



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA HOMOSİSTEİN VEMTHFR677T
GENPOLİMORFİZMİNİN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Emine SAV

UZMANLIK TEZİ

TOKAT
2016



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA HOMOSİSTEİN VE MTHFR677T
GEN POLİMORFİZMİNİN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Emine SAV

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Köksal DEVECİ

TOKAT

2016

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince ve tez çalıőmalarım sırasında bilgilerini ve deneyimlerini paylaőarak her türlü desteği sağlayan tez danıőmanlarım Doç. Dr.Köksal Deveci ve diğer bölüm hocalarıma,birlikte çalıőtıđım asistan arkadaşlarıma ve tüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı çalıőanlarına, tez hazırlık sürecinde bana her konuda destek olan bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve sabrıyla bana her zaman destek olan babama,anneme, kardeşlerime, hayatımda sahip olduğum en büyük güzellikler olan Asmin ve Ece' me teşekkür ederim.

Arş.Gör. Emine Sav

ÖZET

FİBROMİYALJİ HASTALARINDA HOMOSİSTEİN VE MTHFR677T GEN POLİMORFİZMİNİN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fibromyalji sendromu; etyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik yaygın kas ağrıları, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif fonksiyon bozukluğu ve depresif ataklar gibi semptomların yer aldığı klinik bir tablodur. Son yıllarda Fibromiyalji patofizyolojisi hakkında önemligelismeler olmasına rağmen, etyolojisi vepatojenikmekanizmaları hala tam olarak bilinmemektedir.

Çalışmamızda Homosistein (tHcy) düzeylerinin ve MTHFR677T gen polimorfizminin Fibromiyalji etyopatogenezinde ve kliniğinde rolü olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmamızda 50 Fibromiyalji hastasından oluşan hasta grubu ve 35 kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Tüm katılımcıların serum Homosistein, folik asit, B12,TSH, free T4, kortizol, testesteron, CRP ve tam kan sayımı parametrelerinin düzeyi ölçülmüş, MTHFR677T gen polimorfizmleri araştırılmıştır. Hasta grubuna Hassas Nokta Sayısı, Fibromiyalji Etki Sorgulaması (FES), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Vizüel Analog Ağrı Skalası (VAS), Yaşam Kalitesi Anketi(SF-36) gibi klinik değerlendirme için yardımcı ölçekler uygulanmıştır.

Fibromiyalji hastalarının MTHFR677T gen polimorfizminin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışmada MTHFR değerleri polimorfizmi hasta grubunda sırasıyla; CC 18 (42,9), CT 21 (65,6) ve TT 11 (100) olarak tespit edildi. MTHFR değerleri polimorfizmi kontrol grubunda sırasıyla; CC 24 (57,1), CT 11 (34,4) olarak tespit edilirken ve TT mutasyonu tespit edilemedi. MTHFR677T gen polimorfizmi sonuçları değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasına anlamlı farklılık olmasına rağmen Homosistein seviyeleri düşük bulundu. Homosistein(tHcy) düzeylerinin ve

MTHFR677T gen polimorfizmleri ile Fibromiyalji hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızın sonuçları bize, Fibromiyalji hastalarında MTHFR677T gen polimorfizminin serum homosistein düzeylerinden bağımsız olarak hastalığın etyopatogenezi ile ilişkili olabileceğini düşündürdü. Bu çalışma daha geniş ve farklı etnik populasyonlarda tekrarlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: FM, MTHFR677T,tHcy



ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN HOMOSYSTEIN AND MTHFR677R GENE POLYMORPHISM IN FIBROMIYALGIA PATIENTS

Fibromyalgia syndrome is a clinical scene involving symptoms like depressive attacks, cognitive functional disorder, sleep disorder, tiredness, chronicle extensive muscle pain with unknown etiology. Even there are important developments in pathophysiological point of view of fibromyalgia, its etiology and pathogenic mechanism are not known completely.

Our study aims at searching for homosystein (tHcy) levels and MTHFR677T gene polymorphism to have roles in etiopathogenesis and clinics of fibromyalgia, or not. There were two groups in our study; 50 fibromyalgia patients and a control group of 35 people. All participants are evaluated by Serum homosystein, folic acid, B12, TSH, Free T4, cortisol, testesteron, CRP and complete blood count levels and MTHFR677T gene polymorphism. The patient group was applied painful point number assessment, fibromyalgia effect questionarre, Beck Depression Scale, Visual Analog Pain Scale, Quality of life Questionarre for clinical evaluation.

MTHFR677T gene polymorphism was significantly higher in fibromyalgia patients when compared to the control group. Our study showed MTHFR levels in the patient group respectively as: CC18 (42,9), CT 21 (65,6) and TT 11 (100). MTHFR levels were as CC 24 (57,1), CT 11 (34,4) in the control group, respectively and there was no TT mutation. Although we saw significant difference when we evaluate the results of MTHFR677T gene polymorphism between patient and control group, homosystein levels were low. Besides, no relationship was found between MTHFR677T gene polymorphism and homosystein (tHcy) levels in fibromyalgia patients.

Consequently, our study did not detect a meaningful relationship between homosystein (tHcy) levels and MTHFR677T gene polymorphism, and fibromyalgia disease. This study should be repeated in a broader population with different ethnicities.

The results of study presented us that MTHFR677T gene polymorphism may have a role in the etiopathogenesis of the disease in fibromyalgia patients independent of homosystein levels.

Key words: FM, MTHFR677T, tHcy

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZET	İ
ABSTRACT	İİİ
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	İV
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİL VE GRAFİK DİZİNİ	vii
KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 FİBROMİYALJİ SENDROMU	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.1.2.Tarihçe	3
2.1.3. Etyopatogenez	3
2.2.KLİNİK BULGULAR	10
2.2.1.Sendroma Eşlik Eden Belirtiler	11
2.2.3.Fizik Muayene ve Tanı	14
2.2.4.Ayrılcı Tanı:	17
2.2.5.Laboratuvar ve Görüntüleme	18
2.2.6.Prognoz	19
2.2.7.Tedavi	19
2.3.HOMOSİSTEİN	23
2.4.METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ(MTHFR)	26
2.5.VİTAMİN B12 (KOBALAMİN)	29
2.6.FOLİK ASİT	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1.Çalışma Grupları	32
3.2.Ön İşlemler	32
3.3.Kan Örneklerinin Alınması, İşlenmesi ve Saklanması	33
3.4.Biyokimyasal Ölçümler	33
3.5. Ölçüm Yöntemleri	34
3.5.1 Serum FT4 Düzeylerinin Ölçümü	34
3.5. 2. Serum TSH Düzeylerinin Ölçümü	34

3.5. 3. Serum Testesteron Düzeylerinin Ölçümü.....	34
3.5. 4.Serum Kortizol Düzeylerinin Ölçümü.....	35
3.5.5. Serum Folat Düzeylerinin Ölçümü.....	35
3.5.6. Serum Vitamin B12 Düzeylerinin Ölçümü	36
3.5.7.Serum CRP Düzeylerinin Ölçümü	36
3.5.8.Tam Kan Sayımı.....	36
3.5.9.Serum Homosistein Düzeylerinin Ölçümü.....	37
3.5.10.MTHFR Gen Polimorfizmi	37
3.5.11.PCR'ın Hazırlanması.....	40
3.6.Kullanılan Ölçekler	41
3.6.1.Hassas Nokta Sayısı.....	42
3.6.2.FM Etki Sorgulaması (FES)	42
3.6.3.Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ).....	42
3.6.4Vizüel Analog Ağrı Skalası (VAS)	43
Şekil3.1.VAS Ağrı Skoru	43
3.6.5.SF-36	43
3.7. İstatistiksel Analiz	44
4.BULGULAR	46
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	60
KAYNAKLAR.....	72

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Fm' De Görülen Semptomlar Ve Sıklıkları	13
Tablo 2.2. Fm'de Hassas Noktaların Lokalize Oldukları Anatomik Bölgeler	15
Tablo 2.3. 2010 Acr Tanı Kriterleri	17
Tablo 2.4. Fm'de Birinci Düzey Kanıtı Dayalı Tedavi Yöntemleri	19
Tablo 3.1. PCR'ın Hazırlanması	40
Tablo 3.2. PCR Programı	41
Tablo 4.1. Kontrol ve FM Hastalarının Demografik Özellikleri.....	46
Tablo 4.2. Demografik Nitel Değişkenlerin Gruplara Göre Dağılımı	47
Tablo 4.3. Fibromyalji Hasta Ve Kontrol Gruplarının SF-36 Ölçeğindeki Alt Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.4. Klinik Nitel Değişkenlerin Gruplara Göre Dağılımı.....	49
Tablo 4.5. Fibromyalji Hasta Ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.6. Hasta ve Kontrol Gruplarının MTHFR Gen Mutasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.7. MTHFR Gen Mutasyonuna Göre Hasta Grubunun Genel Verilerinin Karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.8. MTHFR Gen Mutasyonuna Göre Hasta Grubunun Genel Verilerinin Karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.9. MTHFR Gen Mutasyonuna Göre Hasta Grubunun Genel Verilerinin Karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.10. B12 Tedavisi Almayan Grubun ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.11. B12 Tedavisi Almayan Homozigot Grubun Ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması	57
Tablo 4.12. Hasta Grubu Çalışma Parametrelerinin Klinik ve Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi	58

ŞEKİL VE GRAFİK DİZİNİ

Şekil 1.1. ACR Kriterlerinde Kullanılan 18 Hassas Noktanın Lokalizasyonu	15
Şekil 2.2. Homosistein'in Transsülfürasyon Ve Remetilasyon Metabolize Yolları	24
Şekil.4.1. Hasta ve Kontrol Grup MTHFR Gen Mutasyon Sayıları	52



KISALTMALAR

FM: Fibromiyalji

FMS: Fibromiyalji Sendromu

ACR: Amerikan Romatoloji Birliği

SPECT: Tek Foton Emüsyon Tomografi

EEG: Elektroensefalografi

HPA: Hipotalamo -Hipofizer- Adrenal Aks

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

CRH:Kortikotropin salıcı hormon

İBS: İritabl Barsak Sendromu

EMG:Elektromyelografi

SSRI: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

tHcy: Total Homosistein

MTHFR: Metilentetrahidrofolat Redüktaz

MS: Metiyonin Sentetaz

CS: Sistasyonin β Sentetaz,

CYS: γ Sistasyonaz

BHMT: Betain Homosistein Metil Transferaz

THF: Tetrahidrofolat

SAM: S-adenozilmetiyonin

PCR: Polymerase Chain Reaction

FES : Fibromiyalji Etki Sorgulaması

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

VAS: Vizüel Analog Skala

SF-36:Yaşam Kalitesi Anketi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji (FM), yaygın vücut ağrısı ve belirli anatomik bölgelerde hassas noktaların varlığı ile karakterize etyolojisi bilinmeyen romatizmal bir hastalıktır.Yaygın vücut ağrıları, belli anatomik bölgelerde hassasiyet (hassas noktalar), kronik yorgunluk, uyku bozukluğu, tutukluk ve subjektif şişlik gibi semptomların eşlik ettiği hastalık hem fiziksel hem psikolojik bozukluğa yol açması nedeniyle kişinin yaşam kalitesini düşürür

FM'deki spesifik genetik polimorfizmi göstermeye yönelik pek çok çalışma yapılmaktadır. Günümüze kadar serotonin reseptörü, serotonin taşıyıcı, dopamin D4 reseptör ve katekol-O-metiltransferaz genlerindeki polimorfizmler yüksek oranlarda bulunmuştur. Saptanan tüm bu polimorfizmler, monoaminlerin metabolizma ve transportunda görevlidirler ki; bu da insan stres cevabında kritik rol oynayan bileşiklerdir.

Yapılan son çalışmalarda, hiperhomosisteineminin azalmış kas fonksiyonu ile ilişkisi olduğu gözlenmiştir. FM sendromunda etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, genetik ve çevresel çok sayıda faktörün rol aldığı bir hastalıktır. Bununla birlikte biz, yapılan çalışmalarda bu faktörlerin içinde hiperhomosisteinemi ile ilgili bir çalışmaya rastlayamadık. FM hastalarında hiperhomosisteinemi ve bu duruma neden olabilecek vitamin B12, folat eksiklikleri ve yine homosistein düzeylerini artıracabilecek MTHFR677-T gen mutasyonu ve diğer hormonal bozukluklar bu çok sayıda faktörün etkili olduğu hastalıkta önemli bir belirleyici olabilir.

Bu çalışmanın amacı, FM hastalarında homosistein metabolizmasındaki bir bozukluğun hastalığın etyolojisinde ve kliniğinde yeri olup olmadığını araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 FİBROMİYALJİ SENDROMU

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Fibromiyalji sendromu; etyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik yaygın kas ağrıları, yorgunluk, uyku bozukluğu kognitif fonksiyon bozukluğu ve depresif ataklar gibi semptomların yer aldığı klinik bir tablodur[1]. Kronik yaygın ağrı FM belirleyici özelliği olup, ancak hastaların uyku bozukluğu, yorgunluk, irritabl bağırsak sendromu, baş ağrısı ve duyu durum bozuklukları gibi diğer bir dizi belirtiler görülebilir[2]. Yaygın vücut ağrıları, belli anatomik bölgelerde hassasiyet (hassas noktalar), kronik yorgunluk, uyku bozukluğu, tutukluk ve subjektif şişlik gibi semptomların eşlik ettiği hastalık hem fiziksel hem psikolojik bozukluğa yol açması nedeniyle kişinin yaşam kalitesini bozar[3].

FM sıklıkla 30-50 yaş arası kadınları etkiler ve yapılan çalışmalarda prevalans tüm popülasyonun %1-4'ü arasında saptanmış olup, erkeklerde %0-4, kadınlarda ise %2,5-10,5 arasında değişmektedir[4, 5]. Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda prevalans toplumda %7-10.5 arasında iken, Amerika'da bu oran %1-15 oranında görülmektedir. Kanada ve Londra'da yapılan bir çalışmada ise prevalans kadınlar için %4.9 ve erkekler için %1.6'dır[6]. Aile hekimliği kliniklerinde %2.1, genel tıp kliniklerinde %5-7, bir hastanede %6- 8.5 ve bir Romatoloji kliniğinde %14-20 oranında FM vakalarına rastlandığı bildirilmiştir[7, 8].

Amerika'da osteoartroz ve romatoid artrit sonra, en sık görülen 3. hastalıktır[9]. Trabzon'da 1930 kadın üzerinde yapılan bir tarama çalışmasında kadınlarda FM prevalansı %3.6 olarak bulunmuştur[10]. Prevalans yaşla artmaktadır ve

en çok 5-6. dekat arasında artış görülmektedir. Bu yaş grubunda görülme sıklığı %7.5-10'dur. Toplum çalışmalarında, eğitim ve sosyoekonomik seviyesi düşük olanlarda daha sık FM geliştiği bildirilmektedir[11-13].

2.1.2.Tarihçe

FM hastalığının romatizmal bir durum olduğu ve kasta ağrılı noktalarla birlikteliği 1843 yılında Froriep tarafından ilk kez tanımlanmıştır. Daha sonra 1904 yılında Sir William Gowers 'fibrozitis'terimini kullanmıştır[14]. 1970'li yıllarda Smythe ve Moldfsky'nin yaptığı çalışmalarda FM bağ dokusu inflamasyonundan ziyade yeni bir terim olan ağrı bozukluğu olarak kullanılmaya başlanmıştır[15].

Araştırmacılar, hastalarda aşırı hassasiyetin görüldüğü anatomik bölgeleri(hassas nokta) karakteristik semptom olarak ifade etmişler ve hastaların uyku bozukluğu çektiğini gözlemlemişlerdir. Yunus ve arkadaşlarının daha sonra FM hastalığının majör klinik bulgularını bildirmişlerdir[16].

FM alanındaki esas ilerleme ACR tarafından 1990 yılında günümüzde de kullanılan tanı kriterlerini belirlemişlerdir[17].

2.1.3. Etyopatogenez

FM'de etyopatogenezi tam olarak belirlenememekle birlikte FM'nin oluşumunda birçok mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. FM'de, santral sinir sistemi, immünolojik, nörohormonal, psikolojik, genetik yatkınlık ve çevresel etkenlerin rol aldığı düşünülmektedir. Bu teorilerden en önemlileri santral ve periferik teoriler, immünolojik nedenlerdir.

Santral Teoriler

- Ağrı modülasyon bozukluğu
- Uyku bozukluğu
- Merkezi sinir sistemi biyokimyasında değişiklikler
- Nöroendokrin disfonksiyon
- Santral sinir sisteminin fonksiyonel aktivitesi
- Psikolojik bozukluk, posttravmatik stres ve fiziksel travma

Periferik Teoriler:

- Kas işlevlerinde bozukluk
- Sempatik sinir sistemi aktivitesi
- otonomik disfonksiyon

İmmünolojik mekanizmalar

Santral Teoriler:

Ağrı Modülasyon Bozukluğu

FM'li hastalarda artmış ağrı düzeyinin santral ve periferik nosisepsiyon bozukluklarının neden olabileceği bildirilmektedir. Deri ve kaslarda bulunan nosiseptör sistemler nedeni bilinmeyen mekanizmalarla FM semptomlarının oluşumuna yol açabilmektedir. Bu değişiklikler kas ve yumuşak doku yaralanmalarından sonra ağrı oluşturan mediatörlerinin salınmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Bu ağrı mediatörleri, nosiseptör sistemleri duyarlı hale getirebilir[18].

Nosiseptör sistemlerin aktivasyonu, inflamatuvar sitokinler, prostaglandinler, serotonin ve bradikinin gibi ağrı yapıcı maddelerin yanı sıra değişmiş periferik ağrı mekanizmalarına ek olarak FM'li hastaların çoğu santral sensitizasyon, sekonder

hiperaljezi gibi anormal santral ağrı mekanizmaları semptomlarını da gösterir. FM hastalarında talamus ve nukleus caudatus'ta tek foton emüsyon tomografi (SPECT) ile gösterilen azalmış bölgesel kan akımı serebral yapıların artmış ağrı algılamasındaki rolünü göstermektedir[19].

Uyku bozukluğu

Fibromyalji hastalarında uyku bozukluğu sık görülen bir semptom olmasına rağmen diğer FM semptomlarıyla daha az ilişkilidir. Çoğu klinisyen FM hastalarında görülen uyku bozukluklarının(obstrüktif uyku apnesi,üst hava yolu direnci ve ya periyodik bacak hareket bozuklukları) tesadüfi olduğunu FM'nin esas semptomlarından biri olmadığını bildirmişlerdir[20].

Fibromiyalji sendromlu hastaların büyük çoğunluğunda dinlendirmeyen uyku hikayesi vardır. İlk kez Moldofsky ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada FM hastalarında anormal paternlerin olduğu gösterilmiştir[21]. EEG'de, alfa dalgaları ve non- REM uyku fazında alfa-delta dalgaları görülür. Normalde uykunun non-REM denilen 4. periyodunda, saniyede 1–2 dalganın görülmesi gerekirken Fibromyalji hastalarında ise bu evrenin, saniyede 10–12 dalgalık bir alfa dalgaları akımıyla bölündüğü saptanmıştır. Uyku bozukluğunu endojen kaynaklı bozukluğa mı bağlı yoksa depresyon, anksiyete ya da FMS'nin gece ağrısına sekonder olarak mı geliştiği, yani uyku bozukluğunun mu FM'yi yoksa FM'nin mi uyku bozukluğu oluşturduğu net olarak bilinmemektedir[22].

Merkezi sinir sistemi biyokimyasında değişiklikler

Serotonin, beyin sapındaki rafe nukleus'unda bulunur ve triptofandan sentezlenir. Non- REM uykusu, ağrı ve ruh halinin düzenlenmesinde rol alan seratonin ayrıca P maddesinin (substans P) işlevlerini de değiştiren bir nörotransmitterdir. Azalması halinde non-REM uykusunda, somatik yakınmalar, depresyon ve ağrıya artışa yol açar.

Ağrı şiddetive subjektif sabah ağrısı ile serum triptofan düzeyi arasında ters bir orantı vardır.FM'li hastalarda serotonin prekürsörü olan triptofan mekanizmaları anormal olduğu gözlenmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda serum serotonin düzeylerinin FM'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre azalmış, plateletlerde serotonin reuptake reseptör sayısının artmış olduğu görülmüştür. Serotonin, hipotalamo -hipofizer- adrenal aksın (HPA) sirkadiyen ritmini etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda serotoninin HPA'yı ve hipotalamustan kortikotropin serbestleştirici hormon salınımını uyardığı gösterilmiştir[23, 24].

. Nöropeptid ailesinin bir üyesi olan P maddesi de FMS' de önemli bir biyokimyasal mediatördür. Nöropeptid seviyesindeki bozukluklar; hem ağrılı uyaranların daha şiddetli algılanmasına (hiperaljezi), hem de ağrısız uyaranların ağrılı olarak algılanmasına (allodini) yol açabileceği ileri sürülmektedir[25].

Nöroendokrin disfonksiyon

FM'li hastalarda, adrenal bez cevabında azalma ve ACTH salınımında artış olduğunu HPA aksın fonksiyon bozukluğuna ilişkin nörohormonal bozukluklar bildirilmiştir. Crafford ve arkadaşları FMS'li hastalarda 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeylerini sağlıklı kontrollerden daha düşük bulmuşlar, CRH stimülasyonuna karşı kortizol cevabının, FM'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre azaldığını gösterilmişlerdir[26]. Gür ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FM'li hastalarda kortizol düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuş ve bu kortizol düşüklüğünün daha çok depresyon skoru yüksek olan hastalarda daha belirgin olduğu tespit edilmiştir[27].

Santral sinir sisteminin fonksiyonel aktivitesi

FM'li hastaların santral sinir sisteminin fonksiyonel aktivitesinde bozukluklar olabileceği bildirilmiştir. Mountz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada istirahat durumundaki bölgesel serebral kan akımını ölçmek için SPECT(Single Photon Emission Computed Tomography) kullanılmış ve hastalarda kontrollere göre talamus ve

kaudat nukleusta bölgesel serebral kan akım miktarının belirgin düzeyde azaldığı tespit edilmiş ve bu bulgunun FM'li hastalardaki düşük ağrı eşiği ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür[28].

Yapılan çalışmalarda, FM ve diğer kronik ağrı sendromlarında; talamusta kan akımının azalmış olduğu gözlenirken, akut ağrılı durumlarda ise talamusta kan akımının artmış olduğu, istirahat durumunda serebral kan akımının FM hastalarında talamus ve kaudat nükleusta belirgin düzeyde azalmış olduğu gözlenmiş ve bu bulgunun FM hastalarında azalmış ağrı eşiği ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür[29, 30].

Kwiatek ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı bir çalışmada ise; sağ hemitalamus ve inferior pontin tegmentumda kan akımı azaldığı tespit edilmişken, sol hemitalamus ve her iki kaudat nükleusta herhangi bir fark gözlenmediği bildirilmiştir[31].

Psikolojik Bozukluk, Posttravmatik Stres ve Fiziksel Travma

Çoğu FM'li hastanın semptomlarında davranışsal ve psikolojik faktörler önemli rol oynamaktadır. En fazla depresyon ve anksiyete görülmekte olup psikiyatrik komorbidite oranı %30-60 arasındadır[32].

FM hastalarının %14-23'ünde fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası semptomların başladığı bildirilmiştir. Ancak bu hastalarda fiziksel travma ile kronik ağrı arasında direkt bir ilişki gösterilememiştir[33, 34]. Fiziksel travmanın, C liflerinde Substans P seviyesinde değişikliğe yol açabileceği ve santral kaynaklı ağrıya neden olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca immobilite ve sakatlanma sonucu FM semptomlarının başlayabileceği bildirilmektedir[35].

Periferik Teoriler

Kas İşlevi Bozuklukları

Birçok araştırmacı FM sendromundaki ağrının nedenini araştırırken kas dokularındaki olası bozuklukları incelemiştir. Hem hastalar hem de araştırmacılar ilk aşamada ağrının nedenini kas kaynaklı olarak tanımlama eğilimindedirler. Bu sebeple kas çalışmalarına büyük önem verilmiş ve hala araştırılmaya devam edilmektedir. Pek çok çalışmada kasların fonksiyonunda ve ultrastrüktürel yapısında bozulma olduğu ileri sürülmüştür[36].

Fibromyaljideki ağrının sebeplerini açıklamak için bazı araştırmalar yapılmıştır. Bengston ve ark. FM hastalarında trapezius kasındaki hassas bölgede kırmızı fibrillerde yırtılmalarla birlikte ATP ve fosfokreatinin düzeylerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir[37].

Bu durum devamlı mikrotravmaya bağlı olarak oluşabilmekte ve FM hastalarında egzersiz sonrası ortaya çıkan ağrı ve ağrılı durumlara katkıda bulunabilmektedir. Ayrıca kas gerginliği ve iskeminin FM'deki ağrılı semptomlara neden olabileceğini ileri süren çalışmalar mevcuttur[38].

Kas biyopsi çalışmalarında tipik olarak inflamasyon gözlenmemektedir. Biyopsilerde membran, mitokondri ve kas liflerinde değişiklikler gözlenmektedir. Gözlenen değişimler; tip 2 liflerde atrofi, tip 1 liflerde ekmei içi manzarası, kırmızı lifler, yağ birikimi, glikojen birikimi, subsarkolemmal mitokondrial birikim ve milimetrede azalmış kapiller sayısı olarak bulunmuştur[39].

Yapılan çalışmalarda kas biyopsilerindeen önemli bulgunun inflamasyon değil, lokal anoksi olduğu belirtilmektedir. Kasta bir sorunun varlığı kesin olmakla birlikte bu durum günümüze kadar histolojik ve EMG çalışmaları ile tam olarak açıklanamamıştır.

Kas dokusunda mevcut anormalliklerin, FM sendromunda görülen ağrı semptomu üzerine olan etkisine ilişkin çelişkili birçok araştırma olmakla birlikte bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir[40].

Sempatik Sinir Sistemi Aktivitesi ve Otonomik Disfonksiyon:

Fibromyalji'li hastalarda yapılan ilk çalışmalarda sempatik sinir sistemi fonksiyonlarının plazma ya da idrar katekolamin düzeylerinde herhangi bir farklılık görülmemiştir. FM' de yakın zamanda yapılan sempatik sinir sistemi fonksiyonu çalışmalarında deri mikrosirkülasyonunda saptanan değişiklikler, periferik sempatik aktivitenin adrenerjik komponentinin yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Kas sempatik aktivitesi çalışmalarında Fibromyalji'li hastalarla, istirahat halindeki kontrollerle karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır. Fibromyalji'li hastalarda egzersiz sonrası nöroepinefrin düzeylerinin kontrollere göre daha düşük bulunması sempatik aktivite düşüklüğünü göstermektedir[41].

FM'de görülen otonomik disfonksiyon, bu hastalarda birden fazla sistemi ilgilendiren bulguların teorik olarak açıklayabilir ve karakteristik uyku bölünmesinin sebebinin nokturnal sempatik hiperaktivite olabileceği düşünülmektedir. Sempatik sistem yanıtında bozulma strese ve yorgunluğa neden olabilmektedir. Anksiyete, sıkka semptomları, reynaud fenomeni ve irritabl barsak sendromunun nedeni adrenerjik aktivite artışı olabilir. FM'nin en sık semptomu olan kronik yaygın ağrının da sempatik disfonksiyonla açıklanabileceği bildirilmektedir[42].

İmmünolojik Mekanizmalar

FM, noninflamatuvar bir süreç olmakla birlikte, hastalıkta görülen hiperaljezi, allodini, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif disfonksiyon ve anksiyete gibi semptomlar araştırmacıları sitokinlerinin patofizyolojideki rolünü incelemeye yöneltmiştir[43, 44].

FM etiolojisinde öne sürülen diğer bir teori enfeksiyonlardır. Bazı çalışmalarda hastaların %50'si FM'ye ait semptomların grip benzeri bir hastalıktan sonra başladığı belirtilmiştir. Bunun yanı sıra EBV, Coxackie virüs, Parvovirüs, HIV, Hepatit- C sonrası FM vakaları görülmüştür[45].

Son yıllarda TNF alfa, IL-1 β , IL-6 ile IL-8 gibi sitokinlerin sempatik sinir sistemi ve hipotalamo-pitüiter-adrenal aks regülasyonunda etkili olabilecekleri görüşü yaygın olup yapılan çalışmalarda bu sitokinlerin direkt santral ve periferik nöropatik ağrının oluşumunda etkili oldukları gösterilmiştir[36, 43, 44].

2.2.KLİNİK BULGULAR

FM'de kas-iskelet sisteminde kronik yaygın ağrı, yorgunluk, sabah yorgun uyanma, tutukluk, yumuşak dokularda şişlik hissi, kronik baş ağrısı, temporamandibuler eklem ağrısı, dismenore, dizüri, irritabl barsak sendromu, kardiyak ve solunum sistemi semptomları,anksiyete, Raynaud fenomeni, ağız ve göz kuruluğu gibi birçok semptom görülebilmektedir.

FM sendromunun en belirgin özelliği 3 aydan uzun süren, vücudun hem üst hem de alt yarısında, vücudun hem sağ hem sol tarafında hissedilen yaygın kas iskelet sistemi ağrısıdır. Ağrı geniş bir alandadır ve ağrının hissedildiği bölgeler;boyun,bel,sırt,göğsün ön tarafı ve alt ekstremitelerdir ve hasta sınırlarını net olarak tarif edemez[46].

Yorgunluk; FM'li hastalarda ağrıdan sonra en sık rastlanan bazen ağrının da önüne geçecek kadar önemli bir semptom olabilir. Genellikle gün boyu devam eder ve ciddi boyutlardadır. Ayrıca yorgunluk, hastanın günlük yaşam aktivitelerini etkileyerek

fiziksel yetersizliğe neden olabilir. Bu nedenle FM'li hastalarda yorgunluk düzeyinin ve etkilerinin değerlendirilmesi çok önemlidir[47].

Uyku bozukluğu FM hastalarında yaygın olarak gözlenen bir diğer semptomdur. Uyku bozukluğu hastaların yaklaşık %75'inde görülmekte olup, hastalar geceleri çok sık uyandıklarını, sabah yorgun bir şekilde kalktıklarını ve tekrar uyumakta güçlük çektiklerini ifade etmektedirler[48, 49].

2.2.1.Sendroma Eşlik Eden Belirtiler

İrritabl Barsak Sendromu

FM hastalarında İrritabl barsak sendromu görülme oranı yaklaşık olarak %60 civarındadır İBS'de, Karın ağrısı, konstipasyon, diyare ve abdominal distansiyon bu rahatsızlığın başlıca belirtileri arasındadır[50].

Dismenore

FM'lerde dismenore ve premenstrüel sendrom sık görülen şikayetler arasındadır. Hastaların yaklaşık olarak %40-50'sinde dismenore görülmektedir[51].

Ağız ve Göz Kuruluğu

Herhangi bir ilaç kullanımına bağlı olmaksızın gelişen bir durumdur Sikka sendromuna benzer kuruluk bulguları görülebilir[52].

Psikiyatrik Bozukluklar

FM'lilerde depresyon öyküsü saptanmıştır. Ayrıca FM'de antidepresan tedavisinin etkili olması depresyon ile bağlantısını gösterebilir. Yunus ve arkadaşlarına göre ise FM psikolojik faktörlerden bağımsızdır, fakat psikolojik faktörler ağrı şiddetini artırabilir[53].

FM’de kronik yaygın ağrının öncesinde belirli psikiyatrik özelliklerin geliştiğini işaret eden çalışmada hastalar başlangıçta detaylı bir ağrı anketi doldurmuşlar; 1 yıllık takip sonrasında ağrı durumlarının tekrarladığı yönünde bildirimde bulunmuşlardır. Çalışmanın başlangıcında ağrısı olmayan ama psikososyal testlerde somatizasyon eğilimi sergileyenler, takip eden 1 yıl içinde anlamlı bir şekilde kronik yaygın ağrı gelişen bireyler olmuşlardır[54].

FM hastalarının yaklaşık olarak %30-40’ında psikolojik bulgular mevcuttur. Bulgular arasında en sık görülenler depresyon, anksiyete ve strestir. FM hastalarındaki psikolojik problemler diğer romatolojik hastalıklardaki psikolojik problemlerle insidans açısından benzerlik göstermektedir[55, 56].

Raynaud Fenomeni

FM hastaları genellikle ekstremitelerinin soğukta renk değiştirdiğinden ve soluklaştığından yakınırılar. FM hastaları üzerinde yapılan ACR çok merkezli çalışmasında ektremitede soluklaşmanın gözlenme sıklığını %9 olarak saptanmıştır[57].

Kadın Üretral Sendromu

FM hastalarında üriner sistem ile ilgili şikayetlerde görülmektedir. İdrara sık çıkma, dizüri ve suprapubik rahatsızlık hissi gibi semptomların birlikte görüldüğü rahatsızlık “kadın üretral sendromu” olarak adlandırılmaktadır. Hastalar özellikle geceleri idrara sık çıkarlar ve idrar kültürlerinde genellikle herhangi bir patoloji saptanmamaktadır[51, 58].

Baş ağrısı

FMS’li hastalarda migren ve migren dışı baş ağrıları %28–58 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir[59].

Huzursuz Bacak Sendromu (Restless leg sendromu)

Baldırda bazen kalça, uyluk ve ayakları da içerecek şekilde tüm alt ekstremitede ağrı ve halsizlik ile seyreden bir tablodur Semptomlar daha çok uyku öncesinde ortaya çıkar FM'lilerin %30'unda görülür[60].

FM ile Eşlik Eden hastalıklar

FM çeşitli konnektif doku hastalıkları; Raynaud sendromu, Sjögren sendromu, ankilozan spondilit, RA, SLE gibi hastalıklarla ile birlikte görülebilir. FM'lilerde temporomandibular eklem disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, hipotiroidi, mitral valv prolapsusu, tekrarlayan tendinit, plantar fasiit, kostokondrit, bursit gibi patolojilerde görülebilmektedir[61, 62].

FM'lerde hassas nokta muayenesinde veya deri katlama testi sırasında görülen reaktif hiperemi sağlıklı kontrollere göre FM'lilerde daha siktir. Deride orta ya da ciddi derecelerde retiküler renk değişikliği, %15-24 oranında bulunabilmektedir[62, 63].

Tablo 2.1. FM' de Görülen Semptomlar Ve Sıklıkları[64].

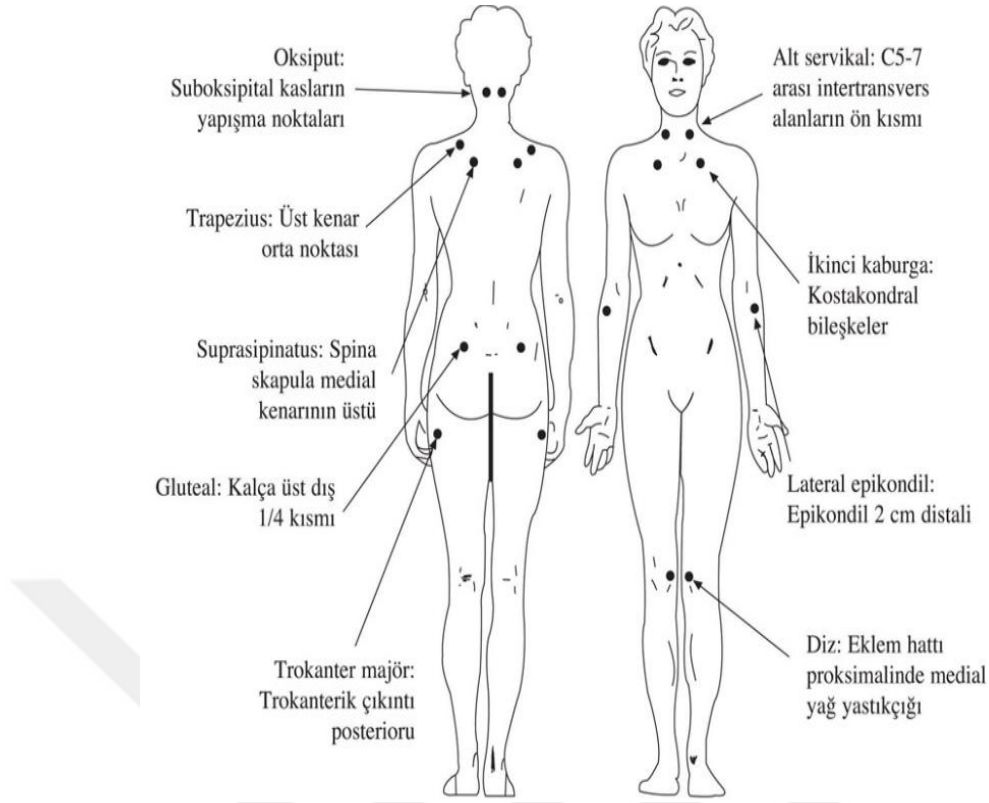
Spesifik olmayan Nörolojik	Nörolojik
<ul style="list-style-type: none"> • Aşırı yorgunluk: % 66- 82 • Uyku bozuklukları: %66- 75 • Kuru göz: %10 • Raynaud sendromu: %17 	<ul style="list-style-type: none"> • Başağrısı: %66- 82 • Pareteziler: %66- 75
Kas – iskelet	Genitoüriner
<ul style="list-style-type: none"> • Sabah sertliği: %76- 77 	<ul style="list-style-type: none"> • İdrar kaçırma: %26- 32 • Dismenore: %26
Gastrointestinal	Psikiyatrik
<ul style="list-style-type: none"> • İrritabl kolon sendromu: % 30- 48 	<ul style="list-style-type: none"> • Depresyon: %32- 48 • Anksiyete: %28- 48

2.2.3.Fizik Muayene ve Tanı

Fibromyaljide çok fazla fizik muayene bulgusu yoktur ve genellikle lokomotor sistem ve nörolojik muayene normaldir. En önemli fizik muayene bulgusu palpasyonda çoklu hassas noktaların (tender points) varlığı, cilt kıvrım hassasiyeti, kutanöz hiperemi ve deride retikuler pigmentasyon bulgularıdır. Hassas noktalar (Tender points), FMS’de görülen en önemli fizik muayene bulgusudur. Karakteristik bulgu anatomik bölgelerdeki yumuşak doku hassasiyeti olarak tanımlanabilir. Fibromyaljili hastalarda sağ ve sol vücut yarısında simetrik olarak yer alan 18 adet hassas nokta belirlenmiştir[65].

Hassas noktalarda sadece basınç uygulanan bölgede ağrı meydana gelmekte ve yansıyan ağrı gözlenmemektedir. Hassas noktalara uygulanan basınç; muayene eden kişinin tırnak yatağının beyaz olmasına sebep olacak kadar veya yaklaşık olarak başparmakla 4 kg civarında basınç uygulanır. Muayene esnasında dolorimetri olarak bilinen bir cihaz, tam 4 kg basınç uygulamak için kullanılabilir[66].

Bir kişiye FM tanısı koyulabilmesi için; en az üç aydır devam eden yaygın ağrı olması ve bu yaygın ağrının 18 hassas noktadan 11’inde palpasyonla hissedilmesi gerekmektedir. Hassas noktalar Şekil 1’de ve Tablo 2’de gösterilmiştir[57, 67, 68].



Şekil 1.1. ACR Kriterlerinde Kullanılan 18 Hassas Noktanın Lokalizasyonu[69].

Tablo 2.2. FM’de Hassas Noktaların Lokalize Oldukları Anatomik Bölgeler[57].

Hassas Noktalar (iki taraflı)	
Oksipital bölge	Suboksipital kas insersiyonları
Alt servikal	C5-C7 intertransvers bölgelerinin önünde
Trapezius	Üst sınırının orta noktasında.
Supraspinatus	Kasların yapışma yerlerinde, spina skapula üzerinde orta sınıra yakın.
İkinci Kosta	2. kostokondral birleşim yerinde, üst yüzeylerin hemen dışında
Lateral epikondil	Epikondillerin 2 cm. distalinde.

Gluteal	Kalça üst kadranda kasın ön kıvrımında.
Büyük trokanter	Trokanterik çıkıntının arkasında
Diz	Eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastıkçığında

FMS için 1990 yılında ACR tarafından tanımlanan kriterler günümüzde halen kullanılmaktadır

Amerikan Romatoloji Cemiyeti Fibromiyalji Tanı Kriterleri

Yaygın ağrı öyküsü: Ağrının yaygın kabul edilebilmesi için vücudun sağ ya da sol yarısında, belin alt veya üst yarısında ağrı olması gereklidir. Ayrıca aksiyel iskelet (servikal omurga, göğüs kafesi, torasik omurga veya bel) ağrısı olmalıdır.

Parmak ile palpasyonda 18 hassas noktanın en az 11'inde ağrı.

Oksiput: Suboksipital kas yapışma yerinde, iki taraflı

Alt servikal: C5-C7'de intertransvers aralığın ön yüzleri, iki taraflı

Trapezius: Üst kenarının orta noktası, iki taraflı

Supraspinatus: Skapula diken üstünde medial kenara yakın, iki taraflı

İkinci kot: 2. kostakondral bileşkede, iki taraflı

Lateral Epikondil: Epikondillerin 2 cm distalinde, iki taraflı

Gluteal: Kasın ön kıvrımında gluteusun üst dış kadranda, iki taraflı

Büyük trokanter: Trokanterik çıkıntı arkası, iki taraflı

Diz: Medial yağ yastığında, iki taraflı

Yaygın ağrı ve bu kriterleri en az 3 ay süredir taşıyan vakalar FM olarak kabul edilir [71].

Klinik değerlendirme sırasında hassas nokta sayımının her zaman tam olarak yapılamaması veya yanlış yapılması sonucu semptomlara bağlı tanı konulabilmesi

yoluna gidilmektedir. 1990 yılındaki ACR tanı kriterleri içerisinde yorgunluk ve bilişsel bozukluk gibi bulguların yer almaması ve semptom şiddeti azalan hastalarda hassas nokta sayısının azalmasına bağlı olarak tanı koymada klinisyenler zorluklar yaşamaktadır. Bu sebeplerden dolayı ACR tarafından 2010 yılında, 1990 ACR tanı kriterlerinin yerini almayan fakat birinci basamak sağlık hekimi ve hassas nokta muayenesini bilmeyen klinisyenlere alternatif metod olabilecek, hassas noktaların olmadığı ve semptom şiddet skalası içeren 2010 ACR yeni tanı kriterleri yayınlanmıştır. Tanı konulabilmesi için Tablo 3’de gösterilen bu kriterlerden en az 3 tanesinin mevcut olması gereklidir.

Tablo 2.3. 2010 ACR Tanı Kriterleri[72].

-
1. Yaygın ağrı indeksi ≥ 7 ve semptom şiddet skalası skoru ≥ 5 veya
Yaygın ağrı indeksi 3-6 arasında ve semptom şiddet skalası skoru ≥ 9 olması
 2. Semptomların aynı düzeyde en az 3 aydır olması
 3. Hastada ağrıyı açıklayacak başka bir bozukluğun olmaması
-

2.2.4. Ayırıcı Tanı:

Ayırıcı tanıda en sık karışıklığa sebep olan hastalıklar; miyofasiyal ağrı sendromu ve kronik yorgunluk sendromudur[33].

Miyofasiyal ağrı sendromu: Kas veya fasiyalarda tetik nokta ve gergin bantların varlığıyla karakterize bir yumuşak doku romatizmasıdır. Bu tetik noktaların uyarılmasıyla oluşan yansıyan ağrı, duyuşal değişiklikler ve lokal seğirme yanıtı miyofasiyal ağrı sendromu için tipik bir bulgudur.

Kronik yorgunluk sendromu: Açıklanamayan ve en az 6 ay süren yorgunlukla birlikte; uyku bozukluğu ve psikiyatrik bozuklukların eşlik ettiği kronik ve tedavisi zor bir kas-iskelet sistemi rahatsızlığıdır. Kronik yorgunluk sendromu daha çok kadınlarda ve 30-40 yaş arasında görülmektedir. Genellikle bir enfeksiyonu takiben ortaya çıkan; ağrılı lenfadenopatiler, boğaz ağrısı, kas güçsüzlüğü, miyalji, artralji, uyku bozukluğu, nöropsikolojik semptomlar, egzersiz sonrası 24 saatten daha uzun süren yorgunluk gibi semptomların görüldüğü bir durumdur[33, 73].

Bu rahatsızlıkların dışında ayırıcı tanıda bursit/tendinit, tuzak nöropatileri, osteoartrit gibi kas iskelet sistemi rahatsızlıkları ve romatoid artrit, ankilozan spondilit, polimiyalji romatika, sistemik lupus eritematosus gibi romatolojik hastalıklar da göz önünde bulundurulmalıdır[74].

2.2.5.Laboratuvar ve Görüntüleme

FM sendromunda laboratuvar ve radyolojik incelemeler tanı konulmasından ziyade ayırıcı tanı açısından önemlidir[75]. FM sendromunda rutin laboratuvar testleri, serolojik testler, röntgen, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, sintigrafik yöntemler ve EMG incelemeleri herhangi bir patoloji tespit edilememektedir. Ayırıcı tanı açısından tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, rutin kan biyokimyası ve tiroid hormonları incelenmesi önerilmektedir. Eşlik eden artrit, diskopati gibi bir durum yoksa veya başka bir hastalık yoksa, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans gibi radyografik incelemelere ve sintigrafik yöntemlere gerek yoktur. Lyme antikoru gibi serolojik testler sağlıklı kişilerde de pozitif olabileceğinden ve FM hastalarında rutin olarak kullanılmamaktadır[76]. Enflamatuvar veya metabolik miyopati düşündüren herhangi klinik bulgu yoksa biyopsi yapılmasına gerek duyulmamaktadır. Uykuda çekilen EEG'de görülen patolojik bulgu ve nöroendokrin testler şu anda tanısal test olarak kullanılmamaktadır[50].

2.2.6.Prognoz

Fibromyalji kronik olup, çoğu zaman alevlenme ve iyileşmelerle süren bir hastalıktır. FMS ayrıca ağrı ve yorgunluğa sebep olduğundan, bireylerin mesleki performansı büyük oranda düşürüp yaşam kalitesini de olumsuz etkiler[77] . Bu nedenle fonksiyon kaybından ayrıca %9 ile %44 arasında önemli iş gücü kaybına neden olduğu bildirilmiştir[78, 79].

2.2.7.Tedavi

Fibromiyaljideki tedavi yöntemlerinin gelişmesindeki en büyük engel hastalığın etyopatogenezinin yeterince aydınlatılmamış olmasıdır. FM’de son araştırmalar ile daha anlaşılır hale gelmesiyle tedavi seçenekleri artmıştır.

Araştırmacılar farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri üzerine yoğunlaşmışlardır. Klinik kanıtlar eğitim, belli ilaçlar, fizik tedavi yöntemlerini içine alan çok yönlü tedavi yöntemlerini savunmaktadırlar.

Geçmişte FM tedavisinde yaygın olarak kullanılan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, steroidler ,opioidler ve kas gevşeticilerin etkin olmadığı gösterilmiştir[80]. FM tedavisinde seçeneklerin etkinliği açısından farklı sonuçlar mevcuttur ve standardize edilmiş tedavi protokolleri yoktur. FM tedavisinde American Pain Society (APS), European League Against Rheumatism (EULAR), Level of Evidence Association of The Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) rehberleri mevcuttur. Bu rehberlere göre birinci düzey kanıtı bulunan tedavi yöntemleri tablo 4’te özetlenmiştir[81] .

Tablo 2.4. FM’de Birinci Düzey Kanıtı Dayalı Tedavi Yöntemleri[81] .

APS	EULAR	AWMF
Aerobik Egzersiz	Amitriptilin	Aerobik Egzersiz
Multidisipliner Tedavi	Tramadol	Multidisipliner Tedavi
Bilişsel Davranışsal Tedavi	Antikonvülzanlar	Bilişsel Davranışsal Tedavi
Amitriptilin		Amitriptilin
Sikobenzaprin	SSRI	
	SNRI	

Farmakolojik Tedavi

Trisiklik Antidepresanlar:

Trisiklik antidepresanlar, antidepresan etkilerinden bağımsız olarak analjezik etkileri de mevcuttur[82, 83]. Bu durum spinal dorsal boynuzda norepinefrin ve serotonin geri alımını inhibe etmesine bağlı olarak oluşur ve norepinefrin üzerine etkisi daha belirgindir[84]. Amitriptilin hastalarda uyku kalitesini arttırmakta ve sabah tutukluluğunu azaltmaktadır. Bununla birlikte hastaların %60-70'inde etki veya tolerans problemi yaşanmaktadır[85]. Gece 25-50 mg dozlarında alınan amitriptilinin ağrıyı azaltma, uyku kalitesini artırma ve genel iyilik halini düzeltme gibi yararlı etkileri mevcuttur. Amitriptilinin antikolinergik, antihistaminergik, antiadrenergik ve kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle uzun dönem kullanımı sorunlar yaratmaktadır[86].

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

Trisikliklerin yan etkileri nedeniyle randomize plasebo kontrollu yapılan çalışmalarda Selektif Serotonin Geri Alım inhibitörleri (SSRI) değerlendirilmeye başlanmıştır. Genel olarak FM’de SSRI’ların tedavi sonuçları diğer ağrılı durumlar ile benzerdir[87].Yüksek selektif SSRI’ların (sitalopram) daha da az etkili olduğu ve yüksek dozlarda bazı noradrenerjik aktivitelerin gözlemlendiği bildirilmiştir[88]. SSRI’ların Trisiklik antidepresanlara göre ağrı üzerine daha az etkin olduğunu bulmuşlardır. FM’de görülen duygu durum bozukluğu ve yorgunlukta olumlu etkileri mevcuttur[89].

Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri

FM tedavisinde, Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri etkili ve tolere edilebilir ilaçlardır[90].

Duloksetin ve milnacipran noradrenerjik anti-nosiseptif sistemi aktive ederek ağrıyı azaltmaktadır ve her iki ilacın da etkinliği randomize kontrollü çalışmalar ile kanıtlanmıştır[91].

Antikonvülzanlar

Pregabalin bir \square bir alfa 2 delta ($\alpha 2\delta$) kalsiyum kanal ligandıdır ve nöropatik ağrı tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan ve FDA tarafından onaylanmış bir ilaçtır. Randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmalarda pregabalinin FM’li hastalarda ağrıyı, uyku bozukluklarını ve yorgunluğu düzelttiği rapor edilmiştir. Gabapentin pregabaline benzer farmakolojik özellikte olup FM’de kullanımı önerilmektedir[92, 93].

Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri

Günümüzde FM tedavisi multidisipliner yaklaşımlar ile yapılmaktadır. FM tedavisinde farmakolojik tedavilere ek olarak bilişsel davranış tedavisi, hasta eğitimi, fizik tedavi ajanları ve egzersizin etkinlikleri gösterilmiş ve kullanıma girmiştir.

Bilişsel Davranış Tedavisi

Bilişsel davranış tedavisi gevşeme teknikleri, sağlıklı davranış örneklerinin güçlendirilmesi, ağrı yönetimi konusundaki inançların değiştirilmesi gibi yaklaşımları içerir. Tedavi, davranışsal tedavi ve kognitif tedavi olmak üzere iki bileşenden oluşur. Davranışsal tedavi hastalarda semptomların artmasına neden olan sakınma, ağrıyı azaltmak için hareketsiz kalma gibi olumsuz etkileyen çevresel faktörlerle ilgilenirken Kognitif tedavi ise ağrı duyumunu arttırarak insanı tüketen düşünceler, inanışlar ve beklentiler ile ilgilenir. Bilişsel davranış tedavisi eğitim veya relaksasyon programları gibi tek bir metotla yapılabileceği gibi bilişsel yeniden yapılandırma, ağrıyla başa çıkma yöntemleri, problem çözme yöntemleri, hedef belirleme teknikleri, aktivite düzeyini artırma, stres yönetimi, eğitim gibi bileşenleri içeren multimetot şeklinde de uygulanır[94]. BDT'nin FM'de özellikle fiziksel fonksiyonlar üzerine düzeltici etkileri olduğu bildirilmiştir[95].

Eğitim

FM'li hastaların tedavisinde eğitim diğer metodlar ile kombine edilerek uygulanabilen önemli bir tedavi yaklaşımıdır. Hastaya FM'nin yaşamı tehdit eden bir hastalık olmadığı, hastalığının gerçek olduğu ve ağrısının zaman zaman artabileceği anlatılmalıdır. Hastaya hastalığı kabul edilmeyen bir psikiyatrik hasta değil çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilen romatizmal bir hastalığı olduğu konusunda ikna edilmelidir. Benzer yakınmaları olan ve tedavi gören çok sayıda hasta grubunun bir üyesi olduğu anlatılmalıdır. FM'de eğitimin amacı, hastanın öz yönetim ve öz yeterlilik gelişimini sağlayarak semptom dalgalanmaları ile başa çıkabilecek hasta bilincini oluşturmaktır[96].

Egzersiz

FM'de tedavi amacı ile kullanılan egzersizler, fiziksel sakatlık oluşturan sorunların önlenmesi veya tedavi edilmesinde kendine ait protokolleri ile kişinin hareketliliğini arttırmaya yönelik olarak kişinin esnekliğini, kas kuvvetini, dayanıklılığını, koordinasyon ve becerilerini geliştirmeyi amaçlayan egzersizlerdir [97].Egzersizin FM tedavisindeki faydası konusunda tartışma yoktur. Fiziksel egzersiz değerlendirilirken; egzersizin türü, uygulama sıklığı, uygulama süresi, egzersizin şiddeti gibi parametreler dikkate alınmalıdır. Aerobik egzersiz, güçlendirme egzersizleri, esneklik ve denge egzersizlerinin kronik hastalık gelişme riskini azaltıcı yönünde etkisinin olduğu ispatlanmıştır[98].

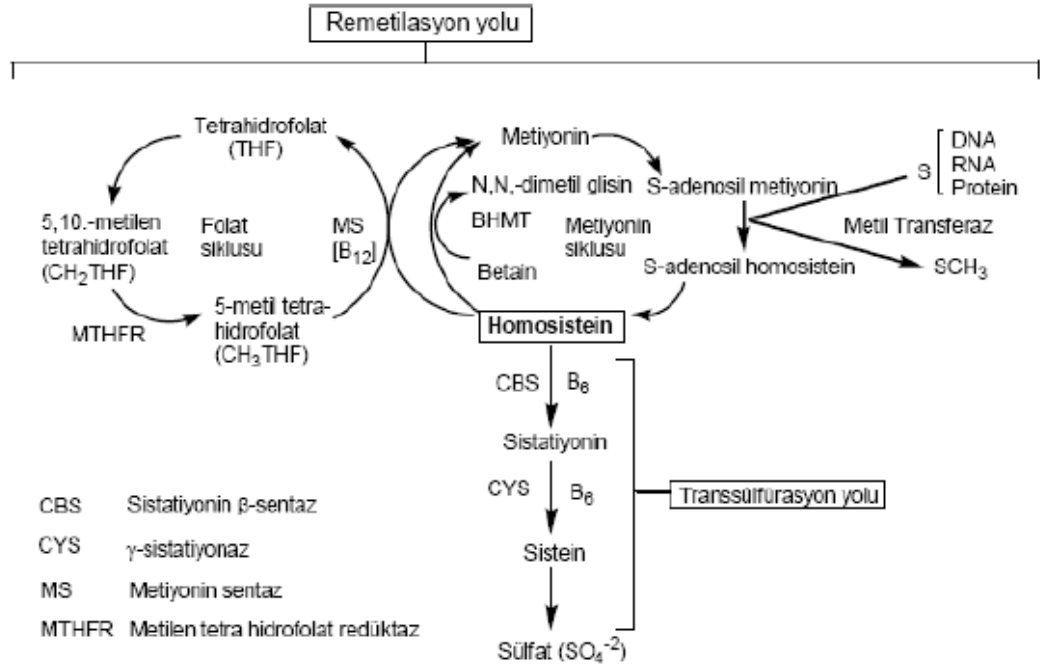
2.3.HOMOSİSTEİN

Homosistein metiyonin metabolizmasının bir ürünü olup sülfür içeren bir aminoasittir. Homosistein, diyetle alınan ve ya endojen proteinlerden sentezlenen esansiyel bir aminoasit olan metioninin metil grubu alınmış bir türevidir. Metiyoninden metabolize olan tiol grubu içeren esansiyel bir aminoasittir. Homosistein transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak iki şekilde metabolize olur[99].

Homosistein metabolizmasında transsülfürasyon yolunda B6 kofaktör olarak kullanan bir enzim olan sistationin beta sentaz (CBS) görev yapar. Homosistein CBS katalizörlüğünde sistationine, o da sisteine hidrolize olur. Sistein de sülfata hidrolize olarak idrarla atılır. Remetilasyon yolunda ise 5-10 metilentetrahidrofolat, MTHFR enzimi aracılığıyla 5-metiltetrahidrofolata dönüşür. 5- metiltetrahidrofolatın bir metil grubu, vitamin B12 bağımlı bir enzim olan metiyoninsentetaz (MS) aracılığı ile

homosisteine aktararak metiyonin oluşturulurken diğer taraftan da tetrahidrofolat meydana gelir. Bu tetrahidrofolat tekrar 5-10metilentetrahidrofolata dönüşür[99].

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enziminin kofaktörü Folik asit, Metiyonin sentaz (MS) enziminin kofaktörü B12 vitamini ve Sistatyonin beta sentaz (CBS) enziminin kofaktörü ise B6vitaminidir. Folik asit, vitamin B12 ve vitamin B6 eksiklikleri ve azalan enzim aktiviteleri homosistein yıkımını azaltarak hücre içinde homosistein konsantrasyonunun artmasına neden olmaktadır[100].



Şekil 2.2. Homosistein'in Transsülfürasyon ve Remetilasyon Metabolize Yolları

Homosistein insan plazmasında birkaç formda olup proteinlere disülfid bağları ile bağlıdır ve yaklaşık %70-80i temel olarak albümindir. Geri kalan homosistein oksitlenerek dimerler (homosistein) veya sisteinle birleşerek mikst disülfidleri oluşturur. Bağlı olmayan homosistein türleri ise vücutta başlıca homosistein-sistin ve homosistein-homosistein disülfidleri şeklinde bulunur[101].

Klinik Etkileri

Sağlıklı insanda homosistein kan değeri genellikle 5-15 $\mu\text{mol/L}$ düzeyindedir. Genetik ve edinsel birçok faktörden etkilenmektedir. Erkeklerde plazma tHcy daha yüksek olup, plazma tHcy düzeyi yaşla birlikte artmaktadır. Kadınlarda ise plazma tHcy seviyeleri postmenopozal dönemde artmaktadır. Bu durum kısmen vitamin düzeylerine bağlıdır ama cinsiyet hormonlarının etkisiyle de oluşabilmektedir[102].

Postmenopozal dönemde kadınlarda saptanan yüksek tHcy seviyeleri istenmeyen kardiyovasküler olayların sıklığındaki artışı açıklayabilir. Sağlıklı premenopozal ve postmenopozal kadınlarda tek başına progesteron ya da östrojen- progesteron kombine hormon replasman tedavisi, plazma tHcy seviyelerini düşürür. Bu da risklerin azalmasına yardımcı olabilir[103]. Yaşla birlikte artmış tHcy düzeyinin patogenezinde folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 düzeylerinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. İstenmeyen kardiyovasküler hastalıklar ve yüksek plazma tHcy seviyeleri arasındaki ilişki yaşlılarda önem kazanmaktadır.

65 yaş ve üzerindeki koroner arter hastalığı olan bireyler aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilere nazaran daha yüksek tHcy seviyesine sahiptir[104, 105]. THcy düzeylerindeki bu yükseklik renal fonksiyonun yaşla birlikte azalmasına bağlı olabileceği gibi homosistein metabolizmasında enzimlerin yaşla ilişkili azalmasından da kaynaklanabilir [106].

Aşırı sigara, alkol ve kafeinli içecek içen kişilerde tHcy seviyesi yükselir. Kronik alkoliklerde, etanolün vitamin durumunu etkilemesi sonucu tHcy seviyesi artarken orta derecede etanol tüketenlerde tHcy düzeyi düşmektedir. Yapılan bir diğer çalışmada sigara tüketiminin yükselmiş homosistein düzeyleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir[107].

Hiperhomosisteminin nedenleri; sistasyon beta sentaz eksikliği gibi transsülfürasyon bozuklukları, vitamin B12 transport bozukluğu, vitamin B12 koenzim sentez bozukluğu, 5 -10 MTHF eksikliği veya defekti gibi remetilasyon bozuklukları ve kalıtsal bozukluklardır[108].

Serum homosistein düzeyi; CBS, MS ve MTHFR enzim aktiviteleri ile ilişkisi ve bu enzimlerdeki genetik metabolik defektlerin hiperhomosisteinemiye neden olabileceği ileri sürülmektedir. Örneğin; MTHFR geninde meydana gelen mutasyon (en yaygın olanı C677T polimorfizmi) bu enzimin aktivitesini azaltmaktadır ve azalan MTHFR aktivitesi sonucunda, 5-metil THF düzeyi azalır, 5,10-metilen THF ve homosistein düzeyi artmaktadır[109]. CBS geninde de yaklaşık 33 farklı mutasyon tanımlanmış ve hiperhomosisteinemi ile ilişkili olduğu bulunmuştur[110].

2.4.METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ(MTHFR)

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi, folat metabolizmasında önemli bir enzimdir[111]. İnsan MTHFR geni, kromozom 1p36.3'de lokalize olmuştur ve 656 aminoasitten oluşan MTHFR enzimini kodlar. MTHFR, 5,10 metilentetrahidrofolatı (5,10-metilen THF) irreversible olarak 5-metil tetrahidrofolata (5-metilTHF) dönüştürür[112-114].5-metil THF; DNA metilasyonu ve metiyonin sentezi için metil grubu sağlar. 5,10- metilen THF ise deoksiüridilatın timidilata dönüşümünde kullanılırken bir taraftan da pürin sentezi için 10-formil THF'a okside olmaktadır[115, 116].

MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon (en yaygın olanı C677T polimorfizmi) enzim aktivitesinin azalmasına yol açmaktadır[117, 118].Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5-metil THF düzeyi azalmakta, 5,10- metilen THF miktarı ile

plazma homosistein düzeyini arttırmaktadır[111, 115, 119] . MTHFR geninde görülen bazı mutasyonlar, enzim inaktivasyonuna neden olarak, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemi ve homosisteinüri tablosunun oluşumuna neden olmaktadır[120, 121]. MTHFR enziminin eksikliğinde klinik semptomların geniş bir dağılım gösterdiği açıklanmıştır[122].

Hiperhomosisteinemi ve homosisteinürinin görüldüğü ciddi MTHFR eksikliğinde, gelişme geriliği, periferik nöropati, hipotonia, inme, tromboz gibi klinik bulgular görülür. MTHFR eksikliğinin hafif olduğu durumlara populasyon genelinde oldukça sık görülmekte olup, özellikle arterial hastalıkların oluşumunda bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir[123, 124].

Gen Mutasyonları

Folat kobalamin metabolizmasındaki en sık görülen doğuştan kalıtsal bir bozukluk olan MTHFR defektleridir. Bu enzimin aktivitesinin eksikliği “hiperhomosisteinemi” ve “homosistinüri” oluşumuna neden olmaktadır. Enzimi kodlayan genin 677 pozisyonunda yer alan tek nokta baz değişimi (C>T) ve 1298 pozisyonunda yer alan tek nokta baz değişimi (A>C) glutamat alanine dönüşümüne neden olarak MTHFR enzim aktivitesi azaltmaktadır[125-127].

C677T Mutasyonu

MTHFR C677T polimorfizminde, MTHFR enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan C (Sitozin)'in →T (Timin)'e değişimi sonucu ortaya çıkan bir nokta mutasyonu vardır ve bu mutasyon, genin ürünü olan proteinin 226. pozisyonunda Alanin'in yerine Valin'in geçmesine neden olur[128-130]. Bunun sonucunda MTHFR aktivitesi azalır[131-133]. Azalan MTHFR aktivitesi, 5-metil tetrahidrofolat seviyesinde azalmaya ve bunun sonucu olarak homosisteinin metiyonine dönüşmemesi nedeniyle plazma homosistein düzeylerinde artışa neden olur[134, 135].

C677T polimorfizmi, MTHFR proteinin N terminal katalitik bölgesini etkileyen 4. Ekzonda meydana gelir. Homosistein seviyesinin artışına yol açan MTHFR'nin termolabil formunun senteziyle sonuçlanan, enzimin katalitik bölgesinde alanin-valin değişiminden sorumlu, MTHFR genindeki 677. nükleotidde C-T polimorfizmini içeren MTHFR 677 C-T mutasyonu oldukça sık görülmektedir. Beyaz ırkın %60'ı MTHFR allelini taşır ve bunun %5-15'i homozigottur[136]. Metiltetrahidrofolat redüktaz geni 677 mutasyonunda, CC (Alanin/Alanin) homozigot normal, CT (Alanin/Valin) heterozigot ve TT (Valin/Valin) homozigot mutant genotipler görülmektedir[126, 127, 137].C677T mutasyonunda, MTHFR aktivitesi, homozigot mutant TT genotipinde, heterozigot CT ve homozigot normal CC genotiplerine göre azalırken, homosistein düzeyleri önemli oranda yükselir[138, 139].

MTHFR eksikliğinde, homosisteinden metiyonin oluşumundaki bir bozukluk, organizmayı hem metiyonin (ve S-adenozilmetiyonin) azalmasına hem de homosistein birikiminden dolayı oluşan toksik etkilere maruz bırakır[113, 140, 141].

A1298C Mutasyonu

MTHFR geninde belirlenen başka bir mutasyon da, enzimi kodlayan genin 7.ekzondaki 1298.nükleotid olan A(Adenin)'in, C (Sitozin)'e değişimi sonucu, MTHFR proteinindeki Glutamin'in, Alanin'e değişimine neden olan nokta mutasyonudur ve enzimin C terminal regülatör bölgesinde etkilidir[142-145]. Diğer mutasyon tipinde olduğu gibi MTHFR aktivitesi azalmaktadır. A1298C polimorfizminin, plazma homosistein konsantrasyonundaki artışı MTHFR C677T polimorfizmi kadar etkilemediği ileri sürülse de, bu polimorfizmin önemi henüz tam olarak açıklanamamıştır[146-149].

A1298C ve C677T Kombinasyonu

A1298C ve C677T mutasyonunun sıklığı popülasyonlara göre ve yaşla birlikte önemli farklılıklar göstermektedir. A1298C ve C677T mutasyonlarının birlikte heterozigot olduğu durumda, MTHFR enzim aktivitesi, her iki allelin normal homozigot

olduđu durumdaki enzim aktivitesinin %50-60'ı kadardır. Bu aktivite, C677T mutasyonunun heterozigot bireylerinin enzim aktivitesinden daha dūřuktur[150].

A1298C mutasyonu, MTHFR enziminin C terminal regūlatōr bōlgesinde meydana gelmesine karřılık, C677T mutasyonu genin N-uç katalitik bōlgesinde meydana gelmesi sebebiyle A1298C mutasyonlu bireylerde MTHFR enzim aktivitesindeki azalma C677T mutasyonlu bireylerin enzim aktivitesinden daha az olmaktadır[151, 152]. 677CC/1298CC genotipine sahip bireylerde 677CC/1298AA genotipli bireylere gōre plazma total homosisteininde azalma olduđu açıklanmıřtır. Tek bařına C677T homozigot mutasyonlu (TT) genotipine sahip bireylerde de plazma homosisteinin önemli dūzeyde artmaktadır[153, 154] .

2.5.VİTAMİN B12 (KOBALAMİN)

Kobalamin merkezde kobalt atomu ve ona bağlı nūkleotid yan zincirlerini çevreleyen tetrapirolen halkasından oluşur. Kobalta bağlı bulunan ligandın yapısına bağlı olarak metilkobalamin, hidroskobalamin, siyanokobalamin ve deoksikobalamin olarak adlandırılır. Serumda baskın form metilkobalamin iken sitozolde ise deoksikobalamindir. Diyetle alınan vitamin B12 midedeki parietal hūcrelerden salınan intrinsek faktōre bağlanarak distal ileumdan emilir ve plazmada bulunan transkobalamin II tarafından hūcre membranlarındaki reseptōrlere taşınır[155].

Vitamin B12 DNA sentezi, metiyonin sentezi, metil malonik asitten sūksinil ko-A dōnūřümü gibi bir çok biyokimyasal reaksiyonda rol oynar. Yetiřkinlerde gūnlük ihtiyaç 2.4 μg iken hamilelerde 2.6-2.8 μg'dır. Karaciđerde depolanması ve enterohepatik siklus nedeniyle eksikliđinde oluřabilecek klinik bulgular genellikle 5-10 yıllık bir sūre sonunda ortaya çıkmaktadır[156]. Malabsorbsiyon, katı vejeteryan diyet,

gastrektomi, ileum rezeksiyonu, pernisiyöz anemi ve konjenital enzim eksiklikleri vitamin B12 eksikliğine neden olur. Epidemiyolojik çalışmalar endüstriyel ülkelerdeki genel popülasyondaki vitamin B12 eksikliği prevalansının % 20 civarında olduğunu göstermektedir. Yaşlılar üzerinde yapılan çalışmalarda prevalansın % 30-40 oranında olduğu bildirilmiştir.

Eksikliğinde homosistein ve metilmalonil ko-A düzeyleri artarken, MTHFR enzim aktivitesini azaltmaktadır. Sonuç olarak folik asit eksikliği gelişmekte, pürin ve pirimidin sentezi inhibe olurken Klinik olarak yorgunluk, sensoriyal nöropati, atrofik glossit, makrositer anemi, hemolitik anemi, spinal kord sklerozu gibi bulgular ortaya çıkmaktadır[156]. Ayrıca B12 eksikliğinde sinir sistemi de etkilenecek parestezi, ataksi, pozisyon hissinin kaybı, kas güçsüzlüğü, konsantrasyon güçlüğü, yorgunluk gibi nörolojik ve psikiyatrik bulgular da gözükmemektedir[157].

2.6.FOLİK ASİT

Folat, pteridin halkası ile birleşen p-aminobenzoik asit ve glutamik asitten oluşuyunun genel adıdır. Bu molekülün indirgenmiş formları dihidrofolat ve tetrahidrofolat olarak adlandırılır. P-aminobenzoik asitin amino grubuna 5. ve 10. pozisyonlardabağlanan tek karbon atomlarına göre metil (-CH₃), metilen (-CH₂-), formil (CHO), forminino (-CHNH) ve metinil (-CH-) olarak çeşitli anahtar metabolik fonksiyonlarda rol alır. Bu formlar arasında oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları ile birbirlerine dönüşüm olabilmektedir. Folat insan serumunda birçok formda bulunabilmesine rağmen esas form metiltetrahidrofolattır [155].

Folat özellikle iki önemli metabolik sıklusta görev almaktadır. İlki DNA sentezi için gerekli olan pürin ve timidin üretimi, diğeri ise SAM sentezinde metil grubu

vericisi olmasıdır. Folat eksikliğinde DNA sentez bozukluğuna bağlı olarak kan ve gastrointestinal sistem gibi hızlı proliferasyon gösteren dokularda klinik belirtiler oluşabilmektedir. Ayrıca intraselüler folat seviyelerinin düşmesi genomik instabiliteye ve hatalı kodlanmaya sebep olmakta ve sonuçta kanser gelişimine katkıda bulunmaktadır. Metilasyon siklusundaki bozulmanın etkisi daha az belirgin olsa da metilasyon reaksiyonlarının gen ekspresyonu regülasyonunda, hücre sinyal mekanizması ve normal nörolojik fonksiyonlarda önemli rol oynar[158].

Folat ve total homosistein düzeyi başta MTHFR enzimindeki C677T polimorfizmi olmak üzere genetik faktörlerden etkilenmektedir. MTHFR aktivitesi homosistein remetilasyonu ve DNA/RNA sentezinde kullanılan folat düzeylerinin dağılımını belirlemede önemli role sahiptir. MTHFR aktivitesi azalmış olanlarda folat alımının yetersiz olması durumunda total homosistein düzeylerinin anlamlı olarak arttığı belirtilmiştir[159].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ÇALIŞMA GRUPLARI

Çalışma kapsamına Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine müracaat eden hastalardan klinik olarak FM tanısı konan 50 hasta ve 35 sağlıklı kontrol olmak üzere toplamda 85 kişi katılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun tümü kadın bireylerden oluşmaktadır. Kontrol grubu olarak ise FM hastalığı olmayan ayrıca sistemik herhangi bir hastalığı olmayan bireylerin örnekleri kullanılmıştır.

3.2.ÖN İŞLEMLER

Proje hazırlandı. Etik kurul onayı alındı. Çalışma kapsamına alınan her hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylere “Gönüllüler İçin Bilgilendirilmiş Onam Formu” okunarak bilgilendirildi ve bireylerin Bilgilendirilmiş Onam Formunu imzalaması sağlandı. Bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan ve böylece araştırma kapsamına alınmayı kabul eden bireyin demografik bilgileri “Veri Kayıt Formu”na işlenip vücut ağırlığı ile boyu ölçüldü ve ölçümler “Veri Kayıt Formu”na kaydedildi. Hastaların ayrıntılı öyküleri alınarak, yaş, cinsiyet, hastalığın süresi, kullandıkları ilaçlar ve ek hastalıkları kaydedildi. Hasta grubunda Beck Depresyon Ölçeği(BDÖ), Fibromiyalji Etki Anketi(FIQ), Yaşam Kalitesi (SF-36) ölçekleri Sağlıklı kontrol grubundaki bireylere Beck Depresyon Ölçeği(BDÖ),Yaşam Kalitesi (SF-36) ölçekleri uygulandı. Ölçeklerden çıkan sonuçlar kaydedildi.

3.3.KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI, İŞLENMESİ VE SAKLANMASI

Seçilen hastaların aynı gün istenen tetkiklerinden, hemogram, TSH, T4, B12, Folat, CRP düzeyleri hastane otomasyon sistemi üzerinden kaydedildi.

Çalışma kapsamına alınan her bireyden rutin hemogram ve biyokimya analizleri için alınan venöz kanla birlikte MTHFR gen polimorfizmi ve homosistein düzeyleri için de venöz kan alındı.

Örnekler alındıktan 30 dakika sonra 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Serum hemen ayrıldı ve küçük hacimli tüplere konularak çalışma gününe kadar Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda -80°C'de saklandı. Tam kan örnekleri DNA izolasyonu yapılmak üzere gerekli örnek sayısı tamamlanıncaya kadar

-80°C'de dondurucuda muhafaza edildi.

3.4.BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Hastalardan biyokimya tetkikleri için alınan numunelerden Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda Roche/Hitachi Cobas 6000 otoanalizör cihazında hazır ticari kitler kullanılarak serum Free-T4, TSH, Testesteron, Kortizol, Homosistein, B12 ve Folat ölçümleri yapıldı. Sysmex XN-1000i cihazında tam kan sayımı yapıldı

3.5. ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

3.5.1 Serum FT4 Düzeylerinin Ölçümü

Yarışma prensibi yöntemine göre Roche/Hitachi Cobas 6000 otoanalizöründe, Roche Diagnosticcs GmbH marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir.

Ölçüm aralığı	: 0.300-100 pmol/mL veya 0.023-7.77 ng/dL
Tekrarlanabilirlik	: Deney içi tekrarlanabilirlik; CV % 1.4-2
Deneyler arası tekrarlanabilirlik	: CV % 2.6-4.8

3.5. 2. Serum TSH Düzeylerinin Ölçümü

Sandviç prensibi yöntemine göre Roche/Hitachi Cobas 6000 otoanalizöründe, Roche Diagnosticcs GmbH marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir.

Ölçüm aralığı 0.005-100 μ IU/ml

Tekrarlanabilirlik: Deney içi tekrarlanabilirlik; CV % 1.1-3

Deneyler arası tekrarlanabilirlik; CV % 3.2-7.2

3.5. 3. Serum Testesteron Düzeylerinin Ölçümü

Yarışma prensibi yöntemine göre Roche/Hitachi Cobas 6000 otoanalizöründe, Roche Diagnosticcs GmbH marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Sonuçlar, 2-noktalı

kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir.

Ölçüm aralığı 0.025-15.0 ng/mL

Tekrarlanabilirlik: Deney içi tekrarlanabilirlik; CV % 2.1-14.8

Deneyler arası tekrarlanabilirlik; CV % 2.5-18.1

3.5. 4. Serum Kortizol Düzeylerinin Ölçümü

Yarışma prensibi yöntemine göre Roche/Hitachi Cobas 6000 otoanalizöründe, Roche Diagnosticcs GmbH marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Sonuçlar, 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir.

Ölçüm aralığı: 0.5-1750 nmol/L veya 0.018-63.4 µg/dL

Tekrarlanabilirlik: Deney içi tekrarlanabilirlik; CV % 1.1-7

Deneyler arası tekrarlanabilirlik; CV % 1.4-2.8

3.5.5. Serum Folat Düzeylerinin Ölçümü

Yarışma prensibi yöntemine göre Roche/Hitachi Cobas 6000 otoanalizöründe, Roche Diagnosticcs GmbH marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Sonuçlar, 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir.

Ölçüm aralığı: 0.640-20.0 ng/mL veya 1.45-45.4 nmol/L

Tekrarlanabilirlik: Deney içi tekrarlanabilirlik; CV % 2.4-5.1

Deneyler arası tekrarlanabilirlik; CV % 3.4-7

3.5.6. Serum Vitamin B12 Düzeylerinin Ölçümü

Yarışma prensibi yöntemine göre Roche/Hitachi Cobas 6000 otoanalizöründe, Roche Diagnosticcs GmbH marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Sonuçlar, 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir.

Ölçüm aralığı: 22.0-1476 pmol/L veya 30.0-2000 pg/mL

Tekrarlanabilirlik: Deney içi tekrarlanabilirlik; CV % 1.7-4

Deneyler arası tekrarlanabilirlik; CV % 2.3-5.1

3.5.7. Serum CRP Düzeylerinin Ölçümü

Cobas 501/502 otoanalizöründe, Roche Diagnosticcs GmbH marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Agregatlar türbidimetrik olarak tayin edildi.

Ölçüm aralığı 0.3-350 mg/L

Tekrarlanabilirlik: Deney içi tekrarlanabilirlik; CV % 1.2-3.6

Deneyler arası tekrarlanabilirlik; CV % 1.7-11.1

3.5.8. Tam Kan Sayımı

Sysmex XN-1000İ marka otomatik hematoloji otoanalizöründe tam kan sayımı yapıldı. Hidrodinamik odaklama-impedans yöntemiyle çalışıldı.

3.5.9.Serum Homosistein Düzeylerinin Ölçümü

Test prensibi

Cobas501/502 otoanalizöründe, Roche Diagnosticcs GmbH marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Homocysteine Enzymatic Assay, Hcy'nin Hcy dönüşüm ürünlerinin veya ko-substratın değerlendirilmesi yerine ko-substrat dönüşüm ürününün değerlendirildiği yeni bir enzim döngüsü test prensibine dayanmaktadır. Bu testte, yükseltgenmiş Hcy ilk önce serbest Hcy'ye indirgenir, ardından Hcy S-metiltransferazın katalize ettiği, serbest Hcy'nin bir ko-substrat S-adenozilmetionin (SAM) ile reaksiyonu sonucu metionin (Met) ve S-adenozilhomosistein (SAH) oluşur. SAH birbirine bağlı enzim reaksiyonları ile değerlendirilir ve bu reaksiyonlarda SAH, SAH hidrolaz ile adenezine (Ado) ve Hcy'ye hidrolize olur; Hcy, Hcy dönüşüm reaksiyonuna dönüşüp ölçüm sinyalinin amplifiye edildiği bir reaksiyon döngüsü oluşturulur. Oluşan Ado hemen inozin ve amonyağa hidrolize olur, amonyağın glutamat dehidrojenaz ile reaksiyonuna NADH'nin NAD⁺'ya dönüşümü eşlik eder. Numune içindeki Hcy konsantrasyonu NAD⁺'a dönüştürülen NADH miktarı ile ters orantılıdır (ΔA_{340nm}).

Ölçüm aralığı: 3-50 $\mu\text{mol/L}$

Tekrarlanabilirlik: Deney içi tekrarlanabilirlik; CV % 1.4-2

Deneyler arası tekrarlanabilirlik; CV % 1.8-2.3

3.5.10.MTHFR Gen Polimorfizmi

İontek - Fluorion detection system, MTHFR (C677T) QLP 1.1 Real-Time PCR ticari kiti kullanıldı.

Kit Bileşenlerinin Özellikleri

Probe PCR Mix

HotStarTaq DNA Polimerazı: HotStarTaq DNA Polimerazı Thermus aquaticus'tan izole edilmiş, E. Coli'ye klonlanmış 94 kDa'luk rekombinant DNA polimerazın modifiye edilmiş formudur. Enzim inaktif bir formda verilir ve 95 C'de 15 dakikalık bir inkübasyon sonrası aktif hale gelir. Bu özelliği sayesinde hatalı bağlanan primerlerin ya da primer dimerlerin önüne geçilir ve daha yüksek PCR spesifitesi ve kantitasyon hassasiyeti sağlanır.

QuantiTect Probe PCR Tamponu: Tris-Cl, KCL, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 8 mM MgCl_2 içerir, 20 C'de pH 8.7' dir.

dNTP Karışımı: Ultrasaf dATP, dGTP, dCTP ve dTTP/dUTP içerir.

Primer Mix

Primer Mix, insan genomundaki MTHFR genine özgü forward ve reverse primerler (0.6uM) içerir.

Probe Mix

Probe Mix, normal mutant diziyeye özgü iki ucu işaretli problemler (0,12 uM) içerir.

Pozitif Kontrol

Pozitif Kontrol MTHFR C677T mutasyonu için heterozigot olan insan DNA'sı içerir. Testi kontrol etmek amacıyla her çalışmaya dahil edilmelidir.

Yöntemin Esasları

Fluorion MTHFR (C677T) QLP 1.1 Real-Time PCR kiti Real-Time PCR esasına dayanır. Mutasyon, farklı floresan boyalar ile işaretlenmiş biri normal, diğeri mutant diziyeye özgü bir çift oligonükleotit prob aracılığıyla saptanır. Test, PCR'ın primer uzatma(extension) aşaması sırasında, çifte işaretli bir floresan probu parçalamak için

Taq Polimeraz'ın 5' ekzonükleaz aktivitesinden yararlanır. Problar, 5' ucundan floresan bir röportör molekül ile, 3' ucundan ise röportörü baskılayan ve "quencher" olarak adlandırılan başka bir floresan molekül ile işaretlenmiştir. Röportör, iki florofor birbirlerine yakınlarken ışıkla uyarıldığında, floresan sinyal yayamaz. PCR'in primer uzatma(extension) aşaması sırasında, Taq Polimeraz DNA kalıbına bağlı bulunan probla karşılaşarak onu parçalar. Röportör, quencher'ın baskılayıcı etkisinden kurtulur ve floresan sinyal oluşturur. Reaksiyonun her döngüsünde, oluşan PCR ürünü floresans düzeyinin artışı aracılığıyla, hassas bir biçimde saptanır.

DNA İzolasyonu:

Tam kandan DNA izolasyonu; Vivantis firmasının kiti (GF-1 Blood DNA Extraction Kit) kullanılarak yapılmıştır. Aşağıdaki deney protokolü uygulanmıştır.

- EDTA'lı tüpte bulunan kan oda sıcaklığına getirildikten sonra alt-üst edilerek homojenize edilmiştir.

- EDTA'lı tüpte bulunan tam kandan 200 µL propilen tüpe alınmıştır.

- Propilen tüpe alınan tam kanın üzerine 200 µL bağlayıcı solüsyon (Binding Buffer) ve 20 µL Proteinaz K konduktan sonra karıştırılmıştır.

- Isı bloğunda 10 dakika boyunca 65°C sıcaklığında inkübe edilmiştir.

- 200 µL etanol üzerine eklendikten sonra karıştırılmıştır.

- Filtreli tüpe konulan karışım 1 dk 5,000 x g'de santrifüj edilmiştir.

- Dipte kalan sıvı uzaklaştırılmıştır.

- Filtreli tüpe 500 µL birinci yıkama solüsyonu (wash buffer 1) eklenmiştir.

- 1 dk 5,000 x g'de santrifüj edilmiştir.

- Dipte kalan fazla sıvı uzaklaştırılmıştır.

- 500 µL ikinci yıkama solüsyonu (Wash Buffer 2) filtreli tüpe eklenmiştir.

- 5,000 x g'de 1 dk santrifüj edilmiştir.
- Dipte kalan fazla sıvı uzaklaştırılmıştır.
- 500 µL ikinci yıkama solüsyonu (Wash Buffer 2) tekrar filtreli tüpe eklenmiştir.

- 5,000 x g' de 3 dk santrifüj edilmiştir.
- Daha sonra filtreli tüp yeni bir propilen tüpe alınmıştır.
- 3 dakika 14,000 x g'de santrifüj edilmiştir.
- Daha sonra filtreli tüp tekrar yeni bir propilen tüpe alınmıştır.
- 100 µL elüsyon solüsyonu (Elution Buffer) filtreli tüpe konulmuştur.
- 5,000 x g'de 1 dk santrifüj edilir ve filtre uzaklaştırılmıştır.
- Kalıp DNA propilen tüpte bulunmaktadır.

Çalışmalarda elde edilen bu materyal DNA olarak kullanılmıştır.

3.5.11.PCR'in Hazırlanması

Tüm kit bileşenleri kullanılmadan önce çözüldü ve PCR hazırlamak için aşağıdaki tablodan yararlanıldı

Tablo 3.1. PCR'in Hazırlanması

Probe PCR Mix	12,5 µl
Primer Mix	6 µl
Probe Mix	0,6 µl
dH2O	2,9 µl
Örnek DNA	3 µl
Negatif/Pozitif Kontrol	

Toplam Hacim	25 µl
--------------	-------

Tüm kit bileşenleri kullanmadan önce çözündürüldü. Tablo 4 teki değerler yalnızca bir reaksiyon için verilmiştir. Master mix için gereken miktarları bulmak için bu değerler örnek sayısı ile çarpıldı. 96 kuyucuklu plate'in kuyucuklarına ya da 0,2 ml'lik PCR tüplerine 22 µL master mix pipetlendi ve 3 µL DNA(örnek/pozitif/negatif kontrol) eklendi. Buharlaşmayı önlemek için plate'in kapağı sıkıca kapatıldı.

Flurion Deteksiyon Sistemi'nin Programlanması

Fluorion MTHFR (C677T) QLP 1.1 Real-Time PCR kiti termal protokolü, HotStarTaq DNA Polimerazın aktivasyonu için bir ilk denatürasyon ve iki aşamalı amplifikasyon döngülerinden oluşur.

Tablo3.2. PCR Programı

PCR PROGRAMI			
İlk denatürasyon	95°C	15:00 min	
Denatürasyon	94°C	00:30 min	} 40 döngü
Primer bağ. ve sentez	65°C	00:30 min	
Sonsuz inkübasyon	22°C	∞	

3.6.KULLANILAN ÖLÇEKLER

Hasta grubuna FTR polikliniğinde Hassas Nokta Sayısı, FM Etki Sorgulaması (FES), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), SF-36,Vizüel Analog ağrı Skalası (VAS) gibi klinik değerlendirme için yardımcı ölçekler uygulanmıştır.

3.6.1.Hassas Nokta Sayısı

Yapılan çalışmada fizik muayene sırasında toplam 18 noktadan bakılan hassas nokta sayısı kaydedilmiştir.

3.6.2.FM Etki Sorgulaması (FES)

FM tanılı hastaların durumlarını ve sonuçlarını takip eden on maddeden oluşan ölçektir. İlk madde her biri 0–3 arasında puanlanan Likert tipi 10 soru içerir. İkinci ve üçüncü maddelerde ise FM tanısı kişilerin hastalıktan etkilenme ve işe gidememe tespiti için gün işaretlemesi istenir ve elde edilen puan 10'a uyarlanır. Kalan yedi soru ise Görsel Eşdeğer Ölçeği'nde uygun yerin işaretlenmesi esasına dayanır. Puan aralığı 0–100'dür

3.6.3.Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

BDÖ, depresyonda gözlenen bedensel, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri ölçmektedir. Her biri 0-3 puan arasında değerlendirilen 21 sorudan oluşan değerlendirme ölçeğidir. Olgular, son bir hafta içerisinde kendilerini nasıl hissettiklerini anlatan ifadeyi seçerler. Test sonuçları 0-63 arasındadır. 0-13 puan arası depresyon yok olarak değerlendirilirken, 14-24 puan arası orta derecede depresif yakınmalar ve 25 puanın üzeri ise yoğun depresif yakınmalar olarak değerlendirilir.

3.6.4 Vizüel Analog Ağrı Skalası (VAS)

10 cm.lik bir hat üzerinde 0'dan 10'a kadar yerleştirilen sayıların ne anlama geldiği hastalara açıklandı.(Şekil 3) Hiç ağrı olmaması 0, hissedilen en şiddetli ağrı 10, orta derecede ağrının 5 puan olduğu ifade edildi. Bu açıklamalara göre hastalardan ağrılarını 10 cm'lik çizgi üzerinde işaretlemeleri istendi.

0___1___2___3___4___5___6___7___8___9___10

Hiç yok

Çok Şiddetli

Şekil3.1.VAS Ağrı Skoru

3.6.5.SF-36

SF-36 sekiz alt başlıkta toplanmış bir skala olarak değerlendirilse de aslında kendi aralarında fiziksel sağlık ve mental sağlık skorlarının birleşiminden oluşur. Bu sınıflamaya uygun olarak Fiziksel Sağlık Skorları (FSS); fiziksel fonksiyon, fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, ağrı ve genel sağlık skorlarının toplamından belirlenebilmektedir. Ayrıca Mental Sağlık Skorları(MSS); sosyal fonksiyon, duygusal sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, mental sağlık ve zindelik skorlarının bütünleşmesinden oluşur

Genel yaşam kalitesi SF-36 (the MOS 36-item short-form health survey) formu kullanıldı. SF-36 formu hasta tarafından da doldurulabilen toplam 36 maddeden oluşan kas iskelet sistemi rahatsızlığı olan hastalarda geçerliliği ve güvenilirliği çalışmalarla gösterilmiş bir ölçüttür. Bu maddeler sağlıkla ilgi 8 ayrı boyutu kapsamaktadır.

Fiziksel Fonksiyon (10 Madde),

- Sosyal Fonksiyon (2 Madde),
- Fiziksel Sorunlara Bağlı Rol Kısıtlılıkları (4 Madde),
- Emosyonel Sorunlara Bağlı Rol Kısıtlılıkları (3 Madde) ,
- Mental Sağlık (5 Madde),
- Zindelik (4 Madde),
- Ağrı 2 (Madde),
- Genel sağlık [(genel bakış açısı (5 madde)+ sağlıkta değişiklik (1 madde)].

SF-36 ölçeği 8 alt başlıkta toplanan ve kendi aralarında fiziksel sağlık ve mental sağlık skorlarının birleşiminden oluşan sonuçları ile de değerlendirilebilmektedir. Bu sınıflamaya uygun olarak Fiziksel Sağlık Skorları (FSS); fiziksel fonksiyon, fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, ağrı ve genel sağlık skorlarının toplamından oluşmaktadır. Ayrıca Mental Sağlık

Skorları(MSS); sosyal fonksiyon, duygusal sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, mental sağlık ve zindelik skorlarının bütünleşmesinden oluşur. SF-36’da tüm maddeler olumlu ve olumsuz sağlık durumlarını sorgular. Her boyut için maddelerin skorları kodlanmakta ve 0’dan (en kötü sağlık durumu) 100’e (en iyi sağlık durumu) kadar puanlı bir skala haline dönüştürülmektedir.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma şeklinde; kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verilmektedir. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi ve Tek Yönlü Varyans Analizinden

yararlanılmaktadır. Nicel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çapraz tablolardan ve ki-kare testlerinden yararlanılmaktadır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki ise Pearson Korelasyon Analizi ile incelenmiştir. p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanılmıştır (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).



4.BULGULAR

Çalışmaya kontrol ve hasta olmak üzere toplam 85 birey katıldı. Sağlıklı kontrol grubu 35 kadın ve hasta grubu 50 kadın bireyden oluşmaktaydı. Bu hastaların ortalama yaş, vücut ağırlığı, boy, BMI ait özellikler Tablo 5’de görüldüğü gibiydi.

Tablo 4.1.Kontrol ve FM Hastalarının Demografik Özellikleri

Değişken	Hasta (n = 50)	Kontrol (n = 35)	P
Yaş (yıl)	36,34±5,5	35,09±5,19	>0.05
Boy	158,46±5,28	162,03±6,33	0,006
Kilo	73,52±11,93	65,23±11,96	0,002
BMI	29,35±5,01	24,82±4,33	<0,001

Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.(p<0,05 anlamlı)

BMI ortalamaları, kontrol grubunda 25,82±4,33 kg/m², hasta grubunda ise 29,35±5,01 kg/m² tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark (p<0,05) vardı (Tablo 5).

Yaş ortalamaları kontrol grubunda 35,09±5,19, hasta grubunda ise 36,34±5,5 olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark (p>0,05) yoktu.

Kilo ortalamaları, kontrol grubunda 65,23±11,96 hasta grubunda ise 73,52±11,93 olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark (p<0,05) vardı (Tablo 6).

Tablo 4.2.Demografik Nitel Değişkenlerin Gruplara Göre Dağılımı

Değişkenler		Gruplar		χ^2	p
		Hasta (n=50)	Kontrol (n=35)		
Medeni Durum	Bekâr	6(35,3)	11(64,7)	3,719	0,054
	Evli	44(64,7)	24(35,3)		
Meslek	Ev Hanımı	42(100)	-	54,804	<0,001
	Çalışan	8(18,6)	35(81,4)		
Çocuk Sayısı	1-3	37(64,9)	20(35,1)	-	0,051*
	4+	8(100)	-		
Sigara	Kullanmıyor	43(62,3)	26(37,7)	1,162	0,281
	Kullanıyor	7(43,8)	9(56,3)		
Eğitim	Eğitim Almamış	3(75)	1(25)	35,701	<0,001
	İlk-Orta Öğretim	42(84)	8(16)		
	Yüksek Öğretim	5(16,7)	25(83,3)		
Egzersiz	Yok	46(68,7)	21(31,3)	8,536	0,003
	Var	4(25)	12(75)		
Başka Hastalık	Yok	23(41,8)	32(58,2)	18,655	<0,001
	Var	27(93,1)	2(6,9)		
İlaç	Yok	22(40)	33(60)	22,912	<0,001
	Var	28(96,6)	1(3,4)		
Aile Öyküsü	Yok	34(51,5)	32(48,5)	6,721	0,010
	Var	16(88,9)	2(11,1)		
Ailede Başka Hastalık	Yok	12(40)	18(60)	6,176	0,007
	Var	38(70,4)	16(29,6)		
	Var	1(100)	-		
	Var	11(100)	-		

Veriler n(%) şeklinde verilmiştir.

Ki-Kare Testi

*Fisher Kesin Ki-Kare Testi

Demografik nitel değişkenlerin gruplara göre dağılımını incelendiğinde; meslek, çocuk sayısı, eğitim, egzersiz, başka hastalık, ilaç, aile öyküsü, ailede başka hastalık öyküsü yönünden gruplar arası farklılık anlamlı bulundu($p<0,05$).

Tablo 4.3. Fibromyalji Hasta Ve Kontrol Gruplarının SF-36 Ölçeğindeki Alt Parametrelerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar		t	p
	Hasta (n=50)	Kontrol (n=35)		
Yaş	38,34±5,	35,09±5,	2	0,0
Boy	158,46±	162,03±	2	0,0
Kilo	73,52±1	65,23±1	3	0,0
BMI	29,35±5,	24,82±4,	4	<0,
Ağrı Süresi	5,46±4,7	-	-	-
VAS	7,88±1,8	-	-	-
Hassas Nokta	13,46±2,	-	-	-
BDÖ	22,87±1	6,12±5,1	8	<0,
FIQ	63,02±1	-	-	-
Fiziksel Fonksiyon	51,9±16,	86,14±1	9	<0,
Fiziksel Rol Güçlüğü	15±26,2	82,86±3	1	<0,
Ağrı	27,54±1	77,66±2	1	<0,
Genel Sağlık	27,18±1	70,91±1	1	<0,
Vitality	24,5±18,	62,43±1	9	<0,
Sosyal İşlevsellik	53,25±2	75,71±2	4	<0,
Emosyonel Rol Güçlüğü	34,67±2	61,91±3	4	<0,
Ruhsal Sağlık	46,58±1	70,29±1	6	<0,

Veriler Ort±SS şeklinde verilmiştir.

İki Ortalama Arasındaki Farkın Anlamlılık Testi

**p<0,05*

Hasta ve kontrol grubundaki bireylere uygulanan SF-36 ölçeğindeki alt parametreler olan fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık, vitality, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, ruhsal sağlık testleri ve BDÖ (Beck depresyon ölçeği) ölçeği yönünden gruplar arası farklılık anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4.4. Klinik Nitel Değişkenlerin Gruplara Göre Dağılımı

Değişkenler	Gruplar		χ^2	p
	<i>Hasta</i> (n=50)	<i>Kontrol</i> (n=35)		
Uyku Bozukluğu	Yok	12(31,6)	20,423	<0,001
	Var	38(82,6)		
Yorgunluk	Yok	2(11,1)	19,802	<0,001
	Var	48(72,7)		
Halsizlik	Yok	8(22,2)	33,725	<0,001
	Var	42(87,5)		
Konsantrasyon	Yok	9(30)	15,031	<0,001
	Var	41(75,9)		
Baş Ağrısı	Yok	15(31,3)	34,474	<0,001
	Var	35(97,2)		
Parastezi	Yok	15(31,3)	34,474	<0,001
	Var	35(97,2)		
Tutukluk Hissi	Yok	15(31,3)	34,474	<0,001
	Var	35(97,2)		
Yumuşak Dokularda	Yok	27(45,8)	13,721	<0,001
	Var	23(92)		
Şişlik	Yok	7(21,9)	27,940	<0,001
	Var	43(82,7)		
Sabah Yorgunluğu	Yok	33(51,6)	5,752	0,016
	Var	17(85)		
IBS	Yok	18(35,3)	29,125	<0,001
	Var	32(97)		
Anksiyete	Yok	32(49,2)	10,819	0,001
	Var	18(94,7)		
Dismonore	Yok	27(44,3)	19,286	<0,001
	Var	23(100)		
Depresyon	Yok	23(44,2)	13,164	<0,001
	Var	27(87,1)		
Göz Ağız	Yok	44(57,1)	-	0,076*
	Var	6(100)		
Kuruluğu	Yok	49(59,8)	-	0,999*
	Var	1(100)		
Reynaud	Yok	11(100)	-	-
	Var	-		

Veriler n(%) şeklinde verilmiştir.

Ki-Kare Testi

*Fisher Kesin Ki-Kare Testi

Klinik nitel değişkenlerin gruplara göre dağılımı incelendiğinde; uyku bozukluğu, yorgunluk, halsizlik, konsantrasyon güçlüğü, baş ağrısı, parestezi, tutukluk hissi, yumuşak dokularda şişlik, sabah yorgunluğu, IBS, anksiyete, dismonore, göz–ağız kuruluğu değişkenleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamlı bulundu($p<0,05$).

Tablo 4.5. Fibromyalji Hasta Ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar		t	p
	Hasta(50) (n=50)	Kontrol(35) (n=35)		
WBC	7,1±1,54	7,98±1,33	2,692	0,009
NEU	4,18±1,24	4,68±1,18	1,844	0,069
LYM	2,22±0,45	2,51±0,66	2,220	0,031*
MONO	0,51±0,18	0,57±0,13	1,601	0,113
EOS	0,14±0,12	0,17±0,11	1,066	0,290
BASO	0,05±0,02	0,05±0,02	0,153	0,879
RBC	4,65±0,4	4,44±0,3	2,524	0,014*
HGB	12,55±1,34	12,64±1,17	0,308	0,759
HCT	37,89±3,3	37,45±2,92	0,612	0,542
MCV	81,72±6,36	84,38±5,51	1,964	0,053
MCH	27,09±2,86	28,49±2,43	2,313	0,023*
MCHC	33,09±1,43	33,74±1,36	2,069	0,042
RDW	13,95±1,69	13,48±1,62	1,267	0,209
PLT	281,38±56,54	294,55±57,56	1,031	0,306
MPV	10,47±0,87	10,06±0,71	2,277	0,025*
PCT	0,29±0,05	0,29±0,05	0,168	0,867

PDW	12,31±1,94	11,18±1,42	2,856	0,005
PLCR	28,79±7,1	25,32±6,19	2,259	0,027*
CRP	3,19±4,28	2,2±2,54	1,216	0,227
TSH	2,02±1,29	1,78±1,38	0,827	0,411
FT4	1,19±0,2	1,15±0,22	0,889	0,377
FOLAT	9,04±2,11	8,47±3,2	0,980	0,330
B12	368,97±192,22	257,95±95,12	3,515	0,001*
HOMOSİSTEİN	10,07±2,74	10,1±2,55	0,051	0,959
TESTESTERON	0,16±0,11	0,18±0,15	0,541	0,590
KORTİZOL	7,5±3,15	6,53±2,58	1,513	0,134

Veriler Ort±SS şeklinde verilmiştir.

*İki Ortalama Arasındaki Farkın Anlamlılık Testi (*p<0.05)*

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ölçülen parametreleri karşılaştırıldığında WBC, LYM, RBC, MCH, MCHC, MPV, PDW, PLCR, B12 yönünden gruplar arası farklılık anlamlı bulunurken (p<0,05), diğer parametreler yönünden gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur (p>0,05)

Tablo 4.6. Hasta ve Kontrol Gruplarının MTHFR Gen Mutasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar		χ^2	p	
	Hasta (n=50)	Kontrol (n=35)			
Mthfr	Normal(CC)	18(42,9)	24(57,1)	12,732	0,002
	Homo(TT)	11(100)	-		
	Hetero(CT)	21(65,6)	11(34,4)		

Veriler n(%) şeklinde verilmiştir.

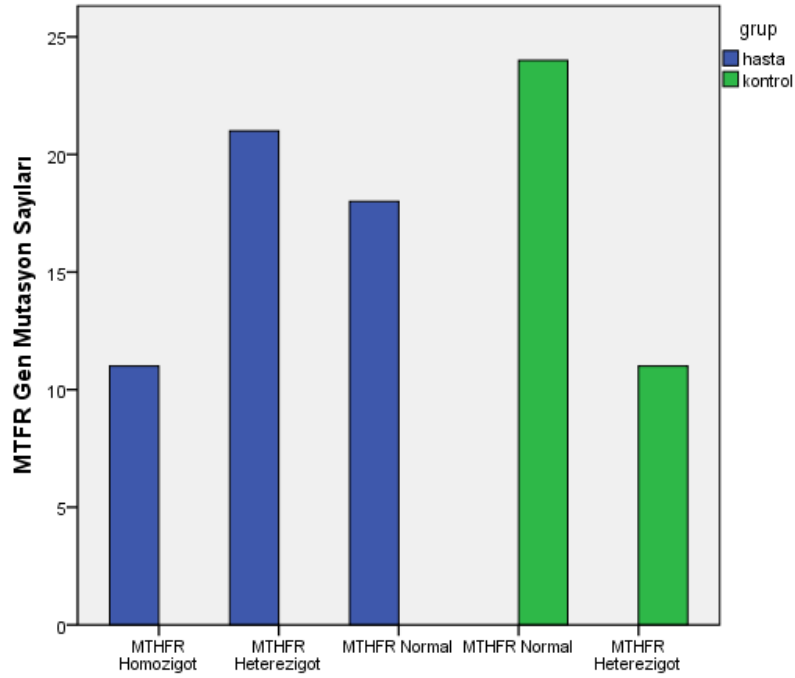
Ki-Kare Testi

**Fisher Kesin Ki-Kare Testi*

MTHFR değerleri polimorfizmi hasta grubunda sırasıyla; CC 18 (42,9), CT 21 (65,6) ve TT 11 (100) olarak tespit edildi.

MTHFR değerleri polimorfizmi kontrol grubunda sırasıyla; CC 24 (57,1), CT 11 (34,4) olarak tespit edilirken ve TT mutasyonu tespit edilemedi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark ($p=0,002$) bulundu (Tablo 8).

Tablo 4.2.'deki verilerden yararlanılarak oluşturulan hasta ve kontrol grup MTHFR gen mutasyon sayıları grafiği Şekil 3'te görüldüğü gibidir.



Şekil.4.1.Hasta ve Kontrol Grup MTHFR Gen Mutasyon Sayıları

Tablo 4.7. MTHFR Gen Mutasyonuna Göre Hasta Grubunun Genel Verilerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar			F/χ^2	p
	Homozigot Grup ($n=11$)	Heterozigot Grup ($n=21$)	Kontrol Grup ($n=35$)		
Yaş	39,73±4,78 ^(a)	38,5±5,43 ^(a)	35,14±5,36 ^(b)	5,280	0,007
BMI	28,66±4,3	27,36±4,88	27,27±5,74	0,320	0,727

Aile öyküsü	Yok	5(7,6)	24(36,4)	37(56,1)	10,726	0,005
	Var	6(33,3)	8(44,4)	4(22,2)		
Eşlik eden hastalık	Yok	5(9,1)	20(36,4)	30(54,6)	3,150	0,207
	Var	6(20,7)	12(41,4)	11(37,9)		
Ağrı süresi		6,09±4,7	6,52±5,82	3,83±2,64	1,752	0,185
VAS		7,45±1,51	8,14±1,39	7,83±2,43	0,506	0,606
Hassas nokta sayısı		13,64±4,01	14±2,47	12,72±1,84	1,124	0,334
BDÖ		23,55±8,98	14,91±9,72	15,24±13,99	2,408	0,096
FIQ		59,48±22,89	66,85±10,88	60,73±20,1	0,877	0,423

Veriler Ort±SS veya n(%) şeklinde verilmiştir.

p<0,005 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Aynı üst indis istatistiksel anlamsızlığı göstermektedir.

Tek Yönlü Varyans Analizi ve Ki-Kare Testi kullanılmıştır.

MTHFR gen mutasyonuna göre hasta grubunun genel verileri karşılaştırıldığında; homozigot, heterozigot mutasyon taşıyan bireyler ile kontrol grubu arasında aile öyküsü, yaş açısından farklılık anlamlı bulundu(p<0,05)

Tablo 4.8. MTHFR Gen Mutasyonuna Göre Hasta Grubunun Genel Verilerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar			F	p
	<i>Homozigot Grup (n=11)</i>	<i>Heterozigot Grup (n=21)</i>	<i>Normal Grup(n=18)</i>		
Fiziksel fonksiyon	49,09±23,43 ^(a)	65,94±21,9 ^(a)	70,48±23,78 ^(b)	3,753	0,028
Fizyolojik rol	15,91±32,16 ^(a)	36,72±44,44 ^(a)	54,76±43,91 ^(b)	4,123	0,020
Ağrı	25,91±21,87 ^(a)	45,91±35,03 ^(a)	55,74±28,99 ^(b)	4,255	0,017
Genel sağlık	26,73±21 ^(a)	42,59±27,21 ^(a)	52±24,41 ^(b)	4,682	0,012
Vitality	25±26,08	40±26,52	44,17±23,94	2,521	0,087
Sosyal işlevsellik	48,86±14,2	63,67±25,07	65,18±23,19	2,251	0,112

Emosyonel rol	36,35±27,71	48,99±28,1	46,03±32,06	0,723	0,488
Ruhsal sağlık	44±23,53	56,91±18,01	59,14±18,88	2,736	0,071

Veriler Ort±SS şeklinde verilmiştir.

p<0,005 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Aynı üst indis istatistiksel anlamsızlığı göstermektedir.

Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır.

MTHFR gen mutasyonuna göre hasta grubunun genel verileri karşılaştırıldığında; homozigot grup, heterozigot grup ve normal grup arasında fiziksel fonksiyon, fizyolojik rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık yönünden anlamlı fark bulundu(p<0,05).

Tablo 4.9. MTHFR Gen Mutasyonuna Göre Hasta Grubunun Genel Verilerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar			χ^2	p	
	Homozigot Grup(n=11)	Heterozigot Grup (n=21)	Normal Grup(n=18)			
Uyku Bozukluğu	Yok	1(2,6)	15(39,5)	22(57,9)	7,010	0,030
	Var	10(21,7)	17(37)	19(41,3)		
Yorgunluk	Yok	-	7(38,9)	11(61,1)	3,714	0,156
	Var	11(16,7)	25(37,9)	30(45,5)		
Konsantrasyon	Yok	1(2,8)	13(36,1)	22(61,1)	7,140	0,028
	Var	10(20,8)	19(39,6)	19(39,6)		
Baş Ağrısı	Yok	3(10)	11(36,7)	16(53,3)	0,562	0,755
	Var	8(14,8)	21(38,9)	25(46,3)		
Parastezi	Yok	4(8,3)	19(39,6)	25(52,1)	2,250	0,325
	Var	7(19,4)	13(36,1)	16(44,4)		
Tutukluk Hissi	Yok	3(6,3)	15(31,3)	30(62,5)	9,686	0,008
	Var	8(22,2)	17(47,2)	11(30,6)		
Yumuşak Doku	Yok	6(10,2)	23(39)	30(50,8)	1,506	0,471
	Var	5(20)	9(36)	11(44)		
Sabah Yorgunluğu	Yok	2(6,3)	11(34,4)	19(59,4)	3,220	0,200

	Var	9(17,3)	21(40,4)	22(42,3)		
IBS	Yok	7(10,9)	22(34,4)	35(54,7)	3,835	0,147
	Var	4(20)	10(50)	6(30)		
Anksiyete	Yok	5(9,8)	17(33,3)	29(56,9)	3,572	0,168
	Var	6(18,2)	15(45,5)	12(36,4)		
Dismonore	Yok	7(10,8)	23(35,4)	35(53,8)	3,235	0,198
	Var	4(21,1)	9(47,4)	6(31,6)		
Depresyon	Yok	5(8,2)	24(39,3)	32(52,5)	4,781	0,962
	Var	6(26,1)	8(34,8)	9(39,1)		
Göz Ağız Kuruluğu	Yok	3(5,8)	20(38,5)	29(55,8)	7,542	0,023
	Var	8(25,8)	12(38,7)	11(35,5)		
Reynaud	Yok	10(13)	29(37,7)	38(49,4)	0,573	0,751
	Var	1(16,7)	3(50)	2(33,3)		
Dizüri	Yok	10(12,2)	32(39)	40(48,8)	-	-
	Var	1(100)	-	-		

Veriler n(%) şeklinde verilmiştir.

Ki-Kare Testi

**Fisher Kesin Ki-Kare Testi*

MTHFR gen mutasyonuna göre hasta gruplarında, uyku bozukluğu, konsantrasyon güçlüğü, tutukluk hissi göz-ağız kuruluğu değişkenlerinde gruplar arası fark anlamlı bulundu.($p<0,05$). MTHFR gen mutasyonuna göre hasta gruplarında homozigot gen mutasyonu taşıyanlarda($n=11$) 10 kişide uyku bozukluğu ve konsantrasyon güçlüğü mevcuttu. Homozigot gen mutasyonu taşıyanlarda($n=11$) yorgunluk ve halsizlik değişkeni 11(16,7), tutukluk hissi 8(22,2), göz-ağız Kuruluğu 8(25,8) oranındaydı.

Tablo 4.10. B12 Tedavisi Almayan Grubun ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar		t	p
	Ted almayan Grup ($n=28$)	Kontrol Grup ($n=35$)		

Wbc	7,34±1,56	7,98±1,33	1,718	0,091
Neu	4,31±1,31	4,68±1,18	1,152	0,254
Lym	2,31±0,34	2,51±0,66	1,461	0,15
Mono	0,51±0,2	0,57±0,13	1,379	0,173
Eos	0,15±0,08	0,17±0,11	0,664	0,51
Baso	0,05±0,02	0,05±0,02	0,309	0,759
Rbc	4,59±0,36	4,44±0,3	1,724	0,09
Hgb	12,52±1,45	12,64±1,17	0,355	0,724
Hct	38,07±3,73	37,45±2,92	0,713	0,479
Mcv	82,97±6,15	84,38±5,51	0,937	0,353
Mch	27,28±2,72	28,49±2,43	1,813	0,075
Mchc	32,84±1,36	33,74±1,36	2,548	0,014
Rdw	13,9±1,55	13,48±1,62	1,021	0,312
Plt	279,44±52,13	294,55±57,56	1,054	0,296
Mpv	10,53±0,91	10,06±0,71	2,262	0,027
Pct	0,29±0,05	0,29±0,05	0,137	0,892
Pdw	12,44±2,02	11,18±1,42	2,839	0,006
Plcr	29,34±7,54	25,32±6,19	2,252	0,028
Crp	4,31±5,43	2,2±2,54	1,86	0,071
Tsh	2,27±1,43	1,78±1,38	1,349	0,182
T4	1,2±0,23	1,15±0,22	0,999	0,322
Folat	9,05±1,93	8,47±3,2	0,822	0,414
B12	265,35±70,79	257,95±95,12	0,338	0,736
Homosistein	10,46±3,17	10,1±2,55	0,496	0,622
Testo	0,19±0,11	0,18±0,15	0,19	0,85
Kortizol	7,96±3,19	6,53±2,58	1,951	0,056

Veriler Ort±SS şeklinde gösterilmiştir.

Bağımsız Örneklem T Testi

B12 tedavisi almayan grubun ve kontrol grubunun laboratuvar verileri karşılaştırıldığında MCHC, MPV, PDW, PLCR değişkenlerinde gruplar arası fark anlamlı bulundu.(p<0,05).

Tablo 4.11. B12 Tedavisi Almayan Homozigot Grubun Ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar		t	p
	<i>Ted Almayan Homozigot Grup(n=6)</i>	<i>Kontrol Grup (n=35)</i>		
Wbc	8,55±1,12	7,98±1,33	0,991	0,328
Neu	5,32±1,19	4,68±1,18	1,204	0,236
Lym	2,37±0,44	2,51±0,66	0,474	0,638
Mono	0,62±0,14	0,57±0,13	0,847	0,402
Eos	0,18±0,09	0,17±0,11	0,179	0,859
Baso	0,06±0,02	0,05±0,02	1,329	0,192
Rbc	4,47±0,34	4,44±0,3	0,211	0,834
Hgb	12,88±1,01	12,64±1,17	0,471	0,641
Hct	38,93±3,11	37,45±2,92	1,132	0,265
Mcv	87,13±4,79	84,38±5,51	1,145	0,259
Mch	28,85±1,55	28,49±2,43	0,349	0,729
Mchc	33,1±0,6	33,74±1,36	1,123	0,269
Rdw	13,05±0,67	13,48±1,62	0,628	0,534
Plt	286±41,64	294,55±57,56	0,346	0,731
Mpv	10,12±0,66	10,06±0,71	0,189	0,851
Pct	0,29±0,04	0,29±0,05	0,261	0,796
Pdw	11,42±1,36	11,18±1,42	0,381	0,706
Plcr	25,42±5,24	25,32±6,19	0,036	0,971
Crp	7,76±10,4	2,2±2,54	1,303	0,248
Tsh	2,43±2,01	1,78±1,38	0,985	0,331
T4	1,34±0,36	1,15±0,22	1,798	0,08
Folat	8,24±1,87	8,47±3,2	0,169	0,866
B12	288,05±49,35	257,95±95,12	0,752	0,456
Homosistein	12,22±3,07	10,1±2,55	1,829	0,075
Testo	0,11±0,07	0,18±0,15	1,166	0,251
Kortizol	8,67±2,77	6,53±2,58	1,859	0,071

Veriler Ort±SS şeklinde gösterilmiştir.

Bağımsız Örneklem T Testi

B12 tedavisi almayan homozigot grubun ve kontrol grubunun laboratuvar verileri arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 4.12. Hasta Grubu Çalışma Parametrelerinin Klinik ve Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi

	Vit B12		Folik asit		Homosistein		Kortizol		Testosteron		TSH		T4	
	r	p												
Yaş	0,244	0,024*	,075	,499	,262	,016*	0,031	,778	0,166	,128	,109	,325	0,03	,791
BMI	-	0,578	,05	,656	0,007	,947	,059	,591	,242	,025*	,107	,332	,051	,651
Hassas Nokta Sayısı	0,013	0,927	0,141	,333	,045	,758	,026	,857	,065	,652	0,004	,98	,13	,378
Ağrı Süresi	0,228	0,111	,053	,719	,168	,244	0,137	,343	,019	,897	,086	,557	0,178	,226
VAS	0,004	0,979	,113	,44	,253	,076	0,302	,033*	0,153	,287	,001	,994	,075	,615
BDÖ	0,196	0,075	0,06	,596	,142	,2	0,057	,609	,003	,982	,082	,463	,164	,146
FIQ	-	0,828	,02	,893	,027	,853	0,035	,81	,017	,904	,144	,322	,095	,521
WBC	-	0,157	0,2	,074	,264	,016*	0,143	,199	,13	,24	,058	,604	0,085	,454
Nötrofil	-	0,636	0,017	,884	,127	,254	,003	,978	0,109	,325	0,021	,851	0,015	,896
Lenfosit	-	0,45	0,226	,042	,183	,099	0,149	,18	,033	,764	0,085	,447	,055	,628
RBC	0,199	0,072	0,029	,799	,011	,923	0,118	,289	,026	,819	0,06	,592	,123	,279
CRP	-	0,203	0,13	,24	,027	,805	,152	,164	0,065	,554	0,111	,313	,342	,002*

*p<0,05 anlamlı

Yaşla B12 ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde pozitif yönlü bir ilişki vardır. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen ilişki ölçütü zayıftır.

BMI ile Testesteron düzeyleri arasında pozitif yönlü bir ilişki vardır. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen ilişki ölçütü zayıftır.

VAS ile Kortizol düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde negatif yönlü bir ilişki vardır. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen ilişki ölçütü zayıftır.

WBC ile homosistein arasında pozitif yönlü bir ilişki vardır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen ilişki ölçütü zayıftır.

CRP ile T4 arasında pozitif yönlü bir ilişki vardır. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen ilişki ölçütü zayıftır.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Fibromiyalji sendromu (FM), yaygın vücut ağrısı ve belirli anatomik bölgelerde hassas noktaların varlığı ile karakterize etyolojisi bilinmeyen romatizmal bir hastalıktır[162, 163].

Yaygın vücut ağrıları, belli anatomik bölgelerde hassasiyet (hassas noktalar), kronik yorgunluk, uyku bozukluğu, tutukluk ve subjektif şişlik gibi semptomların eşlik ettiği hastalık hem fiziksel hem psikolojik bozukluğa yol açması nedeniyle kişinin yaşam kalitesini bozar[164].

FM sıklıkla 30-50 yaş arası kadınları etkiler ve yapılan çalışmalarda prevalans tüm popülasyonun %1-4'ü arasında saptanmış olup, erkeklerde %0-4, kadınlarda ise %2,5-10,5 arasında değişmektedir[4, 5].

. Çalışmamıza, ACR 1990 kriterlerine göre FM sendromu tanısı konmuş 50 kişilik hasta ve 35 kişilik kontrol grubu olmak üzere toplam olarak 85 kişi dahil edilmiştir. Çalışmamızda yaş ortalamaları hasta grubunda ise $36,34 \pm 5,5$ kontrol grubunda $35,09 \pm 5,19$, olarak tespit edildi. Bizim hasta grubumuzun yaş ortalaması literatürle uyumluluk göstermektedir.

Yaptığımız çalışmada Kilo ortalamaları, kontrol grubunda $65,23 \pm 11,96$ hasta grubunda ise $73,52 \pm 11,93$ olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark vardı. BMI ortalamaları ise kontrol grubunda $24,82 \pm 4,33$ hasta grubunda ise $29,35 \pm 5,01$ idi.

Yunus ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında FM tanısı olan 211 kadın hastayıincelemişler ve sonucunda sağlık değerlendirme anketi skorları ile BMI arasında anlamlı ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir[165].

Birçok hassas noktanın tendon bölgelerindeki ağrı ile karakterize olduğu FM ile obezitenin birliktelik gösterebileceği yönünde önemli kanıtlar içerebilmektedir[166,

167]. Ayrıca kilo artışı ile birlikte oluşan postür sorunları birçok kasın fonksiyonel yapısında sorunlar yaratmakta ve kronik ağrı tablosunun ortaya çıkmasına sebep olmaktadır [168].

Bennett ve arkadaşlarının yaptıkları internet bazlı bir çalışmada 2596 FM tanılı kişiyi taradıklarında, hastaların %70'inde BMI>25 kg/m², %43'ünde ise BMI>30 kg/m² olduğunu tespit etmişlerdir. En belirgin bulgu BMI arttıkça ağrı ve hassasiyette de artış gözlemlenmektedir[169].

Yapılan araştırmalar FMS'de, nöroendokrin, otonom ve immünolojik mekanizmaların rol oynadığını ve genetik olarak yatkın kişilerde çevresel, fizyolojik ve psikolojik faktörler gibi bazı stresörler aracılığıyla hastalığın geliştiğini ortaya koymaktadır. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar santral mekanizmaların etkinliğini desteklemekte ve yeni tedavi yöntemlerine olanak sağlamaktadır[162, 170, 171].

Pellegrino ve arkadaşları FM'li hastaların ailelerini incelemişler; FM sıklığı % 52 olarak saptanmış ve otozomal dominant bir geçiş olduğunu öne sürmüşlerdir. İkizlerde yapılan çalışmalarda kronik yaygın ağrı geliştirme riskinin yarısının genetik, diğer yarısının ise çevresel kökenli olduğu saptanmıştır[172].

FM'deki spesifik genetik polimorfizmi göstermeye yönelik pek çok çalışma yapılmaktadır. Günümüze kadar serotonin reseptörü, serotonin taşıyıcı, dopamin D4 reseptör ve katekol-O-metiltransferaz genlerindeki polimorfizmler yüksek oranlarda bulunmuştur. Saptanan tüm bu polimorfizmler, monoaminlerin metabolizma ve transportunda görevlidirler ki; bu da insan stres cevabında kritik rol oynayan bileşiklerdir[173].

Homosistein metiyonin metabolizmasının bir ürünü olup sülfür içeren bir aminoasittir. Homosistein, diyetle alınan ve ya endojen proteinlerden sentezlenen

esansiyel bir aminoasit olan metioninin metil gurubu alınmış bir türevidir. Metiyoninden metabolize olan tiol gurubu içeren esansiyel bir aminoasittir[174]. Homosistein transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak iki şekilde metabolize olur.Homosistein metabolizmasında transsülfürasyon yolunda B6 kofaktör olarak kullanan bir enzim olan sistationin beta sentaz (CBS) görev yapar. Homosistein CBS katalizörlüğünde sistationine, o da sisteine hidrolize olur. Sistein de sülfata hidrolize olarak idrarla atılır. Remetilasyon yolunda ise 5-10 metilentetrahidrofolat, MTHFR enzimi aracılığıyla 5-metiltetrahidrofolata dönüşür[99]. 5- metiltetrahidrofolatın bir metil grubu, vitamin B12 bağımlı bir enzim olan metiyoninsentetaz (MS) aracılığı ile homosisteine aktarılarak metiyonin oluşturulurken diğer taraftan da tetrahidrofolat meydana gelir. Bu tetrahidrofolat tekrar 5-10 metilentetrahidrofolata dönüşür.

Folik asit, vitamin B12 ve vitamin B6 eksiklikleri ve azalmış enzim aktiviteleri homosistein yıkımını azaltarak intraselüler homosistein konsantrasyonunun artışına sebep olmaktadır[175].Homosistein metabolizmasında görev alan enzimlerden özellikle CBS, MTHFR ve MS enzimlerinin hatalı veya eksik sentezlenmesi hiperhomosisteinemi ve homosisteinüriye neden olmaktadır.

Hiperhomosistinemi(HHcy), metabolik sistemik bir rahatsızlık olup sülfür içeren aminoasitlerin (metiyonin ve sistein) metabolizmasında defekt vardır. Bu bozukluk, protein yapısına katılamayacak ara formdaki homosistein (Hcy) aminoasidinin aşırı yüksek düzeylerine neden olur. Genetik beslenme ve hormonal nedenlerin yanı sıra yaş ve cinsiyet farklılıklarında homosistein anormal birikimi tespit edilmiştir. Hiperhomosistinemi; beyin, böbrek, kalp-damar sistemi ve iskelet kas sistemini içeren çoklu organ yetmezliğine yol açar[176, 177].

Yakın geçmişte yapılan bir çalışmada, hiperhomosisteineminin azalmış kas fonksiyonuyla ilişkili olduğu görülmüştür. Bazal laminada aşırı kollajen birikimiyle Z diskinde kesinti ve düzensiz bantlanmanın yanı sıra hastalarda homosistinüri gözlenmiştir[178]. Homosisteinin kronik uygulanması, sıçan iskelet kasında hücre canlılığını azalttığı ve enerji üretiminde dengesizlik gösterilmiştir[179].

Homosisteinin anormal yükselen seviyelerinin hem plazma hem beyin omurilik sıvısında kas dejenerasyonuna neden olan bir motor nöron hastalığı olan Amyotrofik lateral skleroz (ALS) ile ilişkili olduğu bulunmuştur[180, 181].

Kas fonksiyonunu etkileyen bir diğer nörolojik bozukluk, Multiple skleroz(MS), aynı zamanda plazma homosisteininin yüksek miktarları özellikle erkeklerde ilişkili bulunmuştur[182].

Vasküler inflamasyon, tromboz ve tromboembolizm hiperhomosisteineminin zararlı etkileri olarak adlandırılır ve diğer organ yetmezliği dışında periferik arter hastalığı(PAD) ile sonuçlanır. Kasların yenilenme yeteneğinin kaybı ve inflamasyon periferik arter hastalığının kas hasarındaki sonuçlarıdır[183].

Homosistinüri, ciddi hiperhomosisteinemiye ortaya çıkan sistatyonin beta-sentaz aktivitesinin ciddi eksikliğinin neden olduğu bir nörometabolik hastalıktır.Etkilenen hastaların,motor fonksiyon bozukluğunun değişik derecelerde olmak üzere çeşitli belirtiler mevcuttur.

Kolling J. ve arkadaşları yaptığı çalışmada, glikoz oksidasyonu ve pirüvat kinaz aktiviteleri, sitrat sentezi, izositrat dehidrojenaz, malat dehidrojenaz, solunum zinciri olarak enerji metabolizmasının bazı parametreleri,gastroknemius sıçan iskelet kasında kreatin kinaz ve mitokondri hücre ömrü üzerindeki kronik hiperhomosisteinemi etkisi araştırdılar ayrıca,hiperhomosisteinemi tarafından ortaya çıkarılan biyokimyasal

değişikliklere ilişkin kreatin etkisi değerlendirildi. Homosisteinin, mitokondrinin hücre canlılığı ve piruvat kinaz ve kreatin kinaz faaliyetlerini azalttığını Süksinat dehidrojenaz diğer değerlendirilen parametrelerin bu amino asitle değişmediğini aksine arttığını gözlemlediler.

Glukoz oksidasyonu, kreatin başına veya kreatin artı homosistein değişmiştir. Bu bulgular homosistein iskelet kas fonksiyonu üzerine etki ettiği mekanizmaları anlamamızı sağlar onları aydınlatmak için daha fazla çalışma, gereklidir. Kreatin, homosistein kaynaklı bazı değişiklikleri önlemesine rağmen normal fizyolojik fonksiyonları homeostasisi değiştirebilir, çünkü esas olarak sağlıklı bireylerde, dikkatli kullanılmalıdır[179].

Valentino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ALS hastalarının serebrospinal sıvılarında (69 hasta) plazmalarında (65 hasta) ve kontrol grubu serebrospinal sıvılarında (55 kişi) ve plazmalarında (67 kişi) homosistein değişimlerine baktılar. ALS hastalarının serebrospinal sıvılarında ve plazmalarında homosistein düzeyleri daha yüksek çıkmıştır. Homosisteinin bir ALS biyomarkeri olabileceğinin sonucuna varmışlardır[184].

Zoccolella S. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MS hastalarında yükselmiş plazma homosistein düzeylerinin erkek cinsiyetiyle ilişkisi araştırıldı. Artmış homosistein (Hcy) seviyeleri vasküler işlev bozuklukları gösterir birkaç nörotoksik aktiviteyi harekete geçirip multipl skleroz (MS) patogenezinde ve ilerlemesinde rol oynayabilir. Ancak homosisteinin bu etkin rolü belirleyici olarak kalır. MS hastaları ve nörolojik hastalık kontrolleri (NDC) plazma homosistein düzeylerini karşılaştırıp ve klinik ve demografik değişkenlerle ilişkilerini değerlendirdiler. Bu kesitsel çalışmada, 217 hastada ve 219 (kontrol) yaş/cinsiyet eşleştirilmiş kontrollerde plazma homosistein

düzeyleleri incelendiğinde, medyan(orta değer) homosistein düzeylelerinin NDC kıyasla MS hastalarında biraz daha yüksek olduğu görölmüştür. Medyan homosistein konsantrasyonları, MS hastalarında kadınlara oranla erkeklerde daha fazla artmış olduğunu gözlemlədiler. Medyan homosistein konsantrasyonu 22 aydan uzun hastalık süresi olan hastalarda daha yüksekti ve plazma homosistein düzeylelerinin MS hastalarında arttığı görölmüştür. Daha yüksek homosistein düzeylelerinin erkek hastalarda belirgin MS nörodegeneratif süreçlerde, içinde homosistein bir rolü olduğunu düşündürmektedir, erkek cinsiyet ile ilişkili olduğu belirtilmiştir[182].

Bizim yaptığımız çalışmada 50 kişilik FM hasta grubu ve 35 kişilik sağlıklı kontrol grubundan oluşan toplam 85 kişi dahil edilmiştir. Yaptığımız çalışmada, Homosistein plazma seviyeleri ve MTHFR677T gen polimorfizminin FM sendromunun etyopatogeneziyle ve klinik bulgularıyla olan ilişkisini araştırdık. Çalışmada plazma Homosistein seviyeleri hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı. Homosistein düzeyleleri hasta grubunda(n=50) $10,07 \pm 2,74$, kontrol grubunda (n=35) ise $10,1 \pm 2,55$ idi.(p=0,959)

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonları homosistein (Hcy) metabolizmasını etkiler ve hiperhomosisteinemi provoke ederek homosistein düzeylelerini arttırır[185].

MTHFR geni ile yapılan ilk çalışma C677T polimorfizmini araştıran Frosst ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 677. nükleotitteki baz çiftindeki sitozin/timin değişimi MTHFR enziminin yapısında yer alan valin/alanin aminoasit değişikliğine neden olmaktadır ve bu durumun enzim aktivitesinde yaklaşık olarak %60 oranında azalma meydana getirdiğini belirtmişlerdir. Bu enzim çeşitli metabolik reaksiyonlarla homosisteinden metiyonine dönüşümünü katalizler. Genotipin bu genetik varyansların in vitro termolabilite ve katalitik aktivitenin azalması ve bozulmuş folat düzeylelerinin tHcy yükselmesiyle karakterizedir[186, 187].

Sonraki çalışmalar bu polimorfizmin genel popülasyonda plazma tHcy nin yaygın genetik belirleyici olduğunu doğrulamıştır[189]. Etnik yaygınlık homozigot T alleli(TT genotip) Kafkaslarda %10, İtalyanlarda %20 ve zencilerde yalnızca %5'ten düşük bulunmuştur[190]. İlk çalışmaları yapan araştırmacılar temel görüş MTHFR C677T polimorfizminin enzim defektinin yükselmiş tHcy yol açtığı yönündedir. Bir kaç çalışma yükselmiş tHcy Talleliyle ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Yükselmiş tHcy etkileri çoğunlukla düşük folat konsantrasyonu ile TT homozigot olanlarda açıkça görülmüştür[189, 191]. TT genotip ve CC genotiple kıyaslandığında folat ve they arasında ters ilişki olduğu ki C677T geçişinin bu ilişkinin folat yanıtını arttırdığını öne sürdüler[192]. Günlük 0.5–2.0 mg folat kullanımı homozigot bireylerde tHcy düşürdüğünü göstermişlerdir[193]. Bagley ve Selhub, homozigot olanlarda tetrahidrofolat poliglutamit birikimi ve kullanılan 5-methyltetrahydrofolate CC genotipe göre daha fazla olduğunu öne sürdüler[192]. Bu gözlemler özellikle önemlidir çünkü hiperhomosisteinemiye ek olarak TT genotipe sahip sekonder metabolik etkileriyle deneklerdeki değişmiş folat dağılımlarını göstermiştir[193]. TT inflamatuvar barsak hastalığı arasında İrlandalılar ve Danimarka popülasyonuna pozitif ilişki olduğu gösterilmiş, İtalyan nüfusunda bu ilişki görülmemiştir(46). İrlandalılarda they yüksek folat düşük gözlemlenmişlerdir[194]. Bu polimorfizm morbidite ve mortalite daha çok popülasyondaki hastalık profilini etkileyebilir.

TT genotipe sahip olmak hemostasis artırır. Üstelik yeterli folat DNA sentezi için etkin hücre proliferasyonu doku tamirini sağlar. Doku yaralanmalarında hareketsizlik avantaj sağlayabilir. TT genotip DNA sentezi için gerekli folat kullanımı beslenmeyle sağlanır. Kobalamin, B2, folat düşüklüğü yetersiz beslenmeyle açıklanabilir. Bu özellikler eski zamanlarda üreme ve yaşamın devamını sağlamış

olabilir ve C677T geçişi doku tamiri, beslenme ve ekolojik genetiğinin bir örneğidir. Böylece, eskiden kalma genetik adaptasyonu modern zamanlarda hastalıklara dönüşmüş olabilir[195].

Taşbaş ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Türk populasyonunda A1298C ve C677T gen polimorfizmleri görülme sıklığının RA hastalarında ve kontrol grubunda birbirine yakın olduğunu bulmuşlardır[196].

İnanır ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 200 FM'li hasta ve 190 sağlıklı kontrol grubunda ACE ve MTHFR677T gen mutasyonuna bakmışlar, fibromiyaljide görülen klinik semptomlardan kuru göz ve tutukluk hissinin önemli lde MTHFR C677T mutasyonuile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir[197].

Yaptığımız alışmada MTHFR değerleri polimorfizmi hasta grubunda sırasıyla; CC 18 (42,9), CT 21 (65,6) ve TT 11 (100) olarak tespit edildi. MTHFR değerleri polimorfizmi kontrol grubunda sırasıyla; CC 24 (57,1), CT 11 (34,4) olarak tespit edilirken ve TT mutasyonu tespit edilemedi. MTHFR gen mutasyonuna göre hasta gruplarında, tutukluk hissi, göz-ağız kuruluğu değişkenlerinde gruplar arası fark anlamlı bulundu. MTHFR gen mutasyonuna göre hasta gruplarında, uyku bozukluğu, konsantrasyon güçlüğü, tutukluk hissi göz-ağız kuruluğu değişkenlerinde gruplar arası fark anlamlı bulundu.($p < 0,05$). Bizim alışmamızda MTHFR gen mutasyonuna göre hasta gruplarında homozigot gen mutasyonu taşıyanlarda($n=11$) 10 kişide uyku bozukluğu ve konsantrasyon güçlüğü mevcuttu. Homozigot gen mutasyonu taşıyanlarda($n=11$) yorgunluk ve halsizlik değişkeni 11(16,7),tutukluk hissi 8(22,2), göz-ağız Kuruluğu 8(25,8) oranındaydı. Bu durum İnanır ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile örtüşmektedir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada FM hastalarının %38,75'inde hafif, %25'inde orta ve %25'inde ise ağır depresyon tespit edilmiş ve yaygın ağrı (VAS) ile Beck depresyon ölçeği (BDÖ) arasında anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır[71].

Fibromiyalji etki sorgulaması(FIQ), FM'li hastalar için geliştirilmiş, fiziksel fonksiyonları, çalışma, depresyon, anksiyete, ağrı, uyuma, , tutukluk, yorgunluk ve kendini iyi hissetme gibi durumların değerlendirildiği bir sorgulama formudur. FM hastalarında ortalama puan 50 civarı olup 70 ve üstü puanlar kişinin hastalıktan şiddetli olarak etkilenmiş olduğunu gösterir. Linares ve arkadaşları FIQ yaşam kalitesini ölçmek için yararlı bir araç olduğunu öte yandan tedavi stratejilerinin belirlenmesinde faydalı olabileceğini ileri sürdüler. Yaptıkları çalışmada hasta grubunun FIQ puanları kontrol grubunun puanlarından oldukça yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı[198].

Sivas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FIQ puanı ile Beck depresyon ölçeği (BDÖ) arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğunu tespit ettiler.

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki; FM'de spesifik laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle hastaların takibinde yaşam kalitesi sorgulama formları epey önem taşımaktadır[71].

Yazıcı ve arkadaşları FM hastalığının yaşam kalitesine olan etkisini araştırmak için, 130 hasta ve 18 sağlıklı kişiyi çalışmasına almış, depresyonunu ölçmüş ve SF-36 ölçeğine göre yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmış ve depresyon yüksekliğinin yaşam kalitesini azalttığını ortaya çıkarmıştır[199].

Yaptığımız çalışmada hasta ve kontrol grubundaki bireylere uygulanan SF-36 ölçeğindeki alt parametreler olan fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık, vitality, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, ruhsal sağlık testleri ve BDÖ (Beck depresyon ölçeği) ölçeği yönünden gruplar arası farklılık anlamlı bulundu

($p<0,05$). MTHFR gen mutasyonuna göre hasta grubunun genel verileri karşılaştırıldığında; homozigot grup, heterozigot grup ve normal gruplar arasında fiziksel fonksiyon, fizyolojik rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık yönünden anlamlı fark bulundu. Bulgular daha önce yapılan çalışmalarla uyum göstermektedir.

Stresle ilişkili hastalıkların çoğunun klinik tabloları birbirine benzer ve en önemli ortak özelliklerinden biri de HPA aks değişikliğidir. Stresle ilişkili birçok durumda görülen, 'hipokortizolizm' fenomeni FM'de de bildirilmiştir[200]. Hipokortizolemiye neden olan mekanizmalar; HPA aksın farklı seviyelerinde ilgili hormonun salınımında veya sentezinde azalma, hedef reseptörlerin down regülasyonu ile hormonlardan birinin hipersekresyonu, glukokortikoidlerin negatif feedback etkisine karşı artmış hassasiyet, azalmış serbest kortizol kullanımı ve hedef dokuda azalmış kortizol etkisi olarak açıklanmıştır. Hipokortizolemi, stresle ilgili bozuklukların patofizyolojisinde rol mü oynadığı yoksa bu hastalıkların bir sonucu olarak mı geliştiği halen bilinmemektedir[201].

Griep ve arkadaşları tarafından 40 primer fibromiyalji, 28 kronik low back pain ve 14 sağlıklı bireyin dahil edildiği çalışmada HPA aks fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeyi ölçülmüş, CRH provokasyon testi, deksametazon supresyon testi ve ACTH stimülasyon testi yapıldı. Çalışma sonucunda FM hastalarında hafif bir hipokortizolemi olduğunu tespit ettiler[202]. Yaptığımız çalışmada hasta ve kontrol grubunun kortizol seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık yoktu ama VAS ile Kortizol düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde negatif yönlü bir ilişki vardı. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen ilişki ölçütü zayıftı.

Vitamin B12 eksikliğinin santral ve periferik sinir sistemi üzerindeki etkileri enzimatik reaksiyonlardaki bozukluk sonucu doku ve plazmada metilmalonik asit ve homosistein birikimi ile açıklanmıştır. Homosisteinin metionine dönüşümündeki bozukluk DNA sentez defektine ve kolin ve kolin içeren fosfolipidlerin üretiminde oluşan bozukluğun nörolojik belirtilere neden olduğu ileri sürülmüştür[203]. Ortancıl ve arkadaşları 46 hasta ve 46 kontrol grubundan oluşan bireylerde kobalamin, folat ve ferritin düzeyleri karşılaştırıldı. Daha önce yapılan çalışmalara dayanarak FM hastalarında kobalamin düzeyinin rutin parametre olarak kullanılmamasını öne sürdüler[204]. Regland ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FM ve kobalamin düzeyleri arasında bağlantı olmadığını vitamin takviyesinin vitamin B12 eksikliğinde tedavi amaçlı kullanılması gerektiğini ileri sürdüler[205]. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda folat düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı. Ancak B12 seviyeleri arasında anlamlı farklılık vardı. Hasta grubunun vitamin B12 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti. Bunun nedeni 50 kişilik hasta grubundan 22 hastanın folat ve vitamin B12 takviyesi almalarına bağlı olabilir ve bu durum tHCY değerlerindeki değiştirmiş olabileceği yönünde düşündürmektedir.

Özetle yapılan son çalışmalarda, hiperhomosisteineminin azalmış kas fonksiyonu ile ilişkisi olduğu gözlenmiştir. FM sendromunda etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, genetik ve çevresel çok sayıda faktörün rol aldığı bir hastalıktır. FM hastalarında hiperhomosisteinemi ve bu duruma neden olabilecek vitamin B12, folat eksiklikleri ve yine homosistein düzeylerini artıracak MTHFR677-T gen mutasyonu ve diğer hormonal bozukluklar bu çok sayıda faktörün etkili olduğu hastalıkta önemli bir belirleyici olabilir.

Çalışmamızın sonuçları bize, Fibromyalji hastalarında MTHFR677T gen polimorfizminin serum homosistein düzeylerinden bağımsız olarak hastalığın etyopatogenezi ile ilişkili olabileceğini düşündürdü. Bu çalışma daha geniş ve farklı etnik populasyonlarda tekrarlanmalıdır.



KAYNAKLAR

1. *Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. BMC Musculoskeletal Disorders 2007;8:27.*
2. *Schwarz VM,, Kapfhammer HP. The fibromyalgia syndrome MMW Fortschr Med. 2004 Jul 22;146(29-30):34-7.*
3. *Clauw DJ. Fibromyalgia: An overview. Am J Med 2009; 122(12 Suppl):S3-S13.*
4. *Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis Rheum. 1995;38:19-28.*
5. *White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: comparing the demographic and clinical characteristics in 100 random community cases of fibromyalgia versus controls. J Rheumatol 1999;26:1577-85.*
6. *Bradley LA, Alarcon GS. (1996). Fibromyalgia. Arthritis and Allied Conditions. 13th edition (Ed. Koopman WJ)' da. Williams & Wilkins, Baltimore. 1619-40.*
7. *Yunus MB. (1994). Fibromyalgia syndrome: clinical features and spectrum. In: Pillemer SR, ed. The fibromyalgia syndrome: current research and future directions in epidemiology, pathogenesis and treatment. New York: The Haworth Medical Press Inc:5-21.*
8. *Bradley LA, Alarcon GS. (1996). Fibromyalgia. Arthritis and Allied Conditions. 13th edition (Ed. Koopman WJ)' da. Williams & Wilkins, Baltimore. 1619-40.*
9. *Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L.(1997). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis Rheum. Jan;38(1):19-28.*
10. *Topbaş M, Çakırbay H, Güleç H, et al. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. Scand J Rheumatol 2005; 34 (2): 140-4. .*
11. *White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. J Rheumatol 1999; 26: 1570-6. .*

12. Topbaş M, Çakırbay H, Güleç H, et al. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2005; 34 (2): 140-4. .
13. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995; 38 (1):19-28. .
14. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder and psychogenic pain. In *Arthritis and allied condition, 12th.ed., Lea &Febiger* edited by DJ.Mc Carty and WJ Kopman, 1992:1383.
15. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the “fibrositis” syndrome. *Bull Rheum Dis* 1977;28:928-31.
16. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum.* 1981;11:151-71.
17. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al. The Am College of Rheumatol 1990 criteria for the classification of Fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990; 33:160-72.
18. Staud R. Are tender point injections beneficial? The role of tonic nociception in fibromyalgia. *Curr Pharm Des.* 2006; 12; 23-7.
19. Mountz JM, Bradley LA, Model JG, et al. Fibromyalgia in women: abnormalities of regional cerebral blood flow in thalamus and the caudate nukleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum,* 38:926–38, 1995.
20. Clauw DJ. Fibromyalgia: An overview. *Am J Med* 2009; 122(12 Suppl):S3-S13.
21. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with ‘Fibrositis Syndrome’ and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975; 37: 341-351.
22. Gür A. Fibromiyaljide Etiyopatogenez. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2008: 54 Özel Sayı 1; 4-11.
23. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromyalji sendromu: etyopatogenez. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1998; 4: 219–226..

24. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatism* 2001; 44: 222-230.
25. Bennet RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: Evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74: 385-398.
26. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT. Hypothalamic-pituitary adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 37:1583-92, 1994.
27. Gur A, Cevik R, Sarac AJ. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young females with fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis*, 63(11):1504-6, 2004.
28. Mountz JM, Bradley LA, Model JG. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum*, 38:926-38, 1995.
29. Mountz JM, Bradley LA, Alarcón GS. Abnormal functional activity of the central nervous system in fibromyalgia syndrome. *Am J Med Sci* 1998; 315: 385-96.
30. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 926-38.
31. 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.
32. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, Gracely RH, Clauw DJ. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum* 2003;48:2916-22.
33. Akkuş S. Fibromyalji. In: Göksoy T, ed. *İstanbul. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. Yüce reklam/yayım/dağıtım A.Ş.* 2002; s:777-89.
34. Goldenberg DL. Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum.* 1993; 36: 1489-92.
35. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical experimental evidence. *Pain.* 1993; 52: 259-285.

36. Gür A. *Fibromiyalji'de Etiyopatogenez. Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2008; 54(1): 4-11.
37. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. *Muscle biopsy in primary fibromyalgia: light microscopical and histochemical findings. Scand J Rheumatol*1986;15:1-6.
38. Kozanoğlu E, Şahin M. *Fibromiyalji Sendromunun etiyopatogenezi. C.U. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergileri* 2002;17:23-29.
39. Burkhart J, Edward DH. *Fibromiyalji: bir kronik ağrı sendromu. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB (eds). Ankara. Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi. 2006;s:522-36.*
40. Gür A. *Fibromiyalji'de Etiyopatogenez. Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2008; 54(1): 4-11.
41. Çapacı K, Hepgüler S, *Fibromiyalji sendrom: Etiyopatogenez; Ege Fiz Tıp Reh Der* 1998;4(3):219-226.
42. Akkoç Y. *Fibromiyalji Sendromunda etyopatogenez, nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi. IV. RASD Geleneksel Sempozyumu Özet Kitabı, Elazığ, 2001.*
43. Amel Kashipaz MR, Swinden D, Todd I, Powell RJ. *Normal production of inflammatory cytokines in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes determined by intracellular cytokine staining in short-term cultured blood mononuclear cells. Clin Exp Immunol* 2003; 132: 360-365.
44. Wallace DJ. *Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia? Curr Pharm Des* 2006; 12: 17-22.
45. Kendall S, Schaadt M, Graff L. *No effect of antiviral treatment in fibromyalgia: A double blind, Randomized study. J. Rheumatol* 2004; 31: 783-784.
46. Helmann DB, Stone HJ. *Fibromyalgia. Current Consult.* 2006;1:2110-19.
47. *Disorder and Psychogenic Pain; In arthritis and allied Condition, 12th edition, Lea & Febiger edited by D.J. Mc Carty and WJ. Kopman, 1992; 1383-1405.108-112a*
48. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ: *Primary Fibromyalgia: Clinical Study Of 50 Patients With Matched Normal Controls. Semin Arthritis Rheum.* 1981; 11: 151-171.

49. Yunus MB, Masi AT, Aldağ JC. *A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. J Rheumatol.* 1989; 19: 62–71.
50. Goldenberg DL. *Fibromyalgia and related syndromes.* In; Klippel JH, Dieppe PA (eds) *Rheumatology.* Mosby London.1998; 15.4.1.
51. 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.
52. Yunus MB, Masi AT. *Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome: Peiodic Limb Movement Disorder and Psychogenic Pain.* Mc Carty DJ, Kopman WJ (Editors). *Arthritis and Allied Conditions.* 12 th editio, Philadelphia. Lea & Febiger, 1992: 1383.
53. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, Masi AT. *Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. Arthritis Rheum.* 1991 Jan; 34 (1): 15-21.
54. McBeth J, Macfarlane GJ, Benjamin S, Silman AJ. *Features of somatization predict the onset of chronic widespread pain: results of a large population-based study. Arthritis Rheum.*2001; 44: 940-6.
55. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC. *Fibromyalgia in men: Comparison of clinical features primary fibromyalgia syndrome: A controlled and blinded study. J Rheumatol.* 1989; 16: 97-101.
56. Hawley DJ, Wofe F. *Effect of light and season on pain and depression in subjects with rheumatic disorders. Pain.*1994; 59; 227-234.
57. Wolfe F, Smythe H, Yunus M, Bennet RM. *The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committe. Arthritis Rheum.* 1990; 33(2) 160-72.
58. Wallece DJ. *Genitourinary manifestations of fibrositis: An increased association with female urethral syndrome. J Rheumatol.* 1990;17(2): 238–9.
59. Boissevan MD, Mc Cain GA. *Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, medical and pathophysiological aspects. Pain* 1991; 45: 227–238.

60. *İnanıcı F, Yunus MB, Edward S Rachlin MD. Fibromyalgia Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Biopathophysiologic Mechanisms. İn: Rachlin ES, Rachlin IS. Eds. Myofascial Pain and Fibromyalgia Trigger Point Management. 2nd.Ed., NewYork: Mosby Co;2002.;3-32.*
61. *Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB. 1990. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. Arthritis Rheum., 33(2):160-172.*
62. *Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. Am J Med. 1998; 104: 227-31.*
63. *Simms RW, Zerbin CA, Ferrante N, Anthony J, Felson DT, Craven DE. fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston City Hospital Clinical AIDS Team. Am J Med, 1992;92:368-374.*
64. *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.*
65. *Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennet RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum 1990; 33: 160–172.*
66. *Harden RN, Revivo G, Song S, Nampiaparampil D, Golden G, Kirincic M, et al. A critical analysis of the tender points in fibromyalgia. Pain Med. 2007; 8: 147-156.*
67. *Woolf AD. The bone and joint decade 2000-2010. Ann Rheum Dis. 2000; 59 :81-82.*
68. *Katz RS, Wolfe F, Michaud K. Fibromyalgia diagnosis: a comparison of clinical, survey, and American College of Rheumatology criteria. Arthritis Rheum. 2006; 54: 169-176.*
69. *Çetin A, Kaymak B. FMli Hastaya Yaklaşım. İç hastalıkları dergisi. 2004; 2: 77-83.*

70. Wolfe F, Smythe HA, YunusMB, et al. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33:160-172. .
71. Sivas FA, Başkan BM, Aktekin LA, Çınar NK, Yurdakul FG, Ozoran K. Fibromyalji Hastalarında Depresyon, Uyku Bozukluğu ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Türk Fiziksel Tıp ve Rehab Dergisi*, 55:8–12, 2009.
72. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 2010; 62: 600-610.
73. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weismann MH (eds). *Rheumatology*. London: Mosby. 2003; p:701-12.
74. Bennett R.M. Diagnostic Criteria and Differential Diagnosis of the Fibromyalgia Syndrome. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 2004; 12: 59–64.
75. Goldenberg DL, Mossey CJ, Schmid CH. A Model of asess severity and impact of fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1995; 22: 2313-8.
76. Bradley LA, Alarcon GS : *Fibromyalgia. Arthritis and Allied Conditions*. 13th edition (Ed. Koopman WJ) da. Williams & Wilkins, Baltimore. 1996: 1619-40.
77. Davis B, Harrison RA (eds.). *Hydrotherapy in practice*, Churchill Livingstone, Singapore, 137-170, 1988.
78. Konrad K, Tatrai T, Hunka A, Vereckei E, Korondi I: Controlled trial of balneotherapy in treatment of low back pain. *Ann Rheum Dis*, 51:820-822, 1992.
79. O'Hare JP, Heywood A, Dodds P: Water immersion in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 23:117-118, 1984.
80. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004;292:2388-95.
81. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain*. 2010;14:5-10. .
82. Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. *J Psych Neurosci*. 2001;26:21-29.

83. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. *Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. J Gen Intern Med.* 2000;15:659-666.
84. Maizels M, McCarberg B. *Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. Am Fam Physician.* 2005;71:483-490. .
85. Arnold LM, Keck PE. *Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review. Psychosomatics.* 2000;41:104-113. .
86. Arnold LM. *New therapies in fibromyalgia. Arthritis Res Ther* 2006;8(4):212–32. .
87. Norregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsøe B. *A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. Pain* 1995;61:445-9.
88. Fishbain D. *Evidence-based data on pain relief with antidepressants. Ann of Med* 2000;32:305-16.89.
- Rossy LA, Buckelew SP, Dorr N, Hagglund KJ, Thayer JF, McIntosh MJ. *A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. Ann Behav Med.* 1999;21(2):180–91. .
90. Arnold LM. *Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia. Pain Medicine.* 2007;8,supplement 2,S63–S74.
91. Holman AJ. *Pragmatic consideration of recent randomized, placebo-controlled clinical trials for treatment of fibromyalgia. Curr Pain Headache Rep.* 2008;12(6):393-398
92. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, LaMoreaux LK, Martin SA, Sharma U;Pregabalin 1008-105 Study Group. *Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, doubleblind, placebocontrolled trial. Arthritis Rheum* 2005;52:1264-73.
93. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP Jr, Martin SA, Sharma U. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. J Rheumatol* 2008;35:502-14.
94. Hassett AL, Gevirtz RN. *Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and*

- complementary and alternative medicine. Rheum Dis Clin North Am. 2009;35:393-407. .*
95. *Arnold LM. Strategies for managing fibromyalgia. Am J Med 2009; 122 (12 Suppl):S31-43.*
 96. *Burckhardt CS. Educating patients: self-management approaches. Disabil Rehabil. 2005;27:703-709. .*
 97. *Gursel Y (2000). Terapotik egzersizler. In Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (ed. Beyazova M, Gokce Kutsal Y) pp.909-29. Guneş Kitabevi: Ankara.*
 98. *Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Salaffi F, Cazzola M, Benucci M, Mease PJ. Multidisciplinary approach to fibromyalgia: what is the teaching? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011; 25:311-319. .*
 99. *Dikmen M. Homosistein metabolizması ve hastalıklarla ilişkisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2004; 24: 645-52.*
 100. *Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M. Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. Z Kardiol. 2004; 93(6): 439-53.*
 101. *Koehler KM, Romero LJ, Stauber PM, Pareo-Tubbeh SL, Liang HC, Baumgartner RN, Garry PJ, Allen RH and Stabler SP. Vitamin supplementation and other variables affecting serum homocysteine and methylmalonic acid concentrations in elderly men and women. J Am Coll Nutr 1996 Aug;15(4):364-76.*
 102. *Van der Mooren MJ, Wouters MG, Blom HJ, Schellekens LA, Eskes TK, Rolland R. Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in postmenopausal women. Eur J Clin Invest 24: 733-736, 1994.*
 103. *Kocabalkan F, Baykal Y, Bozoğlu E. Yaşlılarda kardiyovasküler risk faktörü olarak homosistein. Geriatri 3: 69-73, 2000.*
 104. *Aronow WS, Ahn C. Association between plasma homocysteine and coronary artery disease in older persons. Am J Cardiol 80: 1216-1218, 1997. .*
 105. *Mager A, Lalezari S, Shohat T, Birnbaum Y, Adler Y, Magal N, Shohat M. Methylenetetrahydrofolate reductase genotypes and early-onset coronary artery disease. Circulation 100: 2406-2410, 1999.*

106. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PWF, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentrations in the Framingham offspring cohort. *Am J Clin Nutr.* 2001;73: 613–621.
107. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 73: 613-621, 2001.
108. Kocabalkan F, Baykal Y, Bozoğlu E. Yaşlılarda kardiyovasküler risk faktörü olarak homosistein. *Geriatrici* 3: 69-73, 2000.
109. Fodinger M, Buchmayer H, Heinz G, Papagiannopoulos M, Kletzmayr J, Rasoul-Rockenschaub S, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Effect of MTHFR 1298A_C and MTHFR 677C_T genotypes on total homocysteine, folate, and vitamin B(12) plasma concentrations in kidney graft recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:1918-25.
110. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:660-4.
111. Rosenblatt DS. Methylenetetrahydrofolate reductase. *Clin Invest Med,* 2001;24:56-59.
112. Homberger G, Linnebank M, Winter C, et al. Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. 2000; *Eur J Hum Genet,* 8:725-729.
113. Bagley PJ, Jacob S. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylated tetrahydrofolates in red blood cells. *Med Sci,* 1998;95:13217-13220.
114. Bailey LB, Duhaney RL, Maneval DR, et al. Vitamin B-12 status is inversely associated with plasma homocysteine in young women with C677T and/or A1298C methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *J Nutr,* 2002;132:24665-24709.
115. Bagley PJ, Jacob S. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylated tetrahydrofolates in red blood cells. *Med Sci,* 1998;95:13217-13220.

116. Bailey LB, Duhaney RL, Maneval DR, et al. Vitamin B-12 status is inversely associated with plasma homocysteine in young women with C677T and/or A1298C methylenetetrahydrofolate reductase.
117. Kim Y. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, folate, and cancer risk: A paradigm of gene-nutrient interactions in carcinogenesis. *Nutr Rev*, 2000;58:205-217.
118. Weisberg I, Tran P, Christensen B, et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*, 1998;64: 169-172.
119. Homberger G, Linnebank M, Winter C, et al. Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. 2000; *Eur J Hum Genet*, 8:725-729.
120. Daly SF, Molloy AM, Mills JL, et al. The influence of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase genotypes on enzyme activity in placental tissue. *Brit J Obstet Gynaec*, 1999;106:1214-1218.
121. Stern LL, Bagley PJ, Rosenberg IH, et al. Conversion of 5-formyltetrahydrofolic acid is unimpaired in folate-adequate persons homozygous for the C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *J Nutr*, 2000;130: 2238-2242.
122. Goyette P, Pai A, Milos R, et al. Gene structure of human mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mammalian Genome*, 1998; 9:652-656.
123. Goyette P, Pai A, Milos R, et al. Gene structure of human mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mammalian Genome*, 1998; 9:652-656.
124. Rady PL, Tyring SK, Hundnall SD, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): The incidence of mutations C677T and A1298C in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Med Genet*, 1999; 86:380-384.
125. Choi BO, Kim NK, Kim SH, Kang MS, Lee S, Ahn JY, Kim OJ, Kim S, Oh D. Homozygous C677T mutation in the MTHFR gene as an independent risk factor for multiple small-artery occlusions. *Thromb Res* 111: 39-44, 2003.

126. Li Z, Sun L, Zhang H, Liao Y, Wang D, Zhao B, Zhu Z, Zhao J, Ma A, Han Y, Wang Y, Shi Y, Ye J, Hui R. Elevated plasma homocysteine was associated with hemorrhagic and ischemic stroke, but methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism was a risk factor for thrombotic stroke: a Multicenter Case-Control Study in China. *Stroke* 34: 2085-2090, 2003.
127. Markus HS, Ali N, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powell J. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 28: 1739-1743, 1997.
128. Goyette P, Rozen R. The thermolabile variant 677CT can further reduce activity when expressed in cis with severe mutations for human methylenetetrahydrofolate reductase. *Hum Mutat*, 2000; 16: 132-138.
129. Schneider JA, Rees DC, Liu YT, et al. Worldwide distribution of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Am J Hum Genet*, 1998; 62: 1258-1260.
- .
130. Sell SM, Lugemwa PR. Development of a highly accurate, rapid PCR-RFLP genotyping assay for the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Genet Test*, 1999; 3: 287-289.
131. Demuth K, Moatti N, Hanon O, et al. Opposite effects of plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation on carotid artery geometry in asymptomatic adults. *Thromb Vasc Biol*, 1998; 18: 1838-1843.
132. Schneider JA, Rees DC, Liu YT, et al. Worldwide distribution of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Am J Hum Genet*, 1998; 62: 1258-1260.
133. Sell SM, Lugemwa PR. Development of a highly accurate, rapid PCR-RFLP genotyping assay for the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Genet Test*, 1999; 3: 287-289.
134. Schmitz C, Lindpainter K, Verhoef P, et al. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate

reductase and myocardial infarction. Circulation,1996; 94: 1812-1814.

135. *Demuth K, Moatti N, Hanon O, et al . Opposite effects of plasma homocysteine and the*

methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation on carotid artery geometry in asymptomatic

adults. Thromb Vasc Biol, 1998;18:1838-1843.

136. *Li Z, Sun L, Zhang H, Liao Y, Wang D, Zhao B, Zhu Z, Zhao J, Ma A, Han Y, Wang Y, Shi Y, Ye J, Hui R. Elevated plasma homocysteine was associated with hemorrhagic and ischemic stroke, but methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism was a risk factor for thrombotic stroke: a Multicenter Case-Control Study in China. Stroke 34: 2085-2090, 2003.*

137. *Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den HM, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet 10: 111-113, 1995.*

138. *Bagley PJ, Jacob S. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylatedtetrahydrofolates in red blood cells. Med Sci,1998;95:13217-13220.*

139. *Lievers KJA, Boers GHJ, Verhoef V, et al. A second common variant in methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) gene and its relationship to MTHFR enzyme activity, homocysteine and cardiovascular disease risk. Journal of MolecularMedicine Received, 1 February 2001, Published.*

140. *Schmitz C, Lindpainter K, Verhoef P, et al. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and myocardial infarction. Circulation,1996; 94: 1812-1814.*

141. *Lievers KJA, Boers GHJ, Verhoef V, et al. A second common variant in methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) gene and its relationship to MTHFR enzyme activity, homocysteine and cardiovascular disease risk. Journal of MolecularMedicine Received, 1 February 2001, Published online 5 July, 2001.*

142. Sibani S, Christensen B, O'ferrall E, et al. Characterization of six novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocystinuria. *Hum Mutat*, 2000;15: 280-287. .
143. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: *Am J Epidemiol*, 2000; 151: 862-77.
144. Shpichinetsky V, Raz I, Friedlander Y, et al. The association between two common mutations C677T and A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk for diabetic nephropathy in type II diabetic patients. *J Nutr*, 2000;130: 2493- 2497.
145. Langman LJ, Wong BYY, Boggis C, et al. The prevalence and linkage disequilibrium of three methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms varies in different ethnic groups presented at INABIS'98-5th internet world congress on biomedical sciences at McMaster University, Canada, Dec 7-16th. Available at URL <http://www.mcmaster.ca/inabis98/cvdisease/langman0264/index.html>. Erişim 12.05.2003.
146. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: *Am J Epidemiol*, 2000; 151: 862-77.
147. Shpichinetsky V, Raz I, Friedlander Y, et al. The association between two common mutations C677T and A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk for diabetic nephropathy in type II diabetic patients. *J Nutr*, 2000;130: 2493-2497.
148. Langman LJ, Wong BYY, Boggis C, et al. The prevalence and linkage disequilibrium of three methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms varies in different ethnic groups presented at INABIS'98-5th internet world congress on biomedical sciences at McMaster University, Canada, Dec 7-16th. Available at URL <http://www.mcmaster.ca/inabis98/cvdisease/langman0264/index.html>. Erişim 12.05.2003.

149. Szczeklik A, Sanak M, Jankowski M, et al. Mutation A1298C of methylenetetrahydrofolate reductase: Risk for early coronary disease not associated with hyperhomocysteinemia. *Am J Med Genet*, 2001; 101: 36-39.
150. Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassman G. Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *J Nephrol*, 2000; 13(1): 20-33.
151. Markus HS, Ali N, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powell J. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 28: 1739-1743, 1997.
152. Lalouschek W, Aull S, Serles W, Schnider P, Mannhalter C, Pabinger-Fasching I, Deecke L and Zeiler K. C677T MTHFR mutation and factor V Leiden mutation in patients with TIA/minor stroke: a case-control study. *Thromb Res* 93: 61-69, 1999.
153. Sibani S, Christensen B, O'ferrall E, et al. Characterization of six novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocystinuria. *Hum Mutat*, 2000; 15: 280-287.
154. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: *Am J Epidemiol*, 2000; 151: 862-77.
155. Klee GG. Cobalamin and Folate Evaluation: Measurement of Methylmalonic Acid and Homocysteine vs Vitamin B12 and Folate. *Clinical Chemistry* 2000; 46: 1277-83.
156. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM*. 2009; 102(1): 17-28.
157. Reynolds E. Vitamin B 12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 949-60. .
158. Molloy AM. Folate and homocysteine interrelationships including genetics of the relevant enzymes. *Curr Opin Lipidol*. 2004; 15(1): 49-57.
159. Young IS, Woodside JV. Folate and homocysteine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2000; 3(6): 427-32.

160. Ware, J.E., Kosinski, M., Bayliss, M.S., McHorney, C.A., Rogers, W.H., and Raczek, A., (1995) *Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. Med Care.,33;pp:264-79. .*
161. Sarmer, S., Ergin, S., and Yavuzer, G., (2000) *The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia impact questionnaire Rheumatol Int.,20;pp:9-12. .*
162. Bellato E, Marini E, Castoldi F, et al. *Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Pain Research and Treatment 2012;2012:426130. .*
163. Clauw DJ. *Fibromyalgia: an overview. The American Journal of Medicine 2009;122(Suppl 12):3-13.*
164. Clauw DJ. *Fibromyalgia: An overview. Am J Med 2009; 122(12 Suppl):S3-S13*
165. Yunus MB, Arslan S, Aldag JC. *Relationship between body mass index and fibromyalgia features. Scand J Rheumatol 2002;31:27–31.*
166. Shiri R, Viikari-Juntura E, Varonen H, Heliövaara M. *Prevalence and determinants of lateral and medial epicondylitis: a population study. Am J Epidemiol 2006;164(11):1065–74.*
167. Wendelboe AM, Hegmann KT, Gren LH, Alder SC, White GL Jr., Lyon JL. *Associations between body-mass index and surgery for rotator cuff tendonitis. JBone Joint Surg Am 2004; 86A:743–7.*
168. Kokino S, Zateri C. *Obezite ve Aerobik Egzersizler. Turk Klin J PMR 2004; 4:91–9.*
169. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. *An internet survey of 2596 people with fibromyalgia. BMC Musculoskelet Disord 2007;8:27.*
170. Clauw DJ. *Fibromyalgia: an overview. The American Journal of Medicine 2009;122(Suppl 12):3-13.*
171. Price DD, Staud R. *Neurobiology of fibromyalgia syndrome. The Journal of Rheumatology Supplement 2005;75:22-8.*
172. Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A. *Familial occurrence of primary fibromyalgia. Arch of Phys Med and Rehabilitation 1989;70:61-3.*

173. *Buskila D. Genetics of chronic pain states. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007;21:535-47.*
174. *Koehler KM, Romero LJ, Stauber PM, Pareo-Tubbeh SL, Liang HC, Baumgartner RN, Garry PJ, Vitamin supplementation and other variables affecting serum homocysteine and methylmalonic acid concentrations in elderly men and women. J Am Coll Nutr. 1996 Aug;15(4):364-76.*
175. *Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M. Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. Z Kardiol. 2004; 93(6): 439-53.*
176. *Maron, B.A.; Loscalzo, J. The treatment of hyperhomocysteinemia. Annu. Rev. Med. 2009, 60, 39–54.*
177. *Schalinske, K.L.; Smazal, A.L. Homocysteine imbalance: A pathological metabolic marker. Adv. Nutr. 2012, 3, 755–762.*
178. *Kanwar, Y.S.; Manaligod, J.R.; Wong, P.W. Morphologic studies in a patient with homocystinuria due to 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. Pediatr. Res. 1976, 10, 598–609.*
179. *Kolling, J.; Scherer, E.B.; Siebert, C.; Hansen, F.; Torres, F.V.; Scaini, G.; Ferreira, G.; de Andrade, R.B.; Goncalves, C.A.; Streck, E.L.; et al. Homocysteine induces energy imbalance in rat skeletal muscle: Is creatine a protector? Cell Biochem. Funct. 2012, doi:10.1002/cbf.2938.*
180. *Valentino, F.; Bivona, G.; Butera, D.; Paladino, P.; Fazzari, M.; Piccoli, T.; Ciaccio, M.; La Bella, V. Elevated cerebrospinal fluid and plasma homocysteine levels in ALS. Eur. J. Neurol. 2010, 17, 84–89.*
181. *Zoccolella, S.; Simone, I.L.; Lamberti, P.; Samarelli, V.; Tortelli, R.; Serlenga, L.; Logroscino, G. Elevated plasma homocysteine levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 2008, 70, 222–225.*
182. *Zoccolella, S.; Tortorella, C.; Iaffaldano, P.; Direnzo, V.; D'Onghia, M.; Paolicelli, D.; Livrea, P.; Trojano, M. Elevated plasma homocysteine levels in patients with multiple sclerosis are associated with male gender. J. Neurol. 2012, 259, 2105–2110.*

183. McDermott, M.M.; Ferrucci, L.; Guralnik, J.M.; Tian, L.; Green, D.; Liu, K.; Tan, J.; Liao, Y.; Pearce, W.H.; Schneider, J.R.; et al. Elevated levels of inflammation, d-dimer, and homocysteine are associated with adverse calf muscle characteristics and reduced calf strength in peripheral arterial disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, 50, 897–905.
184. Valentino, F.; Bivona, G.; Butera, D.; Paladino, P.; Fazzari, M.; Piccoli, T.; Ciaccio, M.; La Bella, V. Elevated cerebrospinal fluid and plasma homocysteine levels in ALS. *Eur. J. Neurol.* 2010, 17, 84–89.
185. Brustolin, S., Giugliani, R., Félix, T.M., 2010. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 43, 1–7.
186. Frosst, P., et al., A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*, 1995. 10(1): p.111-3.
187. Skibola C, Smith M, Kane E, Roma Ne, Rollinson S, Cartwright A R, Morgan G, (1999). Polymorphisms in The Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene are Associated with Susceptibility to Acute Leukemia in Adults. *PNAS*, 96(22): 12810–12815.
188. Berkun Y, Levartovsky D, Rubinow A, Orbach H, Aamar S, Grenader, Abou Atta I, Mevorach D, Friedman G, Ben-Yehuda A (2004). Methotrexate related adverse effects in patients with rheumatoid arthritis are associated with the A1298C polymorphism of the MTHFR gene. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63:1227-1231.
189. Brattstrom, L. et al. (1998) Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation* 98, 2520–2526.
190. Botto, L.D. and Yang, Q. (2000) 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.* 151, 862–877.
191. Ueland, P.M. et al. (2000) The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am. J. Clin. Nutr.* 72, 324–332.

192. Bagley, P.J. and Selhub, J. (1998) A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylated tetrahydrofolates in red blood cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 13217–13220.
193. Kim, Y-I. (1999) Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms and implications. *J. Nutr. Biochem.* 10, 66–88.
194. Vecchi, M. et al. (2000) Inflammatory bowel diseases are not associated with major hereditary conditions predisposing to thrombosis. *Dig. Dis. Sci.* 45, 1465–1469.
195. Per Magne Ueland, Steinar Hustad, Jørn Schneede, Helga Refsum and Stein Emil Vollset *Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism Pharmacological Sciences Vol.22 No.4 April 2001.*
196. Taşbaş O, Borman P, Gürhan Karabulut H, Tükün A, Yorgancıoğlu R (2011). *The Frequency of A1298C and C677T Polymorphisms of the Methylenetetrahydrofolate Gene in Turkish Patients with Rheumatoid Arthritis: Relationship with Methotrexate Toxicity*, 5: 30-35.
197. Ahmet Inanir , Serbulent Yigit , Akin Tekcan, Ferda Alpaslan Pinarli , Sema Inanir , Nevin Karakus .*Angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase gene variations in fibromyalgia syndrome 2015.*
198. Ubago Linares Mdel C, Ruiz-Perez I, Bermejo Perez MJ, Olry de Labry-Lima A, Hernandez-Torres E, Plazaola-Castano J. Analysis of the impact of fibromyalgia on quality of life: associated factors. *Clin Rheumatol.* 2008 May;27(5):613-9.
199. Yazıcı K, Tot Ş, Biçer A, Yazıcı A ve Buturak V.(2003). Bel ve boyun ağrısı. hastalarda anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi. *Klinik Psikiyatri.* 6:95-101
200. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology.* 2005 Nov;30(10):1010-6.

201. Tanriverdi F, Karaca Z, Unluhizarci K, Kelestimur F. The hypothalamo-pituitaryadrenalaxis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress*.2007 Mar;10(1):13-25.
202. Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Prins AP, van der Korst JK, de Kloet ER. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol*. 1998 Jul;25(7):1374-81.
203. Sponne IE, Gaire D, Stabler SP, Droesch S, Barbea FM, Allen RH, Lambert DA, Nicolas JP. Inhibition of vitamin B12 metabolism by OH-cobalamin c-lactam in rat oligodendrocytes in culture: a model for studying neuropathy due to vitamin B12 deficiency. *Neurosci Lett* 2000;288:191-194
204. Ortancil O, Sanli A, Eryuksel R, Basaran A, Ankarali H (2010) Association between serum ferritin level and fibromyalgia syndrome. *Eur J Clin Nutr* 64:308–312
205. Regland B, Andersson M, Abrahamsson L, Bagby J, Dyrehag LE, Gottfries CG (1997) Increased concentrations of homocysteine in the cerebrospinal fluid in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Scand J Rheumatol* 26:301–307