

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

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU KADINLARDA SERUM  
S100B,OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN KAPASİTENİN KLİNİK  
BULGULARLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Esra ÇELEN KAYA**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Ahmet TUTOĞLU**

**ŞANLIURFA**

**2016**

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

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU KADINLARDA SERUM  
S100B,OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN KAPASİTENİN KLİNİK  
BULGULARLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Esra ÇELEN KAYA**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Ahmet TUTOĞLU**

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 25.02.2016 tarih ve 16014 protokol numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA**

**2016**

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalıőmam surecinde verdiği destek ve katkılarından dolayı tez danışmanım, değerli hocam, sayın Doç. Dr. Ahmet TUTOĞLU' na;

Bilgi ve tecrubelerinden faydalandığım değerli bolum hocalarım, Doç. Dr. Ahmet BOYACI, Doç. Dr. Pelin YAZGAN, Yrd. Doç. Dr. Alparslan Yetiőin'e;

Tez çalıőmamdaki yardım ve desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı' ndaki değerli hocalarım, Prof. Dr. Nurten AKSOY, Yrd. Doç. Dr. Hasan BİLİNÇ'e

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber acı tatlı birçok olayı paylaőtıđımız asistan arkadaşlarıma;

Rotasyonlarım sırasında bilgilerini paylaşan, eğitimime katkıda bulunan Dahiliye, Noroloji, Ortopedi, Kardiyoloji, Gus hastalıkları ve Radyoloji Anabilim dalındaki hocalarım ve asistan arkadaşlarıma;

Beraber çalıőmaktan mutlu olduğum hemőirelerimiz, hasta bakıcılarımız, sekreterlerimize;

Hayatımın her doneminde olduğu gibi asistanlığım boyunca da her turlu desteğini esirgemeyen kıymetli aileme, değerli eşim Cemil KAYA'ya ve mutluluk kaynağım biricik oğlum Muhammed Berat'a;

Sonsuz sevgi ve teőekkurlerimi sunarım.

Dr. Esra ÇELEN KAYA

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
SİMGE VE KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
SUMMARY	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe	6
2.3. Epidemiyoloji	6
2.4. Etyopatogenez	7
2.4.1.Genetik	7
2.4.2. Santral Mekanizmalar	8
2.4.3.İmmünolojik Bozukluk	12
2.4.4.Uyku Bozukluğu	13
2.4.5.Psikolojik Bozukluklar	13
2.5. Fibromiyalji İçin Etyopatogenetik Model	13
2.6. Klinik	15
2.6.1.Ağrı	16
2.6.2.Tutukluk	16
2.6.3.Yorgunluk Halsizlik	16
2.6.4.Sabah Yorgunluğu	16
2.6.5.Uyku Bozukluğu	17
2.6.6.Paresteziler	17
2.7. Fms İle Birlikte Olabilen Hastalıklar	18
2.8. Fizik Muayene Bulguları	18
2.8.1.Hassas Noktaların Palpasyonu	18
2.8.2.Deri Kıvrım Duyarlılığı Muayenesi	18
2.8.3Kutanöz Hiperemi (Dermografizm)	18
2.8.4.Deride Retiküler Renk Değişikliğinin Kontrolü	18

2.9. Ayırıcı Tanı	19
2.9.1.Miyofasyal Ağrı Sendromu (MAS)	19
2.9.2.Kronik Yorgunluk Sendromu	19
2.9.3.Psikojenik Ağrı	20
2.9.4.Depresyon	20
2.9.5.Diğer Klinik Durumlar	21
2.10. Laboratuvar İncelemeleri Ve Görüntüleme Yöntemleri	21
2.11. Prognoz	21
2.12. Tedavi	22
2.12.1.Farmakolojik Tedavi	23
2.12.1.1.Analjezikler Ve Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar	23
2.12.1.2.Trisiklik Antidepresanlar	23
2.12.1.3.Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri	24
2.12.1.4.Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri	24
2.12.1.5.Antiepileptikler	25
2.12.1.6.Diğer İlaçlar	25
2.12.2.Non-Medikal Tedavi	26
2.12.2.1.Hastanın Bilgilendirilmesi Ve Eğitimi	26
2.12.2.2.Psikolojik Faktörlerin Tedavisi Ve Hastalığı Arttırıcı Faktörlerin Giderilmesi	27
2.12.2.3.Davranış Değişiklikleri	27
2.12.2.4.Uykunun Düzeltilmesi Ve Düzenli Bir Yaşam Sağlanması	27
2.12.2.5.Stafilokokus toksoidi	27
2.12.2.6.Hassas Nokta Enjeksiyonu	27
2.12.2.7.Akupunktur	28
2.12.2.8.Stellar Ganglion Blokajı	29
2.12.2.9.Psikoterapi	29
2.12.2.10.Egzersiz	29
2.12.3.Fizik Tedavi Ajanları	29
2.12.3.1.Ultrason	29
2.12.3.2.Hidroterapi	30
2.13. S100 proteinleri	30
2.13.1. S–100 Proteinlerinin İntrasellüler Aktiviteleri	32
2.13.2. S–100 Proteinlerinin Ekstrasellüler Aktiviteleri	33

2.14. Oksidatif Stres ve Total Antioksidan Sistem	36
2.14.1. Serbest Oksijen Radikalleri	37
2.14.1.1. Superoksit Radikali	37
2.14.1.2. Hidrojen Peroksit	38
2.14.1.3. Hidroksil Radikali	38
2.14.1.4. Singlet Oksijen	38
2.14.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri	39
2.14.2.1. Membranların Lipid Peroksidasyonu	40
2.14.2.2. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu	40
2.14.2.3. Karbonhidratlara Etkileri	41
2.14.3. Total Oksidan Durum (TOS)	41
2.14.4. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Mekanizmaları	41
2.14.4.1. Antioksidan Sistemler	41
2.14.4.1.1. Enzimatik Antioksidanlar	43
2.14.4.1.2. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	44
2.14.4.1.3. Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri	44
2.14.4.2. Total Antioksidan Sistem (TAS)	45
2.14.5. Oksidatif Stres	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. Hastalar	47
3.2. Hastaların Değerlendirilmesi	48
3.3. İstatistiksel analiz	52
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	58
6. EKLER	65
KAYNAKLAR	74

<b>Tablo-1:</b> American College of Romatology(ACR) 1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri	3
<b>Tablo-2:</b> ACR 2010 FMS Sınıflandırma Kriterleri	5
<b>Tablo-3:</b> Santral Sensitizasyon Sendromları	15
<b>Tablo-4:</b> Fibromiyaljili Hastalarda Sıkça Birlikte Görülen Somatik ve Psikolojik Semptomlar	17
<b>Tablo-5:</b> Kanıtı Dayalı Tıp Açısından FMS Tedavisi	22
<b>Tablo-6:</b> S100 Protein Ailesi Ve Genel Etkileri	35
<b>Tablo-7:</b> Fibromiyalji Sendromu Etki Sorgulaması Toplam Puan Hesaplaması	50
<b>Tablo-8:</b> Hasta Ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri	53
<b>Tablo-9:</b> Hasta Ve Kontrol Grubunun Serum S100B, TAS, TOS, OSİ Düzeylerinin Klinik Bulgular İle Karşılaştırılması	54
<b>Tablo-10:</b> Hastalarda Serum S100B, TAS, TOS, OSİ ile Klinik Bulgular Arasındaki Korelasyon İlişkisi	56
<b>Tablo-11:</b> FMS'lu Hastalarda PUKİ Lineer Regresyon Analizi	57

<b>Şekil-1:</b> Fibromiyalji Sendromunda Tanımlanan Hassas Noktalar	4
<b>Şekil-2:</b> Fibromiyalji Sendromunun Yaşla İlişkisi	7
<b>Şekil-3:</b> Serebral ve ekstraserebral S100B salınımı ve üriner atılımı	31
<b>Şekil-4:</b> S100 Proteinlerinin Sekonder Yapısı. Kalsiyum Bağlama Bölgeleri (L1-L2) Ve Tersiyer Yapıda Katlanacak Olan Heliksler	32
<b>Şekil-5:</b> S100B Proteinin Ekstraselüller Alanda Etkileri	33
<b>Şekil-6:</b> S100b'nin Ekstraselüller Alandaki Konsatrasyona Bağlı Olarak Nöronlardaki Etki Mekanizmasının Şematik Görünümü	34
<b>Şekil-7:</b> Serbest Radikallerin Hasar Oluşturma Mekanizmaları	39



## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>FM</b>	: Fibromiyalji
<b>ACR</b>	: American Collegement of Romatology
<b>RAGE</b>	: Recertor for advanced glycation end products
<b>BDÖ</b>	: Beck Depresyon Ölçeği
<b>REM</b>	: Rapid eye movement
<b>WPI</b>	: Widespread Pain Index
<b>FMS</b>	: Fibromiyalji sendrom
<b>5-HTT</b>	: 5 hidroksi triptamin triptofan
<b>HPA</b>	: Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Aks
<b>FMS</b>	: Fibromiyalji Sendromu
<b>CRH</b>	: Corticotrophin releasing factor
<b>ACTH</b>	: Adrenocorticotrophic hormone
<b>MAS</b>	: Miyofasial Ağrı Sendromu
<b>LH</b>	: Luteinizing hormone
<b>FSH</b>	: Follicle stimulating hormone
<b>TRH</b>	: Thyroid releasing hormone
<b>NSAİD</b>	: Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaç
<b>TSH</b>	: Thyroid stimulating hormone
<b>IGF-1</b>	: Insulin Growth Factor-1
<b>GH</b>	: Growth hormone
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografi
<b>HIV</b>	: Human İmmünodeficiency virus
<b>EEG</b>	: Electroencephalography
<b>RA</b>	: Romatoid artrit
<b>KYS</b>	: Kronik yorgunluk sendromu
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme

<b>ANA</b>	: Anti Nükleer Antikor
<b>ESH</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>TSA</b>	: Trisiklik antidepresan
<b>SNRI</b>	: Serotonin noradrenalin re-uptake inhibitörü
<b>SSRI</b>	: Selektif serotonin re-uptake inhibitörü
<b>GABA</b>	: Gama aminobütirik asetik asit
<b>EULAR</b>	: The European League Against Rheumatism
<b>FDA</b>	: Food and drug administration
<b>US</b>	: Ultrason
<b>HN</b>	: Hassas nokta
<b>AH</b>	: Alzheimer hastalığı
<b>Fe</b>	: demir
<b>GPx</b>	: glutasyon peroksidaz
<b>GR</b>	: Glutasyonreduktaz
<b>GST</b>	: Glutasyontransferaz
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>O<sub>2</sub></b>	: Singlet oksijen
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Süperoksit radikal
<b>TAS</b>	: Total antioksidan status
<b>TOS</b>	: Total oksidan status
<b>OSİ</b>	: Oksidatif stres indeksi
<b>FIQ</b>	: Fibromiyalji impact questionnaire
<b>PUKİ</b>	: Pittsburgh uyku kalitesi indeksi
<b>SF-MPQ</b>	: short form Mc Gill Pain Questionnaire
<b>VAS</b>	: Vizuel Analog Skala
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>PSQİ</b>	: Pittsburgh sleep quality index
<b>BDİ</b>	:Beck depression inventory

## ÖZET

### Fibromiyalji Sendromlu Kadınlarda Serum S100b, Oksidan Ve Antioksidan Kapasitenin Klinik Bulgularla İlişkisi

Dr.Esra ÇELEN KAYA

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzmanlık Tezi

**Amaç:** Fibromiyalji sendromu (FMS), yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, kötü uyku kalitesi ve kognitif bozukluklarla karakterize bir kronik ağrı sendromudur. S100 proteinleri pek çok hücreyel olayda düzenleyici rolleri olan multifonksiyonel proteinlerdir. En çok çalışılan üyelerinden biri olan S100B proteini pek çok klinik patolojide ağrı ve depresyonun araştırılmasında kullanılmıştır. Oksidatif stres basitçe, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak ifade edilir. Oksidatif stresin FMS patofizyolojisinde önemli bir rolü olabilir. Bu çalışmada fibromiyalji sendromlu kadınlarda serum S100B protein, total oksidatif stres ve total antioksidan sistem düzeyleriyle ağrı düzeyi, uyku kalitesi ve depresyon arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 1990 Amerika Romatizma Cemiyeti (ACR) kriterlerine göre FM tanısı almış 40 hasta ve 43 kontrol çalışmaya alındı. Serum s100B düzeyi ELISA yöntemiyle ölçüldü. TAS, TOS, OSİ düzeyleri Erel yöntemi ile çalışıldı. Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 18.0 programı kullanılarak yapıldı ve  $p < 0,05$  olması anlamlı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** FMS'u olan hasta grubunda, serum S100B düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur( $p < 0,05$ ). TOS ve OSİ düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur( $p < 0,05$ ). Beck depresyon ölçeği(BDÖ) ve Pittsburgh uyku kalitesi (PUKİ) skorlarının FMS'lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olduğu görülmektedir( $p < 0,05$ ). S100B düzeyleri ile klinik parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ). FIQ ile PUKİ ve BDÖ skorları arasında pozitif korelasyon tespit edildi( $p < 0,05$ ).BDÖ ile VAS arasında pozitif korelasyon tespit edildi( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** FM hastalarında artmış oksidatif stres, depresyon ölçeğinde ve uyku indeksinde yükseklik tespit edildi. Ağrının kötüleşmesi, uyku kalitesini, depresyonu ve fibromiyalji sendromunun etkisini arttırabileceği saptandı. Tüm bu bulgular ışığında FM hastalarının tedavisinin çok yönlü olması gerektiği; oksidatif stres, depresyon ve uyku bozukluğunun özellikle ele alınması gerektiği sonucu açığa çıkmaktadır. FM pataogenezinin aydınlatılması açısından da bu bulgular aydınlatıcı nitelikte olabilir.



## SUMMARY

### **The Relationship Between Serum S100b, Antioxidant, Oxidative Capacity And Clinical Findings In Women With Fibromyalgia Syndrome**

**Esra ÇELEN KAYA, MD**

**Speciality Thesis, Department of Physical Medicine and Rehabilitation**

**Objective:** Fibromyalgia syndrome (FMS) is a chronic pain syndrome accompanied by extensive pain in body, fatigue, poor sleep quality and cognitive difficulties. S100 proteins are multifunctional proteins with a regulatory role in a variety of cellular processes. The most studied member. Protein S100B, has been investigated as a marker of pain and depression in various clinical pathologies. Oxidative stress might be defined in simple terms as an imbalance between anti-oxidative defence of the body and free radical production responsible for peroxidation of lipid layer of cell walls. Oxidative stress could play an important role in pathophysiology of FMS. The aim of present study is to investigate the relationship between serum s100b, antioxidant, oxidative capacity and clinical findings in women with fibromyalgia syndrome.

**Material and method:** 40 patients who met the 1990 ACR criteria for the classification of FM and 43 healthy controls were enrolled to the study. Measurement of serum S100B was performed by ELISA kits. TAS (Total antioksidan status), TOS (Total oksidan status) and OSI (oxidative stress index) were studied at peripheral venous blood by Erel method. In this study, statistical analyzes were performed using SPSS 18.0 and  $p < 0.05$  was considered as significant.

**Results:** Mean serum level of S100 was significantly lower in patients with FM compared to healthy control ( $p < 0.05$ ). Mean serum level of TOS, OSI were significantly higher in patients with FM compared to healthy control ( $p < 0.05$ ). The scores of Beck Depression Inventory and Pittsburgh sleep quality index were significantly higher in FM patients ( $p < 0.05$ ). Serum S100 levels were not correlated with the clinical parameters. There was positive correlation between FIQ and PSQI, FIQ and BDI, BDI and VAS ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** We detected that oxidative stress, depression and sleep index are increased in FM patients. Worsening of pain is increase the quality of sleep, depression and the impact of FMS. According to this results, the treatment of FM patients must be multidirectional; oxidative stres, depression and sleep disturbances should be treated of first priority. This findings can clera up to illuminate the pathogenetic mecanism of FM.



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Fibromiyalji (FM), yaygın kas iskelet ağrısı, yorgunluk, uyku bozuklukları ve ruhsal bozuklukların eşlik ettiği kronik ağrı sendromudur. Ayrıca subjektif şişlik, parestezi, kognitif bozukluklar, baş dönmesi ve güçsüzlük, FM’de sık rastlanan semptomlarından (1). Görülme sıklığı; kadınlarda %3,4, erkeklerde %0,5 olarak bildirilmektedir (2). Ülkemizdeki FM prevalansının ise % 3,6 olduğu ifade edilmektedir (3). Hastaların %70-80 kadarı kadındır. Her yaş grubunda görülebilmesine rağmen, FM’ye sıklıkla 30-50 yaş grubunda sedanter kadınlarda rastlanmaktadır. (4).

FM’nin etyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte; ortaya çıkmasında santral ve otonom sinir sistemi, hormonlar, immün sistem, eksternal stres faktörleri, psikolojik ve biyokimyasal faktörlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir (5). Ayrıca ağrı sürecindeki anormallikler, santral sensitizasyon ve desenden ağrı düzenlenmesindeki azalmayla ilişkilendirilmiştir (6,7).

Çok çeşitli semptomu olmasına rağmen, FM için spesifik olarak tanımlanmış bir fizik muayene veya laboratuvar bulgusu yoktur. FM tanısında Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından tanımlanmış tanı kriterleri kullanılmaktadır. 1990 ACR tanı kriterlerine göre; 18 hassas noktadan 11’inde hassasiyet olmasıyla tanı konur. 2010 ACR FM tanı kriterlerinin amacı ise hassas noktaları içermeyerek FM tanısını kolaylaştırmaktır. 2010 ACR FM tanı kriterlerinin diğer bir amacı ise, kognitif semptomları, yorgunluk, uyku düzensizliklerini ve ağrı dışındaki diğer semptomları tanımlamaktır. Buna rağmen %25 kadar FM tanılı hasta 1990 ve 2010 ACR tanı kriterlerini karşılamamaktadır (8,9).

S100B, santral sensitizasyon progresyonuyla ilişkili olan, yüksek konsantrasyonlarda interlökin-1 $\beta$  ve tümör nekroz faktör-  $\alpha$  ekspresyonunu düzenleyen ve mikroglia ve astrositlerde RAGE (receptor for advanced glycation end products) reseptörü üzerinden NF-k $\beta$  (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) aktivasyonunu sağlayan Ca bağlayıcı bir proteindir (10,11). Kan beyin bariyerinden geçen serum S100B’nin periferik düzeyleri, santral sinir sistemindeki düzeyiyle korele bulunmuştur (12). S100B serum düzeyleri stresle değişebilmektedir, depresif hastalarda serum S100B düzeylerinin arttığı görülmüştür (13). FM hastalarının da yaşamlarının bir döneminde depresyon görülme oranı %50-70 olarak belirtilmiştir (14,15). FM hastalarında yapılan bir çalışmada, serum S100B

düzeylerinin ağrı eşiğiyle ilişkisi gösterilmiştir, ağrı eşiği düşük olan FM hastalarında serum S100B düzeyleri yüksek bulunmuştur (16). Parkinson hastalarında yapılan bir çalışmada, FM hastalarında da sık görülen bir semptom olan uyku bozukluğunun serum S100B düzeylerinde artışa neden olduğu belirtilmiştir ve S100B'nin Parkinson hastalarında uyku ilişkili nöroinflamasyonda, potansiyel bir biomarker olarak kullanılması önerilmiştir (17,18).

Oksidatif stres, reaktif oksijen radikalleri ve antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşur (19). Antioksidan düzeyleri azaldığında, oksidatif stres hücre yapısı ve fonksiyonunda hasara neden olur (20). Yapılan çalışmalar oksidatif stresin FM etyopatogenezinde rolü olabileceğini göstermiştir. FM hastalarında reaktif oksijen radikalleri yüksek bulunmuştur, oksijenizasyon anormallikleri ve artan oksidatif strese bağlı olarak FM hastalarında kas metabolizması ve yapısında değişiklikler görülmüştür. Kas ve sinir dokusu serbest radikal hasarına duyarlıdır, FM hastalarındaki hassas noktalarda da anormal oksijenizasyon tespit edilmiştir (21). Oksidatif hasar markerı olan lipid peroksidaz artışı, FMdeki iki tipik semptom olan depresyon ve yorgunlukla ilişkilendirilmiştir (22,23).

Yapılan birkaç çalışmaya göre, %90'dan fazla FM hastası uyku bozukluğu semptomları tanımlamaktadır (24). ACR'a göre dinlendirmeyen uyku FM tanısında kullanılan 3 ana semptomdan biridir (25). Dinlendirmeyen uyku sonrası hastaların ağrıyla ilgili semptomlarında kötüleşme tespit edilmiştir (26). FM hastalarında REM uykusu anormallikleri mevcut olup, hayvan çalışmalarında, REM uyku bozukluğunun lipid peroksidasyonunu arttırdığı böylece kötü uyku kalitesinin potansiyel bir oksidatif stresör olduğu gösterilmiştir (24,26,27).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde FM sendromunda serum S100B protein, total oksidatif stres ve total antioksidan sistem düzeyleriyle fibromiyalji sendromlu hastalarda klinik bulgular arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada fibromiyalji sendromlu hastalarda serum S100B protein, total oksidatif stres ve total antioksidan sistem düzeyleriyle ağrı düzeyi, uyku kalitesi ve depresyon arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.



## 2.GENEL BİLGİLER

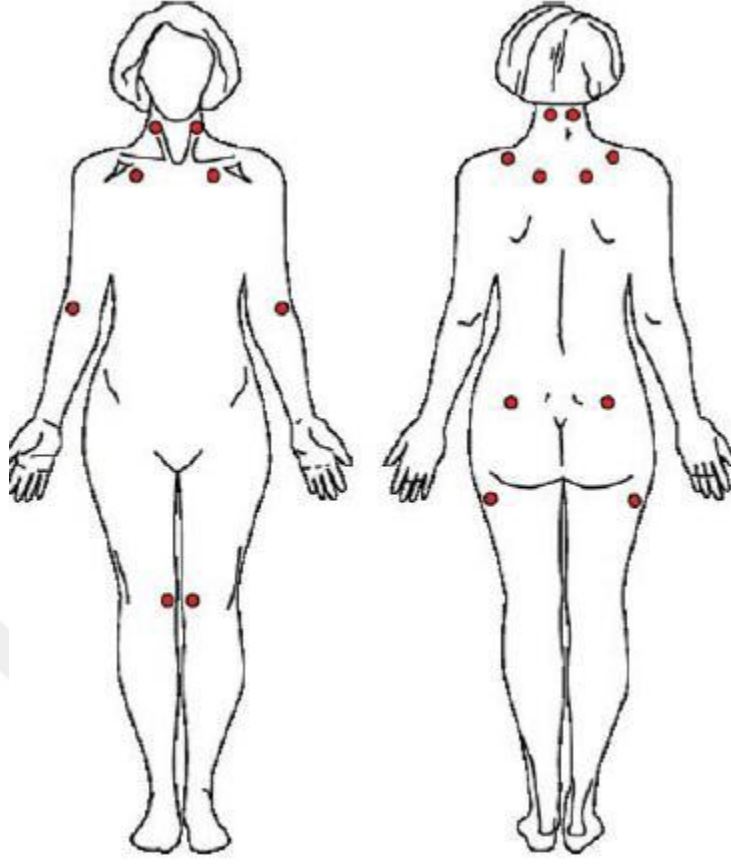
### 2.1.Tanım

Fibromiyalji sendromu (FMS); yaygın vücut ağrısı ile birlikte fizik muayenede spesifik anatomik bölgelerde hassas noktaların olduğu ve yorgunluk, tutukluk, uyku bozukluğunun eşlik ettiği etyopatogenezi henüz tam aydınlatılmamış bir yumuşak doku romatizmasıdır (28). Fibromiyalji, vücudun çeşitli bölgelerinde yaygın ağrılar, dokunmaya karşı hassasiyet ve somatik şikayetler gibi değişik belirtileri kapsamaktadır (29). FM, önceleri birincil ve ikincil olarak sınıflandırılmış, tanı ve tedavi açısından farklılık göstermediği için son yıllarda bu ayırım kaldırılarak ve beraberinde başka hastalık olsun olmasın tüm hastalar FM şeklinde adlandırılmaktadır (30).

ACR (American College of Rheumatology) 1990 yılında, bu hastalığın sınıflama kriterlerini en az 3 aydır devam eden yaygın vücut ağrısı ve vücutta belirlenmiş 18 hassas noktadan en az 11'inde 4 kg basınçla yapılan palpasyonda ağrı olması olarak belirlemiştir (Tablo-1) (şekil-1) (8).

**Tablo-1:** American College of Romatology(ACR) 1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri(8)

<p><b>1. Yaygın ağrı öyküsü:</b> Ağrının yaygın kabul edilebilmesi için vücudun sol ve sağ yarısında, belin alt ve üst tarafında ağrı olması gereklidir. Ayrıca aksiyel iskelet (servikal omurga, göğüs kafesi, torasik omurga veya bel) ağrısı olmalıdır.</p> <p><b>2. Parmak ile palpasyonda 18 hassas noktanın en az 11'inde ağrı.</b></p> <p><b>Oksiput:</b> Suboksipital kas yapışma yerinde, iki taraflı</p> <p><b>Alt servikal:</b> C5-C7'de intertransvers aralığın ön yüzleri, iki taraflı</p> <p><b>Trapezius:</b> Üst kenarının orta noktası, iki taraflı</p> <p><b>Supraspinatus:</b> Spina skapula üstünde medial kenara yakın, iki taraflı</p> <p><b>İkinci kot:</b> 2. kostakondral bileşkede, iki taraflı</p> <p><b>Lateral Epikondil:</b> Epikondillerin 2 cm distalinde, iki taraflı</p> <p><b>Gluteal:</b> Kasın ön kıvrımında gluteusun üst dış kadranında, iki taraflı</p> <p><b>Büyük trokanter:</b> Trokanterik çıkıntı arkası, iki taraflı</p> <p><b>Diz:</b> Medial yağ yastığında, iki taraflı</p>
--



Adapted from Wolfe F, et al. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-172

**Şekil-1:** Fibromiyalji Sendromunda Tanımlanan Hassas Noktalar(8)

Yukarıdaki kriterlerden iki tanesini taşıyan olgu FMS olarak kabul edilir. Yaygın ağrı süresi en az 3 ay olmalıdır. İkinci bir klinik hastalığın varlığı FMS tanısını dışlamaz (31).

Duyarlı nokta muayenesi hastayı bilgilendirme ile başlar. Ağrı ile duyarlılığın ayırt edilmesi gerekir. Parmak ile palpasyon yaklaşık 4 kg'lık bir güçle uygulanmalıdır (Baş parmak tırnağında beyazlaşmaya yetecek kadar bası). Hassas noktanın ağrılı sayılması için hasta palpasyonun ağrılı olduğunu vurgulamalıdır, duyarlılık ağrı olarak algılanmamalıdır. FMS'li olgular genelde daha duyarlıdır; yaygın duyarlılığı diğer nedenlerinden ayırmada 10 kontrol noktası kullanılır;

- Alın, iki taraflı
- Ön kol dorsali 1/3 bölüm, iki taraflı
- El başparmak tırnağı, iki taraflı

- Üçüncü metatars dorsali, iki taraflı
- Ayak başparmak tırnağı, iki taraflı

Üçten fazla kontrol noktasının bulunması durumunda FMS tanısına şüphe ile bakılmalıdır (31).

2010’da ise ACR yeni tanı kriterlerini yayınlamış olup hassas nokta sayısı kriter olarak alınmamış; yaygın vücut ağrısı ve semptom şiddeti dikkate alınmıştır (25).

**Tablo-2:ACR 2010 FMS Sınıflandırma Kriterleri (25)**

1. Ağrı şikayeti başvurunuzdan en az 3 ay önce mi başladı?
2. Ağrınızı açıklar başka /ek bir rahatsızlığınız var mı?
3. WPI  $\geq 7$  ve SS skala skoru  $\geq 5$  veya WPI=3-6 ve SS skala skoru  $\geq 9$

**A. WPI (“Widespread Pain Index”)**

Son 1 haftada 19 bölgede olan ağrı (bölge skorlaması: 0-19)

Sağ omuz kuşağı

Sol omuz kuşağı

Sağ üst kol

Sol üst kol

Sağ alt kol

Sol alt kol

Sağ kalça (kaba et, torakanter)

Sol kalça (kaba et, torakanter)

Sağ üst bacak Sol üst bacak

Sağ alt bacak Sol alt bacak

Sağ çene Sol çene Göğüs Karın

Üst sırt Alt sırt Boyun

**B. Semptom skala skoru**

Bitkinlik, Dinlenmiş uyanmama ,Kognitif belirtiler’den her biri için

Son 1 haftada 0= şikayet yok

1= hafif şikayet (genellikle hafif ve tekrarlayan)

2= orta şikayet (var olan ve/veya orta seviyede)

3= ciddi, devamlı, her tarafına yayılan, hayatına müdahale eden şikayet

**Somatik belirtiler**

Kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, bitkinlik/yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, sersemlik, uyuşukluk, sinirlilik, uykusuzluk, depresyon, başağrısı, kabızlık, üst karında ağrı, bulantı, irritabl barsak sendromu, karında ağrı veya kramp, kusma, göğüs ağrısı, bulanık görme, kuru göz, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, kurdeşen, rash, güneşe duyarlık, wheezing, solunumun kısılması, Raynaud fenomeni, kulakta çınlama, oral ülser, tat duyusunda kayıp veya değişiklik, işitme zorlukları, saç dökülmesi, sık idrara çıkma, ağrılı idrar yapma, mesane spazmları

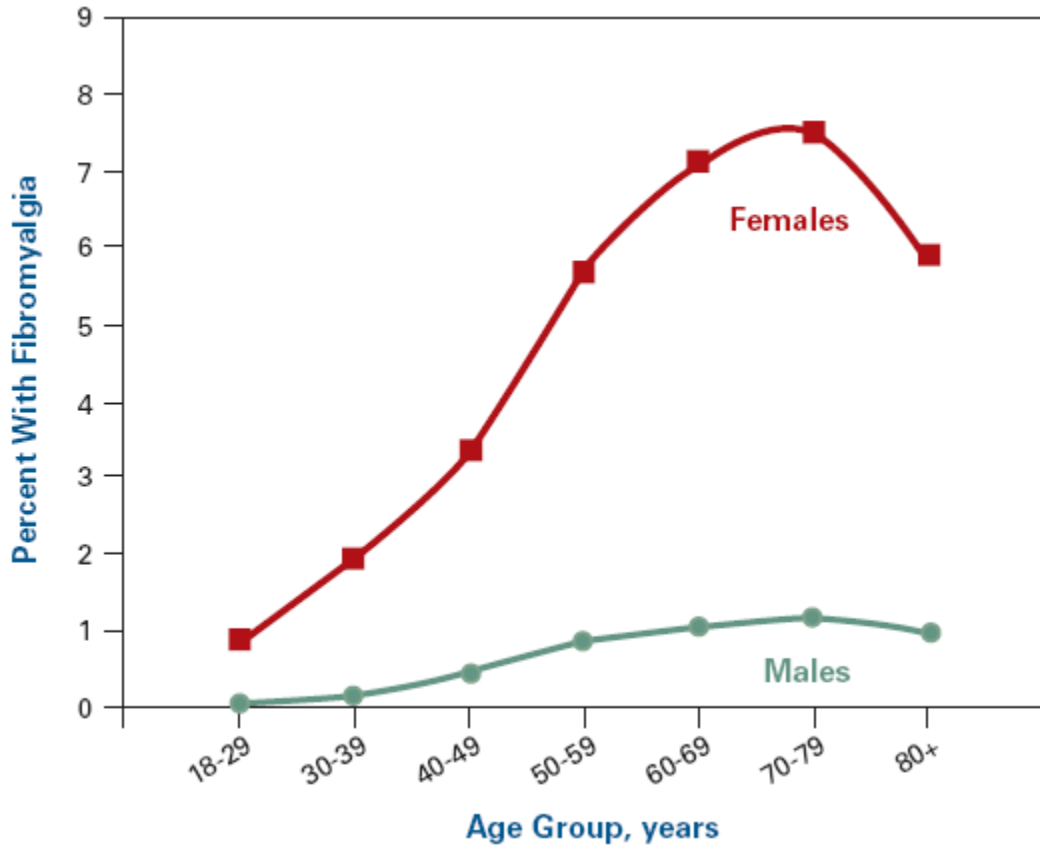
Somatik belirtiler: 0-3 arasında puanlanma, SS skala skoru= 0- 12

## 2.2.Tarihçe

Fibromiyalji semptomlarının varlığı ilk olarak 1800'lü yıllarda tanınmayabasılamıştır. 1850'de Frorier, bazı hastaların kaslarının basınca hassas olduğunu ve bu hastalarda lokal veya sistemik inflamasyon bulgusuna rastlanmadığını; yorgunluk ve uyku düzensizliğinin ise sık görüldüğünü bildirmiştir (32). 1904'de Sir William Govers fibröz dokuda inflamasyondan söz etmiş ve ilk kez fibrozit tanımını ileri sürmüştür (33). 1970 yılında Moldofosky ve Scarisbrick hassas nokta ve yaygın ağrı tanımını yaparak modern fibromiyalji kavramının temelini oluşturmuştur (34). Yunus ve arkadaşları 1980'lerin başında Fibromiyalji Sendromu'nun (FMS) inflamatuvar veya dejeneratif bir hastalık olmadığını "fibrozit" yerine 'fibromiyalji' teriminin daha uygun olacağını savunmuştur (35). Ayrıca Yunus ve arkadaşları tarafından yapılan FMS semptomlarının ve hassas noktaların geçerlilik çalışması fibromiyalji ile ilgili ilk klinik kontrollü çalışmadır (36).

## 2.3.Epidemiyoloji

Fibromiyalji sendromu birçok ülkede yaygın olarak rastlanan bir klinik antitedir. Amerikan Romatoloji Derneği'nin (ACR)1990 çalışmasında ortalama yaş 49 olarak belirtilmiş ve hastaların %89'unun kadın olduğu bildirilmiştir (şekil-1). Prevelansın genel dahiliye kliniklerinde %5.7, romatoloji kliniklerinde %14-20 arasında değiştiği bildirilmiştir (37). Ülkemizde ise Topbaş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, FMS prevalansı 20-64 yaş arası kadınlarda %3,6 ve 20-29 yaş arasında %0,9 olarak saptanmıştır (3).



**Şekil-2:** Fibromiyalji Sendromunun Yaşla İlişkisi

## 2.4.Etyopatogenez

Uzun yıllar boyunca etyopatogenezi araştırılan FMS, günümüzde santral ağrı sendromları arasında yer almaktadır (38). Çalışmalar sonucunda elde edilen yeni kanıtlar FMS etyopatogenezinde çevresel ve genetik faktörlerin rol oynayabileceğini, genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel (mekanik ve emosyonel travma) ve immünolojik faktörlerin FMS oluşumunu tetikleyebileceğini düşündürmektedir (38-41).

### 2.4.1.Genetik

Klinisyenler FMS'li hastaların en az bir akrabasında ağrı semptomu veya romatolojik bir hastalık göstermişlerdir. FMS'li hasta ve onların yakın akrabası üzerinde yaptıkları çalışmada, akrabaların % 52'sinde FMS saptamışlardır. Kendi analizlerine dayanarak otozomal dominant geçebileceğini düşünmüşlerdir (42).

Yunus ve ark. FMS'de ailesel eğilimin olduğunu göstermişlerdir. FMS için human lökosit antijen (HLA) bölgesinde muhtemel gen varlığı tespit edilmiştir (43,44).

Yapılan son araştırmalar, serotonerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerdeki gen polimorfizminin FMS etiolojisinde rol oynadığını göstermiştir. Ancak bu polimorfizm FMS için spesifik olmayıp diğer fonksiyonel somatik bozukluklar ve depresyon ile ilgili olduğu bildirilmiştir (45). Gürsoy ve ark. da katekolaminleri inaktive eden catechol-O-methyltransferaz enzimindeki spesifik polimorfizmleri tespit etmişler ve bunun FMS'in patogenezi ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (46).

Offenbaecher. FMS'de seratonin (5-HTT) eksikliğinden yola çıkarak, seratonin taşıyıcı geninin promotör bölgesinin genotiplerini analiz ettiğinde S/S genotipinin FMS ile anlamlı ilişkisi olduğunu saptamıştır (47).

#### **2.4.2. Santral Mekanizmalar**

**a-Katekolaminler:** FMS'li hastalarda katekolamin salınımı ve metabolizması ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır (48).

**b-Serotonin:** 5HTT beyin sapındaki nöronlarda üretilir. Bu nöronların korteks, limbik sistem ve talamusta bağlantıları vardır, birçok ağrı yolu üzerinde de inhibitör rol oynamaktadır. Beyinde serotonin artışı spinal korda substans P salınımını azaltarak ağrı sinyali karşı duyarlılığı azaltır.

FMS hastalarında merkezi sinir sistemi ve serum serotonin düzeylerinin ölçümünde çelişkili sonuçlar mevcuttur (49).

Başka çalışmalar FMS hastalarının seratonin taşıyıcı genlerde yakın zamanda keşfedilen polimorfizmi (sırası ile S ve L kısa ve uzun için) gösterip göstermediğini incelemişlerdir. S alleli anksiyete bozukluğunda ve duygu durum bozukluğunda ve obsesifkompulsif bozuklukta yüksek sıklıkta bulunmuştur. Offenbacher ve ark. sağlıklı kontrollere kıyasla FMS hastalarında S/S genotipi sıklığının artmış olduğunu bulmuşlardır. S/S alt grubu yüksek psikolojik stres ve depresyon düzeyleri göstermişlerdir (47).

Serotonin prekürsörü triptofan aminoasidi ile ilgili olarak da çalışmalar yapılmış, FMS hastalarının serumlarında normal kontrollere göre azalmış olarak bulunmuştur. Bu nedenle tedavide triptofan denenmiş ancak sadece uyku semptomlarında düzelme olmuş, kas ağrıları ise artmıştır (50).

**c-Dopamin:** FMS olan kadınlar ile sağlıklı kontrollerin buspirona yanıtını karşılaştıran bir çalışmada FMS grubunda artmış prolaktin yanıtı gösterilmiştir. Araştırmacılar bunu FMS hastalarında değişen dopamin duyarlılığına bağlamışlardır (49,51).

**d-Substans P:** Spinal dorsal boynuzdan aşırı substans P salınımı, santral sensitizasyon gelişimine ve anormal ağrı duyarlılığını oluşturan spinal glial hücrelerin aktivasyonuna neden olmaktadır. FMS hastalarının BOS'larında yüksek substans P seviyeleri gösterilmiştir (42,52,53).

**e-Kalsitonin Gen İlişkili Peptit ve Sinir Büyüme Faktörü:** FMS hastalarının BOS'larında sinir büyüme faktörü (NGF) metabolitleri gibi eksitator aminoasit dynorphin A ve kalsitonin gen ilişkili peptit seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (43).

**f-Endorfinler:** Endorfinler, ağrı duyusunu vücudun bir çok bölgesinde modüle ederler. FMS'li hastaların beyin omirilik sıvısı (BOS)'larında endorfin düzeylerinin sağlıklı kontrollerle aynı düzeyde olduğunu göstermiştir (50,54).

**g-Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Aks (HPA):** FMS akut ve kronik streslerden sonra geliştiğinden "stres ilişkili sendromlar" diye tanımlanan bir grup içerisinde yer alır. Semptomlarda fiziksel ve emosyonel stres periyotları esnasında artma gözlenmektedir. FMS'li hastalar majör stres cevap sisteminde, HPA aks ve sempatik sinir sisteminde karışıklık göstermektedirler (55).

Crofford ve ark. bazal kortizol testlerine ilaveten koyun kortikotropin salgılayıcı hormon (CRH) ile stimülasyon testleri yapmışlar ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol seviyelerinde hızlı bir artış gözlemlemişlerdir. Ancak kortizol seviyelerindeki değişim kontrollere göre anlamlı şekilde düşmüştür. Dışarıdan uyarılan ACTH salgısına adrenal bezin göreceli olarak düşük cevabı görülmüştür. Bu durum adrenal bezin, uzun süreli olarak olması gerekenden daha az uyarıya (normalden az CRH ve ACTH pulsaları gibi) maruz kalması nedeni ile atrofisine bağlı olabilir (56).

HPA aks fonksiyonları için hem CRH hem de insülin ile oluşturulan hipoglisemi uyarısı yapılmış ve FMS hastalarında her iki uyarıya karşı artmış ACTH ve artmış ACTH seviyelerine göreceli olarak düşük kortizol yanıtı bulunmuştur (45). Sonraki bir çalışmada FMS'li ve bel ağrılı hastalarda HPA aks fonksiyonları araştırılmış ve FMS'li hastalarda CRH uyarısına kontrollerle karşılaştırıldığında hiperaktif ACTH salınım cevabı ve dexametazon ile yapılan süpresyona direnç gözlenmiştir. Ayrıca FMS'li ve bel ağrılı hastalarda sağlıklı kontrollerden daha düşük 24 saatlik idrar serbest kortizol seviyeleri bulunmuştur (57).

Yüksek depresyon skorlu, yorgunluğu ve uyku bozukluğu olan hastalarda kortizol seviyelerinin kontrollerden belirgin olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu düşük kortizol seviyelerinin FMS'deki depresif semptomlara yardım eden biyolojik bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür. Bütün hastalarda hassas nokta sayıları ile kortizol seviyeleri arasında da bir korelasyon bildirilmiştir (58,59).

Kas ağrısı ve hassasiyeti, yorgunluk, azalmış egzersiz kapasitesi, soğuk intoleransı gibi FMS benzeri semptomlar hipotiroidi, adrenal ve büyüme hormon yetmezliği gibi endokrin disfonksiyonlarla da ilişkilidir. FMS'de semptomlar ile nöroendokrin değişiklikler arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmamıştır. Bu değişikliklerin uyku ve egzersizdeki davranışsal değişikliklere sekonder veya primer olup olmadığı açık değildir (60,61). Değişen hormonal cevaplar nosisepsiyonu etkileyebilir, ağrının diğer dermatomlara yayılmasını sağlayarak veya derin ağrı dağılımlarını etkileyerek ağrıya olan cevabın bozulmasına yol açarlar (62).

**h-Hipotalamik-Pitüiter-Gonadal Aks:** FMS'in menapoz dönemi kadınlarda sık görülmesi FMS gelişiminde gonadal steroidlerin etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (63).

Bununla birlikte uyku bozukluğu ve düşük depresyon skorlu olan FMS'li hastalarda kontrollere göre yüksek Luteinize Hormon (LH) seviyeleri dışında Folikül stimüle edici hormon (FSH), LH, Östradiol, Prolaktin ve Progesteron seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (58,59).



**ı-Hipotalamik-Pitüiter-Tiroid Aks:** FMS'li hastalarda tiroid salgılatıcı hormona (TRH) cevap olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve tiroid hormon sekresyonunda zayıf pitüiter cevabı gösterir şekilde bir azalma görülmüştür (64).

**i-Paratiroid Hormon, Kalsitonin, Kalsiyum ve D Vitamini:** FMS'li hastalarda total ve serbest kalsiyum ve kalsitonin seviyeleri düşük, paratiroid hormon seviyeleri ise normal sınırlarda bulunmuştur (64). El Maghraoui A ve ark. FMS'li hastalar ve kontrol grubu arasında Ca düzeyi açısından bir fark bulamazken FMS'li hasta grubunda düşük parathormon düzeyleri bildirmişlerdir (65).

Akkuş ve ark. FMS'li hastalarda serum parathormon düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada D vitamini düzeyleri ise düşük bulunmakla birlikte bu fark istatikselsel olarak anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (66).

**j-Büyüme Hormonu (GH) ve İnsülin Benzeri büyüme Faktörü-1 (IGF-1):** FMS'li hastalarda dolaşımında en önemli büyüme hormonu aracısı olan somatomedin C ve IGF-1 düzeylerinde azalma bulunmuştur. IGF-1 ve büyüme hormonu kas homeostasisinde önemli olduğundan bu azalmanın bazı FMS semptomlarını açıklayabileceği düşünülmüştür (67).

İnsanlarda strese yanıt sırasında büyüme hormonlarında ani bir yükselme görülmesine rağmen, stres sistemlerinin uzamış aktivasyonu, hedef dokulardaki etkilerinde azalmaya yol açacak şekilde, büyüme hormonu ve IGF-1 salgılanmasını baskılar. FMS'de düşük hipotalamik CRH ve/veya adrenal glukokortikoidler düşük büyüme hormonu ve IGF-1 seviyelerine yol açabilir. GH REM uykunun 4. evresinde pik yapar ve kas kanlanmasının devamının sağlanması ile alkalıdır. Bu nedenle FMS'de uyku bozukluğunun GH sekresyonunda azalma ve kas mikrotravmalarında iyileşme gecikmesi, nosiseptif transmisyonunda uzama geliştiğini ileri sürmüşlerdir (42,56,67). Bunu destekler nitelikte FMS'li hastalar GH enjeksiyonuna, plasebo ile karşılaştırıldığında fonksiyonel kapasite ve hassas nokta skorunda belirgin iyileşme şeklinde cevap vermişlerdir (68).

**k-FMS'de Santral Sinir Sistemi Anormal Fonksiyonel Aktivitesi:** FMS hastaları, merkezi sinir sistemi (MSS)'de ağrı sürecindeki bozukluk nedeni ile farklı bir ağrı deneyimine sahiptir. Ağrının farklı işlenmesi kronik ağrı ile sonuçlanabilir ve santral sensitizasyon, ağrının inhibitör yollarının küntleşmesi, nörotransmitterlerdeki değişimler ve

eşlik eden psikiyatrik durumlar da dahil karşılıklı etkileşen bir çok mekanizmanın sonucu olabilir. İnen inhibitör yolların ağrıyı nasıl etkilediği tam olarak anlaşılacakla beraber ağrı algısını güçlü bir şekilde etkilediği bilinmektedir.

Beyin görüntüleme çalışmaları FMS'si olan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında ağrıya yanıt açısından objektif farklar göstermiştir. Fonksiyonel MR görüntüleme ile FMS hastalarının sadece ağrılı veya ağrısız taktil uyarılar sırasında değil istirahat halinde iken de ağrı ile ilişkili alanlarda artmış beyin aktivitesi yaşadıklarını göstermiştir (69). Ayrıca FMS olan hastaların Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) taramaları ağrılı uyarı olmayan durumlarda dahi bazal talamus metabolik aktivitesinde tonik azalma olduğunu göstermiştir ki; bu da başlangıç ağrı sinyali işleme süreçlerinde intrinsik anormallik olduğunu düşündürmektedir (70). Özet olarak FMS'li hastalarının ağrılı uyarılara karşı eşikleri düşüktür (71).

**I-Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu:** FMS hastalarında otonom sinir sistemi anormallikleri bildirilmiştir (72). Bu bozukluklar, kan basıncında anormal postüral değişiklikler, kalp hızı, presenkop epizotları, soğuk intoleransı, denge zorlukları ve Raynaud fenomeni benzeri semptomlar gibi FMS ile ilişkili durumlardır (42). Sempatik blokaj ile FMS'deki istirahat ağrısı ve hassas nokta sayısında azalma bildirilmiştir (73).

### **2.4.3. İmmünolojik Bozukluk**

Son yıllarda FMS'nin, immün sistemdeki bozukluklara bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca FMS'nin Lyme hastalığı, Coxsackie, Parvovirus ve HIV enfeksiyonlarını takiben gelişebileceğini bildiren yayınlar da vardır (42). Bu nedenle FMS'de aktif enfeksiyonun doğrudan etkisinden ziyade enfeksiyonun immün veya inflamatuvar bir süreci tetikleyebileceği görüşü hakimdir (56).

Deri biyopsilerinde, dermoepidermal bileşkede IgG depolanması saptanmıştır (56). Ayrıca antinükleer antikor ve Raynaud fenomeni pozitifliği gösterilmiştir (74).

#### **2.4.4.Uyku Bozukluğu**

FMS'li hastalar sıklıkla rahatlatmayan ve dinlendirmeyen uykudan söz etmektedirler. Bu hastalarda uykunun en derin fazında, delta dalga uykusunda anormallik vardır. EEG'de kaydedilen düşük frekanslı, yüksek amplitüdümlü delta dalga uykusunun yerini, uyanma sırasında ve hızlı göz hareketi (REM) sırasında görülen yüksek frekanslı düşük amplitüdümlü alfa dalgaları alır (26). Alfa dalgaları rahatlatmayan uykuya sebep olmaktadır (75). Ayrıca FMS'li hastalarda uyku apnesi bildirilmiştir (76).

Ağrı ve uyku ile ilişkili seratonin, endorfinler ve substans P, FMS'de değişmektedir. Seratonin metaboliti olan melatonin de uyku ile ilişkili olup FMS'li hastalarda uyku saatlerinde kontrollere göre daha az salgılanmaktadır (62).

#### **2.4.5.Psikolojik Bozukluklar**

Major depresyon ve depresyon öyküsü FMS'lilerde saptanmıştır. Ayrıca antidepresan tedavisinin FMS'de etkili olması FMS'nin depresyon ile bağlantısını gösterebilir. Yunus ve arkadaşlarına göre ise FMS psikolojik faktörlerden bağımsızdır, fakat psikolojik faktörler ağrı şiddetini arttırabilir (77).

FMS'de kronik yaygın ağrının öncesinde belirli psikiyatrik özelliklerin geliştiğine işaret eden çalışmada hastalar başlangıçta detaylı bir ağrı anketi doldurmuşlar; 12 aylık takip sonrasında tekrar ağrı durumları ile ilgili bildirimde bulunmuşlardır. Çalışmanın başlangıcında ağrısı olmayan ama psikososyal testleri somatizasyon eğilimi sergileyenler, takip eden 12 ay içinde anlamlı biçimde kronik yaygın ağrı gelişen kişiler olmuşlardır (78). Hassas noktaların varlığının hastaların o anki anksiyete durumları ile yakından ilişkili olduğu gözlenmiştir. Anksiyetenin eşlik ettiği, çocukluk çağı travması veya cinsel taciz gibi psikolojik travma öyküsü olan hastalarda hassas noktaların sayısı arttığı görülmüştür (49).

#### **2.5.Fibromiyalji İçin Etyopatogenetik Model**

FMS'nun etyolojisi ve patofizyolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte son yıllardaki araştırmalar oldukça önemli ipuçları sağlamıştır.

Yunus, santral ve periferik bazı faktörlerin kompleks interaksyonunun, yüksek düzeyde ağrı ve yorgunluk ile karakterize FMS'ndan sorumlu olduğunu ileri sürmüştür. Yunus'a göre genetik predispozisyonu olan şahısların viral enfeksiyon veya diğer streslere maruz kalmaları, HPA aksında bozukluk gibi nörohormonal disfonksiyona neden olmakta ve bu durum, spinal veya supraspinal seviyelerde inhibitör transmitterlerde (örn: serotonin) fonksiyonel azalma ve eksitatör transmitterlerde (örn: substans P) ise yüksek aktivite ile karakterize aberan santral ağrı mekanizmasına yol açmaktadır. Düşük serotonin ve yüksek substans P düzeyleri bu hastalardaki düşük ağrı eşiğini izah edebilir. Yunus'un modelinde, başka periferik ve santral faktörlerin de FMS'lu hastalardaki ağrı ve diğer semptomlara katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Moldofsky'nin tarif ettiği alfa EEG non REM anomalisi ve psikolojik sıkıntılar bu santral faktörlerdendir. Periferik faktörler ise, sempatik aktivitede artış, mekanik stres veya travma ve kas mikrotravmalarıdır. Bununla birlikte Yunus, fibromiyalji gelişmesinde santral faktörlerin daha önemli olduğunu vurgulamaktadır (79).

FMS'nda görülen hiperaljezi en iyi aberan santral ağrı mekanizmaları, santral sinir sistemi plastisitesi ve santral sensitizasyon ile açıklanmaktadır (80-82). Santral sensitizasyon terimi, geniş bir spektrumu kapsayan çok değişik faktörlerle stimülasyon sonucu santral sinir sisteminde genel bir aşırı reaktivite durumunu ifade etmektedir. Yunus ve arkadaşlarının tanımlarına göre santral sensitizasyon sendromları Tablo 3'de verilmiştir.

**Tablo-3:Santral Sensitizasyon Sendromları (83,84)**

<b>Santral Sensitizasyon Sendromları</b>
Fibromiyalji sendromu
Kronik yorgunluk sendromu
Miyofasiyal ağrı sendromu/bölgesel yumuşak doku ağrı sendromu
Post-travmatik stres bozukluğu
Kadın üretral sendromu/interstisiyel sistit
Premenstrüel sendrom
Primer dismenore
Migren
Periyodik bacak hareketi sendromu
Huzursuz bacak sendromu
Temporomandibüler eklem bozukluğu
Gerilim tipi baş ağrısı

## **2.6.Klinik**

FMS'nda kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, bitkinlik, sabahları yorgun uyanma, dinlenememe, sabah tutukluğu, yumuşak dokularda subjektif şişkinlik hissi, parestezi, tremor, aşırı terleme, soğuk ekstremiteler, globus hissi, kronik baş ağrısı (migren), temporomandibüler eklem ağrısı, dismenore, premenstrüel sendrom, iritabl kolon sendromu, dizüri (kadın üretral sendromu), fonksiyonel solunum sistemi semptomları, fonksiyonel kardiyak semptomlar, semptomların hava şartları ile değişmesi, semptomların stres ve anksiyete ile artması, anksiyete, Raynoud fenomeni, sikka semptomları şeklinde çok farklı semptomlar vardır (85-88).

### **2.6.1.Ağrı**

Hastalığın en önemli bulgusu kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısıdır. Ağrının yaygınlığı; vücudun hem solunda hem sağında (bir tarafta daha fazla olabilir), hem alt hem üst vücut yarısında ve aksiyal iskelette ağrı olması, kronik olması ise 3 aydan daha uzun süredir devam etmesini ifade etmektedir. Ağrının tipi yakıcı ve kemirici, yoğunluğu ise orta şiddette veya şiddetli olarak tanımlanır (89). Hastaların %90'ında bel, boyun ve omuzlarda lokalizedir. Özellikle aksiyal iskelet çevresindeki bu ağrılar dermatomal bir dağılım göstermezler. Ağrı sabahları artış gösterebilir ve şiddetli sabah tutukluğu ile beraber olabilir. Bazı hastalarda eklem ağrısı görülebilir, özellikle el eklemlerinde ağrı ve şişlikten yakınır. Ancak hastada genellikle gerçek bir eklem tutulumu yoktur. Ağrı soğuk, nem, stres, fiziksel çevre, travma, aşırı yorgunluk gibi faktörlerle artar (90).

### **2.6.2.Tutukluk**

Sabahları daha belirgin olup tüm gün sürebilmektedir. Yalnız ellerde değil tüm vücutta ve fonksiyonel kayıp yaratmaz (91).

### **2.6.3.Yumuşak Dokularda Subjektif Şişlik Hissi**

Hastaların yaklaşık yarısında yumuşak doku şişliği hissi vardır. Şişlik hissi genellikle ekstremitelerdedir. Artiküler ya da non-artiküler yerleşimli olabilir. FMS'nda objektif şişlik bulunmaz (36).

### **2.6.3.Yorgunluk Halsizlik**

FMS'lu hastalarda en sık rastlanan semptomlar arasındadır. Genellikle gün boyu sürer. Hastalar tipik olarak daima yorgun olduklarını ifade ederler. Hastaların fiziksel aktivitesini etkiler, günlük işlerini yaparken güçsüzlük ve halsizlik tanımlarlar (92).

### **2.6.4.Sabah Yorgunluğu**

Uyku kalitesinin önemli bir göstergesidir. Mevsim dönümlerinde daha belirgindir. Hastalar yataktan kalkamadıklarını veya dayak yemiş gibi kalktıklarını ifade ederler (93-94).

### 2.6.5.Uyku Bozukluğu

FMS hastalarında uyku bozukluğu yaygındır. Hastaların yaklaşık %75'inde görülür. Hastalar geceleri sık uyandıklarını, sabah yorgun kalktıklarını ve sabah tekrar uyumakta zorluk çektiklerini ifade ederler. Uykuları hafiftir, yatakta sık döner ve silkinirler (93,95).

### 2.6.6.Paresteziler

Karınalanma, duyu hissi kaybı, iğne batması şeklinde tanımlanır. Alt ekstremiteden çok, üst ekstremitede ve gövdede var olduğu belirtilir. Segmental dağılım söz konusu değildir. Hastaların %40- 60'ında vardır (90,96).

Hastalarda göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, çene ağrısı, baş dönmesi, karın ağrısı, huzursuz bacak sendromu, fotosensitivite, kognitif sorunlar (düşünme, konsantrasyon bozukluğu ve bellek bozuklukları), mitral valv prolapsusu ve temporomandibular eklem disfonksiyonu gibi çeşitli semptomlar olabilir (97). Tablo 4'de FMS'nda görülen semptomlar ve sıklıkları gösterilmiştir

**Tablo-4:**Fibromiyaljili Hastalarda Sıkça Birlikte Görülen Somatik ve Psikolojik Semptomlar (98)

Spesifik olmayan	- Aşırı yorgunluk: %66- 82 - Uyku bozuklukları: %66- 75 - Kuru göz: %10- 36 - Raynaud sendromu: %17
Nörolojik	-Baş ağrısı: %66- 82 -Paresteziler: %66- 75
Genitoüriner	-İdrar kaçırma: %26- 32 -Dismenore: %26
Kas – iskelet	- Sabah sertliği: %76- 77
Psikiyatrik	-Depresyon: %32- 48 -Anksiyete: %28- 48
Gastrointestinal	-İrritabl kolon sendromu:%30-48

## **2.7.Fms İle Birlikte Olabilen Hastalıklar**

FMS çeşitli konnektif doku hastalıkları (Reyno, Sjögren, ankilozan spondilit, RA, sistemik lupus eritematosus gibi ) ile birlikte görülebilir (99,100).

FMS'lilerde mitral valv prolapsusu, temporomandibular eklem disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, hipotiroidi, tekrarlayan tendinit, plantar fasiit, kostokondrit, bursit görülebilir (101,102).

## **2.8.Fizik Muayene Bulguları**

### **2.8.1.Hassas Noktaların Palpasyonu**

Muayenede vücudun sağ ve sol yarısında hassas nokta olarak tanımlanan bölgelerin (ki buralar genellikle kas veya kas tendon birleşme yerinde bulunur) yaklaşık 4 kg'lık basınçla „ağrılı“olarak ifade edilmesidir. Fibromiyalji sendromu tanısı koymak için hassas nokta muayenesine gerek yoktur ancak buradaki önemli nokta yaygın ağrı hassasiyetinin gösterilmesidir (103). Tablo-1' de 1990 ACR sınıflama kriterlerinde tanımlanan hassas noktaların anatomik bölgeleri gösterilmiştir.

### **2.8.2.Deri Kıvrım Duyarlılığı Muayenesi**

Trapezius kasının 1/3 üst bölümünü örten deri parmaklar arasında rulo tarzında yuvarlanıp sıkıştırıldığında ağrı oluşmasıdır (103).

### **2.8.3Kutanöz Hiperemi (Dermografizm)**

Hassas noktaların ağrı yaratacak düzeyde uyarılmasını takiben 2 dakika içinde deride lokal bir hiperemi ortaya çıkmaktadır.

### **2.8.4.Deride Retiküler Renk Değişikliğinin Kontrolü**

Özellikle kol ve bacakların iç yüzleri ile bel bölgesindeki deri altında maviden mora değişen renklerde ağ şeklinde bir görünüm olarak rastlanabilmektedir (104).



## **2.9.Ayırıcı Tanı**

Ayırıcı tanıda, miyofasyal ağrı sendromu (MAS), kronik yorgunluk sendromu, psikojenik ağrı, depresyon, romatoid artrit, sjögren sendromu, sistemik lupus eritematosus, polimiyaljiya romatika, miyozit gibi romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatiler düşünülmelidir. Romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatilerin ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar incelemeleri oldukça faydalıdır (105).

### **2.9.1.Miyofasyal Ağrı Sendromu (MAS)**

FMS ile en çok karışan tablo MAS'dır. Bu sendromdaki ağrı lokalize hassasiyetle karakterizedir. Aynı zamanda palpasyonla yansıyan ağrı yaratan odaklar (tetik nokta) vardır. Etkilenmiş kaslar palpasyonla bant halinde ele gelir. MAS'da tetik noktada görülen ağrı lokal tedavilere cevap verir ve MAS'da uyku bozukluğu yoktur (105,106). MAS oldukça yaygındır ve özellikle hassas nokta-tetik nokta ayırımının iyi yapılamayışı karışıklığa neden olmaktadır. Yansıyan ağrı bölgelerinde lokal vazokonstriksiyon, salgı artışı ve pilomotor aktivite gibi otonom bulgular, dengesizlik, baş dönmesi, tinnitus ve motor eşgüdüm bozukluğu gibi proprioseptif bozukluklar MAS'da görülmektedirler (106). Aktif bir tetik noktaya parmakla bastırıldığında hastanın aniden sıçramasına sıçrama belirtisi (Jump sign) denir. Ayrıca lokal seyirme yanıtı ve dermografizm bulguları da görülebilir (107).

### **2.9.2.Kronik Yorgunluk Sendromu**

FMS, kronik yorgunluk sendromu (KYS) ile çok karışabilir. KYS altta yatan nedeni belli olmayan, popülasyonda orta sıklıkta görülen bir hastalıktır. KYS, günlük yaşam aktivitelerini engelleyen süregen ve ağır yorgunluk olarak tanımlanır. Bunun yanı sıra kas veya eklem ağrısı, hafıza veya konsantrasyon bozukluğu, yeni baş ağrıları ve dinlendirmeyen uyku gibi semptomları da kapsar (108). KYS da kadınlarda daha sıktır, ancak ortalama görülme yaşı FMS'ye göre daha erkendir (109). Hastaların büyük kısmında ACR kriterlerine göre FMS'de tanımlanan 18 HN'nin çoğunda duyarlılık gözlenir ancak duyarlı noktaların sayısı FMS'den daha azdır. FMS kriterlerinden farklı olarak, KYS'nin sınıflandırma kriterlerinde bilinen belirgin kronik yorgunluğa neden olan hipotiroidizm, malignite, uyku apnesi, hepatit, madde bağımlılığı ve psikotik psikiyatrik hastalıklar gibi durumlar dışlanmalıdır (110).

**KYS tanı kriterleri için major semptomlar (111):**

- 6 ay üzerinde %50'nin üzerinde genel fonksiyon kaybına yol açan yorgunluk
- Kronik yorgunluğu açıklayacak başka nedenin bulunmaması

**Minör semptomlar:**

- Hafif ateş, boğaz ağrısı, kaslarda güçsüzlük, kas ağrısı, eklem ağrısı, uyku bozukluğu, 24 saatin üzerinde yorgunluk (107,111)

**Fiziksel bulgular:**

- Düşük dereceli ateş, noneksudatif farenjit, lenfadenopati (111)

**2.9.3.Psikojenik Ağrı**

FMS'in fizik muayene bulguları arasında hassas nokta dışında bulgu olmaması ve hastaların tüm laboratuvar ve radyolojik tetkiklerinin normal oluşu, hekimleri psikolojik bozukluk düşüncesine yöneltmiştir. Psikojenik ağrı sinir ve kas sistemlerinin anatomisi ile uyumlu değildir. Psikojenik kökenli ağrısı olan hastalar depresyon, nöroz ve sosyal uyum bozuklukları gibi ilave ruhsal problemlere sahiptirler (112). Ağrının yeri belirsiz ve gezicidir, zaman içinde değişir. Hastalar her türlü dokunmaya ani ve abartılı geri çekmelerle cevap verirler ve belirtileri analjezik ve antienflamatuar ilaçlardan etkilenmez. FMS ağrıları psikojenik ağrıyla da karışabilir, ancak psikojenik ağrıda semptomlar değişkendir, belirgin hassas nokta yoktur. FMS'de ise ağrı lokalizasyonları bellidir. Belirtiler iklim şartlarına göre değişim gösterir. Hafif palpasyona dayanıklıdır (113).

**2.9.4.Depresyon**

FMS ile depresyon daha önce de bahsedildiği gibi birbirlerinden farklı durumlardır. FMS'de depresyon, diğer kronik ağrı durumlarında olduğu gibi daha fazla görülmektedir. Her ikisinde de uyku bozukluğu, yorgunluk ve normal aktivite düzeyinde azalma mevcuttur. Ayırıcı tanı ve tedavi için psikiyatristlerle ortak çalışılmalıdır (113).

### **2.9.5.Diğer Klinik Durumlar**

FMS; enfeksiyonlar, diskopati, kas hastalıkları, çeşitli konnektif doku hastalıkları ve birçok durumla karışabilir. Radyolojik ve laboratuvar incelemeler ile ayırıcı tanı yapılmaktadır (112).

### **2.10.Laboratuvar İncelemeleri Ve Görüntüleme Yöntemleri**

FMS'nda rutin laboratuvar testleri, serolojik testler, röntgen, bilgisayarlı tomografi (BT), MRG, sintigrafik yöntemler ve EMG incelemeleri normaldir. Temel değerlendirmede, temel kan testleri veya gereğinde tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, standart kan biyokimyası ve tiroid hormonları incelenmelidir. Eşlik eden artrit, diskopati gibi bir durum yoksa veya başka bir hastalık düşünülüyorsa radyografik incelemeler, BT, MRG ve sintigrafik yöntemlere gerek yoktur. Romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA) ve Lyme antikorları gibi serolojik testler sağlıklı kişilerde de pozitif olabileceğinden ve FMS'nda anlamlı olmadığından, Lyme hastalığı veya herhangi bir romatolojik hastalık düşünülüyor ise bu gibi testlere rutin olarak başvurulmamalıdır. İnflamatuar veya metabolik miyopati düşündürülen klinik bulgu olmadıkça biyopsiye gerek yoktur. Uykuda çekilen EEG'de görülen patolojik bulgu ve nöroendokrin testler şu anda diagnostik test olarak kullanılmamaktadır (86,114).

### **2.11.Prognoz**

FMS, kronik ağrı ile giden bir süreçtir. Yetmiş iki hastanın ortalama 4 yıl izlendiği bir çalışmada hastaların %97'sinde semptom şiddetinin zamanla değişkenlik göstermekle birlikte varlıklarını sürdürdüğü ve %85'inin FMS kriterlerini sağlamaya devam ettiği görülmüştür (115). Kennedy ve Felson yaptığı bir çalışmada ise FMS hastalarının %66'sının tanı aldıktan 10 yıl sonra semptomlarında belirgin azalma olduğunu göstermişlerdir. Başlangıç ağrı şiddetinin fazla olması ve daha fazla anatomik bölgeyi içermesi, stres, anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik sorunların varlığı kötü prognoz göstergesi olarak belirtilmektedir (116-119).

## 2.12.Tedavi

Sorunların hastadan hastaya farklılık göstermesi nedeniyle karmaşık bir spektrum vardır. Bu nedenle tüm hastalara etkili bir tedavi stratejisi yoktur (120). FMS tedavisi hastanın eğitimi ve endişelerinin giderilmesi, semptomları arttıran faktörlerin tespit edilmesi ve ortadan kaldırılması, eşlik eden hastalıkların tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin (fiziksel, bilişsel ve davranışsal tedaviler) uygun kombinasyonu ile mümkündür (tablo-5).

**Tablo-5:**Kanıt Dayalı Tıp Açısından FMS Tedavisi (121,122)

Tedavi Etkinliği açısından <b>güçlü kanıt</b> bulunan yaklaşımlar	Tedavi Etkinliği açısından <b>orta derecede kanıt</b> bulunan yaklaşımlar	
Hasta eğitimi	Duloksetin	Güçlendirme egzersizleri
Amitriptilin	Pregabalin	Akupunktur
Siklobenzapirin	Tramadol	Hidroterapi/Balneoterapi
Aerobik egzersizler	Fluoksetin	“Biofeedback”
Kognitif-davranış tedavisi	Sertralin	Milnacipran
Multidisipliner terapi	Venlafaksin	

FMS’lu hastalar sıklıkla polisemptomatik olduğundan, doktorun çok zamanını alabilir. Tedavide multidisipliner yaklaşım uygulanmalıdır. Bu ekipte uğraşı terapisti, uyku uzmanı, masör, endokrinolog, diyetisyen, psikolog ve fizyatrast bulunmalı; bu takım 10-30 hastalık bir grubu ayda birkaç kez görmelidir. FMS kronik ağrı ve bazı objektif klinik özelliklere neden olan idiopatik bir bozukluktur. Bu nedenle, bu tablonun tedavisindeki bilgilerin az olması sürpriz değildir. FMS’ndaki temel patofizyolojik anormallikler ve altta yatan mekanizmalar bilinmediğinden, tedavide hipotetik temellere dayanmaktadır. Son zamanlarda üzerinde durulan mekanizmalar, uyku bozukluğu, nörokimyasal değişiklikler, anormal ağrı algılaması, kas metabolizması ve kan akımındaki değişikliklerdir. Bu nedenle FMS tedavisinde, uyku bozukluğunu düzeltme, ağrı reseptörlerini azaltma, kan akımını düzeltme amaçlanmaktadır (120,123-125).

FMS'nda yalnız uygulanacak tedaviyi belirlemek değil tedavi sonuçlarını değerlendirmekte çok zordur. Objektif fizik bulgu yoktur. FMS'nda duyarlı nokta muayenesinde ve çeşitli semptomlarda VAS veya benzer yöntemler kullanılır. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi enflamasyonun laboratuvar göstergeleri, tipik olarak normaldir ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılmazlar. FMS'lu hastalarda radyolojik ve nükleer görüntüleme anormallikleri yoktur. FMS'lu hastaların 1/3'ünde randomize klinik çalışmalarda medikal ve non-medikal yöntemlerle anlamlı düzelme bildirilmiştir (123,124,126).

### **2.12.1.Farmakolojik Tedavi**

Farmakolojik tedavide birinci basamak, tanıyı doğrulayıp depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu gibi komorbiteleri tespit edebilmektir. Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta ise oluşabilecek ilaç intoleransını göz önüne alarak tedaviye düşük dozlarda ve monoterapi şeklinde başlayıp, dozu yavaş yavaş titre etmektir. En uygun ve faydalı olan ise farmakolojik tedaviyi hastanın semptom ve bulgularına göre düzenlemektir. FMS'nda etkinliği kanıtlanmış farmakolojik ajanlar trisiklik antidepresanlar (TSA), siklobenzaprin, tramadol, serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve alfa 2 delta ligand antikonvülzanlar (pregabalin, gabapentin)'dir (127,128).

#### **2.12.1.1.Analjezikler Ve Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar**

Parasetamol gibi basit analjeziklerin veya nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİD) ilaçların tek başına etkili olduğunu gösteren yeterli veri yoktur. Parasetamol-tramadol kombinasyonları 3 randomize kontrollü çalışmada etkili bulunmuştur. Parasetamol-tramadol kombinasyonları ile tedavide yan etkiler nedeniyle tedaviye devam edememe oranı %19, plaseboda ise %12 olarak bildirilmiştir. En sık yan etkiler: bulantı, baş dönmesi, somnolans ve kabızlıktır. NSAİD'ler analjezik amaçlı başlanabilir ancak uzun dönemde FMS ile ilişkili semptomlara etkisizdir. TSA'larla kombinasyonları ile analjezik etkinlik artırılabilir (129,130).

#### **2.12.1.2.Trisiklik Antidepresanlar**

Serotonin ve epinefrin gibi aminlerin geri alınımını etkileyerek, endojen opioid artışını sağlayarak, santral olarak motor aktiviteyi düzenleyerek ve depresyonu düzelterek FMS'na

etki gösterirler. Nöroplastisitede değişiklikler yaparak, histamin, asetilkolin, glutamat gibi nörotransmitterleri etkileyerek, iyon kanallarını bloke ederek analjezik etki ederler. Antidepresan etkilerinden bağımsız olarak analjezik etkileri vardır. En güçlü kanıt amitriptilin ve siklobenzaprin ile tedavide saptanmıştır (128,131).

Günümüze kadar TSA'larla yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, özellikle amitriptilin etkinliğiyle ilgili güçlü kanıtlar elde edilmiş olup hastaların %25-45'inde yorgunluk üzerinde hafif; ağrı şiddeti, uyku bozukluğu ve genel iyilik hali üzerinde orta derecede düzelme saptanmıştır. Çalışmalar sonucunda amitriptilin tedavide birinci seçenek olarak önerilen ilaçlar arasındadır ve yatmadan önce 25-50 mg/gün şeklinde kullanımı önerilmektedir (121,132).

Siklobenzaprin TSA olmasının yanında kas gevşetici olarak da önerilmektedir.

Siklobenzaprin TSA olmasının yanında kas gevşetici olarak da önerilmektedir. 10 mg/gün dozda kullanımının etkili olduğu, 30 mg/gün gibi yüksek doz kullanımının etkinliği arttırmadığı ancak yan etki sıklığını arttırdığı bildirilmiştir (133).

### **2.12.1.3. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri**

Fluoksetin, paroksetin, citalopram, sertralin gibi SSRI'nin etkili olduğuna dair EULAR'a göre kanıt düzeyi kuvvetlidir (128). Fluoksetinin 10-80 mg/gün kullanımının ağrı, fonksiyonel durum, hassas nokta sayısında plaseboya üstün olduğu bulunmuştur (134). Citalopramın 8 haftalık kullanımında plaseboya üstünlüğü yoktur (135).

### **2.12.1.4. Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri**

Duloksetin hidroklorid ve milnacipran hidroklorid FDA onayı almıştır ve FMS tedavisinde etkili olduklarına dair güçlü kanıtlar vardır (128). Duloksetinin analjezik etkisi antidepresan etkinliğinden bağımsızdır. 60-120 mg/gün duloksetinin plasebo ile karşılaştırıldığı 4 çift-kör randomize kontrollü çalışmanın derlemesinde duloksetin plaseboya üstün bulunmuştur. Milnacipranın 200 mg/ gün kullanımı ağrı, yorgunluk, depresyon ve uykuda anlamlı düzelme sağlamaktadır. En önemli yan etkiler: bulantı, baş ağrısı, insomnia, baş dönmesi, konstipasyon ve kuru ağızdır. Tolerabiliteleri TSA'lardan yüksektir. TSA'larda

gözlenen ortostatik hipotansiyon, aritmiler, QT interval değişiklikleri gibi yan etkiler gözlenmez (136,137).

### **2.12.1.5.Antiepileptikler**

Pregabalinin FMS tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Yapılan metaanalizlere göre FMS tedavisinde etkinliğine dair güçlü kanıtlar mevcuttur (69). Pregabalin, presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarının  $\alpha 2$ delta ligandına bağlanarak presinaptik transmitterlerin salınımını azaltarak etki gösterir. 300-450-600 mg/gün kullanımı ağrı, uyku ve fonksiyonel durumda iyileşme açısından plaseboya üstündür (138-139). FREEDOM çalışmasında 6 hafta pregabalin kullanan hastalar plasebo ile karşılaştırılmış ve %85'inde başlangıç yanıtı alınmış ve yanıt alınan hastalar tekrar randomize olarak 2 gruba (pregabalin ve plasebo) ayrılmıştır. Plaseboya kaydırılan hastaların %50'si 19. günde tedavi yanıtını kaybetmişlerdir. Pregabaline devam eden grubun %50'sinden fazlası da çalışma bitiminde tedavi yanıtı devam etmektedirler. Çalışma bitiminde plasebo alanlarda %61, pregabalin alanlarda %32 yanıt kaybı rapor edilmiştir (140). Gabapentin ise gama amino bütirik asit (GABA) agonistidir ve santral seviyede GABA konsantrasyonunu ve sentezini arttıran bir antiepileptik ilaçtır. 1200-2400 mg/gün kullanımı ağrı, uyku ve fonksiyonel kapasite açısından plaseboya üstündür (141). Her iki ilaç için en sık yan etkiler: baş dönmesi ve somnolanstır.

### **2.12.1.6.Diğer İlaçlar**

Yapılan bir çalışmada dopamin agonisti olan pramipeksolün 14 hafta uygulanmasıyla ağrı skorlarında belirgin düzelme sağlandığı (FMS grubunda %36, plasebo grubunda %9) gözlenmiştir. Gelecekte tedaviye dirençli hasta grubunda uygulanabilir ancak etkinlik ve güvenilirlik açısından çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Russell ve arkadaşları 118 hastayı içeren randomize kontrollü çalışmalarında tedavi gruplarına 8 hafta her gece 4.5 ve 6 gr GABA prekürsörü olan gamma hidrosibütirat (sodyum oksibat) uygulamışlar ve her iki tedavi grubunda da uyku kalitesi, ağrı ve fonksiyonel ölçeklerde düzelme saptamışlardır. Yine sodyum oksibat ile 24 hastada yapılan bir başka çalışmada gece 6 gr uygulama sonrasında hassas nokta sayısı, ağrı ve yorgunluk değerlendirmelerinde anlamlı düzelme saptanmıştır (121). Non-benzodiazepin sedatifler (zolpidem, zopiklon) ile yapılan çalışmalarda uyku üzerinde etkili fakat ağrı ve fonksiyonlar üzerinde etkisiz bulunmuşlardır (142). Bir çalışmada

antipsikotik etkisinin yanı sıra anksiyolitik, sedatif ve analjezik etkinlik de gösteren levopromazinin uyku kalitesini arttırdığı fakat ağrı ve yorgunluk gibi hastalığın esas semptomlarında herhangi bir etkinlik sağlamadığı saptanmıştır (143). 5 mg tropisetron ile yapılmış iki klinik çalışmanın birinde ağrı üzerinde etkinlik gözlenirken diğerinde etkinlik tespit edilememiştir. Fakat bu çalışmalar kısa dönemli ve küçük örneklem gruplarını içermektedir ve FMS’nda kullanımıyla ilgili daha kaliteli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (132). Yapılan küçük randomize kontrollü çalışmalar vitaminler, bazı bitkisel içerikli ürünler ve diyet modifikasyonlarının FMS semptomlarının kontrolünde etkili olduğunu göstermektedir (orta düzey kanıt) (144). Botanik yağlar, melatonin, Mg, S-adenozin metiyonin, Growth Hormon (GH), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), nikotinamid adenin dinükleotid-H (NADH), chlorella, 5-HT etkinliğini gösteren çalışmalar zayıf kalitede olup tedavide önerilmemektedirler (145,146).

## **2.12.2.Non-Medikal Tedavi**

### **2.12.2.1.Hastanın Bilgilendirilmesi Ve Eğitimi**

Hastanın hastalığı hakkında bilgilendirilmesi ve kendi kendilerini kontrol ederek şikâyetlerini azaltabilecekleri öğretilmelidir. Hastalık hakkındaki bilgiler uygun bir dille anlatılmalıdır. Hastalığın psikolojik kökenli bir rahatsızlık olmadığı ancak stres, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, travma, aşırı çalışma ve kötü postürün şikâyetleri arttırabileceği belirtilmelidir (86,147). Tanı konduktan sonra hastaya hastalığın, selim bir hastalık olup, doku hasarı yapmadığı vurgulanmalıdır. Bu güveni vermek bile birçok hastada tek başına başarılı olmuştur. Bu yaklaşım, tedavinin önemli bir kısmını oluşturur (148). Burckhardt kontrollü bir çalışmada FMS’lu hastalara 6 hafta süreyle kendini idare kursu, ardından 6 hafta süre ile serbest egzersiz eğitimi kursu programından sonra hastalarda yaşam kalitesi, kendinden hoşnut olma ve işe yarama duygularının arttığını ve ağrı ve hassas nokta skorlarının düştüğünü göstermiştir. Fibromiyalji etki ölçeğindeki düzelme egzersiz yapan grupta daha belirgindir. Bu çalışmada daha iyi bir eğitim ve daha ağır fiziksel egzersiz ile başarının artacağı bildirilmektedir (149).



### **2.12.2.2.Psikolojik Faktörlerin Tedavisi Ve Hastalığı Arttırıcı Faktörlerin Giderilmesi**

Hastalığın belirtilerinin artmasına yol açan stres, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, travma, aşırı çalışma, kötü postür ve obezitenin ortadan kaldırılmasına çalışılmalıdır (86).

### **2.12.2.3.Davranış Değişiklikleri**

Hastanın davranış sorunları düzeltilmeli ve aktivitelerinin hızı ayarlanmalıdır. Fiziksel egzersiz ve ufak tefek uğraşı tedavileri faydalı olabilir. Bunlar eğlenceli bir nitelik taşırsa daha faydalı olabilir. Hatıra defteri tutmak, birşeyler yazmaya çalışması, koleksiyon gibi.

### **2.12.2.4.Uygunun Düzeltmesi Ve Düzenli Bir Yaşam Sağlanması**

Hastalara düzenli bir yaşam önerilmelidir. Düzenli bir uyku alışkanlığı sağlanmalıdır. Her gece 8 saat uyku, alkol ve kafein almamaları, sigara içmemeleri, rahat yatak ve düzenli egzersiz yapmaları önerilmelidir (86, 114,147).

### **2.12.2.5.Stafilokokus toksoidi**

İmmun sistemin aktivasyonu amaçlı bir çalışmada FMS'lu hastalara steril su ile karşılaştırılarak stafilokokus toksoidi yapılmıştır. Tedaviden bir ay sonra, bakıldığında FMS'nun ağrı ve diğer semptomlarında istatistiksel anlamlı iyileşme saptanmıştır (150).

### **2.12.2.6.Hassas Nokta Enjeksiyonu**

Periferik ağrı mekanizmasını destekleyen bu tedavi, iskemik alana uyarı ile kanlanmayı arttırmakta ve lokal anestezi madde ile ağrıyı azaltmakta olduğu ileri sürülmüştür. FMS'lu hastalara lidokainin enjeksiyonu sonrası kontrollü seriler bulunmamakla birlikte, 2 hafta ile 2-3 ay arasında semptomsuz dönem gözlemiştir (151).

### 2.12.2.7.Akupunktur

Akupunktur Çin’de bir tedavi seçeneği olarak yaklaşık 2000 yıldır kullanılmaktadır ve Batı’da kabulü ilginç derecede artmaktadır, son dekadlarda özellikle yüksek düzeyde ağrıya yol açan patolojilerde kullanımı gittikçe artmaktadır ve bu yüzden FMS için de önerilmektedir.

Geleneksel Çin tıbbına göre FMS kişinin iç enerjisini bloke eden veya azaltan bir imbalans ve bu sendrom için karakteristik olan semptomların ortaya çıkmasına yol açan kan akımı değişiklikleri nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

Hastalar ve sağlık personeli arasında akupunkturun yaygın kabulüne rağmen çalışmalarda FMS tedavisinde etkinliğine dair henüz yeterli kanıt bulunmamıştır. Son sistematik derlemelerde bu çalışmaların düşük kalitede olduğu belirtilmiştir. Son yayınlanan derlemelerden beri Haziran 2004’ten itibaren daha yüksek kaliteli çeşitli diğer çalışmalar yapılmıştır fakat raporların sonuçları dengesizdir ve bu nedenle FMS tedavisinde akupunkturun rolü ile ilgili az miktarda ışık tutmaktadır. 100 FMS hastasını dört gruba ayıran (bir gruba gerçek akupunktur diğer üç gruba sahte akupunktur verilmiş) randomize 25 yi dizayn edilmiş bir çalışmada haftada 2 seans olmak üzere 12 hafta boyunca tedavi verilmiştir. Sonuç ölçütlerinin hiç birinde herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Fakat bu şaşırtıcı değildir. Yazarlar akupunktur noktaları için standart tarifler kullanmıştır ve bu doğru prosedür değildir. Yine başka bir çalışmada akupunktur iğnelerinin lokalizasyonundan bağımsız olarak elde edilen analjezi düzeyi incelenmiş ve benzer sonuçlar bulunmuştur. Bunların aksine iyi dizayn edilen diğer bir çalışmada gerçek akupunktur ağrıyı, asteni ve anksiyeteyi geriletme ve fibromiyalji etki anketinde ölçekte 7 puanlık bir azalma açısından plasebo ile karşılaştırılmış ve pozitif sonuçlar elde edilmiştir. 2008 de yapılan diğer bir çalışmada FMS’lu hastalarda akupunktur tedavisi TSA ve egzersiz ile karşılaştırıldığında üç ay sonra ağrı yoğunluğu ve yaşam kalitesinde iyileşme bildirilmiştir. Akupunktur depresyonu tedavi etmede hem güvenilir hem de efektif gözükmemektedir ve antidepressan tedavi ile karşılaştırılabilir (152-155).

### **2.12.2.8.Stellar Ganglion Blokajı**

Ağrı kliniklerine bazen FMS'lu hastayı göndermek faydalı olabilir. Ciddi st ekstremite ağrısı olan hastalara stellar ganglion blokajı uygulamasında belirgin bir başarı kazanılmıştır (92).

### **2.12.2.9.Psikoterapi**

Bazı hastalar ağrılarının psikolojik olması nedeni ile endişelidir. Hastaya tüm ağrılarının psikolojik faktörlerden kaynaklanmadığını, anksiyete, stres ve depresyonun ağrılarını arttırabileceği şeklinde açıklama yapılmalıdır. Bu faktörlerin her hastada etken olmadığı bunların altında yatan iş, evlilik, çocukların yetiştirilmesindeki problemler araştırılmalıdır. Bu nedenle bazı hastalar psikolog veya psikiyatriste ihtiyaç duyabilirler (86,156).

### **2.12.2.10.Egzersiz**

FMS tedavisinde egzersizlerin önemi gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır. FMS'lu hastaların iş yapabilme kapasitelerinin sağlıklı kontrollere göre %80 azaldığı gösterilmiştir (157). Birçok alışma egzersizin serum  $\beta$ -endorfin düzeylerini arttırdığını göstermiştir. Yine egzersiz sonrası kanda ACTH ve kortizol düzeylerinin artmasının da FMS'na bağlı yakınmaları ortadan kaldıracabileceği ileri sürülmüştür (86). Martin ve arkadaşları aerobik ve gevşeme egzersizlerinin tedavide başarılı olduğunu izlemişlerdir (157). Bennett ve arkadaşları ekip olarak takip ettikleri 104 FMS'lide egzersiz sınıfını da içeren bir program hazırlamışlar ve 6 ay sonrasında olumlu sonuçlar elde etmişlerdir (158).

## **2.12.3.Fizik Tedavi Ajanları**

### **2.12.3.1.Ultrason**

Ultrason (US) derin ısıtmada kullanılabilir. Tıpta tedavi ya da teşhis amaçlı kullanılan US aygıtlarında yüksek frekanslı ses dalgalarının elde edilişi teknik bakımdan üniform bir karakterdedir. Burada piezoelektrik olayı denilen quartz kristallerinin yüksek frekanslı bir elektrik alanında titreşmesi söz konusudur (159). US tedavisinde doz; 0,5-3 watt/cm<sup>2</sup> dozlarla

5-10 dakika süreyle günde 2 defadan haftada 3 defaya kadar aralıklarla uygulanabilir (159). US doku ısısında artış, mikromasaj etki, kas gevşemesi, ağrı eşiğinde yükselme sağlar. Bu nedenle de FMS'lu hastalardaki basınca karşı artmış multifokal hassasiyeti azaltır. Derin ısıtıcı bir ajan olan US ile kas içciklerinin ısıtılması ve kapı kontrol mekanizması ile ağrı ileti sisteminin santral düzeyde inhibe edilmesi beklenir (160). Kuran ve arkadaşları FMS'lu hastaları 2 gruba ayırmış ve 1. gruba tizanidine 6mg/ gün ve US 2w/ hassas nokta, 2. gruba US 2w/ hassas nokta uygulamışlar. Her hastaya 10-15 seans fizik tedavi yapılmış ve 6 hafta sonunda hastalar değerlendirildiğinde tizanidine + US grubunun vücudun her iki yanındaki HN ağrısında, VAS ve yorgunluk hissinde anlamlı azalma saptanmış. Sadece US verilen grupta da anlamlı iyileşmeler olmakla birlikte, HN ağrısında sadece vücudun sağ tarafında anlamlı bulunmuş. Araştırmacılar US+tizanidine birlikte kullanımının tedavi etkinliğini arttıracığı sonucuna varmışlar (161).

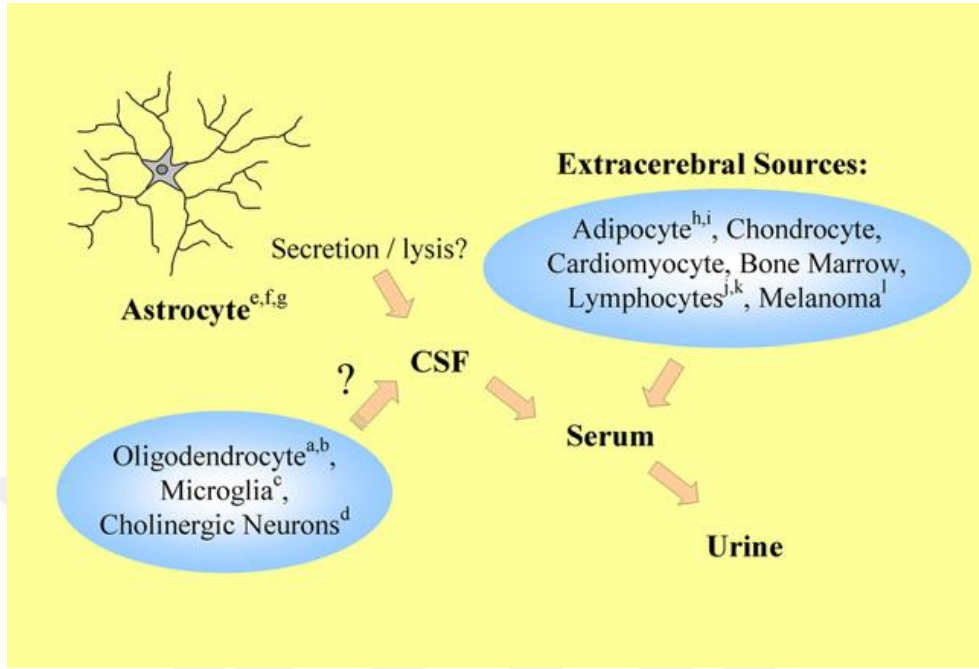
### **2.12.3.2.Hidroterapi**

Suya immersiyon; mekanik (suyun kaldırma kuvveti, hidrostatik basınç viskozite) ve termik özellikleri ile pek çok sisteme (dolaşım, solunum, kas-iskelet sistemine, renal ve endokrin sistemlere, santral ve periferik sinir sistemlerine) etkilidir (162).

### **2.13.S-100 Proteinleri**

Beyine özgü proteinler ilk olarak 1965 yılında Moore ve McGregor tarafından tanımlanmıştır. Kromatografik ve elektroforetik ayrılma özelliklerine göre bu proteinleri 14-3-2 ve 14-3-3 olarak adlandırılıp; amonyum sülfatta % 100 çözünür olan proteini S100 olarak isimlendirmişlerdir (163). Bu proteinler genellikle küçük ve asidik yapıdadır, genişprotein ailelerine sahiptir ve beyin dokusunun yanı sıra diğer dokularda da bulunur. S100B proteini hücre içi bir glikoproteindir. Total beyin proteinlerinin % 0,2' sini oluşturmaktadır. Kalsiyum bağlayıcı olarak bilinir ve asidik yapıdadır ancak çinko ve bakır bağlayıcı özellikleri de vardır. S100 proteini genel olarak sinyal transdüksiyonu, hücre farklılaşması, hücre motilite regülasyonu ve transkripsiyonu gibi birçok hücre aktivitesinde rol oynamaktadır (164). Bu ailenin bulunan ilk üyesi S100B ve S100A1 karışımı şeklinde tanımlanmıştır. Beyinde glial ve schwann hücrelerinde, beyaz ve kahverengi yağ dokusunda, kas ve iskelet sisteminde,

plasentada yüksek konsantrasyonda bulunur. S100 proteini dejenere olmuş astrositler tarafından salınır (165). S100B proteininin yarı ömrü 1 saattir ve böbreklerden atılır(Şekil 3).



**Şekil-3:** Serebral ve ekstraserebral S100B salınımı ve üriner atılımı (163)

S100B proteininin düşük düzeyde nöroprotektif yüksek dozda ise nörotoksik etkisi vardır (166,167). Protein S100B'nin konsantrasyonuna bağlı olarak yararlı (reaktif sinaptogenezi indüklemeye) ve zararlı (nöronal hücre ölümü indüklemeye) etkileri vardır. Yapılan çalışmalarda nanomolar düzeyindeki S100B proteininin nöroprotektif etkili olduğu ancak mikromolar konsantrasyonunda ise proinflatuar sitokin salınımında artışa yol açarak apoptoz tetiklediği gösterilmiştir (168,169).

Aynı zamanda yapılan dizi analizleri sonucu S100B ve S100A1'in EF-el tipi olan kalsiyum bağlayıcı proteinler olduğu gösterilmiştir (167, 169).

S100 proteinleri hücrelerde dimerler şeklinde bulunurlar. İki kalsiyum bağlama bölgelerine sahiptirler. Kalsiyum bu bölgelere farklı afinitelerle bağlanır (C terminal bölgeye daha yüksek afinite ile bağlanırken N terminal bölgenin afinitesi daha azdır.) (Şekil 4) (164).

Genel olarak S100 üyeleri, düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir (yaklaşık 9-21KDa) (170,171). S100A proteini insanlarda 13 gen üzerinden kodlanır (S100 A1-A13). Bu kodlanan diziler birinci kromozom üzerinde yer alır (164). S100B ise 21'inci kromozomun 22,3 lokusu üzerinden kodlanır. Bu yüzden down sendromunda protein S100B ekspresyonu artar (172).



**Şekil-4.** S100 Proteinlerinin sekonder yapısı. Kalsiyum bağlama bölgeleri (L1-L2) ve tersiyer yapıda katlanacak olan heliksler (164).

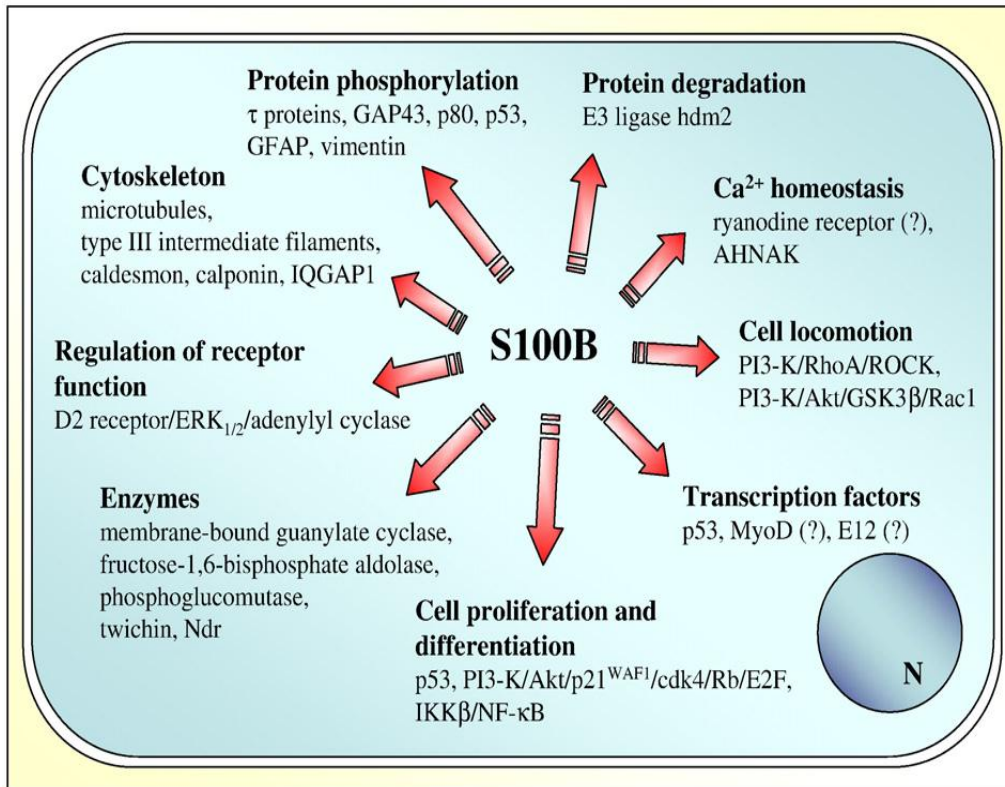
### 2.13.1. S-100 Proteinlerinin İntrasellüler Aktiviteleri

Matür dokuda, S100 proteinleri her zaman yoktur. Az miktarda hücrede spesifik olarak herhangi bir S100 ailesinden protein bulunabilir. Bu ailenin üyeleri birbiriyle ilişkisizdir. Spesifik bir hücre tipine ihtiyaç duyar (164). Hücre içi fonksiyonları; enzim aktivitelerinde değişiklik, hücre dönüşüm reaksiyonları olayları, fosforilasyon, çeşitli iskelet hücre elementlerinin polimerizasyonunun düzenlenmesidir (165,168). Genelde S100 proteinleri protein fosforilasyonunu, kinaz substratlarına etki ederek inhibe etmektedirler (165, 172, 173). Protein S100B bir tümör supressor protein olan P53 fosforilasyonunu inhibe eder (168). S100 proteinleri ayrıca bazı enzim aktivitelerini düzenleyerek (fosfoglukomutaz, fruktoz 1,6 bifosfataz ) enerji metabolizmasında rol almaktadır (174).

S100 proteinleri mikrotubuller, intrasellüler flamanlar, tropomiyozin ve myozin gibi hücre iskeleti elemanlarını düzenler (164, 175). S100 proteinleri, tümör supressor gen olan P53 ile etkileşime girerek hücre büyümesini önler ve apoptozis üzerine etkilerde bulunur (168). Ayrıca hücre büyümesinin inhibisyonunda etkileri vardır (176).

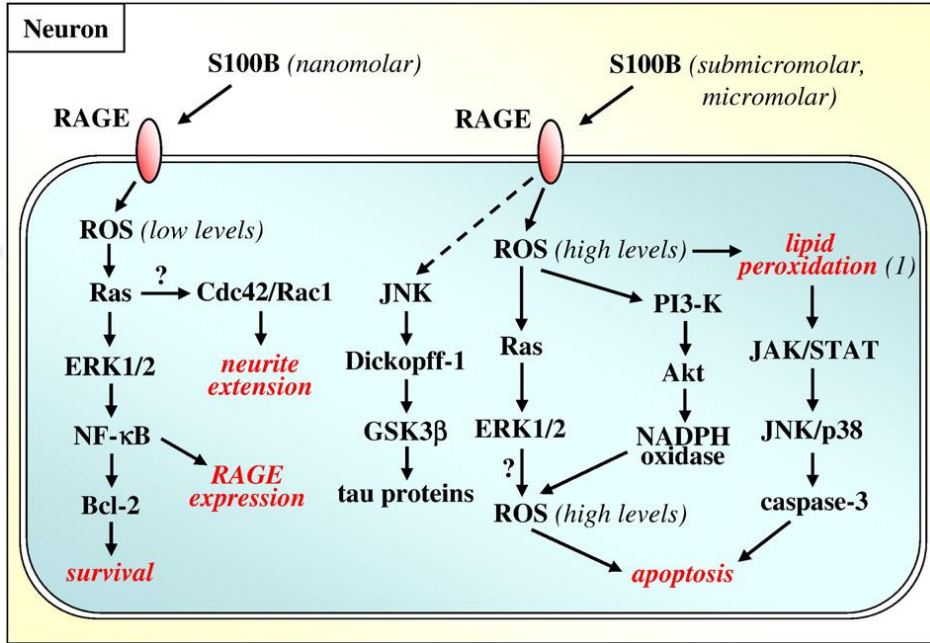
### 2.13.2. S-100 Proteinlerinin Ekstraselüler Aktiviteleri

Protein S100B primer olarak astrositler tarafından üretilir ve glia (nöroepitelyal destek hücreleri), nöronlar, mikroglia üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir (177). Glial hücrelerden silier nörotropik faktör, IL-1- $\alpha$  ve IL-1- $\beta$ , insan endotelial büyüme faktörü gibi faktörlerin sekresyonuna benzer bir mekanizmayla salındığı düşünülür (Şekil 4) (178). Protein S100B beyin hücresinde enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görev alır. Nöronların ve glianın çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler. Beynin birçok immünolojik fonksiyonunda yer almaktadır. Protein S100B hücrede fizyolojik seviyelerdeyken koruyucu bir etki oluşturur. Fakat hücreden salındıktan sonraki lokal konsantrasyonu faydalı veya zararlı etki bırakacağını belirler. Nanomolar konsantrasyonları nöroprotektif, mikromolar konsantrasyonları apoptotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olan etkiler bırakır(Şekil 5) (179). Protein S100B beyin hasarında BOS ve daha sonra kana rahatlıkla geçebilir. Protein S100B seviyesinin ölçümü serebral iskemisi olan hastaların tayini için iyi bir göstergedir (179, 180).



Şekil-5: S100B Proteinin Ekstraselüller Alanda Etkileri (178).

S100B hasar sonrası, yeni doğmuş sıçanlarda motor nöron dejenerasyonunu önler (181,182). İn vivo şartlarda protein S100B verilmesini takiben rejenerasyon stimüle olur (183). Protein S100B, öğrenme ve hafızanın modülasyonunda da görev alır (184). Bütün bu bulgular protein S100B'nin nörotrofik bir faktör gibi salgılandığını gösterir. Bu da gelişim ve sinir yenilenmesi esnasında önemlidir (185).



**Şekil-6:** S100b'nin Ekstraselüller Alandaki Konsatrasyona Bağlı Olarak Nöronlardaki Etki Mekanizmasının Şematik Görünümü (179).

S100B'nin nöronlardaki parakrin etkilerinin yanı sıra nanomolar düzeyleri glial proliferasyonu stimüle eder. Astrositlerde yapılan in vitro çalışmalarda ise otokrin etkiler gösterir (186).

Ekstraselüler protein S100B'nin mikromolar konsantrasyonları tam tersine yıkıcı etkiler gösterir. Down sendromu veya alzheimerli hastaların beyinlerinde, epileptik hastaların temporal loplarda protein S100B'nin artmış düzeyleri gözlenir (172,187). Protein S100B'nin kromozom 21q22.3'de bulunması, down sendromunda protein S100B'nin yüksek düzeylerde bulunması ve  $\beta$ -amiloidin S100B'nin mRNA'sını ve S100B protein sentezini astrosit kültürlerinde stimüle etmesi nedeniyle protein S100B'nin AH ve down sendromu ilişkili beyin hasarlarının patogenezinde rol aldığını düşündürmektedir (188).



**Tablo-6:** S100 Protein Ailesi Ve Genel Etkileri (164)

<b>S100 Proteini</b>	<b>Etki</b>
S100B	Astrosit proliferasyonunun stimülasyonu Astrosit apoptozisi Nöronal Apoptozis Nöronlardan IL-6 sekresyonunun stimülasyonu Astrositlerden NO sekresyonunun stimülasyonu Mikroglialardan NO sekresyonunun stimülasyonu
S100A1	Nöron için yaşam uzatıcı etki
S100A2	Eozinofiller için kemotaktik etki
S100A7	T lenfositler için kemotaktik etki
S100A8	Antimikrobiyal etkiler Makrofaj aktivasyonunun inhibisyonu Lenfositler tarafından immunglobulin sentezinin inhibisyonu Monositler tarafından CD11 ekspresyonunun artırılması Lökositler için güçlü kemotaktik ajan
S100A10	Koagülasyonda ekstrinsik yolun inhibisyonu
S100A12	Endotelial ve inflamatuvar hücreler için proinflamatuvar etki

S100B proteini in vitro şartlarda nörotoksik etkisini apoptozu uyararak yapar. Son çalışmalar ışığında, S100B proteininin mikromolar konsantrasyonları RAGE(İleri reseptör glikasyon ürünü) ile etkileşime girerek reaktif oksijen radikallerinin artmasına yol açtığı bunun da sitokrom-C salınımını gerçekleştirip cas-pas kaskatını aktifleyerek apoptotik nöronal ölümü gerçekleştirdiği izlenmiştir (189). Bir başka çalışmada ise, S100B proteini L tipi kalsiyum kanallarının geçirgenliğini artırarak ve bir dizi apoptoz genini (c-fos, c-jun, bax, bcl-x, p15 ve p 25) up-regüle ederek apoptozu indüklediği gösterilmiştir (190).

S100B proteininin mikromolar konsantrasyonları mikroglia hücre kültürlerinde nitrik oksit sekresyonu stimülasyonunda lipit A ve interferon gama ile beraber çalışır. Bu da bize S100B proteininin mikroglialarla aktive olan nörodejenerasyon ve inflamatuvar beyin hastalıklarındaki nöropatolojik değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir (177). S100B proteininin hedef hücrelerdeki etkileri için RAGE'nin gerekliliği bilinmektedir. Nanomolar

değerlerde ve beyin hasarının en erken safhasında S100B proteini trofik etkiliyken, S100B protein konsantrasyonlarının artması, beyin hücreleri için toksiktir (191).

BOS'da nörodejeneratif hastalık, beyin tümörü, serebral travma ve serebrovasküler hastalıklar varlığında da S100B proteini artar. S100B proteininin hayvan modellerinde travmatik veya fokal iskemik olaylar sonucu BOS'da hızlı bir artış gösterdiği belirtilmiştir (192). Kanda ölçümü en yaygın kullanım şeklidir. Travmatik beyin hasarında da artmasının yanı sıra hipoksik iskemik ensefalopatide henüz radyoloji ve klinik bulgular oluşmadan önce artmaktadır (179,192,193). Ayrıca S100B proteininin anormal serebral hemodinamik patern ile korelasyonu vardır. Fetus amnion mayive idrarında da ölçülmüştür (194).

AH tanısı alan hastalardan alınan beyin dokusu artmış S100B mRNA ve proteini düzeyi içermektedir (172). Buna ilaveten, AH'de IL-1 aşırı eksprese eden mikrogliya kadar aşırı protein S100B eksprese eden astrositler ile nörofibriler yumaklar arasında ilişki mevcuttur (187).

Yakın zamanda yapılan psikiyatrik araştırmalardan elde edilen bilgiler ışığında nörodejenerasyonun major psikiyatrik bozuklukların gelişmesinde patojenik faktör olabileceği ifade edilmiştir (195). Major depresyonlu hastaların serumunda, depresyonun “en biyolojik” formu olarak değerlendirilen melankolik alt tipinde protein S100B düzeyleri artarken non-melankolik depresif kişilerde normal serum protein S100B düzeyleri gözlenmiştir (196). Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında hafif veya orta depresif hastaların BOS'unda protein S100B miktarları artmıştır (197).

#### **2.14. Oksidatif Stres Ve Total Antioksidan Sistem**

Serbest radikaller; radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkması veya ilavesi sonucu elektron çiftinin dengesinin bozulmasıyla oluşan, dış yörüngesinde eşleşmemiş elektron taşıyan, organik ve inorganik moleküller ile reaksiyona girebilme yeteneğine sahip, yüksek oranda reaktif kısa ömürlü bileşiklerdir (198,199). Normal metabolizma sırasında ya da patolojik intraselüler ve ekstraselüler olaylarla ortaya çıkan serbest radikallerin etkileri oksidatif stres olarak isimlendirilir. Bu radikaller ortamdaki

uzaklaştırılmadığı takdirde, enzim ve proteinleri inaktive ederek veya serbest radikalin kendisi primer olarak hücre hasarına veya ölümüne sebep olabilir (199). Sonuçta serbest radikaller erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın gelişiminde suçlanmaktadır (201-202).

### **2.14.1. Serbest Oksijen Radikalleri**

Oksijen birçok metabolik aktivite için gereklidir. Aerobik canlıların enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle hayati öneme sahip oksijen, yer aldığı biyokimyasal tepkimelerde gerçekleşen enzim inhibisyonları ve oluşan oksijen radikalleri ile toksik etki yapabilir (203,204). Oksijen radikalleri, biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisidir. Serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilir (205). Vücutta üretilen radikaller her zaman zararlı olarak görülmemelidir. Oksijenin biyokimyasal tepkimelerde kullanılması için reaktif formlara çevrilmesi zorunludur.

En Önemli Serbest Oksijen Radikalleri Şunlardır (206) ;

1. Superoksit Radikali ( $O_2^-$ )
2. Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )
3. Hidroksil Radikali ( $HO\cdot$ )
4. Singlet Oksijen ( $O_2^{\uparrow\downarrow}$ )

#### **2.14.1.1. Superoksit Radikali**

Moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile kararsız bir yapı olan  $O_2^-$  radikali oluşmaktadır.  $H_2O_2$  kaynağı olup, canlılarda olduğu ilk gösterilen serbest radikal türüdür. Hücre dışı ortamda endotel hücreler, lenfositler, trombositler, fibroblastlar ve diğer hücreler tarafından normal hücrel reaksiyonlar sonrası ortaya çıkan zayıf bir oksidan olan  $O_2^-$  'nin kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir (207). Ancak superoksit radikalleri oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkileri ile oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda superoksit üretilerek, fagozom içine ve buldukları ortama verilebilir. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatabilir (200, 205,206,208).

### **2.14.1.2. Hidrojen Peroksit**

$O_2^-$  'ye bir elektron eklenirse veya oksijenin direkt olarak indirgenmesiyle hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) oluşur. Metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olmasından dolayı radikal olmamakla birlikte reaktif oksijen kategorisine sokulur (199, 209). Hidrojen peroksit membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahiptir. Hidrojen peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek, yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturabilir. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipit peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilmektedir (209, 206, 208).

### **2.14.1.3. Hidroksil Radikali**

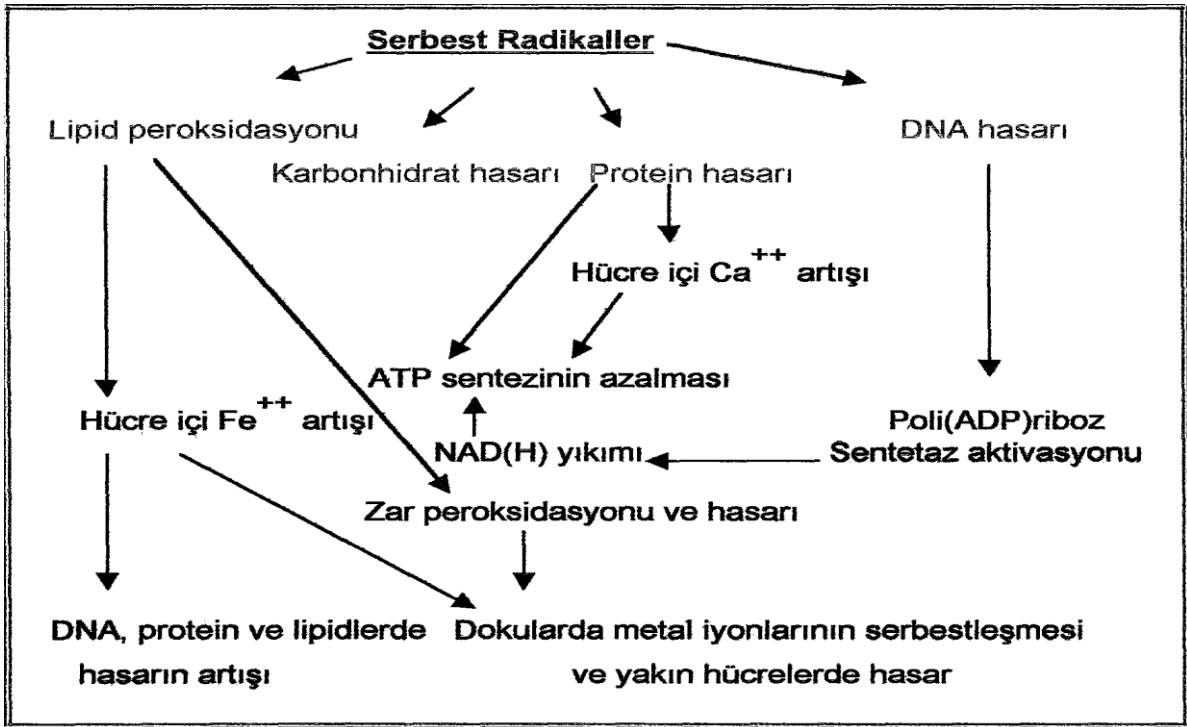
En tehlikeli reaktif oksijen radikalidir. Fagositoz ve çeşitli enzimatik katalizlerde üretilir ve normal biyolojik fonksiyonlarda da kullanılır (209, 205, 206).  $H_2O_2$ 'nin U.V. ışığına maruz kalması ile de hidroksil radikali oluşabilmektedir. Hidroksil radikali en reaktif radikal olarak bilinmekte ve her moleküle hücum ederek hasar meydana getirebilmektedir. DNA'nın purin ve pirimidin bazları ile etkileşebilmektedir (205). Özellikle araşidonik asitler gibi doymamış yağ asit yan zincirlerinden hidrojen atomunu çıkartmakta ve sonuçta su oluşumunu sağlamaktadır. Hidroksil radikali ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, "lipit peroksidasyonu" olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (205, 206).

### **2.14.1.4. Singlet Oksijen**

Oksijenin uyarılmış şekline "singlet oksijen" denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturur ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipit peroksidasyonunu başlatabilir. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Bu bileşiklerin başında bilirubin, tokoferoller, fenoller, karotenler, DNA, kolesterol NADPH, triptofan, metionin, sistein ve histidin gibi bileşikler gelmektedir. Bilirubin karotenler, histidin, metionin ve bazı kimyasal bileşikler singlet oksijeni temizleyerek ona bağlı tepkimeleri inhibe edebilir (205).

## 2.14.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri

Serbest radikaller hücrel lipit, protein ve DNA'da çeşitli derecelerde hasara neden olabilir. Oksijen endoplazmik retikulumda, mitokondride, plazma membranında peroksisomlarda ve sitozollerde oksidatif enzimler tarafından superoksit anyonuna dönüştürülmektedir. Oluşan superoksit anyonları, SOD enzimi ile hidrojen peroksite dönüştürülür. Oluşan superoksit anyonları,  $Fe^{+2}$  ile katalize olan Fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil radikalleri oluşur. Burada ayrıca superoksit anyonları,  $Fe^{+3}$ 'ün  $Fe^{+2}$ 'ye indirgenmesini katalize eder ve Fenton reaksiyonu sayesinde hidroksil oluşumuna katkıda bulunurlar (Şekil 6) (203).



Şekil-7: Serbest radikallerin hasar oluşturma mekanizmaları (204)

### **2.14.2.1. Membranların Lipid Peroksidasyonu**

Serbest oksijen radikalleri, hücre ve organel zarlarında lipit peroksidasyonuna neden olabilir. Hücre zarlarında bulunan poliansature yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilmektedirler (205). Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (208). Hidroksil radikali, fosfolipaz A2'yi stimule ederek araşidonik asit salınımına yol açar. Araşidonik asitten de bir hidrojen atomu çıkararak lipit peroksidasyonunu başlatabilmektedir. Başlangıçta serbest radikaller, bir lipit karbon merkezli radikalden üretilmiş olan karbon zincirinden, hidrojen atomunu açığa çıkarmaktadır. Sonuçta karbon merkezli radikal oluşur. Bu lipit radikal, moleküler oksijen ile reaksiyona girer, linoleik asit peroksil radikali oluşmasını sağlar ve oksidasyon zincirini başlatır. Üretilen peroksil radikali elektronları ve diğer duyarlı yağ asitlerini alarak lipit radikal ve lipit hidroperoksitleri oluşturur (209). Bunun yanında superoksit lipit peroksidasyonunu bitirici etki de gösterebilir. Membran fosfolipitlerinin peroksidasyonu permeabilitede ve membran akışkanlığında değişikliklere yol açmaktadır. Permeabilite özelliklerinin değişmesi anormal  $Ca^{+2}$  girişine yol açarak hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve oksidasyonla fosforilasyonun ayrılmasına yol açabilir. Sinir lifleri etrafındaki miyelin kılıfı peroksidasyonu (demyelinizasyon) nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir. Peroksil radikali, poliansature yağ asidi moleküllerini okside edebilmekte, radikallerin ve aldehitlerin ortaya çıkmasına neden olan hidroperoksitlerin meydana gelmesini sağlayabilmektedir. Aldehitler ise bu maddelerin yıkılması sırasında oluşmakta ve uzun ömürlü olduklarından hücre hasarının yayılmasına neden olabilmektedirler. Bu aldehitler arasında en iyi bilinenleri malonildialdehit (MDA) ve 4 hidroksi alkenal'dir (209). Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu MDA oluşumu ile sonuçlanır. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, ancak lipit peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon gösterir. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna neden olur. Bunun sonucunda da deformasyon iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özellikleri değişmektedir (205,210).

### **2.14.2.2. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu**

Proteinler, serbest radikal hasarına duyarlı moleküllerdir. Serbest radikallerin etkisi ile bu moleküllerin sulfhidril gruplarında hasar meydana gelebilmektedir (19). Protein

moleküllerinin yapısı değişmekte ve oksidasyon reaksiyonları sonucu büyük agregatlar haline dönüşebilmektedir (211).

### **2.14.2.3. Karbonhidratlara Etkileri**

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir (212). Enflamatuar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen lökositlerden ekstrasellüler sıvıya salınan  $H_2O_2$  ve  $O_2^-$  buradaki mukopolisakkarit olan hyaluronik asidi parçalamaktadır (205,213).

### **2.14.3. Total Oksidan Durum (TOS)**

Reaktif oksijen türleri (ROS) metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilip ve aynı zamanda dış ortamdan alınıp, zararlı oksidatif reaksiyonları nedeniyle enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalar aracılığıyla ortadan kaldırılan moleküllerdir. Bazı koşullar altında, oksidanlardaki artış ve antioksidandaki azalma önlenemez ve oksidatif / antioksidan denge oksidatif duruma doğru kayar ve birçok hastalığın etyopatogenezinde rolü olan oksidatif stres gelişir. En önemli endojen oksidan moleküller elektron taşıma zincirindeki ksantinoksidaz, monoaminoksidaz ve glikolat aracılığıyla oluşur. Erişkinde dinlenme halinde  $3,5 \text{ mL } O_2/\text{kg}/\text{dk}$  ROS üretilir. Egzersiz esnasında ise  $O_2$  alınımı artmasına bağlı bu miktar 10 kat artmaktadır (214). İnflamasyonda myeloperoksidaz ve NADPH - oksidaz aktivitesi oksidan yükü artırır. U.V. ışınları ve sigara eksojen oksidanlara örnek olabilir. Sigara içimi esnasında her bir içe çekilen duman birimi  $10^{15}$ kata kadar fazla oksidan maddeler içermektedir. Hidroksil radikal ( $OH^-$ ) ve sonraki radikaller hücre için en zararlı ROS biyomoleküllerden olup, onlar ağırlıklı olarak oksidatif hasardan sorumludur.

### **2.14.4. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Mekanizmaları**

#### **2.14.4.1. Antioksidan Sistemler**

Vücutta reaktif oksijen türlerinin düzeylerini kontrol altında tutmak ve oluşturabilecekleri hasarları engellemek için birçok savunma mekanizmaları bulunur (188). Serbest radikalleri metabolize eden, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran bu maddelere “antioksidan” maddeler denilir.

Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ya da reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Aerobik hücrelerde pek çok antioksidan sistem bulunmaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır (205,215).

Endojen antioksidanlar, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenir. Enzim olan antioksidanlar superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) glutatyon transferaz (GST) glutatyon reduktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin albumin, ürik asit, alfa tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluştururlar.

Ekzojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, vitamin B12, vitamin B2, vitamin B5, C vitamini, E vitamini, flavinoidler, asetilsistein, mannitol, adenozin kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (200,205,215).

Antioksidanlar ayrıca primer, sekonder ve tersiyer olarak da sınıflandırılır. Yeni serbest radikal formasyonunu önleyen antioksidanlar primer antioksidanlar olarak isimlendirilir. Örnek olarak SOD, GPx, metal bağlayan proteinler, ferritin seruloplazmin, demir, hemopeksin ve haptoglobulin gösterilebilir. Bazıları ise metal iyonları ile reaksiyona girebilecek olan peroksitleri yok ederek serbest radikallerin oluşumunu önlemektedirler. Sekonder antioksidanlar, zincir kırıcı reaksiyon ile serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini, beta karoten, ürik asit ve albumin gibi maddeler bu sınıfta yer alırlar. Lipid peroksidasyon zincirini kıran bir antioksidan olan alfa tokoferol hücre zarında bulunur (216). Askorbik asit suda erimekte ve radikal toplayıcı olarak rol almakta, E vitamininin etkisini arttırmaktadır. Ürik asit ksantin oksidazı inhibe ederek serbest radikal oluşumunu azaltır. Tersiyer antioksidanlar, serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarmaktadırlar. DNA'yı onaran enzimlerde bu grupta yer alır (217).

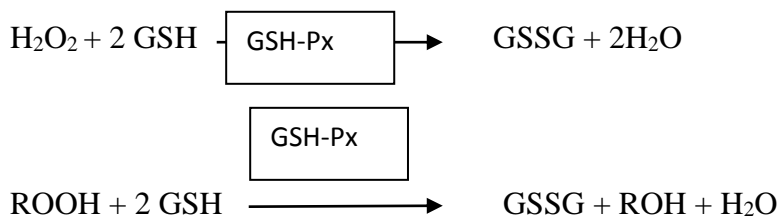


#### 2.14.4.1.1. Enzimatik Antioksidanlar

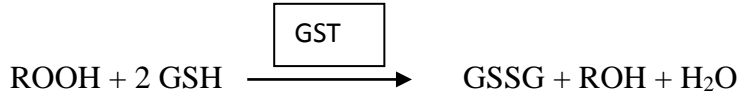
**Superoksit Dismutaz (SOD):** SOD, substrat olarak serbest oksijen radikallerini kullanan ve superoksiti hidrojen peroksit'e çeviren bir metalloenzimdir. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki superoksit düzeyleri kontrol altında tutulur. Lösemi, iskemi, hepatit, musküler distrofi, respiratuar distres sendromu böbrek yetmezliği, Fankoni anemisi, akciğer enfeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülür. Aynı zamanda SOD, lipid peroksidasyonunu da inhibe eder (205).

**Katalaz (CAT):** Katalaz peroksizomlarda bulunan bir enzimdir. Hidrojen peroksiti su ve oksijene ayırmaktadır. Katalaz hücreyi kendi respiratuar patlamasına karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir (215).

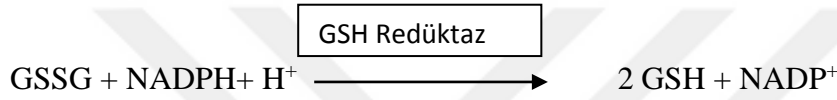
**Glutasyon Peroksidaz (GPx):** GPx, pek çok hücrede sitozollerde bulunan bir enzimdir. Sitozol ve mitokondrilerde SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Kapasitesi sınırlıdır. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonunda çalışır (205). Glutasyon peroksidaz fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GPx, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GPx oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açmaktadır (177). Yapılan çalışmalarda kord kanı glutasyon peroksidaz ve total antioksidan düşüklüğü olan bebeklerde DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiş ve doğumda oksijen radikallerinin oluşumunun arttığı belirtilmiştir (218).



**Glutasyon-S-Transferazlar (GST):** Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev alırlar (205).



**Glutasyon Reduktaz (GR):** Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipid peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (205).



#### 2.14.4.1.2. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz superoksit radikalini suya çevirerek etki göstermektedir.

#### 2.14.4.1.3. Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri

**Glutasyon (GSH):** Önemli bir intraselüler antioksidandır ve ekstraselüler mesafede çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. GSH'ya antioksidan özelliğini sisteinin tiyol grubu kazandırır. Glutasyon,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{O}_2^-$ , gibi reaktif oksijen türevlerinin temizleyicisidir. Serbest radikal ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korumaktadır (219).

**Vitamin C (Askorbik Asit):** Çok güçlü bir indirgeyici ajan olan C vitamini superoksit ve hidoksil radikalleri ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. C vitamininin antioksidan etkisinin yanında pro-oksidan etkisi de söz konusudur (220).

**Vitamin E (Tokoferol):** Alfa tokoferol yağda çözünen lipid zincirini kıran bir antioksidandır. Mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi membrandan zengin hücre

kisimlerinde vitamin E konsantrasyonu artmıştır. Çok güçlü bir antioksidan olan alfa tokoferol hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal ataklarına karşı korur oluşan radikalleri temizler, lipid peroksidasyonunu inhibe eder (221).

**Vitamin A (Beta Karoten):** A vitaminin metabolik bir ön maddesi olan ve yağda çözünen bir antioksidan olan beta karoten son derece güçlü singlet oksijen temizleyicisidir. Serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyona girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu engeller (220).

**Seruloplazmin:** Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı, bakır içeren ve taşıyan akut faz proteini seruloplazminden kaynaklanmaktadır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın ferooksidaz aktivitesi göstererek demiri okside eder. Böylece Fenton reaksiyonunu ve serbest radikal oluşumunu inhibe eder (203).

#### **2.14.4.2. Total Antioksidan Sistem (TAS)**

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya ekzojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Çünkü kan antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasını ve dağıtımını gerçekleştirir (215). Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve seruloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlarda bulunur. Albumin, ürik asit, askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin % 85'inden fazlasını oluşturmaktadır (222).

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjistik olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki olmaktadır (223).

### 2.14.5. Oksidatif Stres

Organizmada normal şartlarda da oluşan serbest radikal üretimi, değişik savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılmaktadır. Bu nedenle patolojik bir durum oluşmaz. Oksidan stres, serbest radikal oluşum hızı ve serbest radikal miktarı savunma mekanizmalarının gücünü aştığı zaman ortaya çıkar. Sonuç olarak serbest radikallerinin hücre fonksiyonlarına net etkisi, radikal ürünleri ile koruyucu sistemler arasındaki dengeye bağlıdır.

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisindedir ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmez. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. ‘Oksidatif stres’ olarak adlandırılan bu durum özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açar (224).

### **3.GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1.Hastalar**

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 18.02.2015 tarih ve 264 sayılı onayı ile Şubat 2014-Eylül 2014 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, American College of Rheumatology(ACR) 1990 fibromiyalji sınıflandırma kriterlerine göre fibromiyalji tanısı alan 40bayan hasta alındı. Hastalar, çalışmanın içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirildi ve onayları alındı. Hasta grubu, aynı yaş ve cinsiyette 43 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Her iki grubun serum S100B,TAS(toplam oksidan seviye),TOS(toplam antioksidan seviye) düzeylerine bakıldı.

#### **Çalışmaya Alınma Kriterleri:**

- 1.25-60 yaş aralığında olmak
- 2.ACR 1990 kriterlerine göre Fibromiyalji tanısı almış olmak

#### **Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:**

1. 26 yaşından küçük ve 60 yaşından büyük olan kişiler
2. Başka herhangi bir romatizmal hastalığı olanlar
3. Enfeksiyon varlığı veya malignite öyküsü olanlar
4. Herhangi bir sistemik hastalığı olanlar
5. Sigara içenler
6. Gebelik ve emzirme dönemindekiler
7. Major depresyon tanısı almış olanlar
8. Son üç ay içinde antidepresan ilaç kullananlar
9. Santral sinir sistemini etkileyen kronik ilaç kullananlar
10. Serebrovasküler hastalık öyküsü bulunanlar
11. Kronik yorgunluk sendromu olan bireyler
12. D vitamini yetmezliği olan bireyler
13. Son üç ay içinde A, C, E vitamini içeren ilaç kullananlar

Hastalar çalışmaya alınmadan önce; ayrıntılı anamnezleri alındı, sistemik muayeneleri yapıldı. Hastalarda ve kontrol grubunda ağrıyı değerlendirmek amacıyla Kısa Form McGill Ağrı Anketi, psikolojik durumu değerlendirmek amacıyla Beck Depresyon Ölçeği kullanıldı. Hastaların fonksiyonel durumlarının değerlendirilmesinde ve hastalık şiddetinin tespitinde Fibromyalji Etki Anketi (FIQ) ,uyku kalitesinin değerlendirilmesinde Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi(PUKİ) kullanıldı.

### 3.2. Hastaların Değerlendirilmesi

**S100B Protein Düzeyi Ölçümü:** S100B protein düzeylerinin ölçümünde S100B protein kitleri (Roche®, Almanya) kullanıldı. Bu kitin ölçüm aralığı 0,005–0,105 µg/L arasındaydı. Analizler Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalı Laboratuvarı' nda otoanalizator cihazında (E-170 Roche®, Almanya) ECLIA (elektrokemiluminisans) yöntemi ile yapıldı.

**Total Antioksidan Seviye:** Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi .

**Total Oksidan Seviye:** Örneklerin toplam oksidan seviye (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonuna kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equivalent/L olarak ifade edildi.

**Oksidatif Stres İndeksi (OSİ):** Oksidatif stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSI), Toplam Oksidan Status / Seviye (TOS) düzeylerinin, Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSI) hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir. Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

**Demografik Özellikler:** Hastaların yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (BMI) medeni durumu, mesleki durumları, eğitim durumları, yakınmaların başlama zamanı, sabah tutukluğu, sabah tutukluluğunun süresi, subjektif eklem şişliği, dinlendirmeyen uyku, raynaud hastalığı varlığı, irritabil barsak sendromu varlığı, dismenore standart formda sorgulandı.

**Kısa Form McGill Ağrı Anketi (SF-MPQ):** 1987 yılında Melzack tarafından geliştirilen ve Türkçe versiyonunun geçerliliği ve güvenilirliği gösterilen anket, ağrıyı ölçmede yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu anket ağrının duyuşal (11 kelime) ve affektif (4 kelime) boyutlarını belirlemek için toplam 15 tanımlayıcı sözcükten oluşmaktadır. Bu bölümde ağrı şiddeti (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) değerlendirilip üç tane ağrı skoru (duyuşal, affektif ve toplam ağrı oranı= duyuşal+affektif) elde edilmektedir.

Bunun yanı sıra ölçümün yapılacağı zamanda hissedilen ağrı Visuel Analog Skala (VAS) ile değerlendirildi (225,226).

**Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ):** Beck depresyon ölçeği 1961 yılında Beck ve ark. tarafından geliştirilmiştir (227). Depresyonda görülen bedensel, duyuşal, bilişsel, motivasyonel belirtileri ölçmektedir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Hisli tarafından 1988 yılında yapılmıştır (228). Bu ölçek toplam olarak 21 sorudan oluşur. Anket şeklinde düzenlenen bu ölçekte, hastalardan kendilerine en uygun olan cümleyi seçmeleri istenir. Her madde 4 cümleden oluşur. Bu cümleler sabit durumdan (0 puan), en ağır duruma (3 puan) göre sıralanmıştır. Bu ölçeği oluşturan cümleler tedaviye alınan depresyon hastalarının ifadelerinden oluşturulmuştur. En yüksek puan 63'tür. 0-13 puan arası depresyon yok, 14-24 puan arası orta derecede depresyon, 25 puanın üzeri ciddi depresyon olarak değerlendirilir.

**Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ):** Hastalara uygulanan fiziksel etki ölçeği Burchardt ve ark. tarafından FM hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiş ve ülkemize özgü geçerlilik güvenilirlik uyarlaması Sarmer ve ark. tarafından yapılmıştır (229,230).

Bu ölçek; fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı özelliği ölçer. Kendini iyi hissetme özelliği hariç, düşük skorlar iyileşmeyi veya hastalıktan daha az etkilenildiğini gösterir. FIQ hasta tarafından doldurulur. Her alt başlığın maksimum olabilecek skoru 10'dur. Böylece toplam maksimum skor 100'dür. Ortalama bir FM hastası 50 puan alırken, daha şiddetli etkilenmiş FM hastaları genellikle 70'in üzerinde puan alır.

İlk başlık 11 soru içerir ve fiziksel fonksiyon skalasını oluşturur. 11 soru skorlanır ve fiziksel engellik toplam skoru elde edilir. Her alt başlık 4'lü Likert tipi skala ile puanlanır. Her alt başlık 0 (her zaman) - 3 (hiçbir zaman) arası puanlanır ve maksimum puan 33 olabilir. Hasta tarafından işaretlenen soruların puanları toplanır, soru sayısına bölünür ve 0-3 arası bir ortalama sonuç elde edilir. 2. başlık ters olarak skorlanır böylece daha yüksek skor engellilik anlamına gelmiş olur(örnek: 0=7, 1=6, 2=5, 3=4, 4=3, 5=2, 6=1, 7=0). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. Üçüncü başlık direkt olarak puanlanır (örnek: 7=7, 0=0). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. 4-10 arası sorular hasta tarafından 10 aşamalı puanlanır, skor her soru için 0-10 arasında puan alır. Hasta bir soruda eğer 2 rakam arasını işaretlerse 0,5 puan anlamına gelir. Her sorudan elde edilen cevaplar toplanıp toplam sonuç elde edilebilmesi için bir normalizasyon prosedürü gereklidir. Normalize edilmiş skorlar 0-10 arası puanlanmış olur ve 0= engellilik yok ve 10 = maksimum engellilik anlamına gelir (229, 230).

**Tablo-7:** Fibromiyalji Sendromu Etki Sorgulaması Toplam Puan Hesaplaması

Alt başlık	Numara	Tersine çevirme işlemi	Skor(S) aralığı	Normalizasyon işlemi
Fiziksel engellilik	1	Hayır	0-3	S×3.33
İyi hissetme	2	Evet	0-7	S×1.43
İş günü kaybı	3	Hayır	0-7	S×1.43
İş yapabilme	4	Hayır	0-10	YOK
Ağrı	5	Hayır	0-10	YOK
Yorgunluk	6	Hayır	0-10	YOK
Dinlenmişlik	7	Hayır	0-10	YOK
Tutukluk	8	Hayır	0-10	YOK
Anksiyete	9	Hayır	0-10	YOK
Depresyon	10	Hayır	0-10	YOK



Eğer hasta tüm soruları yanıtlamamışsa elde edilen toplam sonuç 10'la çarpılıp işaretlenen soru sayısına bölünür.

**Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ):** Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (The Pittsburgh Sleep Quality Index), 1989 yılında Buysse ve arkadaşları tarafından, psikiyatri uygulamaları ve klinik araştırmalarda, uyku kalitesinin değerlendirilebilmesi için geliştirilmiştir. PUKİ'deki maddeler uyku bozukluğu olan hastaların klinik gözlemlerinden, uyku kalitesiyle ilgili literatürde belirtilmiş diğer ölçeklerden ve PUKİ ile ilgili 18 aylık bir klinik izlenim döneminden yararlanılarak düzenlenmiştir. PUKİ global skorunun 5'den büyük oluşu, kötü uyku kalitesini gösterir. Bu ölçeğin ülkemiz için geçerlik ve güvenirlik çalışmaları, 1996 yılında Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmış (218), ölçeğin Cronbach's alfa güvenirlik katsayısı 0,804 olarak bulunmuştur. PUKİ son bir ay içerisindeki uyku kalitesini değerlendirir. PUKİ'nin içerdiği toplam 24 sorunun 19 tanesi öz bildirim sorusudur. 5 soru ise eş veya bir oda arkadaşı tarafından yanıtlanır. Sözü edilen son 5 soru yalnızca klinik bilgi için kullanılır ve puanlamaya katılmaz. Öz bildirim soruları uyku kalitesi ile ilgili değişik faktörleri içerir. Bunlar uyku süresinin, uyku latensinin ve uyku ile ilgili özel sorunların sıklık ve şiddetinin tahmini ile ilgilidir. Puanlamaya katılan 18 madde (item), 7 bileşen (component) puanı şeklinde gruplandırılmıştır. Bileşenlerin bazıları tek bir madde ile belirtilmekte, diğer bazıları ise birkaç maddenin gruplandırılmasıyla elde dilmektedir. Her bir madde 0-3 puan üzerinden değerlendirilir. 7 bileşen puanının toplamı, toplam PUKİ puanını verir. Toplam puan 0-21 arasında bir değere sahiptir. Toplam puanın yüksek oluşu uyku kalitesinin kötü oluşunu işaret eder.

PUKİ'nin 7 bileşeni; uykusuzluk ya da aşırı uyuma yakınmaları olan hastalarla yapılan klinik görüşme sırasında en çok üzerinde durulan noktaların standardize edilmiş uyarlamalarıdır. Bu bileşenler; öznel uyku kalitesi (bileşen 1), uyku latensi (bileşen 2), uyku süresi (bileşen 3), alışılmış uyku etkinliği (bileşen 4), uyku bozukluğu (bileşen 5), uyku ilacı kullanımı (bileşen 6), ve gündüz uyku işlev bozukluğu (bileşen 7)dur. Tek bir madde ile belirtilen bileşenler;

Bileşen 1 (soru 6)

Bileşen 3 (soru 4)

Bileşen 6 (soru 7)

Bileşen 2 puanı; soru 2 ve soru 5a,

Bileşen 4 puanı; soru 1, soru 3 ve soru 4,

Bileşen 5 puanı; soru 5b-j

Bileşen 7 puanı; soru 8 ve soru 9 puanlarının toplamından elde edilmektedir. Soru 4, hem bileşen 3'ün hem de bileşen 4'ün puanlamasında kullanılmaktadır.

Tüm indeksin doldurulması ortalama 5-10 dakika, puanlaması yaklaşık 5 dakika sürmektedir. PUKİ, 'iyi uykunun' ve 'kötü uykunun' tanımlanmasına yarayan uyku kalitesinin niceliksel bir ölçümünü verir. PUKİ, psikiyatri ve genel tıp uygulamalarında hem klinik hem de araştırma amacıyla kolay ve yaygın olarak kullanılabilir niteliktedir (231,232).

### **3.3.İstatistiksel Analiz**

Elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizi SPSS versiyon 18 (PASW Statistics for Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Veriler, ortalama±standart deviasyon (mean±SD) olarak gösterildi. Numerik verilerin dağılımının uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren ve ortalamaları alınabilen verilerde gruplar arası karşılaştırmalar için independent samples- t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann Whitney-U testi; kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Chi-Square testi; parametreler arasındaki ilişkileri belirlemede normal dağılım gösteren verilerde Pearson, normal dağılım göstermeyen verilerde Spearman korelasyon testi uygulandı.  $p < 0,05$  anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya 18-65 yaş aralığında, American College of Rheumatology (ACR) 1990 fibromiyalji sınıflandırma kriterlerine göre fibromiyalji tanısı alan 40kadınhasta alındı. Hasta grubu, aynı cinsiyette 43 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubunun her ikisine de hazırlanan standart form dolduruldu. Her iki grubun serum S100b, TAS (toplam oksidan seviye), TOS (toplam antioksidan seviye) düzeylerine bakıldı. Hastaların yaş ortalaması 33,97±8,99 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 36,34±12,62 idi. Hastaların vücut kitle indeksi ortalama 27,24, kontrol grubunun ise vücut kitle indeksi ortalama 26,73 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

Çalışmaya alınan hastaların eğitim düzeyleri sorgulandığında kadınların 37'si (%44,6) okuryazar iken 3'ü (%3,6) okuryazar değildi. Kontrol grubunda ise 30'u (%36,1) okuryazar iken, 13'ü (%15,7) okuryazar değildi.

Çalışmaya alınan hastaların çalışma durumu incelendiğinde 7'si (%8,4) çalışıyor, 33'ü (%39,8) çalışmıyordu. Kontrol grubunda ise 10'u (%12) çalışıyor, 33'ü (39,8) çalışmıyordu.

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo-7'de görülmektedir. Her iki grup ortalamaları arasında demografik özellikler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo-8:** Hasta Ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

	Hasta (n=40)		Kontrol(n=43)	<i>P</i>
	Ort ± SD (min-max)		Ort ± SD (min-max)	
<b>Yaş</b>	33,97±8,99 (19-56)		36,34±12,62 (19-65)	0,324
<b>VKI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,24±8,99(16,5±31)		26,73(18,0±41,5)	0,334
<b>Eğitim durumu</b>	Okur yazar	37	30	0,09
	Okur yazardeğil	3	13	
<b>Meslek</b>	Çalışıyor	7	10	0,516
	Çalışmıyor	33	33	

VKİ: vücut kitle indeksi

Hasta ve kontrol grubunun serum S100B, TAS, TOS, OSİ düzeyleri ile klinik bulguların karşılaştırılması Tablo-8’de gösterilmiştir. FMS’u olan hasta grubunda serum S100B düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). TOS ve OSİ düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). TAS düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük düzeyde tespit edilmesine rağmen bu düzey istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Pittsburgh Uyku Kailtesi İndeksi (PUKİ) sonuçları karşılaştırıldığında, BDÖ ve PUKİ skorlarının FMS’lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ).

**Tablo-9:** Hasta Ve Kontrol Grubunun Serum S100B, TAS, TOS, OSİ Düzeylerinin Klinik Bulgular İle Karşılaştırılması

	Hasta (n=40) Ort ± SD	Kontrol (n=43) Ort ± SD	P
<b>S100B</b>	165,84±24,05	206,117±47,21	<b>&lt;0,05</b>
<b>TAS</b>	1,033±0,12	1,06±0,12	0,260
<b>TOS</b>	9,59±3,10	6,68±1,93	<b>&lt;0,05</b>
<b>OSİ</b>	0,94±0,32	0,63±0,18	<b>&lt;0,05</b>
<b>BDÖ</b>	21,55±9,49	6,9±5,81	<b>&lt;0,05</b>
<b>PUKİ</b>	9,37±4,15	3,11±3,47	<b>&lt;0,05</b>
<b>FIQ</b>	73,7±14,81		
<b>VAS</b>	6,95±2,56		
<b>SF-MPQ</b>	17,7±9,89		

**TAS:** total antioksidan kapasite, **TOS:** total oksidan kapasite, **OSİ:** oksidatif stres indeksi, **BDÖ:** Beck depresyon ölçeği, **PUKİ:** Pittsburgh Uyku Kailtesi İndeksi, **FIQ:** Fibromiyalji Etki Anketi, **VAS:** vizüel analog skala, **SF-MPQ:** kısa form Mc Gill ağrı anketi

Hastalarda serum S100B, TAS, TOS, OSİ ile klinik bulgular arasındaki korelasyon ilişkisi Tablo-9’da gösterilmiştir. TAS ile OSİ arasında negatif korelasyon tespit edildi ( $p<0,05$ ). TOS ile OSİ arasında ise pozitif korelasyon tespit edildi ( $p<0,05$ ). Serum S100B, TOS, OSİ düzeyleri ile klinik bulgular arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ). TAS ile PUKİ arasında negatif korelasyon tespit edildi ( $p<0,05$ ). FIQ ile PUKİ ve BDÖ skorları

arasında pozitif korelasyon tespit edildi ( $p<0,05$ ). SF-MPQ ile FIQ, PUKİ ve BDÖ arasında pozitif korelasyon tespit edildi ( $p<0,05$ ). BDÖ ile PUKİ ve VAS arasında pozitif korelasyon tespit edildi ( $p<0,05$ ).



**Tablo-10:** Hastalarda Serum S100B, TAS, TOS, OSİ ile Klinik Bulgular Arasındaki Korelasyon İlişkisi

	<b>S100B</b>	<b>TAS</b>	<b>TOS</b>	<b>OSİ</b>	<b>Yaş</b>	<b>FIQ</b>	<b>SF-MPQ</b>	<b>VAS</b>	<b>PUKİ</b>	<b>BDÖ</b>
<b>S100B</b>		-0,082(0,614)	-0,129(0,427)	-0,94(0,563)	0,028(0,866)	0,033(0,838)	0,196(0,224)	-0,120(0,461)	-0,218(0,176)	0,009(0,954)
<b>TAS</b>	-0,82(0,614)		0,018(0,911)	-0,324( <b>0,042</b> )	-0,153(0,346)	0,190(0,240)	0,131(0,422)	-0,063(0,701)	-0,337( <b>0,033</b> )	0,186(0,249)
<b>TOS</b>	-0,129(0,427)	0,018(0,911)		0,934( <b>0,000</b> )	0,074(0,650)	-0,067(0,681)	0,131(0,422)	-0,094(0,566)	-0,060(0,715)	0,088(0,589)
<b>OSİ</b>	-0,094(0,563)	-0,324( <b>0,042</b> )	0,934( <b>0,000</b> )		0,125(0,441)	-0,117(0,473)	0,101(0,534)	-0,103(0,529)	-0,144(0,377)	0,010(0,951)
<b>Yaş</b>	0,028(0,866)	-0,153(0,346)	0,074(0,650)	0,1255(0,441)		-0,042(0,796)	0,002(0,990)	0,066(0,687)	0,005(0,975)	0,019(0,908)
<b>FIQ</b>	0,033(0,838)	0,190(0,240)	-0,067(0,681)	-0,117(0,473)	-0,042(0,796)		0,393( <b>0,012</b> )	0,279(0,081)	0,357( <b>0,024</b> )	0,567( <b>0,000</b> )
<b>SF-MPQ</b>	0,196(0,224)	0,131(0,422)	0,131(0,422)	0,101(0,534)	-0,002(0,990)	0,393( <b>0,012</b> )		-0,47(0,773)	0,327( <b>0,039</b> )	0,516( <b>0,001</b> )
<b>VAS</b>	-0,120(0,461)	-0,063(0,701)	-0,094(0,566)	-0,103(0,529)	0,066(0,687)	0,279(0,081)	-0,47(0,773)		0,291(0,069)	0,333( <b>0,036</b> )
<b>PUKİ</b>	-0,218(0,176)	-0,337( <b>0,033</b> )	-0,060(0,715)	-0,144(0,377)	0,005(0,975)	0,357( <b>0,024</b> )	0,327( <b>0,039</b> )	0,291(0,069)		<b>0,544(0,000)</b>
<b>BDÖ</b>	0,009(0,954)	0,186(0,249)	0,088(0,589)	0,010(0,951)	0,019(0,908)	0,567( <b>0,000</b> )	0,516( <b>0,001</b> )	0,333( <b>0,036</b> )	<b>0,544(0,000)</b>	

**TAS:** total antioksidan kapasite, **TOS:** total oksidan kapasite, **OSİ:** oksidatif stres indeksi, **BDÖ:** Beck depresyon ölçeği, **PUKİ:** Pittsburgh Uyku Kailtesi İndeksi, **FIQ:** Fibromiyalji Etki Anketi, **VAS:** vizüel analog skala, **SF-MPQ:** kısa form Mc Gill ağrı anketi

FMS'lu hasta ve kontrol grubunda PUKİ için yapılan lineer regresyon analizi Tablo-9'da gösterilmiştir. Buna göre PUKİ ile BDÖ arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı, hastalardaki depresyon, PUKİ içinbağımsız değişken olduğu tespit edildi.(beta regression coefficient=0,544 p=0,0016).

**Tablo-11:** FMS'lu Hastalarda PUKİ Lineer Regresyon Analizi

	<b>Pearson's coefficient</b>	<b>P değeri</b>	<b>β Regression coefficient</b>	<b>P değeri</b>
<b>TAS</b>	0,337	<b>0,033</b>	0,240	0,093
<b>FIQ</b>	0,357	<b>0,024</b>	0,035	0,836
<b>SF-MPQ</b>	0,327	<b>0,039</b>	0,047	0,769
<b>BDÖ</b>	0,544	<b>&lt;0,01</b>	0,455	<b>0,016</b>

**TAS:** total antioksidan kapasite, **BDÖ:** Beck depresyon ölçeği, **PUKİ:** Pittsburgh Uyku Kailtesi İndeksi, **FIQ:** Fibromiyalji Etki Anketi, **SF-MPQ:** kısa form Mc Gill ağrı anketi

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada fibromiyalji sendromlu hastalarda serum S100B protein, total oksidatif stres ve total antioksidan sistem düzeyleriyle ağrı düzeyi, uyku kalitesi ve depresyon arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda FM hastalarında serum S100B düzeyi kontrol grubuna kıyasla daha düşük, TOS ve OSİ düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur. FM hastalarında Pittsburgh uyku kalitesi indeksi ve Beck depresyon ölçeği skorları daha yüksek bulundu, ayrıca lineer regresyon analizi sonucuna göre, FM hastalarındaki depresyonun uyku kalitesini bağımsız olarak etkilediği tespit edildi.

S100B proteini, temel olarak glia hücrelerinden sentezlenip, nöron ve glia hücrelerinde hücre proliferasyonu ve diferansiasyonu arasındaki dengeyi düzenler. Başlangıçta, S100B'nin santral sinir sistemine (SSS) spesifik bir protein olduğu söylenmiş olup, adiposit, düz kas hücresi ve lenfosit gibi non-serebral dokularda da üretildiği görüldükten sonra, S100B'nin sadece SSS'ne spesifik olmadığı tespit edilmiştir (233). Yüksek BOS ve serum S100B konsantrasyonlarının SSS hasarı, şizofreni, mani, depresyon gibi psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (163,234).

Serotonin-5HTT beyin sapındaki nöronlarda üretilir. Beyinde serotonin artışı spinal korda substans P salınımını azaltarak ağrı sinyaline karşı duyarlılığı azaltır (49). FM patofizyolojisinin serotonerjik nöron fonksiyon eksikliğiyle ilişkili olduğu hipotezini destekleyen çalışmalar mevcuttur (232,236). Netto ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada negatif enerji dengesi söz konusu olduğunda kronik açlığın da serum S100B konsantrasyonlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (237). Holtkamp ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da, akut anoreksiya nervozalı hastalarda beslenme rehabilitasyonu sonrası, S100B düzeylerinde anlamlı bir yükselme görülmüş, bunun nedenin açlık esnasında ketogenezin aktive olması,  $\beta$ -hidroksibütirat gibi keton cisimlerinin astrositlerde S100B üretimini azaltması olabileceğini belirtmişlerdir. (238) Serotoninin, spesifik reseptör sistemleri üzerinden veya glial S100B salınımını teşvik ederek hücre büyümesi ve farklılaşmasında rolü vardır (239). Anoreksiya nervozada S100B düzeylerinin azalması ve beslenme rehabilitasyonu ile normale dönmesi, serotonin aktivitesindeki değişikliğe bağlanmıştır (238). Bizim çalışmamızda da fibromiyaljili hastalarda kontrol grubuna göre serum S100B düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğunu tespit ettik. Bu bulgu



fibromiyalji etyopatogenezinde ileri sürülen serotonerjik nöron disfonksiyonuna bağlı olabilir (235,236).

Yapılan çalışmalarda fiziksel aktivitenin, serum S100B düzeylerinin yükselmesine neden olduğu tespit edilmiştir (240). Bennet ve ark. yaptığı bir çalışmada fiziksel aktivite esnasında kontrol grubuna oranla, FM hastalarında kas kan akımlarında düşüklük olduğu ayrıca egzersiz sonrasında ağrı artışının nedeninin bu kan akımında azalma olabileceğini belirtmişler; hastaların egzersizden kaçınma nedenini buna bağlamışlardır (241). Geisser ve ark. yaptığı bir çalışmada, depresif semptomları olan FM hastalarında ağrı duyarlılığını arttırarak, fiziksel aktivite düzeyini azaltmalarına neden olmaktadır (242). Bizim çalışmamızda FM hastalarında serum S100B düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu durum hastaların ağrı ve depresyondan dolayı fiziksel aktivite yapmak istememelerinden kaynaklanmış olabilir (241,243).

Zanette ve arkadaşlarının fibromiyalji sendromlu bayan hastalarda yaptığı, serum S100B düzeyleri ile ağrı eşiği, uyku kalitesi ve depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, serum S100B düzeyleri ile ağrı eşiği arasında negatif korelasyon saptanmıştır (16), fakat bu çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırma yapılmadığından S100B düzeyinin FM hastalığı olmayan sağlıklı popülasyondaki düzeyi hakkında yorum yapılamamaktadır, bizim çalışmamızda ise S100B düzeyi kontrol grubu ile kıyaslandığında FM hastalarında düşük bulundu. Fakat S100B düzeyi ile ağrı, uyku ve depresyon arasında ilişki bulunamadı.

Kronik viral hepatitli hastalarda yapılan bir çalışmada, interferon tedavisi sonrası depresyon gelişen hastaların serum S100B düzeylerinde anlamlı olarak azalma tespit edilmiş; bunun nedeni de interferon tedavisi sonucu gelişen nörodejenerasyona kompensatuar amaçlı olduğu şeklinde açıklanmıştır. Aynı çalışmada depresyon gelişen hastaların TAS, TOS düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (244). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Beck Depresyon Ölçeği skorları yüksek hastalarda TAS, TOS, OSİ düzeyleriyle depresyon arasında anlamlı bir ilişki gösteremedik. Gülen ve arkadaşlarının Burnout sendromu ve depresyonla serum S100B ilişkisini araştıran ve Beck depresyon Ölçeği'nin kullanıldığı bir çalışmada, S100B ile BDÖ arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (245). Arnolt ve arkadaşlarının depresyonlu hastalarda yaptığı bir çalışmada serum S100B düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiş (13). Antidepresan tedavi öncesi ve sonrası serum S100B düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, tedavi

sonrası serum S100B düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (246).Bizim çalışmamızda ise FM hastalarında S100B düzeyi ile BDÖ arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi.

Nörodejenerasyonla giden hastalıklarda S100B düzeyi bulguları farklılık arz etmektedir. Progresif dopaminerjik nöron kaybıyla karakterize, nörodejeneratif bir hastalık olan Parkinson hastalığında serum S100B düzeyleri hastalığın şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (247). Ishibashi ve ark. yaptığı çalışmada travmatik beyin hasarı olan hastalarda serum S100B düzeylerinin hemisferik bozulmaya cevap olarak yükseldiğini belirtmişlerdir (248). Bir çalışmada, fokal inflamatuvar demiyelinizasyonla giden multipl skleroz hastalarında serum S100B düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir (249).Progresif motor nöron kaybı ve astrogliosis ile karakterize amyotrofik lateral sklerozda çalışmamıza benzer şekilde S100B düzeyleri düşük bulunmuştur (250).Uyku bozukluğu FM hastalarında sık görülen bir bulgudur. Serotonin metaboliti olan melatonin de uyku ile ilişkili olup FMS'li hastalarda uyku saatlerinde kontrollere göre daha az salgılanmaktadır (62). Uyku bozukluğunun kendisinin tek başına santral sinir sisteminde dejenerasyona neden olduğu bildirilmiş olsa da, bizim çalışmamızda FM hastalarında uyku bozukluğu ile serum S100b düzeyi arasında ilişki tespit edilemedi. Ayrıca çalışmamızda S100b düzeyi FM hastalarında düşük bulundu. Bu bulgu FM hastalarındaki uyku bozukluğunun nörodejenerasyon üzerindeki ilişkisini tam aydınlatmamış olup, FM hastalarında nörodejenerasyonla ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir (251, 24).

Oksidatif stres artışı, oksidasyon ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Oksidatif stres ve serbest radikal üretimi, fibromiyaljiyi de içeren birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (22,23). Serbest oksijen radikallerinin santral ve periferik hiperaljeziyi indükleyerek, ağrı etyolojisinde rol aldığı bilinmektedir. Süperoksit radikali, direk periferik sensitizasyon yoluyla ağrı gelişiminde büyük rol oynamaktadır. Artmış oksidatif stres kaslardaki nosiseptörlerde, ağrı eşiğini düşürmektedir (252,253). FMS lu hastalarda oksidan ve antioksidan düzeyler arasındaki dengesizliğin nedeni hala bilinmemektedir. Yapılan birçok çalışmada FMS lu hastalarda oksidatif stres hasar markerlarının yükselmesi, bu sürecin hastalığın patofizyolojisinde rolü olduğunu düşündürmektedir (254).

Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (255). Çalışmamızda süperoksit dismutaz, koenzim Q gibi antioksidanları da kapsayan total antioksidan kapasite değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, oksidatif/antioksidatif kapasite, oksidatif durum lehine kaydığına FMS' lu hastalarda kontrol grubuna göre artmış oksidatif stres olarak adlandırılan durumun oluştuğunu saptadık. FM hastalarındaki ağrının nöropatik ağrı cinsinden bir ağrı olduğu, oksidatif stresin nöropatik ağrıya neden olabileceği daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Artan oksidatif stres FM ağrısının nöropatik karakterini açıklayabilir (256,257). Bizim çalışmamızda da FM hastalarında oksidatif stresin sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olduğu tespit edildi.

FMS veya diğer kronik ağrı durumlarında patogenezin araştırılmasında oksidatif stres mekanizmasının incelenmesi yeni olmamasına rağmen, bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız FM hastalarında uyku kalitesinin antioksidan kapasiteyle ilişkisini gösteren ilk çalışmadır.

Altındağ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, total antioksidan kapasite hastalarda sağlıklı kontrollere göre düşük, plasma total peroksit ve oksidatif stres indeksi ise hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. TAS ile VAS arasında negatif korelasyon saptanmıştır, hamilton depresyon ölçeği, FIQ ve VAS arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (258). Bizim çalışmamızda da bu sonuçlara benzer şekilde TOS ve OSİ düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak hasta ve kontrol grubunda uyku kalitesi PUKİ ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda TAS ve PUKİ arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Fakat regresyon analizinde TAS, PUKİ için bağımsız değişken olarak tespit edilmemiştir. Bu bulgu FM hastalarında TAS'ın hastalığın diğer faktörlerine bağımlı olarak uykuyu etkilediğini gösterebilir.

Süperoksit dismutaz enzimi vücudun ürettiği en güçlü antioksidan olup, antioksidan savunma sisteminin markerı olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle FMS da SOD eksikliği hücrelerde serbest radikal hasarına karşı düşük korumaya neden olmaktadır ve fibromiyaljinin oksidatif bir bozukluk olduğu hipotezini desteklemektedir (259). Yüksek lipid peroksidaz ve protein karbonil düzeyleri FM ile en sık ilişkilendirilen oksidatif hasar markerlarıdır. Ayrıca

artmış lipid peroksidaz düzeyleri FMS’da tipik iki semptom olan, depresyon ve yorgunluğu olan hastalarda da tanımlanmıştır (22,23).

Eisenger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bizim çalışmamızla benzer olarak oksidatif parametrelerin arttığı tespit edilmiş ve bunun FIQ ile korelasyonu olmadığı saptanmıştır (260). Bramwell ve arkadaşları FM hastalarında yaşam kalitesini iyileştirmek ve klinik bulguları düzeltmek için tedavide antioksidan olan C vitamini verilmesini önermişlerdir (261). FM de oksidan parametreler yükselmekte, antioksidan parametreler azalmaktadır ve hastalar oksidatif strese maruz kalmaktadır. Bu nedenle FM tedavisinde oksidatif yüklenmenin azaltılmasına odaklanılmalıdır. Böylece FM hastalarının tedavisi düzenli olarak C ve E vitamini gibi antioksidan takviyesini içerebilir (258,262).

Yapılan çalışmalar FM hastalarının büyük bir kısmında uyku bozukluğu olduğunu göstermiştir (26). FM’nin uyku ve ruhsal bozuklukların nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır (263). Uyku bozuklukları, SSS’deki ağrı algılanmasında rolü olan duysal inhibitör fonksiyonda azalmaya neden olur (264). Ayrıca uyku bozuklukları ağrı ve FM ile ilgili diğer semptomlarla ilişkili olduğundan, hastalara iyi bir uyku kalitesi sağlamak bu semptomların çoğunun düzelmesine neden olur. Bir çalışmada kronik yaygın ağrısı olan hastalarda, iyi uyku kalitesine sahip olanların ağrı tedavisine cevabının daha iyi olduğu bildirilmiştir (265). Son zamanlarda kronik ağrıya yönelik yapılan tedaviler de uyku kalitesinin düzenlenmesiyle başlamaktadır (266). Theadom ve arkadaşları tarafından yapılan, FM li hastalarda uyku bozukluklarının araştırıldığı bir çalışmada, PUKİ skorları sağlıklı kontrol grubuna göre FM hastalarında yüksek bulunmuştur (267). Mathangi ve arkadaşlarının REM uyku bozukluğuyla antioksidan durumu kıyaslayan fareler üzerinde yaptıkları bir araştırmada, REM uyku bozukluğu olan farelerde lipid peroksidasyonunun arttığı tespit edilmiştir (27), bizim çalışmamızda da TAS ile PUKİ arasında negatif korelasyon tespit edildi, kötü uyku kalitesinin nedenlerinden biri azalmış antioksidanlar olabilir (24).

Fibromiyaljili hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmede kısa olması, uygulama ve skorlama kolaylığı ve sensitivitesi nedeniyle FIQ, FMS hastalarında son yıllarda en yaygın kullanılan ölçek durumuna gelmiştir (229,268). Çalışmamızda hasta grubunda FIQ düzeylerini artmış olarak bulduk. Martinez ve arkadaşlarının yaptığı, fibromiyaljili hastalarda kaliteli uyku eğitim programı tedavisi öncesi ve sonrası klinik özelliklerin araştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, tedavi öncesi FIQ, PUKİ ve SF-MPQ değerlerinin, tedavi sonrası değerlere göre yüksek olduğu görülmüştür. Buna göre

uyku kalitesi, hastalardaki fibromiyalji şiddetini ve ağrı düzeyini etkilemektedir (269). FM hastalarında uyku kalitesi ile ağrı ve fonksiyonelliğin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kötü uyku kalitesi olan hastalarda iyi uyku kalitesi olan hastalara göre ağrı düzeyinin(VAS' a göre) anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada kötü uyku kalitesi olan grupta FIQ değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (270). Bizim çalışmamızda SF-MPQ ile PUKİ ve FIQ arasında pozitif korelasyon bulunmuştur, bu durum; ağrının kötüleşmesinin uyku kalitesini ve fibromiyalji sendromunun etkisini arttırabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Hastaların farklı şikâyetleri olmasına rağmen fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde önemli bir bozukluğun olmaması, hekimlerde semptomların psikolojik kaynaklı olabileceği düşüncesini uyandırmaktadır. FM hastalarında Beck Depresyon Ölçeği ve anksiyete ölçeklerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (271). Pozo-Cruz ve ark. yaptıkları çalışmada depresyon ve ağrıya aracılık eden mekanizma henüz tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, farklı çalışmalar ağrı ve depresyon arasında SSS tarafından yönetilen iki yönlü bir ilişki olduğunu gösterdiğini belirtmiş ayrıca birinin semptomlarının kötüleşmesinin diğerinin de kötüleşmesine neden oluyor olabileceğini, depresif semptomların FM hastalarında ağrı duyarlılığını arttırabileceği belirtilmişlerdir (242,272). Depresif semptomların izlenmesi ve tedavisinin önemli olduğunu da Hughes ve ark. yaptığı çalışmada vurgulanmıştır (273). Depresyonu olan FM hastalarında olmayanlara göre daha fazla uyku problemleri olduğu tespit edilmiştir (274). Cruz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer olarak BDÖ ile VAS ve FIQ arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (275).

Sonuç olarak FM hastalarında artmış oksidatif stres, depresyon ölçeğinde ve uyku indeksinde yükseklik tespit edildi. Ayrıca uyku bozukluğu olan hastalarda ağrı şiddetinin arttığı da tespit edildi. Regresyon analizinde uyku indeksi ile depresyon arasında bağımsız ilişki bulundu. Tüm bu bulgular ışığında FM hastalarının tedavisinin çok yönlü olması gerektiği; oksidatif stres, depresyon ve uyku bozukluğunun özellikle ele alınması gerektiği sonucu açığa çıkmaktadır. FM patogenezinin aydınlatılması açısından da bu bulgular aydınlatıcı nitelikte olabilir.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması, ağrı ile ilgili parametreleri etkileyebileceğinden hastaların değerlendirme öncesinde analjezik ilaç kullanımının bilinmemesi kısıtlılıklarımız olarak sayılabilir. Ayrıca çalışmaya alınan hastaların tümünün

kadın cinsiyetinde olması diğer bir kısıtlılıktır, bunun sebebi ise polikliniğe başvuran hasta profilidir. Bu nedenle elde edilen sonuğların erkek FMS'lu hastalara genellenmesi uygun değildir. Hastaların pasif sigara iğiciliğine maruz kalıp kalmadığının bilinmemesi bir diğer kısıtlılıktır, çünkü yapılan çalışmalarda pasif sigara iğicilerinde oluşan oksidatif hasarın, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır.



## 6. EKLER

### Ek-1: Etik Kurul Onayı



Sayı : 74059997.050.01.04/264  
Konu : Proje

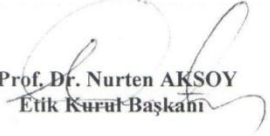
T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Etik Kurul Başkanlığı

18/02/2016


Sayın Doç.Dr. Ahmet TUTOĞLU  
Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Tedavi Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Yürütücüsü olduğu "Fibromiyalji Sendromlu Kadınlarda Serum S100b, Oksidan ve Antioksidan Kapasitenin Klinik Bulgularla İlişkisi" başlıklı çalışmaya Etik Kurulu Onayı verilmesine, ilişkin Kurulumuzun 25.02.2016 tarih, 01 nolu oturum ve 04 sayılı kararı ekte gönderilmektedir.

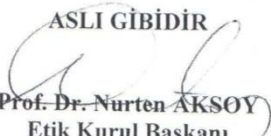
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

  
Prof. Dr. Nurten AKSOY  
Etik Kurul Başkanı

EK: Etik Kurul Kararı (1 Adet)

  
Tıp Fakültesi Morfoloji Binası Diyarbakır yolu üzeri Yenişehir Kampüsü 63300 ŞANLIURFA  
Telefon : (0 414 ) 318 30 31 – 318 30 00 Fax: (0 414) 318 31 92 e-mail: etik.kurul@yahoo.com

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 25.01.2016
OTURUM	: 01
SAAT	: 15:00

16/01/04	<p><b>Karar:</b> Üniversitemiz Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Tedavi Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Ahmet TUTOĞLU'nun sorumlu araştırmacı olduğu "Fibromiyalji Sendromlu Kadınlarda Serum S100b, Oksidan ve Antioksidan Kapasitenin Klinik Bulgularla İlişkisi" başlıklı çalışmaya Etik Kurulu Onayı verilmesine,</p> <p>Oybirliğiyle / Oyçokluğuyla karar verilmiştir.</p> <p> ASLI GİBİDİR Prof. Dr. Nurten AKSOY Etik Kurul Başkanı</p>
----------	--

## Ek-2: Hasta Bilgilendirilmiş Olur Formu

### ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI:

**Fibromiyalji sendromlu kadınlarda; serum S100 B, Oksidan ve Antioksidan düzeylerinin, klinik bulgularla ilişkisi**

**HASTA ADI:** \_\_\_\_\_

Fibromiyalji sendromlu(FMS) hastalardaki serum S100B protein düzeyini,total oksidan ve antioksidan kapasiteyi değerlendirmek ve bu sonuçlarla klinik bulgular arasında ilişki olup olmadığını saptamak amacıyla yapılan bu çalışmada benden kan örnekleri alınacak ve Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), McGill Pain Questionnaire-Short Form (MPQ-SF), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), Chronic Pain Self-efficacy Scale (CPSS), Pain Catastrophizing Scale (PCS), Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) ölçekleri Türkçeye uyarlanmış, geçerliliği ve güvenilirliği olduğu halleri ile, olmayanlar direkt tercüme edilerek uygulanacaktır.Kan alınmasına bağlı kan alınma yerinde morarma, kanamanın uzun sürmesi gibi komplikasyonlar olabileceği bana anlatıldı.

Çalışmanın tahmin edilen süresi 1 yıl, katılması beklenen hasta sayısı 40 hasta ve 40 kontroldür .

Bu çalışmanın kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve diğer tıbbi bakım için benden hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Çalışmada uygulanan tedavi ile hastalığım kontrol altına alınabilir. Ayrıca, bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir.

**Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul etmezsem, kabul görmüş tedavileri alma hakkına sahip olduğumun bilincindeyim.**Çalışmanın yürütülmesinden sorumlu doktor veya destekleyen kuruluş, almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla veya çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.Çalışmanın yürütülmesi, olası yan etkiler veya bir hasta olarak haklarım konusunda kafamda sorular belirlediğinde aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır: Doç.Dr.Ahmet TUTOĞLU-Dr.Esra ÇELEN KAYA Telefon: 05055844064-05079211339 . Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gereğinde Doç.Dr.Ahmet TUTOĞLU-Dr.Esra ÇELEN KAYA'ya ve yöneticilerine ulaştırılacaktır. Bu çalışmanın sonuçları toplantılar veya bilimsel yayınlarda sunulabilir, ancak bu durumda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.Bu çalışmaya katıldığım için zarar görürsem, ihtiyaç duyacağım tıbbi bakım, sorumlu doktor ve bu hastane tarafından yerine getirilecektir. Masraflarım Doç.Dr. Ahmet TUTOĞLU-Dr.Esra ÇELEN KAYA tarafından karşılanacaktır. Bu formu imzalayarak yasal haklarımın hiçbirinden vazgeçmediğimin bilincindeyim.Sorumlu doktora haber vermek kaydıyla, bu çalışmadan istediğim an çıkabileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimin ve bu durumun şimdi ya da gelecekte ihtiyacım olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğimin bilincindeyim.**Bu çalışma Fakülte Etik Kurulu tarafından incelenerek Helsinki Deklarasyonunda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.**Bu olur formunu imzalamadan önce yukarıdaki bilgileri kendi ana dilimde okudum veya bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı bana açıklandı. Bana aklıma gelen bütün soruları sorma fırsatı tanındı ve sorularıma tatminkar cevaplar aldım. Bu çalışmaya katılmadığım yada katıldıktan sonra vazgeçtiğim takdirde hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu çalışmada yer almayı gönüllü olarak kabul ediyorum.Bu bildirimli olur sözleşmesinin imzalı bir nüshasını aldım.

\_\_\_\_\_  
Hastanın Adı-İmzası  
(Veli veya vasisinin)

\_\_\_\_\_  
Tarih

\_\_\_\_\_  
Sorumlu Doktorun Adı-İmzası

\_\_\_\_\_  
Tarih

\_\_\_\_\_  
Tanığın Adı-İmzası

\_\_\_\_\_  
Tarih



**Ek-3: Hasta Değerlendirme Formu**

**Dosya no:**

**Adı:**

**Tarih:**

**Soyadı: Kilo:**

**Tel:**

**Boy :**

**Yaş:**

**BMI:**

**Meslek: a) evhanımı b) memur c) emekli d) işçi e) diğer**

**Eğitim durumu: a) okur-yazar değil b) okur-yazar c) ilköğretim d)lise e) yüksekokul**

**Sigara kullanımı:**

**Eşlik eden hastalık: a) depresyon b) nörolojik hastalık c) hipnotik ilaç bağımlılığı**

**d) apne-hipopne indeksi e)kafa travması öyküsü f)insomnia**

**g)diğer(belirtiniz) \_\_\_\_\_**



#### Ek-4: Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ)

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

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

**Soru 2.** Geçtiğimiz haftanın kaç günü kendinizi iyi hissettiniz?

(0-7 gün arası işaretleyin)

0 1 2 3 4 5 6 7

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

0 1 2 3 4 5 6 7

Aşağıdaki her soruyu geçtiğimiz hafta yaşadıklarınıza ve hissettiklerinize göre cevaplayın.

**Soru 4.** Çalışmalarınızı (ağır işler dahil) ağır ve diğer fibromiyalji şikayetleriniz ne ölçüde etkiledi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Hiç etkilemedi Çok etkiledi

**Soru 5.** Ağrınız ne derecede şiddetliydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Ağrım olmadı Çok şiddetliydi

**Soru 6.** Ne kadar yorgundunuz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Yorgun değildim Çok yorgunum

**Soru 7.** Sabah katlığınızda kendinizi nasıl hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
İyi dinlenmiş uyandım Çok yorgun

**Soru 8.** Sabah sertliğiniz ne kadar şiddetliydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Hiç olmadı Çok şiddetliydi

**Soru 9.** Sinirliliğiniz ya da anksiyeteniz ne düzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Hiç olmadı Çok gergindim

**Soru 10.** Depresyonunuz veya moral bozukluğunuz ne düzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Hiç olmadı Çok fazlaydı

## Ek-5: Kısa-Form McGill Ağrı Değerlendirme Skoru

Ağrınızı tanımlayan kelimeyi şiddetine göre işaretleyiniz.

YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ	
Zonklama				
Şimşek çakar gibi				
Bıçak saplanır gibi				
Keskin				
Kramp tarzında				
Kemirici				
Sıcak-yanıcı				
Sancı verici				
Ezici				
Hassaslaştırıcı				
Yarıcı, parçalayıcı				
Yoran, takatsız bırakan				
Hasta edici				
Korkutucu				
Cezalandırma-zalimce				

VAS(visüel analog skala):şu anki ağrınızın şiddetine 0 ile 10 arası bir puan veriniz.  
Hiç ağrı olmaması \_\_\_\_\_ En dayanılmaz ağrı

## Ek-6. PİTSSBURG SLEEP QUALİTY İNDEX

Açıklama: Aşağıdaki soruları son bir ay içindeki uyku alışkanlığınıza göre cevaplayınız. Cevaplarınız son bir ay içindeki gün ve gecelerin çoğunluğu dikkate alınarak cevaplandırılmalıdır. Tüm soruları lütfen cevaplandırınız..

1-Geçtiğimiz ay içinde, uyumak için; genellikle geceleri ne zaman yatağa gittiniz?

2-Geçtiğimiz ay içinde, genellikle geceleri uykuya dalmanız ne kadar sürmüştür?

3-Geçtiğimiz ay içinde, genellikle sabahları ne zaman uyandınız?

4-Geçtiğimiz ay içinde, yatak içinde gerçekten uyuyarak geçirdiğiniz zaman ne kadardır? (yatak içinde geçirilen süre ile uyuma süresi birbirinden farklıdır)

Geçtiğimiz ay içinde, ne sıklıkla uyku sorunun oldu? Çünkü:	Geçen ay hiç uyku sorunun olmadı	Haftada bir kereden az	Haftada bir iki kez	Haftada üç defa veya daha fazla
a- 30 dk içinde uykuya dalamıyorum				
b-sabahları erkenden veya gece yarısı uyanıyorum				
c-tuvalete gitmek için kalmak zorunda kalıyorum				
d-rahat nefes alamıyorum				
e-öksürüyorum veya yüksek sesle horluyorum				
f-çok üşüyorum				
g-çok sıcak				
h-kötü rüyalar görüyorum				
i-ağrım var				
j-diğer neden varsa bildiriniz				
6-Geçtiğimiz ay içinde, uyumak için hangi sıklıkta ilaç aldınız?(reçeteli veya reçetesiz)				
7-Geçtiğimiz ay içinde, araba kullanırken, yemek yerken veya sosyal aktivite sırasında uyanık kalmak için zorlandın mı?				
	Problem olmadı	Sadece çok az sorun oldu	Bazen sorun oldu	Çok büyük sorun
8- Geçtiğimiz ay içinde, bir şey yapmak için isteksiz olmanız hiç sorun oldu mu?				
	Çok iyi	Oldukça iyi	Oldukça kötü	Çok kötü
9- Geçtiğimiz ay içinde, uyku kalitenizi nasıl değerlendirirsiniz?				
	Yatakta ve odada yalnızım	Eşim başka bir odada yatıyor	Eşimle aynı odada ama farklı yataklarda yatıyoruz	Eşimle aynı yatakta yatıyoruz
10-odada yalnız mı uyuyorsun?				
	Son ay içinde değil	Haftada birden az	Haftada bir iki kez	Haftada üç veya daha çok
Eğer eşinizle aynı odada yatıyorsanız, ona sorarsanız;				
a-gürültülü horlama				
b-uyurken soluğunun kesilip kesilmediği				
c-uyurken bacaklarını sallamanız ve titremeniz var mı?				
d-uykunuz sırasında zaman zaman, oryantasyon (uyum) bozukluğu veya hafız kaybı yaşıyor musunuz?				
e-uyku sırasında başka huzursuzluklar yaşıyor musunuz?				

## **Ek-7: Beck Depresyon Ölçeği (B D Ö)**

**AÇIKLAMA:** Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, **BUGÜN DAHİL GEÇEN HAFTA** içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir. Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

**A- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.**

1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

**B- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.**

1. Gelecek hakkında karamsarım.
2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

**C- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.**

1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.

**D- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.**

1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
3. Her şeyden sıkılıyorum.

**E- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.**

1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

**F- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.**

1. Cezalandırılabilirim hissediyorum.
2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.

**G- 0. Kendimden memnunum.**

1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
2. Kendime çok kızıyorum.
3. Kendimden nefret ediyorum.

**H- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.**

1. zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
  2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
  3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.
- İ- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.**
1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
  2. Kendimi öldürmek isterdim.
  3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- J- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.**
1. Zaman zaman içindem ağlamak geliyor.
  2. Çoğu zaman ağlıyorum.
  3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- K- 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.**
1. eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
  2. Şimdi hep sinirliyim.
  3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- L. 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.**
1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
  2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
  3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.
- M. 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.**
1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
  2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
  3. Artık hiç karar veremiyorum.
- N- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.**
1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
  2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
  3. Kendimi çok çirkin buluyorum.
- O- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.**
1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
  2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
  3. Hiçbir şey yapamıyorum.
- P- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.**
1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
  2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
  3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- R- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.**
1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.

2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

**S- 0. İştahım her zamanki gibi.**

1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok

**T- 0. Son zamanlarda kilo vermedim.**

1. İki kilodan fazla kilo verdim.
2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.

Evet ..... Hayır .....

**U- 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.**

1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünmüyorum.

**V- 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.**

1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

## KAYNAKLAR

1. Gerdle B, Björk J, Cöster L, Henriksson Kg, Henriksson C, Bengtsson A. Prevalence of widespread pain and associations with work status: a population study. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 102-3.
2. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russel IJ. The prevalence and Characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis rheum* 1995;38 (1): 19-28.
3. Topbaş M, Çakırbay H, Güleç H, Akgöl E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*, 2005;34: 140-4.
4. Clark SR, Burckhardt CS, O’Rielly C, Bennett RM. Fitness characteristics and perceived exertion in women with fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain* 1993;1(3/4):191-7.
5. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia De, Blonna D. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat* 2012;42:61-30.
6. Staud R, Rodriguez ME: Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 90–8.
7. Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD: Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2001; 91: 165–75.
8. 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 Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33(2): 160-72.
9. Lawrence, R.C., Felson, D.T., Helmick, C.G., et al., National Arthritis Data Workgroup: estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 26–35.
10. Bianchi R, Giambanco I, Donato R: S100B/RAGE-dependent activation of microglia via NF-kappaB and AP-1 Co-regulation of COX-2 expression by S100B, IL-1beta and TNF-alpha. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 665–77.
11. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, Geczy CL: Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med* 2013, 13: 24–57.
12. Kleindienst A, Schmidt C, Parsch H, Emtmann I, Xu Y, Buchfelder M: The passage of S100B from brain to blood is not specifically related to the blood–brain barrier integrity. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2010;80:12-95.



13. Arolt V, Peters M, Erfurth A, Wiesmann M, Missler U, Rudolf S, et al. S100B and response to treatment in major depression: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13: 235–9.
14. Ostensen M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18(2):219–32.
15. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, et al. Work and disability status of persons with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1997;24(6):1171–8.
16. Simone Azevedo Zanette, Jairo Alberto Dussan-Sarria, Andressa Souza, Alicia Deitos, Iraci Lucena Silva Torres and Wolnei Caumo. Higher serum S100B and BDNF levels are correlated with a lower pressure-pain threshold in fibromyalgia. *Molecular Pain* 2014; 10: 46-7.
17. C. Benedict, J. Cedernaes, V. Giedraitis, E.K. Nilsson, P.S. Hogenkamp, E. Vagesjo, S. Massena, U. Pettersson, G. Christoffersson, M. Phillipson, J.E. Broman, L. Lannfelt, H. Zetterberg, H.B. Schioth, Acute sleep deprivation increases serum levels of neuron-specific enolase (NSE) and S100 calcium binding protein B (S-100B) in healthy young men, *Sleep* 2014; 37 195–8.
18. D.Z. Carvalhoa,b, S.V. Schönwald a,c, A.F. Schumacher-Schuhc, C.W. Bragad, D.O. Souzae, J.P. Osesf, K.C. Donisd, C.R. Rieder. Overnight S100B in Parkinson’s Disease: A glimpse into sleep-related neuroinflammation. *Neuroscience Letters* 608 (2015) 57–63.
19. DIPLOCK AT. Antioxidants and disease prevention. *Mol Aspects Med* 1994; 15: 293-376.
20. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997;82(2):291–5.
21. Akkus S, Naziroglu M, Eris S, Yalman K, Yilmaz N, Yener M. Levels of lipid peroxidation, nitric oxide, and antioxidant vitamins in plasma of patients 2006;12:2
22. Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord* 2001; 64: 43–51.
23. Vecchiet J, Cipollone F, Falasca K et al. Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. *Neurosci Lett* 2003; 335: 151–4.
24. Moldofsky H. The significance, assessment, and management of nonrestorative sleep in fibromyalgia syndrome. *CNS Spectr*. 2008;13(3 Suppl 5):22–6.

25. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600–10.
26. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2001;44(1): 222–30.
27. D.C. Mathangi, R. Shyamala, A.S. Subhashini. Effect of REM sleep deprivation on the antioxidant status in the brain of Wistar rats. *Ann Neurosci*. 2012 Oct; 19(4): 161–4.
28. Russell J, Bieber C, Myofasial Pain and Fibromyalgia Sendrom, in Wall and Melzack's textbook of London. 2005;110
29. Bush AJ, Barber K, Overend TJ, Peloso PMJ, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. By the cochrane Collaboration and published in the Cochrane Library 2006;2:1-35.
30. Carette S. Fibromyalgia 20 years later: What have we really accomplished; *J.Rheumatol*. 1995;22(4):590-2.
31. Koçanaoğulları H, Fibromiyalji Sendromu. Gümüşiş G, Doğanavşargil E (eds). *Klinik Romatoloji*. Deniz Matbaası, İstanbul: 1999; II-10: 549-54.
32. Akkuş S, Fibromiyalji. *T.Romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi*. 2002; 777-89
33. Gowers W R, A Lecture on Lumbago: Its Lessons and Analogues: Delivered at the National Hospital for the Paralysed and Epileptic. *Br Med J*, 1904; 117-21.
34. Smythe H A, Moldofsky H, Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bull Rheum Dis*, 1977; 928-31.
35. Bradley L A, Alarcon G S, Fibromyalgia. *Arthritis and Allied Conditions*, 1996;p. 1619-40.
36. Yunus M, Mosi A T, Calabro J J, et al. Primary fibromyalgia (fibrositis). *Semin Arthritis Rheum*, 1981; 151-71.
37. McBeth J, Jones K, Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007; 403-25.
38. Dadabhoy D, Clauw D J, Therapy Insight: fibromyalgia--a different type of pain needing a different type of treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006; 364-72.
39. Solitar B M, Fibromyalgia: knowns, unknowns, and current treatment. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2010;157-61.
40. Bradley L A, Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Med*, 2009; 22-30.

41. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. *Autoimmun Rev*, 2008; 41-3.
42. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. *Arthritis and Allied Conditions*. 15th edition Williams&Wilkins, 2005; 1869-910.
43. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1999; 26 (2): 408-1.
44. Yunus MB. Genetic factors in fibromyalgia syndrome. *Z. Rheumatol*. 1998; 57(2): 61-2.
45. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Genetic aspect of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research&Therapy* 2006; 8: 218-9.
46. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2003; 23: 104-7.
47. Offenbaecher M, Bondy B, Jonge S. Possible association of fibromyalgia with a polimorphism in the seratonin transporter gene regulatory region. *Arthritis and Rheumatism* Vol.42, No.11, November 1999; 2482-8.
48. Gençosmanoğlu E. B, Eryavuz M. Fibromiyalji Sendromu. *Sendrom Dergisi* 1999;4: 98-106.
49. Abeles M. A, Pillinger M. H, Solitar M. B, Abeles M. Narrative Review: Pathophysiology of Fibromyalgia. *Annals Internal Med*. 2007 May 15; 146 (10): 726-34.
50. Cantürk F. Fibromiyalji ve Diğer Eklem Dışı Romatizmal Hastalıklar. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Editör). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara: 2000; Cilt 2, 7 (12): 1654-61.
51. Patrick B. Wood. Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain. *Med Hypotheses*.2004; 62: 420-4.
52. Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain*. 1988; 32: 21-6.
53. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, MacKillip F. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994 Nov; 37 (11): 1593-601.

54. Vaeroy H, Helle R, Førre O, Kåss E, Terenius L. Cerebrospinal fluid levels of beta-endorphin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol.* 1988; 15: 1804-6.
55. Crofford LJ, Engleberg NC, Demitrack MA. Neurohormonal perturbations in fibromyalgia. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1996; 10: 365-78.
56. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, Sternberg EM, Gold PW, Chrousos GP, Wilder RL. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 1583-92.
57. Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol.* 1998; 25: 1374-81.
58. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis.* 2004 Nov; 63 (11): 1504-6.
59. Gur A, Cevik R, Nas K, Colpan L, Sarac S. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. *Arthritis Res Ther.* 2004; 6 (3): 232-8.
60. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002; 28: 389-404.
61. Parker AJ, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med.* 2001; 31: 1331-45.
62. Ünlü E. Fibromiyalji: Bir Kronik Ağrı Sendromu. In: Harris D. E, Budd R. C, Genovese M. C, Firestein G. S, Sargent J. S, Sledge Clement. B (Eds). Çeviri Ed: Arasıl T. Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara: 2006; 1(36): 522-36.
63. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji Sendromu: Etiyopatogenez. *Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1998; 4 (3): 219-25.
64. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1992 Jul; 19: 1120-2.
65. El Maghraoui A, Tellal S, Achemlal L, Nouijai A, Ghazi M, Mounach A, Bezza A, Derouiche el M. Bone turnover and hormonal perturbations in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Jul-Aug; 24(4): 428-31.
66. Yener M, Akkuş S. Fibromiyaljili hastalarda serum 25-hidroksi D vitamini ve parathormon düzeyleri. *S. D. Ü. Tıp Fak. Derg.* 2006; 13 (2): 26-30.

67. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C inpatients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 1113-6.
68. 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.
69. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002 May; 46 (5): 1333-43.
70. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, Pile K. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum.* 2000 Dec; 43 (12): 2823-33.
71. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, Dayer P, Vischer TL. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2003 May; 48 (5): 1420-9.
72. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Mendoza C, Ortiz R, Cajigas JC, Pineda C, Nava A, Vallejo M. Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1997 Apr; 24 (4): 714-8.
73. Bengtsson A, Bengtsson M. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain.* 1988 May; 33 (2): 161-7.
74. Dinerman H, Goldenberg DL, Felson DT. A prospective evaluation of 118 patients with the fibromyalgia syndrome: prevalence of Raynaud's phenomenon, sicca symptoms, ANA, low complement, and Ig deposition at the dermal-epidermal junction. *J Rheumatol.* 1986 Apr; 13 (2): 368-73.
75. Anch AM, Lue FA, MacLean AW, Moldofsky H. Sleep physiology and psychological aspects of the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Can J Psychol.* 1991 Jun; 45 (2): 179-84.
76. May KP, West SG, Baker MR, Everett DW. Sleep apnea in male patients with the fibromyalgia syndrome. *Am J Med.* 1993 May; 94 (5): 505-8.
77. 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.

78. 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.
79. Yunus MB. Towards a model of pathology of fibromyalgia, aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. *J Rheumatol* 1992; 19(6):846-50.
80. Woolf CI, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N- methyl- D-aspartic acid receptor activity stages. *Pain* 1991; 44: 293-9.
81. Mense S. Neurobiological concepts of fibromyalgia-the possible role of descending spinal tracts. *Scand J Rheumatol* 2000; 113: 24-9.
82. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(4):385-98.
83. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36(6): 339-56.
84. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Seminars Arthritis Rheum.* 2008; 37(6):339-52.
85. Akkuş S, Koşar A, Bayazıt O. Fibromiyalji tanısı konan 220 vakanın klinik özellikleri. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1998; 1:41-5.
86. Kayhan Ö.; *Fibromiyalji: Medikomat Basın Yayın, Ankara, 1995; 22-6*
87. Pellegrino MJ. Atypical chest pain as initial presentation of primary fibromyalgia. *Arch. Phys. Med. Rehabil* 1990; 71(7):526-8.
88. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population sex, pain threshold and fibromyalgia symptoms. *J. Rheumatol* 1995; 22(1): 151-6.
89. Le Goff P. Is fibromyalgia a muscle disorder? *Joint Bone Spine* 2006; 73: 239-42.
90. Olsen NJ, Park JH. Skeletal muscle abnormalities in patients with fibromyalgia. *Am J Med Sci* 1998; 315: 351-8.
91. Yurdakul S: *Yumuşak doku romatizması, "Romatoloji sempozyumu" İstanbul, 1989; 18-24.*
92. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb, Movement Disorder and Psychogenic Pain; In *arthritis and allied Condition, 12th edition, Lea & Febiger edited by D.J. Mc Carty and WJ. Kopman, 1992; 1383-4.*
93. Berker E, Dinçer N. Kronik ağrı ve Rehabilitasyonu. *Ağrı* 2005; 17: 2-3.

94. Bengtsson A, Jorfeldt L. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol* 1986; 15(3): 340-7.
95. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition. *JAMA* 1987; 257(20): 2782-7.
96. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1988; 15(8):1271-3.
97. Yener M. Fibromiyaljili hastalarda serum 25-hidroksi D vitamini ve parathormondüzeyleri. *Uzmanlık Tezi*, 2005; 20-1.
98. Marcus DA. A Primary Care Guide to Practical Management Dawn A. Marcus, MDPain Institute, University of Pittsburgh Pittsburgh, Chronic Pain. PA Human Pres. 2005; 15-30.
99. Brückle W., Lautenschlager J., Müller W.: The course and topography of pain in fibromyalgia; *EULAR Bulletin* 1992; 1: 12-18.
100. Bonafade R.P., Downey D.C., Bennet R. M., An association of fibromyalgia with primary Sjögren's syndrome: A prospective study of 72 patients, *J. Rheumatology*, 1995; 22: 133-6.
101. Waylonis GW, Heck W: Fibromyalgia syndrome: New associations, *Am J Phys Med Rehabil.* 1992; 71: 343-8.
102. Waylonis GW, Ronan PG, Gordon C.: A profile of fibromyalgia in occupational environments, *Am J Phys Med Rehabil.* 1994; 73: 112-5.
103. Laurence A, Bradley G S A, *Rheumatic Diseases-Fibromyalgia. Arthritis and Allied Conditions*, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2005;
104. Russell I J., Raphael K G, Fibromyalgia syndrome: presentation, diagnosis, differential diagnosis, and vulnerability. *CNS Spectr*, 2008; 6-11.
105. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes: *Rheumatology* Ed by Klippel JH, Dieppe PA. 2nd edition. Vol 1, Mosby, Philadelphia, 1998; 15: 1-12.
106. Göksoy T. Romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi: Akkuş S. Fibromiyalji. Yüce dağıtım ltd.2002; 66: 778-89.
107. Dan Buskia. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and miyofasial pain syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 117-27.
108. Fukuda K, Straus SE, Hickie I.: The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Case Definition Study Group. *Ann Intern Med.* 1994;121: 953-9.

109. Goldenberg D, Maskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia, *Arthritis Rheum.* 1996;39(11): 1852-9.
110. Martinez JE., Febraz MB., Sato El., Atra E.: Fibromyalgia versus Rheumatoid Arthritis, a longitudinal comparison of the quality of life; *J.Rheumatol*, 1995; 22(2): 270-4.
111. Swenson TS. Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Rehabilitation.* 2000; 36-42.
112. Ahles TA, Khan S, Yunus MB. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis and subjects without pain: a blind comparison of DSM-III diagnoses. *Am J Psychiatry.*1991; 148 (12); 1721-6.
113. Yunus MB. Psychological aspects of fibromyalgia syndrome-a component of the dysfunction spectrum syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8(4): 811-37.
114. Goldenberg DL. Fibromyalgia. In Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology.* London Mosby, 1994; 5(16): 1-12.
115. Ledingham J, Doherty S, Doherty M. Primary fibromyalgia syndrome-an outcome study. *Br J Rheumatol.* 1993; 32(2): 139-42.
116. Kennedy M, Felson DT. A prospective long-term study of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1996; 39(4): 682-5.
117. Felson DT, Goldenberg DL. The natural history of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1986; 29(12): 1522-6.
118. Granges G, Zilko P, Littlejohn GO. Fibromyalgia syndrome: assessment of the severity of the condition 2 years after diagnosis. *J Rheumatol.* 1994 Mar; 21(3):523-9.
119. Henriksson CM. Longterm effects of fibromyalgia on everyday life. A study of 56 patients. *Scand J Rheumatol.* 1994; 23(1): 36-41.
120. Borg-Stein J. Treatment of fibromyalgia, myofascial pain and related disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2006; 17: 491-510.
121. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(3): 499-511.
122. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37(6): 353-65.
123. Wilke WS. Treatment of resistant fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21(1): 247-60.



124. Goldenberg DL. What is the future of fibromyalgia? *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(2): 393-406.
125. Bennett RM. Multidisciplinary group programs to treat fibromyalgia patients. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(2): 351-67.
126. McCain GA. A cost effective approach to the diagnosis and treatment of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(2):323-49.
127. Di Franco M, Lannuccelli C, Atzeni F, Cazolli M, Salaffi F, Valesini G. Pharmacological treatment of fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 110-6.
128. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31(3):206-19.
129. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003; 114(7): 537-45.
130. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman HA. Randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986; 29(11): 1371-7.
131. Goldenberg DL, Bruckhardt C, Crofford L. Management of Fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004; 292(19): 2388-95.
132. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, Da Silva JA, Danneskiold-Samsøe B, Dincer F, Henriksson C, Henriksson KG, Kosek E, Longley K, McCarthy GM, Perrot S, Puszczewicz M, Sarzi-Puttini P, Silman A, Späth M, Choy EH. EULAR. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(4):536-41.
133. Santandrea S, Montrone F, Sarzi-Puttini P, Boccassini L, Caruso I. A double-blind crossover study of two cyclobenzaprine regimens in primary fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 1993; 21(2):74-80,
134. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE Jr. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med.* 2002; 112(3):191-7.
135. Nørregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsøe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995; 61(3):445-9.
136. Arnold LM, Clauw DJ, Wohlreich MM, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, et al. Efficacy of duloxetine in patients with fibromyalgia: pooled analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009; 11(5):237-44.

137. Wernicke J, Lledó A, Raskin J, Kajdasz DK, Wang F. An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo-controlled studies. *Drug Saf* 2007; 30(5): 437-55.
138. Derry S, Gill D, Phillips T, Moore RA. Milnacipran for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* Mar 2012; 14:3: CD008244,
139. Straube S, Derry S, Moore RA, Paine J, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia-responder analysis from individual patient data. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11:150-1.
140. Siler AC, Gardner H, Yanit K, Cushman T, McDonagh M. Systematic review of the comparative effectiveness of antiepileptic drugs for fibromyalgia. *J Pain* 2011; 12(4):407-15.
141. Tzellos TG, Toulis KA, Goulis DG, Papazisis G, Zampeli VA, Vakfari A, Kouvelas D. Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: a systematic review and a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35(6):639-56.
142. Moldofsky H, Inhaber NH, Guinta DR, Alvarez-Horine SB. Effects of sodium oxybate on sleep physiology and sleep/wake-related symptoms in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2010; 37(10): 2156-66.
143. Rico-Villademoros F, Hidalgo J, Morillas-Arques P, Vilchez JS, Delgado-Rodriguez A, Calandre EP. An open-label study of levopromazine (methotrimeprazine) as an add-on therapy in fibromyalgia management. *Clin Exp Rheumatol* 27(5 Suppl 2009; 56):16-20.
144. Schneider M, Vernon H, Ko G, Lawson G, Perera J. Chiropractic management of fibromyalgia syndrome: a systematic review of the literature. *J Manipulative Physiol Ther* 2009; 32(1):25-40.
145. Zinnuroglu M. Nonpharmacological and multidisciplinary treatment of fibromyalgia syndrome. *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2009; 2: 59-66.
146. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35(2):393-407.
147. Yunus MB. Fibromyalgia syndrome: Current concepts of biophysiological mechanisms and management. *Romatol. Töb. Rehab.* (16. Ulusal Fiziksel Töp ve Rehabilitasyon Kongresi konferans kitabö). 1997;8(2):120-1.

148. Nicassio PM, Radojevic V, Weisman MH, Schuman C, Kim J, Schoenfeld-Smith K, Krall T. A comparison of behavioral and educational interventions for fibromyalgia. *J. Rheumatol* 1997; 24(10):200-7.
149. Burckhardt CS, Mannerkorpi K, Hedenberg L, Bjelle A. A randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1994; 21(4):714-20.
150. Andersson M, Bagby JR, Dyrehag L, Gottfries C. Effects of staphylococcus toxoid vaccine on pain and fatigue in patients with fibromyalgia/chronic fatigue syndrome. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1998; 2(2):133-42.
151. Fisher A. Local Injections in pain management; *Physical Medicine and Rehabilitation*. *Clinics of North America* 1995; 6(4):851-69.
152. Singh BB, Wu WS, Hwang SH, Khorsan R, Der-Martirosian C, Vinjamury SP, Wang CN, Lin SY: Effectiveness of acupuncture in the treatment of fibromyalgia. *Altern Ther Health Med* 2006; 12(2):34-41.
153. Assefi NP, Sherman KJ, Jacobsen C, Goldberg J, Smith WR, Buchwald D. A randomized clinical trial of acupuncture compared with sham acupuncture in fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2005; 143(1):10-19.
154. Martin DP, Sletten CD, Williams BA, Berger IH: Improvement in fibromyalgia symptoms with acupuncture: results of a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(6):749-57.
155. Targino RA, Imamura M, Kaziyama HH, Souza LP, Hsing WT, Furlan AD, Imamura ST, Azevedo Neto RS. A randomized controlled trial of acupuncture added to usual treatment for fibromyalgia. *J Rehabil Med* 2008; 40(7):582-8.
156. Boissevain M.D, Mc Cain GA. Towards an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, II. Psychological and phenomenological aspects. *Pain*: 1991; 45: 239-48.
157. Martin L, Nutting A, MacIntosh BR, Edworthy SM, Butterwick D, Cook J. An exercise program in the treatment of FM. *J. Rheumatol* 1996; 23(6):1050-3.
158. Bennett RM, Burckhardt CS, Clark SR, O'Reilly CA, Wiens AN, Campbell SM. Group treatment of fibromyalgia: A 6 month outpatient program. *J. Rheumatol* 1996; 23(3):521-8
159. Low J, Reed A. *Electrotherapy explained*; Butterworth- Heinemann, Oxford, 1990; 163- 274.

- 160.** Oltulu H, Cantürk F. Primer fibromyalji Sendromunda Ultrason ve lazer tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırılması. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 1998; 1(1): 25- 8.
- 161.** Kuran B, Özgüzel M, Çağlar N, Alpay K, Gülşen G, Boneval F. Fibromiyalji Sendromunda tizanidine ve Ultrason tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırılması. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 1994; 18(1): 29-33.
- 162.** Kesiktaş N. Fibromiyalji Sendromlu hastalarda bazı tedavi yöntemlerinin kısa ve uzun vadelerde değerlendirilmesi. Doktora tezi. İstanbul 1999; 42
- 163.** Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in Brain Damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech.* 2003; 60: 614–32.
- 164.** R. Donato. Functional roles of S100 proteins, calcium binding proteins of the EF-hand type. *Biochim Biophys Acta.* 1999; 1450: 191 – 231.
- 165.** Wilder PT, Rustandi RR, Drohat AC, Weber DJ. S100B(beta) inhibits the protein kinase C-dependent phosphorylation of a peptide derived from p53 in a Ca<sup>2+</sup>-dependent manner. *Protein Sci.* 1998 Mar; 7(3):794-8.
- 166.** Sandler SJ, Figaji AA. Clinical applications of biomarkers in pediatric traumatic brain injury. *Child nervs syst.* 2010; 26: 205-13.
- 167.** Mikonen. Seizure: S100B levels in febril seizures. *European Journal of Epilepsy* Volume 21 Issue 2, Pages 2012; 144-6.
- 168.** Scotto C, Deloulme JC, Rousseau D, Chambaz E, Baudier J. Calcium and S100B regulation of p53-dependent cell growth arrest and apoptosis. *Mol Cell Biol.* 1998 Jul;18(7):4272-81.
- 169.** Rocha AB, Schneider RF, Grivicich I et al. Role of serum S100B as a predictive marker of fatal outcome following isolated severe head injury or multitrauma in males. *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44: 1234–42.
- 170.** S.C. Lee, I.G. Kim, L.N. Marekov et al. The structure of human trichoyaline. Potential multiple roles as a functional EF-hand like calcium-binding protein, a cornified cell envelope precursor, and an intermediate filament-associated (crosslinking) protein, *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 1264–9.
- 171.** R.B. Presland, J.A. Bassuk, J.R. Kimball et al. Characterization of two distinct calcium-binding sites in the amino-terminus of human profilaggrin. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 104: 218–23.

- 172.** L.C. Stanley, C. Ling, L. White et al. Brain interleukin 1 and S100 immunoreactivity are elevated in Down's syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci.* 1999; 86: 7611–9.
- 173.** K.A. Albert, W.C.-S. Wu, A.C. Nairn et al. Inhibition by calmodulin of calcium/phospholipid-dependent protein phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci.* 1994; 81: 3622–5.
- 174.** D.B. Zimmer, L.J. Van Eldik. Identification of a molecular target for the calciummodulated protein S100: fructose- 1,6-bisphosphate aldolase. *J Biol Chem.* 1996; 261: 1142–8.
- 175.** G. Sorci, A.L. Agneletti, R. Donato. Effects of S100A1 and S100B on microtubule stability. An in vitro study using triton-cytoskeletons from astrocyte and myoblast cell lines. *Neuroscience.* 2000; 99: 773–83.
- 176.** R.R. Rustandi, D.M. Baldisseri, D.J. Weber. Structure of the negative regulatory domain of p53 bound to S100B. *Nat Struct Biol.* 2000; 7: 570–4.
- 177.** Adami C, Sorci G, Blasi E et al. S100B Expression in and effects on microglia. *Glia.* 2001; 33: 131–42.
- 178.** Berger SW, Van Eldik LJ. S100B Stimulates calcium fluxes in glial and neuronal cells. *Biol Chem.* 1992; 267: 9689–94.
- 179.** Gazzolo D, Marinoni E, Di Iorio R et al. Urinary S100B protein measurements: A tool for the early identification of hypoxic ischemic encephalopathy in asphyxiated full term infants. *Crit care med.* 2004; 32: 131–6.
- 180.** Routsis C, Stamataki E, Nanas S et al. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury. *Shock.* 2006; 26: 20–4.
- 181.** S.W. Barger, L.J. Van Eldik, M.P. Mattson. S100 protects hippocampal neurons from damage induced by glucose deprivation. *Brain Res.* 1995; 677: 167–70.
- 182.** Y. Iwasaki, T. Shiojima, M. Kinoshita. S100 prevents the death of motor neurons in newborn rats after sciatic nerve section. *J Neurol Sci.* 1997; 151: 7–12.
- 183.** K.G. Haglid, Q. Yang, A. Hamberger et al. S100B stimulates neurite outgrowth in the rat sciatic nerve grafted with acellular muscle transplants. *Brain Res.* 1997; 753: 196–201.
- 184.** B.S. O'Dowd, W.Q. Zhao, K.T. Ng et al. Chicks injected with antisera to either S100a or S100b protein develop amnesia for a passive avoidance task. *Neurobiol.* 1997; 67: 197–206.

185. R. Ciccarelli, P. Di Iorio, V. Bruno et al. Activation of A1 adenosine or mGlu3 metabotropicglutamate receptors enhances the release of Nerve Growth Factor and S100B protein from cultured astrocytes. *Glia*. 1999; 27: 275–81.
186. R.H. Selinfreund, S.W. Barger, W.J. Pledger et al. Neurotrophic protein S100 stimulates glial cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 88: 3554–8.
187. J.G. Sheng, R.E. Mrak, S.W.T. Griffin. Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1 microglia and S100 astrocytes with neurofibrillary tangle stage. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997; 56: 285–90.
188. L.A. Pen, C.W. Brecher, D.R. Marshak. Amyloid regulates gene expression of glial trophic substance S100 in C6 glioma and primary astrocyte cultures. *Mol Brain Res*. 1995; 34: 118–26.
189. H.J. Huttunen, J. Kuja-Panula, G. Sorci et al. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphoterin and S100 proteins through RAGE activation. *J Biol Chem*. 2000; 275: 40096–105.
190. S. Fulle, T. Pietrangelo, M.A. Mariggio et al. Calcium and fos involvement in brain-derived Ca<sup>2+</sup> binding protein (S100)-dependent apoptosis in rat pheochromocytoma cells. *Exp Physiol*. 2009; 85: 243–53.
191. R. Donato. S100B multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Bio Chem Cell Biol*. 2001; 33: 637–68.
192. Wainwright MS, Craft JM, Griffin WS, Marks A, Pineda J, Padgett KR et al. Increased susceptibility of S100B transgenic mice to perinatal hypoxia-ischemia. *Ann Neurol*. 2004 Jul; 56(1):61–7.
193. Nagdyman N, Komen W, Ko HK et al. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res*. 2001; 49: 502–6.
194. Michetti F, Gazzolo D. S100B protein in biological fluids: a tool for perinatal medicine. *Clin Chem*. 2002; 48: 2097–104.
195. Wiesmann M, Wandinger KP, Eckhoff D et al. Elevated plasma levels of S-100b protein in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1999; 45: 1508–11.
196. Rothermundt M, Wiesmann M, Missler U et al. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J Affect Disord*. 2001; 66: 89–93.
197. Grabe HJ, Ahrens N, Rose HJ et al. Neurotrophic factor S100beta in major depression. *Neuropsychobiology*. 2001; 44: 88–90.

198. Staroverov VN, Davidson ER. Distribution of effectively unpaired electrons. *Chem Phys Lett* 2000; 330: 161-8.
199. Baykal Y, Gök F, Demir, serbest radikaller ve oksidatif hasar. *Sendrom*. 2002; 14: 94-100.
200. Minnet C. Çocukluk Çağında B12 vitamin eksikliğinin oksidan antioksidan sistem ve DNA hasarı ile ilişkisi. Uzmanlık tezi, Şanlıurfa, 2006;
201. Bayir H, Kagan Ve, Tyurina YY et al. Assesment of antioxidant reserves and oxidative stres in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatric Research*. 2002; 51: 571-8.
202. Cirak B, İnci S, Palaoğlu S et al. Lipit peroxidation in cerebral tumors. *Clinica Chimica Acta*. 2003; 327; 103-7.
203. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T, Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon dergisi*. 1997; 4: 92-5.
204. Jensen SJ, Oxidative stres and free radicals. *Journal of Molecular Structure*. 2003; 666: 387-92.
205. Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya; Mimoza yayınları. 1995; 11: 42-5.
206. Kılınç K, Kılınç A, Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2002; 33: 110-8.
207. Lins H, Wallesch CW, Wunderlich MT. Sequential analyses of neurobiochemical markers of cerebral damage in cerebrospinal fluid and serum in CNS infections. *Acta Neurol Scand*. 2005; 112(5):303-8.
208. Yamamoto Y. Role of active oxygen species ant antioxidants in photoaging. *Journal of Dermatological Science*. 2001; 27: 1-4
209. Stadtman ER. Metal ion catalyzed oxidation of proteins: biochemical mechanism and biological consequences. *Free Radic Biol Med*. 1998; 9: 315-25.
210. Yiğit A, Yurdakök M, yenidoğanlarda serbest radikallere bağlı hastalıklar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 1997; 39: 749-65.
211. McCord JM: Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem*. 1993; 26: 351-7.
212. Desrocher M, Rovet J. Neurocognitive correlates of type 1diabetes mellitus in childhood. *Child Neuropsychol* 2004; 10:36-52.

- 213.** Bowry VW, Mohr D, Cleary J et al. Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in ubiquinol-10-free human low density lipoprotein. *J Biol Chem.* 1995; 270: 5796-863.
- 214.** Diabetes Mellitus and Oxidative Stres (Review article) *Türk Biyokimya Dergisi* [Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem] 2006; 31 (2); 51–6.
- 215.** Scandalios JG. The rise of ROS. *TRENDS in Biochemical Sciences.* 2002; 27: 483-6.
- 216.** Stahl W, Sies H. Antioxidant defense: vitamins E and C and carotenoids. *Diabetes* 1997; 46: 14–8.
- 217.** Serbest oksijen radikalleri-1: Vücuttaki antioksidan sistemler *Türk aile hekimliği dergisi* 1999; 3 (1-2): 5-11.
- 218.** Zhao J, Liu XJ, Ma JW et al. DNA damage in healthy term neonate. *Early Hum Dev.* 2004;77:89-98.
- 219.** Fang Y-Z, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutrition.* 2002;18:872-879.
- 220.** Burton G,Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J. Nutr.* 1999; 119: 109-11.
- 221.** Makarov VG, Makarova M, Selezneva AI. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. *Vopr Pitan.* 2005; 74: 10-3.
- 222.** Romay C, Pascual C, Lissi EA. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol Res.* 1996; 29: 175-83.
- 223.** Frank L, Sosenko IR. Failure of premature rabbits to increase antioxidant enzymes during hyperoxic exposure: increased susceptibility to pulmonary oxygen toxicity compared with term rabbits. *Pediatr Res* 1991; 29: 292-6.
- 224.** Serafini M, Del Rio D Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool?. *Redox Report.* 2004 9(3), 145-52.
- 225.** Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987; 30: 191-7.
- 226.** Yakut Y, Yakut E, Bayar K, Uygur F. Reliability and validity of the Turkish version short-form McGill pain questionnaire in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1083-7.
- 227.** Beck AT, Ward CH, Mendelson M. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry,* 1961; 4: 561-71.



- 228.** Hisli N. Beck Depresyon envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma. Türk Psikoloji Dergisi 1989;22:118-26.
- 229.** Burckhardt CS, Clark Sr, Bennet RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. J Rheumatol.1991;18(5):728-33.
- 230.** Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and realibility of the Turkish version of the Fibromyalgia impact questionnaire Rheumatol Int. 2000; 20:9-12.
- 231.** Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö(1996).Pittsburgh uyku kalitesi indeksi'nin geçerliliği ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 7(2):107-15.
- 232.** Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH. The Pittsburgh Sleep Quality Index:A New Instrument for Psychiatric Practice and Research.Psychiatry Res.1989;2:193-213
- 233.** Steiner J, Bernstein HG, Bielau H, Berndt A, Brisch R, Mawrin C, Keilhoff G, Bogerts B Evidence for a wide extraastrocytic distribution of S100B in human brain. BMC Neurosci 2007; 8:2-3.
- 234.** Sen J, Belli A S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? J Neurosci Res 2007; 85:1373–80.
- 235.** Neeck G: Pathogenic mechanisms of fibromyalgia. Ageing Res Rev 2002; 1:243-55.
- 236.** Neeck G, Rieder W: Neuromediator and hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome: results of chronic stress? Baillieres Clin Rheumatol 1994, 8: 763-75.
- 237.** Netto CB, Conte S, Leite MC, Pires C, Martins TL, Vidal P, Benfato MS, Giugliani R, Goncalves CA Serum S100B protein is increased in fasting rats. Arch Med Res 2006; 37:683–6.
- 238.** Kristian Holtkamp, Katharina Bu`hren, Gerald Ponath, Christoph von Eiff , Beate Herpertz-Dahlmann ,Johannes Hebebrand , Matthias Rothermundt. Serum levels of S100B are decreased in chronic starvation and normalize with weight gain. J Neural Transm 2008; 115:937–40.
- 239.** Azmitia EC Cajal's hypotheses on neurobiones and neurotropic factor match properties of microtubules and S-100 beta. Prog Brain Res 2002; 136:87–100.
- 240.** Dietrich MO, Tort AB, Schaf DV, Farina M, Goncalves CA, Souza DO, Portela LV Increase in serum S100B protein level after a swimming race. Can J Appl Physiol 2003; 28:710–6.
- 241.** Bennet RM, Clark SR, Goldenberg L. Aerobics fitness in patients with fibromyalgia - a controlled study of respiratory gas Exchange and 133 xenon clearance from exercising muscle. Arthritis Rheum 1989; 32: 454-60.

- 242.** Geisser ME, Strader Donnell C, Petzke F, Gracely RH, Clauw DJ, Williams DA Comorbid somatic symptoms and functional status in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: sensory amplification as a common mechanism. *Psychosomatics* 2008; 49(3), 235–42.
- 243.** Panton LB, Kingsley JD, Toole T et al. A comparison of physical functional performance and strength in women with fibromyalgia, age- and weight-matched controls, and older women who are healthy. *Phys Ther* 2006; 86 (11), 1479–88.
- 244.** Cicek IE, Cicek E, Kayhan F, Uguz F, Erayman I, Kurban S, Yerlikaya FH, Kaya N. The roles of BDNF, S100B, and oxidative stress in interferon-induced depression and the effect of antidepressant treatment in patients with chronic viral hepatitis: a prospective study. 2012;2
- 245.** Gulen B, Serinken M, Eken C, Karcıoğlu Ö, Kucukdaglı OT, Kilic E, Akpınar G, Nogay S, Kuh M. Serum S100B as a surrogate biomarker in the diagnoses of burnout and depression in emergency medicine residents. *Acad Emerg Med.* 2016 Mar; 28-9.
- 246.** Hetzel G, Moeller O, Evers S, Erfurth A, Ponath G, Arolt V, et al. The astroglial protein S100B and visually evoked event-related potentials before and after antidepressant treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;178:161–6.
- 247.** Schaf DV, Tort AB, Fricke D, Schestatsky P, Portela LV, Souza DO, et al. S100B and NSE serum levels in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 39-43.
- 248.** Ishibashi H, Funakoshi Y. Serum S-100B protein levels in left- and righthemisphere strokes. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 520-5.
- 249.** Hein Née Maier K, Köhler A, Diem R, Sättler MB, Demmer I, Lange P, et al. Biological markers for axonal degeneration in CSF and blood of patients with the first event indicative for multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 2008; 436: 72-6.
- 250.** Süssmuth SD, Tumani H, Ecker D, Ludolph AC. Amyotrophic lateral sclerosis: disease stage related changes of tau protein and S100 beta in cerebrospinal fluid and creatine kinase in serum. *Neurosci Lett* 2003; 353: 57-60.
- 251.** I. Rosenzweig, S.C. Williams, M.J. Morrell, Cross Talk opposing view: the intermittent hypoxia attending severe obstructive sleep apnoea does not lead to alterations in brain structure and function, *J. Physiol.* 2013; 591: 383–5.
- 252.** Cordero MD, Miguel D, Moreno-Fernandez AM Mitochondrial dysfunction in fibromyalgia and its implication in the pathogenesis of disease. *Med Clin (Barc)* 2010; 136: 252–6.

253. Cot\_an D, Cordero MD, Garrido-Maraver J et al. Secondary coenzyme Q10 deficiency triggers mitochondria degradation by mitophagy in MELAS fibroblasts. *FASEBJ* 2011; 25, 2669–87.
254. Cordero MD, Moreno-Fernandez AM, deMiguel M et al. Coenzyme Q10 distribution in blood is altered in patients with fibromyalgia. *Clin Biochem* 2009; 42: 732–5.
255. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. Clinical Biochemistry*. 2005; 47: 119-29.
256. Caro XJ, Winter EF. The Role and Importance of Small Fiber Neuropathy in Fibromyalgia Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2015 Dec;19(12):55-6.
257. Mehtap Bozkurt, Mehmet Caglayan, Pelin Oktayoglu, Serda Em, Ibrahim Batmaz, Mustafa Akif Sariyildiz, Kemal Nas, Demet Ucar, Hatice Yüksel, Aysegul Jale Sarac. Serum prolidase enzyme activity and oxidative status in patients with fibromyalgia. *Redox Rep*. 2014 Jul;19(4):148-53.
258. Altindag O, Celik H Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox Rep* 2006; 11: 131–5.
259. Marklund SL Expression of extracellular superoxide dismutase by human cell lines. *Biochem J*, 1990; 266: 213–9.
260. oxygen species, antioxidant status and fibromyalgia. *J Musculoskelet Pain* 2006 5: 5–15.
261. Bramwell B, Ferguson S, Scarlett N, Macintosh A. The use of ascorbigen in the treatment of fibromyalgia patients: a preliminary trial. *Altern Med Rev* 2000; 5: 455–62.
262. Banu Sarıfakıoğlu, Aliye Yıldırım Guzelant, Eda Celik Guzel, Savas Guzel, Ali Rıza Kıziler. Effects of 12-week combined exercise therapy on oxidative stress in female fibromyalgia patients. *Rheumatol Int* 2014; 34: 1361–7.
263. Arnold LM, Bradley LA, Clauw DJ, Glass JM, Goldenburg DL. Evaluating and diagnosing fibromyalgia and comorbid psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(10): 28-9.
264. Moldofsky, H. The significance of dysfunctions of the sleeping/waking brain to the pathogenesis and treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 2009; 35: 275–83.
265. Davies, K. A., Macfarlane, G. J., Nicholl, B. I., Dickens, C., Morriss, R., Ray, D., et al. Restorative sleep predicts the resolution of chronic widespread pain: Results from the EPIFUND study. *Rheumatology*, 2008; 47: 1809–13.

- 266.** Andersson, G., Johansson, C., Nordlander, A., & Asmundson, G. J. G. Chronic pain in older adults: A controlled pilot trial of a brief cognitive-behavioural group treatment. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 2012; 40: 239–44.
- 267.** Alice Theadom, Mark Cropley. Dysfunctional beliefs, stress and sleep disturbance in fibromyalgia. 2007; *Sleep Medicine* 2008; 9: 376–81.
- 268.** 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. *Clinical Rheumatology* 2008;27:613-9.
- 269.** M. Pilar Martí'nez • Elena Miro' • Ana I. Sa'nchez •Carolina Di'az-Piedra • Rafael Ca'liz • Johan W. S. Vlaeyen •Gualberto Buena-Casal. Cognitive-behavioral therapy for insomnia and sleep hygiene in fibromyalgia: a randomized controlled trial *J Behav Med* DOI 10.1007/s10865-013-9520-y
- 270.** Gunilla M Liedberg, Mathilda Björk, Björn Börsbo. Self-reported nonrestorative sleep in fibromyalgia – relationship to impairments of body functions, personal function factors, and quality of life. *Journal of Pain Research* 2015; 8: 499–505
- 271.** Oran Ö, Dönmez A, Erdoğan N, et al, Psychiatric Co-morbidity affects of symptoms of fibromyalgia. *Phys Med Rehab Kuror* 2002;12: 284-7.
- 272.** Alciati A, Sgiarovello P, Atzeni F, Sarzi-Puttini P Psychiatric problems in fibromyalgia: clinical and neurobiological links between mood disorders and fibromyalgia. *Reumatismo* 2012; 64 (4): 268–74.
- 273.** Hughes L Physical and psychological variables that influence pain in patients with fibromyalgia. *Orthop Nurs* 2006; 25(2): 112–9; quiz 20–1.
- 274.** Munguia-Izquierdo D, Legaz-Arrese A Determinants of sleep quality in middle-aged women with fibromyalgia syndrome. *J Sleep Res* 2012; 21 (1): 73–9.
- 275.** Jesus del Pozo-Cruz, Rosa M. Alfonso-Rosa,1Alejandro Castillo-Cuerva, Borja Sa ~Nudo, Paul NOLAN and Borja del Pozo-Cruz. Depression symptoms are associated with key health outcomes in women with fibromyalgia: a cross-sectional study 2015;2