

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMU TANILI HASTALARDA PERİFERİK
KANDA PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLERİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Funda CANPOLAT KUTU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şenay ÖZDOLAP

ZONGULDAK
2014

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMU TANILI HASTALARDA PERİFERİK
KANDA PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLERİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Funda CANPOLAT KUTU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şenay ÖZDOLAP

ZONGULDAK
2014

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

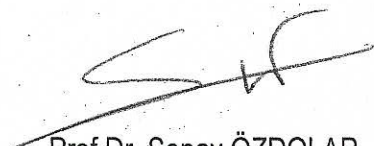
Tez Başlığı : Fibromiyalji Sendromu Tanılı Hastalarda Periferik Kanda Proinflamatuvar Sitokinlerinin Araştırılması

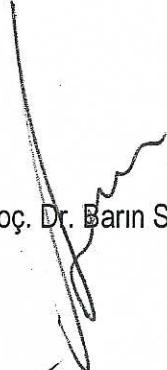
Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Funda CANPOLAT KUTU

Tez Savunma Tarihi : 11/12/2014

Tez Danışmanı : Prof.Dr. şenay ÖZDOLAP


Prof.Dr. Selda SARIKAYA
Jüri Başkanı


Prof.Dr. şenay ÖZDOLAP


Doç. Dr. Barın SELÇUK



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimini almak için asistanlık yaptığım süre içerisinde her konuda yardımını, bilgisini ve zamanını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım, başta tezimi hazırlarken bana büyük sabır ve özveri ile danışmanlık yapan Prof. Dr. Şenay ÖZDOLAP ve anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Selda SARIKAYA olmak üzere,

Tezimin inflamatuvar sitokinler araştırılması ve çalışılması bölümünde bana yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen İmmunoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr İshak Özel TEKİN' E

Mikrobiyoloji anabilim dalı başkanı sayın hocam Prof. Dr. Füsun CÖMERT'E

Biyokimya anabilim dalı başkanı sayın hocam Prof. Dr .A Görkem MUNGAN ve Doç.Dr. Murat CAN 'a

Tezimin istatistiklerinde yardımlarını esirgemeyen öğretim görevlisiÇağatay BÜYÜKUYSAL'a;

Yine teziminin kanlarının çalışılması bölümünde yardımcı olan özellikle immunoloji laboratuvarı personeli olmak üzere biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvar personellerine,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Nercivan DEMİRBAŞ, Dr. Ferhat EGE, Dr. Gülnur YILDIRIM KALABALIK, Dr. Erdem MARAŞLI ,Dr. Ezel GÜNAY, Dr. Eylül YAĞCIBULUT EREN, Dr. Alper MENGİ, Dr. Serap YILMAZ, Dr Tuğçe KÖKSAL ile klinikte çalışan personel tüm anabilim dalı personeline;

Bulduğum konuma gelmemde en büyük pay sahibi olan aileme ve eşim Dr. Muhammet Emin KUTU'ya her şey için teşekkürler.

Dr. Funda CANPOLAT KUTU
ZONGULDAK, 2014

ÖZET

Funda Canpolat Kutu, Fibromyalji Sendromu Tanılı Hastalarda Periferik Kanda Proinflamatuvar Sitokinlerin Araştırılması, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Tezi. Zonguldak, 2014.

Bu çalışmada Fibromyalji Sendromu (FMS) tanısı olan hastalarda periferik kanda proinflamatuvar sitokinlerin bakılması amaçlandı.

Bu çalışmanın amacı, Fibromyalji Sendromunda görülen, gelişim nedenleri ve mekanizmaları henüz tam aydınlatılmamış kronik ve yaygın ağrının hastalarda proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-1 β , IL-8, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-Reaktiv Protein (CRP), oxide LDL düzeyleri ile ilişkisini ortaya koyabilmek ve aynı zamanda hastalık şiddeti ile proinflamatuvar sitokin düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirleyebilmektir.

Çalışmaya alınan hasta grubu; 1 Mayıs 2013 ve 1 Mayıs 2014 tarihleri arasında BEÜ Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine yaygın ağrı şikâyeti ile başvuran hastalardan gerekli değerlendirme yapıldıktan ve yaygın ağrıya sebep olacak diğer hastalıklar dışlandıktan sonra ACR 2010 tanı kriterlerine göre fibromyalji tanısı alan hastalardan oluşmuştur. Kontrol grubu ise ek hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşmuştur.

Çalışmaya dahil edilecek hasta ve sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri alındı, genel kas-iskelet sistem muayeneleri yapıldı. Hastaların fonksiyonel durumunun belirlenmesi ve hastalık şiddetinin belirlenmesi için Fibromyalji Etki Anketi (FEA) dolduruldu. Yaygın ağrı indeksi (YAI) ve semptom şiddeti skalası (SS) hesaplandı.

İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,159$). Hasta ve kontrol grubunda sigara ve alkol kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (p değerleri sırası ile $p=0,781$; $p=0,294$). Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması hasta grubunda $21,65 \pm 3,32$ iken, kontrol grubunda $21,80 \pm 3,38$ bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,993$). Hasta ve kontrol grubunda serum TNF- α , IL-1 β , IL-8, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-Reaktiv Protein (CRP), oxide LDL seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (p değerleri sırası ile; $p=0,144$;

p=0,284; p=0,186; p=0,956; p=0,653; p=0,379). Hasta grubu FEA ile serum TNF- α , IL-1 β , IL-8, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-Reaktiv Protein (CRP), oxide LDL seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi (p değerleri sırası ile; p=0,066; p=0,885; p=0,061; p=0,149; p=0,095; p=0,453).

Hasta grubunda bakılan ‘Hassas Nokta Sayısı’ (HNS) ile serum proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-8) ve Ox-LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi (p değerleri sırası ile p=0,502; p=0,285; p=0,261; p=0,600).

Yine hasta grubunda bakılan ‘Görsel Analog Skala’ (GAS) ile serum IL-1 β ve Ox-LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmezken (p değerleri sırası ile p=0,243; p=0,154) serum IL-8 ve TNF- α arasında anlamlı bir ilişki izlendi (p değerleri sırası ile p=0,043; p=0,021). Ayrıca hasta grubunda bakılan serum Ox-LDL düzeyleri ve hasta grubu semptom şiddeti skalası (SŞ) arasında istatistiksel olarak pozitif bir ilişki izlendi (p=0,006).

Bu bulgular fibromiyalji sendromunda görülen ağrının serum TNF- α , IL-8 ve Ox-LDL düzeyi ile ilişkili olabileceği ve TNF- α , IL-8 ve Ox-LDL düzeylerinin fibromiyalji etyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fibromyalji, Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α), İnterlökin 1 β (IL-1 β), İnterlökin 8 (IL-8), Oxide LDL (Ox-LDL)

ABSTRACT

Funda Canpolat Kutu , Investigation of proinflammatory cytokines in peripheral blood in patients with fibromyalgie syndrome, Bülent Ecevit University School of Medicine, Physical Medicine and Rehabilitation Thesis. Zonguldak 2014.

In this study, we aimed to evaluate the proinflammatory cytokine levels in peripheral blood of patients with Fibromyalgia Syndrome (FMS). We tried to determine the relationship among proinflammatory cytokines including TNF- α , IL-1 β , IL-8, C-reactive protein (CRP), oxidized LDL and erythrocyte sedimentation rate (ESR), and chronic widespread pain which is associated with fibromyalgia syndrome and has no known cause, and disease severity.

Patients who came to department of Physical Therapy and Rehabilitation in BEU Faculty of Medicine with widespread pain and were diagnosed with fibromyalgia according to ACR 2010 criteria after exclusion of other diseases with diffuse musculoskeletal pain were included in this study. Control group composed of healthy volunteers without having any disease.

Demographic data of patients and healthy control group was taken, and general musculoskeletal system examinations were performed for each individual. Functional status of patients and disease severity were evaluated by Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). Widespread Pain Index (WPI) and Symptom Severity Scale (SSS) were calculated.

Age was not significantly different between those two groups ($p=0,159$). Smoking and alcohol use did not significantly differ between those two groups (p values, $p=0,781$; $p=0,294$, respectively). Mean body mass indexes (BMI) of patients and control groups were $21,65 \pm 3,32$ and $21,80 \pm 3,38$ respectively. No statistically significant difference was found between these two groups ($p= 0,993$). Serum TNF- α , IL-1 β , IL-8, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and oxidized LDL were not statistically different between patient and healthy control groups (p values; $p=0,144$; $p=0,284$; $p=0,186$; $p=0,956$; $p=0,653$; $p=0,379$; respectively). No statistically significant difference was found between FIQ scores and parameters including serum TNF- α , IL-1 β , IL-8, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), oxidized LDL (p values; $p=0,066$; $p=0,885$; $p=0,061$; $p=0,149$; $p=0,095$; $p=0,453$; respectively). Relationship among ‘Number of

Tender Points (NTP)' and serum proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-8) and oxidized-LDL levels were not statistically significant (p values; p=0,502; p=0,285; p=0,261; p=0,600; respectively). 'Visual Analog Scale (VAS)' did not have statistically significant relationship with serum IL-1 β and oxidized LDL (p values; p=0,243; p=0,154; respectively); but relationship between serum IL-8 ve TNF- α was statistically significant (p values; p=0,043; p=0,021; respectively). In addition the Symptom Severity Scale (SSS) had significant relationship with serum oxidized LDL in patient group (p=0,006).

These findings suggest that pain in fibromyalgia syndrome can be related serum TNF- α , IL-8 and Ox-LDL, and TNF- α , IL-8 and Ox-LDL can play a role in etiopathogenesis of fibromyalgia.

Keywords : Fibromyalgia Syndrome (FMS), Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α), Interleukin 1 β (IL-1 β), Interleukin 8 (IL-8), Oxide LDL (Ox-LDL)

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLO DİZİNİ	xi
ŞEKİL DİZİNİ	xii
RESİM DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Fibromyalji Sendromu	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Etiyopatogenez	6
2.1.4.1. Santral Teoriler	7
2.1.4.2. Periferik Teoriler	9
2.1.4.3. Genetik Faktörler	10
2.1.4.4. İmmunolojik Faktörler	10
2.1.5. Klinik Belirtiler	12
2.1.6. FMS Sınıflandırılması (65)	15
2.1.7. Tanı	15
2.1.8. Tedavi	16
2.1.9. Prognoz	21
2.2. Proinflamatuvar Sitokinler	22
2.2.1. Tanım	22
2.2.2. TNF- α	23

2.2.3.İnterlökin-1 β	26
2.2.4.İnterlökin 8	27
2.3. Oxide LDL	28
2.4. Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH)	30
2.5. C-Reactive Protein (CRP)	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Olgu seçimi ve Çalışma Grupları	33
3.1.1. Laboratuar Değerlendirmesi	34
3.2. İstatistiksel Yöntem	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	43
6. KAYNAKLAR	50
7. EKLER	65
Ek 1: Etik Kurul Onayı	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	: AmericanCollege of Rheumatology
FEA	: Fibromyalji Etki Anketi
FMS	: Fibromyalji Sendromu
GAS	: Görsel Ağrı Skalası
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YAI	: Yaygın Ağrı İndeksi
SŞ	: Semptom Şiddeti
SSS	: Santral Sinir Sistem
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
HPA	: Hipotalamo-Pituiter-Adrenal
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	: C-Reaktiv Protein
Ox-LDL	: Oxide LDL
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör alfa
IL-1B	: İnterlökin 1B
IL-8	: İnterlökin 8
HNS	: Hassas Nokta Sayısı
LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
HDL	: High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Yaygın Ağrı İndeksi Alanları	4
Tablo 2: Fibromiyaljili Hastalarda Semptomların Görülme Sıklığı	14
Tablo 3: Fibromiyalji 1990 ACR tanı kriterleri	15
Tablo 4 :Fibromiyalji 2010 ACR tanı kriterleri	16
Tablo 5: Kanıtlara Göre FMS İlaç Tedavisi.....	18
Tablo 6: Çalışmalarda Denenen İlaçlar.....	18
Tablo 7: EULAR 2008 de Fibromiyalji Sendromu tedavi klavuzu yayınlamıştır	21
Tablo 8: Fibromiyalji etki anketi toplam puan hesaplama.....	34
Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri	39
Tablo 10: Hasta ve kontrol grubu alkol ve sigara kullanımı	40
Tablo 11: Hasta ve kontrol grubu YAI, SŞ, VAS, FEA, HNS	40
Tablo 12: Hasta ve kontrol grubu serum TNF- α , IL-1 β , IL-8 ve Ox-LDL düzeyleri	41
Tablo 13: Hasta ve kontrol grubu serum HDL, LDL, Kolesterol, Trigliserit düzeyleri	41
Tablo 14: Hasta ve kontrol grubu serum ESH, CRP, WBC düzeyleri.....	41

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Amerikan Romatoloji Koleji 1990 Fibromiyalji Klasifikasyon Kriterleri	
Hassas Noktalar.....	3
Şekil 2: İnflamatuvar ağrı.	23
Şekil 3: TNF- α nin hücre içi sinyal yolakları.....	25
Şekil 4: LDL nin oksidasyon mekanizması	28

RESİM DİZİNİ

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
Resim 1: ELX 50 Elisa Yıkayıcısı	35
Resim 2 : ELX 800Elisa Okuyucusu	35
Resim 3: BS-2000M Otoanalizör Cihazı	36
Resim 4: Vacuplus ESR120 Analizör Cihazı	37
Resim 5: Coulter LH 780 Analyzer	37
Resim 6: Beckman Coluter İmmage 800 Cihazı.....	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji Sendromu (FMS), yaygın kronik ağrı ve muayenede spesifik hassas noktalar ile karakterli patofizyolojisi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Çoğunlukla kadınlarda gözlenir. Yorgunluk, uyku bozuklukları, hiperaljezi, depresyon ve otonomik rahatsızlıklar hastalığın sık rastlanan bulgularındandır. Patofizyolojik özellikler akut ve kronik formda farklılık gösterebilir. FMS'nin etiopatogenezi bilinmemektedir. Genetik yatkınlığın, travmanın, psikopatolojik nedenlerin, viral enfeksiyonların ve immünolojik mekanizmaların patogeneizde etkili olduğu düşünülmektedir. FMS nöroendokrin immün bir disfonksiyon olarak kabul edilmektedir. FMS semptomlarının, otonom santral sinir sistemi (SSS), hipotalamus-hipofiz-adrenal bez aksı ve immün sistem arasındaki etkileşimden kaynaklandığına dair veriler vardır. Çeşitli sitokinlerin patogeneizde rol oynadığından şüphelenilmesine rağmen, sitokinlerin olası rolleri henüz yeterince aydınlatılamamıştır (1).

Daha önce yapılan çalışmalarda birçok FMS'li hastada serumda çeşitli inflamatuvar sitokin düzeyinde anormallikler izlenmiştir (2).

FMS'li hastalarda patogeneizde inflamatuvar hücrelerin ve çeşitli sitokinlerin rol oynadığı hipotezi ile, biz de bu çalışmada FMS'li hastalarda serumda proinflamatuvar sitokinlerden TNF alfa (TNF- α), İnterlökin 1B (IL-1B), İnterlökin 8 (IL-8), oxide LDL, Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), C-Reaktiv Protein (CRP) düzeylerini tespit ederek hastalığın patofizyolojisindeki ve semptom şiddetindeki olası rolünü araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromyalji Sendromu

2.1.1. Tanım

Fibromyalji Sendromu (FMS), yaygın kas iskelet sistemi ağrısı, uyku bozukluğu ve yorgunluğun çoğu kez birlikte bulunduğu bir kronik ağrı sendromudur. Fibromiyaljili kişilerde irritabl barsak sendromu, kronik baş ağrısı, depresyon, anksiyete, huzursuz bacak sendromu, temporomandibular disfonksiyon, kronik yorgunluk sendromu ve irritabl mesane sendromu gibi bazı semptom ya da sendromlara sık rastlanmaktadır (3). FMS günümüzde verimliliği azaltarak iş gücü kaybına ve yüksek tedavi maliyetlerine neden olan, ayrıca dikkat dağınıklığına ve motivasyon bozukluğuna yol açarak iş kalitesini düşüren önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir

2.1.2. Tarihçe

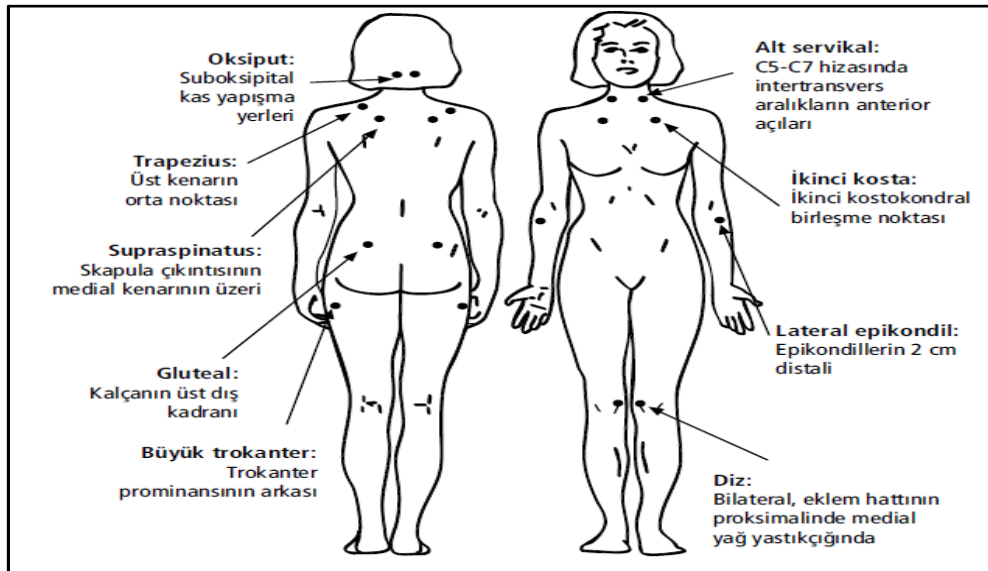
Belli bir organik neden saptanamayan kas iskelet sistemine ait ağrılar Hipokrat zamanından beri bilinmektedir. 16. Yüzyıl Avrupa tıbbi literatüründe kas-iskelet sistemi ağrılarında bahsedilmektedir. 1800'lü yılların ortalarında Avrupa'da FMS semptomlarına uyan tanımlamalar yapılmıştır. 1904 yılında İngiliz nörolog fibröz dokuda inflamasyon varlığına yönelik çalışmaları temel alarak ilk kez fibrozit terimini ortaya atmıştır. Gowers, bel ağrılı hastalarla ilgili bir yazısında spontan ağrıdan, asemptomatik mekanik basınç duyarlılığından, yorgunluk, uyku bozukluğu, soğuk ve kas aktivitesi ile ağrının artmasından bahsetmekte ve ağrının kas fibröz dokusunda inflamasyona bağlı olarak ortaya çıktığını ifade ederek, "...böylece, özelde lumbago, genelde kas romatizmasını fibrozit olarak adlandırıyoruz." demektedir (4).

Kanadalı romatolog Smythe ve psikiyatrist arkadaşı Moldovsky, kronik ağrı, uyku bozukluğu, sabah katılığı, yorgunluk ve tanımladıkları 14 noktanın 12'sinde hassasiyetten oluşan ilk FMS tanı kriterlerini yayınlamışlardır (5).

1976 yılında, Kahler Hench fibrozit terminolojisinin yanlış kullanılageldiğini, bu hastalarda yapılan pek çok araştırmanın kanıtladığı gibi herhangi bir inflamatuvar sürecin bulunmadığını, bu nedenle fibrozit terimi yerine fibröz doku (fibro) ve kasta (miyo) ağrı (algia) anlamına gelen fibromyaljinin kullanılmasının daha uygun olacağını belirtmiş ve Gowers ile başlayan 72 yıllık terminoloji hatasına son vermiştir (6).

1990 yılında aralarında Yunus'un da bulunduğu ACR çok merkezli ağrı kriter komitesi tarafından oluşturulan 25 kişilik grup, Fibromiyalji (FM) terimini benimsenmiş ve daha önce önerilen tanı kriterleri gözden geçirilerek ACR 1990 yılı kriterleri adı ile anılan klasifikasyon kriterlerinin kullanılmasını önermiştir (7). (Tablo 1).

Şekil 1: Amerikan Romatoloji Koleji 1990 Fibromiyalji Klasifikasyon Kriterleri Hassas Noktalar



ACR mevcut bilgilerle en son olarak 2010 yılında FMS tanı kriterleri yayınlanmıştır (8). Bu kriterler ile hassas nokta sayımı kaldırılmış, yerine ağırlı bölgelerin ve FMS'de en sık görülen belirti ve bulguların şiddetinin sorgulanması gelmiştir. Bu kriterlerin getirdiği yenilikler; 1990 kriterleri 'klasifikasyon' kriterleri iken bunlar 'tanı' kriterleri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca daha önce eleştirilen bazı noktalarda değişiklik yapılmıştır. Örneğin; hassas nokta muayenesinin 'yaygın hiperaljezi'nin göstergesi olduğu ve ağrının şiddeti, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif bozukluklar gibi majör özellikleri yansıtmadığı düşünüldüğünden kaldırılmıştır. Yeni kriterlerdeki "Symptom Severity Scale (semptom şiddeti

skalası)” ile numerik bir değer elde edip zaman içinde semptomları ölçmek mümkün olacaktır. Semptomlara göre hastaları gruplayabilmeye imkân sağlayacak, hem tarama (santral komponenti olan ağrı), hem de tedaviyi takipte kullanılabilir. Ayrıca birinci basamakta kullanımı daha kolaydır.

Fibromiyalji 2010 ACR Kriterleri

Aşağıdaki 3 kriter karşılanıyorsa fibromiyalji tanısı konur

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

1.Yaygın Ağrı İndeksi (YAI) : Hastanın son bir haftadır ağrı duyduğu alanların sayısı not edilir. Skor 0 ile 19 arasında olabilir (Tablo1).

Tablo 1: Yaygın Ağrı İndeksi Alanları

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

2. Semptom Şiddet (SS) Skalası Skoru :

- 1-Yorgunluk
- 2-Dinlenememiş olarak uyanma
- 3-Bilişsel semptomlar

Aşağıdaki skalayı kullanarak geçtiğiniz hafta yukarıdaki 3 semptomun şiddet düzeyi belirlenir:

- 0: Problem yok.
- 1: Hafif ya da gelip geçici problemler.
- 2: Orta düzey, hatırı sayılır problemler, sıklıkla mevcut ve/veya orta düzeyde.
- 3: Ciddi, yaygın, devamlı, hayatı zorlaştıran problemler

Genel olarak somatik semptomlar değerlendirilir, hastada hangisi olduğu belirlenir:

0: Semptom yok.

1: Az sayıda semptom.

2: Orta düzeyde semptomlar

3: Çok sayıda semptom.

(Değerlendirilecek somatik semptomlar kas ağrısı, irritabl barsak sendromu, yorgunluk/bitkinlik, sorunları hatırlamak veya düşünmek, kas zayıflığı, baş ağrısı, abdominal ağrı, kramplar, uyuşukluk/yanma hissi, sersemlik, uykusuzluk, depresyon, kabızlık, üst abdominal ağrı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş, diyare, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltılı solunum, Reynaud fenomeni, ürtiker/kızarıklık, kulak çınlaması, kusma, mide yanması, oral ülserler, tat kaybı /azalması, nöbet geçirme, kuru göz, nefes darlığı, iştah kaybı, kızarıklık, güneş hassasiyeti, işitme zorluğu, kolay çürük oluşması, saç dökülmesi, sık idrar yapma, ağrılı idrar yapma ve mesane spazmları.)

SŞ skalası skoru 3 semptomun (yorgunluk, dinlenememiş uyanmak, kognitif semptomlar) şiddetlerinin toplamına, genel somatik semptomların derecesi (şiddeti) eklenerek hesaplanır. Final skor 0 ile 12 arasındadır.

Hassas nokta sayımının kalkmasının fizik muayene yapılmayacağı anlamına gelmediği, başka hastalıkların ekarte edilmesi şartı olduğundan tam fizik muayenenin mutlaka yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Başka hastalığın olması Fibromiyalji sendromu tanısını ekarte ettirmez (8).

2.1.3.Epidemiyoloji

FMS birçok ülkede yaygın olarak rastlanılan bir klinik antitedir. FMS erişkinlerin yaklaşık %2'sinde görülür ve kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır (9).

Geniş bir saha araştırmasında ACR sınıflandırmasına uygun FMS, kadınlarda %3,5 erkeklerde %0,5 arasında saptanmıştır (10). Hastalığın prevalansı genel dahiliye kliniklerinde %5-7 iken, romatoloji kliniklerinde %10-20 olarak bildirilmiştir. Romatoloji kliniklerinde en sık görülen ikinci romatizmal hastalıktır

(11). FMS' nin beyaz ırkta görülme oranı daha sıktır. Coğrafi dağılımla hastalık arasında bir bağlantı görülmemiştir.

Toplumun %3-4'ünü etkiler, hastaların %80-90'ı kadındır ve sıklıkla 30-50 yaş arası görülür (12). FMS görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta ve 60 yaş üzerindeki kadınlarda %7' lere ulaşmaktadır (13).

FMS' nin çocuklarda da yaygın olduğu kabul edilmektedir; ancak çocuklardaki semptomları belirlemek zor olduğundan prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Juvenil fibromiyalji' nin klinik özellikleri yetişkin fibromiyalji' sine benzerdir (14).

Türkiye'de her yıl yaklaşık olarak 100.000 kişiye FMS tanısı konmakta ve bu sayının her geçen gün giderek artmakta olduğu bildirilmektedir (15,16).

2.1.4. Etiyopatogenez

FMS, ağrılı ve ağrılı olmayan (dokunma, sıcak, soğuk, kimyasallar, ışık, ses ve koku) uyaranlara karşı artmış hassasiyetle karakterize olduğundan dolayı ağrı amplifikasyon sendromları arasında yer almaktadır (17). Bu hassasiyetin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte patogeneizde periferik dokularda ve santral sinir sisteminde (SSS) ağrı işlenmesinde anormallikler olduğu düşünülmektedir (17,18). Etiyopatogeneizde rol alabilecek genetik ve immunolojik faktörlerle ilgili birçok çalışma yapılmıştır ve yapılmaktadır.

Genel olarak Fibromyalji'nin etiyopatogenezi 4 ana başlık altında toplanabilir (19).

1-Santral teoriler

A-Merkezi sinir sistemi biyokimyasındaki değişiklikler

B-Nöroendokrin disfonksiyon

C-Uyku bozukluğu

D-Psikolojik disfonksiyonlar ve ağrı modülasyon bozukluğu

2-Periferik teoriler

3-İmmunolojik faktörler

4-Genetik faktörler

2.1.4.1.Santral Teoriler

Merkezi sinir sistemi biyokimyasındaki değişiklikler:

FMS'de gizli ve fark edilmeyen santral sinir sistem (SSS) bozukluklarıyla ilişkili olduğu görüşü, 1869'da Beard'ın nevrasteni tanımıyla başlamış, somatik ve konstitusyonel yakınmaların çok ama fizik bulguların az olduğu bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Klinik gözlemler ve araştırmalar serotonin gibi bazı nörotransmitterlerin FMS'de önemli bir etyolojik faktör olduğunu desteklemektedir. Serotonin, norepinefrin ve dopamin metabolitlerinin beyin omurilik sıvısı (BOS) düzeyleri, kontrol deneklerinden düşük, P maddesi düzeyi ise yüksektir. Bu bulgu FMS'de nroregulatuvar düzeyde bir defekt olduğunu desteklemektedir (19).

FMS de ve sağlıklı insanların plazmasında P maddesi eşit düzeyde bulunurken, FMS hastalarında P maddesi BOS'da sağlıklı insanlara oranla 3 kat daha fazla bulunur. Serotonin, P maddesi salınımını etkiler. Periferik ya da santral sebepli serotonin eksikliği normal duyuusal algılamayı abartılı hale getirir (20).

FMS'li hastalarında serum serotonin düzeylerinin ölçümü çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Yapılmış geniş bir çalışmada ağrısı olmayan kişiler ile FMS olan kişiler arasında serum serotonin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (21). Yunus ve arkadaşları plazma ve idrardaki katekolamin düzeylerinde normal kişilere göre anlamlı fark bulamamıştır (22).

Nöroendokrin Disfonksiyon:

Çeşitli çalışmaların sonuçları, hipotalamo-pituiter-adrenal(HPA) aksın fonksiyon bozukluğu ile karakterize nöroendokrin bozuklukların FMS patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Hastalarda HPA aksını araştıran çalışmalarda diurnal paternde düzensizlik ile birlikte yüksek kortizol düzeyleri bulunmuş ve bu yüksek kortizol düzeylerinin deksametazon uygulaması ile baskılanmadığı bildirilmiştir (23).

Gr n yaptığı bir araştırmada, hastalarda 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu saptanırken, akşam toplanan total ve serbest kortizol düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, kortikotrop salgılayıcı hormon(CRH) stimulasyonuna kortizol cevabının hastalarda kontrol grubuna oranla azaldığı gösterilmiş, bazal üriner ve akşam plazma

serbest kortizol düzeylerindeki farklılığın bozulmuş HPA aks fonksiyonunu, CRH' ya düşük kortizol yanıtının ise adrenal cevap azlığını gösterdiği belirtilmiştir (23).

Bagge ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FMS'li hastalarda büyüme hormonunun serum düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak daha anlamlı olmak üzere düşük bulmuşlardır. Serum insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerinde ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (24). Takip eden dönemde yapılan bir çalışmada yine spontan büyüme hormonu salınımında belirgin düşüklük saptanmıştır. Bu çalışmada eksojen growth hormon salgılatıcı hormona (GHRH) pitüiter cevap normal bulunmuştur. Bu da hipotalamik düzeyde bir bozukluk olduğunu göstermiştir (25).

Menopozal kadınlarda FMS sık görülmesi, hastalık semptomlarından hormonal düzensizliğin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Geniş serilerde ortalama FMS yaşı 48'dir, bu aynı zamanda doğal menopoz ortalama yaşıdır (19).

Uyku Bozuklukları:

Uyku bozukluğu şikayeti FMS'li hastalarda çok sıktır, bazı çalışmalarda %100'e yakın prevalans bildirilmiştir (26). Yapılan bir çalışmada hastaların %99'unda zayıf uyku kalitesi rapor edilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada Fibromyalji olan hastaların ortalama uyku süresi gecede 5 saat olarak saptanmıştır (27). Hastaların çoğu uyku bozukluğundan , sıklıkla dinlendirici olmayan uykudan yakınır (28).

Moldofsky ve ark. FMS' nin uyku bozuklukları ile ilişkisini incelemiştir. Uykunun normalde saniyede 1-2 alfa dalgasının olduğu 4.fazı olan non-REM evresinin 10-12 dalgalık seri alfa dalgalarıyla bölündüğünü gözlemlemişler. Daha sonra yaptıkları deneysel bir araştırma ile ise sağlıklı insanlarda buna benzer uyku bozukluğu yaratarak ortalama 7 gün sonunda tüm klinik belirtileriyle bir fibromyalji tablosunun ortaya çıktığını bildirmişlerdir (29).

Ancak yapılan araştırmalarda alfa-delta uykusunun başka bozukluklarda da görülmesi ve hastaların %60'ında alfa delta uykusunun saptanamaması nedeniyle bu uyku paterninin FMS için tipik olduğu söylenemez (29).

FMS'li hastalarda yavaş dalga uykusu, REM uykusu ve total uyku zamanı daha azdır. Ancak bütün bu uyku bozuklukları nonspesifiktir (29).

Psikolojik Disfonksiyonlar ve Ağrı Modülasyon Bozukluğu:

FMS'li hastaların çeşitli şikayetlerine rağmen fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde önemli bir bozukluk bulunamayışı hekimlerde semptomların psikolojik kaynaklı olabileceği düşüncesini uyandırmaktadır.

Yapılan çalışmalarda daha çok Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) gibi ölçümler kullanılmıştır. Bundan başka Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS), Hamilton Depression Scale, Symptom Check List-90 (SCL-90), Beck Depression Scale gibi ölçümlerle psikolojik durum hakkında bilgi sahibi olmak amaçlanmıştır. Gerçekten de Beck Depression Scale, SCL-90 ve anksiyete ölçekleri genellikle kontrollere göre yüksek bulunmuştur (30). FMS hastalarının doktora başvuru sırasındaki depresyon oranı %20, özgeçmişlerindeki depresyon oranı da %50 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir (30).

Fibromyaljili hastalarda anormal ağrı algılanması ve diğer semptomlar bu hastalığın psikiyatrik bir tablo olduğu anlamına gelmemektedir, yani psikiyatrik hastalıklar ve psikolojik sıkıntılar FMS etiyojisi ile direkt ilişkili görünmemektedir (31).

FMS'li hastaların ağrılı uyaranlara daha duyarlı oldukları hem uyarılmış potansiyellerle hem de psikofiziksel testlerle gösterilmiştir (32). Normalde ağrı yapmayacak bir uyarının bu hastalarda ağrı oluşturduğu gösterilmiştir (33).

FMS'li hastalarda talamus ve kaudat kan akımının, kontrol grubuna göre daha az olduğu bulunmuştur. Fibromyalji hastalarındaki düşük ağrı eşiği bununla ilişkilendirilmiştir (34).

2.1.4.2.Periferik Teoriler

Yunus MB, Kalyan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FMS'li hastaların hiçbirinde kas dokusunda inflamasyon saptanmamıştır. Hastaların tümünde kas glikojen depolarında artış ve myofibriller nekroz, bazı hastalarda ise tip 2 lif atrofisi ve güve yeniği tip 1 fibriller olduğunu tespit etmiştir (35).

Fibrozitik nodül içerisinde arttığı gösterilen mukopolisakkaritler kitle etkisi yaparak yer kaplayan bir lezyon oluşturduğundan çevre kas liflerini gererek hipereksitabiliteye yol açabilir. Bu nedenle fibrozitik nodül ve/veya kasta palpasyonla şişlik hissedilir. Mukopolisakkaritlerin birikimi, kasın enerji depolarını

da etkileyerek kas lifine oksijen akımını bozarak iş performansını zorlaştırır. Kasta oluşan düşük Ph duysal nosiseptif uçlarını duyarlı hale getirir. Bu da nosiseptif sinir uçlarının hipereksitabilitesine yol açar. Ayrıca biriktiği düşünülen bu madde, inaktivite ve soğukta jelleşerek kasın çevre dokular üzerinde rahatça kaymasını engeller. Sıcak, egzersiz veya doku ısısının artışı ile çözünürlükleri arttığında kasın hareketi kolaylaşır (36).

FMS'li hastalarda egzersiz sırasında ve sonrasında kas kan akımında düşüklük ve fonksiyonel mikrosirkulasyonda bozukluk, kas yapısında, mitokondriyumda patoloji, kas fosfojenlerinde (ATP ve fosfokreatin) düşüklük, glikolizde ve enerji yollarında patoloji gösterilmiştir. Bu durumun progresif olarak kas yorgunluğuna ve egzersiz toleransının azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (37,38).

FMS'li hastalarda dinamik kas gücü azalmıştır ve egzersize intolerans vardır. Bu hastalar repetitif ve uzun süreli statik iş yapamaz. Hastalarda egzersiz esnasında O2 alımı normaldir. İstirahat ile aerobik ve anaerobik egzersiz esnasında ağırlı kaslarda normal biyokimyasal cevaplar mevcuttur (39). Bennett ve arkadaşları egzersiz esnasında hastalarının kaslarında kontrol grubuna kıyasla daha düşük kan akımı olduğunu saptamışlardır (40).

2.1.4.3.Genetik Faktörler

FMS hastalarının birinci derece yakınlarında FMS sıklığının sekiz kat fazla bulunması ve ailevi birikimi gösteren diğer çalışmalar genetik geçişi akla getirmiştir (21). Genetik çalışmalarda %30 sağlıklı kontrollere karşı FMS'li hastalarda %64 oranında DR4 geni saptanmıştır (41).

Yunus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma HLA ile ilişkili bir genin FMS'de rol oynayabileceğini göstermektedir (42).

2.1.4.4.İmmunolojik Faktörler

Uygun kontrol grubu ile yapılan çalışmalar, FMS'de kas patolojisi olmadığını, histolojik, immunokimyasal ve moleküler çalışmalar kaslarda serotonin, P maddesi

ve galanin gibi ağrı ile ilgili biyokimyasal maddelerin normal düzeyde bulunduğunu göstermektedir (35-43).

Bazı hastaların ön kol deri biyopsilerinde dermal-epidermal bileşkede Ig G depolanmasının görülmesi, yine bazı FMS'li hastalarda anti nükleer antikorların pozitif bulunması immünolojik faktörlerin varlığını düşündürmüştür. Takip eden yıllarda natürel killer (NK) hücre aktivitesinde azalma, periferik T-helper/Tsupressör hücre oranlarında bozukluk, serum interlökin (IL) düzeylerinde değişiklikler, interferon-alfa tedavisi ile FMS gelişimini gösteren çeşitli yayınlar çıksa da sonuçların tartışmalı olduğu kabul edilmektedir. Nitekim tekrarlanan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmemiştir (44).

FMS ile hepatit enfeksiyonları arasındaki ilişki birçok mekanizma ile açıklanmaktadır. Bu mekanizmalar; dokunun direkt virüs ile enfekte olması, enfeksiyon esnasında salınan inflamatuvar mediatorlerin FMS'i tetiklemesi ve düşük IGF-1 düzeyidir. Viral hepatit enfeksiyonları karaciğer dışı tutulumlarını immun mekanizmalar yolu ile de yapmaktadırlar. IL-8, IL-6 gibi lokal ve sistemik sitokin üretimi enfeksiyonun oluşumunda ve ilerlemesinde rol oynamaktadır. FMS'de sempatik ağrıda rol alan IL-8, hiperaljezi, depresyon ve yorgunluğu tetikleyen IL-6 gibi sitokinlerin etiyopatogeneizde rol aldığı bildirilmiştir. FMS'de IGF-1 düzeyi düşük bulunmuştur (45).

İnflamasyonun en önemli semptomlarından birisi olan ağrı FMS'de en önemli semptomdur. Wallace ve ark. inflamasyonda rol alan IL-6 ve IL-8'in FMS'li hastalarda hiperaljeziden sorumlu olduğunu bildirmişlerdir. Bazzichi ve ark. sitokinlerin yaygın ağrının inflamatuvar ve nöropatik hiperaljezinin oluşumu ile ilgili olduğunu göstermişlerdir (46).

Özet olarak yapılan çok sayıda araştırmada yeni etiyolojik nedenler üzerinde durulmakla beraber günümüzde FMS ile ilgili spesifik immünolojik bir bozukluk veya enfeksiyöz bir tetikleyici faktör ilişkisini gösterecek yeterli kanıt bulunmamaktadır (44).

2.1.5. Klinik Belirtiler

Kas İskelet Sistemine Ait Belirtiler

Ağrı

Hastalığın en önemli bulgusu kronik olan yaygın kas- iskelet sistemi ağrısıdır. Ağrının yaygınlığı; ACR 1990 klasifikasyon kriterlerine göre vücudun hem sağında hem solunda, hem alt hem üst vücut yarısında ve aksiyal iskelette ağrı olması, kronik olması ise 3 aydan daha uzun süredir devam etmesini ifade etmektedir (47). Hastaların % 90' ında bel, boyun ve omuzlarda lokalizedir. Özellikle aksiyal iskelet çevresindeki bu ağrılar dermatomal bir dağılım göstermezler. Ağrı sabahları artış gösterebilir ve şiddetli sabah tutukluğu ile beraber olabilir. Bazı hastalarda eklem ağrısı görülebilir, özellikle el eklemlerinde ağrı ve şişlikten yakınırılar. Ağrı soğuk, nem, stres, çevresel faktörler, travma, aşırı yorgunluk gibi faktörlerle artar (48). Ağrının tipi yakıcı, yoğunluğu ise orta şiddette veya şiddetli olarak tanımlanır (18).

Yumuşak Dokularda Şişlik Hissi

Hastaların yaklaşık yarısında yumuşak doku şişliği hissi vardır, görülme sıklığı %50'dir. Özellikle sabahları gerçek bir şişlik olmaksızın bir şişme hissi ve kolayca yumruk yapamamaktan şikayet ederler. Eklem ya da eklem dışı yerleşimli olabilir. FMS' de objektif şişlik bulunmaz (49).

Tutukluk

FMS de ağrıyla beraber olabilen diğer bir yakınma da istirahatteki yaygın kas tutukluğudur. FMS' de %75–85 arasına görülmektedir. Daha çok sabahları görülmekle beraber bazı hastalarda tüm gün sürebilmektedir. RA' dan farklı olarak yalnız ellerde değil tüm vücutta hissedilir (49,50,51).

Kas-İskelet Sistemi Dışı Belirtiler

Yorgunluk - Halsizlik

FMS' li hastaların yaklaşık olarak %75-90'ında orta ve ciddi düzeyde yorgunluk ve halsizlik görülebilir (7,50). FMS' li hastalarda ağrıdan sonra en sık rastlanan semptomdur .

Yorgunluk, sabah yataktan kalkarken ve günün ileri saatlerinde en fazladır. FMS' deki yorgunluk, genellikle mental veya fiziksel çaba sonrası oluşur ve iş kapasitesinde ve iş veriminde azalmaya neden olabilir (52).

Sabah Yorgunluğu

Uyku kalitesinin önemli bir göstergesidir. Mevsim dönümlerinde daha belirgindir. Hastalar yataktan kalkamadıklarını veya dayak yemiş gibi kalktıklarını ifade ederler (49, 53).

Paresteziler

Karıncaalanma, duyu hissi kaybı, iğne batması şeklinde tanımlanır. Özellikle üst ekstremitelerde ve gövdede var olduğu belirtilir. Segmental dağılım söz konusu değildir. Hastaların %40- 60'ında vardır (48,54).

Uyku bozukluğu

FMS hastalarında uyku bozukluğu yaygın olarak görülür. Hastaların yaklaşık olarak %75'inde görülebilmektedir. Hastalar geceleri sık uyandıklarını, sabah yorgun kalktıklarını ve sabah tekrar uyumakta zorluk çektiklerini ifade ederler (49,50).

Sendroma Eşlik Eden Belirtiler

Kişilik bozuklukları, depresyon ve anksiyete: FMS'li hastalarla yapılan çalışmalarda, %20-80 oranında depresyon, %13-63,8 oranında ise anksiyete görülmektedir (55,56). Fibromiyaljili hastalar genellikle mükemmeliyetçi, sinirli, huzursuz ve ifade güçlüğü içinde bir görünüm sergilemekle beraber, somatizasyon bozukluğu ve ruh çökkünlüğü de nadir değildir (57).

Baş ağrısı :Migren ve migren dışı baş ağrıları FMS' li hastalarda %28-%58 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (58).

Dismenore:Dismenore %40-50 hastada görülmektedir (59).

İrritabl Kolon Sendromu:Konstipasyon, diyare, abdominal distansiyon ve karın ağrısını içeren irritable barsak sendromu yakınmaları görülebilmektedir (60).

Sicca Semptomları: FMS'li hastalarda ağız ve göz kuruluğu herhangi bir ilaç kullanımına bağlı değildir. Bu semptomların anormal duyu algısı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. %12 oranında görülmektedir (61).

Kadın Üretral Sendromu :FMS hastalarında üriner yakınmalara da rastlanmaktadır ve bu yakınmalar sık idrara çıkma, dizüri ve suprapubik rahatsızlık hissinden

oluşmakta, kadın üretral sendromu adını almaktadır. Özellikle geceleri sık idrara çıkarlar. İdrar kültürleri genellikle negatif çıkar (59,62).

Raynaud Fenomeni:FMS'li hastalar soğukta ekstremitelerinin renk değiştirip beyazlaştığını ifade ederler. ACR çok merkezli çalışmasında sıklık %9 saptanmışken (8), Güreer' in (63) çalışmasında %27.5, Yunus ve ark.nın yaptığı bir çalışmada (61) primer fibromiyaljili hastalarda % 9, sağlıklı kontrol grubunda ise %3 oranında bildirilmiştir.

Diğer Belirtiler: Hastalarda çene ağrısı, baş dönmesi, karın ağrısı, huzursuz bacak sendromu, fotosensitivite, kognitif sorunlar, mitral valv prolapsusu ve temporomandibular eklem disfonksiyonu gibi çeşitli semptomlar olabilir (64).

Yapılan çalışmalarda semptomların görülme sıklığı farklılık gösterdiği için OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) Birliği, Ulusal Fibromyalji Birliği (National Fibromyalgia Association-NFA) ve Alman Fibromyalji Birliği (German Fibromyalgia Association-DFV) geniş kapsamlı araştırmalar yaparak semptom sıklığını (Tablo 2) belirlemeye çalışmışlardır.

Tablo 2: Fibromiyaljili Hastalarda Semptomların Görülme Sıklığı

OMERACT	NFA	DFV
Ağrı veya fiziksel rahatsızlık hissi	Sabah tutukluğu	Ağrı
Eklem ağrısı	Yorgunluk	Yorgunluk
Yorgunluk, enerjisiz hissetmek	Dinlendirmeyen uyku	Dinlendirmeyen uyku
Uyku bozukluğu	Ağrı	Sabah tutukluğu
Bilişsel fonksiyon bozukluğu	Unutkanlık	Konsantrasyon bozukluğu
Tutukluk	Konsantrasyon bozukluğu	Enerjisiz hissetmek
Düşünceyi planlayamama	Uykuya dalmada güçlük	Üretkenlikte azalma
Hareket zorluğu	Kas spazmı	Unutkanlık
Birşeyleri yapabilmek için kendini zorlama	Anksiyete	İrritabilite
Hedef belirleyememe, işleri tamamlayamama	Depresyon	Hava değişimine karşı hassasiyet
Dokunma ile hassasiyet	Baş ağrısı	Ellerde şişlik hissi
Depresyon	Öfke	Baş dönmesi
Günlük yaşam aktivitelerinde limitasyon	Huzursuz bacak sendromu	Baş ağrısı
Unutkanlık	Karın ağrısı	Görme bozukluğu

OMERACT: Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials, NFA: National Fibromyalgia Association, DFV: German Fibromyalgia Association

2.1.6. FMS Sınıflandırılması (65)

- A- Primer FMS:Neden olabilecek başka bir hastalığın olmaması halidir.
- B- Sekonder FMS:Bilinen bir nedene veya hastalığa bağlı olarak ortaya çıkar.
- C- Reaktif FMS:Ani başlangıçlı ve koşullara bağımlı olarak stresli durumlarda görülür. Stresin azalması ile rahatlar.
- D- Yaşlılarda FMS:Primer ve/veya Sekonder FMS özelliklerini taşır.
- E- Lokalize Bölgesel FMS:Miyofasial ağrı sendromuna benzerlik gösterir ve kas zorlanması sonucu ortaya çıkar.
- F- Juvenil FMS:16 yaşın altında ortaya çıkar ve Primer FMS'ye benzer.

Fibromyalji'nin primer ve sekonder şeklindeki sınıflandırılması bugün için kabul görmemektedir. Çünkü eşlik eden diğer hastalığın uygun ve yeterli tedavisi ile FMS semptom ve bulguları düzelmemektedir (65).

2.1.7. Tanı

Fibromiyalji sendromunda spesifik laboratuvar bulgusu veya görüntüleme yöntemi olmaması nedeniyle tanı anamnez, fizik muayene ve ACR sınıflandırma kriterleriyle konulmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: Fibromiyalji 1990 ACR tanı kriterleri

1.Yaygın Ağrı Öyküsü: Vücudun sol ve sağ yarısında,yukarısında ve aşağısında, aksiyel iskelette dahil 3 aydan uzun süre ağrı olması
2.Hassas Nokta Ölçümü: 18 hassas noktadan en az 11' inin başparmak palpasyonla 4 kg' ın altındaki basınçla ağrılı olması
FMS tanısı koyulabilmesi için hastada her iki kriterin de bulunması gerekmektedir

2010 yılında ACR klinik pratikte alternatif metod olabilecek hassas noktaların olmadığı, yaygın ağrı indeksi (YAI) ve semptom şiddet (SS) skalasını içeren yeni tanı kriterleri (Tablo 4) yayınlamıştır (8).

Tablo 4 : Fibromiyalji 2010 ACR tanı kriterleri

1. Yaygın ağrı indeksi (YAI) ≥ 7 ve semptom şiddet(SS) skalası skoru ≥ 5 veya Yaygın ağrı indeksi (YAI): 3-6 ve semptom şiddet(SS) skalası skoru ≥ 9
2.Semptomların en az 3 aydır devam ediyor olması
3.Ağrıyı açıklayacak başka bir hastalık olmaması
FMS tanısı konması için yukardaki 3 durumu karşılaması gerekir

2010 ACR tanı kriterleri ile hassas nokta sayımının kalkmasının fizik muayene yapılmayacağı anlamına gelmediği, başka hastalıkların ekarte edilmesi şartı olduğundan tam fizik muayenenin mutlaka yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Başka hastalığın olması fibromiyalji sendromu tanısını ekarte ettirmez (8).

2.1.8. Tedavi

FMS'yi bütün olarak anlamak için ağrının, işlevselliğin ve psikososyal özelliklerin kapsamlı bir değerlendirmesinin yapılması gerekir. Anormal ağrı sürecinin ve diğer ikincil durumların bir arada bulunduğu kompleks ve heterojen bir sendrom olarak ele alınmalı ve tedavi de buna uygun olarak düzenlenmelidir (66).

Hastalara optimal tedavi düzenlenmelidir.Yani hastalığın özelliklerine (ağrının özelliği, depresyon, uyku bozukluğu gibi ek bulgularının olup olmaması, komorbid durumlar gibi) göre belirlenmiş ilaç ve ilaç dışı tedavilerin multidisipliner bir yaklaşımla sunulmalıdır (63).

İlaç Tedavisi

FMS'de ilk olarak antidepresanlar kullanılmıştır. Bunun yanında antiepileptik ajanlar, sedatif-hipnotikler, kas gevşeticiler, opioidler başta olmak üzere bir çok ilaç Fibromyalji tedavisinde kullanılmaktadır (67).

En çok klinik çalışma antidepresan grubu ilaçlar ile yapılmıştır. Serotoninin 5 hidroksiindolasetik asit(5HIAA)'in oksidatif metabolizmasını inhibe ederek beyinde serotonin veya öteki aminleri arttırmak yoluyla etkilerini gösterirler. TAD, SSRI, DRI, MAO-I olarak gruplandırılmaktadır (67).

TAD grubu ilaçlar uykunun IV. evresini etkileyerek uyku problemini düzeltirler ve iyi düzeyde santral analjezik etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Bu

gruptan en sık amitriptilin ile Fibromyalji tedavisinde çalışmalar yapılmıştır. 10 ve 25 mg gibi depresyon tedavisinde kullanılan dozlardan daha düşük dozda kullanılmaktadır ve FMS tedavisinde şu ana kadar en etkili tedavi sonuçları amitriptilin ile alınmıştır. Uyku bozukluğu dışında ağrı ve yorgunluk üzerinde belirgin iyileşmeler saptanmıştır. En önemli problem %20 hastada görülen kilo artışı, konstipasyon, ortostatik hipotansiyon ve ajitasyon gibi yan etkilerdir (67). Trisiklik antidepresanların analjezik etkilerinin sinir uçlarında serotonin ve norepinefrinin geri alımını inhibe ederek, inen antinosiseptif sistem aracılığıyla olduğu kabul edilmektedir. Amitriptilin ile yapılan kısa süreli çalışmalarda belirgin etki görülürken uzun süreli kullanımlarda etkinin azaldığı bildirilmektedir. Duloxetine ve milnacipram FDA onayı alan serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olan SNRI grubu antidepresanlardır. Sadece serotonin geri alım inhibisyonu yapan antidepresan ilaçların (SSRI) depresyonu olmayan hastalarda etkinliklerine ilişkin çalışma sonuçları çelişkilidir.

Fibromiyalji tedavisinde FDA onayı alan diğer bir ilaç bir anti epileptik ilaç olan ve nöropatik ağrıda kullanılan Pregabalindir (30). 529 hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada 8 hafta süresince 150mg, 300mg ve 450 mg pregabalın ve plasebo sonuçları karşılaştırılmış ve 300-450 mg pregabalın alan grupta ağrı, uyku, halsizlik, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi parametrelerinde plaseboya göre anlamlı düzeyde iyileşme saptanmıştır. Baş dönmesi ve somnolans dışında yan etki gözlenmediği ve iyi tolere edildiği bildirilmektedir (28).

Nokturnal miyoklonus ve periyodik bacak hareketi bozukluğu olan Fibromyalji'li hastalarda akşam 0.5 mg klonazepam kullanımı ile iyi yanıtlar alınmaktadır. Ancak uyku apnesi açısından bu hastaların uyku polisomnografileri ile değerlendirildikten sonra multidisipliner tedavi edilmeleri uygun olur (28).

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların FMS tedavisinde yeri yoktur.

Son yıllarda santral analjezik etkili tramadol 200-300 mg/gün dozunda kullanılmaya başlanmış ve oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Tramadol mü-opioid reseptörlerine bağlanarak analjezik etki gösterir. Aynı zamanda noradrenalin ve serotonin geri alım inhibisyonu da yapması antinosiseptif etkisine katkı sağlar (28).

Son yayınlarda FMS tedavisinde antikönvülzanlar (pregabalın, gabapentin), trisiklik antidepresanlar, SNRI'lar (milnasipram, duloksetin, venlafaksin) ve

siklobenzaprin için güçlü, tramadol, SSRI'lar ve dopamin agonistleri için orta derecede güçlü, büyüme hormonu, 5-hidroksitriptamin tropisetron ve S-adenosil-L-metionon (SAME) için zayıf kanıt olduğu, opioidler, NSAİ ilaçlar, benzodiazepin ve non-benzodiazepin hipnotikler gibi diğer ilaçlara ait kanıt bulunmadığı belirtilmektedir (67).

Tablo 5: Kanıtlara Göre FMS İlaç Tedavisi (16)

İlaç	Doz	FMS'de Etki	Olumsuzluklar
Pregabalin	300-450 mg/gün (2x75-225 mg/gün)	Ağrı, uyku ve yorgunlukta düzelme -diğer ilaçlarla kombine kullanılabilir	Hafif sedasyon
Duloksetin	30-60 mg/gün 2x60 mg/gün	Ağrı, uyku, yorgunlukta kısa dönem düzelme	Yüksek insidansta yan etki nedeniyle düşük tolerans
Milnasipran	100 mg/gün (2x50 mg/gün)	Ağrı, uyku ve yorgunlukta düzelme	Bulantı, baş ağrısı, konstipasyon, hipertansiyon, nöbet, hepatotoksisite ve intihar riski
Amitriptilin	10 mg/gün / 25-50 mg/gün	Ağrı ve uykuda kısa süreli düzelme	Antikolinergik, antihistaminik, antiadrenergik yan etkiler

Tablo 6: Çalışmalarda Denenen İlaçlar (16)

İlaç	Doz	FMS'de Etki	Olumsuzluklar
Fluoksetin	20-80 mg/gün	Ağrı ve uykuda kısa süreli düzelme	SNRI'lara göre daha iyi tolerabilite profili ancak daha sınırlı etki
Tramadol	100-200 mg/gün	Ağrıda kısa süreli hafif düzelme	Bağımlılık ve suistimal potansiyeli
Siklobenzaprin*	10-20 mg/gün	Ağrıda ve yorgunlukta hafif düzelme	Yüksek insidansta yan etkiler

İlaç dışı Tedaviler

Hastanın eğitimi, hastanın komorbiditelerinin tedavisi, yeterli, kaliteli uyku sağlanması, fiziksel özellikleri içinde tam aktivite, kognitif davranışsal tedaviler, stresle başa çıkma yöntemleri, submaksimal aerobik egzersizler, kuvvetlendirme ve gevşeme egzersizleri, iş uğraşı tedavisi, fizik tedavi, sıcak havuz tedavisi, biofeedbacktir (66).

Hasta Eğitimi-Davranışsal tedavi:

Hasta eğitimi bireysel ya da grup halinde yüz yüze görüşmelerle ve/veya hastalığı açıklayıcı yazılı materyal verilerek yapılabilir. Çalışmalarda hasta eğitiminin fibromiyalji semptomları üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Eğitimin amacı, hastanın çaresizlik, engellenme ve öfke algılamasının, etkinlik ve umut gibi duygulara dönüştürülmesidir. Hasta eğitimi sırasında semptomlar açıklanmalı ve fibromiyaljinin destrüktif bir hastalık olmadığı vurgulanmalıdır. Semptomların tamamen ortadan kaldırılmasına değil fonksiyondaki düzelmeye odaklanılmalıdır. İlaç ve ilaç dışı tedavi seçenekleri ve kullanım amaçları tartışılmalı, hastalara uyku düzeninin ilkeleri ve önemi açıklanmalıdır. Tedavi planlarının tümünde hastanın aktif rolü vurgulanmalı ve aktivitelerin adım adım artırılması sağlanmalıdır. Bilişsel davranışsal uygulamalarla, hastaya düşünce ve davranışlarının semptomlar ve semptomların kontrolü üzerine etkili olduğu gösterilmeli, sorunların üstesinden gelme becerisi eğitimi ve relaksasyon eğitimi verilmelidir (3). Davranışsal tedavide bireylerin düşünce,duygu, davranış ve fizyolojik yanıtlarını değiştirebileceği ve kontrol edebileceği farz edilir (68).

Fiziksel Tedavi Modaliteleri

Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS) :Yapılan çalışmalarda, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)'nun ağrı kontrolünde %25-95 arasında etkili olduğuna dair farklı sonuçlar mevcut olup, FMS'de sadece lokalize ağrı tedavisinde önerilmektedir (69).

Masaj ve Manipülasyon: Yapılan randomize kontrollü çalışmalar ve sistematik derlemelerde, masajın uyku kalitesini arttırdığı ve anksiyeteyi azalttığına yönelik orta düzey kanıt, manipülasyonun ise ağrıyı azalttığına dair sınırlı düzeyde kanıt mevcuttur (69).

Hidroterapi-Balneoterapi: Yapılan randomize kontrollü çalışmalar sonucunda, FMS'de etkinliğine dair orta düzey (B düzey) kanıtlar elde edilmiştir (70).İki hafta boyunca 20'şer dakika, toplam 10 seans balneoterapi uygulanan bir çalışmada, FMS'li hastaların ağrı eşik değerlerinde artış ve ağrı şiddetinde azalma saptanmıştır (69).

Akupunktur: Assefi ve ark. (71) yaptıkları çalışmada ağrı, yorgunluk, uyku kalitesi, fiziksel ve mental fonksiyonları değerlendirdiklerinde akupunktur grubu ve sham

grubu arasında anlamlı fark bulamazken, Martin ve ark. (72) ise her iki grupta da fiziksel fonksiyonlarda düzelme saptamış ve 1. ay kontrollerinde akupunktur grubundaki iyilik halinin devam ettiğini gözlemlemişlerdir

Ultrason: Ultrason (US) derin ısıtmada kullanılabilir. US doku ısısında artış, mikromasaj etki, kas gevşemesi, ağrı eşliğinde yükselme sağlar. Bu nedenle de FMS'li hastalardaki basınca karşı artmış multifokal hassasiyeti azaltır. Derin ısıtıcı bir ajan olan US ile kas içciklerinin ısıtılması ve kapı kontrol mekanizması ile ağrı ileti sisteminin santral düzeyde inhibe edilmesi beklenir (73).

İnfraruj: Lokal etkileri, yüzeysel sıcaklık artışıdır. Vazodilatasyon yoluyla hücrelerin metabolik aktiviteleri sağlanır, analjezik etki yapar, kas spazmını çözer, terlemeyi artırır, deri sıcaklığı, yara iyileşmesi artar. İnfraruj ağrıyı hafifletmek için kullanılabilir. Ayrıca sedatif etkileri de bu etkiyi kuvvetlendirebilir. İnfrarujun etkisini açıklamaya yönelik başka bir teori de artmış kan akımının ağrıyı uyaran maddeleri uzaklaştırma esasına dayanmaktadır, termal etki ile de kaslar gevşer (74).

Egzersiz

Etiyopatogenezinde kasa ait bir patoloji saptanmamış olmasına karşın FMS olan kadınların kas gücü sağlıklı kadınlara göre düşüktür (75). FMS'de hastalığa bağlı ağrı ve yorgunluğun inaktiviteye, inaktivitenin kaslarda dekondisyona yol açtığı; dekondisyona kasların mikrotravmalardan daha fazla etkilendiği, sonuçta daha fazla ağrı ve yorgunluk ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Egzersizin bu kısır döngüyü ortadan kaldırarak FMS'e bağlı semptomlarda ve psikolojik durumda iyileşmeler ortaya çıkardığı gösterilmiştir (30).

Yapılan bir çalışmada altı hafta süreyle ve haftada en az 3 gün ve en az 20 dakika süre ile ve maksimum kalp hızının %75 ile 60 arasında olacak şekilde yapılan joking veya kademeli koşu bandı üzerine yapılan kontrollü çalışma aerobik egzersizin fibromyalji belirtilerini azalttığı ve tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (76).

Tablo 7: EULAR 2008 de Fibromiyalji Sendromu tedavi klavuzu yayınlamıştır

2008 EULAR 'IN FİBROMİYALJİ SENDROMU TEDAVİ KLAVUZU
1- Fibromiyaljinin tam anlaşılması ağrı, fonksiyon ve psikososyal durumun geniş değerlendirilmesini 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 non farmakolojik tedavilerin kombinasyonu ile multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir
3- Fibromiyaljide egzersiz ile ve egzersiz olmadan ısıtılmış havuz tedavisi etkilidir
4- Aerobik egzersiz ve güçlendirme çalışmalarını içeren bireysel olarak düzenlenen egzersiz programları bazı fibromiyalji hastalarında yararlı olabilir
5- Fibromiyalji tanılı bazı hastalarda kognitif davranışsal terapi faydalı olabilir
6- İhtiyacı olan özel hastada relaksasyon, rehabilitasyon, fizyoterapi ve psikolojik destek kullanılmalıdır
7- Tramadol fibromiyaljide ağrı tedavisinde 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

2.1.9. Prognoz

Semptomlar genellikle yaşam boyu iniş çıkışlarla seyreder. Bazı hastalarda şikayetler yaşamı çok etkilemezken diğer bir grup hastada süregelen ve şiddetli semptomlar nedeniyle yaşam kalitesi ileri derece bozulabilir (30).

2.2. Proinflamatuvar Sitokinler

2.2.1. Tanım

Sitokinler

İmmun sistem hormonları olarak da tanımlanabilecek olan sitokinler uyaran etkisi ile immün ve immün sisteme ait olmayan hücrelerden sentezlenir ve hedef hücre davranışını etkiler. Yerel veya uzak etkileri olabilir. Glikoprotein yapısındaki bu mediatörlerden immün hücreler arası uyarıcı veya engelleyici uyarılar taşıyanlar sitokinler, lökosit kemotaksisini tetikleyenler kemokinler olarak adlandırılırlar (77,78). Sitokinler şöyle sınıflandırılabilir:

-Özgül olmayan bağışıklığı ve enflamasyonu artıranlar (proinflamatuvar sitokinler): IL-1, IL-6, IL8, İnterferon (IFN) – α , IL-5, Tümör nekrozis faktör (TNF), İnterferon gama

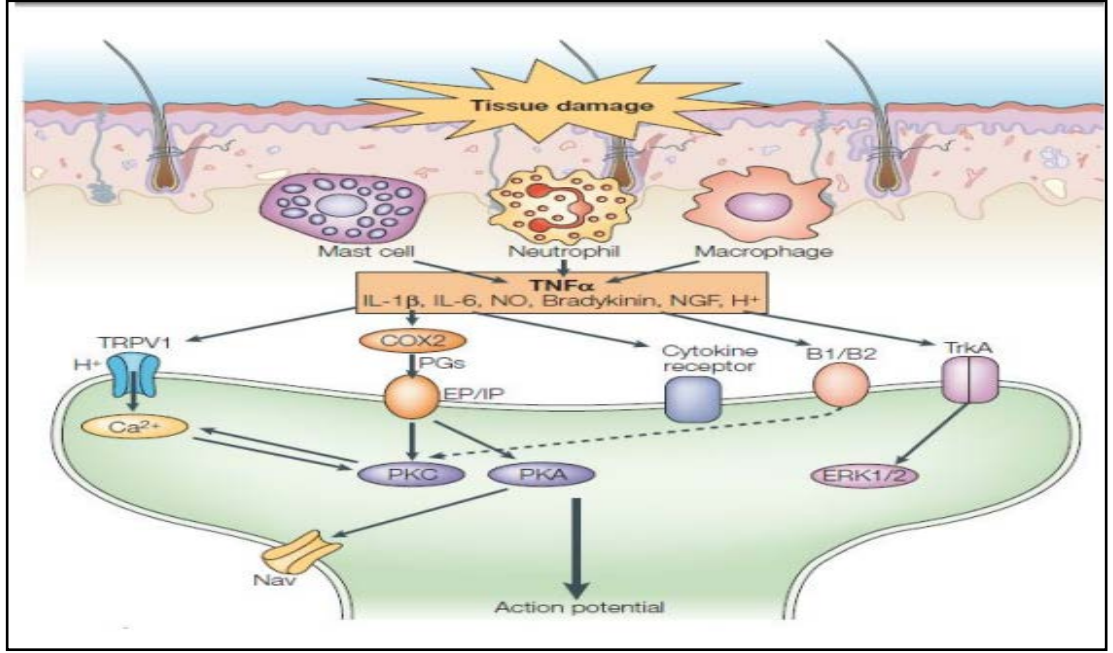
-Lenfosit aktivasyonu, çoğalma ve farklanmada görev alanlar (spesifik immünite): IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16

-Kemik iliği öncüllerinin koloni uyarımını yapanlar : granülosit (G-CSF) ve granülosit- makrofaj (GM-CSF) koloni uyarıcı faktör

-Düzenleyici sitokinler: IL-10 (sitokin sentezi baskılayıcı faktör), TGF- β (Transforme Edici Büyüme Faktörü beta)

Kemokinler: IL-8, RANTES (Regulated on activation normally T-cell express and secreted; eozinofil ve monosit kemotaksisi), monosit kemoatraktan protein 1-2-3 (monosit kemotaksisi), eotaksan (eozinofil kemotaksisi), makrofaj inflamatuvar proteinler (MIP-1 α , MIP-1 β).

Şekil 2: İnflamatuvar ağrı.



Doku hasarından sonra mast hücreleri ve makrofajlar aktive olur ve nötrofilleri gibi immun sistem hücreleri ortaya çıkabilir. Çeşitli mediatörler (TNF- α , İL-1 β , İL-6, NO, bradikinin, sinir büyüme faktörü (nerve growth factor (NGF) ve protonlar gibi) aljezik etkilerini doğrudan nosiseptörler üzerinden veya dolaylı olarak diğer mediatörlerin çoğunlukla prostanooidlerin salınımıyla ortaya koymaktadırlar. Nösiseptörler aracılığı ile nöronları uyaran yada duyarlandıran bu mediatörler tarafından aktiflenen intrasellüler kaskad hakkında gittikçe artan bilgiler vardır. (COX2: siklooksijenaz 2, B1/B2: bradikinin reseptör, EP/IP: prostanooid reseptör, ERK 1/2 : ekstraselluler sinyal- düzenleyici kinaz, Nav: voltaj aktiviteli sodyum kanalları, PGs: prostaglandinler, PKA/PKC: protein kinaz A/C) (79)

2.2.2.TNF- α

TNF- α , ilk kez 1975 yılında Carswell ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. İlk tanımlandığı dönemde endotoksinler ile uyarılan ve sarkomlarda hemorojik nekroza neden olan bir glikoprotein olarak tariflenen TNF- α 'nın zaman içinde birçok inflamatuvar, enfeksiyöz ve kanser süreçlerinde rol oynadığı tespit edilmiştir (80).

TNF- α , çok sayıda sitokin tarafından oluşturulan peptid mediyatör ailesinin bir üyesidir. Bu aileye ait diğer üyeler arasında lenfotoksin- α , Fas ligand ve CD40

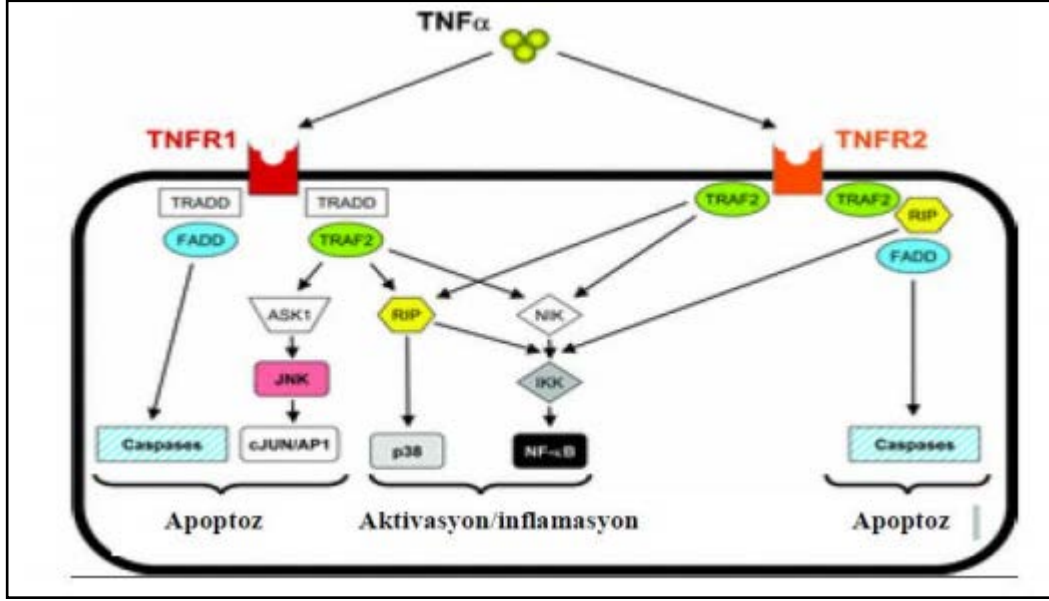
ligand yer alır. TNF- α doğal ve edinsel bağışıklık, hücre çoğalması ve apoptozda rol oynayan ve önemli proinflamatuvar özelliklere sahip olan bir sitokindir. Bu sitokin başta makrofaj ve monositler olmak üzere, T hücreleri, düz kaslar, adipositler ve fibroblastlar tarafından üretilmektedir (80).

TNF- α hücre içinde N terminali olan tip II transmembranöz bir proteindir. Başlangıçta plazma membranında yerleşen 26 kDa molekül ağırlığında pro- TNF- α 'nın hücre dışı bükümü TNF- α dönüştürücü enzim (TACE, ADAM- 17) tarafından kesilir ve 17 kDa molekül ağırlığında çözünür form oluşur (81).

TNF- α biyolojik aktivitesini farklı 2 reseptöre bağlanarak gerçekleştirir. Bu reseptörler tip 1 TNF reseptörü (TNFR I) ve tip 2 TNF reseptörüdür (TNFR II). TNFR I eritrositler dışında hemen her hücre tipinde mevcuttur ve ligandı çözünür TNF- α 'dır. TNFR II ise asıl olarak hematopoetik hücrelerde bulunur ve ligandı membrana bağlı TNF- α ' dır. TNF reseptörlerinin ekspresyonları farklı hücre tiplerinde ve normal yada hastalıklı dokularda farklılık göstermektedir. TNF reseptörleri hücre membranına bağlı halde bulunabileceği gibi TACE tarafından kesilmiş çözünür halde de bulunabilir. Çözünür TNF reseptörü bir TNF- α bağlayıcısı gibi davranır ve TNF- α 'ya bağlanıp onun biyolojik aktivitesini baskılamak için hücre yüzey molekülü ile yarışır. Bu etkisinin tersine çözünür-TNF reseptörü ayrıca timerik TNF- α 'ya bağlanıp onu stabilize eder. Böylece hem TNF- α 'nın yarılanma ömrünü uzatır hem de TNF- α 'nın yavaş salınımını sağlayan bir kaynak gibi davranır (80,82).

TNF- α 'nın TNFR I ve TNFR II'ye bağlanma afinitesi ve bağlandıktan sonra aktive edilen hücre içi sinyal yolları Şekil 3 de görüldüğü gibi birbirinden oldukça farklıdır. Uyarılmayı takiben TNFR I'in hücre içi bükümü TNF reseptör ilişkili ölüm domain (TNF reseptör-assosiated death domain :TRADD) proteinine bağlanır. Bu bağlanma sonucunda ya Fas ilişkili ölüm bükümü (Fas-associated death domain:FADD) proteini aracılığıyla apoptoz uyarılır, ya da TNF reseptör ilişkili faktör 2 (TRAF-2) aracılığıyla proinflamatuvar yolak uyarılır ve nükleer faktör kappa B (NF κ B) aktivasyonu meydana gelir. Ancak TNFR II TRADD/FADD yolağını aktive edemez. Etkisini yalnızca TRAF2 aracılığı ile gösterir. Sonuç olarak bir hücrede TNF- α ile uyarılmayı takiben ortaya çıkan net sonuç bu iki reseptörün birbiri ile iletişimi sonucu belirlenir (81).

Şekil 3: TNF- α nin hücre içi sinyal yolları



TNF- α , proinflamatuvar ve programlı hücre ölümü yollarını TNFR I aracılığı ile gerçekleştirirken doku tamiri ve anjiyogenez işlevini TNFR II aracılığı ile yapmaktadır (80).

Sağlıklı kişilerin serum ve dokularında TNF- α ekspresyonu saptanamamaktadır. Ancak organizma inflamatuvar ya da enfeksiyöz bir uyarı ile karşılaştığında TNF- α üretimi gerçekleşmektedir. TNF- α 'nın başlıca biyolojik rolü bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlara karşı organizmayı savunmaktır. Edinsel bağışıklıkta TNF- α ve TNFR I önemli rol oynar. Bunlar organizmanın patojene maksimum yanıt vermesini sağlar. TNFR I, T hücre aktivasyonunda bir eş uyarandır ve aktif T hücreleri tarafından eksprese edilir. TNF- α 'nın en önemli fonksiyonu ise doğal immün sistem tarafından gerçekleştirilen inflamatuvar reaksiyonu başlatmasıdır (83).

Doğal immün sistemde bakteriyel patojenler toll- like reseptörler ve NF κ B (Nükleer faktör kapa B) aracılığı ile TNF- α üretimini uyarırlar. Üretimi artan TNF- α hem kemokin, sitokin ve endotel adezyon moleküllerini etkileyerek nötrofil, makrofaj ve lenfositlerin aktivasyon ve göçünü sağlar hem de NF κ B'yi aktive ederek kendisinin ve granülosit-makrofaj uyarıcı faktör (GM-CSF), IL-8 gibi sitokin ve kemokinlerin üretimini artırarak inflamatuvar kaskadı tetikler. Etkin ve kontrollü bir inflamatuvar yanıt için TNF α 'nın doğru yerde, doğru zamanda ve uygun miktarda

üretilmesi gerekmektedir. Organizmada TNF- α üretimi farklı zamanlarda farklı hücreler tarafından gerçekleştirilmektedir. Örneğin, lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmayı takiben asıl olarak monosit ve makrofajlar, bakteriyel yükün fazla olduğu durumlarda T hücreleri ve erken allerjik yanıtta mast hücreleri TNF- α sentezlemektedir (84).

Uygunsuz ya da artmış TNF- α üretimi organizmaya zarar verebilmektedir. Kanser, kronik infeksiyon ve kronik inflamasyon durumlarında ortaya çıkan anoreksi, kilo kaybı ve protein yıkımı gibi durumlardan TNF- α sorumludur. Ayrıca endotoksinler nedeniyle ortaya çıkan şok, yaşamsal organ işlevsizliği, inatçı stres hormonu salınımı ve buna bağlı ölümlerde de sorumlu mediyatör TNF- α 'dır (81).

2.2.3.İnterlökin-1 β

IL-1 monositler, lenfositler, endotel hücreleri ve mikroglialar gibi hücrelerden salınır. İnflamasyon, sepsis,diabet, otoimmün hastalıklar ve osteoporoz gelişiminde etkisi olduğu düşünülmektedir (85).

IL-1'in biyolojik etkileri TNF ile benzerdir ve serbestleşen sitokin miktarına bağlıdır. Düşük yoğunlukta bölgesel inflamatuvar olaylara aracılık eder. Özel olarak IL-1, mononükleer fagositler ve damar endoteline etkiylekendi sentezini artırır ve IL-6'nın sentezini tetikler. IL-1 aynı zamanda TNF'nin bir çok inflamatuvar özelliğininde paylaşır. Lökositlerin bir araya yapışmasına aracılık eden yüzey moleküllerinin sentezini artırır. IL-1 direkt nötrofil gibi inflamatuvar lökositleri aktive etmez. Mononükleer ve endotel hücrelerine etki ederek lökositleri aktive eden kemokinlerin sentezine neden olur (86).

IL-1'in kilo kaybı, uykunun düzenlenmesi, endokrin sistem, immün sistem ve sinir sistemi fonksiyonlarını değiştirme, nöronal iletim, epilepsi, sinir hücre ölümü dahil endojen ve ekzojen bir çok etkisi gösterilmiştir. IL-1 klasik olarak IL-1 alfa ve beta olmak üzere 2 alt tipe tanımlanır. Her ikisinde benzer etkiye sahiptir. Üçüncü tanımlanan protein IL-1 ra (IL-1 reseptör antagonisti) olup, IL-1'in bilinen tüm etkilerini yarışmalı olarak antagonize eder ama diğer etkileri tam bilinmemektedir (87). Tüm IL-1 molekülleri prekürsör olarak salınır. Bunlardan pro-IL-alfa ve pro-IL-1 ra biyolojik olarak aktif iken, pro-IL-1 beta inaktiftir. Ama caspase-1 enzimi

tarafından aktif formuna dönüşür. IL-1 alfa ve beta'nın etkilerini gösterebilmesi için tek bir reseptöre (IL 1RI) bağlandığına inanılır. Endotelial hücreler IL-1 salınım kapasitesine sahiptir (88).

2.2.4. İnterlökin 8

Nötrofil aktive eden sitokin adıyla ilk olarak 1987'de tanımlanmıştır (89).

İlk zamanlarda monosit kökenli nötrofil kemotaktik faktör ve nötrofil aktive eden peptid 1 diye de adlandırılmıştır (90,91). Günümüzde artık CXCL8 kemokin olarak adlandırılmaktadır (89). Başlıca makrofajlar ve epiteliyal hücreler olmak üzere monositler, T hücreler, endotel hücreleri, hepatik hücreler, gastrointestinal kanser hücreleri ve nötrofillerden salgılanır ve damarlarda Weibel-Palade cisimciklerinde depolanır (92,93). IL-8'i bağlayan birçok reseptör olmasına rağmen sıklıkla G proteinleri aracılığıyla CXCL1 ve CXCL2'ye bağlanır .

Bu bağlanma Toll like reseptörlerle (TLR) birlikte doğal bağışıklık yanıtının başlatılmasında çok önemlidir. IL-8 ile CXCL1 ve CXCL2 reseptörlerinin bağlanması; nötrofillerde şekil değişikliği, eksositoz, adezyon molekülleri ve reseptörlerin artması, biyoaktif lipidlerin oluşumu ve oksijen radikallerinin salınması gibi olaylara neden olur.

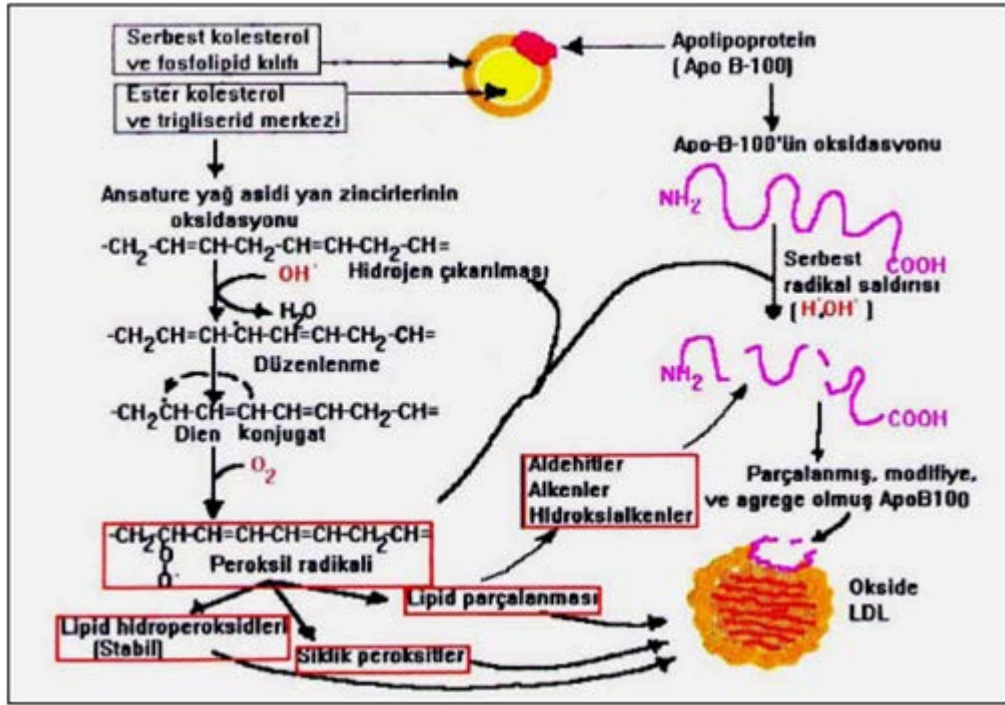
IL-8'in ana işlevleri kemoatraktan bir mediatör olması ve angiogenezis üzerinedir.

IL-8'in hem homodimer hem de monomer şekilleri reseptörlerle bağlanabilirken, homodimer formu daha güçlüdür. IL-8 ve diğer CXC kemokinlerin genleri 4. kromozomda haritalanmıştır (94,95). IL-8'in birincil işlevi onun hedef hücresi olan nötrofillerin kemotaksisinin uyarılmasıdır. Bu aşamada toplanan nötrofiller fagositozda rol almaktadır. Bir antijen vücuda girdiğinde, bunun yerleşik makrofajlar tarafından fagositozu ilk immün yanıtıdır. Bu durumda inflamasyon bölgesine gelen diğer immün hücrelerin sinyalleri ile IL-8 ve diğer sitokinler salınmaya başlar ve nötrofilleri mücadeleye katılması için bölgeye toplar. IL-8'in cilt enfeksiyonları ve inflamasyonlarında, romatolojik ve immün birçok hastalıkta ve ayrıca üriner sistem enfeksiyonlarında da salgılandığı gösterilmiştir (96).

2.3. Oxide LDL

LDL oksidasyonu temelde endotel hücreleri ve aktif lökositler tarafından fazla miktarda reaktif oksijen ürünlerinin üretildiği arter duvarının subendotelial alanında meydana gelmektedir (Şekil 4) (97).

Şekil 4: LDL nin oksidasyon mekanizması



LDL'nin oksidasyonu monositler, makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde de oluşabilmektedir (98)

Vasküler hücrelerde oksidatif stres ve süperoksit anyonunun artması LDL'nin Ox-LDL'ye dönüşümünü arttırmaktadır (99).

Makrofajlar, LDL için reseptör taşırlar. Doğal LDL'ler makrofajlara düşük afinite ile bağlanırken özellikle Ox-LDL makrofaj içine hızla alınarak köpük hücrelerini oluşturur (100). Bundan dolayı modifiye LDL'ler makrofajlar tarafından doğal LDL'den 8-10 kat daha hızlı alınabilmektedir. Bu modifiye LDL'ler makrofajlarda LDL reseptörlerinden farklı olarak "asetil LDL reseptörleri" tarafından alınırlar (101). LDL'nin yapısında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin

oksidasyonu malondialdehit (MDA) gibi reaktif ürünleri oluşturmaktadır. Bu ürünler daha sonra proteinlerin lizin kalıntılarıyla etkileşmektedir (102).

LDL'nin oksidasyonu, LDL fosfolipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) peroksidasyonu ile başladığı bilinen, hücre içinde ve dışında yer alan kompleks bir süreçtir. Oksidasyon, PUFA'ların konjuge dien, hidroperoksit ve diğer ara ürünlerin oluştuğu peroksidasyon dizisi sonucu alkan ve reaktif aldehitlere dönüşmesiyle oluşmaktadır (103)

LDL, metal iyonları (bakır ve demir gibi), lipoksijenaz, miyeloperoksidaz ve reaktif nitrojen türleriyle okside olabilmektedir (104-105).

Lipoksijenaz

Lipoksijenaz poliansatüre yağ asitlerini (özellikle linoleat ve araşidonat) katalizleyen hücre içi bir enzimdir (104). 15-lipoksijenaz, endotel hücreleri ve monosit/makrofajlar tarafından üretilir. Poliansatüre yağ asitlerini lipit hidroperoksitlerine dönüştürür. Böylece Ox-LDL oluşur (105).

Myeloperoksidaz

Miyeloperoksidaz, mikroorganizmalara karşı savunma mekanizmalarının bir komponentidir. Nötrofil proteininin %5'ini, monosit proteininin %2'sini oluşturur (104). Aktif fagositler hipoklorik asit (HOCl), kloraminler, tirozil radikalleri ve nitrit (NO₂) dahil reaktif maddeleri oluşturan myeloperoksidazı salgırlar. Bu reaktif türleri antioksidanları, lipitleri ve LDL proteinini oksitler (105).

Reaktif Nitrojen Türleri

Nitrik oksit çeşitli vasküler hücreler tarafından salgılanan bir serbest radikaldir. LDL'nin bakır aracılı ve hücre aracılı oksidasyonunu engeller. NO aerobik koşullarda nitrite dönüşür. Nitritin düşük konsantrasyonları LDL'nin myeloperoksidaz aracılı oksidasyonunu engellemektedir (105). NO, serbest oksijen radikali ile reaksiyona girerek, güçlü bir oksidan olan peroksinitriti oluşturur. Peroksinitrit, LDL oksidasyonuna neden olur (106).

Ox-LDL doğal LDL'den birçok yönden farklılık göstermektedir. Bunlardan birkaçı şöyledir:

- Endotel hücrelerde adezyon moleküllerinin ekspresyonuna yol açar (100).
- NO'nun endotelden üretimini azaltarak, prostasiklin üretimini artırarak, prostaglandin ve prostaglandin prokürsörlerini uyararak platelet yapışmasını ve kümeleşmesini uyarır(105).
- Metalloproteinazların oluşumunu ve ROS oluşumunu artırırken eNOS gen ekspresyonunu azaltmaktadır (107,108)
- Ox-LDL immünojenik ve aterojeniktir (98, 109, 110).
- Sitotoksitesiyi indükler, tümör nekroz faktör salınımını engeller, monosit/makrofajlardan interlökin-1 β salınımını stimüle eder (98).
- Ox-LDL, monosit ve T lenfositler için kemoatraktandır.
- Dolaşımdaki monositler için kemotaktiktir (111).
- Arter duvarında interlökin-1 'in salınımını uyararak aterogenezi artırabilmektedir (112).

2.4. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Birçok hastalıkta tanıya yardımcı bir inceleme yöntemi olan ESH; oldukça yaygın kullanılan, basit ve kısa zamanda sonuç alınan, ancak duyarlılığı (sensitivite) ve özgüllüğü (spesifitesi) düşük bir kan testidir (113,114,115,116).

Eritrositler dansiteleri plazmadan daha fazla olması nedeni in vitro ortamda çökerler. Önce tek aks boyunca kümeleşerek rulo formasyonunu meydana getirir, böylece oluşan partiküllerin ağırlıkları yüzey alanlarına göre artarak eritrositlerin plazma içinde düşme hızı da artar. Normalde yüzeylerindeki sialik asidin karboksil gruplarına bağlı olarak negatif yüklü oldukları için birbirlerini iterler ve kümeleşmezler. Bu negatif yüklülük hali "zeta potansiyeli"olarak adlandırılmaktadır. Birçok plazma proteini pozitif yüklü olduğu için eritrositlerin itici kuvvetlerini azaltıp agregasyon ve rulo oluşumunu artırarak plazma içinde düşme hızlarını artırır. Rulo oluşumu eritrositlerin özellikleri, plazma viskozitesi, makromoleküllerin bağlayıcı kuvvetine bağlıdır. Fibrinojen ve gamaglobulin gibi birçok asimetrik molekül eritrosit kümeleşmesine katkıda bulunur. Albümin referans alınarak yapılan

ölçümlerde fibrinojen 10, betaglobulin 10, alfa globulin 5, gama globulin 2 oranında kümeleşmeye katılırken, fizyolojik koşullarda CRP'nin ESH üzerine etkisi yoktur (117).

ESH yaşla birlikte fizyolojik artış gösterir. Kadınlarda erkeklere göre, hiperkolesterolemisi olanlarda olmayanlara göre ve düşük rakımda yüksek rakıma göre daha yüksektir (117-118).

Eritrositlerdeki şekil değişiklikleri de ESH'nı etkiler. Bu nedenle ESH her zaman akut faz yanıtını doğru olarak yansıtmayabilir. Polisitemia vera, sekonder polisitemiler, orak hücre hastalığı, herediter sferositoz, akantositoz, mikrositoz, kaşeksi, hipofibrinojemi, yaygın damar içi pıhtılaşma, masif hepatik nekroz durumlarında ESH düşer. Anemi ve makrositoz ise ESH'nı yükseltir. ESH için erkeklerde 15 mm/saat kadınlarda ise 20 mm/saat normal değerler olarak kabul edilmektedir. ESH yaşla artar. Erkeklerde $yas/2$, kadınlarda $yas+10/2$ formülü ESH'nı yaşa bağlı olarak değerlendiren ve genel kabul gören bir formüldür (119,120).

ESH, akut faz yanıtı değerlendirmede sıkça kullanılan testlerden biridir. Akut faz reaksiyonu bir uyarıcı varlığında yanıt veren hücrelerden (parçalı çekirdekli, antijen sunan hücreler ve endotel) açığa çıkan sitokinlerle bir takım eş zamanlı ya da birbirini izleyen reaksiyonların gelişmesi ile karakterize olayları (inflamasyon, koagülasyon, kompleman aktivasyonu, endotel aktivasyonu) kapsar (121).

ESH, hala belirli kronik hastalıkların (polimiyalji romatika (PMR), romatoid artrit, temporal arteritis, multipl myelom, septik artrit, osteomyelit) tanısında ve belirli kronik hastalıkların (PMR, sistemik lupus eritematosus, kronik enfeksiyonlar, prostat kanseri, Hodgkin hastalığı) izlenmesinde çok değerlidir (113, 122, 123). Yüksek ESH, PMR ve temporal arteritte tanı kriterleri arasındadır (115,124,125).

2.5. C-Reactive Protein (CRP)

İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumunda *S.pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna CRP adını vermişlerdir (116,126). Her biri 187 aminoasit içeren 5 alt ünitelerden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraksin ailesine ait bir proteindir. Sağlıklı bireylerin

serumunda çok az miktarda ve gün içerisinde değişiklik göstermeden bulunur (116,126). Serum düzeyi inflamasyonunbaşlamasından 3-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 36-60 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. Normal değerinin 1000 katına kadar yükselebilir. Yarılanma ömrü yaklaşık 18-19 saat arasında olup inflamasyon sonlandıktan sonra ortalama 3-5 gün içinde normale döner (126,127,128). Serum düzeyi laboratuarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Dondurularak saklanmış serumda bakılabilmesi, hastanın yaş ve cinsiyetten, eritrosit sayısından ve serum protein düzeylerinden etkilenmemesi önemli özellikleridir (116).

Nötröfil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücreler tarafından strese yanıt olarak sitokinler salınır. Özellikle interlökin 6, interlökin 1 ve Tümör nekrozis faktör α hepatositlerden CRP sekresyonunu uyarırlar (129). CRP proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Proinflamatuvar etkileri kompleman sisteminin aktivasyonu, doku faktörü ve inflamatuvar sitokinlerin monositlerden salınmasını sağlarken, en önemli rolü antiinflamatuvar etkisidir. Kalsiyum varlığında fosfokolin parçalarına bağlanabilir. Fosfokolin mikrobiyal polisakkaritlerde bulunduğundan konak savunmasına, nekrotik ve apoptotik hücrelerin temizlenmesine imkân sağlar. Klinikte viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmak, enfeksiyonların tedaviye yanıtını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde kullanılır. 100 mg/L'nin üzerinde bir değer % 88 oranında bakteriyel bir enfeksiyonu düşündürür. 10-50 mg/L arasında hem bakteriyel ve hem de adenovirus, sitomegalovirus, kabakulak ve bazı organ tutulumu yapan virüslarda yüksek olabilir. Viral enfeksiyonlarda bakteriyel enfeksiyonlara oranla daha düşük bulunmaktadır. Bazı durumlarda bakteriyel enfeksiyonun ilk saatlerinde CRP normal olabilir. Şüpheli durumlarda seri ölçümler yapılmalıdır. CRP enfeksiyonun belirlenmesinde ESH ve kan beyaz küre sayısından daha değerlidir. Ayrıca serum CRP'nin eneksiyon dışı hastalıkların patogeneğinde de etkili olabileceği değişik çalışmalarla incelenmiştir (130).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu seçimi ve Çalışma Grupları

Bu çalışmaya alınan hasta grubu; 1 Mayıs 2013 ve 1 Mayıs 2014 tarihleri arasında BEÜ Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine yaygın ağrı şikayeti ile başvuran hastalardan gerekli değerlendirme yapıldıktan ve yaygın ağrıya sebep olabilecek diğer hastalıklar dışlandıktan sonra FMS tanısı alan hastalardan oluştu. Kontrol grubu ise sağlıklı gönüllü erişkinlerden oluşturuldu. Çalışmaya 48 FMS hastası, 43 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Hasta grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-50 yaş arasında olunması
- FMS dışında herhangi bir sistemik hastalığın olmaması
- FMS tanısı ilk kez konulmuş olması
- Daha önce FMS nedeni herhangi bir tedavi alınmamış olması
- Son üç hafta içinde herhangi bir nedenle bir ilaç kullanılmamış olması

Kontrol grubunun çalışmayan dahil edilme kriterleri:

- 18-50 yaş arasında olunması
- Herhangi bir sistemik hastalığın olmaması
- Son üç hafta içinde herhangi bir nedenle bir ilaç kullanılmamış olması

Çalışmaya dahil edilecek hasta ve kontrol grubuna adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, mesleği, medeni hali, eğitim durumu, çocuk sayısı, alkol-sigara kullanımı, vücut kitle indeksi, ek hastalık varlığı sorgulamaları yapıldı. Genel kas-iskelet sistem muayeneleri yapıldı. Hastaların ağrıları ‘Görsel Analog Skala (GAS)’ ile değerlendirildi ve hassas nokta sayıları muayene ile belirlendi. Hassas nokta sayımı ACR 1990 tanı kriterlerine göre yapıldı. Belirlenen 18 hassas noktaya baş parmakla 4 kg’lık bir basınç uygulanması ile ağrının oluşması pozitif kabul edildi. Fibromiyalji tanısı ACR 2010 tanı kriterlerine göre konuldu. ACR 2010 tanı kriterlerine göre hastaların Yaygın Ağrı İndeksi (YAI) ve SS (semptom şiddeti skalası) hesaplandı.

Bunlara ek olarak “Fibromyalji Etki Anketi (FEA) (Fibromiyalgi Impact Questionnaire (FİQ))” ile hastaların fonksiyonel durumları ve hastalık şiddeti değerlendirildi.

FEA Burchardt ve ark.’ları tarafından FMS’li hastaların durumunu, hastalığın progresyonunu ve sonuçlarını değerlendirmek üzere geliştirilmiştir. FEA fiziksel fonksiyon, iş durumu, depresyon, anksiyete, uyku, ağrı, tutukluk, yorgunluk ve iyilik durumunu sorgulayan 20 sorudan oluşur. FMS hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiş Türkçe geçerlilik çalışması Sarmer ve ark.'ları tarafından yapılmıştır (131).

Kendini iyi hissetme özelliği hariç, düşük skorlar iyileşmeyi veya hastalıktan daha az etkilenildiğini gösterir. FEA hasta tarafından doldurulur ve tamamlanması yaklaşık 5 dk sürer. Talimatlar basittir. Her alt başlığın maksimum olabilecek skoru 10’dur. Böylece toplam maksimum skor 100’dür. Ortalama bir FMS hastası 50 puan alırken, daha şiddetli etkilenmiş FMS hastaları genellikle 70 ve 70’in üzerinde puan alır.

Tablo 8: Fibromiyalji etki anketi toplam puan hesaplama

Alt başlık	Numara	Tersine çevirme işlemi	Skor(S) aralığı	Normalizasyon
Fiziksel engellilik	1	Hayır	0-3	Sx3.33
İyi hissetme	2	Evet	07	Sx1.43
İş günü kaybı	3	Hayır	07	Sx1.43
İş yapabilme	4	Hayır	0-10	YOK
Ağrı	5	Hayır	0 10	YOK
Yorgunluk	6	Hayır	0-10	YOK
Dinlenmişlik	7	Hayır	0-10	YOK
Tutukluk	8	Hayır	0-10	YOK
Anksiyete	9	Hayır	0-10	YOK
Depresyon	10	Hayır	0 10	YOK

3.1.1. Laboratuvar Değerlendirmesi

FMS hastaları ve kontrol grubundan periferik kanda proinflatuar sitokinler (TNF- α , IL-1B, IL-8), oxide LDL, lipid profili (HDL,LDL,kolesterol,trigliserit), C-Reaktiv protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve tam kan sayımı (CBC) bakılması amaçlı 12 saat açlığı takiben toplam 12 cc venöz kan alındı.

Oxide LDL, Proinflamatuvar Sitokinler (TNF- α , IL-1B, IL-8) Çalışması:

Serum oxide LDL, proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1B, IL-8) düzeyleri değerlendirilmesi amaçlı alınan kanlar -80 derecede donduruldu. Çalışma zamanında kanların çözülmesi beklendikten sonra 4000 devirde 7 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kanlar ependov tüplere ayrıldı, ELİSA yöntemiyle çalışıldı. ELX 50 Elisa Yıkayıcısı (Resim 1) ile çalışılan kanların sonuçları ELX 800 Elisa Okuyucuda (Resim 2) okundu ve değerlendirildi. Testler ticari firmanın önerdiği şekilde çalışıldı.

Resim 1: ELX 50 Elisa Yıkayıcısı



Resim 2 : ELX 800 Elisa Okuyucusu



HDL, LDL, Kolesterol, Trigliserit Çalışması:

Hastaların venöz kanları 12 saat açlığı takiben alındı. Vakumlu jelli tüplere alınan ve pıhtılaşması beklenen kanlar, 3500 devirde 5 dakika santrifüj edildi ve -40 derecede donduruldu. Çalışma zamanı kanların çözülmesi beklendi, elde edilen serumdan total kolesterol, trigliserit ve HDL-kolesterol testleri kolorimetrik yöntemle BS-2000M (Mindray, Shenzhen, China) (Resim 3) otoanalizör cihazında aynı markalı kitlerle çalışıldı. LDL- kolesterol düzeyleri ise Friedewald formülü ile aşağıdaki eşitliğe göre hesaplandı (132).

$$\text{LDL-Kolesterol} = \text{Total kolesterol} - (\text{HDL-Kolesterol} + \text{Trigliserit}/5)$$

Resim 3:BS-2000M Otoanalizör Cihazı



CBC ve ESH Çalışması:

Eritrosit Sedimentasyon Hızı: Hasta kanları 0,13M sodyum sitrat içeren tüplere alındı. Sedimentasyon hızı analizi tam otomatik Vacuplus ESR120 (Len-Med, Turkey) analizör cihazı (Resim 4) ile Westergren yöntemiyle değerlendirildi. Ölçüm sonrası HIS aracılığı ile hasta dosyalarına aktarılan 30 dakika ve 1 saatlik sonuçlar değerlendirildi.

Resim 4: Vacuplus ESR120 (Len-Med, Turkey) Analizör Cihazı



Tam kan sayımı(CBC):Bu analiz için kanlar 3.6 mg K3EDTA içeren 2 ml lik tüplere alındı.Tam kan sayımı analizi Coulter LH 780 Analyzer (Beckman Coulter, USA) (Resim 5) ile yapıldı. Ölçüm sonrası HIS aracılığı ile hasta dosyalarına aktarılan sonuçlar değerlendirildi.

Resim 5: Coulter LH 780 Analyzer (Beckman Coulter, USA)



C-Reaktif Protein (CRP) Çalışılması:

CRP çalışılması amaçlı 12 saat açlığı takiben alınan venöz kan örnekleri 4000 devirde 8 dakika santrifüj edildi. Ayrılmış olan serum Beckman Coluter İmmage 800 Cihazı (Resim 6) ile nefelometrik yöntemle çalışıldı.

Resim 6: Beckman Coulter İmmage 800 Cihazı



3.2. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Yates ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 48 FMS hastasının ve 43 kontrol grubunun hepsi kadın olup, hasta grubunun yaş ortalaması; $26,51 \pm 6,98$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması; $23,93 \pm 4,22$ idi. Hasta ile kontrol grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,159$).

Hasta grubunda vücut kitle indeksi $21,65 \pm 3,32$ iken kontrol grubunda $21,80 \pm 3,38$ idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,993$).

Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasında demografik veriler bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

ÖZELLİKLER	HASTA (48)	KONTROL (43)
Yaş (yıl)	$26,51 \pm 6,98^*$	$23,93 \pm 4,22^*$
Vücut kitle indeksi(kg/m ²)	$21,65 \pm 3,32^*$	$21,65 \pm 3,32^*$
Eğitim durumu: Üniversite	38(% 80,8)	40(% 97,6)
Lise	4(% 8,5)	0(% 0)
Ortaokul	1(% 2,1)	1(% 2,4)
İlkokul	4(% 8,5)	0(% 0)
Meslek: Öğrenci	25(% 53,2)	29(% 70,7)
Sekreter	5(% 10,6)	3(% 7,3)
Fizyoterapist	1(% 2,1)	1(% 2,4)
Hemşire	7(% 14,9)	4(% 9,8)
Doktor	2(% 4,3)	3(% 7,3)
Ev hanımı	5(% 10,6)	0(% 0)
Öğretim Görevlisi	1(% 2,1)	0(% 0)
Çalışmayan	1(% 2,1)	0(% 0)
Hastane personeli	0(% 0)	1(% 2,4)

*± : ortalama değer ±standart sapma

İki grup arasında sigara ve alkol kullanımını açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (Tablo 10).

Tablo 10: Hasta ve kontrol grubu alkol ve sigara kullanımı

		HASTA	KONTROL	p
Sigara	Evet	9(% 19,1)	6(% 14,6)	0,781
	Hayır	38(% 80,9)	35(% 85,4)	
Alkol	Evet	8(% 17,0)	3(% 7,3)	0,294
	Hayır	39(% 83,0)	38 (% 92,7)	

FMS' li hasta grubunda yaygın ağrı indeksi (YAI), semtom şiddeti skalası (SŞ), görsel ağrı skalası (GAS), fibromiyalji etki anketi skoru (FEA), hassas nokta sayısı (HNS) değerleri kontrol grubuna göre, daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 11).

Tablo 11: Hasta ve kontrol grubu YAI, SŞ, VAS, FEA, HNS

	Hasta Medyan (Min-Max)	Kontrol Medyan (Min-Max)	p
YAI	9,87 (4-19)	1,00 (0-5)	<0,001
SŞ	7,11 (4-12)	1,49 (0-6)	<0,001
VAS	5,74 (2-10)	1,28 (0-7)	<0,001
FEA	50,25 (25-93)	22,10 (3-51)	<0,001
HASSAS NOKTA SAYISI	13,94 (11-18)	0,88 (0-3)	<0,001

Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında serum proinflatuar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-8), Ox-LDL, HDL, LDL, kolesterol, trigliserit, ESH, CRP, WBC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 12, Tablo 13, Tablo 14).

Tablo 12: Hasta ve kontrol grubu serum TNF- α , IL-1 β , IL-8 ve Ox-LDL düzeyleri

SİTOKİNLER	Hasta Medyan (Min-Max)	Kontrol Medyan (Min-Max)	p
TNF- α	75,00 (1,6-330,1)	83,99 (11,4-172,0)	0,144
IL-1 β	26,75(0,3-93,10)	34,76 (2,00-117,6)	0,284
IL-8	231,22 (23,7-1190,6)	136,69 (16,9-423,7)	0,106
Ox-LDL	11,66 (0,6-94,5)	6,63 (0,1-21,9)	0,379

Tablo 13: Hasta ve kontrol grubu serum HDL, LDL, Kolesterol, Trigliserit düzeyleri

	Hasta Medyan(Min-Max)	Kontrol Medyan (Min-Max)	p
KOLESTEROL	168,65 (88-273)	169,85 (119-248)	0,864
TRİGLİSERİT	94,56 (29-199)	101,05 (42-345)	0,699
LDL	89,46 (21-170)	85,98 (31-145)	0,561
HDL	62,73 (34-102)	63,78 (38-105)	0,730

Tablo 14: Hasta ve kontrol grubu serum ESH, CRP, WBC düzeyleri

	HASTA	KONTROL	p
ESH	12,81 (2-39)*	13,93 (4-52)*	0,956
CRP	2,88 (1,03-11,50)*	2,98 (1,16-11,20)*	0,653
WBC	6,89 \pm 1,82**	7,52 \pm 1,36**	0,070

*:Minimum-maximum

** \pm : standart sapma

Hasta grubunda bakılan ‘Hassas Nokta Sayısı’ (HNS) ile serum proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-8) ve Ox-LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi (p değerleri sırası ile p=0,502; p=0,285; p=0,261; p=0,600).

Yine hasta grubunda bakılan ‘Görsel Analog Skala’ (GAS) ile serum IL-1 β ve Ox-LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmezken (p değerleri sırası ile p=0,243; p=0,154) serum IL-8 ve TNF- α arasında anlamlı bir ilişki izlendi (p değerleri sırası ile p=0,043; p=0,021).

Hasta grubunda bakılan FEA ile serum proinflatuar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-8), Ox-LDL, ESH, CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p değerleri sırası ile p=0,066; p=0,885; p=0,061; p=0,453; p=0,149; p=0,095).

Hasta ve kontrol grubunda BMI ile serum TNF- α , IL-1 β , IL-8 ve Ox-LDL ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p değerleri sırası ile hasta grubu için p=0,202; p= 0,071; p= 0,363; p=0,996; p=0,442; kontrol grubu için p=0,441; p=0,846; p=0,854; p=0,577; p=0,183).

Fakat her iki grupta ESH ve BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlendi (p değerleri sırası ile p=0,021; p=0,026).

Ayrıca hasta grubunda bakılan serum Ox-LDL düzeyleri ve hasta grubu semptom şiddeti skalası (SŞ) arasında pozitif bir ilişki izlendi (p=0,006).

5. TARTIŞMA

FMS yaygın kas-iskelet ağrısı ve belirli anatomik bölgelerde hassas noktaların varlığı ile karakterize; uyku bozukluğu, sabah tutukluğu, yorgunluk, parestezi ve subjektif şişlik gibi pek çok semptomun eşlik ettiği, eklem dışı, kronik romatizmal bir hastalıktır. ACR 2010 yılında FMS yeni tanı kriterleri yayınlanmıştır. Yeni kriterlerde hassas nokta değerlendirilmesi yer almamakta, yerine ağırlı bölgelerin ve FMS’de en sık görülen belirti ve bulguların şiddetinin sorgulanmasına yer verilmiştir. ACR 1990 kriterleri ‘klasifikasyon’ kriterleri iken ACR 2010 kriterleri ‘tanı’ kriterleri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca ACR 2010 kriterlerinde daha önce eleştirilen bazı noktalarda değişiklikler yapılmıştır. Hassas nokta muayenesinin ‘yaygın hiperaljezi’ nin göstergesi olduğu ve ağrının şiddeti, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif bozukluklar gibi majör özellikleri yansıtmadığı düşünüldüğünden kaldırılmıştır. Yeni kriterlerdeki “Symptom Severity Scale (semptom şiddeti skalası (SS))” ile numerik bir değer elde edip zaman içinde semptomları ölçmenin mümkün olacağı belirtilmiştir (8).

Çalışmamızda FMS tanısı ACR 2010 kriterlerine göre konmuş olmakla beraber ACR 1990 klasifikasyon kriterlerinden olan ‘hassas nokta’ sayısı da tespit edildi. Hassas nokta sayısı hasta grubunda ($13,94 \pm 2,34$), kontrol grubuna ($0,88 \pm 1,187$) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, yaygın ağrının tespitinde faydalanılan hassas nokta muayenesinin FMS tanı kriterlerinden çıkarılmasının yeniden gözden geçirilmesi gerekliliğini düşündürmektedir.

Fibromiyalji toplumun %3-4’ ünü etkiler, hastaların %80-90’ı kadındır, sıklıkla 30-50 yaş arası görülür (12) ve yaşla beraber prevalansı artmaktadır. Çalışmamıza katılan tüm hasta ve kontrol grubu kadınlardan oluşmaktaydı. Çalışmada fibromiyalji grubunun yaş ortalaması $26,51 \pm 6,98$ olarak bulunmuştur. Bu sonuç diğer çalışmalarda bildirilen sonuçlar ile kıyaslandığında göreceli olarak daha düşüktür. Bu sonucun serum sitokin düzeylerini, ESH ve CRP değerlerini etkileyebilecek olası tüm nedenleri dışlayabilmek için, herhangi bir ek hastalığı olmayan, ilk kez fibromiyalji tanısı alan hastaların çalışmaya dahil edilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Fibromiyaljinin etiyopatogenezi bilinmemektedir. Genetik yatkınlığın, viral enfeksiyonların, travmanın, immunolojik mekanizmaların, psikopatolojik nedenlerin patogeneizde etkili olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda yaygın olarak kabul edilen görüş, FMS patogenezinde çok faktörlü etiyolojinin sözkonusu olduğudur. Günümüze kadar yapılan araştırmalar, hastalığın santral, periferik, genetik ve psikolojik faktörlerin ortak ve karşılıklı etkileşimleri sonucu ortaya çıktığı görüşünü desteklemektedir (133). FMS etiyopatogenezinde önde gelen hipotezlerden biri sitokinlerin hem etiyolojide hem de klinik semptomların şiddetinde rolü olduğudur. Sitokinler, çeyrek yüzyıldır birçok araştırmacının odağına yer almaktadır. Bugüne kadar birçok çalışmada fibromiyaljinin patogenezinde sitokinlerin rolü olup olmadığı araştırılmış, halen çok kesin sonuçlar elde edilememiştir. Fibromiyaljili hastalarda serum sitokin düzeylerini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. TNF- α , IL-1B, IL-8 düzeylerini normal olarak bildiren çalışmalar olduğu gibi bu sitokinleri yüksek düzeyde saptayan çalışmalarda bulunmaktadır.

TNF- α , IL-1B, IL-8, IL-6 gibi sitokinlerin santral ve periferik nöropatinin oluşumundaki katkılarının gösterildiği çalışmalar bulunmaktadır (134,135,136,137). Proinflamatuvar sitokinler psikolojik, davranışsal ve hormonal değişikliklerin yanısıra ağrı oluşumunda katkısı olan sinyallere neden olabilmektedir. Bu hipoteze dayanarak FMS hastalarında proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1B, IL-8), oxide LDL (Ox-LDL), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP düzeylerinin FMS ile ilişkisini ortaya koymayı ve aynı zamanda hastalık şiddeti ile proinflamatuvar sitokin düzeyleri aralarındaki ilişkiyi belirleyebilmeyi amaçladık.

Xaio ve arkadaşları (2) fibromiyaljide serumda bazı inflamatuvar sitokin düzeylerinde anormallikler vardır ve bu anormallikler patogeneizde rol oynayabilir hipotezi ile 105 fibromiyaljili hastada IL-8, IL-6, HsCRP (high sensitif CRP) ve ESH düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlardır. Fibromiyaljili hastalar ve sağlıklı kontroller arasında IL-8, IL-6 ve ESH seviyeleri açısından farklılık bulamadıkları halde, HsCRP düzeyleri hasta grubunda belirgin olarak yüksek bulunmuştur. HsCRP düzeyleri ile yaş, etnik köken, klinik semptomlar arasında ilişki bulunamamıştır. Serum HsCRP düzeyleri fibromiyaljili hastalarda yüksek bulunmuş ve HsCRP düzeyinin vücut kitle indeksi, ESR, IL-8, IL-6 düzeyleri ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu durum inflamasyonun fibromiyaljili

hastalarda özellikle obez olanlarda semptomlara katkıda bulunduğunu gösterebileceği şeklinde yorumlanmıştır. Biz çalışmamızda CRP düzeylerini fibromiyaljili hastalarla sağlıklı kontroller ile karşılaştırdık. Fakat gruplar arasında anlamlı farklılık saptayamadık. İnflamasyonu belirlemede CRP nin duyarlılığı HsCRP den daha düşüktür. Xaio ve arkadaşlarının aksine CRP' nin fibromiyaljili hastalarda sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamasının nedeni CRP duyarlılığının minimal değişiklikleri yansıtamaması olabilir. Yine Xaio ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grupları arasında serum ESH ve IL-8 düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Gür ve arkadaşlarının (138) 19 fibromiyaljili hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubunda bölgesel beyin kan akımının ^{99m}Tc -HMPAO beyin tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile değerlendirdiği ve aynı zamanda serum sitokin düzeylerinin (serum IL-8, IL-2R (reseptör), IL-1 β , IL-6) karşılaştırıldığı çalışmada; fibromiyalji hastalarında serum IL-8 ve IL-2R (reseptör) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. IL-1 β , IL-6 düzeyleri arasında ise her iki grupta anlamlı fark bulunamamıştır. Araştırmacılar ayrıca fibromiyalji hastalarında kaudat nukleusta kan akımının arttığını ve bu bölgedeki kan akımının serum IL-2R ile pozitif korelasyon ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir.

Kadetoff ve ark. (139) 2012 yılında 15 FMS li hastanın beyin omurilik sıvısında (BOS) IL-1 β ve IL-8 düzeyini araştırmışlar ve IL-8' in sağlıklı kontrollere göre FMS grubunda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Kadetoff bu çalışmasında BOS da IL-8 seviyesinin yüksek bulunması ile fibromiyaljide IL-8 in hiperaljiden sorumlu olabileceği görüşünü ileri sürmüştür.

Gür ve arkadaşlarının (134) 81 fibromiyalji hastasının serum sitokin düzeylerini 32 sağlıklı kontrolle karşılaştırdığı çalışmada, serum IL-2R ve IL-8 düzeylerinin fibromiyaljili hastalarda belirgin yüksek olduğu bildirilmiştir. Fakat incelenen diğer sitokinlerden IL-1 β ve IL-6 düzeylerinde belirgin bir farklılık tespit edilememiştir. Yazarlar serum IL-8 düzeyi ile ağrı şiddeti arasında pozitif korelasyon bildirmişlerdir. Gür ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmada da IL-8 düzeyleri hasta grubunda yüksek bulunmakla beraber bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında IL-8 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı, fakat IL-8 düzeyi hasta grubunda görsel analog skala (GAS) ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde

pozitif korelasyon gösterdi ($p=0,043$). Bu sonuç Gür' ün çalışması ile benzerdir. FMS hastalarında IL-8 düzeylerinin yüksek olarak bildirildiği çalışmalar olduğu gibi (134,136,140) , normal olarak bulunduğu çalışmalar da mevcuttur (141). Bilindiği üzere IL-8 in cilt enfeksiyonları ve inflamasyonlarında, romatolojik ve immün birçok hastalıkta, üriner sistem enfeksiyonlarında da salgılandığı gösterilmiştir (96) IL-8, prostaglandinlerden bağımsız mekanizma ile sempatik sinir sistemini aktive ederek hiperalejiye neden olmaktadır. Aynı zamanda fibromiyalji gibi kronik ağrılı durumlarda glia hücre aktivasyonunun santral sensitizasyon ve hiperalejiye neden olduğu gösterilmiştir. Glial hücre aktivasyonu TNF- α , IL-1 β ve IL-8 gibi sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. Çalışmamızda fibromiyalji grubunda IL-8 düzeyi kontrol grubuna göre farklı olmamasına rağmen hasta grubunun GAS ile IL-8 seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunması IL-8' in ağrı şiddetini etkilediğini düşündürmektedir. IL-1 in ise kilo kaybı, uykunun düzenlenmesi, endokrin sistem, immün sistem ve sinir sistemi işlevlerini değiştirme, nöronal iletim, epilepsi, sinir hücre ölümü endojen ve ekzojen birçok etkisi gösterilmiştir. IL-1 β seviyeleri ise her iki çalışmada da FMS ve kontrol grubunda farklılık göstermemiştir, çalışmamızda her iki grupta IL-1 β düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi.

Wallace ve arkadaşları (142) 2001 yılında yaptığı bir çalışmada 56 fibromiyalji hastayı yaş ve cinsiyetleri uyumlu 36 sağlıklı kontrol ile periferik mononükleer kan hücrelerinde sitokin ve sitokin ilişkili moleküllerin ekspresyonunun incelenmesi amaçlı karşılaştırmıştır. IL-1 β , IL-2, IL-10, çözünür IL-2 reseptör (sIL-2R) düzeyleri, interferon γ (IFN γ) ve TNF- α düzeylerinde anlamlı farklılık bulunamamış, fakat serum IL-1R antibody (IL-1Ra) ve IL-8 düzeyleri FMS de kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuştur. Ayrıca forbol miristat asetat ile uyarılan ve uyarılmayan mononükleer hücrelerde kontrol grubuna göre serum IL-1RA ve IL-6 düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur. IL'8 in P maddesini stimule ederek ağrıya neden olduğu ve IL-6 nın ise hiperaleji, yorgunluk ve depresyondan sorumlu olduğunu bildirmişlerdir.

Bazzichi ve arkadaşları (143) tarafından 2007 yılında 80 FMS tanılı hasta ve kontrol grubunda serumda IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , RF, ENA , anti nükleer factor (ANA) düzeyleri ölçülmüş ve IL-10, IL-8 and TNF- α düzeyleri hasta

grubunda belirgin yüksek bulunmuştur. Wallace ve Bazzichi nin yapmış olduğu iki çalışmada yine IL 8 düzeyleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bazzichi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TNF- α düzeyleride hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında serum TNF- α düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bilindiği üzere organizma herhangi inflamatuvar ya da enfeksiyöz bir uyarı ile karşılaştığında TNF- α üretimi gerçekleşmektedir. TNF- α 'nın majör biyolojik rolü bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlara karşı organizmayı savunmaktır, lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmayı takiben asıl olarak monosit ve makrofajlar, bakteriyel yükün fazla olduğu durumlarda T hücreleri ve erken alerjik yanıtta mast hücreleri TNF- α sentezlemektedir (84). Stress, P maddesi salınımı, REM uykusu, alodini, norepinefrin ve epinefrin stimülasyonu ile TNF- α sentezi olmaktadır (142). Bu durumu göze alarak baktığımızda hasta grubumuz FMS tanısı ilk kez konmuş, FMS dışında ek hastalığı olmayan, son 3 hafta içinde herhangi bir hastalık için ilaç kullanımı olmayan erişkinlerden oluşmuştur. Böylece TNF- α ekspresyonunu etkileyebilecek etkenler mümkün olduğunca dışlanmaya çalışılmıştır. Bizim çalışmamızda iki grup arasında TNF- α ekspresyonu açısından anlamlı bir fark bulunmaması bu durumla ilgili olabilir. Çalışmamızda hasta grubunda görsel analog skala (GAS) ile serum TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,021$). Bu sonuç TNF- α düzeylerinin, fibromiyalji hastalarında ağrının etiopatogenezinde ve fibromiyalji ağrı şiddeti üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir.

Hernandez ve arkadaşları (144) 2010 yılında 65 FMS tanılı hasta ve 25 sağlıklı kontrol grubunda VKİ, IL-1 β , TNF- α , and IL-6 düzeyleri ölçümü yapmıştır. VKİ, FMS de (26.40 ± 4.46) ve sağlıklı gönüllülerde (23.64 ± 3.45) olarak belirtilmiştir ($p < 0.001$). VKİ ve IL-6 hasta grubunda belirgin yüksek bulunmuştur. Fakat IL-1 β , TNF- α düzeyleri hasta grubunda belirgin düşük bulunmuştur. VKİ ile TNF- α , IL-6 arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Hernandez 'in bildirdiği bu çalışma FMS hastalarında serum TNF- α düzeyinin düşük olarak bildirildiği tek çalışma olarak dikkat çekmektedir. Bu çalışmada VKİ, FMS hastalarında kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde yüksek olarak belirtilmiştir. Hernandez 'in çalışmasının sonuçlarının bizim çalışmamız ve diğer çalışmalardan farklı olmasının

sebebi hasta grubunun VKİ yüksekliği olabilir. Biz çalışmamızda sonuçların FMS dışında ek bir nedenden etkilenmemesi için her iki grubun demografik özelliklerinin arasında farklılık olmamasına özen gösterdik.

Çimen ve arkadaşları (145) obezite ile çeşitli akut faz reaktanlarının ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmaya alınan 92 hasta VKİ lerine göre 24 obez olmayan (VKİ<25), 26 aşırı kilolu (VKİ=25-30) ve 42 obez birey (VKİ>30) olarak 3 gruba ayrılmıştır. Obez hastalardan alınan kan örneklerinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerinin obez olmayan hastalara kıyasla yüksek olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının her ikisinde VKİ ile ESH değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Hasta grubunda p=0,021 kontrol grubunda p=0,026). ESH ve VKİ değerleri ile klinik parametreler ve TNF- α , IL-1B, IL-8, Ox-LDL arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. VKİ' nin inflamasyondaki rolü bu çalışmada belirlenememiştir.

Bizim çalışmamız FMS ile Ox-LDL arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Ox-LDL inflamasyon ile bağışıklık sistemini arasında ilişki sağlayan bir oksidatif stres göstergesidir. Proinflamatuvar etkileri vardır ve inflamatuvar sitokin salınımını artırır, hücre adezyonunu, hareketini, çoğalmasını ve apoptozunu artırır. Ateroskleroz ve sepsis gibi oksidatif stres ile ortaya çıkan birçok hastalıkta Ox-LDL oluşur (146). Çalışmamızda baktığımız diğer inflamatuvar belirteçler gibi Ox-LDL düzeyinde de FMS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanamadı. Fakat Ox-LDL ile hasta grubu SS arasında pozitif bir ilişki saptandı. Ox-LDL inflamatuvar süreçlere neden olan bir molekül olmasının yanında inflamasyon sonrasında da oluşabilmektedir. Vücuttaki antioksidan sistemler ve süpürücü reseptörler tarafından temizlenebilmektedir. Çalışmamızda serum Ox-LDL seviyelerinde kontrol grubu ile fark bulunmamış olması, Ox-LDL' nin fibromiyalji etiyopatogenezinde sorumlu olmadığını kesin göstermemekle beraber ileri çalışmalarda serum anti Ox-LDL antikorlarında çalışılması önerilebilir.

Proinflamatuvar sitokinlerin FMS etiyopatogenezindeki rolünü araştıran çalışma sonuçlarının farklılık göstermesi, çalışmaya dahil edilme kriterleri, herhangi bir ek hastalık varlığı, ilaç kullanımı, farklı semptom paternleri, fibromiyalji süreleri, yaş, vücut kitle indeksi gibi klinik parametrelerin değişkenliğinden kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmada serum sitokin düzeylerini etkileyebilecek faktörler mümkün

olduğunca dışlanmaya çalışılmıştır. Bu bulgular fibromiyalji sendromunda görülen ağrının serum TNF- α , IL-8 ve Ox-LDL düzeyi ile ilişkili olabileceği ve TNF- α , IL-8 ve Ox-LDL düzeylerinin fibromiyalji etyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Göksal Keskin, Ali İnal, Dilek Keskin, Uğur Muşabak, Ali Şengül, Kenan Köse. Fibromiyalji hastalarda serum interleükin-13 (IL-13) düzeyleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2008; 50: 257-260.
2. Yangming Xiao¹, Wanda L. Hayne Joel E. Michalek² and I. Jon Russell ¹. Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate 2012 Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012 10.1007/s00296-012-2538-6.
3. Arif Dönmez, Nergis Erdoğan. Fibromiyalji Sendromu. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
4. Flachenecker P. Epidemiology of neuroimmunological diseases. *J Neurol* 2006;253:2-8.
5. Plotz PH, Dalakas M, Leff RL, Love LA, Miller FW, Cronin ME. Current concepts in the idiopathic, inflammatory, myopathies: polimyozytis, dermatomyozitis and related disorders. *Ann Intern Med* 1989;111:143.
6. Troyanov Y, Targoff IN. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies. *Medicine* 2005;84:231-249.
7. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P. The American Collage of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990 Feb; 33(2): 160-172.
8. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, ve ark. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care Res* 2010;62:600-610.
9. Degotardi PJ, Klas ES, Rosenberg BS. Development And Evaluation Of A Cognitive-Behavioral İntervention For Juvenile Fibromyalgia. *J. Pediatric Psych.* 2006; 24: 1-10.

10. Marcus DA. A Primary Care Guide to Practical Management Dawn A. Marcus, MD Pain Institute, University of Pittsburgh Pittsburgh, Chronic Pain. PA Human Pres. 2005; 15-30.
11. Bennett RM: Fibromyalgia and the Facts. Sense or nonsense. Rheum Dis Clin North Ame. 1993;19: 45-59.
12. Acar F, Başkan Mermerci B, Aktekin L, Çınar N, Yurdakuş F, Özorun K. Fibromiyalji Hastalarında Depresyon, Uyku Bozukluğu ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2009;55:8-12.
13. Marcus DA (2005). A Primary Care Guide to Practical Management. In Chronic Pain. pp 15-30.
14. Buskila D, Neumann L, Hersman E, Ggedalia A, Pres J, Sukenik S. Fibromyalgia syndrome in children- outcome study. J Rheumatol. 1995; 22: 525-28.
15. Gür A, Çevik R, Nas K, Saraç AJ, Özen Ş. Quality of life in young fibromyalgia patients and effect of depression Applar journal of Rheumatology. 2006; 9: 70-78.
16. Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Klavuzu. 2013;38.
17. Staud R. Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome. Arthritis Res Ther 2006; 8: 208.
18. Staud R, Spaeth M. Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. CNS Spectr 2008; 13: 12-17.
19. Çapacı K, Hepgüler S, Fibromiyalji sendromu: Etiyopatogenez; Ege Fiz Tıp Reh., Der 1998;4(3):219-226.
20. Şendur Ö. F. Ağrılı Kas Sendromları. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N(ed.). Tıbbi Rehabilitasyon, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004, 1221-1238.
21. Abeles M. A, Pillinger M. H, Solitar M. B, Abeles M. Narrative Review: Pathophysiology of Fibromyalgia. Annals Internal Med. 2007 May 15; 146 (10): 726-34.

- 22.Yunus MB, Dailey JW, Aldağ JC, Masi AT. Plasma and urinary catecholamines in primary fibromyalgia: A controlled study. J Rheumatol 1992;95-97.
- 23.Gür A. Fibromiyaljide etiopatogenez. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2008;54 (Özel Sayı 1); 4-11.
- 24.Bagge A, Bengtsson BA, Carlsson L, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia-A preliminary report on 10 patients and controls. J Rheumatol. 1998;25:145-148.
- 25.Leal-Cerro A, Povedano J, Astorga R, et al. The GHRH, IGF-1, axis in patients with fibromyalgia syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3378-81.
- 26.Sivas F, Başkan B, Aktekin L ve ark.; Assessment of Depression, Sleep Disorders and Quality of Life in Patients with Fibromyalgia; Turk J Phys Med Rehab2009;55:8-12.
- 27.Külcü D, Gülşen G, Effect of Physical Therapy Program on Insomnia Severity in a Patient Population with Fibromyalgia Syndrome: Turk J Phys Med Rehab 2009;55:64-7.
- 28.Mehmet Beyazova, Yeşim Gökçe Kutsal. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon 2011.
- 29.Tot Ş, Toros F, The relation of fibromyalgia syndrome and psychiatric Disorders, Anatolian Journal of Psychiatry 2002; 3:232-239.
30. Dönmez A., Erdoğ an N. ;Fibromiyalji sendromu, Klinik Geliş im:60-64.
- 31.Akkuş S, Fibromiyalji. In: Göksoy T, editör. Romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi.
- 32.Crofford LJ. The relationship of fibromyalgia to neuropathic pain syndromes. J Rheumatol 2005; 75:41-45.
- 33.Staud R, Rodriguez ME. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. Nat Clin Pract Rheumatol 2006; 2:90-98.
- 34.Bradley LA, Sotolongo A, Alberts Kr et al. Abnormal cerebral blood flow in the caudate nucleus among fibromyalgia patients and non-patients is associated with insidious symptom onset. J Musculoskel Pain;1999;7:285-292.

- 35.Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Masi AT, Aldağ JC. Electron microscopic studies of muscle biopsy in primer fibromyalgia syndrome; a controlled and blinded study. *J rheumatol* 1989;16:97-101.
- 36.Kayahan Ö. Ağrı serisi. Myofasial ağrı sendromu. Fibromyalji. Ankara, hekimler yayın birliği. 1995.
- 37.Sallı A.,Yılmaz H,Kocabaş H,Uğurlu H., Relationship Between HandgripStrength and Isokinetic Shoulder Abduction-Adduction Muscle Strength in PrimerFibromyalgia; *Rheumatism* 2008; 23: 5-8.
- 38.Kocabaş H.,Yılmaz G.,Uğurlu H,Investigation of serum leptin levels infibromyalgia patients,*Rheumatism* 2007;22(3):91-6.
- 39.Goldenberg DL. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*, London: Mosby, 1994;5:16.1-12.
- 40.Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, et al. Aerobic fitness in patientswithfibrositis: A controlled study of respiratory gas exchange and xenon clearancefrom exercising muscle, *Arthritis Rheum* 1989; 32: 454-60.
- 41.Burda CD, Cox FR, Osborne P. Histocompatibility antigens in the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *J Rheumatol* 1999;26:408-12.
- 42.Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, et all. Genetic link age analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1999;26:408-12.
- 43.Sprott H, Bradley LA, Oh SI, et al. Immunohistochemical and molecular studies of serotonin, substance P, galanin, pituitary adenyly cyclase-activating polypeptide and secretoneurin in fibromyalgic muscle tissue. *Arthritis Rheum* 1998;41: 1689-94.
- 44.Akıncı Tan A. Fibromyalji Nöropatik Ağrı mıdır? Nöropatik Ağrı.TürkNöroloji Derneği; editör Ersin Tan . 2009;153-166.

- 45.Soyupek F, İlgün E, Ulusoy Ay G,Taş T,Adiloğlu A. The Frequency ofFibromyalgia Syndrome in Patients with Hepatitis B and C Infections and Evaluation of Their Psychological Status; Turk J Phys Med Rehab 2009;55:163-7.
- 46.Keskin G, İnal A, Keskin D, Muşabak U, Şengül A, Köse G: Gülhane TıpDergisi 2008; 50: 257-260.
- 47.Sevimli D; Fibromiyalji sendromlu hastalarda farklı egzersiz uygulamalarının fiziksel ve psikolojik parametreler üzerine etkisi (doktora tezi) 2007;11-16.
- 48.Yunus MB, Masi AT: Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb, Movement Disorder and Psychogenic Pain; In arthritis and allied Condition, 12th edition, Lea & Febiger edited by D.J. Mc Carty and WJ. Kopman, 1992; 1383–1405.108-112.
- 49.Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ: Primary Fibromyalgia: Clinical Study Of 50 Patients With Matched Normal Controls. Semin Arthritis Rheum. 1981; 11: 151–171.
- 50.Yunus MB, Masi AT, Aldağ JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. JRheumatol. 1989;19:62-71.
- 51.Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia Syndrome And Nonarticular Tenderness in Relatives Of Patients With FM. J Rheumatol.1997; 24: 941–994.
- 52.Friedberg F, Sohl S, Schmeizer B: Publication trends in chronic fatigue syndrome: Comparisons with fibromyalgia and fatigue: 1995–2004. Journal of Psychosomatic Research. 2007; 63:143–146.
- 53.Bengtsson A, Jorfeldt L. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. Scand J Rheumatol. 1986;15: 340-347.
- 54.Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. J Rheumatol. 1988;15: 1271–1273.

- 55.Yılmaz S, Erdem H. Clinical and laboratory findings in fibromyalgia syndrome. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol- Special Topics*. 2009;2:9-15.
- 56.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 Apr;67(4):536-41.
- 57.Cantürk F. Fibromyalji ve diğer eklem dışı romatizmal hastalıklar. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (eds.). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000; 1654-1681.
- 58.Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensoryprocessing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc*. 1999; 74: 385-398.
- 59.İnanıcı F, Yunus MB, Edward S, Rachlin MD. Fibromyalgia Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Biopathophysiologic Mechanisms. In: Rachlin ES, Rachlin IS. Eds. *Myofascial Pain and Fibromyalgia Trigger Point Management*. 2nd.Ed. NewYork: Mosby Co. 2002; 3-32.
- 60.Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. In: Hochberg MC, Silman AC, Smolen JS, Weinblatt ME, Weismann MH (eds) *Rheumatology London*; Mosby. 2003 p:701-12.
- 61.Yunus MB, Hussey FX, Aldag JL. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features fibromyalgia syndrome: a controlled study. *J Rheumatol*. 1993; 20: 1557-60.
- 62.Wallece DJ. Genitourinary manifestations of fibrositis: An increased association with female urethral syndrome. *J Rheumatol*. 1990;17(2): 238-9.
- 63.Gürer G, Şendur ÖF. Fibromiyaljili hastalarımızın klinik özellikleri ile bulgular arasındaki korelasyonlar. *Romatizma*. 2006; 21: 41-4.
- 64.Yener M. Fibromiyaljili hastalarda serum 25-hidroksi d vitamini ve parathormon düzeyleri. *Uzmanlık Tezi*, 2005; 20-21.

65. İnanıcı F. Fibromiyalji ve Miyofasial Ağrı Sendromları; Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2005; 10: 11-18.
66. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, Da Silva JA, Danneskiold-Samsøe B, Dincer F, Henriksson C, Henriksson KG, Kosek E, Longley K, McCarthy GM, Perrot S, Puszczewicz M, Sarzi-Puttini P, Silman A, Späth M, Choy EH; EULAR. EULAR Evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536-541.
67. Mease PJ. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol* 2005;75:6-21.
68. Demircan Z. Fibromiyalji Hastalarında D Vitamini ve Diğer Laboratuvar Parametrelerinin Klinik, Emosyonel Durum Ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri, Uzmanlık tezi, 2008; 31-32.
69. Lu M. Nonpharmacological and multidisciplinary treatment of fibromyalgia syndrome. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2009;2:59-66 .
70. M, Vernon H, Ko G, Lawson G, Perera J. Chiropractic management of fibromyalgia syndrome: a systematic review of the literature. *J Manipulative Physiol Ther* 2009;32:25-40.
71. Assefi NP, Sherman KJ, Jacobsen C, Goldberg J, Smith WR, Buchwald D. A randomized clinical trial of acupuncture compared with sham acupuncture in fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2005;143:10-9.
72. Martin DP, Sletten CD, Williams BA, Berger IH. Improvement in fibromyalgia symptoms with acupuncture: results of a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2006;81:749-57.
73. Low J. Reed A; *Electrotherapy explained*; Butterworth-Heinemann, Oxford. 1990; 163-274.
74. Öğrendik M, Yalınkılıç A, Kokino S, Sarıkaya A; Fibromiyalji tedavisinde lineer polarize polikromatik ışığın etkileri; *Fiz. Ted. Rehabil. Der.* XIX, 1995;2:73-76.

75. Yunus MB, Ahles TA, Aldag CJ, Masi AT. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 15-21.
76. Imamura M, Cassius DA, Fregni F. Fibromyalgia: From treatment to rehabilitation. *Eur J Pain*. 2009 Nov 1;3(2):117-122.
77. Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N. *Essentials of Clinical Immunology* 4th Edition. Oxford, Blackwell Science Ltd, 1999; 1-31.
78. Bellanti JA, Zeligs BJ, PuNg YH. Immunology of the fetus and newborn: In: Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald MG. *Pathophysiology and Management of the Newborn* 5th Edition. Philadelphia: Lippicott Williams and Wilkins, 1999; 1093-1121
79. Fabien, M., Perretti, M., McMahon, S.B. Role of the immune system in chronic pain. *Nature reviews/neuroscience* volume 6, July 2005.
80. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *Journal of Pathology* 2008; 214: 149-60.
81. Popa C, Netea MG, van Riel PL, van der Meer JW, Stalenhoef AF. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *Journal of Lipid Research* 2007; 48: 751-62.
82. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak, PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacology Therapeutics* 2008; 117: 244-79.
83. Bouwmeester T, Bauch A, Ruffner H, Angrand PO, Bergamini G, et al. A physical and functional map of the human TNF-alpha/NFkappa B signal transduction pathway. *Nature Cell Biology* 2004; 6: 97-105.
84. Simmonds RE, Foxwell BM. Signalling, inflammation and arthritis: NF-kappaB and its relevance to arthritis and inflammation. *Rheumatology* 2008; 47: 584-90.
85. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Advances in immunology* 1993;54:1-78.

86. Dinarello CA. Interleukin-1 in infectious diseases immunological reviews, 1992; 127: 119-46.
87. Dinarello CA. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. International reviews of immunology 1998;16:457-99.
88. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 299-307.
89. Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL. J Clin Invest 1984;84:1045.
90. Matsushima K, Morishita K, Yoshimura T et al. Molecular cloning of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF) and the induction of MDNCF mRNA by interleukin-1 and tumor necrosis factor. J Exp Med 1998;167:1883-93.
91. Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. J Clin Invest 1989;84:1045-9.
92. Wolff B, Burns AR, Middleton J, Rot A. Endothelial cell "memory" of inflammatory stimulation: human venular endothelial cells store interleukin 8 in Weibel-Palade bodies. J Exp Med 1998;188(9):1757-62.
93. Utgaard JO, Jahnsen FL, Bakka A, Brandtzaeg P, Haraldsen G. Rapid secretion of prestored interleukin 8 from Weibel-Palade bodies of microvascular endothelial cells. J Exp Med 1998;188(9):1751-6.
94. Starckx S, Van den Steen PE, Wuyts A, et al. Neutrophil gelatinase B and chemokines in leukocytosis and stem cell mobilization. Leuk Lymphoma 2003;43(2):233-41.
95. Struyf S, Proost P, Van Damme J. Regulation of the immune response by the interaction of chemokines and proteases. Adv Immunol 2004;81:1-44.

96. Vlahopoulos S, Boldogh I, Casola A, Brasier AR. Nuclear factor-kappaB-dependent induction of interleukin-8 gene expression by tumor necrosis factor alpha: evidence for an antioxidant sensitive activating pathway distinct from nuclear translocation. *Blood* 1999;94(6):1878–89.
97. Orem C, Orem A, Uydu HA, Celik S, Erdal C, Kural BV. The effects of lipid-lowering therapy on low-density lipoprotein oxidation and plasma total antioxidant status. *Coron Artery Dis* 2002;13:65-71.
98. Young IS, McEneny J (2001) Lipoprotein oxidation and atherosclerosis, *Biochemical Society Transactions*, 29(2),358-62.
99. Weinbrenner T, Cladellas M, Covas MI, Fito M, Tomas M, Senti M et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease, *Atherosclerosis*, 2003;168:99-106.
100. Violi F, Micheletta F, Luliano L. Antioxidants and atherosclerosis, *Eur Heart J Supplements* 2002;4(B):17–21.
101. Baykal Y, Tüzün A, Kocabalkan F. Aterosklerozun Patogenezi T *Klin J Med Sci* 1998;18:,360-8.
102. Shaw PX, Hörkkö S, Tsimikas S, Chang Mi-K, Palinski W, Silverman GJ et al. Human-Derived Anti-Oxidized LDL Autoantibody Blocks Uptake of Oxidized LDL by Macrophages and Localizes to Atherosclerotic Lesions In Vivo, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001;21,1333-9.
103. Steinerova A, Racek J, Stozicky F, Zima T, Fialova L. Antibodies against oxidized LDL-theory and clinical use. *Physiol Res* 2001;50:131-41.
104. Gaut JP, Heinecke JW (2001) Mechanisms for Oxidizing Low-Density Lipoprotein Insights from Patterns of Oxidation Products in the Artery Wall and from Mouse Models of Atherosclerosis, *Trends Cardiovasc Med*, 11,103–112.
105. Mertens A, Holvoet P Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis, *FASEB J*, 2001;15,2073-84.

- 106.Heinecke JW (1998) Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: implications for the oxidized low density lipoprotein hypothesis, *Atherosclerosis*, 141,1–15.
- 107.Mehta JL (2006) Oxidized or native low density lipoprotein cholesterol. Which is more important in atherogenesis, *J Am Coll Card*, 48(5):980-982.
- 108.Süleyman NERGİZ, Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ve sağlıklı kontrollerde endotelial nitrik oksit sentaz (enos) ve metilentetrahidrofolat redüktaz (mthfr) gen polimorfizmleri ve bu polimorfizmlerin nitrik oksit (no), okside ldl (ox-ldl) ve homosistein düzeyleri ile olan ilişkilerinin araştırılması,2011.
- 109.Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, Patel R, Pattison J, Miller E et al (2003) Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes, *Karolinska Institute, Stockholm, Sweden*.
- 110.Nomura S, Shouzu A, Omoto S, Nishikawa M, Iwasaka T, Fukuhara S (2004) Activated Platelet and Oxidized LDL Induce Endothelial Membrane Vesiculation: Clinical Significance of Endothelial Cell-Derived Microparticles in Patients With Type 2 Diabetes, *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis*, 10(3):205–215.
- 111.Luoma JS, Kareinen A, Narvanen O, Viitanen L, Laakso M, Herttuala SY (2005) Autoantibodies against oxidized LDL are associated with severe chest pain attacks in patients with coronary heart disease, *Free Radical Biology & Medicine* 39 (2005) 1660 – 1665.
- 112.Jialal I (1998) Evolving lipoprotein risk factors: Lipoprotein(a) and oxidized low-density lipoprotein, *Clinical Chemistry*, 44(8)B,1827-1832.
- 113.Reinhart WH. Erythrocyte sedimentation rate-More than an old fashion? *Ther Umsch* 2006; 63: 108-19.
114. Bridgen M. The erythrocyte sedimentation rate. Still a helpful test when used judiciously. *Postgrad Med* 1998; 103: 272-75.

115. Hazleman B. Laboratory investigations useful in the evaluation of polymyalgia rheumatica (PMR) and giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 29-31.
116. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2(12):580–586.
117. Choi JW, Pai SH. Influences of hypercholesterolemia on red cell indices and erythrocyte sedimentation rate in elderly persons. *Clin Chim Acta* 2004; 341: 117-21.
118. Miao G. Reference values of erythrocyte sedimentation rate of adult healthy subjects. *Arch Med Res* 2002; 33: 506-9.
119. www.gata.edu.tr/dahili_bilimler/ic_hastaliklari/files/dersler/6.pdf
120. Habif S. İnflamatuvar Yanıtta Akut Faz Proteinleri. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi*, 2005; 43(2):155-65.
121. Lewis SM. Miscellaneous tests. Lewis SM, Bain BJ, Bates I. Eds. *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 9th edition. London: Churchill Livingstone 2001: 527-43.
122. Bholasingh R, Cornel JH, Kamp O, van Straalen JP, Sanders GT, Dijksman L, et al. The prognostic value of markers of inflammation in patients with troponin T-negative chest pain before discharge from the emergency department. *Am J Med* 2003; 115: 521-8.
123. Husain TM, Kim DH. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *UPOJ* 2002; 15: 13-6.
124. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569–81.
125. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Macchioni L, Ranzi A, Niccoli L, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in PMR: a prospective follow-up study. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30: 17–24.

- 126.Hamm CW, Nef HM, Rolf A, Möllmann H. Calcium and C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:465-467.
- 127.Mahmoud FA, Rivera NI: The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep* 2002;4(3):250-5.
- 128.Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513.
- 129.Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38:189.
- 130.Yazgan H, Yazgan Z, UzunL, Gürel A. C-Reaktif Protein, Prokalsitonin ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı'nın Klinik Pratikte Kullanımı. *KBB-Forum* 2011;10(4).
- 131.Quijada-Carrere J, Castano AV, Gomec JP, et al. Comparison of tenoxicam and bromazepam in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 1996; 65: 221-225.
- 132.Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS: Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge, *Clin Chem*, 1972;18:499-502.
133. Berker E. Fibromiyalji Sendromunda Fizyopatolojik Mekanizmalar. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2007; 53(Özel Sayı 2): 36-40.
134. Gür A, Karakoç M, Nas K, Remzi, Cevik, Denli A, Saraç J:Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2002 Feb;29(2):358-61.
- 135.Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000;43:2823-33.
- 136.Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an etiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology* 2001;40:743-9.

- 137.Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S, Sprott H, et al. Detection of IL-1b, IL-6 and TNF-a in skin of fibromyalgia patients. *J Rheumatol* 2003;30:146-50.
- 138.Gur A, Karakoc M, Erdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac AJ.:Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia,*Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20(6):753-60.
- 139.Kadetoff D, Lampa J, Westman M, Andersson M, Kosek E. Evidence of central inflammation in fibromyalgia-increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. *J Neuroimmunol*. 2012 Jan 18;242(1-2):33-8.
- 140.Marcus DA (2005). A Primary Care Guide to Practical Management. In *Chronic Pain*. pp 15-30.
- 141.Uceyler N,Valenza R,Stock M, Schedel R,Sprotte G, Sommer C. Reduced levels of anti-inflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 2006,54:2656-64.
- 142.Wallace D.J, M. Linker Israeli. D. Hallegue, S. Silverman, D. Silver and M.H. Weisman. Cytokines play an etyopathogenetic role in fibromiyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rhemotology* 2001; 40; 743-749.
- 143.Bazzichi L et al. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25(2): 225-30.
- 144.Hernandez et al. Proinflammatory cytokine levels in fibromyalgia patients are independent of body mass index. *BMC Research Notes* 2010;3: 156 <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/3/156>.
- 145.Çimen B, Bölgen Çimen Ö, Erçetin N, Arıncı İncel N, Erdoğan C, Atik U.Obezite ve Çeşitli Akut Faz Reaktanları Arasındaki İlişkiler, *Fiz Tıp Rehabilitasyon Dergisi* 2005;51(2):58-61.

146. Shen Y, Yang T, Guo S, Li X, Chen L, Wang T, Wen F. Increased Serum ox-LDL Levels Correlated with Lung Function, Inflammation, and Oxidative Stress in COPD, Mediators of Inflammation Volume 2013 (2013), Article ID 972347, 5 p.

7. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 26/02/2013
TOPLANTI NO : 2013/04

KARARLAR :

- 13- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Şenay ÖZDOLAP'ın sorumluluğunda yapılacak olan 2013-32-26/02 Protokol no'lu "Fibromiyalji Sendromu Tanılı Hastalarda Periferik Kanda Proinflamatuvar Sitokinlerin Araştırılması" konulu çalışmanın Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Sadık TOPRAK
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı