iştah uyarıcıdır. Leptin, hipotalamusta arkuat nukleusta NPY sentezini inhibe eder. Leptin reseptörleri hipotalamusta en yoğun olarak NPY salgılayan hücrelerin yüzeyinde bulunur. Katabolik etkili olan leptin bu hücrelere bağlanarak, anabolik etkili NPY salınımını inhibe eder (69).

Vücut yağ oranı ile serum leptin konsantrasyonu güçlü korelasyon gösterir (75). Leptinin obezite gelişimini engelleme dışında sempatik sinir sistemi aktivasyonu, metabolizmanın düzenlenmesi, hematopoez, cinsel gelişim, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, immünite, anjiyogenez, kemik dansitesi ve üremede de oldukça önemli rolleri olduğu saptanmıştır (76,77).

Leptinin, duygulanım üzerinde etkisi olduğuna dair iki görüş ileri sürülmüştür. İlki, anksiyolitik etkisi olan NPY'nin bazı aktivitelerinin leptin tarafından antagonize edilmesi, diğeri ise leptinin neden olduğu iştah ve kilo kaybının depresyonun önemli semptomlarından biri olmasıdır (76,78).

Leptin, HPA, tiroid ve büyüme hormonu aksları ile yakın etkileşim içerisindedir. Açlıkta serum leptin seviyelerinde düşme, büyüme hormonunun, tiroid ve üreme sistemi hormonlarının baskılanması gibi metabolik ve nöroendokrin yanıtlarda bir takım değişikliklere yol açar (79).

Leptinin bir diğeri etkisi ise, bir melanokortin ailesi üyesi olan α -melanosit stimulan hormon (α -MSH) yapımını stimüle ederek besin alımını

azaltmasıdır (76). α -MSH, pro-opiomelanokortin (POMC) prekürsöründen oluşan bir moleküldür ve melanokortin reseptör ailesinin birçok üyesi için ligandır. Bu üyelerden en önemlileri ise primer olarak beyinde sentezlenen melanokortin 3 reseptörü (MC3R) ve melanokortin 4 reseptörü (MC4R)'dür. MC-4 reseptörü ve MSH, artmış leptin düzeylerine biyolojik yanıt için gereklidir (80).

Leptin defekti (ob/ob) veya leptin reseptör defekti (db/db) olan farelerde immün fonksiyonlar bozulur. Bu bozukluk, başlıca hücre aracılı yanıtta olur. Leptin, lökosit sentezini uyarır. Makrofajları aktive eder ve makrofajlardan pro ve antiinflamatuvar sitokin salınımını uyarır. Leptin, hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), hipofizden folikül stimülan hormon, luteinize hormon (FSH, LH) ve prolaktin salınımını uyarır. Bu etkisini muhtemelen NPY üzerinden gösterir. NPY ise, yüksek konsantrasyonlarda gonadotropin aksı üzerine inhibitör etki gösterir. Leptin, gonadotropin ve seks steroidi sentezini ve salınımını artırır (76).

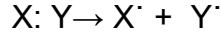
2.3. Oksidatif Stres

2.3.1. Serbest Radikaller

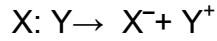
Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla paylaşılmamış elektron taşıyan, birçok fizyolojik ve patolojik süreçte üretilen oldukça aktif atom veya moleküllerdir. Oldukça unstabil olan bu moleküller, çevrelerindeki moleküllerle çabucak reaksiyona girme ve bu son yörünge elektronlarını paylaşma eğilimindedirler (6). İnsan vücudunda bütün hücrelere hiçbir zorlukla karşılaşmadan giren ve en çok kullanılma özelliğine sahip olan moleküler oksijen (O_2) yapısı gereği radikal olmaya çok uygun olduğu için serbest radikal denince aslında serbest oksijen radikalleri, daha genel bir anlatımla reaktif oksijen türleri (ROS) ifade edilmektedir. ROS ve serbest radikaller organizmada normal şartlar altında sürekli oluşmaktadır. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir.

Serbest radikaller vücutta 3 yolla meydana gelir (81):

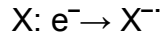
1. Kovalent bağlı normal bir molekülün her bir parçasında ortak elektronlardan birinin kalarak homolitik bölünmesi



2. Normal bir molekülden bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi

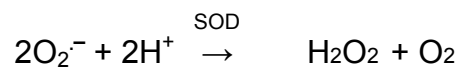


3. Normal bir moleküle bir elektronun eklenmesi yoluyla



Bu tepkimelerden herhangi biri oluştuğunda, radikal olmayan türler radikal haline gelir. Serbest radikaller ile radikal olmayanların tepkimeleri sonucu, tepkimeye giren moleküller sıra ile serbest radikallere dönüşür ve hasar zincirini ilerleterek yayarlar (81).

Serbest radikaller, hücre içerisinde ultraviyole ışınları, x ışınları gibi radyant enerjinin emilimi, hava kirliliği, sigara dumanı, ilaç kullanımı (parasetamol, nitrofurantoin gibi), solventler gibi çevresel faktörlerin etkisiyle eksojen olarak oluşabildiği gibi, normal fizyolojik olaylar sırasında gerçekleşen indirgenme-yükseltgenme (redoks) tepkimeleri sırasında da oluşabilir (82). Bunlar, hidroksil radikali (OH^{\cdot}), süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), nitrik oksit, hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir (83). *Süperoksit radikali*, moleküler oksijenin indirgenmesi ile oluşan ilk üründür. Oksijen, süperoksit grubuna bazı demir-kükürt içeren yükseltgenme-indirgenme enzimleri ve flavoproteinlerin etkisiyle indirgenir. En önemli kaynağı, mitokondrial elektron transport zinciridir. Yarılanma süresi uzun, ancak tepkisi düşük bir radikaldir. Son derece etkin olan ve hücre hasarına yol açan süperoksit, bakırlı bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığı ile hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene çevrilir. Yani, hücre kendini bu tahribattan SOD sayesinde korumuş olur (81).



Bilinen en etkili oksidan radikal olan *hidroksil radikali*, çok küçük miktarda bile, üretildiği yerde hasar yapabilme kapasitesine sahiptir. Çok kısa ömürlüdür. Hemen her molekülle in vivo hızlı bir şekilde reaksiyona girer. Bu nedenle de radikallerin radikali diye de adlandırılabilir (84).

2.3.2. Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri

2.3.2.1. Membran Lipitleri Üzerine Etkileri

Hücre zarı, içerdiği çoklu doymamış yağ asitleri nedeniyle oksidatif hasara oldukça duyarlıdır. Yağ asidi zincirinden, serbest radikallerin etkisi ile hidrojen atomunun uzaklaşması, bu yağ asidi zincirinin de radikal özelliği kazanmasına neden olur. Lipid peroksidasyonu sonucunda malonildialdehit (MDA), 4-hidroksinoneal (HNA), alkoller, etan ve pentan oluşur. MDA ve HNA, lipid peroksit düzeylerinin saptanmasında kullanılabilir (81). Hücre membranı serbest radikaller için kritik bir bariyerdir, çünkü serbest radikaller hücre komponentleri ile etkileşim için bu bariyeri geçmek zorundadırlar. Membran lipid peroksidasyonu sonucu membran bütünlüğü bozulması ile membran proteinleri, reseptörleri ve ayrıca bunlara bağlanan enzimler inaktive olurlar. MDA, hücre membranlarındaki iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar. İyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimine neden olur. Bu yüzden MDA, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve mutajenik etki gösterir (85).

2.3.2.2. Proteinler Üzerine Etkileri

Hücrede serbest radikal birikimi ve etkisiyle proteinlerde fragmantasyon ve çapraz bağlanmalar meydana gelebilir. Bunlar da protein fonksiyonlarında bozulmalara yol açabileceği gibi, immun sistemi uyaraabilecek antijenik değişikliklere de neden olabilir (86).

2.3.2.3. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisiyle çeşitli son ürünler meydana gelir ve bunlar diyabet, diyabet komplikasyonlarının gelişimi,

hipertansiyon, romatoid artrit, pröriyasis gibi çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar (86).

2.3.3. Antioksidanlar ve Oksidatif Hasar

Serbest radikaller potansiyel olarak toksik oldukları için organizmalar bunları etkisiz hale getirmek amacıyla savunma sistemleri geliştirmişlerdir. Bunlar, “antioksidanlar” olarak adlandırılır. İntraselüler major antioksidan enzimlerden en önemlisi SOD’dır. Bakır-çinko SOD (Cu-Zn SOD) sitoplazmada, manganez SOD (Mn-SOD) ise mitokondride süperoksit radikalini hidrojen peroksite dönüştürür. Diğer önemli antioksidan enzim ise glutatyon peroksidazdır (GSH-Px). Bu enzim, oluşan H₂O₂’yi, suya dönüştürür (84).

Prooksidan ve antioksidan dengedeki bozulma olarak da tanımlanan oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin karbonhidratlar, proteinler, lipitler ve DNA üzerinde meydana getirdiği hasardır. Bu durum, ya reaktif oksijen türlerinin (hidroksil radikali, süperoksit radikali, hidrojen peroksit) artmış üretimine ya da bu reaktif ürünlere karşı savunmadaki azalmaya bağlı oluşur (6).

i. Endojen antioksidanlar

Endojen antioksidanlar, enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar:

Enzim olan endojen antioksidanlar: Glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon S-Transferazlar (GST), katalaz (CAT), mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, hidroperoksidaz.

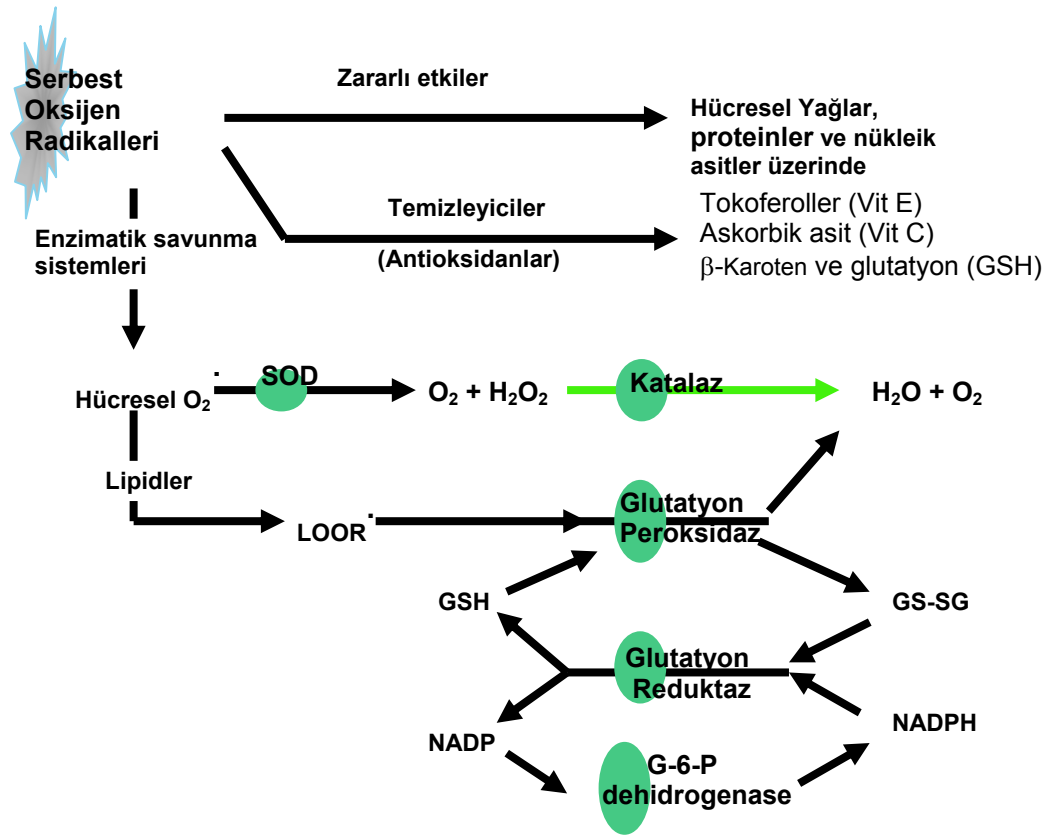
Enzim olmayan endojen antioksidanlar: Glutatyon (GSH), melatonin, seruloplazmin, albümin, ferritin, transferin, miyoglobin, hemoglobin, bilirubin, sistein, metiyonin, ürat ve laktoferrindir.

ii. Eksojen antioksidanlar

Eksojen antioksidanlar, vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere sınıflandırılabilirler. Vitamin eksojen antioksidanlar şunlardır: α -tokoferol (vitamin E), askorbik asit (vitamin C), β -karoten, folik asit (folat).

Reaktif oksijen bileşikleri ile ortamda oluşan radikal hücumu antioksidan enzimlerce yeterli derecede süpürülmediği takdirde, aşırı oluşan bu serbest radikaller membran lipitlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerine zarar vererek lipid peroksidasyon ürünleri olan malonildialdehit (MDA), 4-hidroksinoneal (HNA) gibi moleküllerin oluşmasına neden olur. Membranların bütünlüğünü kaybetmesi ise, hücre akışkanlığının bozulmasına, membran potansiyellerinin değişimine, hücre rüptürüne ve organellerin dağılmasına yol açar (84).

Serbest radikal saldırısına karşı yanıt şekil 3'te şematize edilmiştir.



Şekil 2. Serbest radikal saldırısına karşı yanıt

3. MATERYAL - METOD

3.1. Vaka Seçimi

Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine Haziran 2007 ile Kasım 2007 tarihleri arasında başvuran, 30-50 yaş arası, yeni tanı almış 30 FM'li kadın hasta (ortalama yaş $40,1 \pm 5,2$) alındı. FM tanısı ACR kriterlerine göre kondu. Kontrol grubu olarak sağlıklı ve semptomsuz 30 kadın (ortalama yaş $39,6 \pm 5,8$) alındı. Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi "Etik Kurul" onayını takiben Bilimsel Araştırma Fonu desteği ile yürütülmüştür (proje no: 07-TU-1550).

Her iki grup için kilo, boy, vücut kitle indeksleri(VKİ) kaydedildi. Beck Depresyon ölçeği (BDÖ), Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), ağrı bozukluğu için 10 ölçekli vizüel analog skalası (VAS), Fibromiyalji Etki Sorgulaması ölçeği (FES) dolduruldu. FM'li hastalar için şikayet süresi ay olarak kaydedildi. Her iki grup için, eşlik eden şikayetlerin olup olmadığını değerlendiren standart bir form dolduruldu.

Çalışmadaki dışlama kriterleri şunlardı:

1. FM için antidepresan ilaç (amitriptilin, selektif serotonin geri alım inhibitörü gibi) kullanım öyküsü olan hastalar,
2. Akut veya subakut viral/bakteriyel enfeksiyonu olanlar,
3. Postmenopozal olanlar
4. Sistemik hastalığı olanlar (Diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, hipo veya hipertiroidi),
5. Major psikiyatrik hastalığı olanlar,
6. Tam kan, sedimentasyon, biyokimya, serolojik ve tiroid fonksiyon testleri yapılarak laboratuvar sonuçlarında anormallik olanlar,
7. Sigara ve alkol kullanım öyküsü olanlar,
8. Eşlik eden inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlar (sekonder FM nedeni olabilen romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus vb.)
9. VKİ 25 kg/boy^2 nin üzerinde olanlar.

3.2. Rutin Tetkikler

Çalışmaya alınan tüm bireylerden 12 saat açlık sonrası, sekonder FM tanısını dışlamak amacıyla hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi, romatoid faktör (RF), paratiroid hormon, tiroid fonksiyon testleri (sT3, sT4 ve TSH), rutin biyokimyasal tetkikler (glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, ALP, Ca, P düzeyleri) için kan örnekleri alındı.

3.3. Kullanılan Ölçekler

3.3.1. Fibromiyalji Etki Sorgulaması (FES)

FES, fibromiyaljide fiziksel fonksiyonu ve sağlık durumunu değerlendiren spesifik bir ölçektir (Ek 2). 1991 yılında Burckhardt ve ark. (87) tarafından geliştirilen bu ölçek, 2005'te Bennett (88) tarafından yeniden düzenlenmiştir. Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2000'de Sarmer ve ark. (89) tarafından yapılmıştır. FES, 10 madde içerir. Sorgulamada ilk madde alışveriş yapma, çamaşır yıkama, yemek yapma, yatak düzeltme, elle bulaşık yıkama, elektrik süpürgesi ile halı süpürme, birkaç blok yürüme, arkadaş/akraba ziyareti, bahçe işleri, araba kullanma ve merdiven çıkma şeklindeki 11 adet günlük yaşam aktivitesinin, 0-3 üzerinden değerlendirildiği bir skalayı içerir. Cevaplar 0: her zaman 1: çoğu zaman 2: ara sıra 3: asla şeklinde Likert tipi skala ile ölçülür.

İkinci madde geçen hafta boyunca hastanın kendisini iyi hissettiği gün sayısını belirlerken, üçüncü madde hastanın hastalık nedeniyle geçen hafta boyunca işe gidemediği ya da ev işlerini yapamadığı gün sayısını sorgular. Diğer yedi madde ise; geçen hafta süresince hastaların ağrı şiddeti, iş yapabilme düzeyleri, yorgunluk, uyku sonrası dinlenmiş olma hali, tutukluk, anksiyete ve depresyon durumlarını VAS ile değerlendirmeye yöneliktir (87). Toplam FES skoru maksimum 100'dür. Yüksek skorlar düşük fonksiyonellik düzeyini gösterir.

1- 1.FES: FES'in birinci komponentinde yer alan alışveriş yapmak, çamaşır yıkamak, yemek yapmak, yatak düzeltmek gibi 11 adet günlük yaşam aktivitesi, likert skalasıyla 0-3 üzerinden değerlendirildi. Elde edilen toplam skor,

hastaların yanıt verdiği madde sayısına bölünerek ortalama skor elde edildi. Bu ortalama skor, normalizasyon sağlamak amacıyla 3.33 ile çarpıldı.

2- 2.FES: Hastalara geçen hafta boyunca kendilerini iyi hissettikleri gün sayısı (0-7) soruldu. Hastanın kendisini iyi hissettiği gün sayısı hastalıktan etkilenme şiddeti ile ters orantılı olduğu için 0=7, 7=0 olarak skorlandı. Skor, normalizasyon sağlamak amacıyla 1.43 ile çarpıldı.

3- 3.FES: Hastaların geçen hafta boyunca ağrı ve diğer semptomlardan dolayı kaç gün işe gidemediği, ev işlerini yapamadığı soruldu. Belirtilen gün sayısı normalizasyon sağlamak amacıyla 1.43 ile çarpıldı.

4- 4.ve 10. FES arası: VAS üzerinde belirtilen sayı olarak kaydedildi.

Toplam FES skoru= 1.FES + 2.FES + 3.FES + 4.FES + 5.FES +6.FES + 7.FES + 8.FES + 9.FES + 10.FES olarak hesaplandı.

3.3.2. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Çalışmada, bireylerin depresyon durumlarının belirlenmesi amacıyla, BDÖ kullanıldı (Ek 3). Beck ve ark. (90) tarafından 1961'de geliştirilen bu ölçeğin, ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, 1989'da Nesrin Hisli (91) tarafından yapılmıştır. BDÖ, depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri ölçmektedir. Her biri 0-3 puan arasında değerlendirilen 21 sorudan oluşan, kendini değerlendirme ölçeğidir. Olgular, bugün dahil geçen hafta içinde kendilerini nasıl hissettiklerini anlatan cümleyi seçerler. Elde edilen puan 0-63 arasında değişir. 0-13 puan arası depresyon yok, 14-24 puan arası orta derecede depresif yakınmalar, 25 puanın üzeri ise yoğun depresif yakınmalar olarak değerlendirilir (91).

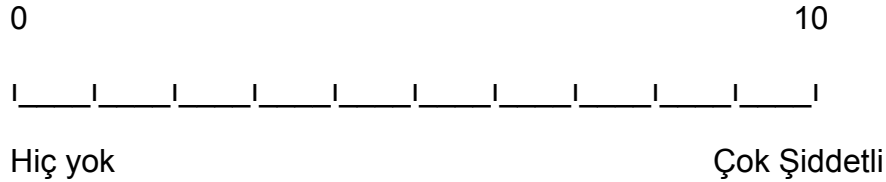
3.3.3. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Çalışmada, bireyin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığını ölçmek amacıyla BAÖ kullanıldı (Ek 4). Beck ve ark. (92) tarafından 1988'de geliştirilmiş olup ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Ulusoy ve ark. (93) tarafından 1998'de yapılmıştır. 21 maddeden oluşan, 0-3 arası puanlanan Likert tipi bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Skorlama, '0=hiç, 1=hafif, beni pek

etkilemedi, 2=orta, hoş değildi ama katlanabildim, 3=ciddi, dayanmakta çok zorlandım' şeklindedir. Elde edilen puan 0-63 arasında değişir. Toplam puanın yüksekliği kişinin yaşadığı anksiyetenin yüksekliğini gösterir.

3.3.4. Vizüel Analog Skala (VAS) Ağrı Skoru

Bireylerin ağrı şiddetini belirlemek amacıyla VAS kullanıldı. Olguların, hissettikleri ağrıyı 10cm'lik skala üzerinden işaretlemeleri istendi. Buna göre; '0' değeri ağrının hiç olmadığını gösterirken, '10' değeri dayanılmayacak şiddette ağrıyı göstermekteydi (Şekil 2). İşaretlenen noktadaki sayısal değer, olguların genel olarak hissettikleri ağrı şiddeti olarak kaydedildi.



Şekil 3. VAS Ağrı Skoru

3.4. Laboratuvar

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan tüm olgulardan venöz kan örnekleri 12 saat açlık sonrası 08.00-10.00 arasında alındı. Leptin analizi için kan örnekleri jelli tüplere alındı. 3500 rpm'de 4 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar ayrı plastik eppendorf tüplere ayrıldı. Hemolizli örnekler ölçüm sonucunu etkileyebileceği için bu bireylerden yeniden kan alındı. Örnekler, -80 derecede soğutan derin dondurucuda çalışma sonlanana kadar saklandı. Plazma leptin seviyesi ölçümü için tüm örnekler aynı anda çalışıldı. Ölçüm öncesi tüm örnekler oda ısısında erimeye bırakıldı. Leptin düzeyleri DRG Leptin (Sandwich) ELISA spesifik ticari kiti kullanılarak Enzim-linked immunosorbant assay (ELISA) yöntemiyle değerlendirildi. Sonuçlar ng/ml cinsinden verildi. DRG Leptin (Sandwich) kiti kullanılarak ölçülen serum leptin değeri için normal aralık 0–100 ng/ml idi.

Oksidatif stres parametreleri için kan örnekleri ise antikoagülanlı tüplere alınarak 3000 rpm de 5 dakika santrifüj edilerek plazmaları elde edildi. Daha sonra altta kalan eritrosit örnekleri 3 kez serum fizyolojik ile yıkandı ve -20 °C de

dondurularak alyuvar hemolizatları hazırlandı. Bir ay içerisinde, dondurulan plazma ve eritrosit hemolizat örneklerinde ROS üretimi göstergesi olan MDA düzeyleri Placer ve ark. nın (94), GSH düzeyleri Sedlak ve ark. nın (95) ve GSH-Px ise Lawrence ve Burk' un (96) yöntemine göre analizleri yapıldı. Ayrıca, sonuçlar protein cinsinden verileceği için, biüret yöntemine göre toplam protein düzeyleri belirlendi.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, Windows için SPSS 15.0 paket programı ile yapıldı. Hasta ve kontrol grubunda oranlar ki-kare testi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunda ortalamalar Independent Student's t-testi ile karşılaştırıldı. Gruplar içerisinde korelasyonlar Pearson ve Spearman testleri ile analiz edildi. İstatistiksel analizler $p < 0.05$ ise anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak belirtildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, ACR kriterlerine göre FM tanısı konmuş 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 60 kişi alındı. Çalışmaya alınan FM'li hastaların yaş ortalaması 40.1 ± 5.2 yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 39.6 ± 5.8 yıl idi. VKİ ortalaması hasta grubunda 25.0 ± 6.1 kg/m^2 , kontrol grubunda 23.6 ± 1.8 kg/m^2 idi. Gruplar arasında yaş, boy, kilo, VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	FM (n=30) Ort \pm SD	Kontrol (n=30) Ort \pm SD	p
Yaş (yıl)	40.1 ± 5.2	39.6 ± 5.8	0.694
Boy (cm)	160.9 ± 5.3	161.9 ± 4.8	0.439
Kilo (kg)	64.9 ± 17.7	61.8 ± 5.1	0.362
VKİ (kg/m^2)	25.0 ± 6.1	23.6 ± 1.8	0.230

FM'li grupta şikayet süresi 3 ile 120 ay arasında değişmekteydi ve ortalama şikayet süresi 42.8 ± 34.0 ay idi. FM grubunun mevcut HN sayısı 11-18 arasında değişmekte olup ortalama HN sayısı 14.66 ± 1.9 iken; kontrol grubunun HN sayısı 1-7 arasında değişmekteydi ve ortalama HN sayısı 2.36 ± 2.26 idi. Hasta grubundaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). (Tablo 4).

BDÖ skoru kontrol grubunda ortalama 2.7 ± 2.3 iken FM grubunda 16.6 ± 6.1 idi. BAÖ skoru kontrol grubunda ortalama 4.1 ± 3.5 iken FM grubunda 16.7 ± 8.6 idi. VAS ağrı skoru hasta grubunda ortalama 6.6 ± 1.3 iken kontrol grubunda 1.0 ± 1.4 idi. FM grubunda FES skoru 59.8 ± 7.9 iken kontrol grubunda 18.5 ± 7.4 idi. FM grubundaki VAS ağrı skoru, BDÖ, BAÖ ve FES skorlarındaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda hassas nokta, ağrı, Beck depresyon skoru, Beck anksiyete skoru, Fibromiyalji etki sorgulaması skorlarının ortalama değerleri

	FM (n=30) Ort±SD	Kontrol (n=30) Ort±SD	p
HN sayısı	14.6±1.9	2.3±2.2	0.000
VAS ağrı	6.6 ±1.3	1.0±1.5	0.000
BDÖ	16.6±6.1	2.7±2.3	0.000
BAÖ	16.7±8.6	4.1±3.5	0.000
FES	59.8±7.9	18.5±7.4	0.000

Hastaların %73.3'ü (n=22) baş ağrısı tariflerken, kontrol grubunda bu değer %30 (n=9) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.002). Hastaların %66.7'sinde (n=20) uyku bozukluğu vardı. Kontrol grubunda bu değer %6.7 (n=2) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.000). Hastaların %96.7'si (n=29) sabah yorgunluğu tariflerken, kontrol grubunda bu değer %40 (n=12) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.000). Hastaların %70'i (n=21) subjektif sabah şişliği tariflerken, kontrol grubunda bu değer %10 (n=3) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.000). Hastaların %70'i (n=21) sabah tutukluğu tariflerken, kontrol grubunda bu değer %3.3 (n=1) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.000). Hastaların %46.7'si (n=14) dismenore tariflerken, kontrol grubunda bu değer %16.7 (n=5) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.025). Hastaların %73.3'ü (n=22) premenstrüel gerginlik tariflerken, kontrol grubunda bu değer %26.7 (n=8) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Hastaların %53.3'ü (n=16) parestezi tariflerken, kontrol grubunda bu değer %10 (n=3) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Hastaların %46.7'si (n=14) ağız kuruluğu tariflerken, kontrol grubunda bu değer %6.7 (n=2) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Hastaların %30'u (n=9) göz kuruluğu tariflerken, kontrol grubunda bu değer %3.3 (n=1) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.012). Hastaların %56.7'si (n=17) kramp şikayeti tariflerken, kontrol grubunda bu değer %10 (n=3) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.000). Hastaların %90'ı (n=27) karında gaz, şişkinlik, hazımsızlık gibi mide barsak

sorunları tariflerken, kontrol grubunda bu değer %50 (n=15) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.002). Hastaların %73.3'ü (n=22) unutkanlık ve konsantrasyon eksikliği tariflerken, kontrol grubunda bu değer %36.7 (n=11) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.009). Hastaların %26.7'si (n=8) göğüs-kalp ağrısı tariflerken, kontrol grubunda bu değer %0(n=0) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.005). Hastaların %36.7'si (n=11) ani idrara çıkma hissi tariflerken, kontrol grubunda bu değer %6.7 (n=2) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.010) (Tablo 5).

Hastaların %40'ı (n=12) cerrahi öyküsü tariflerken, kontrol grubunda bu değer %40 (n=12) idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1.000). Hastaların %6.7'si (n=2) travma öyküsü tariflerken, kontrol grubunda bu değer %10 (n=3) idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1.000). Hastaların %30'u (n=9) konstipasyon tariflerken, kontrol grubunda bu değer %23.3 (n=7) idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.771). Hastaların %3.3'ü (n=1) raynaud fenomeni tariflerken, kontrol grubunda bu değer %0 (n=0) idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1.000) (Tablo 5).

Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; cerrahi ve travma öyküsü, konstipasyon ve raynaud fenomeni hariç hasta grubunda tüm parametreler anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05).

FM'li hasta ve sağlıklı kontrol grubunda serum leptin düzeyleri ile VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı (p<0.05).

FM'li hasta grubunda ortalama serum leptin düzeyi 33.13±14.0 ng/ml iken kontrol grubunda 29.04±10.0 ng/ml idi. FM ve kontrol grubunda serum leptin düzeyleri ortalamaları arasında fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 6).

FM'li hasta grubunda ortalama plazma MDA düzeyi 1.54± 0.36 nmol/ml iken kontrol grubunda 1.37 ± 0.28 nmol/ml idi. FM'li hastalardaki bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05) (Tablo 6).

Tablo 5. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının FM'e eşlik eden semptomlarının karşılaştırılması

	FM grubu % (n)	Kontrol grubu% (n)	p
Baş ağrısı	73.3 (22)	30(9)	0.002*
Uyku bozukluğu	66.7 (20)	6.7 (2)	0.000*
Sabah yorgunluğu	96.7 (29)	40 (12)	0.000*
Konstipasyon	30 (9)	23.3(7)	0.771
Subjektif sabah şişliği	70 (21)	10 (3)	0.000*
Sabah tutukluğu	70 (21)	3.3 (1)	0.000*
Dismenore	46.7 (14)	16.7(5)	0.025*
Premenstrüel gerginlik	73.3 (22)	26.7 (8)	0.001*
Raynaud fenomeni	3.3 (1)	0 (0)	1.000
Parestezi	53.3 (16)	10(3)	0.001*
Ağız kuruluğu	46.7 (14)	6.7 (2)	0.001*
Göz kuruluğu	30 (9)	3.3 (1)	0.012*
Kramp	56.7 (17)	10 (3)	0.000*
Mide barsak sorunları	90 (27)	50 (15)	0.002*
Unutkanlık ve Konsantrasyon eksikliği	73.3 (22)	36.7(11)	0.009*
Göğüs-kalp ağrısı	26.7 (8)	0 (0)	0.005*
Ani idrara çıkma hissi	36.7(11)	6.7 (2)	0.010*

*Ki-kare testi, $p < 0.05$

FM grubunda ortalama eritrosit MDA düzeyi 10.87 ± 8.23 $\mu\text{mol/g}$ protein iken kontrol grubunda 7.10 ± 4.53 $\mu\text{mol/g}$ protein idi. FM ve kontrol gruplarının ortalama eritrosit MDA düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 6).

FM grubunda ortalama eritrosit GSH düzeyi 12.36 ± 5.85 $\mu\text{mol/g}$ protein iken kontrol grubunda 11.04 ± 3.98 $\mu\text{mol/g}$ protein idi. FM ve kontrol grubu ortalama eritrosit GSH düzeyleri arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 6).

FM grubunda ortalama eritrosit GSH-Px düzeyi 15.79 ± 9.41 IU/g protein iken kontrol grubunda 15.72 ± 6.36 IU/g protein idi. FM ve kontrol grubu ortalama eritrosit GSH-Px düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. FM ve kontrol gruplarının serum leptin, plazma MDA, eritrosit MDA, eritrosit GSH ve eritrosit GSH-Px değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	FM grubu (n=30) Ort±SD	Kontrol grubu (n=30) Ort±SD	p
Leptin (ng/ml)	33.13±14.0	29.04±10.0	0.199
Plazma MDA (nmol/ml)	1.54± 0.3	1.37 ± 0.2	0.047
Eritrosit MDA (µmol/g protein)	10.87±8.2	7.10±4.5	0.032
Eritrosit GSH (µmol/g protein)	12.36 ± 5.8	11.04 ± 3.9	0.310
Eritrosit GSH-Px (IU/g protein)	15.79 ± 9.4	15.72 ± 6.3	0.972

FM grubunda ortalama FES skorları ile, VAS ağrı, BDÖ, BAÖ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu (p ve r değerleri sırasıyla $p=0.000$ $r=0.672$, $p=0.002$ $r= 0.543$, $p=0.002$ $r =0.538$) (Tablo 7).

Tablo 7. FM grubunda FES skoru ile VAS ağrı, BDÖ, BAÖ skorları arasındaki korelasyon analizi

Değişkenler	r	p
VAS ağrı	0.672	0.000
Beck Depresyon Ölçeği	0.543	0.002
Beck Anksiyete Ölçeği	0.538	0.002

FM grubunda BDÖ skorları ile HN sayısı, VAS ağrı düzeyi, BAÖ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardı. p ve r değerleri sırasıyla $p=0.048$ $r=0.364$, $p=0.005$ $r= 0.500$, $p=0.014$ $r =0.442$ idi (Tablo 8).

FM grubunda BDÖ skoru ile serum leptin düzeyleri ve eritrosit MDA düzeyleri arasında pozitif yönde orta düzeyde istatistiki olarak anlamlı korelasyon vardı. p ve r değerleri sırasıyla $p=0.020$ $r=0.422$, $p=0.042$ $r=0.374$ idi (Tablo 8).

Tablo 8. FM grubunda Beck Depresyon Ölçeği ile HN sayısı VAS ağrı, BAÖ, ortalama serum leptin düzeyi, ortalama eritrosit MDA düzeyleri arasındaki korelasyon analizi

Değişkenler	r	p
HN sayısı	0.364	0.048
VAS ağrı	0.500	0.005
BAÖ	0.442	0.014
Ort. serum leptin düzeyi	0.422	0.020
Ort. eritrosit MDA düzeyi	0.374	0.042

FM grubunda ortalama BAÖ skoru ile ortalama semptom süresi, ortalama VAS ağrı, ortalama BDÖ arasında pozitif yönde orta düzeyde istatistiki olarak anlamlı korelasyon vardı. p ve r değerleri sırasıyla $p=0.016$ $r=0.434$, $p=0.021$ $r=0.420$, $p=0.014$ $r=0.442$ idi (Tablo 9).

Tablo 9. FM grubunda Beck Anksiyete Ölçeği ile semptom süresi, VAS ağrı, BDÖ skorları arasındaki korelasyon analizi

Değişkenler	r	p
Semptom süresi	0.434	0.016
VAS ağrı	0.420	0.021
BDÖ	0.442	0.014

FM grubunda serum leptin düzeyleri ile ortalama Beck depresyon ölçeği skoru arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r=+0.422$) istatistiki olarak anlamlı ($p=0.020$) korelasyon vardı.

FM grubunda serum leptin düzeyleri ile uyku bozukluğu olanlar arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r=+0.276$) istatistiki olarak anlamlı ($p=0,033$) korelasyon vardı.

FM grubunda serum leptin düzeyleri ile göğüs-kalp ağrısı tarifleyenler arasında pozitif yönde düşük düzeyde ($r=+0,256$) istatistiki olarak anlamlı ($p=0,048$) korelasyon vardı.

Tablo 10. FM grubunda ortalama serum Leptin düzeyi ile BDÖ, uyku bozukluğu, göğüs-kalp ağrısı korelasyon analizi

Değişkenler	r	p
BDÖ	0.422	0.020
Uyku bozukluğu	0.276	0.033
Göğüs-kalp ağrısı	0.256	0.048

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Fibromiyalji sendromu, genellikle kadınları etkileyen, yaygın ağrı, dinlendirici olmayan uyku, yorgunluk, sabah tutukluğu ile birlikte hassas noktaların varlığını kapsayan bir yakınmalar topluluğudur (8). Çalışmamıza, ACR 1990 kriterlerine göre tanı konmuş 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 60 kişi alındı. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması sırasıyla 40.1 ± 5.2 ve 39.6 ± 5.8 yıl idi. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Bu yaş grubu FM semptomlarının en sık görüldüğü yaş aralığındadır ve bu bulgu literatürle uyumludur (8). Çalışmamızda; cinsiyete bağlı olası tanımlanmamış etyolojik faktörlerin dışlanması ve grupların kendi içinde homojen bir yapı oluşturması amacıyla hasta ve kontrol grubunun tamamı kadın olgulardan seçilmiştir. FM kadınlarda erkeklere göre 9 ile 20 kat daha fazla görülmektedir(97).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta ve kontrol grubunun tamamı premenopozal kadındı. Plazma hormon seviyelerinde oluşan değişikliklerin FM etyopatogenezinde rol oynadığını gösteren çalışmaların sonuçları çelişkilidir (39,98,99). Pamuk ve ark. (100) premenopozal ve postmenopozal FM hastalarında yaptıkları bir çalışmada postmenopozal hastaların daha ciddi ağrı tariflediğini, hastaların bir kısmı semptomların menapozla aynı zamanda başladığını ya da menapoz ile semptomların şiddetinin arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamıza alınan hasta ve kontrollerin yaş grubu eşleştirilmiş premenopozal olgular olması klinik semptomların ve laboratuvar bulgularının menapoz semptomlarıyla karıştırılmaması açısından önemlidir.

FM'li grupta şikayet süresi 3 ile 120 ay arasında değişmekteydi ve ortalama şikayet süresi 42.8 aydı. Hastaların şikayet süresi literatür ile benzerdi(45,101).

Çalışmamızda, hasta grubunun ortalama hassas nokta sayısı 14.66 iken; kontrol grubunun ortalama hassas nokta sayısı 2.36 idi. Sallı ve ark. nın (101) çalışmalarında ortalama hassas nokta sayısı 14.67, Yener ve ark. nın (45) çalışmasında ise 13.6 bulunmuştur.

Çalışmamızda BDÖ skoru hasta grubunda ortalama 16.6 iken, kontrol grubunda ortalama 2.7 idi. BAÖ skoru hasta grubunda ortalama 16.7 iken, kontrol grubunda ortalama 4.1 idi. VAS ağrı skoru hasta grubunda 6.6 iken, kontrol grubunda ortalama 1.0 idi. FM hastalarında depresyon, anksiyete ve VAS skorları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Bu bulgular FM hastalığına eşlik eden anksiyete ve depresyon ile ilgili önceki çalışmalarla uyumludur. Evren ve ark'nın (102) çalışmalarında FM'li hastalarda ortalama BDÖ skoru 18.3, BAÖ skoru 22.0, VAS ağrı skoru 3.5 bulunmuştur. Yine, fibromiyalji sendromunda depresyon ve sosyal uyumun rolünün araştırıldığı bir çalışmada BDÖ skoru 11.6, BAÖ ise 13.3 bulunmuş ve FM'li hastalarda psikososyal desteğin gerekliliği ortaya konmuştur (103). FM ve psikososyal faktörlerle ilgili literatürdeki çalışmalarda da FM olgularının anksiyete ve depresyon skorlarının kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (104). Çeliker ve ark. (105) FM hastalarında ağrının şiddetini depresyonla değil süreklilik anksiyetesi ile ilişkili bulmuşlardır. VAS, BDÖ ve BAÖ'yü hastalarımızda yüksek bulmamızın nedeni, depresyon ve anksiyete semptomlarına sahip hastaların hekime daha fazla başvurmaları olabilir. FM'li hastaların, depresyon ve anksiyete semptomları ile karşı karşıya kalmaları, günlük hayatta karşılaşılan sorunlarla başetmede güçlük çekmelerine, bu da sosyal yaşantılarının, iş ve aile ilişkilerinin etkilenmesine yol açabilir.

FM grubuna uygulanan fibromiyalji etki sorgulaması skoru ortalaması 59.8 iken kontrol grubunda 18.5 idi. Çalışmamızdaki FES skorundaki bu yükseklik BDÖ, BAÖ ve VAS skoru ile güçlü ilişki gösteriyordu. Literatürdeki çalışmalarda FM hastalarında FES skoru kontrollere göre artmış olarak bulunmuş ve EULAR'ın 2008 yılında yayınlanan FM sendromu tedavisinde kanıta dayalı önerilerinde klinik çalışmalarda fonksiyonun değerlendirilmesinde FES kullanımı önerilmiştir (66). Verbunt ve ark (106), FM hastalarında mental sağlık, fiziksel ve sosyal fonksiyon ile disabilite arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında disabilitenin değerlendirilmesi için FES skorunu kullanmış ve FM hastalarının yaşam kalitesindeki etkilenme ile algılanan disabilitiyi, mental sağlık ile ilişkili bulmuşlardır. Sonuç olarak FM hastalarında günlük yaşam

aktiviteleri ileri derecede etkilenmektedir. FM hastalarında günlük yaşam aktivitelerini, fiziksel fonksiyonu ve sağlık durumunu etkileyen temel değişkenler ağrı, depresyon ve anksiyete ile ilişkilidir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda FM' ye eşlik eden semptomların sıklığı değerlendirildiğinde konstipasyon ve raynaud fenomeni dışındaki tüm bulgular (Baş ağrısı, uyku bozukluğu, sabah yorgunluğu, subjektif sabah şişliği, sabah tutukluğu, dismenore, premenstrüel gerginlik, parestezi, ağız kuruluğu, göz kuruluğu, kramp, mide-barsak sorunları, unutkanlık ve konsantrasyon eksikliği, göğüs-kalp ağrısı, ani idrara çıkma hissi) FM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha sık bulundu ($p<0.05$). FM'ye eşlik eden semptomların hasta grubunda görülme sıklığı literatürle uyumluydu (55). Bununla birlikte, çalışmamıza dahil edilen FM hastalarında cerrahi ve travma öyküsü, konstipasyon sık görülmesine rağmen bu oran kontrol grubunda da yüksek bulunduğu için iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Önceki çalışmalarla uyumlu olarak, çalışmamıza alınan hasta ve kontrol grubunun VKİ ve leptin değerleri arasında korelasyon vardı (75). Leptin ile ilgili çalışmalar obezite ve enerji metabolizması üzerine yoğunlaşmıştır. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet ve VKİ yönünden eşleştirilmiş olduğu için elde edilen parametreler yaşa ve cinsiyete bağlı değişkenler ile obesiteden bağımsız olarak incelenebilir.

Çalışmamızda FM'li hasta grubunda ortalama serum leptin düzeyleri ile ortalama BDÖ skoru arasındaki ilişki anlamlı iken ($p<0.05$), BAÖ skoru arasındaki ilişki anlamlı değildi ($p>0.05$). Literatürde iki çalışmada depresif hastalarda plazma leptin seviyelerinin yüksek bulunduğu ve kadınlarda bu eğilimin daha fazla olduğu (107,108), diğer bir çalışmada leptin seviyelerinin depresif hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda farklılık göstermediği bildirilmiştir (109). Leptin ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkili çalışmaların sonuçları çelişkili olmakla beraber çalışmaların bir bölümünde düşük leptin seviyeleri ile depresyon arasında ilişki gösterilmiştir. Liao ve ark. (110) leptin ve psikiyatrik

hastalıklarla ilgili yaptıkları bir çalışmada azalmış leptin seviyelerinin kortizol salınımını baskılayarak majör depresyona neden olabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, FM'li hasta grubunda ortalama serum leptin düzeyleri ile uyku bozukluğu olanlar arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r=+0.276$) istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,033$) korelasyon vardı. Literatürde serum leptin seviyeleri ile uyku bozuklukları arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmada Laposky ve ark. (111) leptin yetersizliği oluşturdukları farelerde leptin eksikliğinin uykunun mimarisini ve diüurnal ritmini bozduğunu göstermişlerdir. Taheri ve ark. (112) uyku bozukluğu ve leptin üzerine 1024 gönüllüde yaptıkları çalışmada azalmış leptin düzeyleri ile uyku sürelerindeki kısalma arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Leptin ve uyku bozukluğu ile ilgili çalışmaların birçoğu obesiteyle ilişkili uyku bozukluklarını incelemiştir (113,114). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında VKİ yönünden farklılık bulunmamasına rağmen uyku bozukluğu sıklığı ve leptin düzeyleri arasındaki ilişki anlamlı farklılık göstermiştir.

Çalışmamızda FM'li hasta grubunda ortalama serum leptin düzeyleri ile göğüs-kalp ağrısı tarifleyenler arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r=+0.276$) istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,033$) korelasyon vardı. Literatürde leptin ile myokard hasarı ve göğüs ağrısı arasında ilişkiyi belirten çalışmalar olmasına rağmen (114,115), bizim çalışmamızda serum leptin düzeyleri ile göğüs-kalp ağrısı arasındaki ilişkinin anlamlı çıkması kardiyovasküler ya da respiratuar bir patolojiden çok FM'nin sebep olduğu yaygın kronik ağrı şikayetinin bir komponenti olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızda Fietta ve ark. nın (5) bulgularıyla uyumsuz olarak FM'li hasta ve kontrol grubunda serum leptin düzeyleri ortalamaları arasında fark bulunmadı. Bizim bilgilerimize göre, leptin ve FM ile ilgili sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada Fietta ve ark. (5), 10 erkek ve 20 postmenapozal FM'li hastada serum leptin seviyelerini, yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksleri eşleştirilmiş kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada hastaların serum kortizol seviyeleri, istatistiksel olarak anlamlılık göstermeyen hafif bir azalma göstermiştir. Bu çalışmada FM etyopatogenezinde

leptin ve HPA etkileşiminin rolü olabileceği ve leptin ile ilgili ileri çalışmalar yapılması önerilmiştir. Literatürde FM-leptin ilişkisini inceleyen bu tek çalışmada kullanılan hasta grubu bizim çalışmamızdaki hasta grubu ile farklılık göstermektedir. Çalışmamıza dahil edilen hasta grubu yaş ve cinsiyet bakımından homojen yapıdadır. Multifonksiyonel bir hormon olan leptinin serum düzeylerinin menapozda ortaya çıkan hormonal değişikliklere ve cinsiyete bağlı farklılık gösterebileceği gözönüne alındığında çalışmamıza erkek ve postmenapozal kadın hastaların dahil edilmemiş olması bu farklılığın temel sebebi olabilir.

İnsan vücudunda fagositoz gibi fizyolojik olaylar ile iskemi, hemoraji, travma ve radyoaktivite gibi patolojik olaylar sırasında reaktif oksijen türleri ismi verilen ürünler meydana gelmektedir. Bunların başlıcaları; superoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit radikali (H_2O_2), hidroksil radikalidir (OH^-). Bu ürünler özellikle doymamış yağ asitlerinin yapılarını bozmaktadırlar (116). Bu radikallerin zararlı etkilerinin dolaylı yoldan hücre düzeyinde belirlenmesinde kullanılan yöntem MDA esasına bağlı lipit peroksidasyon düzeyi tayinidir. Bunların vücuttaki zararlı etkilerinin önlenmesinde antioksidanlar rol oynamaktadır.

Bizim sonuçlarımızda hasta grubundaki plazma ve eritrosit lipit peroksidasyon düzeylerinin (MDA) kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). İstatistiksel farklılık eritrositlerde daha fazla idi. Literatürde FM etyopatogenezinde oksidatif değişiklikler ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Özgöçmen ve ark. (117), tedavi almamış FM hastalarında NO, SOD, ksantin oksidaz (KO), adenozin deaminaz (ADA), nitrit ve MDA düzeylerini incelemiş ve FM hastalarında serum MDA seviyelerinin yükseldiğini ve nitrit seviyelerinin azaldığını göstermişlerdir. Bağış ve ark. (28) 85 FM hastası ve 80 sağlıklı kontrolde MDA ve SOD düzeylerini değerlendirmiş ve FM grubunda kontrol grubuna göre MDA düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek, SOD düzeylerini anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır (28). Altındağ ve ark'nın (118) FM hastalarında plazma total antioksidan kapasitesini değerlendirdikleri çalışmalarında, FM hastalarının oksidatif stresten etkilendiklerini ve artmış oksidatif stresin hastalık etyopatogenezinde rol

oynayabileceğini bildirmişlerdir. MDA lipid, protein ve karbonhidratların oksidasyonunu dolaylı yoldan göstermektedir. Eritrositte lipid, karbonhidrat ve proteinler plazmaya kıyasla daha yüksek oranda bulunmasından dolayı eritrositlerde yüksek düzeyde lipid peroksidasyonu meydana gelmiş olabilir. Bu sonuç, plazmadan ziyade kan hücrelerinde oksidatif stres belirteçlerinin hastaların durumunu değerlendirmede kullanılmasını tavsiye eden araştırma sonuçları ile uyumludur (119,120).

Eritrosit değerleri incelendiğinde, GSH ve GSH-Px değerleri bakımından kontrol ve hasta grupları açısından farklılık bulunmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Yukarıda belirtildiği gibi reaktif oksijen türlerinin inhibe edilmesinde enzimatik antioksidanlar kadar enzimatik olmayan antioksidanlar da rol oynamaktadır. Bu tezin dışında, aynı hasta kanlarında yaptığımız antioksidan vitamin analizi çalışmasında plazma E ve A vitamini düzeylerinin önemli düzeyde azaldığını gözlemledik. Bu nedenle, fibromiyaljide artan serbest radikal üretimini inhibe etmede enzimatik inhibisyon mekanizmasından ziyade yağda eriyen vitaminlere bağımlı non enzimatik mekanizmaların da olduğu gözlemlendi. Yaptığımız literatür taramalarında GSH, antioksidan vitamin ve lipid peroksidasyon değerlerinin birlikte araştırıldığı çalışmalara rastlanılmadı. Fakat lipid peroksidasyon düzeyi artarken, GSH ve GSH-Px değerlerinin değişmediği benzer durum fibromiyalji dışındaki diğer hastalıklarda gözlenmiştir (121). FM etyopatogenezinde oksidan/antioksidan ilişkili mekanizmaların ve FM hastalarında antioksidan ajanların etkilerini ortaya çıkarmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın eksikliklerinden birisi FM hastalarında HPA aks hormonlarının ve bu hormonların leptin seviyeleriyle ilişkisinin araştırılmamasıdır. Ayrıca, literatürdeki çalışmalarda leptin ile ilişkisi araştırılan lipid profili, cinsiyet hormonları gibi laboratuvar değişkenleri bu çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmamızın en büyük üstünlüğü FM hastalarında depresyon, anksiyete, hastalığın günlük yaşam aktivitelerine etkisi ile leptin seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olmasıdır. Daha önce yayınlanan FM ile

leptin ilişkisini inceleyen çalışmada, hastaların demografik verileri, FM semptomlarının sıklığı, yaşam kalitesi, leptin seviyeleri ayrıntılı olarak belirtilmemiştir (5).

Sonuç olarak, etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış, toplumda yaygın olarak gözlenen, kronik ağrı ve eşlik eden semptomlarla seyreden bir sendrom olan FM ile multifonksiyonel bir hormon olan leptin düzeyleri arasındaki ilişki bu çalışmada anlamlı bulunmadı. FM'ye eşlik eden depresif şikayetlerin serum leptin düzeyleri ile ilişkili olması ve FM'de araştırılan oksidatif stres parametrelerinden MDA'nın önceki çalışmalarla uyumlu olarak yüksek bulunması FM etyopatogenezinde oksidatif stresin rolü ve leptin-depresyon ilişkisi ile ilgili ileri çalışmalar için yol gösterici olacaktır.

ÖZET

FİBROMİYALJİ HASTALARINDA SERUM LEPTİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Fibromiyalji, yaygın ağrı ile birlikte hassas noktaların varlığını kapsayan bir kronik ağrı sendromudur. Fibromiyaljinin oluşumunda birçok mekanizma öne sürülmekle birlikte hastalığın etyolojisi ve patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda birkaç çalışma reaktif oksijen türlerinin ve leptinin fibromiyalji etyoloji ve patogenezindeki muhtemel rolünü araştırmıştır. Bu çalışmanın amacı, fibromiyaljili hastalarda ve sağlıklı kontrollerde plazma leptin düzeylerini, plazma ve eritrosit MDA, GSH ve GSH-Px değerlerini araştırmaktır.

Çalışmaya 30-50 yaş arası, 30 FM'li kadın hasta ile 30 sağlıklı kontrol alındı. Hastaların demografik özellikleri ve eşlik eden semptomlar kaydedildi. Ağrı bozukluğu için 10 ölçekli vizüel analog skalası (VAS) kullanıldı. Ayrıca, olguların fiziksel fonksiyonunun değerlendirilmesi için Fibromiyalji Etki Sorgulaması ölçeği, eşlik eden depresyon ve anksiyetenin değerlendirilmesi için Beck Depresyon ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği kullanıldı. Leptin ve oksidatif stres parametrelerinin analizleri için kan örnekleri alındı.

FM'li hasta ve kontrol grubunda serum leptin düzeyleri ortalamaları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). FM'li hasta grubunda ortalama eritrosit ve plazma malonildialdehit düzeyi kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). FM'li hasta ve kontrol grubu ortalama eritrosit glutatyon ve glutatyon peroksidaz düzeyleri arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Literatürde FM ile leptin ilişkisini inceleyen sadece bir çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmada FM'li hastaların serum leptin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Oksidatif stres ve FM ile ilgili sınırlı sayıdaki çalışmada ise, FM hastalarının oksidatif stresten etkilendikleri ve artmış oksidatif stresin hastalık etyopatogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir.

Çalışmamızda, FM ile leptin düzeyleri arasındaki ilişki anlamlı değildi. Oksidatif stres parametrelerinden malonildialdehitin önceki çalışmalarla uyumlu olarak yüksek bulunması FM etyopatogenezinde oksidatif stresin rolü ile ilgili ileri çalışmalar için yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: Fibromiyalji, glutatyon, glutatyon peroksidaz, leptin, malonildialdehit.

SUMMARY

INVESTIGATION OF SERUM LEPTIN LEVELS IN FIBROMYALGIA PATIENTS

Fibromyalgia (FM) is a common chronic pain condition and characterised by widespread musculoskeletal pain and tender points. Many mechanisms are explained about pathogenesis of FM, but etiology and pathophysiology of the disease is not fully understood. In recent years, a few studies have investigated the possible role of reactive oxygen species and leptin in the etiology and pathogenesis of FM. The aim of this study is to investigate plasma leptin levels, and plasma and erythrocytes MDA, GSH and GSH-Px values in patients with fibromyalgia and healthy controls.

The study was performed on 30 female patients and 30 healthy controls aged 30 to 50 years. Demographic features and concomitant symptoms of patients were recorded. Ten-point visual analog scale (VAS) was used to measure the severity of pain. In addition, Fibromyalgia Impact Questionnaire was used to evaluate physical function of cases. The Beck Depression Inventory and the Beck Anxiety Inventory were used to evaluate depression and anxiety respectively. Blood samples are collected for measurement of leptin and oxidative stress parameters.

There were no significant differences in mean levels of leptin between the FM and control group ($p < 0.05$). Blood plasma and erythrocytes malondialdehyde levels were significantly ($p < 0.05$) higher in patients with FM than in control. There were no significant differences in activities of glutathione peroxidase and levels of plasma glutathione between the FM and control group ($p > 0.05$).

There were only one study researching the relationship between FM and leptin and in this study serum leptin levels were significantly higher in patients with FM than in control. A limited number of studies about oxidative stress and FM have showed potential role of oxidative stress in etiopathogenesis of disease and the effect of oxidative stress on FM patients. In our study, relationship between FM and leptin levels were not significant. Consistent with previous studies, high levels of malondialdehyde should be informative about potential role of oxidative stress in etiopathogenesis of FM.

Keywords: Fibromyalgia, glutathione, glutathione peroxidase, leptin, malondialdehyde

KAYNAKLAR

1. Burkhart J, Edwards DH. Fibromiyalji: bir kronik ağrı sendromu. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB (eds). Ankara. *Kelley Romatoloji*. Güneş Kitabevi. 2006;s:522-36.
2. Gür A. Fibromiyaljide Etiyopatogenez. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2008;54(1): 4-11.
3. Akkuş S. Fibromiyalji. In: Göksoy T, ed. İstanbul. *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*. Yüce reklam/yayım/dağıtım A.Ş. 2002;s:777-89.
4. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32.
5. Fietta P, Fietta P. Counterbalance between leptin and cortisol may be associated with fibromyalgia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;60(1):529.
6. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med*. 2000;108(8):652-9.
7. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med*. 1991;91(3):14-22.
8. 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):160-172.
9. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weismann MH (eds). *Rheumatology*. London: Mosby. 2003; p:701-12.
10. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle Biopsies in Primary Fibromyalgia. Light Microscopical and Histochemical Findings. *Scand J Rheumatol*. 1986;15(1):1-6.
11. Lund N, Bengtsson A. Muscle Tissue Oxygen Pressure in Primary Fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*. 1986;15(2):165-73.
12. Svebak S, Anjia R, Kårstad SI. Task-induced electromyographic activation in fibromyalgia subjects and controls. *Scand J Rheumatol*. 1993;22(3):124-30.
13. Elert JE, Rantapää-Dahlqvist SB, Henriksson-Larsén K, Lorentzon R, Gerdlé BU. Muscle performance, electromyography and fibre type composition in fibromyalgia and work-related myalgia. *Scand J Rheumatol*. 1992;21(1):28-34.
14. Ulas UH, Unlu E, Hamamcioglu K, Odabasi Z, Cakci A, Vural O. Dysautonomia in fibromyalgia syndrome: Sympathetic skin responses and RR Interval analysis. *Rheumatol Int*. 2006;26(5):383-7.

15. Raj SR, Brouillard D, Simpson CS, Hopman WM, Abdollah H. Dysautonomia among patients with fibromyalgia: a noninvasive assesment. *J Rheumatol*. 2000;27(11):2660-5.
16. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Sem Arthritis Rheum*. 2000;29(4):217-27.
17. Ozgocmen S, Yoldas T, Yigiter R, Kaya A, Ardicoglu O. R-R interval variation and sympathetic skin response in fibromyalgia. *Arch Med Res*. 2006;37(5):630-4.
18. Akkoç Y. Fibromiyalji sendromunda etyopatogenez, nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi. 4. *RASD Geleneksel Sempozyumu Özet Kitabı*. Elazığ. 2001;31-9.
19. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med*. 1975;37(4):341-51.
20. Theadom A, Cropley M, Humphrey KL. Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *J Psychosom Res*. 2007;62(2):145-51.
21. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007;9(8):27.
22. Shaver JL, Lentz M, Landis CA, Heitkemper MM, Buchwald DS, Woods NF. Sleep, psychological distress, and stress arousal in women with fibromyalgia. *Res Nurs Health*. 1997;20(3):247-57.
23. Gür A. Fibromiyaljide Etyopatogenez. *Romatizma*. 2006;21(1):335-51.
24. Staud R. Are tender point injections benefical? The role of tonic nociception in fibromyalgia. *Curr Pharm Des*. 2006;12(1):23-7.
25. 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.
26. Dinler M, Kasikcioglu E, Akin A, Sayli O, Aksoy C, Oncel A et al. Exercise capacity and oxygen recovery half times of skeletal muscle in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2007;27(3):311-3.
27. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. *Rheumatol Int*. 2006;26(7):585-97.
28. Bagis S, Tamer L, Sahin G, Bilgin R, Guler H, Ercan B et al. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? *Rheumatol Int*. 2005;25(3):188-90.
29. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1994;37(11):1583-92.

30. 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.
31. Gur A, Cevik R, Nas K, Colpan L, Sarac S. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(3):232-8.
32. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum.* 1992;35(10):1113-6.
33. Vaerøy H, Helle R, Førre O, 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.
34. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1994;37(11):1593-601.
35. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol.* 1997;24(3):555-9.
36. Gilliland BC. Fibromiyalji, sistemik hastalık ile ilişkili artrit ve diğer artritler. In: Fauci AS ed. *Harrison Romatoloji.* Nobel Tıp Kitabevi. 2007;s:281-98.
37. Bethea CL, Pecins-Thompson M, Schutzer WE, Gundlach C, Lu ZN. Ovarian steroids and serotonin neural function. *Mol Neurobiol.* 1998;18(2):87-123.
38. Kahlert S, Grohé C, Karas RH, Löbber K, Neyses L, Vetter H. Effects of estrogen on skeletal myoblast growth. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;232(2):373-8.
39. Akkus S, Delibas N, Tamer N. Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatology.* 2000;39(10):1161-3.
40. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Riffle SC, Chapman D, Buchwald D et al. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1672-8.
41. 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.
42. Yuen KC, Bennett RM, Hryciw CA, Cook MB, Rhoads SA, Cook DM. Is further evaluation for growth hormone (GH) deficiency necessary in fibromyalgia patients with low serum insulin-like growth factor (IGF)-I levels? *Growth Horm IGF Res.* 2007;17(1):82-8.

43. Ekim A, Armağan O, Taşçıoğlu MA. Fibromiyalji sendromlu hastalarda seks hormon düzeylerinin yaşam kalitesi ve klinik parametreler üzerine etkileri. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2006;28(3):25-133.
44. Korszun A, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E, Brucksch C, Masterson L, Engelberg NC et al. Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol*. 1999;26(12):2675-80.
45. Yener M, Akkus S. Fibromiyaljili hastalarda serum 25-hidroksi D vitamini ve parathormon düzeyleri. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg*. 2006;13(2):26-30.
46. Gur A, Karakoc M, Erdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac AJ. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6):753-60.
47. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JL. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *J Rheumatol*. 1993;20(9):1557-60.
48. Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, Zhou JH, Shen WH, Johnson RW et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*. 2003;17(1):112-8.
49. Gür A, Karakoç M, Nas K, Remzi C, Denli A, Saraç J. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2002;29(2):358-61.
50. Goldenberg DL: Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum*. 1993;36(11):1489-92.
51. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical experimental evidence. *Pain*. 1993;52(3):259-285.
52. Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain, mechanisms with peripheral modulation. *J Rheumatol*. 1992;19(6):846-50.
53. Bennett RM. Fibromyalgia and the facts. Sense or nonsense. *Rheum Dis Clin N Am*. 1993;19(1):45-59.
54. Weigent DA, Bradley LA, Blalock JE, Alarcón GS. Current concepts in the pathophysiology of abnormal pain perception in fibromyalgia. *Am J Med Sci*. 1998;315(6):405-12.
55. Akkuş S, Koşar A, Bayazıt O. Fibromiyalji Tanısı Konan 220 Vakanın Klinik Özellikleri. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 1998;1(44):41-5.
56. Cantürk F. Fibromiyalji ve Diğer Eklem Dışı Romatizmal Hastalıklar. In: Beyazova M, Kutsal YG, ed. Ankara. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Kitabevi. 2000;s:1654-61.
57. Gürer G, Şendur ÖF. Fibromiyaljili hastalarımızın klinik özellikleri ile bulgular arasındaki korelasyonlar. *Romatizma*. 2006;21:41-4.

58. Yener M. Fibromiyalji hastalarda serum 25-hidroksi d vitamini ve parathormon düzeyleri. Isparta 2005. *Uzmanlık Tezi*.
59. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji sendromu: tanı ve tedavi. *Ege Fiz Tıp Reh Der.* 1999;5(1):73-82.
60. Göksoy T. Fibromiyalji tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Romatizma.* 2006;21,361-370.
61. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2007;21(3):499-511.
62. Kılınç F, Aydın T, Nejat F, Uludağ M. Fibromiyalji sendromunda moklobemidin klinik etkinlik ve tolerabilitesi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi.* 2004;50(2):42-9.
63. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE Jr et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1336-44.
64. Evcik D, Kizilay B, Gökçen E. The effect of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol In.* 2002;22(2):56-9
65. Kocabaş H, Yılmaz G, Uğurlu H. Fibromiyalji tedavisinde hidroterapi ile amitriptilin etkinliğinin karşılaştırılması. *Romatizma.* 2007;22(3):91-6.
66. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):536-41.
67. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science.* 1995;269(5223):475-6.
68. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem.* 2004;50(9):1511-25.
69. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The biology of leptin: a review. *J Anim Sci.* 1998;76(5):1405-20.
70. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3419-23.
71. Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):3909-13.
72. Sandoval DA, Davis SN. Leptin: metabolic control and regulation. *J Diabetes Complications.* 2003;17(2):108-13.

73. Wang Y, Kuropatwinski KK, White DW, Hawley TS, Hawley RG, Tartaglia LA, Baumann H. Leptin receptor action in hepatic cells. *J Biol Chem.* 1997;272(26):16216-23.
74. Cawthorne MA, Morton NM, Pallett AL, Liu YL, Emilsson V. Peripheral metabolic actions of leptin. *Proc Nutr Soc.* 1998;57(3):449-53.
75. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334(5):292-5 .
76. Barb CR, Hausman GJ, Houseknech KL. Biology of leptin in the pig. *Domestic Animal Endocrinology.* 2001;21(4):297-317.
77. Barb CR, Hausman GJ, Czaja K. Leptin: A metabolic signal affecting central regulation of reproduction in the pig. *Domestic Animal Endocrinology.* 2005;29(1):186-92.
78. Suomalainen M, Männistö PT. Lack of effect of leptin on the behaviour of mice predicting the level of anxiety and depression. *Pharmacol Toxicol.* 1998;83(3):139-42.
79. Barb CR. The brain-pituitary-adipocyte axis: role of leptin in modulating neuroendocrine function. *J Anim Sci.* 1999;77:1249-57.
80. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998;395(6704):763-70.
81. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med.* 1991;91(3):14-22.
82. Sinclair AJ, Barnett AH, Lunec J. Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *Br J Hosp Med.* 1990;43(5):334-44.
83. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med.* 1991;91(3):23-30.
84. Özgöçmen S. Romatizmal hastalıklarda oksidatif stresin rolü. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2007;53(2):33-5.
85. Kalender S, Kalender Y, Ögütçü A, Uzunhisarcıklı M, Durak D, Açıkgöz F. Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: the protective effect of vitamin E. *Toxicology.* 2002;202(3):227-35.
86. Stadtman ER, Levine RL. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids.* 2003;25(3-4):207-18.
87. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: Development and validation. *J Rheumatol.* 1991;18(5):728-33.
88. Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): A review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(39):154-62.

89. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheum Int.* 2000;20(1):9-12.
90. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
91. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi.* 1989;7(23):3-13
92. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56(6):893-7.
93. Ulusoy M, Şahin NH, Erkmen H. Turkish version of the Beck anxiety inventory: psychometric properties. *J Cogn Psychother.* 1998;12:163-72.
94. Placer ZA, Cushman L, Johnson BC. Estimation of products of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biological fluids. *Anal Biochem.* 1966;16:359-64.
95. Sedlak J, Lindsay RHC. Estimation of total, protein bound and non-protein sulfhydryl groups in tissue with Ellmann's reagent. *Anal Biochem.* 1968;25:192-205.
96. Lawrence, R.A., Burk, R.F. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun.* 1976;71:952-8.
97. Nampiaparampil DE, Shmerling RH. A review of fibromyalgia. *Am J Manag Care.* 2004;10(11):794-800.
98. Neeck G. Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol Suppl.* 2000;113:8-12.
99. Okifuji A, Turk DC. Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. *J Pain.* 2006;7(11):851-9.
100. Pamuk ON, Cakir N. The variation in chronic widespread pain and other symptoms in fibromyalgia patients. The effects of menses and menopause. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(6):778-82.
101. Sallı A, Yılmaz H, Kocabaş H, Uğurlu H. Primer fibromyaljide el kavrama kuvvetinin izokinetik omuz abduksiyon-adduksiyon kuvveti ile ilişkisi. *Romatizma.* 2008;23(1):5-8.
102. Evren A, Evren C, Yapıcı A, Hoşafçı GM. Fibromiyalji hastalarında ağrı şiddeti ile psikiyatrik belirtiler arasındaki ilişki. *Anadolu Psikiyatri Dergisi.* 2005;6(2):69-74.
103. Bilgici A, Akdeniz O, Güz H, Ulusoy H. Fibromiyalji sendromunda depresyon ve sosyal uyumun rolü. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2005;51(3):98-102.
104. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med.* 2004;66(6):837-44.

105. Celiker R, Borman P, Oktem F, Gökçe-Kutsal Y, Başgöze O. Psychological disturbance in fibromyalgia: relation to pain severity. *Clin Rheumatol*. 1997;16(2):179-84.
106. Verbunt JA, Pernet DH, Smeets RJ. Disability and quality of life in patients with fibromyalgia. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;22:6-8.
107. Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, Horn R, Brabant G, Steiger A. Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. *J Psychiatr Res*. 1998;32(6):403-10.
108. Rubin RT, Rhodes ME, Czambel RK. Sexual diergism of baseline plasma leptin and leptin suppression by arginine vasopressin in major depressives and matched controls. *Psychiatry Res*. 2002;113(3):255-68.
109. Deuschle M, Blum WF, Englaro P, Schweiger U, Weber B, Pflaum CD. Plasma leptin in depressed patients and healthy controls. *Horm Metab Res*. 1996;28(12):714-7.
110. Liao SC, Lee MB, Lee YJ, Huang TS. The counterbalance between leptin and cortisol may be associated with comorbid depression and anxiety. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;60(1):120.
111. Laposky AD, Shelton J, Bass J, Dugovic C, Perrino N, Turek FW. Altered sleep regulation in leptin-deficient mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;290(4):894-903.
112. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*. 2004;1(3):62.
113. Ulukavak Ciftci T, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration*. 2005;72(4):395-401.
114. Phipps PR, Starritt E, Caterson I, Grunstein RR. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax*. 2002;57(1):75-6.
115. Liang KW, Sheu WH, Lee WL, Liu TJ, Ting CT, Hsieh YC. Decreased circulating protective adiponectin level is associated with angiographic coronary disease progression in patients with angina pectoris. *Int J Cardiol*. 2007;23:1010-6.
116. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Turk Nefrol Diyal Transplant Derg*. 1997;3-4:92-95.
117. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O, Ardicoglu O, Yildizhan H. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int*. 2006;26(7):598-603.
118. Altindag O, Celik H. Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox Rep*. 2006;11(3):131-5.

119. Surapaneni KM, Venkataramana G. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with osteoarthritis. *Indian J Med Sci.* 2007;61(1):9-14.
120. Özdem SS, Şadan G. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve klinik açıdan önemi. *Akd. Ü. Tıp Fak. Dergisi.* 1994;11(1):63-71.
121. Mano T, Shinohara R, Nagasaka A, Nakagawa H, Uchimura K, Hayashi R, et al. Scavenging effect of nicorandil on free radicals and lipid peroxide in streptozotocin-induced diabetic rats. *Metabolism.* 2000;49(4):427-31.

EKLER

EK 1: Amerikan Romatoloji Derneğinin Fibromiyalji Tanı Kriterleri

1- Yaygın ağrı öyküsü: Ağrı, aşağıdakilerden tümünün varlığında yaygın olarak kabul edilir:

- a. Vücudun sol yarısında ağrı
- b. Vücudun sağ yarısında ağrı
- c. Belin üst tarafında ağrı
- d. Belin alt tarafında ağrı
- e. Aksiyel iskelet (Servikal omurga ve/veya göğsün ön kısmı ve/veya torasik omurga ve/veya lomber omurga) ağrısı

2- Parmak ile palpasyonda 18 duyarlı noktanın en az 11'inde ağrı

- a. Oksiput: Suboksipital kasın yapışma yerinde, iki taraflı
- b. Alt servikal: C5-C7' de intertransvers aralığının ön yüzleri, iki taraflı
- c. Trapezius: Üst kenarının orta noktası, iki taraflı
- d. Supraspinatus: Skapula dikenini üstünde medial kenara yakın, iki taraflı
- e. İkinci kot: İkinci kostokondral bileşke, iki taraflı
- f. Lateral epikondil: Epikondillerin 2cm distalinde, iki taraflı
- g. Gluteal: Kasın ön kıvrımında gluteusun üst dış kadranları, iki taraflı
- h. Büyük trokanter: Trokanterik çıkıntı arkası, iki taraflı
- ı. Diz: Eklem çizgisinin proksimalinde medial yağ yastığında, iki taraflı

-Yaygın ağrı en az 3 ay süredir olmalıdır.

-İkinci bir klinik hastalık varlığı, FM tanısını dışlamaz.

-Parmak ile palpasyon 4 kg basınç ile uygulanmalıdır.

-Duyarlı noktanın pozitif kabul edilmesi için, olgu palpasyonun ağrılı olduğunu vurgulamalıdır.

-‘Hassas’ ifadesi, ‘ağrılı’ olarak kabul edilemez.

-Tanıda, yukarıdaki iki kriteri taşıyan olgu FM kabul edilir.

EK 2: Fibromiyalji Etki Sorgulaması

1. Aşağıdaki aktiviteleri yapabiliyor musunuz?

	Daima	Çoğunlukla	Ara sıra	Hiçbir zaman
Alışveriş yapmak	0	1	2	3
Çamaşır yıkamak	0	1	2	3
Yemek hazırlamak	0	1	2	3
Bulaşık yıkama/elle yemek hazırlamak	0	1	2	3
Elektrik süpürgesi ile halı süpürmek	0	1	2	3
Yatak yapmak	0	1	2	3
Birkaç blok yürümek	0	1	2	3
Arkadaş/akraba ziyareti yapmak	0	1	2	3
Bahçe işleri yapmak	0	1	2	3
Araba kullanmak	0	1	2	3
Merdiven çıkmak	0	1	2	3

2. Son bir hafta içinde kendinizi kaç gün iyi hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

3. Geçen hafta boyunca kaç gün fibromiyaljiden dolayı iş yapamaz duruma geldiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

4. İşe gittiğiniz zaman, ev işlerinizi yaparken ağrı ve diğer semptomlar iş yapmanızı ne kadar engelledi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Problem yok

Çok zor

5. Ağrınızın düzeyi ne kadardı?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ağrı yok Çok ciddi ağrı

6. Ne kadar yorgunsunuz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Yorgun değilim Çok yorgun

7. Sabahları kalktığınızda kendinizi nasıl hissediyorsunuz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Dinlenmiş Çok yorgun

8. Sabah tutukluğunuz ne kadar kötü ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hiç tutukluk yok Çok tutukluk

9. Kendinizi ne kadar sinirli ve gergin hissediyorsunuz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sakin Çok sinirli

10. Kendinizi ne kadar çürük veya depresif hissediyorsunuz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Depresyon yok Çok depresif

EK 3: Beck Depresyon Ölçeği

Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o durumun derecesini belirleyen dört seçenek vardır. Şu an dahil son bir hafta içindeki kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak size en uygun olan ifadeyi işaretleyiniz.

1.
 - a. Kendimi üzgün hissetmiyorum.
 - b. Kendimi üzgün hissediyorum.
 - c. Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.
 - d. Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
2.
 - a. Gelecekte umutsuz değilim.
 - b. Gelecek konusunda umutsuzum.
 - c. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
 - d. Benim için gelecek olmadığı gibi bu durum düzelmeyecek.
3.
 - a. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
 - b. Herkesten daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.
 - c. Geçmişime baktığımda pek çok başarısızlıklarımın olduğunu görüyorum.
 - d. Kendimi tümüyle başarısız bir kişi olarak görüyorum.
4.
 - a. Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.
 - b. Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.
 - c. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
 - d. Beni doyuran hiçbir şey yok. Her şey çok can sıkıcı.
5.
 - a. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
 - b. Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.
 - c. Kendimi çoğu zaman suçlu hissediyorum.
 - d. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
6.
 - a. Cezalandırıldığımı düşünmüyorum.
 - b. Sanki, bazı şeyler için cezalandırılabilirdim gibi duygular içindeyim.
 - c. Cezalandırılacakmışım gibi duygular yaşıyorum.
 - d. Bazı şeyler için cezalandırılıyorum.

7.
 - a. Kendimi hayal kırıklığına uğratmadım.
 - b. Kendimi hayal kırıklığına uğrattım.
 - c. Kendimden hiç hoşlanmıyorum.
 - d. Kendimden nefret ediyorum.
8.
 - a. Kendimi diğer insanlardan daha kötü durumda görmüyorum.
 - b. Zayıf yanlarım ve hatalarımdan dolayı kendi kendimi eleştiriyorum.
 - c. Kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum.
 - d. Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
9.
 - a. Kendimi öldürmek gibi bir düşüncem yok.
 - b. Bazen, kendimi öldürmeyi düşünüyorum ama böyle bir şeyi yapamam.
 - c. Kendimi öldürebilmeyi çok isterdim.
 - d. Eğer fırsatını bulursam kendimi öldürürüm.
10.
 - a. Herkesten daha fazla ağladığımı sanmıyorum.
 - b. Eskisine göre şimdilerde daha çok ağlıyorum.
 - c. Şimdilerde her an ağlıyorum.
 - d. Eskiden ağlayabilirdim. Şimdi istesem de ağlayamıyorum.
11.
 - a. Eskisine göre daha sinirli veya tedirgin sayılmam.
 - b. Her zamankinden biraz daha fazla tedirginim.
 - c. Çoğu zaman sinirli ve tedirginim.
 - d. Şimdilerde her an için tedirgin ve sinirliyim.
12.
 - a. Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
 - b. Eskisine göre, insanlara daha az ilgiliyim.
 - c. Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
 - d. Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
13.
 - a. Eskisi kadar rahat ve kolay kararlar verebiliyorum.
 - b. Eskisine kıyasla, şimdilerde karar vermeyi daha çok erteliyorum.
 - c. Eskisine göre karar vermekte oldukça güçlük çekiyorum.
 - d. Artık hiç karar veremiyorum.
14.
 - a. Eskisinden daha kötü bir dış görünüşüm olduğunu sanmıyorum.
 - b. Sanki yaşlanmış ve çekiciliğimi kaybetmişim gibi düşünüyorum ve üzülüyorum.
 - c. Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan ve beni çirkinleştiren değişiklikler olduğunu hissediyorum.
 - d. Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.

15. a. Eskisi kadar çalışabiliyorum.
b. Bir işe başlayabilmek için eskisine göre daha fazla çaba harcıyorum.
c. Ne iş olursa olsun yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.
d. Hiç çalışmıyorum.
16. a. Eskisi kadar rahat ve kolay uyuyabiliyorum.
b. Şimdilerde eskisi kadar rahat ve kolay uyuyamıyorum.
c. Her zamankinden 1-2 saat erken uyanıyorum ve tekrar uyumakta zorlanıyorum.
d. Her zamankinden çok erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
17. a. Eskisine göre daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.
b. Eskisinden daha çabuk ve kolay yoruluyorum.
c. Şimdilerde neredeyse her şeyden kolay ve çabuk yoruluyorum.
d. Artık hiçbir şey yapamayacak kadar yoruluyorum.
18. a. İştahım eskisinden pek farklı değil.
b. İştahım eskisi kadar iyi değil.
c. İŞimdilerde iştahım epey kötü.
d. Artık hiç iştahım yok.
19. a. Son zamanlarda pek kilo kaybettiğimi sanmıyorum.
b. Son zamanlarda istemediğim halde 2,5 kilodan fazla kaybettim.
c. Son zamanlarda 5 kilodan fazla kilo verdim.
d. 7.5 kilodan fazla kaybettim.
20. a. Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.
b. Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sıkıntılarım var.
c. Ağrı, sızı gibi sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.
d. Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka şeyleri düşünemiyorum.
21. a. Son zamanlarda cinsel yaşamımda dikkatimi çeken bir şey yok.
b. Eskisine göre cinsel konularla daha az ilgileniyorum.
c. Şimdilerde cinsellikle pek ilgili değilim.
d. Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.

EK 4: Beck Anksiyete Ölçeği

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek etkilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama katlanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zorlandım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü Şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				