



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA
MİTOKONDRIYAL DİSFONKSİYON VE OKSİDATİF STRES
DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Halil PEKŞEN

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2013

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA
MİTOKONDRIYAL DİSFONKSİYON VE OKSİDATİF
STRES DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Halil PEKŞEN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Prof. Dr. Hasan ELDEN

SİVAS
2013

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi'ne uygun olarak yazılmıştır.

ONAY SAYFASI

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

İmza

Üye: Prof. Dr. Ece KAPTANOĞLU

.....

Üye: Prof. Dr. Hasan ELDEN

.....

Üye: Prof. Dr. Sami HİZMETLİ

.....

Bu tez, 14/11/2013 tarih ve 2013/8 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Okay BULUT
Tıp Fakültesi Dekanı (Dekan Vekili)

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince yetişmemde büyük katkılarının yanı sıra bilgi ve deneyimleri ile her zaman destek olan Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Ece Kaptanoğlu'na uzmanlık eğitimimde ve tezimin oluşturulmasında bana bilgi ve deneyimlerini aktaran, tez danışmanım Sayın Prof.Dr Hasan ELDEN'e, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen Sayın Prof.Dr. Sami HİZMETLİ'ye, akademik katkılarından ve yardımlarından dolayı Sayın Doç.Dr Özlem ŞAHİN'e, akademik katkılarından ve yardımlarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Emrullah HAYTA'ya, akademik destek ve katkılarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Sevil CEYHAN DOĞAN'a,

Sabır ve ilgi ile desteğini esirgemeyen Biyoistatistik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziynet ÇINAR'a,

Çalışmama gösterdiği ilgilerinden ve akademik katkılarından dolayı Prof. Dr. Hasan Serdar Öztürk ve kadim dostum Dr. Özkan Özer'e,

Çalışmam süresince desteklerini benden esirgemeyen iş arkadaşlarım Dr. Mehmet Sıddık Tunçay, Dr. Salih Salihoğlu, Dr. Merve Canlı ve tüm diğer arkadaşlarıma,

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

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi ve ilham kaynağım olan ve bana hep destek veren annem, babam ve abime teşekkür ederim.

Halil PEKŞEN

ÖZET

Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda Mitokondriyal Disfonksiyonun Ve Oksidatif Stres Düzeyinin Değerlendirilmesi.

Dr. Halil Pekşen, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilimdalı, Sivas, 2013

Bu çalışmada fibromiyalji (FM) hastalarında mitokondriyal fonksiyonları ve oksidatif stres (OS) varlığını araştırmayı amaçladık.

Otuz beş FM tanılı hasta ve 35 sağlıklı gönüllü hasta çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri, eşlik eden semptomları ve hassas nokta sayısı kaydedildi. Fonksiyonel durumları Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) ile değerlendirildi. Oksidatif stres durumları kanda Malondialdehit (MDA) ve Süperoksiddismutaz (SOD) seviyeleri ile ve mitokondriyal disfonksiyon KoenzimQ₁₀ (CoQ₁₀) seviyeleri ölçülerek değerlendirildi.

CoQ₁₀ seviyeleri FM'li hastalarda anlamlı olarak düşük bulundu ($Z=-2,30$, $p=0,021$). SOD ve MDA seviyelerinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ($p>0,05$) Ek olarak, kan biyokimyasal parametreleri ile fonksiyonel ve klinik parametreler arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi.

Sonuçlarımıza göre, FM'li hastalarda mitokondriyal fonksiyonlar bozuktur. Fakat biz FM'li hastalarda OS tespit etmedik. FM etiyopatogenezinde hücre enerji sistemlerindeki bozukluklar rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji, Oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon

ABSTRACT

Assesment of mitochondrial functions and occurrence of oxidative stress at fibromiyalgia patients.

**Dr. Halil Pekşen, Department of Physical Medicine and Rehabilitation,
Cumhuriyet University, School of Medicine, Sivas, 2013**

The aim of this study is to investigate mitochondrial functions and occurrence of oxidative stress at fibromyalgia patients.

Thirty five patients with fibromyalgia syndrome and 35 healthy controls were included. Socio-demographic characteristics of participants, accompanying symptoms and number of tender points (TP) of the patients were recorded. The functional status was assessed by Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). The oxidative stress status was evaluated by measuring Malondialdehyd (MDA) and Superoksiddismutaz (SOD) levels, and mitochondrial disfunction was evaluated by CoenzymQ₁₀ (CoQ₁₀) levels of blood samples.

CoQ₁₀ levels were significantly lower in FM patients ($Z=-2,30$, $p=0,021$). There were no significant difference in SOD and MDA levels between FM and control groups ($p>0,05$). In addition, no statistical correlation were found between blood biochemical parameters and clinical and functional parameters.

According to our results, there is mitochondrial disfunction in FM patients. But in our study we couldn't demonstrate oxidative stress in FM group. The failure at energy systems of cells may contribute at FM etiopathogenesis.

Keywords: Fibromyalgia, oxidative stress, mitochondrial disfunction

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Fibromiyalji Sendromu	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe.....	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Etiyopatogenez.....	4
2.1.4.1. Genetik	4
2.1.4.2. İmmünolojik faktörler	5
2.1.4.3. Çevresel ve psikolojik etkenler.....	7
2.1.4.4. Santral Mekanizmalar	7
2.1.4.4.1. Uyku Bozukluğu.....	8
2.1.4.4.2. Nöropeptid ve nörohormonal anormallikler	9
2.1.4.4.3. Santral Sensitizasyon.....	13
2.1.4.4.4. Fonksiyonel Beyin Anormallikleri.....	15
2.1.4.5. Otonomik Disfonksiyon	16
2.1.4.6. Kassal bozukluklar.....	17
2.1.5. Fibromiyaljide Klinik.....	17

2.1.6. Fizik Muayene	19
2.2. Fibromiyalji'de Reaktif Oksijen Türevleri ve Oksidatif Stres.....	20
2.2.1. Mitokondri	20
2.2.2. Reaktif Oksijen Türevleri (ROS) ve Oksidatif Stres (OS).....	21
2.2.3. FM'de mitokondriyal disfonksiyon	24
2.3. FM'de mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Hastalar ve Çalışma Planı	29
3.2. Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması	30
3.3. Çalışma Teknikleri ve Çalışılan Parametreler	31
3.3.1. Süperoksitdismutaz enzim aktivitesi ölçümü	31
3.3.2. Plazma malondialdehit düzeyi tayini	31
3.3.3. Serum KoenzimQ ₁₀ düzeyi tayini	31
3.4. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	33
4.1. Sosyodemografik Özellikler	33
4.2. Hastaların klinik özellikleri ve fonksiyonel durumları.....	34
4.3. Süperoksitdismutaz, Malondialdehit ve Koenzim Q ₁₀ değerlerinin karşılaştırılması.....	34
5. TARTIŞMA.....	36
SONUÇLAR.....	41
KAYNAKLAR.....	42
EK-1	63

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Fibromiyalji sendromunda saptanan bazı nörohormonal bulgular	11
Tablo 2.2: Fibromiyalji sendromunda görülen semptomlar ve görülme sıklıkları.....	19
Tablo 2.3: Reaktif Oksijen Türevleri	22
Tablo 2.4: Antioksidan savunma mekanizmaları	23
Tablo 2.5: Oksidatif stres markerları hakkında bazı çalışmalar	26
Tablo 4.1: Olguların Sosyodemografik Özellikleri	34
Tablo 4.2: SOD, MDA ve KoQ değerleri	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Fibromiyalji sendromlu olgulardaki hassas noktalar.....	20
Şekil 2: Oksidatif fosforilasyon ve mitokondriyal disfonksiyon	21

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

FM	: Fibromiyalji
OS	: Oksidatif Stres
ROS	: Reaktif Oksijen Türevleri
SR	: Serbest Radikal
ACR	: Amerikan Romatizma Cemiyeti
COMT	: Katekol-o-metiltransferaz Enzimi
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
GH	: Büyüme Hormonu
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
CRH	: Kortikotropin Salgılayıcı Hormon
HPA	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal
SP	: Substans P
PTH	: Paratiroid Hormon
5-HIAA	: 5-hidroksi indolasetik asit
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
CGRP	: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
SS	: Santral Sensitizasyon
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
ETS	: Elektron Taşıma Sistemi
CoQ₁₀	: Koenzim Q ₁₀

MDA	: Malondialdehid
SOD	: Süperoksiddismutaz
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
FK	: Fosfokreatin
LP	: Lipid Peroksidasyonu
BMC	: Kan Mononükleer Hücreleri
VAS	: Vizüel Analog Skala
HN	: Hassas Nokta
NBT	: Nitroblue Tetrazolium
TBA	: Tiobarbütirik Asit
GSH	: Glutatyon
TAC	: Total Antioksidan Kapasite
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
CAT	: Katalaz
FIQ	: Fibromiyalji Etki Anketi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanlık tarihi kadar eski bir semptom olan ağrı ve özellikle kronik ağrı, ciddi fonksiyon kaybına yol açması, hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi ve yaşama isteğinde azalmaya neden olmasıyla, hekimleri ve bilim dünyasını en çok uğraştıran sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Kronik ağrı sendromları içerisinde fibromiyalji sendromu (FM) görülme sıklığı, işgücü kaybı, tanı ve tedavi masrafları yönünden ön sıralarda yer almaktadır.

Fibromiyalji sendromu (FM), kas iskelet sisteminde yaygın ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve anksiyete gibi psikolojik bozuklukları da içeren bir klinik tablodur. Ortalama görülme yaşı 34-57 arasındadır. Hastaların % 73-88'i kadındır [1]. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; ortaya çıkmasında nöroendokrin disfonksiyonların yanısıra santral ağrı mekanizmaları ve santral sensitizasyon en önemli nedenler olarak gözükmemektedir [2]. FM etyopatogenezinde ağrı modülasyon bozukluğu, uyku bozuklukları, kas oksijenizasyon değişiklikleri, otonomik disfonksiyon, psikolojik, biyokimyasal, hormonal ve immünolojik faktörlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir [3,4].

Oksidatif stres (OS), toksik reaktif oksijen türevleri (ROS)'nin yükselmesi ve antioksidan savunma düzeneklerinin azalması olarak tanımlanır. Son yıllarda, FM'nin etyopatogenezinde serbest radikal (SR) aracılı oksidatif zedelenmenin etkileri sorgulanmaktadır [5,6,7]. Son zamanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, FM'nin OS bozukluğuna bağlı geliştiği hipotezini desteklemektedir [8,9,10,11]. Bazı çalışmalar da bu oksidatif stresin, hücre düzeyinde mitokondriyal disfonksiyona ve bozulmuş enerji üretimine bağlı olduğunu öne sürmektedir [12,14].

Patofizyolojisi henüz tartışmalı olan Fibromiyalji sendromunda mitokondriyal disfonksiyonun ve bunun neticesinde gelişen bozulmuş oksidan/antioksidan dengesinin hastalığa bakış açısını ve tedavi hedeflerini değiştirebileceğini düşündük. Çalışmamızın amacı Fibromiyalji tanısı almış hastaların kan malondialdehid, süperoksitdismutaz enzim seviyelerini tespit ederek oksidatif stresin, kan koenzim Q10 düzeylerinin tesbiti ile mitokondriyal disfonksiyonun gösterilmesi ve bunların FM'de yorgunluk ve ağrı ile ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji Sendromu

2.1.1. Tanım

Fibromiyalji kelime olarak, latince kaynaklıdır; fibre (=lif); mys (=kas) ve algos (=ağrı) + ia (=durum). Fibrozit, miyalji, myositis, myofasitis, fibromiyositis, fasiitis, myojelosis, müsküler romatizma, fibropatik sendrom, müsküler gerilim, non artiküler romatizma terimleri daha önceleri fibromiyalji sendromunu tanımlamak üzere zaman zaman eşanlamli olarak kullanılmıştır.

Fibromiyalji sendromu, kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısı ve palpasyonla hassas noktalarda ağrıya halsizlik, katılık, anksiyete, uyku bozukluğu, ekstremitelerde parestezi, yumuşak dokularda şişlik hissi, irritable barsak sendromu, başağrısı ve huzursuz bacak sendromunun eşlik ettiği klinik tablodur [15]. Fibromiyalji sendromunda yaygın kas iskelet sistemi ağrıları bulunmasına rağmen, hastaların çoğunda hassas noktaların varlığı ve kütanöz hiperemi pozitifliğinin dışında fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları ve radyolojik tetkiklerin normal olması dolayısıyla 1990 yılında Amerikan Romatoloji Birliği-Amerikan Romatizma Cemiyeti (ACR) tarafından sınıflama kriterleri yayınlandıktan sonra bile, gerçek bir hastalık olarak kabul görmesi zaman almıştır.

2.1.2. Tarihçe

Hipokrat'tan bu yana, fiziksel olarak sağlıklı bir görünüm, kronik ağrı, multipl somatik şikayetlerle giden, uzun süreli bir hastalıktan söz edilmiştir. Yunan fizikçi ve anatomist Galen M.Ö 180'de, yaygın ağrının 'rheuma' ile ilintili olduğunu belirtmiştir. 1592'de Guillaume de Baillou kas ve eklem ağrısı için rheumatism (romatizma) tabirini kullanmıştır. 18.yüzyılda Avrupalı doktorlar, yumuşak doku ağrısını eklem romatizmalarından ayırt etmişler ve daha sonra bunu kas romatizması kategorisine sokmuşlardır. Fibromiyaljinin ilk olarak 1843 yılında Froriep tarafından kasta ağrılı noktalarla beraber olan romatizmal bir durum olarak tanımlandığı Yunus ve ark. [16] tarafından bildirilmiştir. Nörasteni ve benzeri terimlerle tarif edilmiş olan tablonun fibromiyalji terimine giden yolu 1904'te tabloyu "fibrositis" olarak tanımlayan Sir William Gowers ile başlamıştır [17], ama daha sonra hastalığın inflamatuvar ya da dejeneratif bir niteliği olmadığı bildirilmiştir [18].

1950'li yıllarda Lewis ve Kellegren hastalardaki psikolojik değişiklikleri sorgulamaya başlamışlardır [19]. 1968'de Traut fibroziti “genel kas iskelet ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, bazı kasların ve tendon yapışma yerlerinin palpasyonunda duyarlılık” olarak tanımlamıştır [20]. 1975'de Moldofsky ve ark. uykunun non-Rem dönemindeki bozukluğu tanımlamış, dinlendirici olmayan uykunun FM belirtilerini ortaya çıkardığını öne sürmüşlerdir [21]. Fibromiyalji (FM) terimi sendromun ortaya çıkışındaki temel sorun olan kas ağrısını gözönüne alarak 1976'da Hench tarafından kullanılmıştır [22]. 1981'de Yunus ve ark. da “fibrozit” yerine biyopsilerde gerçek bir enflamasyon saptanamaması nedeniyle “fibromiyalji” teriminin kullanılmasının daha uygun olacağını ileri sürmüşlerdir [23].

1990 yılında “çok merkezli ağrı kriter komitesi” tarafından fibromiyalji (FM) terimi benimsenmiş ve daha önce önerilen tanı kriterleri gözden geçirilerek American College of Rheumatology (ACR) 1990 yılı kriterleri adı ile anılan ve halen geçerli olan tanı kriterlerinin kullanılması önerilmiştir [15].

2010 yılında FM için yeni tanı kriterleri tanımlanmıştır. Bu kriterlerde, hastanın yaygın ağrı indeksi (WPI), semptom ciddiyet skoru (SS skoru) hesaplanmaktadır. WPI'de hastaya her iki omuz, kol, ön kol, kalça, uyluk, bacak, çene ve karın, boyun, sırt ve bel bölgesindeki toplam 19 alanın geçen hafta boyunca kaçında ağrı olduğu sorulur. SS skorunda geçen hafta boyunca yorgunluk, yorgun uyanma ve kognitif semptomların 0-3 puan üzerinden değerlendirilmesi istenir. (0- sorun yok, 3-devamlı ve hayat kalitesini etkileyen problemler mevcut.) Bunlara ilaveten geçen hafta ağız kuruluğu, kabızlık, iştme azlığı, kusma gibi 41 adet “diğer semptomlar” sorgulanır, ve sayısına göre skor verilir. (semptom yok ise 0 puan, 1-10 arası semptom varlığında 1 puan, 11-24 arası semptom varlığında 2 puan, 25 ve üstü semptom varlığında 3 puan verilir.) WPI skorunun 7 ya da üstü ve SS skorunun 5 ya da üstü olması veya WPI skorunun 3-6 arası, SS skorunun 9 ya da üstü olması; bu semptomların en az 3 aydır mevcut olması ve izah edecek başka rahatsızlığın tespit edilmemesi ile FM tanısı konur [28].

2.1.3. Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalarda FM'nin genel popülasyondaki sıklığı % 2.9-4.7 olarak bildirilmiştir [25]. Fibromiyaljili hastaların %80-90'ını kadınlar oluşturmakta, orta

yaşlarda sık olmakla birlikte çocuklarda da görülmektedir [26, 27]. Türkiye’de 20-64 yaş arasındaki kadınlarda yapılan tek çalışmada prevalans %3.6 olarak saptanmıştır. En yüksek prevalans 50-59 yaşları arası grupta %10.1; en düşük prevalans ise 20-29 yaş grubunda %0.9 olarak bulunmuştur [29].

Avrupa'da büyük popülasyon çalışmalarında da prevalans Danimarka’da %0.7, İspanya’da %2.4, Norveç’de ise % 10.5 olarak bulunmuştur [30,31,32]. ABD’de ise, 2005 yılında 5 milyon erişkinin bu hastalıktan etkilendiği tahmin edilmektedir [33].

FM’de kesin olarak belirlenmiş risk faktörleri ileri yaş ve kadın cinsiyettir [34]. Ayrıca travmatik çocukluk dönemi, araba kazaları gibi travma sonrası stres bozuklukları, tekrarlayan psikolojik (cinsel istismar, boşanma, terk edilme) şiddet, tekrarlayan fiziksel travmalar, iş sorunları, aşırı aktif ve mükemmeliyetçi yaşam tarzı gibi emosyonel stres faktörleri, obezite, genetik yatkınlık, hastalıklar (viral enfeksiyon vb.) görülme sıklığını arttırmaktadır [35]. Normal kilolu kadınlarla kilolu ya da obez kadınların karşılaştırıldığı bir çalışmada VKİ'nin FM için bağımsız bir risk faktörü olduğu, kilolu ya da obez kadınlarda normal kilolu kadınlara göre FM riskinin % 60-70 daha fazla olduğu öne sürülmüştür [36]. Sağlıklı kontrollerle yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen epidemiyolojik verilere göre FM’li hastalarda obezite prevalansı %40 olarak bildirilmiştir [37]. Genetik geçiş de önemli bir risk faktörü olmakla birlikte yapılan bir çalışmada, FM’li hastaların birinci derece akrabalarının FM’ye yakalanma olasılığının Romatoid Artrit (RA)’li hastalarinkinden sekiz kat daha yüksek olduğu saptanmıştır [38]. Çalışmalarda, depresyon ve anksiyete gibi psikolojik bozuklukların FM’yi tetiklediği sonucu da ortaya çıkmaktadır [39].

2.1.4. Etiyopatogenez

Fibromiyalji etiyolojisinde genetik, kas anomalisi, otonom ve santral sinir sistemi anomalisi, travma, enfeksiyon, otoimmün, endokrin ve psikiyatrik faktörler araştırılmakla birlikte kesin nedeni halen bilinmemektedir [40].

2.1.4.1. Genetik

FM’li hastaların en az bir akrabasında ağrı semptomu veya romatolojik bir hastalık tespit edilmekle birlikte FM’li hasta ve onların yakın akrabalarının

%52'sinde FM olduğu bildirilmiştir [41]. Yapılan araştırmalarda annelerinde FM olan çocukların %28'inde FM tespit edilmiş, FM'li hastaların kan bağı olan akrabalarında sendromun prevalansı %26 olarak bulunmuştur. [42]. Ancak bu hastalık ile herhangi bir major histokompatibilite kompleksi (MHC) antijeni arasında ilişki gösterilememiştir [42]. Yunus ve ark. [43]'da yaptıkları bir çalışmada FM'de ailesel eğilimin olduğunu göstermişlerdir.

FM'de otonom disfonksiyon varlığı ve serotonin metabolizmasının etkisi gibi veriler katekolaminerjik ve serotonerjik sistemlerde gen polimorfizmi araştırmalarına yol açmıştır. Offenbaecher ve ark. [44] FM'de serotonin eksikliğinden yola çıkarak yaptıkları çalışmada serotonin taşıyıcı geninin promoter bölgesinin S/S genotipinin FM ile anlamlı ilişkisi olduğunu saptamışlardır. Yapılan diğer iki çalışmada kotatekolamin metabolizmasında katekol-o-metiltransferaz (COMT) enzimi geninde tek nükleotid polimorfizmi ile Val-158-Met genotipi görülmüştür [45,46]. Benzeri çalışmalar yürütülmüştür fakat sonuçta FM'de gen polimorfizminin serotonerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerde varlığı kabul edilmekle beraber, mevcut verilerin bu sendromun etiyopatogenezini tek başına açıklayacak yeterlilikte olmadığı düşünülmektedir [42].

Duygudurum ve uyku bozukluklarının etiyopatogenezine yönelik çalışmalarda sirkadiyen ritmi düzenleyen genlerin kodlama bölgelerinde oluşan genetik varyasyonların uyku bozuklukları ve mood değişikliklerinde rol oynadığı gösterilmiş ve bu minvalde yapılan bir çalışmada uyku bozuklukları ve depresyonda suçlanan sirkadiyen ritmi düzenleyen genlerden Per3 genindeki VNTR polimorfizminin ve clock genindeki T3111C polimorfizminin FM'nin etiyopatogenezindeki olası etkisini araştırılmıştır. Lakin sonuçta sözü geçen polimorfizmlerin FM genetiğinde belirgin bir rol oynamadığı bildirilmiştir [47].

2.1.4.2. İmmünolojik faktörler

Birçok romatizmal hastalığın etyolojisinde otoimmünite yer almaktadır. Son yıllarda FM'nin etyolojisinde de immün sistemdeki regülasyon bozukluğundan söz edilmektedir [48]. FM hastalarının %55'i şikayetlerinin aniden grip benzeri ateşli bir hastalık esnasında veya hemen akabinde başladığı bildirilmiştir [49]. FM'nin Lyme hastalığı, Coxsackie ve Parvovirüs enfeksiyonları ve HIV enfeksiyonlarını takiben de

geliştiği bildirilmiştir [50]. İnfeksiyöz teoriyi destekleyen bir çalışmada bakteri hücre duvarı yapıtaşı olan muramil dipeptidinin, serotonin reseptörlerine yapışmasının enfeksiyöz ajanlarla serotonin reseptörleri arasında bir etkileşimin FM başlangıcında etkili olduğunu düşündürmektedir [51]. FM’de aktif infeksiyonun doğrudan etkisinden ziyade infeksiyonun immün veya inflamatuvar bir süreci tetikleyebileceği veya daha büyük bir olasılıkla infeksiyonların davranışları engelleyici, inaktivite ve stresi tetikleyici bir mekanizma olduğu bildirilmiştir [52].

Caro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, FM’lu hastalarda yapılan deri biyopsilerinde dermoepidermal bileşkede IgG depositleri tespit etmişlerdir [53-54].

Antinükleer antikor prevalansı çalışmaları da çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. FM’da sistemik lupus eritematozus ve sjögren sendromu gibi romatizmal hastalıklarda görülen klinik bulguların çoğunun bulunduğu ifade edilmiş fakat ANA ile klinik bulgular arasında bir bağlantı saptanmamıştır [55]. Yunus ve ark. [56] çalışmalarında FM’li hastalarda sağlıklı kontrol grubunda ANA pozitifliği farklılık göstermemiş ancak subjektif ağız kuruluğu FM’li hastalarda daha yaygın olarak tespit edilmiştir. Bir diğer araştırmada ise FM’li hastalarda saptanan ANA pozitifliği veya titrasyonu ile klinik bulgular arasında bağlantı bulunamamıştır [56].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda FM etyolojisinde sitokinlerin rol oynadığı ve gelecekte FM tedavisinin antisitokin odaklı olacağı yönünde görüşler bildirilmektedir [57]. Proinflamatuvar sitokinlerin psikolojik, davranışsal ve hormonal değişiklikler gibi ağrıyı da oluşturan ve arttıran santral sinir sistemine sinyal oluşturduğu bilinmektedir. Bu değişimler sıklıkla “hastalık cevabı” olarak adlandırılır ve FM’li hastaların semptomlarına benzer bulgulardır [58]. Gr ve ark yaptıkları çalışmalarda serum IL-2r ve IL-8 düzeylerini ve bölgesel beyin kan akımını incelemiş ve FM’li hastaların serum IL-2r ve IL-8 düzeylerinin arttığını ve ağrı şiddeti ile arasında da pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir [59,60].

Özetle, konu üzerindeki çalışmalar devam etmekle birlikte, bugün için FM ile ilgili spesifik immünolojik bir bozukluk veya enfeksiyöz bir tetikleyici faktör ilişkisini gösterecek yeterli delil mevcut değildir.

2.1.4.3. Çevresel ve psikolojik etkenler

Yapılan çalışmalarda spesifik bir patofizyoloji ve laboratuvar bulgusunun tespit edilememesi hastalığın psikolojik orijinli olduğu yönünde bir intiba oluşturmıştır ve uzun yıllardır premorbid psikiyatrik durumların, FM gelişmesi için yatkınlık oluşturduğuna inanılmıştır [61]. Depresyon bulguları gösteren FM'li hastalarda somatik semptomlar daha sık görülmektedir. Ancak depresyonlu ve depresyonsuz FM'li hastalar karşılaştırıldığında hassas nokta sayısı ve psikolojik bozuklukların şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [62,63]. FM semptomlarının başlaması sıklıkla bazı tetikleyici faktörlerle birliktelik göstermektedir [64]. Stres kaynakları olarak tanımlanabilen fiziksel travma, enfeksiyonlar, emosyonel sıkıntılar, endokrin bozukluklar, immünite aktivasyonu ve otoimmün hastalıkların bazı dönemleri bu tetikleyici faktörler arasında sayılabilir [65-67]. Yapılan kesitsel çalışmalarda çocukluk döneminde seksüel şiddete maruz kalan bireylerin kalmayanlara göre daha fazla oranda kronik ağrı semptomları gösterdiği tespit edilmiştir [68]. FM'li hastaların %50'sinden fazlasında posttravmatik stres bozukluğu olduğu bulunmuştur [63,69]. Ancak posttravmatik stres bozukluğunun FM'nin sebebi mi, yoksa sonucu mu olduğu açık değildir [70].

Son yıllarda travma ve kazaların FM sıklığını arttırdığına dair çalışmalar gündeme gelmeye başlamıştır [71-74]. FM'li hastaların %14-23'ünde semptomların fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası başladığını bildiren çalışmalar mevcuttur [52,66]. Fiziksel travmanın C liflerinde substans P seviyelerinde değişime ve santral orijinli ağrıya neden olabileceği veya dolaylı olarak hareketsizlik ve sakatlık sonucu FM semptomlarının başlayabileceği belirtilmiştir [76,77].

Sonuç olarak, kesin kanıtlar FM patogenezinde multipl stres tetikleyicilerinin önemli bir role sahip olduklarını göstermektedir.

2.1.4.4. Santral Mekanizmalar

FM etyopatogenezi açıklamaya yönelik çeşitli santral mekanizmalar mevcuttur.

2.1.4.4.1. Uyku Bozukluğu

Uyku kalitesindeki azalmanın ağrı hassasiyetini arttırdığı bilinmekle birlikte uyku problemleri ve kas-iskelet sistemi ağrıları arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır [78]. Moldofsky ve ark. FM'li hastaların elektroensefalografi (EEG)'lerinde uyku sırasında rölatif olarak hızlı alfa dalgalarının daha yavaş olan delta dalgaları üzerine süperpoze olması ile karakterize alfa EEG non-REM anomalisi olarak isimlendirilen bozukluk tespit etmişlerdir [79]. Aynı araştırmacılar tarafından daha sonra yapılan bir çalışmada uyku bozukluğu oluşturulan sağlıklı bireylerde de aynı EEG bulgusunu görülmüş ve bu kişilerde artmış kas hassasiyeti olduğunu ileri sürmüşlerdir [80]. Başka bir çalışmada ise alfa EEG non-REM uyku anomalisinin, FM hastalarında karmaşık bilişsel ödevlerde performans hızında yavaşlama ve yorgunlukla ilişkili olduğu öne sürülmektedir [81].

Theadom ve ark. [82] yaptıkları çalışmada, uyku bozukluğu olan FM'li hastaların ihtiyaç duyulan uyku miktarı ve kalitesi ile ilgili yanlış beklentiler içinde olup, işlevsiz inanç ve tutumlar sergilediklerini saptamışlardır. Uyku bozukluğunun FM semptomlarının artmasında rol oynadığı düşünülmekle birlikte uyku bozukluğu anksiyete, depresyon veya gece ağrısı gibi FM semptomlarına sekonder olarak da gelişebilmektedir [83]. FM'li hastalarda görülebilen uyku apne ve huzursuz bacak sendromu gibi eşlik eden hastalıklar da uyku kalitesinde düşmeye neden olabilmektedir [84].

Dördüncü dönem uyku bozukluklarına alfa-delta uykusu da denilmektedir ve bu dönem uyku problemlerinin; bazı psikiyatrik sendromlarda, emosyonel streslerde, fiziksel travma sonrasında, romatoid artrit, nokturnal miyoklonusta ve uyku apnelerinde de görülebildiği belirtilmiştir [85,86]. Dolayısıyla non-REM uyku bozukluğunun FM için tipik olmadığı söylenebilir.

Sonuçta FM patogenezinde yavaş dalga uyku bozukluğunun FM'de görülen çeşitli klinik bulgularla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat uyku bozukluğunun mu FM'yi, yoksa FM'nin mi uyku bozukluğunu oluşturduğu kesin olarak bilinmemektedir [87].

2.1.4.4.2. Nöropeptid ve nörohormonal anormallikler

Yapılan çalışmalarda FM’unda hipotalamus tarafından kontrol edilen pek çok hormonal aksta bozukluk olduğu gösterilmiştir.

En sık gösterilen bulgu TSH yanıtında küntleşmedir. Yapılan çalışmalarda tiroid hormon konsantrasyonu düşük-normal bulunurken eşzamanlı tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi düşük bulunmuştur [88,89]. Neeck ve Riedel TRH’ya küntleşmiş TSH ve artmış prolaktin cevabı bulmuşlardır (90). FM’lu hastalarda hipotiroidi semptomlarına benzer şekilde soğuk intolaransı, düşük kan basıncı ve konstipasyon gibi birçok otonomik bozukluk saptanır. Günümüzde otoimmün tiroid hastalıklarının FM oluşumunda predispozan faktör olabileceği görüşü hakim olmakla birlikte Bazichi ve ark. [91] yaptıkları çalışmada, otoimmün tiroid hastalığı olan FM’li hastalarda boğaz ağrısı, allodini, görme bulanıklığı dizürü ve kuru göz şikayetlerinin daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Yine Bazichi ve ark. [92] tarafından yapılan başka bir çalışmada Hashimoto Tiroiditi olan hastaların %31’inde FM saptanmıştır.

FM hastalarında, büyüme hormonunun (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)’in bazal düzeylerinin de düşük olduğu bildirilmiştir [41]. GH en yüksek düzeylere REM uykusunun 4. evresinde ulaşır ve bu hormon kas homeostazisinin sürdürülmesi için gereklidir [94]. Buna bağlı olarak, Bennett ve arkadaşları, FM hastalarında görülen uyku bozukluklarının GH salınımını azalttığını ve sonrasında kas mikrotravmalarının iyileşmeyerek uzamış nosiseptif iletme neden olduğunu ileri sürmektedirler [95]. Gerçekten de, FM hastalarına GH veya plasebo enjeksiyonu yapıldığında, GH enjeksiyonu yapılanların, hassas nokta skorlarında ve işlevsel kapasitelerinde anlamlı düzeylerde daha yüksek iyileşme gösterdikleri bildirilmiştir [96]. Ayrıca fibromiyalji sendromlu hastalarda serum somatomedin C, IGF-1 düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır ki bu hormon büyüme hormonunun etkilerini yönlendirir ve kronik stresin nöromediyatörüdür. IGF-1, büyüme hormonu ile beraber uykunun 4. evresinde salgılanır ve FM’nda düşük bulunmuştur [94].

FM’unda kortizol düzeyleri ilgili çalışmaların sonuçlarında her ne kadar farklılık olsa da sonuçta FM’unda plazma anormal kortizol cevabı görülmektedir. FM’li hastaların bazal nöroendokrin sistem aktivitesinin değerlendirilmesinde 24 saat

boyunca her 10-20 dakikada bir alınan kan örneklerinde bakılan kortizol düzeyi FM’li hastalarda sağlıklı kontrol grubu ile benzer bulunmuştur [98]. Hareketliliği azalmış FM’lu hastalarda 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeyi düşük bulunmuştur [99]. Gür ve ark’nın yaptığı çalışmalarda [100,101], FM’li hastalardaki serum kortizol düzeyleri sağlıklı bireylere oranla daha düşük bulunmuş ve bu kortizol düşüklüğünün depresyon skoru yüksek olan hastalarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir. McCain ve Tilbe, FM hastalarında glukokortikoid sirkadiyan ritminin ortadan kalktığını ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeylerinde düşüklük olduğunu bildirmişlerdir [102]. Crofford ve arkadaşları FM’li hastalarda 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeylerini sağlıklı kontrollerden daha düşük, akşam plazma total ve serbest kortizol düzeylerini ise daha yüksek tespit etmişlerdir. Ayrıca, kortikotropin salgılayıcı hormon (CRH) stimülasyonuna kortizol cevabının FM’li hastalarda kontrol grubuna oranla azaldığını göstermişler, bazal üriner ve akşam plazma serbest kortizol düzeylerindeki farklılığın bozulmuş Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aks fonksiyonunu, CRH’ya düşük kortizol yanıtının ise adrenal cevap azlığını gösterdiğini belirtmişlerdir [103]. Yapılan 3 çalışmada egzersize HPA aksının cevabı değerlendirilmiş kortizol normal ve azalmış olarak bulunmuştur [104,105].

Tablo 2.1: Fibromiyalji sendromunda saptanan bazı nörohormonal bulgular
[124]

- Serum triptofan düzeyinde düşüklük
- Serum triptofan transport oranında düşüklük
- Serum serotonin düzeyinde düşüklük
- Serum somatomedin C düzeyi düşüklüğü
- Plazma nöropeptid Y düzeyi düşüklüğü
- Büyüme hormonu düzeyinde düşüklük
- Kortizol düzeyinin fizyolojik diurnal dalgalanmasında bozukluk
- Tropicin salgılayan hormon verilmesine artmış prolaktin yanıtı
- CRH verilmesine artmış adrenokortikotropin hormon yanıtı
- 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinde düşüklük
- Serebrospinal sıvıda 5(OH) indol asetik asit düzeyinde düşüklük
- Serebrospinal sıvıda 3-metoksi, 4-hidroksifenetilenglikol ve homovalinik asit düzeylerinde düşüklük
- Serebrospinal sıvıda P maddesi yüksekliği
- Serebrospinal sıvıda sinir büyüme faktörü eksikliği

FM prevalansının kadın cinsiyette daha çok olması etiyopatogeneizde seks hormonlarının rol alabileceğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda FM’de kadın cinsiyet hormonları normal sınırlarda iken serum androjen düzeyi normalin alt sınırında olduğu görülmekle birlikte östrojen ile substans P (SP) ve serotonin arasında bir ilişkinin olduğu ve bu nörotransmitterlerin östrojen tarafından modüle edildiği gösterilmiştir [106,107]. Okifuji ve ark. [107] ise sağlıklı kişilerle yaptıkları çalışmada, menstrüel siklus boyunca hormonal değişiklikleri ve ağrı şiddetini ölçmüşler ve her iki grupta da menstrüel döngünün normal olduğunu saptayarak kadınlarda FM’nin yüksek sıklıkla görülmesinin seks hormonlarının yüksekliğine bağlanamayacağı sonucuna varmışlardır. Akkuş ve ark. [108] premenopozal FM’lu hastalarda yaptıkları çalışmada, erken foliküler fazda östrojen, folikül uyarıcı hormon ve lütein yapıcı hormon düzeylerinde fark olmadığını saptamışlardır.

FM’li hastalarda kalsiyum ve kalsitonin seviyeleri düşük, paratiroid hormon (PTH) seviyeleri ise normal olarak bulunmuştur [90]. Al-Allaf ve ark. [110] FM’li hastaların %45 inde düşük D vitamini seviyeleri ve yüksek PTH düzeyleri bildirmişlerdir. Yener ve ark. [111] da fibromiyaljili hastalarda serum PTH düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

Birçok çalışma FM’de görülen nöropeptid düzeyleri ile ilgili değişikliklerin, bu hastalarda ağrı duyarlılığı ve inhibisyonunda anormalliklere neden olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmalar arasında serotonin ve SP düzeylerinin belirlenmesi uzun süre gündeme gelmiştir.

Serotonin esansiyel bir aminoasit olan triptofandan yapılır, merkezi sinir sisteminde non-REM uykunun düzenlenmesinde ve talamus ile periferik sinir sisteminde ağrı algılamasında rol alır. Organizmanın duysal uyaranlara yanıtını sağlayan P maddesindeki değişiklikleri düzenler. Azlığında non-REM uyku bozulur, somatik yakınmalar, depresyon ve ağrı duyusunda artma meydana gelir [41]. Yine yüksek glutamat ve SP ile düşük serotonin düzeyleri santral amplifikasyona neden olarak FM’li hastalarda anormal ağrı transmisyonuna ve algılanmasına yol açmaktadır [113]. Yapılan çalışmalarda gösterilen serebrospinal sıvıda SP düzeyinde artma, serotonin metabolizması bozukluğu ve serotonin düzeyinde azalma FM’nu santral ağrı bozukluğu olarak kabul edilen hipotezi desteklemektedir.

Russell ve arkadaşları ve Yunus ve ark’nın yaptığı iki ayrı çalışmada FM’li hastalarda düşük serum serotonin düzeyleri ile birlikte serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indolasetik asit (5-HİAA)’ın beyin omurilik sıvısı (BOS)’nda sağlıklı kontrollere oranla düşük olduğunu göstermişlerdir [114,115]. FM’de periferde serum serotonin düzeyinde azalma bildirilirken, trombositlerdeki serotonin geri alım reseptörlerinde sayıca artma saptanmıştır [116]. Serum serotonin ve BOS 5-HİAA düzeylerinin düşük olması bu hastalarda görülen uyku bozukluğu ve anormal ağrı modülasyonuna katkıda bulunuyor olabilir [117]. Yapılan kontrollü çalışmalarda serotonerjik ilaçlar FM’de etkili bulunmuştur [118].

Bazı çalışmalarda serotonin prekürsörü olan triptofan aminoasidi üzerinde de durulmuştur. Triptofan kan-beyin bariyerini geçebilmektedir. Serum triptofan düzeyleri FM’li hastalarda kontrollere göre düşük bulunmuştur [115]. Serum triptofan düzeyi ve sabah tutukluğu arasında ters bir ilişki saptanmıştır [119]. Bu nedenle FM tedavisinde triptofan denenmiş ancak semptomlardan sadece uykuda düzelme olmuş, kas ağrıları ise artmıştır [119].

Vaeroy ve arkadaşları ise FM’li hastaların BOS’unda SP düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir [120]. Ayrıca bu hastalarda BOS’da

sinir büyüme faktörü (NGF), dinorfin A ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) gibi eksitator aminoasit düzeylerinin kontrollerden yüksek saptandığı çalışmalar da vardır [121,122]. Bu nöropeptidler ve SP düzeylerindeki yüksekliğin, FM’de anormal ağrı duyarlılığına yol açtığı düşünülen santral sensitizasyon sürecinde rol aldığı kabul edilmektedir [41].

Fibromiyalji sendromu ile ilişkili bir diğer peptid grubu da endorfinlerdir. Endorfinler ağrı duyumunu vücudun birçok bölgesinde modüle ederler. Kardiyovasküler kapasitesi yüksek, fiziksel kondüsyonu iyi olan kişilerde ağrı, hassas nokta sayısı ve psikolojik sıkıntı azalmakta, uyku bozukluğu oluşsa da fibromiyalji oluşturulamamaktadır. Bu durum fiziksel kondüsyonu yüksek kişilerde artmış endorfin salınımına bağlanmaktadır. Yapılan bir başka çalışmada FM’lu hastalarda kontrol grubuna göre plazma nöropeptid Y düzeyi yüksek bulunmuştur. Nöropeptid Y düzeyi ile FM semptomları (anksiyete, baş ağrısı ve tutukluk) arasında bir korelasyon bulunmuştur [123].

2.1.4.4.3. Santral Sensitizasyon

FM’nin uzun zamandır üzerinde durulan patofizyolojik mekanizmalarından biri de santral sinir sistemi disfonksiyonudur ve kronik ağrı yolları üzerinde yapılan çalışmalar fibromiyalji hastalığında santral sensitizasyonun (SS) etiolojide önemli rolü olduğunu göstermektedir. Fibromiyaljili hastalarda kronik ağrılı uyaranların, santral sinir sisteminde ağrı oluşturan yollarda nöroplastisite ve disfonksiyona yol açtığı, sağlıklı kontrollere göre beynin ağrıya cevabının farklı olduğu gösterilmiştir [122].

Son olarak Yunus ve ark. [123] santral sensitivite sendromları adı altında, etiolojide santral sensitizasyonun rol aldığı ve ortak klinik bulguların gözlendiği bir grup hastalık bildirmiştir. Fibromiyalji sendromu, kronik yorgunluk sendromu, migren, huzursuz bacak sendromu, irritabl barsak sendromu, gerilim tipi baş ağrısı, temporomandibuler bozukluklar, miyofasial ağrı sendromu gibi birçok hastalık bu grup içinde yer almaktadır. Fibromiyalji hastalarında da ağrıdaki temel mekanizma hiperaljezi (normal ağrılı uyarana karşı artmış yanıt) ve allodinidir (ağrılı olmayan uyarının ağrılı olarak algılanması) [2,125]. Clauw [126] fibromiyaljide sadece ağrıya

karşı değil, sıcak, soğuk, kütanöz ve intramüsküler elektrik gibi farklı birçok duysal stimulusa karşı aşırı hassasiyet olduğunu bildirmiştir.

Ağrı algılanmasının başlangıç noktası olan primer afferent nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkan bradikinin, serotonin, prostaglandin, ve SP gibi mediatörler ile oluşan periferik nosiseptif uyarılar A-delta ve C lifleri ile spinal kord arka boynuz hücrelerine taşınır. Postsinaptik lifler spinal kordan talamus, hipotalamus, limbik sistem ve somatosensoryal kortekste sonlanır. Aktive C liflerinden SP, NGF, vasoaktif intestinal peptid, glutamat, aspartat, ve beyin bağımlı nörotrofik faktör (BDNF) gibi nörotransmitter ya da nöromodulator maddeler salınır. Periferik uyarılar sonucu bu kimyasallar postsinaptik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonunu artırır. Devam eden veya tekrarlayıcı ağırlı uyaran nedeni ile arka boynuz hücrelerinin uzamış ve güçlü aktivitesi sonuçta artmış nöronal yanıtılık veya santral sensitizasyona neden olur [123,127]. Kronik ağrı algılanmasında NMDA reseptörlerinin rolü önemlidir. Depolarize hücrede NMDA reseptör iyon kanalını tıkayan magnezyum (Mg)'un dışarı kaçmasıyla kalsiyum (Ca) hücre içine girmekte ve reseptör aktive olmaktadır. Bunun sonucunda postsinaptik alanda fosfolipaz, prostoglandin (PG)'ler, protein kinaz C salgılanmakta ve nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesine bağlı olarak nitrik oksit (NO) artmaktadır. Sonuçta ikincil nöronlarda sensitizasyon gelişmektedir. Presinaptik alandaki NO bir yandan glutamat sentezini artırarak NMDA reseptör aktivasyonuna katkıda bulunmakta bir yandan da oksidan bileşiği olan peroksinitrit aracılığı ile periferik nosiseptörlerde uyarılma eşiğini düşürerek hiperaljezi geliştirmektedir [122]. Ayrıca NO'nun oksidan bileşiği olan peroksinitrit hücrede adenosin trifosfat (ATP) havuzunun azalmasına ve enerji kaybına yol açarak NMDA reseptörlerinin uyarılmaya karşı aşırı duyarlı hale gelmesini de sağlamaktadır [128].

C polimodal nosiseptörler üzerinden sürekli ağırlı uyaran girdisi, NMDA reseptörlerinin aktivasyonunu ve temporal sumasyonu (wind-up) uyararak ağrının kronikleşmesine neden olmaktadır. Temporal sumasyon nöronları ağırlı uyarana karşı daha hassas hale getirir ve santral ağrı modülasyonunun önemli bir komponentidir [129].

2.1.4.4.4. Fonksiyonel Beyin Anormallikleri

FM’li hastaların ağrıyı algılaması ile ilişkili olarak beyin yapılarının fonksiyonel aktivitesinde bozukluklar olabileceği de bildirilmiştir. Bu yapılardan en çok talamus ve kaudat nükleus ilgi çekmiştir.

Serebral kan akımını ölçmek için tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) kullanıldığı Mountz ve arkadaşları tarafından yapılan ilk çalışmada ve hastalarda kontrollere göre talamus ve kaudat nükleusta bölgesel serebral kan akım miktarının belirgin düzeyde azaldığı tespit edilmiştir. [130] Bu bulgunun FM’li hastalardaki düşük ağrı eşiği ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür Adıgüzel ve ark. da amitriptilin tedavisi akabinde talamus ve bazal ganglionlardaki kan akımında artış olduğunu öne sürmüşlerdir. [131] Kwiatek ve ark sağ talamus, inferior dorsal pons ve sağ lentiform nükleusunda, Bradley ve ark da sağ talamusta akım azalmasını göstermişlerdir [132,133].

Positron emission tomography (PET) ile görüntüleme ile ilgili çalışmalarda da beyinde yapısal bazı değişiklikler tespit edilmiştir. Wik ve ark. [134], retropspinal kortekste bilateral artmış kan akımı ve sol frontal temporal, parietal ve oksipital kortekslerde azalmış kan akımı göstermişlerdir. Walit ve ark., kapsamlı tedavi ile limbik sistem yapılarında akım artışı göstermişlerdir [135]. Bu çalışmaların aksine Yunus ve ark. bölgesel serebral glukoz metabolizmasını incelemiş olup hastaların bölgesel serebral kan akımları ile glukoz metabolizmaları arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır [136].

Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme ilgili çalışmalar da mevcuttur. MR’la yapılan ilk çalışmada MR’la yapılan ilk çalışmada, 16 hasta ve kontrol grubuna, önce ağrısız daha sonra ağrılı uyaran verilmiş, ağrılı uyaranda benzer nöral aktivasyon görülmüştür [137]. Bu bulgular santral ağrı gelişim hipotezini desteklemektedir. Yine Cook ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada, ağrılı ve ağrısız uyaranlar hasta ve kontrol grubuna uygulanmış; hasta grubunda kontrol grubuna göre insular ağrısız uyarana karşı, prefrontal ve anterior singulate kortekste, ağrılı uyarana karşı kontrilateral insular kortekste aktivite artışı olduğu görülmüştür [138].

Fonksiyonel MRI görüntüleme ile yapılan bir çalışmada ise Jensen ve ark. 16 hasta ve 16 sağlıklı kontrole ağrılı uyaran vermiş ve inen ağrı düzenleme sisteminde

önemli önemli bir bölüm olan rostral anterior singulat kortekste ağrıya azalmış cevap göstermişlerdir [139].

Sonuçta FM'li hastaların beyindeki fonksiyonel aktivitede ve uyarı sonrası oluşan nörosensoriyal işlemlerde bozuklukla sağlıklı bireylerden farklılık gösterdiği belirtilmektedir.

2.1.4.5. Otonomik Disfonksiyon

Son dönemlerde, FM'de otonom sinir sisteminin (OSS) de etkilendiğini bildiren yayınlar vardır. Kontrollerle kıyaslandığında FM'li hastalarda çeşitli otonomik işlev testlerinin belirgin olarak bozulduğu saptanmıştır.

OSS'yi değerlendirmek amacıyla yapılan bazı çalışmalarda, FM'li hastaların akustik stimulasyon ya da soğuk basınç testine vermiş olduğu sempatik sinir sistemi cevabının azalmış olduğu görülmüştür [137,138]. Stellar gangliyon blokajı ve bölgesel sempatik blokaj ile bu hastalarda hassas nokta sayısının ve ağrının azaldığı gösterilmiştir [138]. Sempatik blokajın kas hipoksisinde düzelme sağlayarak etkili olabileceği ileri sürülmüştür [139]. Ancak sempatektomi yoluyla santral nedene bağlı refleks sempatik distrofinin ağrısını iyileştirmek de mümkün olduğundan ağrı şikayetindeki azalma, santral yol ile de gerçekleşebileceği ileri sürülmüştür [139,87].

Tüm bu bulgular FM'de OSS'nin etkilendiğini göstermektedir. FM'de görülen otonomik disfonksiyon bu hastalığın multisistem bulgularını da teorik olarak açıklayabilir. Nokturnal sempatik hiperaktivite, bu hastalarda karakteristik uyku bölünmesine neden olabilir. Yorgunluk, strese sempatik cevapta bozulmayla açıklanabilir. Adrenerjik aktivite artışı anksiyete, sıkka semptomları, raynaud benzeri fenomen ve irritabl barsağa neden olabilir. FM'nin asıl bulgusu olan yaygın ağrı da sempatik disfonksiyonla açıklanabilir. Sempatik sinir sistemi bozukluğunun kronik ağrı ve allodiniye yol açabileceği bilinmektedir. Sempatik hiperaktivite yanı sıra katekolaminler, primer afferent nosiseptörlerin bilinen aktivatörleridir. FM'deki subjektif şişlik hissi de kesin olmamakla birlikte otonomik işlev bozukluğu ile açıklanabilir. [2,87,140]. Ancak sempatik hiperaktivite tek başına FM fizyopatolojisini ve ağrının devamını açıklayamamaktadır. Bu belirti, parestezide olduğu gibi ağrının kendisinden de kaynaklanıyor olabilir [139,140].

2.1.4.6. Kassal bozukluklar

FM'de ağrının periferik kaynaklı olduğunu gösteren kaslara ilişkin özellikler ve bulgular özetle şunlardır [141]:

1. Hastaların ağrılı bölgeyi göstermesi
2. Egzersizden tipik olarak 24 saat sonra ağrıda artma
3. Epidural blokla ağrıda azalma
4. Karakteristik hassas noktaların bulunması
5. Yüksek enerjili fosfat düzeylerinde fokal azalmalar
6. Tetik nokta enjeksiyonu sonrası bölgesel ağrıda azalma
7. Duyarlı nokta bölgelerinde kas oksijenizasyonunun fokal olarak bozulması
8. Duyarlı nokta bölgelerinde iğne EMG aktivitesinde artma

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda kas biyopsilerinde göze çarpan en önemli bulgu inflamasyon değil lokal anoksidir. Kasta bir sorunun varlığı kesin olmakla birlikte bu durum günümüze kadar histolojik ve EMG çalışmaları ile açıklanamamıştır.

2.1.5. Fibromiyaljide Klinik

FM'de görülen semptomlar ve görülme sıklıkları tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Ağrı: FM'de ağrı en temel semptomdur. Yaygın, kronik ve genelde simetriktir. Bilhassa boyun, sırt, omuz, bel ve göğüs duvarında hissedilir. Yanıcı, oyuncu tarzıdır, genellikle değişkenlik gösterir. Stres, uyku kalitesizliği, soğuk ve nemli hava, fiziksel inaktivite, gürültü, yüksek çalışma temposu ve yorgunluk ağrıyı arttıran faktörler olup; sıcak uygulamalar, masaj, istirahat, germe egzersizleri, hafif egzersizler ve tatil yapma gibi faktörler ise ağrıyı azaltır.

Yumuşak dokularda şişlik: Artiküler ya da non-artiküler olabilir. FM'de objektif şişlik bulunmaz [142].

Yorgunluk ve halsizlik: Genellikle gün boyu sürer, fiziksel aktiviteyi etkiler. Sabah yorgunluğu mevsim dönümlerinde daha belirgindir, hastalar dayak yemiş gibi kalktıklarını ifade ederler [143].

Uyku Bozukluğu: Hastalar uyuklarının hafif olduğunu, geceleri sık uyandıklarını ve sabah tekrar uyumakta zorluk çektiklerini ifade ederler [143].

Parestetik şikayetler: Alt ekstremiteden çok üst ekstremitede ve gövdede rastlanır, ancak segmental bir dağılım söz konusu değildir. Bazı hastalar tüm ekstremitelerinde parestetik şikayetlerden yakınabilirler [144].

Psikolojik bulgular: FMS'li hastaların %30- 40 kadarında subgrup olarak bulunurlar. Bunlar anksiyete, stres ve depresyonu içerir. Yunus'a göre FM'li hastalardaki psikolojik problemler diğer romatolojik hastalıklardaki psikolojik problemlerden benzerlik ve insidans açısından farklılık göstermemektedir [145].

FMS ile birlikte olabilen hastalıklar:

FMS çeşitli konnektif doku hastalıkları (Reyno, sjögren, ankilozan spondilit, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus gibi) ile birlikte görülebilir [146].

FM'lilerde mitral valv prolapsusu, temporomandibular eklem disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, hipotiroidi, tekrarlayan tendinit, plantar fasiit, kostokondrit, bursit görülebilir [147].

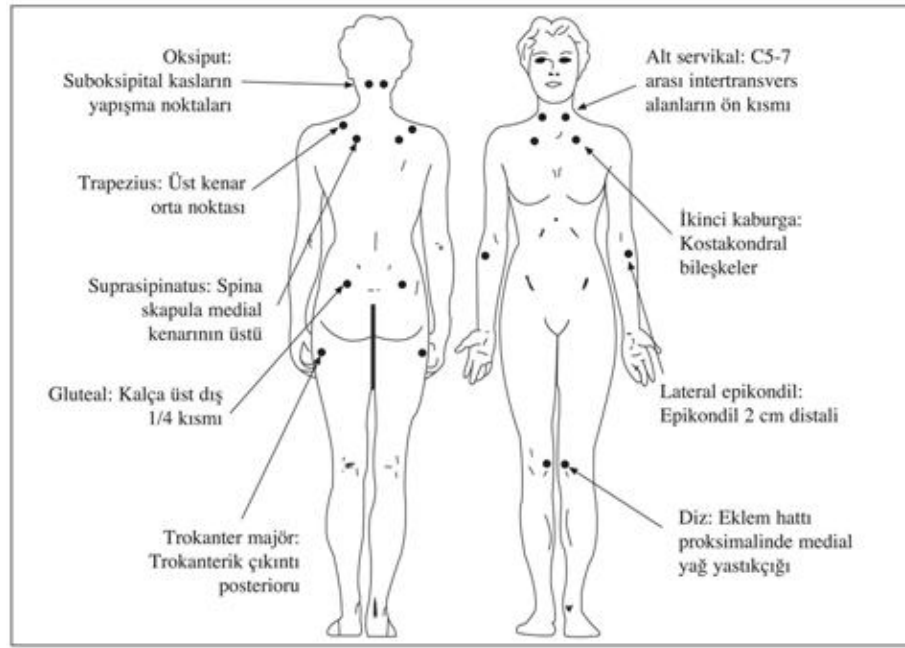
Hassas nokta muayenesinde veya deri katlama testi sırasında görülen reaktif hiperemi FM'deki bulgulardandır ve sağlıklı kontrollere göre FM'lilerde daha sıktır. Deride orta veya ciddi derecelerde retiküler renk değişikliği, %15-24 oranında bulunabilir [145].

Tablo 2.2: Fibromiyalji sendromunda görülen semptomlar ve görülme sıklıkları [24]

Semptom	Görülme Sıklığı (%)
Kas İskelet Sistemi	
Yaygın Ağrı	100
Katılık	76
Tüm Vücutta Acı	62
Yumuşak Dokularda Subjektif Şişlik	52
Kas İskelet Sistemi dışı	
Halsizlik	87
Sabah yorgunluğu	75
Uyku bozukluğu	72
Kognitif Disfonksiyon	61
Mental stres	61
Anksiyete	60
Parestezi	54
Baş ağrısı	54
Sersemlik/Baş Dönmesi	59
Dismenore	43
Depresyon	37
Tinnitus	17
Sicca Semptomları	15
Reynaud Fenomeni	14
Eşlik Eden Semptomlar	
İrritabl barsak sendromu	38
Huzursuz bacak sendromu	31
Kadın Üretral sendrom	15

2.1.6. Fizik Muayene

FM’li hastaların sağ ve sol vücut yarısında simetrik olarak yer alan 18 adet hassas noktasına 4 kg’lık bir basınç uygulandığında hastalar tarafından ‘ağrılı’ olarak ifade edilir. Hassas noktalar Şekil 1’de gösterilmiştir [148]. Hassas noktalar üzerine basılırken, basıyı yapan parmağın tırnak altı derisinde bir soluklaşma meydana gelmesi, yeterli düzeyde bir bası uygulandığını gösterir. [41]



Şekil 1: Fibromiyalji sendromlu olgulardaki hassas noktalar

Hassas noktaların ağrı yaratacak düzeyde uyarılmasını takiben 2 dakika içinde deride lokal bir hiperemi ortaya çıkması, yani kutanöz hiperemi (Dermografizm) FM'li hastalarda görülebilir [41].

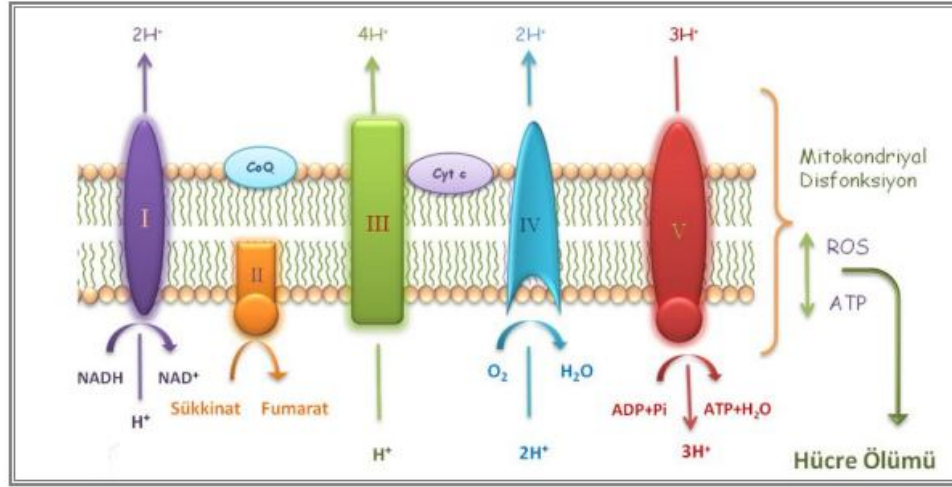
2.2. Fibromiyaljide Reaktif Oksijen Türevleri ve Oksidatif Stres

2.2.1. Mitokondri

Mitokondri kimyasal enerjinin üretilmesi ve hücre içi kalsiyum homeostazisi gibi birçok hücresel fonksiyonda ana rol oynayan dinamik bir organel, ayrıca reaktif oksijen türevlerinin oluşumundan ve apoptozun başlamasından sorumludur [149].

Mitokondrinin ana metabolik fonksiyonu oksidatif fosforilasyondur, ki hücrelerimizde enerji, temel olarak organik bileşiklerin oksidatif fosforilasyonu ile elde edilir. Oksidatif fosforilasyonun gerçekleşmesi için mitokondrinin iç zarının iki tarafında bir potansiyel fark oluşturulması gerekir. Elektron taşıma sistemi (ETS), bu potansiyel farkı NADH ve FADH₂'nin verdiği yüksek enerjili elektronlardan aldığı enerjiyle, protonları (H⁺) mitokondri matriksinden zarlar arası bölgeye taşıyarak sağlar. ETS elemanları 5 tanedir; kompleks I, kompleks II, kompleks III, kompleks

IV ve kompleks V (Şekil 2). Bunlardan her hangi birinin çeşitli sebepler sonucu inhibe olması durumunda, mitokondriyal denge bozularak disfonksiyona uğrar [150].



Şekil 2: Oksidatif fosforilasyon ve mitokondriyal disfonksiyon

ETS enzim komplekslerine ilaveten iki elektron taşıyıcı, koenzim Q₁₀ (CoQ₁₀) ve sitokrom c ATP'nin mitokondriyal sentezi için gereklidir. CoQ₁₀ elektronları kompleks I ve II'den kompleks III'e taşır ve kompleks III'ün stabilitesi için gereklidir. CoQ₁₀ ayrıca hücreleri hem direk reaktif oksijen türevlerinin (ROS) etkisinden koruyarak hem de Vitamin C ve E gibi diğer antioksidanları rejenere ederek bir antioksidan olarak görev yapar [151].

Mitokondriyal fonksiyonlarda CoQ₁₀'ya verilen kritik görevler, CoQ₁₀ seviyelerinin mitokondriyal fonksiyonların biyolojik markerı olarak kullanılabileceğinin öne sürülmesine yol açmıştır [152].

CoQ₁₀ eksikliği azalmış mitokondriyal solunum enzim aktivitesine, oksidatif fosforilasyonda yer alan mitokondriyal proteinlerin azalmış ekspresyonuna, artmış ROS'e ve mitokondriyal permeabiliteye, azalmış büyüme oranlarına ve hücre ölümüne yol açar [153].

2.2.2. Reaktif Oksijen Türevleri (ROS) ve Oksidatif Stres (OS)

Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon enerjisi ilaveten ayrıca ROS da üretir. Mitokondriyal elektron transportu başta olmak üzere fagositik aktivasyon, ksenobiyotik metabolizması, çeşitli sentez ve degradasyon reaksiyonlarında ROS oluşmakta ve bu durum prooksidan/antioksidan dengenin prooksidanlar lehine

kaymasına neden olmaktadır. Gelişen OS, çeşitli mekanizmalar ile biyomoleküllere hasar vermektedir [154].

Reaktif oksijen türleri, serbest radikal, oksidan molekül adları ile de bilinir. Reaktif oksijen türlerinin çekirdeklerinde negatif yüklü elektron sayısı pozitif yüklü proton sayısı ile eşit olmadığından çok reaktif moleküllerdir (Tablo 2.3) [155].

Tablo 2.3: Reaktif Oksijen Türevleri

Radikaller	Radikal olmayanlar
Superoksid anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksil radikal ($OH^{\cdot}$)	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Peroksil radikal ($ROO^{\cdot}$)	Hipohalöz asid (HOX)
Alkoksil radikal ($RO^{\cdot}$)	N-halojenli aminler ($R-NH-X$)
Semikinon radikal ($HQ^{\cdot}$)	Singlet oksijen
Hemoproteine bağlı serbest radikaller	Ozon (O_3)
Organik radikaller $R^{\cdot}$	Azot dioksit (NO_2)
Organik peroksit radikali $RCOO^{\cdot}$	Hipokloröz asid ($HOCl$)
Nitrik oksit ($NO^{\cdot}$)	Peroksinitrit ($ONOO^-$)

Serbest radikaller OS mevcudiyetinde, hücre membranında bulunan poliansature yağ asitlerini, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılan bir dizi kimyasal reaksiyon sonucunda karbon gazlarına (etan ve pentan) ve aldehitlere parçalamaktadırlar. Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonun son ürünlerinden birisidir. Serbest radikal artışı, MDA düzeyinin de artmasına neden olur. Bundan dolayı MDA organizmadaki OS'in bir belirteci olarak kullanılmaktadır [155].

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar antioksidanlar olarak bilinirler. Antioksidan moleküller endojen veya eksojen kaynaklı olabilirler. Oksidan moleküllerin yaptığı hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma sistemleri ile etkisiz hale getirilirler.

Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı yaparlar (Tablo 2.4). Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir [156].

Tablo 2.4: Antioksidan savunma mekanizmaları

Hücre dışı savunmada	Hücre içi savunmada
Albümin	Süperoksit dismutaz (SOD),
Bilirubin	Glutasyon- S-transferaz,
Transferin,	Glutasyon peroksidaz,
Seruloplazmin	Glutasyon redüktaz,
Ürik asit vs.	Katalaz ve
	Sitokrom oksidaz vs.

Hücre içinde, membranlarda ve ekstraselüler aralıkta ROS ve antioksidanlar arasında bir denge vardır. ROS'ların üretimi fazlaştığında endojen serbest radikal süpürücülerinin (bunlar antioksidan olarak bilinir) de üretimi artar [157]. İntraselüler major antioksidan enzimlerden en önemlisi süperoksit dismutazdır (SOD). Bakır-çinko SOD (Cu-Zn SOD) sitoplazmada, manganez SOD (Mn-SOD) ise mitokondriada süperoksit radikalini hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüştürür [158].

Reaktif nitrojen bileşiklerinin de bu yolda rolleri vardır. Peroksinitrit, arjinin metabolizmasıyla oluşur. Bir taraftan nitrite dönüştürken bir taraftan da hidroksi radikalini oluşturur [158]. Reaktif oksijen türleri ile ortamda oluşan radikaller yeterli derecede antioksidan enzimlerce karşılanmadıkça, aşırı oluşan bu serbest radikaller, membran lipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerine zarar vererek, lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşmasına neden olurlar. Membranların bütünlüğünü kaybetmesi hücre akışkanlığının bozulmasına, membran potansiyellerinin değişimine ve hücrenin rüptürüne ve organellerinin dağılmasına yol açar [158]. Yapılan çalışmalarda çeşitli hücrelerde ROS seviyesinin (nitrik oksit) NO tarafından düzenlendiği gösterilmiştir. Fibromiyalji sendromunda ağrı modülasyonunda NO'nin olası bir rolünün olabileceği ileri sürülmektedir [159,160].

Azalmış SOD aktivitesi ve artmış MDA düzeyleri FMS'lu hastalarda altta yatan OS'e işaret etmektedir [161]. Bununla beraber OS'le ilişkili olan mekanizmalar (örneğin bozulmuş kas metabolizması ve/veya mikrosirkülasyonu, mitokondriyal yapıların bozulması gibi) FMS patofizyolojisini açıklamakta tek başına yeterli değildir [162].

2.2.3. FM'de mitokondriyal disfonksiyon

FM ana semptomlarının kaslara lokalize olması sebebiyle (yorgunluk, ağrı, tutukluk) bir çok kas biyopsi çalışması yapılmıştır. Çoğu vakada FM'de kas biyopsilerinde mitokondriyal değişiklikler bulunmuştur. Histokimyasal analizler tip II liflerde nekroz ve tip I liflerinde güve yeniği görünümü gösterilmiştir. Elektron mikroskopik bulgular daha etkilyecidir ve subsarkolemmal mitokondriyal birikim, glikojen depolanmış miyofibriller ve anormal mitokondri, mitokondri sayısında azalma, yırtılmış kırmızı lifler ve oksidatif fosforilasyonun sitokrom-c-oksidadı ve kompleks IV'ünün tek lif defektleri gibi bulgular bildirilmiştir [163-167].

Güve yeniği ve yırtılmış kırmızı liflerin varlığı mitokondrinin hasarlı üretimine ve dağılımına işaret etmektedir. Mitokondriyal profilerasyon oksidatif metabolizmayı etkileyen hastalıklara ya da patofizyolojik durumlara karşı bir kompensatuar fenomen olabilir [168].

Kasların Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) analizi FM'li hastalarda güçsüzlük ve yorgunluk klinik semptomları ile ilişkili metabolik anormallikler için objektif kanıt sağlamıştır (169). MRS incelemeleri FM'li hastaların kaslarında fosfokreatin (FK) ve ATP konsantrasyonlarının istirahat ve egzersiz esnasında %15 düşük olduğunu göstermiştir. Azalmış FK ve ATP seviyeleri, egzersiz esnasında güçsüzlük ve ağrı gibi klinik gözlemlerle uyumludur ki; çalışma sonuçlarına göre ağrı, ATP ve FK seviyeleri ile ters orantılı bulunmuştur.

ATP seviyelerindeki düşme FM'li hastaların eritrositlerinde de gösterilmiştir ki bu, hastalığın daha önce öne sürülenden daha sistemik bir fenomen olduğuna işaret etmektedir [51]. Daha sonra FM'li hastaların plaleletlerinde de ATP seviyelerinin düşmüş olduğu görülmüştür [170].

2.3. FM'de mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres

Oksidatif stres yüksek ROS ve reaktif nitrojen ürünlerini (RNT) ile antioksidatif savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlik olarak tarif edilebilir. Bu toksik moleküller oksidasyon redüksiyon reaksiyonları ile oluşur ve atomik yörüngelerinde bir ya da daha fazla sayıda eşleşmemiş elektronu olan moleküllerdir. ROS fizyolojik şartlar altında yaşam için gereklidir, keza fagositlerin bakterisidal

etkilerinde, transdüksiyon petveylerindeki sinyallerde, hücre büyümesinin düzenlenmesinde ve redüksiyon-oksidasyon (redoks) durumlarında görev alır [171].

Oksidatif stres ve serbest radikallerin üretimi primer ya da sekonder olarak bir çok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Oksidatif stresin Parkinson hastalığının hem başlangıcı hem de ilerlemesiyle ilintili olduğu ve Huntington hastalığında erken oksidatif stres varlığına dair güçlü kanıtlar olduğu öne sürülmüştür [172,173].

Dahası, çok sayıda çalışmada farklı oksidatif stress biyomarkerlarının Alzheimer hastalığında ve böbrek hastalığında arttığı gösterilmiştir [174,175]. Ayrıca oksidatif stresin hemolitik anemi, amiyotrofik lateral sklerozis, and metabolik sendromda semptomları agreve ettiğine inanılır [176,177,178].

Son yıllarda, muhtelif çalışmalarda FM'de oksidatif stresin hastalık patofizyolojisinde bir rol oynayabileceğini gösteren oksidatif stres markerları seviyesinde artış tespit edilmiştir. (tablo 2.5).

Yüksek lipid peroksidasyonu (LP) ve protein karbonil FM'de en çok gösterilen oksidatif hasar markerlarıdır.

FM'li hastaların plazmalarında MDA (lipid peroksidasyonun son ürünü) ve protein karbonil seviyelerinde artış (protein oksidasyonu ürünü) bildirilmiştir. Dahası, toplam antioksidan kapasitesinin ve SOD, katalaz, ve glutatyon seviyelerinin FM'li hastalarda azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca artmış LP'nun FM hastalarında bulunan iki tipik semptom olan depresyon ve yorgunlukla ilişkisi tanımlanmıştır [179,180]. Depresyonla ilgili çalışmalarda LP ile depresyon arasında muhtemel bir bağ olabileceğini işaret edilmiş ve peroksidasyonun major depresyonda serotonin geri alım inhibitörlerinin etkisini azalttığı gösterilmiştir [179,181].

Beyindeki hücre membranının yapısal komponentlerinden olan fosfolipidlerdeki değişimlerin, membran mikroviskositesindeki farklılaşmaya ve sonuç olarak depresyon patolojisi ile ilgili olduğu düşünülen, serotonin ve noradrenalin gibi çeşitli nörotransmitter sistemlerinde bozulmalara sebep olabileceği öne sürülmüştür [182].

Oksidatif stresin, FM'nin en baskın semptomlarından biri olan periferik nöropatik ağrıdaki rolü antineoplastik ajan oksaplatinle nöropatik ağrı oluşturulan

fare modellerine antioksidan (asetil L karnitin, alfa lipoik asid, ve vitamin C) verilerek incelenmiştir [183]. Her ajan ciltteki mekanik nosiseptif test alanına lokal uygulanmış ve belirgin bir şekilde oksaplatinle oluşturulan hiperaljeziyi inhibe etmiştir.

Tablo 2.5: Oksidatif stres markerları hakkında bazı çalışmalar

Yazar	Sayı (FM/Kontrol)	Örnekler	Parametreler
Akkuş ve ark, 2009	30/30	Plazma	Lipid peroksidasyonu (LP)/A,C,E vitaminleri/Beta-Karoten
Altındağ ve ark, 2006	20/20	Plazma	Total antioksidan kapasitesi (TAK)
Altındağ ve ark, 2007	42/53	Serum	Lipid hidroperoksid/TAK/Serbest Sülfidril grupları
Bağış ve ark, 2005	85/80	Serum	LP/Superoksiddismutaz (SOD)
Cordero ve ark, 2009	40/25	Plazma/BMC	LP/ROS/Protein Karbonilleri/CoQ ₁₀
Cordero ve ark, 2010	20/10	Plazma/BMC	LP/Süperoksid anyonu/CoQ ₁₀
Cordero ve ark, 2010	2/2	Deri biyopsisi	LP/CoQ ₁₀
Chung ve ark, 2009	48/69	İdrar	F ₂ isopronat
Hein ve ark, 2002	41/96	Serum	Pentozidin
Kaufmann ve ark, 2008	22/22	Nötrofil	Hidrojen Peroksid
Nazıroğlu ve ark, 2010	32/30	Plazma/Eritrosit	LP/Glutasyon Peroksidaz/A ve E vitaminleri
Özgöçmen ve ark, 2006	30/16	Serum	LP/SOD/Ksantin Oksidaz
Şendur ve ark, 2009	37/37	Serum	Katalaz/Glutasyon

ROS'nin periferik ve santral hiperaljeziyle indüklenen ağrının etyolojisinde görev aldığı bilinmektedir. Superoksit, muhtelif sitokinlerin (örneğin TNF alfa, IL-1 ve IL-6) salgılanması, peroksinitrit (ONOO-) oluşumu ve PARP aktivasyonu ile ağrının gelişiminde direkt periferik duyarlanma ile büyük bir rol oynar [184].

Son zamanlardaki çalışmalarda, Cordero ve arkadaşları, FM hastalarının kan mononükleer hücrelerinde (BMC) mitokondriyal biyoenerji ve antioksidan savunmasını incelemişlerdir. CoQ₁₀ seviyelerini plazmada yüksek, BMC'de düşük olduğunu göstermişlerdir [185]. Bu çalışmada BMC'inde CoQ₁₀ eksikliği olan FM hastalarında yüksek seviyede mitokondriyal ROS üretimi ve artan LP seviyeleri bulunmuştur. FM'de oksidatif stresi doğrulamak için, bir hasta üç antioksidanla tedavi edilmiş (CoQ₁₀, vitamin E ve N-asetilsistein) ve mitokondriyal ROS üretiminin azaldığı görülmüştür.

Bu sonuçlar, ROS'nin mitokondriyal membranların lipofilik çevresinde üretildiklerini ve CoQ₁₀ eksikliğinin FM'de görülen oksidatif strese rol oynayabileceğini göstermektedir. İlaveten, sitrat sentazın biyokimyasal analizi neticesinde (mitokondriyal kitlede azalma sitrat sentazı azaltır) bu FM hastalarının BMC'inde selektif mitokondriyal parçalanmasını görülmüştür. Bu sonuçlar elektron mikroskopunda mitokondriyal parçalanma alanlarında otofagozomların açıkça görülmesi ile doğrulanmıştır. Mitofaji disfonksiyonel mitokondrilerin ortadan kaldırılması açısından hücreler için faydalı olabilir fakat aşırı mitofaji hücre hasarına yol açabilir ve FM patofizyolojisinde rol oynayabilir [186].

Genelde kan ve doku CoQ₁₀ düzeyleri arasında zayıf bir korelasyon vardır ve genetik olarak CoQ₁₀ eksikliği varlığı ispatlanmış hastalarda bile plazma CoQ₁₀ seviyeleri normal sınırlarda olabilir. Ne var ki, CoQ₁₀ içeriği iskelet kasında, dermal fibroblastlarda ve BMC'de pozitif korelasyon gösterir [187]. Dahası mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres FM hastalarının deri biyopsilerinde de gösterilmiştir. Bu biyopsilerde CoQ₁₀ eksikliği, artmış LP ve azalmış kompleks II + III ve kompleks IV görülmüştür [188].

Tablo 5'de görüldüğü gibi, bazı çalışmalarda oksidatif stres markerlarının (MDA seviyelerinin) plazma ya da serum düzeyleri çalışılmışsa da plazma ve serum MDA düzeylerinin MDA üretimi ve detoksifikasyonu arasındaki bir dengeye bağlı olduğunu ve plazmanın dilusyonel etkisi, renal ve/veya dokusal temizlenmesi gibi faktörlerden etkilenebildiğini göz önünde tutmak gerekmektedir. Bu yüzden oksidatif stresin plazma ya da serumdan ziyade kan hücrelerinde bakılması daha makbuldür.

Bu minvalde Kaufmann ve ark. bir çalışmada FM'li hastaların nötrofillerinde artmış hidrojen peroksit seviyeleri bildirmiştir [189].

İlginç bir şekilde, FM'lerdeki oksidatif stres ve LP ile semptomlar arasındaki korelasyonda bazı tutarsızlıklar mevcuttur. Bazı çalışmalarda plazma ve serum antioksidan seviyeleri ile, ağrı vizuel analog skalası (VAS) ve sabah tutukluğu açısından önemli korelasyon olduğu gösterilmiştir [190,191]. Öte yandan, Bağış ve ark. [192] ağrı VAS'ı ve LP veya serum SOD arasında korelasyon tespit etmemişlerdir. Bir diğer çalışmada ise, Özgöçmen ve ark depresyonla serum LP arasında önemli bir korelasyon tespit etmişler, fakat biyokimyasal parametreler ile ağrı ve yorgunluğun klinik ölçümleri arasında korelasyon göstermemişlerdir [193]. Bu ihtilaf LP seviyelerinin ölçülmesindeki metodolojik probleme bağlı olabilir. Cordero ve ark 65 FM hastasında LP ve klinik semptomlar arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir.

FM hastalarının plazmalarında düşük SOD seviyeleri gösterilmiştir [192,193]. SOD süperoksit serbest radikallerinin oksijen ve hidrojen peroksit dönüşmesinde görevli katalizördür. Vücutta üretilen en güçlü antioksidandır ve antioksidan savunmanın markerı olarak kullanılmaktadır. Bu yüzden SOD eksikliği FM'de ROS hasarlarına karşı korumanın azalmasına yol açar ve bu da FM'nin oksidatif bozukluk olduğu hipotezini destekler [194].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Çalışma Planı

Çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon bölümüne Şubat 2013 ile Temmuz 2013 tarihleri arasında başvuran, Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) kriterlerine göre [15] primer FMS tanısı konulan, yaşları 18-55 arasında değişen 35 hasta ve yaş, boy ve kilo uyumlu, herhangi bir atopik, kronik veya sistemik hastalığı olmayan, normal fizik muayene bulgularına sahip olan sağlıklı 35 gönüllü kontrol grubu olarak alındı.

Çalışma grubuna dahil etme kriterleri:

- Hastaların ACR 1990 kriterlerine göre FMS tanısı almış olması
- 18 ile 55 yaş arasında olmaları
- Çalışma protokolümüzü kabul etmeleri

Çalışma grubunda hariç tutma kriterleri:

- Hastalarda ve sağlıklı bireylerde bilinen herhangi bir başka hastalığı olanlar (Tiroid fonksiyon bozukluğu, hipertansiyonu, diyabetes mellitusu, karaciğer ve renal disfonksiyonu, anemisi, nöropsikiyatrik hastalığı, osteoporozu veya inflamatuvar artritli olanlar)
- Çalışmanın başlamasından en az 8 hafta öncesine kadar antidepresan veya vitamin preparatı almış olanlar.
- Düzenli sigara ve alkol kullanımı olanlar

Çalışmaya başlamadan önce bütün olguların ayrıntılı anamnezi alındı ve sistemik muayeneleri yapıldı. Yaş, mesleki durum, medeni durum, eğitim durumu ve aylık geliri gibi sosyodemografik özelliklere ait bilgileri kaydedildi.

Her olgudan hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve rutin biyokimyasal tetkikler (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, glukoz, vb.) istendi. Bu tetkikler için venöz kan kullanıldı.

Primer FMS tanısı alan hastaların ve kontrollerin serum Koenzim Q düzeyleri, plazma MDA düzeyleri ve SOD enzim düzeyleri eş zamanlı olarak

değerlendirildi. FMS tanısı konan hastaların hassas nokta (HN) sayısı, fonksiyonel durumu belirlendi.

Çalışmaya alınan hastalara ve kontrol grubundaki bireylere çalışma ile ilgili bilgi verilerek yazılı izinleri alındı.

Hassas Nokta muayenesi:

ACR tarafından FMS’li hastalar için tanımlanan 18 adet hassas nokta kasın spesifik noktalarına uygulan parmak palpasyonu ile değerlendirildi. Muayene edilecek olan bir noktaya uygulanacak $\leq 4\text{kg/cm}^2$ ’lik basınçla orta veya ağır şiddetli ağrı oluştursa o nokta “pozitif ağrılı nokta” olarak kabul edildi [24]. Ağrılı noktaların sayısı toplanarak, HN sayısı olarak kaydedildi.

Fonksiyonel durum:

Fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla ülkemiz için de özgü geçerlik ve güvenilirliği yapılmış olan Fibromiyalji Etki Anketinin (Fibromyalji Impact Questionnaire, FIQ, FEA) Türkçe versiyonu uygulandı ve skorları kaydedildi [13]. FIQ 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 iyileşmesini veya hastalıktan daha az etkilendiğini gösterir. Toplam alınabilecek maksimum skor 100’dür.

3.2. Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması

Primer FM’li hastalardan ve kontrollerden venöz kan (3-4 ml) alındı. Alınan kan 5000 g’de 10 dakika santrifüj edildi ve serumu ayrıldı. Lityum-heparinli taze serum örnekleri, 1 ml’lik ışık korumalı Eppendorf tüplerinde Koenzim Q düzeyi tespiti için -70 derecede muhafaza edildi.

Numunelerin plazmalarından MDA, eritrositlerinden SOD düzeyi tespit edilmesi açısından, plazma ayrıştırma ve eritrosit yıkama işlemi yapıldı. Plazma ayrıştırıldıktan sonra tüp içinde kalan eritrosit üzerine, tüpteki eritrosit hacmi kadar % 0.9’luk izotonik sodyum klorür (fizyolojik salin) çözeltisinden kondu ve 5-10 kez yavaşça ters düz edilerek 2500 rpm’de 5 dk santrifüj edildi. Sonra üstte kalan sıvı kısım pipetlenerek atıldı. Bu yıkama işlemi iki kere daha tekrar edilerek toplamda üç

yıkama sonrası, eritrosit pelleti elde edildi. Bu numuneler de analiz zamanına kadar -70 derecede muhafaza edildi. SOD ve MDA enzim düzeylerinin çalışılacağı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD'a transferi için sıvı nitrojen kullanılarak numunelerin soğuk zincirle nakli sağlandı.

3.3. Çalışma Teknikleri ve Çalışılan Parametreler

3.3.1. Süperoksitdismutaz enzim aktivitesi ölçümü

Ksantin-ksantin oksidaz sistemi tarafından oluşturulan süperoksit radikalının SOD enzimi tarafından ortadan kaldırılamadığında ortamda bulunan nitroblue tetrazolium (NBT) bileşiğinin indirgenmesi temeline dayanır. İndirgenmiş NBT 560 nm dalga boyunda en uygun absorbansı veren menekşe rengi oluşumuna neden olur. Ortamda SOD aktivitesi varlığında bu renk oluşumu önlenecektir. Buna göre SOD enzim aktivitesi (1 U), NBT'nin indirgenmesini % 50 inhibe eden enzim miktarı olarak tanımlanmıştır [192].

3.3.2. Plazma malondialdehit düzeyi tayini

Malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden olup oksidasyon göstergesi olarak kullanılmaktadır. MDA ölçümünün temeli MDA ile tiyobarbitirik asitin (TBA) oluşturduğu pembe renkli kompleksin 532 nm dalga boyunda verdiği absorbansın spektrofotometrik ölçümü esasına dayanır. MDA dışındaki bazı maddeler de bu reaksiyonu verebildiği için bu yöntemdeki sonuçlar TBA ile reaksiyona giren maddeler (substances) anlamında kullanılan TBARS olarak adlandırılmaktadır [193].

3.3.3. Serum KoenzimQ₁₀ düzeyi tayini

EASTBIOPHARM firmasından CK-E90512 katalog numaralı Human Coenzyme Q10 kiti ile, ELİSA yöntemi ile, Chemwell Awareness Technology Inc, cihazında çalışılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın verileri SPSS 14.0 programına yüklenmiştir. Gruplarda elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Gruplarda sosyodemografik özellikler açısından farklılıkların değerlendirilmesinde ki-kare testi, gruplara arasındaki farkların değerlendirilmesinde ise parametrik değişkenleri için iki farkın

önemlilik testi, non-parametrik değişkenler için ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Ayrıca gruplarda bazı parametrelerin karşılaştırılmasında Pearson ve Spearman korelasyon testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya FMS tanısı alan 35 hasta ile kontrol grubunu oluşturan 35 sağlıklı birey olmak üzere toplam 70 kişi alındı.

FM grubunun 2 (%5,7)'si erkek, 33 (%94,3)'ü kadındı. FM grubunun yaş ortalaması $39,89 \pm 8,48$ idi. Kontrol grubuna 3 erkek 32 kadın olmak üzere 35 kişi alındı. Kontrol grubunun yaş ortalaması $38,31 \pm 7,40$ idi. FM grubunda 19 (%54,3) kişi ilköğretim mezunuyken, kontrol grubunda 5 (% 14,3) ilkokul mezunuydu. Medeni durumları değerlendirildiğinde FMS grubunda 4, kontrol grubunda 5 bekar birey mevcuttu. FM hastalarının 26'sı, kontrol grubunun ise 13'ü ev hanımlarından oluşmaktaydı. Gelir durumları incelendiğinde FM hastalarının 33'ü orta düzeyde gelire (1000-3000 TL arası) sahip olduğunu, kontrol grubunda ise 32 kişi orta düzeyde gelire sahip olduğunu bildirmekteydi. İki grup arasında eğitim düzeyi ($\chi^2 = 19,08$, $p < 0,01$) ve iş durumu açısından ($\chi^2 = 11,76$, $p = 0,007$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Diğer sosyodemografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. ($p > 0,05$). Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Olguların Sosyodemografik Özellikleri

Özellikler		FM Grubu (n=35)	Kontrol Grubu (n=35)	P
Cinsiyet	Kadın	33 (% 94,3)	32 (%91,4)	>0,05
	Erkek	2 (% 5,7)	3 (%8,6)	
Medeni durumu	Bekar	29 (%82,9)	29 (%82,9)	>0,05
	Evli	4 (%11,4)	5 (%14,3)	
	Dul	1 (%2,9)	0 (%0)	
	Boşanmış	1 (%2,9)	1 (%2,9)	
Eğitim durumu	İlköğretim	19 (%54,3)	6 (%17,2)	<0,01 $\chi^2=19,08$
	Ortaöğretim	8 (%22,8)	10 (%28,6)	
	Üniversite	7 (%20)	19 (%54,3)	
	Okur-yazar değil	1 (%2,9)	0 (%0)	
Meslek	Ev hanımı	26 (%74,3)	13 (%37,1)	<0,01 $\chi^2=11,76$
	Öğrenci	2 (%5,7)	1 (%2,9)	
	Memur	6 (%17,1)	19 (%54,3)	
	İşçi	1 (%2,9)	2 (%5,7)	
	Serbest meslek	0 (% 0)	0 (% 0)	
Gelir durumu	Düşük	2 (%5,7)	2 (%5,7)	>0,05
	Orta	33 (%94,3)	32 (%91,4)	
	Yüksek	0	1 (%2,9)	

4.2. Hastaların klinik özellikleri ve fonksiyonel durumları

FM grubundaki hastaların ortalama hassas nokta sayıları $13,85 \pm 2,07$ bulunurken ortalama FİQ puanı $69,31 \pm 8,28$ olarak bulundu.

4.3. Superoksidismutaz, Malondialdehit ve Koenzim Q₁₀ değerlerinin karşılaştırılması

FMS grubunda ortalama serum SOD seviyesi $1005,09 \pm 276,21$ U/ml olarak bulundu. Kontrol grubunda ise SOD seviyesi $1015,01 \pm 210,77$ olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($t=0,17$, $p>0,05$).

FMS grubunda MDA seviyesi $2,13 \pm 0,66$ nmol/ml olarak bulundu. Kontrol grubunda ise MDA seviyesi $2,05 \pm 0,47$ olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($t=0,22$, $p>0,05$).

FMS grubunda KoQ seviyesi $38,03 \pm 71,60$ (min: 0,4 - maks: 321,4) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise KoQ seviyesi $72,25 \pm 102,83$ (min: 4,9 - maks: 377,7). İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($Z=-2,30$, $p=0,021$).

Grupların SOD, MDA ve KoQ değerleri tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: SOD, MDA ve KoQ değerleri (*: $Z=-2,30$, $p=0,021$)

Parametreler	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
SOD	1005,09	1015,01
MDA	2,13	2,05
KoQ	38,03*	72,25*

FM'li hastaların FİQ skoru, HN sayısı, semptomları ve kan değerleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.

5. TARTIŞMA

Fibromiyalji sendromu etyopatogenezinin multifaktöriyel olduğu görüşü hakim olmakla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalarda hastalığın gelişiminde oksidan/antioksidan denge bozukluğunun ve hücre enerji üretim mekanizmalarındaki işlev kaybının ve dolayısıyla bunların neden olduğu OS'in rol oynayabileceğini iddia eden görüşler ortaya sürülmektedir.

Malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonun son ürünüdür ve lipid moleküllerindeki serbest radikal hasarının bir markerı olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. MDA seviyeleri mitokondriyal oksidasyon zinciri reaksiyonlarını, hücre zarı geçirgenliğini, ve hücre uyarılabilirliğini etkilemektedir. MDA'nın toksik etkisi antioksidanlar tarafından nötralize edilir. Süperoksitdismutaz (SOD) enzimi tüm hücrelerde bulunur ve superoksit serbest radikallerinin oksijen ve hidrojen peroksite dönüşümünde katalizördür. SOD vücut tarafından üretilen en güçlü antioksidandır ve antioksidan savunmanın markerı olarak kullanılmaktadır [161]. Koenzim Q₁₀ (CoQ₁₀) mitokondriyal solunum zincirinde kompleks I-II ve kompleks III arasında elektron taşıyarak hücre metabolizmasında hayati bir rol oynamaktadır. CoQ₁₀'ya verilen kritik görevler, CoQ₁₀ seviyelerinin mitokondriyal fonksiyonların biyolojik markerı olarak kullanılabileceğinin öne sürülmesine yol açmıştır [152].

Çalışmamızda, ACR 1990 kriterlerine göre tanı konmuş 2'i erkek 35 FM'li hasta ve 3'ü erkek 35 sağlıklı birey kontrol olmak üzere toplam 70 olgu incelendi. Grupların yaş ortalaması uyumlu idi ve FM'nin en sık görüldüğü yaş aralığında olup, literatürle uyumluydu [139,140]. Hastaların hassas nokta sayısı ortalamaları, diğer yapılan çalışmalarla benzerdi. FIQ skorları literatürdeki çalışmalardan daha yüksekti [5,11,190,191].

Mitokondriyal disfonksiyonunun varlığını tespit etmek için FM'li hastaların sağlıklı gruba göre CoQ₁₀ seviyelerini, oksidan/antioksidan dengesini ve dolayısıyla OS varlığını tespit etmek MDA ve SOD düzeylerini karşılaştırdık. CoQ₁₀ düzeyleri FM grubunda anlamlı olarak düşük bulundu. FM grubunda plazma MDA düzeyleri yüksek, eritrosit SOD düzeyleri düşük çıksa da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. HN sayısı ve klinik semptomlar ile kan biyokimyasal parametreleri arasında herhangi bir korelasyon tespit etmedik.

Vücutta oluşan serbest radikallerin ve reaktif oksijen türevlerinin (ROS) antioksidan savunma mekanizmaları ile dengelenemediği durumda OS ortaya çıkar. ROS proteinler, nükleik asitler, karbonhidratlar gibi çeşitli biyolojik moleküllerle etkileşiyor olsa da, bu moleküller arasında en kolay ulaşılabilen substrat lipidleri olduğu için, lipid peroksidasyonun bir son ürünü olan MDA çoğunlukla çalışmalarda oksidan parametre olarak kullanılmaktadır. Literatürde FM [5,8,10,185] ve etyopatogenezinde OS'nin rolü olabileceği düşünülen diğer hastalıklarda [180,194] yapılan pek çok çalışmada MDA yüksekliği gösterilmişken bazı çalışmalarda ise MDA'da anlamlı bir yükseklik bulunmamıştır [9, 195]. Bizim çalışmamızda FM ve kontrol grubu arasında plazma MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir. Genel literatüre ters düşen bu sonucun muhtemel bir kaç nedeni olabilir.

MDA ölçümünün lipid peroksidasyonu belirteci olarak değeri ve bunun klinik kullanımı da tartışmalıdır. Her ne kadar in vitro deneysel çalışmalarda üretilen MDA gerçek lipid peroksidasyonunu yansıttığı varsayılarak birçok çalışmada kullanılsa da, in vivo ölçümün yanlış sonuçlara yol açabileceği de ileri süren yayınlar vardır [196,197]. Bu nedenler göz önüne alındığında aslında FM'de lipid peroksidasyonu varsa bile bunu tespit edememiş olabiliriz. Ayrıca plazma ve serum MDA düzeylerinin MDA üretimi ve detoksifikasyonu arasındaki bir dengeye bağlı olduğunu ve plazmanın dilusyonel etkisi, renal ve/veya dokusal temizlenmesi gibi faktörlerden etkilenebildiğini göz önünde tutmak gerekmektedir. Bu yüzden oksidatif stresin plazma ya da serumdan ziyade kan hücrelerinde incelenmesinin daha makbul olduğunu söyleyen görüşler de mevcuttur [189]. Başka bir olasılık da fibromiyalji etiyopatogenezinde MDA'dan farklı oksidize biyolojik moleküllerin (protein karbonilleri gibi) oluşumuna yol açan reaktif oksijen bileşiklerinin rol alıyor olmasıdır [198]. Nitekim oksidatif stres oluşumunda yer alan tüm yollar birbiriyle korele olarak devam etmeyebilir; protein degradasyonu lipid peroksidasyonu tespit edilemeden önce gelişebilir. Hatta protein degradasyonu ölçümünün lipid peroksidasyonu ölçümünden daha duyarlı olduğunu ileri süren çalışmalar da vardır [199-201]. OS varlığında muhtemelen metodolojik eksiklikten dolayı bu enzimin düzeyi yanlış tespit edilmiş olabilir. Çalışmamızda MDA ölçüm metodu ve protein

degradasyonu göstergelerinin çalışılmamış olması bir kısıtlayıcı etken olarak kabul edilebilir.

OS ve ROS'e karşı antioksidan savunma mekanizmalarını değerlendiren pek çok parametre vardır. Bunlardan SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz en yaygın kullanılan enzimatik antioksidanlardır. Etiyopatogenezinde OS'nin rol oynadığı düşünülen hastalıklarda yapılan çalışmalarda antioksidan durum sonuçları ise değişkendir. Bazı çalışmalarda antioksidan parametrelerde azalma tespit edilmişken [5,8,180,185,190,191] bazı çalışmalarda ise artış [97,109,112] görülmüştür. Bu artışın oksidan moleküllerin zararlı etkilerini inhibe etmek için sekonder olarak geliştiği ve OS varlığını desteklediği yönünde görüşler olsa da genel kanı antioksidanların artmaması ya da azalmasının oksidatif dengeyi sağlayamayacağı dolayısıyla bu parametrelerdeki azalmanın OS belirteci olarak kullanılabileceği yönündedir [5,8,180,185,190,191]. Bizim çalışmamızda eritrosit SOD düzeyleri arasında FM grubu ve kontrol grubu arasında fark yoktu.

Çalışmamızda SOD ve MDA değerlerinin genel literatür verileri ile örtüşmemesi muhtelif faktörlere bağlı olabilir. OS varlığını gösteren enzimatik parametrelerin hassas olduğu, diyetten, stres ve egzersizden ve vücut kitle indeksinden (VKİ) etkilenebildiğini de unutmamak gerekir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu olgularını seçerken sigara, alkol kullanımı, ek hastalık varlığı, yaş, OS parametrelerini değiştirebilecek ilaç kullanımı (vitamin, NSAİİ, SSRI) gibi dışlama kriterlerimiz olmasına rağmen, hastaların son günlerde yaptığı fiziksel aktiviteler, diyetler arasında farklılık olabilir. Ayrıca çalışmamızda MDA ve SOD enzim değerleri dış merkezde ölçülmüştür. -70 derecede muhafaza edilen numunelerin Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD'a nakli sırasında sıvı nitrojen kullanılarak soğuk zincir sağlanmış olsa da, numune transferi esnasında da enzim değerlerini etkileyecek değişikliklerin olabileceği düşünülmelidir. Çalışmamızda hastaların VKİ'nin kaydedilmemiş olması çalışmanın bir limitasyonu olabilir.

CoQ₁₀ bir güçlü bir antioksidan, membran stabilizatörü, ve mitokondriyal elektron transport zincirinde ATP üretiminde hayati bir kofaktör olarak rol almaktadır. CoQ₁₀, mitokondriyal disfonksiyonun bir göstergesi olarak birçok çalışmada kullanılmıştır. Çeşitli çalışmalarda FM'li hastaların BMC'lerinde CoQ₁₀

düşüklüğü tespit edilmiştir [185,186]. FM'li hastalarda azalmış CoQ₁₀ seviyeleri ve azalmış mitokondriyal membran potansiyeli tespit etmişlerdir [186]. Bir diğer çalışmada hastaların tükürük ve BMC'lerinde CoQ₁₀ düzeyi düşük bulunmuştur [164]. CoQ₁₀'nun tedavi amaçlı kullanımı da çeşitli çalışmalara konu olmuştur ve oral CoQ₁₀ tedavisi ile FM'li hastalarda önemli klinik düzeltilmeler olduğu bildirilmiştir [93,14,191]. Bizim çalışmamızda da, FM grubunda CoQ₁₀ seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonucun da literatürdeki çalışmalar ile uyumlu bir şekilde FM'li hastalarda mitokondriyal disfonksiyona işaret edebileceğini düşünmekteyiz.

Mitokondri oksidatif stresin hem bir kaynağı, hem de hedefidir. Dolayısıyla, mitokondrilerin anormal çalıştığı bir hücrede bir sebep ya da sonuç olarak oksidatif stres varlığı beklenir. Çalışmamızda, FM'li hastalarda mitokondriyal disfonksiyonu gösteren bulguların varlığına rağmen oksidatif stres parametrelerinin sağlıklı grupla anlamlı bir farklılık göstermemesinin birkaç sebebi olabilir. Oksidatif stres ve antioksidanlarla ilgili yapılan bazı çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi bir antioksidan enzim ve bir oksidatif stres markerı çalışılarak oksidatif dengesizlik gösterilmişken [8,162], bazı çalışmalarda ise birden fazla enzim ölçümü ile oksidatif stres varlığı araştırılmıştır [5,10,185,190]. Hatta bu çalışmalarda, oksidatif stres markerlarının bazılarının yüksek bazılarının ise sağlıklı grup ile benzer olduğu, ya da antioksidan enzimlerinin yüksek ya da düşük olduğu gibi muhtelif sonuçlar bildirilmiştir. Yaptığımız literatür taramasında biz oksidatif stresin tespitinde lipid peroksidasyonu son ürünü olan MDA'nın, antioksidan savunma mekanizması olarak da SOD'in yaygın ve güvenilir bir şekilde kullanıldığını gördük ve bu iki parametreyi çalıştık. Çalışmamızda daha fazla parametre ile oksidatif stresi göstermek daha objektif sonuçlar ortaya koyabilirdi. Yine daha önce belirtildiği gibi metodolojik problemler, numunelerin transferi, hastaların yaşam şeklindeki farklılıkların hassas olan enzimlerin sonuçları etkilemesi muhtemeldir.

Hücre enerji sistemlerindeki yetersizlik FM patogenezinde hayli hayati bir rol oynayabilir. Kas mitokondri disfonksiyonu egzersizle indüklenen periferik kas ağrısı, güçsüzlük, tükenmişlik, egzersiz intoleransı, asidoz vb sonuçlara sebep olur. Şayet mitokondri disfonksiyonel olursa bir veya daha fazla uyaran stres ile apoptoza gidebilir. Nitekim elektron mikroskopunda FM'li hastaların mitokondrilerinde

düzensiz kristalar, sitokrom-c-oksidad tek lif defektleri ve mitokondriyal genomda silinmeler görülmüştür [14]. Ayrıca azalmış ATP deposuna sahip NMDA reseptörü içeren nöronların plazma membran potansiyelindeki azalmaya bağlı olarak uyarılara hipersensitif hale geldiği bilinmektedir. NMDA aktivitesinde artışa yol açan bu durum, NMDA bağımlı ağrı uzun dönem potansiyellerinde (LTP) temporal sumasyona yol açar. [202] Temporal sumasyon nöronları ağırlı uyarana karşı daha hassas hale getirir ve santral ağrı modülasyonunun önemli bir komponentidir [129]. Enerji sistemlerinin yetersizliği ile ağrı reseptörleri arasındaki bu etkileşim muhtemelen santral sentisizasyonu izah edebilir. Yine artmış spinal ROS seviyeleri santral sensitizasyon ve sonuçta periferik sinir hasarı ya da doku inflamasyonu olmaksızın ağrıya yol açmaktadır [75].

Sonuçta biz FM’de mitokondriyal fonksiyonlarda bozulma olduğunu düşündüren veriler bulduk. Fakat bu duruma artmış OS'nin eşlik etmesini beklediğimiz halde, OS varlığı tespit edemedik. FM’de santral ve periferik duyarlanmanın, hücre ve enerji sistemleri düzeyinde başladığını tespit etmek; gelecek yıllarda tedavini hedefinin ve şeklinin de hücresel boyutta planlaması ile hastalığa yeni bir bakış açısı kazandırabilir. Fakat şu andaki bilgiler ışığında FM etyopatogenezinin sadece hücresel ya da mitokondriyal düzeyde izah edilemeyeceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

1. Fibromiyalji sendromlu hastalarda mitokondriyal fonksiyonların belirteci olarak ölçtüğümüz kan KoenzimQ₁₀ düzeyleri düşük bulunmuştur
2. FM'li hasta ve kontrol gruplarının kan süperoksiddismutaz ve malondialdehit düzeyleri arasındaki fark önemsiz bulunmuştur.
3. Kan biyokimyasal parametreleri ile fonksiyonel durum ve hassas nokta sayıları arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

KAYNAKLAR

- [1]. Akkuş S., “Fibromiyalji”, Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi, Göksoy T., ed, Yüce Yayınları, İstanbul, 2002.
- [2]. İnancıcı F: Fibromiyalji ve Miyofasial Ağrı Sendromları. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2005; 10:11-8.
- [3]. Mease P. Fibromyalgia Syndrome: Review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures and treatment. J Rheumatol. 2005;3(75):6-21.
- [4]. Yunus MB. Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007;21(3):481-497.
- [5]. Akkuş S, Nazıroğlu M, Eris S, Yalman K, Yilmaz N, Yener M. Levels of lipid peroxidation, nitric oxide, and antioxidant vitamins in plasma of patients with fibromyalgia. Cell Biochem Funct 2009; 27(4):181-5.
- [6]. Ali A, Njike VY, Northrup V, Sabina AB, et al. Intravenous Micronutrient Therapy (Myers' Cocktail) for Fibromyalgia: A Placebo-Controlled Pilot Study. J Altern Complement Med 2009; 15(3):247-57.
- [7]. Ali M. Fibromyalgia: an oxidative-dysoxygenative disorder (ODD). J Integrative Medicine 1999; 3:17-37.
- [8]. Bagis S, Tamer L, Sahin G, Bilgin R, Guler H, ErcanB, Erdogan C. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? Rheumatol Int 2005; 25(3):188-90.
- [9]. Eisinger J, Gandolfo C, Zakarian H, Ayavou T. Reactive oxygen species, antioxidant status and fibromyalgia. J Musculoske Pain 5(4):5–15, 1997.
- [10]. Özgöçmen S, Özyurt H, Söğüt S, Akyol O, Ardiçoğlu O, Yıldızhan H. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. Rheumatol Int 2006; 26(7):598-603.
- [11]. Şendur OF, Taştaban E, Turan Y, Ulman C. The relationship between serum trace element levels and clinical parameters in patients with fibromyalgia. Rheumatol Int 2008; 28(11):1117-21.

- [12]. Gerdle B, Forsgren MF, Bengtsson A, Leinhard OD, Sören B, Karlsson A, Brandejsky V, Lund E, Lundberg P. Decreased muscle concentrations of ATP and PCR in the quadriceps muscle of fibromyalgiapaitients - Eur J Pain. 2013 Jan 30. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00284.
- [13]. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. Rheumatol Int. 2000; 20:9-12.
- [14]. Park JH, Niermann KJ, Olsen N. Evidence for metabolic abnormalities in the muscles of patients with fibromyalgia. Curr Rheumatol Rep. 2000 Apr;2(2):131-40.
- [15]. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, at. al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. Arthritis Rheum 1990; 33:19-28.
- [16]. Yunus MB, Kalyan-Raman UP. Muscle Biopsy findings in Primary Fibromyalgia and other forms of nonarticular rheumatism; Rheumatic Disease Clinics of North America. 1989; 15:1, 115-34.
- [17]. Gowers WR. A Lecture on Lumbago: Its Lessons and Analogues. Br Med J. 1904 Jan 16; 1(2246):117-21.
- [18]. Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K, Masi AT. Pathologic changes in muscle in primary fibromyalgia syndrome. Am J Med. 1986;81(3A):38-42.
- [19]. Carette S.: Fibromyalgia 20 years later: What have we really accomplished; J. Rheumatol, 1995 22/4, 590-92.
- [20]. Traut ER. Fibrositis. J Am Geriatr Soc. 1968; 16:531-8.
- [21]. Moldofsky H. The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndrome. Joint Bone Spine 2008; 75(4):397-402.
- [22]. Kayhan. Ö; Fibromiyalji: Medikomat Basın Yayım, Ankara, 1995.

- [23]. Bagis S. Clinical Features and Diagnosis of Fibromyalgia. Turk J Phys Med Rehab 2008; 54:12-4.
- [24]. Dr. Mehmet DEVECİ, Fibromiyalji sendromlu hastalarda hipotalamik-pitüiter-adrenokortikal aks ve düşük doz steroid tedavisinin etkinliğinin incelenmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2007.
- [25]. Assumpção A, Cavalcante AB, Capela CE, Sauer JF, Chalot SD, Pereira CA, et al. Prevalence of fibromyalgia in a low socioeconomic status population. KMH Musculoskelet Disord. 2009; 10:64.
- [26]. Mäkelä M, Heliövaara M. Prevalence of primary fibromyalgia in the Finnish population. BMJ 1991;303:216-9.
- [27]. Farooqi A, Gibson T. Prevalence of the rheumatic disorders in the adult population of north Pakistan. Br J Rheumatol 1998; 37:491-51.
- [28]. Wolfe F, et al. Arthritis Care Res 62(5):600-610, 2010.
- [29]. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. Scand J Rheumatol 2005; 34 (2): 140-144.
- [30]. Prescott E, Kjoller M, Jacobsen S, Kamper-Jorgensen F. Fibromyalgia in the adult Danish population: I.A prevalence study. Scand J Rheumatol. 1993; 22:223-7.
- [31]. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: result from a national survey. Ann Rheum Dis. 2001; 60:1040-5.
- [32]. Forseth KO, Gran JT. The prevalence of fibromyalgia among women aged 20-49 years in Arendal Norway Scand J Rheumatol. 1992;21:74-8.
- [33]. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum 2008; 58(1):26–35.
- [34]. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007; 21:403-25.

- [35]. Neumann L, Buskila D. Epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7(5):362–368.
- [36]. Mork PJ, Vasseljen O, Nilsen TI. Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag Health study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; May;62(5):611-7.
- [37]. Ursini F, Naty S, Grembiale RD. Fibromyalgia and obesity: the hidden link. *Rheumatol Int*. 2011; 31:1403-8.
- [38]. Solitar BM. Fibromyalgia: knowns, unknowns, and current treatment. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2010; 68:157-61.
- [39]. Staud R. Treatment of fibromyalgia and its symptoms. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8:1629-42.
- [40]. Harris RE, Clauw DJ. Newer treatments for fibromyalgia syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4:1331-42.
- [41]. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. *Arthritis and Allied Conditions*. 15th edition Williams&Wilkins, 2005, p:1869-1910.
- [42]. Berker E. Fibromiyalji Sendromunda Fizyopatolojik Mekanizmalar. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2007; 53(2): 36-40.
- [43]. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1999; 26(2):408-12.
- [44]. Offenbaecher M, Bondy B, Jonge S. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:2482-88.
- [45]. Ablin JN, Cohen H, Buskila D. Mechanisms of disease: genetics of fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Dec; 2(12): 671-8. 67.
- [46]. Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaaehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2003 May; 23(3): 104-107.

- [47]. Özoğuz A. (Türk toplumunda Per3genindeki VNTR ve clock genindeki T3111C SNP polimorfizmlerinin fibromiyalji sendromunun gelişimindeki rolü, eşlik eden durumlar ve klinik parametrelerle ilişkisi), Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2010.
- [48]. Horven S, Stiles TC, Holst A: HLA antigens in primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 944.
- [49]. Buchwald D, Goldenberg DL, Sullivan JL, Komaroff AL: The “chronic, active Epstein-Barr virus infection” syndrome and primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1132-1136.
- [50]. Leventhal LJ, Nades SJ, Freundlich B: Fibromyalgiaand parvovirus infection. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1319-1324.
- [51]. Russell IJ.: A metabolic basis for fibromyalgia syndrome; *Fibromyalgia and Myofascial Pain*, H. Vaeroy & H.Merskey, Elsevier science Publishers, 1993.
- [52]. Goldenberg DL. Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum* 1993; 36:1489-92.
- [53]. Caro XJ: Immunofluorescent detection of IgG at the dermal-epidermal junction in patients with apparent primary fibrosit is syndrome. *Arthritis Rheum* 1984; 27:1174.
- [54]. Caro XJ, Wolf F, Johnston WH: A controlled and blinded study of immunoreactant deposition at the dermal-epidermal junction of patients with primary fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 1086.
- [55]. Cantürk F. *Fibromiyalji ve Diğer Eklem Dışı Romatizmal Hastalıklar*. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Editörler). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara: 2000, p:1654-61.
- [56]. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JC. Antinuclear antibodies and connecti-ve tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *J Rheumatol* 1993; 20:1557-60.

- [57]. Bridges AJ. Fibromyalgia, antinuclear antibodies and clinical features of connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:696-7.
- [58]. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia? *Curr Pharm Des* 2006; 12:17-22.
- [59]. Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, Zhou JH, Shen WH, Johnson RW, et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2003; 17:112-8.
- [60]. Gür A, Karakoç M, Erdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac AJ. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:753-60. 99.
- [61]. Reynolds MD. Clinical diagnosis of psychogenic rheumatism. *West J Med* 1978;128:285-90.
- [62]. Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? *J Rheumatol* 2000; 27:212-9.
- [63]. Sherman JJ, Turk DC, Okifuji A. Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain* 2000; 16:127-34.
- [64]. Buskila D, Neumann L. The development of widespread pain after injuries. *J Musculoskeletal Pain* 2002; 10:261-7.
- [65]. Waylonis GW, Perkins RH. Post-traumatic fibromyalgia. A long-term follow-up. *Am J Phys Med Rehabil* 1994; 73:403-12.
- [66]. Greenfield S, Fitzcharles MA, Esdaile JM. Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1992; 35:678-81.
- [67]. Middleton GD, McFarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1181-8
- 68. Finestone HM, Stenn P, Davies F, Stalker C, Fry R, Koumanis J. Chronic pain and health care utilization in women with a history of childhood sexual abuse. *Child Abuse Negl* 2000; 24:547-56.

- [69]. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32:38-50.
- [70]. Staud R. Fibromyalgia pain: do we know the source? *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:157-63.
- [71]. Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis Rheum* 1997; 40:446-52.
- [72]. Kasch H, Bach FW, Stengaard-Pedersen K, Jensen TS. Development in pain and neurologic complaints after whiplash. A 1-year prospective study. *Neurology* 2003; 60:743-9.
- [73]. Koelbaek Johansen M, Graven-Nielsen T, Schou Olesen A, Arendt-Nielsen L. generalized muscular hyperalgesia in chronic whiplash syndrome. *Pain* 1999; 83(2):229-34.
- [74]. Buskila D, Neumann L. Musculoskeletal injury as a trigger for fibromyalgia/posttraumatic fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2:104-8.
- [75]. Kim HY, Chung JM, Chung K. Increased production of mitochondrial superoxide in the spinal cord induces pain behaviors in mice: the effect of mitochondrial electron transport complex inhibitors. *Neurosci Lett* 2008; 447(1):87-91.
- [76].Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical experimental evidence. *Pain* 1993; 52:259-85.
- [77]. Gracely RH, Lynch SA, Bennett GJ. Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. *Pain* 1993; 52:251-3.

- [78]. Przekop P, Haviland MG, Morton KR, Oda K, Fraser GE. Correlates of perceived pain-related restrictions among women with fibromyalgia. *Pain Med.* DOI: 10.1111/j.1526-4637.2010.00988.x, Nov, 2010.
79. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbances in patients with 'fibrositis' syndrome and healthy subjects. *Psychosom Med.* 1975 Jul-Aug; 37(4): 341-51.
- [80]. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neuroasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med.* 1976 Jan-Feb; 38(1): 35-44.
- [81]. Côté KA, Moldofsky H. Sleep, daytime symptoms, cognitive performance in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1997 Oct; 24(10): 2014-2023.
- [82]. Theadom A, Cropley M. Dysfunctional beliefs, stress and sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Med.* 2008; 9:376-81.
- [83]. 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; 37:2156-66.
- [84]. Parish JM. Sleep-related problems in common medical conditions. *Chest.* 2009; 135:563-72.
- [85]. MacFarlane JG, Shahal B, Mously C, Moldofsky H. Periodic K-alpha sleep EEG activity and periodic limb movements during sleep: comparisons of clinical features and sleep parameters. *Sleep.* 1996 Apr; 19(3): 200-4.
- [86]. Bradley LA, Alaeco'n GS: Fibromyalgia. In: Kopman WJ (Ed): *Arthritis and allied conditions* (13 th ed). Williams & Wilkins, Baltimore, 1997; 1619-1640.
- [87]. Gür A. Fibromiyaljide Etiyopatogenezi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2008; 54 Özel Sayı 1: 4-11.

- [88]. Simons DG, Travell JG. Myofascial pain syndromes, perpetuating factors. In: Wall PD, Malzak R. (Eds.) Textbook of Pain. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 368-385. 77.
- [89]. McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1989; 16 (Suppl. 19):154-157.
- [90]. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19:1120-22.
- [91]. Bazzichi L, Rossi A, Giuliano T, De Feo F, Giacomelli C, Consensi A, Ciapparelli A, Consoli G, Dell'osso L, Bombardieri S. Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgic disease severity. *Clin Rheumatol.* 2007; 26: 2115-20.
- [92]. Bazzichi L, Rossi A, Zirafa C, Monzani F, Tognini S, Dardano A, Santini F, Tonacchera M, De Servi M, Giacomelli C, De Feo F, Doveri M, Massimetti G, Bombardieri S. Thyroid autoimmunity may represent a predisposition for the development of fibromyalgia? *Rheumatol Int.* 2012; 32(2):335-41.
- [93]. Lister RE. An open, pilot study to evaluate the potential benefits of coenzyme Q10 combined with Ginkgo biloba extract in fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res.* 2002; 30:195-9.
- [94]. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burchardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome: a possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum.* 1992 Oct; 35(10): 1113-1116.
- [95]. 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 Mar; 104(3): 227-231.
- [96]. Bagge E, Bengtsson BA, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgie-a preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol* 1998; 25:145-148.

- [97]. Ozgocmen S, Kaya H, Fadillioglu E, Aydogan R, Yilmaz Z. Role of antioxidant systems, lipid peroxidation and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. *Mol Cell Biochem.* 2007 Jan; 295 (1-2): 45-52.
- [98]. Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN, et al. Circadian rhythms of women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(3):1034-1039.
- [99]. Lentjes EG, Griep EN, Boersma JW, et al. Glucocorticoid receptors, fibromyalgia and low back pain. *Psychoneuroendocrinology.* 1997; 22 (8):603-614.
- [100]. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Coplan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young females with fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis* 1994; 63:1504-6.
- [101]. Gur A, Çevik R, Nas K, Coplan R, Sarac S. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depression on these hormones. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:232-8.
- [102]. McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome. A comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1989 Nov; 19: 154-157.
- [103]. 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 Nov; 37(11): 1583-92.
- [104]. Gursel Y, Ergin S, Ulus Y, et al. Hormonal responses to exercise stress test in fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol* 2001; 20(69):401-5).
- [105]. Van Denderen JC, Boersma JW, Zeinstra P, et al. Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome(PFS): is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity? *Scand J Rheumatol* 1992; 21(1):35-7.

- [106]. Staud R, Spaeth M. Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS Spectr.* 2008; 13:12-17.
- [107]. Okifuji A, Turk DC. Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. *J Pain.* 2006;7:851-9.
- [108]. Akkuş S, Delibaş N, Tamer MN. Do sex hormones play a role in fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39:1161-3.
- [109]. Yalin S, Bagis S, Polat G, Dogruer N, Cenk Aksit S, Hatungil R, Erdogan C. Is there a role of free oxygen radicals in primary male osteoporosis? *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23(5): 689-692.
- [110]. Al-Allaf AW, Mole PA, Paterson CR, Pullar T. Bone health in patients with fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42:1202-6.
- [111]. 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.
- [112]. Fulle S, Mecocci P, Fano G, Vecchiet I, Vecchini A, Racciotti D, Cherubini A, Pizzigallo E, Vecchiet L, Seni U, Beal MF. Specific oxidative alterations in vastus lateralis muscle of patients with the diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Free Radic Biol Med.* 2000Dec 15; 29(12): 1252-1259.
- [113]. Petersel DL, Dror V, Cheung R. Central amplification and fibromyalgia: disorder of pain processing. *J Neurosci Res.* 2011; 89:29-34.
- [114]. 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.
- [115]. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol.* 1992 Jan; 19(1): 90-94.

- [116]. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM. Platelet 3H- imipramineuptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19:104-9.
- [117]. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol.* 1997 Mar; 24(3): 555-9.
- [118]. Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1986; 29:655-9.
- [119]. Moldofsky H, Warsh JJ. Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in nonarticular rheumatism (fibrositis syndrome). *Pain* 1978 Jun; 5(1): 65-71.
- [120]. Vaerøy H, Helle R, Førre O, Kåss E, Terenius L. Elevated CFS levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain.* 1988 Jan; 32(1): 21-6.
- [121]. Vaerøy H, Sakurada T, Førre O, Kåss E, Terenius L. Modulation of pain in fibromyalgia: cerebrospinal fluid (CSF) investigation of pain-related neuropeptides with special reference to calcitonin gene-related peptide (CGRP). *J Rheumatol Suppl.* 1989 Nov; 19: 94-97.
- [122]. Giovengo SL, Russell IJ, Larson AA. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1999 Jul; 26(7): 1564-1569.
- [123]. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders. The unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36:339-56.
- [124]. Lautenbacher S, Rollman GB, McCain GA. Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia. *Pain* 1994; 59:45-53.
- [125]. Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K, Khine A, Gracely RH. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effect of stimulus type and mode of presentation. *Pain* 2003; 105:403-13.

- [126]. Clauw D. Fibromyalgia: Update on mechanism and management. *J Clin Rheumatol* 2007; 13:102-9.
- [127]. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol.* 2007; 26:465–473.
- [128]. Pall ML. Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrate. *Med Hypotheses.* 2001 Aug; 57(2): 138-45.
- [129]. Gormsen L, Rosenberg R, W. Bach F, Jensen T.S. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *European Journal of Pain* 2010; 14 (2): 127.
- [130]. J. M. Mountz, L. A. Bradley, J. G. Modell et al., “Fibromyalgia in women: abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels,” *Arthritis and Rheumatism*, vol. 38, no.7, pp. 926–938, 1995.
- [131]. O. Adiguzel, E. Kaptanoglu, B. Turgut, and V. Nacitarhan, “The possible effect of clinical recovery on regional cerebral blood flow deficits in fibromyalgia: a prospective study with semiquantitative SPECT,” *Southern Medical Journal*, vol. 97, no. 7, pp. 651–655, 2004.
- [132]. R. Kwiatek, L. Barnden, R. Tedman et al, “Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami,” *Arthritis & Rheumatism*, vol. 43, pp. 2823–2833, 2000.
- [133]. L. A. Bradley, A. Sotolongo, K. R. Alberts et al., “Abnormal regional cerebral blood flow in the caudate nucleus among fibromyalgia patients and non-patients is associated with insidious symptom onset,” *Journal of Musculoskeletal Pain*, vol. 7, no. 1-2, pp. 285–292, 1999.
- [134]. G. Wik, H. Fischer, B. Brag’ ee, M. Kristianson, and M. Fredrikson, “Retrosplenial cortical activation in the fibro-myalgia syndrome,” *NeuroReport*, vol. 14, no. 4, pp. 619–621, 2003.

- [135]. B. Walitt, T. Roebuck-Spencer, G. Esposito et al, "The effects of multidisciplinary therapy on positron emission tomography of the brain in fibromyalgia: a pilot study," *Rheumatology International*, vol. 27, no. 11, pp. 1019–1024, 2007.
- [136]. Yunus MB, Young CS, Saeed SA, Mountz JM, Aldag JC. Positron emission tomography in patients with fibromyalgia syndrome and healthy controls. *Arthritis Rheum*. 2004; 5:513-8.
- [137]. Akkoç Y. Fibromyalji Sendromunda etyopatogenez, nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi. IV. RASD Geleneksel Sempozyumu Özet Kitabı, Elazığ, 2001.
- [138]. Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(4):216.
- [139]. Ablin K, Buskila D, Staud R, Moldofsky H, Martinez-Lavin M, Mease PJ, et al. Fibromyalgia review. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35(2):215-435.
- [140]. Jain AK, Carruthers BK, van de Sande MI, Barron SR, Donaldson CCS, Dunne JV, et al. Fibromyalgia Syndrome: Canadian Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols-A Consensus Document. *J Musculoskel Pain* 2004; 11(4):3-107.
- [141]. Bennett RM, The fibromyalgia syndrome. Textbook of Rheumatology. In: Kelley WN, Haris ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997. p. 511.
- [142]. Yunus M B, Masi A T, Calabro J J.; Primary Fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin. Arthritis Rheum*. 11: 151-171 1981.
- [143]. Şencan S. Fibromiyalji sendromunda aerobik egzersiz ve paroksetin tedavilerinin etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul, 1997.
- [144]. Simms R.W., Goldenberg D. L.; Symptoms Mimmicking Neurologic Disorders in Fibromyalgia Syndrome, *J.Rheumatol*, 1988, 15:8, 1271-73.

- [145]. Yunus MB., Masi A.T.: 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.
- [146]. Brückle W., Lautenschlager J., M,ler W.: The course and topography of pain in Fibromyalgia; EULAR Bulletin 1992, 1: 12-18.
- [147]. Waylonis GW, Ronan PG, Gordon C,: A profile of fibromyalgia in occupational enviorements, Am J Phys Med Rehabil. 73: 112-115,1994.
- [148]. Alp ÇETİN, Bayram Kaymak Diagnostic and Therapotic Approaches for Patients with Fibromyalgia.
- [149]. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. J Physiol. 552, Pt 2, (Oct) (335-44), ISSN 0022-3751).
- [150]. Betül Baykal, Nörodejeneratif Mekanizmaların Mitokondriyal Disfonksiyon Hücre Modellerinde Proteomik Yöntemlerle Araştırılması, Uzmanlık Tezi, 2011, syf 5.
- [151]. Turunen, M.; Olsson, J. & Dallner, G. (2004). Metabolism and function of coenzyme Q.Biochim Biophys Acta. 1660, 1-2, (Jan) (171-99), ISSN 0006-3002.
- [152]. Haas, R.H.; Parikh, S.; Falk, M.J.; Saneto, R.P.; Wolf, N.I.; Darin, N.; et al. (2008). The indepth evaluation of suspected mitochondrial disease. Mol Genet Metab. 94, 1, (May) (16-37), ISSN 1096-7193.
- [153]. Quinzii, C.M.; Lopez, L.C.; Von-Moltke, J.; Naini, A.; Krishna, S.; Schuelke, M.; et al (2008).Respiratory chain dysfunction and oxidative stress correlate with severity of primary CoQ10 deficiency. Faseb J. 22, 6, (Jun) (1874-85), ISSN 0892-6638.
- [154]. Cooke, M.S., Evans, M.D., Dizdaroglu, M., Lunec, J., 2003. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. The FASEB Journal, 17: 1195-1214.

- [155]. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*. 2003; 189: 41-54.
- [156]. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Derleme Makale [Review Article] Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Türk Biyokimya Dergisi (Turk J Biochem)*. 2006;31(2):51-56.
- [157]. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med*. 1991; 11: 81-128.
- [158]. Ozgoçmen S. Romatizmal Hastalıklarda Oksidatif Stres. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2007; 53 (Özel Sayı 2): 33-5.
- [159]. Cepinskas G, Rui T, Kvietytys PR. Interaction between reactive oxygen metabolites and nitric oxide in oxidant tolerance. *Free Radic Biol Med*. 2002; 33: 433-440.
- [160]. Larson AA, Giovengo SL, Russell IJ, Michalek JE. Changes in the concentrations of amino acids in the cerebrospinal fluid that correlate with pain in patients with fibromyalgia: implications for nitric oxide pathways. *Pain*. 2000; 87: 201-211.
- [161]. Hein G, Franke S. Are advanced glycation end-product-modified proteins of pathogenetic importance in fibronmyalgia? *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Oct; 41(10): 1163-1167.
- [162]. Cimen OB, Cimen MY, Yapici Y, Camdeviren H. Arginase, NOS activities and clinical features in fibromyalgia patients. *Pain Medicine*. 2009 Jul-Aug; 10 (5): 813-818.
- [163]. Kalyan-Raman, U.P.; Kalyan-Raman, K.; Yunus, M.B. & Masi, A.T. (1984). Muscle pathology in primary fibromyalgia syndrome: a light microscopic, histochemical and ultrastructural study. *J Rheumatol*. 11, 6, (Dec) (808-13) ISSN 0315-162X.

- [164]. Cordero MD, Santos-García R, Bermejo-Jover D, Sánchez-Domínguez B, Jaramillo-Santos MR, Bullón P. Coenzyme Q₁₀ in salivary cells correlate with blood cells in Fibromyalgia: improvement in clinical and biochemical parameter after oral treatment. *Clin Biochem*. 2012 Apr;45(6):509-11. doi: 10.1016/j.clinbiochem. 2012.02.001. Epub 2012 Feb 10.
- [165]. Sprott, H.; Salemi, S.; Gay, R.E.; Bradley, L.A.; Alarcón, G.S.; Oh, S.J.; et al. (2004). Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. *Ann Rheum Dis*. 63, 3, (Mar) (245-51), ISSN 0003-4967.
- [166]. Bengtsson, A.; Henriksson, K.G. & Larsson, J. (1986). Muscle biopsy in primary fibromyalgia. Light-microscopical and histochemical findings. *Scand J Rheumatol*.15, 1, (Jan) (1-6), ISSN 0300-9742.
- [167]. Pongratz, D.E. & Späth, M. (1998). Morphologic aspects of fibromyalgia. *Z Rheumatol*. 57, 2, (47-51), ISSN 0340-1855.
- [168]. Bengtsson, A. (2002). The muscle in fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)*. 41, 7, (Jul) (721-4), ISSN 1462-0324).
- [169]. Park, J.H.; Phothimat, P.; Oates, C.T.; Hernanz-Schulman, M. & Olsen, N.J. (1998). Use of magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 41, 3, (Mar) (406-13), ISSN 0004-3591.
- [170]. Bazzichi, L.; Rossi, A.; Massimetti, G.; et al. (2007). Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. *Clin. Exp. Rheumatol*. 25, 2, (Mar-Apr) (225–230), ISSN 0392-856X.
- [171]. Davies, K.J. (1995). Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp*.61, (1–31),ISSN 0067-8694).
- [172]. Zhou, C.; Huang, Y. & Przedborski, S. (2008). Oxidative stress in Parkinson's disease: a mechanism of pathogenic and therapeutic significance. *Ann N Y Acad Sci*. 1147,(Dec) (93-104), ISSN 0077-8923.

- [173]. Stack, E.C.; Matson, W.R. & Ferrante, R.J. (2008). Evidence of oxidant damage in Huntington's disease: translational strategies using antioxidants. *Ann N Y Acad Sci.* 1147, (Dec) (79-92), ISSN 0077-8923.
- [174]. Praticò, D. (2008). Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: a reappraisal. *Trends Pharmacol Sci.* 29, 12, (Dec) (609-15), ISSN 0165-6147).
- [175]. Cachofeiro, V.; oicochea, M.; de Vinuesa, S.G.; Oubiña, P.; Lahera, V. & Luño, J. (2008) .Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int.* 111, Suppl, (Dec) (S4-9), ISSN 0098-6577.
- [176]. Fibach, E. & Rachmilewitz, E. (2008). The role of oxidative stress in hemolytic anemia. *Curr Mol Med.* 8, 7, (Nov) (609-19), ISSN 1566-5240.
- [177]. Orrell, R.W.; Lane, R.J. & Ross, M. (2008). A systematic review of antioxidant treatment for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler.* 9, 4, (Aug) (195-211), ISSN 1748-2968.
- [178]. Whaley-Connell, A.; McCullough, P.A. & Sowers JR. (2011). The role of oxidative stress in the metabolic syndrome. *Rev Cardiovasc Med.* 12, 1, (21-9), ISSN 1530-6550.
- [179]. Bilici, M.; Efe, H.; Koroglu, M.A.; Uydu, H.A.; Bekaroglu, M. & Deger, O. (2001). Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *Journal of affective disorders.* 64, 1, (Apr) (43-51), ISSN 0165-0327.
- [180]. Vecchiet, J.; Cipollone, F.; Falasca, K.; Mezzetti, A.; Pizzigallo, E.; Bucciarelli, T.; et al. (2003). Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. *Neuroscience letters.* 335, 3, (Jan) (151-4), ISSN 0304-3940.
- [181]. Evans, P.H. (1993). Free radicals in brain metabolism and pathology. *Br Med Bull.* 49, 3, (Jul) (577-87), ISSN 0007-1420.

- [182]. Maes, M.; Smith, R.; Christophe, A.; Cosyns, P.; Desnyder, R. & Meltzer, H. (1996). Fatty acid composition in major depression: decreased omega 3 fractions in cholesteryl esters and increased C20: 4 omega 6/C20:5 omega 3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids. *Journal of affective disorders*. 38, 1, (Apr) (35-46), ISSN 0165-0327.
- [183]. Joseph, E.K.; Chen, X.; Bogen, O. & Levine, J.D. (2008). Oxaliplatin acts on IB4-positive nociceptors to induce an oxidative stress-dependent acute painful peripheral neuropathy. *J Pain*. 9, 5, (May) (463–472) ISSN 1526-5900.
- [184]. Wang, Z.Q.; Porreca, F.; Cuzzocrea, S.; Galen, K.; Lightfoot, R.; Masini, E.; et al. (2004). A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 309, 3, (Jun) (869-78), ISSN 0022-3565.
- [185]. Cordero, M.D.; Moreno-Fernández, A.M.; deMiguel, M.; Bonal, P.; Campa, F.; Jiménez-Jiménez, L.M.; et al. (2009). Coenzyme Q10 distribution in blood is altered inpatients with fibromyalgia. *Clin Biochem*. 42, 7-8, (May) (732-5), ISSN 0009-9120.
- [186]. Cordero, M.D.; De Miguel, M.; Moreno Fernández, A.M.; Carmona López, I.M.; Garrido Maraver, J.; Cotán, D.; et al. (2010a). Mitochondrial dysfunction and mitophagy activation in blood mononuclear cells of fibromyalgia patients: implications in the pathogenesis of the disease. *Arthritis Res Ther*. 12, 1, (Jan) (R17), ISSN 1478-6354.
- [187]. Land, J.M., Heales, S.J., Duncan, A.J., Hargreaves, I.P., 2007. Some observations upon biochemical causes of ataxia and a new disease entity ubiquinone, CoQ₁₀ deficiency. *Neurochem Res*. 32, 4-5, (Apr-May) (837-43), ISSN 0364-3190.
- [188]. Cordero, M.D.; Moreno-Fernández, A.M.; Carmona-López, M.I.; Sánchez-Alcázar, J.A.; Rodríguez, A.F.; Navas, P. & de Miguel, M. (2010b). Mitochondrial dysfunction in skin biopsies and blood mononuclear cells from two cases of fibromyalgia patients. *Clin Biochem*. 43, 13-14, (Sep) (1174-6), ISSN 0009-9120.

- [189]. Kaufmann, I.; Schelling, G.; Eisner, C.; Richter, H.P.; Krauseneck, T.; Vogeser, M.; et al. (2008). Anandamide and neutrophil function in patients with fibromyalgia. *Psychoneuroendocrinology*. 33, 5, (Jun) (676-85), ISSN 0306-4530
190. Altindag, O. & Celik, H. (2006). Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox Rep.* 11, 3, (Jun) (131-5), ISSN 1351-0002.
- [191]. Cordero MD, Cano-García FJ, Alcocer-Gómez E, De Miguel M, Sánchez-Alcázar JA. Oxidative stress correlates with headache symptoms in fibromyalgia: coenzyme Q₁₀ effect on clinical improvement. 2012; 7 (4): e35677. doi: 10.1371/journal.pone.0035677. Epub 2012 Apr 19.
- [192]. Durak K., Bilgen Ö.F., Kaleli T., Tuncel P., Özbek R. and Turan K. 1996. Antioxidant effect of alfa-tocopherol on fracture haematoma in rabbit. *J. Int. Med. Res.*, 24: 419-424.
- [193]. Dahle LK, Hill EG, Hollman RT 1962. The thiobarbituric acid reaction and auto oxidation of poly unsaturated fatty acid methyl esters. *Arch. Biochem. Biophys*, 98: 256-261.
- [194]. Yapislar H, Aydogan S, Asciglu O. Effect of oxidative stress on erythrocyte deformability in Behcet's disease. *Erciyes Medical Journal*. 2006; 28(4): 197-204.
- [195]. Refia Sezer, Primer Fibromiyaljili hastalarda oksidatif stres ve eritrosit deformabilite değişikliklerinin değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, 2010.
- [196]. Meagher EA, Fitzgerald GA. Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitations. *Free Radic Biol Med*. 2000 Jun 15; 28(12): 1745-1750.
- [197]. Lucchi L, Bergamini S, Iannone A, Perrone S, Stipo L, Olmeda F, Caruso F, Tomasi A, Albertazzi A. Erythrocyte susceptibility to oxidative stress in chronic renal failure patients under different substitutive treatments. *Artif Organs*. 2005 Jan; 29 (1): 67-72.

- [198]. Maggio D, Barabani M, Pierandrei M, Polidori MC, Catani M, Mecocci P, Senin U, Pacifici R, Cherubini A. Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr; 88(4): 1523–1527.
- [199]. Senturk UK, Gunduz F, Kuru O, Kocer G, OzkayaYG, Yesilkaya A, Kucukatay MB, Uyklu M, Yalcin O, Baskurt OK. Exercise-induced oxidative stress leads hemolysis in sedantary but not trained humans. *J Appl Physiol.* 2005 Oct; 99(4): 1434-1441. 78.
- [200]. Davies KJA, Goldberg AL. Oxygen radicals stimulate intracellular proteolysis and lipid peroxidation by independent mechanisms in erythrocytes. *J Biol Chem.* 1987 Jun 15; 262(17): 8220-8226.
- [201]. Senturk UK, Yalcin O, Gunduz F, Kuru O, Meiselman HJ, Baskurt OK. Effect of antioxidant vitamin treatment on the time course of hematological and hemorheological alterations afteran exhausting exercise episode in human subjects. *J Appl Physiol.* 2005 Apr; 98(4): 1272-1279.
- [202]. Tan EC, Janssen AJ, Roestenberg P,et al. Mitochondrial dysfunction in muscle tissue of complex regional pain syndrome type I patients. *Eur J Pain* (London, England) 2011; 15 (7): 708-15.

EK-1**Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ)**

Soru 1. Geçtiğimiz hafta içinde aşağıdaki aktiviteleri ne sıklıkla gerçekleştirebildiğinizi belirtiniz. Bu aktiviteleri normal zamanda yapmadıklarınız için yapmam şikkını işaretleyiniz.

Her zaman	Sık sık	Nadiren	Hiç	Yapmam
-----------	---------	---------	-----	--------

0

1

2

3

A alışveriş yapmak

Yemek yemek

Elde bulaşık yıkamak

Makineyle halı süpürmek

Yatak toplamak

Orta mesafe yürümek

Misafirliğe gitmek

Bahçe işi yapmak

Araba sürmek

Merdiven çıkmak

Çamaşır makinasında çamaşır yıkamak

Soru 2. Geçtiğimiz haftanın kaç günü kendinizi iyi hissettiniz? (0-7 gün arası işaretleyiniz)

0

1

2

3

4

5

6

7

Soru 3. Fibromiyalji rahatsızlığı yüzünden geçtiğimiz hafta kaç gün işlerinizden uzak kaldınız?

0

1

2

3

4

5

6

7

Soru 4. Aşağıdaki her soruyu geçtiğimiz hafta yaşadıklarınıza ve hissettiklerinize göre cevaplayın.

A. Çalışmalarınızı ve diğer fibromiyalji şikayetleriniz ne ölçüde etkiledi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç etkilemedi

Çok etkili

B. Ağrınız ne derecede şiddetliydi.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ağrı olmadı

Çok şiddetliydi

C. Ne kadar yorgundunuz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yorgun değilim

Çok yorgunum

D. Sabah kalktığınızda kendinizi nasıl hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

İyi dinlenmiş uyandım

Çok yorgunum

E. Sabah sertliğiniz ne kadar şiddetliydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

F. Sinirliliğiniz ya da anksiyeteniz ne düzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

G. Depresyonunuz veya moral bozukluğunuz ne düzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10