

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

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA PLAZMA TOTAL
ANTİOKSİDAN, TOTAL OKSİDAN, TİYOL-DİSÜLFİT VE OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİ VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa TUNA

DANIŞMAN

Dr.Öğr. Üyesi Alparslan YETİŞGİN

Dr. Öğr. Üyesi Müslüm TOPTAN

ŞANLIURFA

2020
T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA PLAZMA TOTAL
ANTİOKSİDAN, TOTAL OKSİDAN, TİYOL-DİSÜLFİT VE OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİ VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa TUNA

DANIŞMAN

Dr.Öğr. Üyesi Alparslan YETİŞGİN

Dr. Öğr. Üyesi Müslüm TOPTAN

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü (HÜBAK) tarafından 31.12.2019 tarih ve 19350 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2020

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

JÜRİ VE FAKÜLTE ONAYI

Dr. Mustafa TUNA'nın hazırladığı ““Fibromiyalji Hastalarında Plazma Total Antioksidan, Total Oksidan, Tiyo/Disülfid ve Optik Koherens Tomografi Verilerinin Değerlendirilmesi” başlıklı çalışması 16.06.2020 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Fiziksey Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.



BAŞKAN
Dr. Öğr. Üyesi Kudret Cem KARAYOL
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı



Doç. Dr. Bayram KELLE
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim
Dalı



Dr. Öğr. Üyesi Alparslan YETİŞGİN
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim
Dalı



Dr. Öğr. Üyesi Müslüm TOPTAN
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 18.06./2020 tarih ve 2020/22.05... sayılı kararıyla onaylanmıştır.



ONAY
16.06./2020

DEKAN

Prof. Dr. Mustafa **DENİZ**
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübeleri ile bize ışık tutun, değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Alparslan Yetişgin'e ve tez aşamasında ikinci danışmanım olan Göz Kliniği'nden değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Müslüm Toptan'a, tez çalışmama katkıları olan ve her türlü meşguliyetimizle ilgilenen klinik şefim değerli hocam Öğr. Üy. Dr. Serap Satış'a ve her zaman bizlere destek çıkan ve bizi cesaretlendiren değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Kudret Cem Karayol'a, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği'nde asistanlık eğitimimin temellerini aldığım klinik şefim Prof. Dr. Tunay Sarpel'e, Prof. Dr. Rengin Güzel'e, Prof. Dr. Sibel Başaran'a, Prof. Dr. Mustafa Erkan Kozanoğlu'na, Doc. Dr. Bayram Kelle'ye ve Doc. Dr. İlke Coşkun Benlidayı'ya, her zaman yanımda olan ve desteklerini gördüğüm asistan arkadaşlarım Dr. Nergiz Arpa, Dr. Ezgi Temel Avşar, Dr. Ali Güneri ve Dr. Nur Alparslan'a, tez çalışmamda değerli katkıları olan Biyokimya Kliniği'de değerli hocam Öğr. Üy. Dr. Adnan Kirit'e, her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen kliniğimizin fizyoterapist, hemşire ve personeline, bugüne kadar sıkıntılı dönemlerimde hep yanımda olan ve her konuda beni destekleyen sevgili aileme içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Mustafa TUNA

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
RESİMLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fibromiyalji Sendromu	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Tarihçesi	3
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez	5
2.1.4.1. Merkezi Sinir Sistemi	6
2.1.4.2. Nöroendokrin Sistem ve Otonom Sinir Sistemi	7
2.1.4.3. Genetik Yatkınlık	8
2.1.4.4. Uyku Bozuklukları	9
2.1.4.5. İmmün Sistem	9
2.1.4.6. Psikiyatrik Bozukluklar	10
2.1.4.7. Periferik Dokular	10
2.1.4.8. Tetikleyen Faktörler	11
2.1.5. Fibromiyalji Sendromunun Sınıflandırılması	11
2.1.6. Klinik Özellikler	13
2.1.6.1. Kas İskelet Sistemine Ait Bulgular	14
2.1.6.2. Kas İskelet Sistemi Dışı Bulgular	15
2.1.6.3. Diğer Non-Spesifik Bulgular	16
2.1.7. Fizik Muayene	18
2.1.8. Laboratuvar Testleri	18
2.1.9. Fibromiyaljide Nörogörüntüleme Yöntemleri	20

2.1.10. Tanı Kriterleri	20
2.1.10.1. ACR 1990 Tanı Kriterleri	20
2.1.11. Ayırıcı Tanı	24
2.1.11.1 Miyofasiyal Ağrı Sendromu	25
2.1.11.2 Kronik Yorgunluk Sendromu	25
2.1.12. Tedavi	26
2.1.12.1. Hasta Eğitimi	28
2.1.12.2. Uyku Bozukluğu ve Uyku Hijeni	29
2.1.12.3. Kognitif Davranış Terapisi	29
2.1.12.4. Fizik Tedavi Modaliteleri	29
2.1.12.5. Egzersiz	30
2.1.13. Farmakolojik Tedaviler	30
2.1.13.1. Antikonvülzanlar (Pregabalin, Gabapentin)	31
2.1.13.2. Antidepresanlar	31
2.1.13.3. Siklobenzaprin	32
2.1.13.4. Tamamlayıcı ve Gelişen Tedaviler	32
2.2. Oksidatif ve Antioksidatif Parametreler	33
2.2.1. Oksidanlar	33
2.2.2. Antioksidanlar	35
2.2.2.1. Endojen Antioksidanlar	36
2.2.2.2. Eksojen Antioksidanlar	36
2.3. Tiyo/Disüfitler	38
2.4. Optik Koherens Tomografi	39
2.4.1. Çalışma Prensipleri	40
2.4.2. Normal Retinanın Değerlendirilmesi	40
2.4.3. Normal Koroid Tabakasının Değerlendirilmesi	42
2.4.4. Optik Sinir Başı Analizi	43
2.4.5. Ganglion Hücre Kalınlığı (Ganglion Cell Complexi)	43
2.4.6. Retina Sinir Lifi Tabakası	45
2.4.7. OKT ile Tanımlanabilen Başlıca Retinal Patolojiler	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. Tedavi Grupları ve Klinik Değerlendirme Parametreleri	48
3.2. Optik Koherens Tomografi Değerlendirilmesi	50
3.3. Kan Örneklerinin Çalışılması	53

3.4. İstatiksel Analiz	55
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	72
7. KAYNAKLAR	74
8. EKLER	92
Ek-1: Etik Kurul Kararı	92
Ek-2: Bilgilendirilmiş Onam Formları	93
Ek-3: Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ)	97
Ek-4: Turnittin Raporu	98



Tablo-1: Santral Sensitivite Sendromları	7
Tablo-2: Fibromiyalji Sendromun Alt Grupları	12
Tablo-3: FMS’de Görülen Klinik Semptomlar	13
Tablo-4: FMS’ye Eşlik Edebilen Semptomlar	17
Tablo-5: ACR 2010 Tanı Kriterleri	22
Tablo-6: ACR 2013 FMS Alternatif Tanı Kriterleri	23
Tablo-7: FMS ve MAS Karşılaştırılması	25
Tablo-8: Fibromiyalji Sendromunun Ayırıcı Tanısı	26
Tablo-9: FMS Tedavi Basamakları	27
Tablo-10: 2017 EULAR Tedavi Önerileri	28
Tablo-11: Serbest Oksijen ve Nitrojen Radikallerine Örnekler	35
Tablo-12: Antioksidanlar	38
Tablo-13: Araştırmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri	48
Tablo-14: Hasta Grupta VAS (Vizüel Analog Skala) ve FIQ Anketi (Fibromiyalji Etki Anketi)	56
Tablo-15: FMS Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Genel Demografik ve Göz Bulgularının Karşılaştırılması	58
Tablo-16: FMS ve Kontrol Gruplarının Oksidatif Stres Testlerinin Karşılaştırılması	59
Tablo-17: FMS Hastalarının FIQ Değerine Göre Subgrup Analizi	60
Tablo-18: FMS ve Sağlıklı Kontrol Grup Demografik ve Laboratuvar Tetkiklerinin Korelasyonları	61
Tablo-19: Yaş, VKİ, Sigara İçme Durumunun Etkileri Dışlandıktan Sonra FMS Varlığının Oksidan ve Antioksidan Parametreleri ile Subfoveal Koroid Kalınlığı ile Olan İlişkisi	62

Œekil-1: ACR 1990 Tanı Kriterlerinde Fibromiyalji Hassas Noktaları	21
Œekil-2: Katılımcıların Medeni Durumu	56
Œekil-3: FMS'lilerin İlaç Kullanım Durumları	57



Resim-1: Spektral-Domain Optik Koherens Tomografi Retina Görüntüleri	41
Resim-2: Spektral- Domain EDI- Optik Koherens Tomografi Görüntüsü	43
Resim-3: Gangliyon Hücre Katmanı ve Retina Sinir Lifi Tabakası Oluşumu	44
Resim-4: Gangliyon Hücre Katmanı ve Retina Sinir Lifi Tabakası Oluşumu	44
Resim-5: Çalışmada kullanılan Optik Koherens Tomografi Cihazı	51
Resim-6: Çalışmada kullanılan Optik Koherens Tomografi cihazı	51
Resim-7: Optik Koherens Tomografi ile Maküla Ölçümü	52
Resim-8: Optik Koherens Tomografi EDİ Modunda Koroid Tabaka Ölçümü	52
Resim-9: Optik Koherens Tomografi ile Retina Sinir Lifi Tabakası Ölçümü	53
Resim-10: Optik Koherens Tomografi ile Gangliyon Hücre Katman Kalınlığı Ölçümü	53

KISALTMALAR

ABTS	: 2,2'-azino-bis 3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit
ACR	: Amerikan Romatoloji Derneği
ATP	: Adenozin Trifosfat
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BDT	: Bilişsel Davranış Terapisi
CoQ	: Koenzim Q
DM	: Diabetes Mellitus
DS	: Disülfid
EULAR	: Avrupa Romatoloji Birliği
EDI-OKT	: Enhanced Depth Imaging-Optik Koherens Tomografi
FMS	: Fibromiyalji Sendromu
FIQ	: Fibromiyalji Etki Anketi
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda İdaresi (Food and Drug Administration)
GİB	: Göz İçi Basınç
GCC	: Ganglion Hücre Kompleksi
GCL	: Ganglion Hücre Katmanı
GHKK	: Gangliyon Hücre Katman Kalınlığı
GH	: Büyüme Hormonu
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HÜBAK	: Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Kurulu
IPL	: İç Pleksiform Tabaka
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu-1
IL	: İnterlökin
MAS	: Miyofasiyal Ağrı Sendromu
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar
NT	: Nativ Tiyol
OKT	: Optik Koherens Tomografi
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
PGB	: Pregabalin
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RSLT	: Retina Sinir Lifi Tabakası
RA	: Romatoid Artrit

SD-OKT	: Spektral-Domain Optik Koherens Tomografi
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SNIR	: Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
SPECT	: Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
TAS	: Total Antioksidan Durum
TENS	: Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu
TNF-a	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
TOS	: Total Oksidan Durum
TSA	: Trisiklik Antidepresanlar
TT	: Total Tiyo
VAS	: Vizüel Ağrı Skalası
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Fibromiyalji Hastalarında Plazma Total Antioksidan, Total Oksidan, Tiyol-Disülfid ve Optik Koherens Tomografi Verilerin Değerlendirilmesi

Dr. Mustafa TUNA

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Fibromiyalji sendromu (FMS) yaygın vücut ağrısı, halsizlik, yorgunluk, uyku bozukluğu, spesifik anatomik noktalarda hassasiyet, bilişsel ve kognitif fonksiyon bozukluğu ve depresyon gibi birçok farklı semptomun yer aldığı klinik bir tablo olarak tanımlanmaktadır. Multifaktöryel olarak kabul edilen etyopatogenezi, halen tam açıklanamamış bu hastalıkta oksidatif stres de suçlanan faktörler arasındadır. Tiyol/disülfid homeostazı ve total oksidan durum (TOS), total antioksidan durum (TAS), oksidatif stres indeksi (OSI) gibi oksidatif stres parametrelerinin ölçülmesi vücut oksidan/antioksidan dengesi hakkında bilgi verebilir. Optik koherens tomografi (OKT), X-ışını veya kontrast madde kullanmadan, biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleme sağlayan bir tanı yöntemidir. Literatürde FMS'li hasta grubunda tiyol/disülfid homeostazı, TAS, TOS ve OSI parametreleri ile OKT bulgularının ilişkisinin incelendiği herhangi araştırmaya rastlamadık. Literatürde bu yönden bir ilk olan çalışmamızda FMS etyopatogenezinde rolü olduğu düşünülen oksidan/antioksidan denge ile OKT bulgularının ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) 2010 Fibromiyalji tanı kriterlerine göre son 5 yıl içinde tanı almış veya yeni tanı konulmuş 20-50 yaş arası 39 kadın FMS hastası ve 41 sağlıklı gönüllü dahil edildi. FMS'li grubun fibromiyalji etki anketi (FIQ) ve vizüel ağrı skalası (VAS) ölçümleri ile kullanmakta oldukları ilaçlar tespit edildi. Her iki grubun plazma nativ tiyol (NT), total tiyol (TT), disülfid (DS), NT/TT, DS/NT, DS/TT, TOS, TAS ve OSI değerleri ile göz OKT ölçümleri belirlendi. OKT ölçümlerinde subfoveal koroid tabaka, retinal sinir lifi tabakası, ganglion hücre katmanı ve makula kalınlıklarına bakıldı.

Bulgular: Sağlıklı kontrol grubuna göre FMS'li hasta grubunda, TAS, TOS, NT, TT, DS seviyeleri yüksek iken (tüm $p < 0,05$), diğer ölçümler benzerdi (tüm $p > 0,05$). FMS'li hasta grubunda TOS seviyelerindeki artış ($p < 0,001$), TAS düzeylerindeki artıştan ($p = 0,030$) çok daha anlamlı düzeydeydi. OKT bulguları açısından ise FMS'lilerin sağ ve sol subfoveal koroid kalınlıklarının düşük olması (her iki $p < 0,001$) dışında anlamlı fark yoktu (tüm $p > 0,05$). FMS'li hastalar FIQ

sonuçlarına göre ($FIQ \leq 50$ ve >50 olarak) iki alt gruba ayrıldığında; >50 olan grubun TAS seviyesi düşük ($p=0,020$), OSI değerinin ise yüksek olduğu ($p=0,018$) tespit edildi.

Sonuç: FMS'li hastalarda, innervasyonu otonom sinir sistemi yoluyla olan göz koroid kalınlığında incelme tespit edilmesi, hastalıkta görülebilen otonom sinir sistemi anormalliklerini desteklemektedir. TOS seviyelerindeki artış, TAS artışına göre çok daha anlamlı düzeyde yüksek olması nedeniyle, artmış oksidan duruma kompanzasyon amaçlı antioksidan düzeyin de arttığını düşündürmektedir. OSI değerleri benzer olduğu için oksidatif strese artma tespit etmediğimizi belirtebiliriz. FIQ skoru yüksek, semptom ve şikâyetleri fazla olan, FMS'li hastaların oksidatif stres yönünden incelenmesi ve olası komplikasyonlar yönünden dikkat edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Fibromiyalji sendromu, total oksidan durum, total antioksidan durum, oksidatif stres indeksi, nativ tiyol, total tiyol, disülfit, optik koherens tomografi

ABSTRACT

Evaluation Of Plasma Total Antioxidant, Total Oxidant, Thiol-Disulphide and Optical Coherence Tomography Data In Fibromyalgia Patients

Mustafa TUNA, MD

Specialty Thesis, Department of Physical Medicine and Rehabilitation

Objective: Fibromyalgia syndrome (FMS) is defined as a clinical picture with many different symptoms such as widespread pain, weakness, fatigue, sleep disturbance, sensitivity at specific anatomical points, cognitive dysfunction, and depression. Its etiopathogenesis is multifactorial, and among the factors the role of oxidative stress in FMS has not been fully explained yet. Measuring oxidative stress parameters such as thiol/disulfide homeostasis and total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS), oxidative stress index (OSI) can provide information about body oxidant/antioxidant balance. Optical coherence tomography (OCT) is a diagnostic method that provides high resolution cross-sectional imaging of biological tissues without using x-ray or contrast media. In the literature, we did not find any research investigating the relationship between thiol/disulfide homeostasis and TAS, TOS and OSI parameters with OCT findings in the FMS patient group. In this study, which is the first in the literature, we aimed to investigate the relationship between oxidant/antioxidant balance and OCT findings in patients with FMS.

Methods: A total of 39 female patients with FMS and 41 healthy volunteers aged between 20 and 50 years old who were diagnosed or newly diagnosed in the last 5 years were included in the study according to the American College of Rheumatology (ACR) 2010 Fibromyalgia diagnostic criteria. Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) and Visual Analogue Scale (VAS) pain measurements of the group with FMS and the drugs they used were determined. Plasma native thiol (NT), total thiol (TT), disulfide (DS), NT/TT, DS/NT, DS/TT, TOS, TAS and OSI values and eye OCT measurements were evaluated. Regarding OCT measurements, subfoveal choroid layer, retinal nerve fiber layer, ganglion cell layer and macular thickness were assessed.

Results: When compared to the healthy control group, TAS, TOS, NT, TT, DS levels were high in the FMS patient group (all $p < 0.05$), whereas other measurements were found to be similar (all $p > 0.05$). The increase in TOS levels ($p < 0.001$) in the FMS group was much more significant

than the increase in TAS levels ($p=0.030$). In terms of OCT findings, there was no significant difference between the right and left eye subfoveal choroid thicknesses between the two groups (both $p < 0.001$). When patients with FMS are divided into two subgroups according to FIQ results ($FIQ \leq 50$ and > 50); it was observed that the TAS level was lower ($p=0.020$) and the OSI value was higher ($p=0.018$) in the group with $FIQ > 50$ than in the group $FIQ \leq 50$.

Conclusion: In patients with FMS, detection of thinning of the eye choroid thickness, the innervation of which is through the autonomic nervous system, supports the autonomic nervous system abnormalities that can be seen in the disease. The increase in TOS levels suggests that the level of antioxidants for compensation of increased oxidant status also increases due to the fact that it is much higher than TAS increase. Since the OSI values are similar, we can state that we did not detect an increase in oxidative stress. We think that FMS patients with high FIQ score, symptoms and complaints should be evaluated in terms of oxidative stress and related possible complications.

Key Words: Fibromyalgia syndrome, total oxidant status, total antioxidant status, oxidative stress index, native thiol, total thiol, disulfide, optical coherence tomography

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS); etyopatogenezi net olarak henüz tespit edilememiş, sistemik semptomların da sıklıkla eşlik ettiği, kronik yaygın kas-iskelet sistem ağrısının en sık nedenlerinden birisidir (1-2). Otonom sinir sistemi disregülasyonu ve artmış oksidatif stres etyopatogeneizde suçlanan birçok faktörden ikisidir (3, 4).

Vücut enerjisinin çoğunun üretildiği oksidatif fosforilasyon sırasında serbest oksijen radikalleri oluşur (5). Normal durumda reaktif oksijen türleri (ROS) ile hücre içi, zarlar ve hücre dışı boşluktaki antioksidanlar arasında bir denge vardır (5). Oksidatif stresin artması, oksidasyon ürünleri ile antioksidan savunma ürünleri arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır.

Oksidasyon ve antioksidasyon arasındaki dengenin hesaplanmasında tiyol/disülfid dengesi, total oksidan durum (TOS), total antioksidan durum (TAS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) gibi parametreler kullanılmaktadır. Tiyoller önemli antioksidanlardan olup, bir sülfür ve bir karbon atomuna bağlı hidrojen atomundan oluşan sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşikler sınıfıdır. Vücuttaki oksidatif stresi dengelemek amacıyla reaktif oksijen radikalleri ile reversibl disülfid bağları oluştururlar. Tiyol/disülfid homeostazı, oksidan/antioksidan dengenin korunması, detoksifikasyon, hücrel sinyal iletimi, transkripsiyon, hücre büyümesi ve apoptozisi gibi birçok hücrel faaliyetlerde önemli role sahiptir. Daha önce hipertansiyon, preeklampsi, birçok otoimmün hastalık, böbrek, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistem hastalıklarında tiyol/disülfid homeostazındaki değişiklerin etyopatogenetik rolü araştırılmıştır (6, 7). Bu homeostazın immün bağışıklıkta çok önemli rol oynadığı saptanmıştır. Ayrıca tiyol/disülfid homeostazındaki dengesizliklerin oksidatif stres ürünlerinin artmasına sebep olarak, inflamasyon aracılığıyla hastalıkların ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir (8, 9). Farklı oksidan ve antioksidanların kan konsantrasyonlarının ayrı ayrı ölçülmesi çok masraflı, zahmetli ve zaman alıcı olduğundan Erel tarafından enzimatik olmayan tüm oksidan ve antioksidan moleküllerin kolaylıkla ölçülebileceği bir yöntem bulunmuştur (10,11). Bu yöntem, oksidasyon/antioksidasyon dengesinin hesaplanmasında alternatif yöntemlerden birisidir. Literatürde FMS’de tiyol/disülfid dengesi veya TAS, TOS değerlerinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen, her iki parametrenin birlikte çalışıldığı sadece bir araştırma bulduk (12).

Optik koherens tomografi (OKT) cihazı ile, herhangi bir kontrast madde veya radyasyon kullanmadan, başta göz olmak üzere biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü tomografik

görüntüler elde edilerek, hastalıkların tanı ve takibinde kullanılabilir (13, 14). Daha önce FMS'li hastaların OKT bulgularının değerlendirildiği sadece üç çalışmaya rastladık (15-17).

Çalışmamızda, FMS'li hastalarda OKT bulguları ile hastalığın etyopatogenezinde rolü olabileceği düşünülen oksidasyon ve antioksidasyon dengesinin ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Geniş çaplı literatür taramamıza rağmen FMS'li hastaların OKT bulguları ve oksidan/antioksidan denge ilişkisinin incelendiği herhangi bir yayına rastlamadığımızdan, çalışmamız bu konuda bir ilktir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji Sendromu

2.1.1. Tanımı

Fibromiyalji; yorgunluk, bilişsel bozukluk, psikiyatrik ve somatik semptomların eşlik ettiği, spesifik anatomik noktalarda hassasiyetle karakterize, kronik yaygın kas-iskelet sistem ağrısının en sık nedeni olan klinik bir tablodur (1, 2).

Fibromiyalji sendromunun (FMS) etyolojisi ve patofizyolojisi tam olarak belli değildir (1, 2). Yaygın yumuşak doku ağrısına sebep olan herhangi bir inflamasyon bulgusuna rastlanılmamıştır. Yumuşak dokularda yaygın hassasiyet dışında herhangi bir fizik muayene bulgusu da yoktur (1, 2).

Radyolojik ve laboratuvar bulguların normal olması nedeniyle hastalığın, organik bir hastalık olmadığı düşünülmüş ve bazı ekoller tarafında psikojenik veya psikosomatik olarak kabul edilmiştir (1, 2). Bununla birlikte bazı klinik çalışmalarda fibromiyaljide, nosiseptif ağrı yollarının bozulmasına bağlı olarak santral sensitizasyon sendromları içerisinde yer almıştır (18).

Fibromiyalji hastalarına migren, gerilim tipi baş ağrısı, sabah sertliği, anksiyete, depresyon, nöropati olmaksızın parestezi, Raynaud fenomeni, kuru göz, kuru ağız, uyku bozuklukları, irritabl barsak ve mesane hastalığı, dismenore ve subjektif şişlik gibi klinik belirti ve bulgular eşlik edebilir (19).

2.1.2. Tarihçesi

Hipokrat zamanında fiziksel sakatlığa sebep olmayan, yaygın kronik ağrı ve multipl somatik şikâyetlerle karakterize bir hastalıktan bahsedilmiştir. Avrupalı hekimler 18. Yüzyılda yumuşak dokularda yaygın ağrıya sebep olan kronik yaygın ağrıyı, romatizmal hastalıklardan ayırarak, kas iskelet sistemi üzerinde deformasyon oluşturmayan kas romatizması diye isimlendirmişlerdir (20, 21).

İlk olarak 1843’de Froriep, yaygın kas ağrısı olan hastaların muayenelerinde, kaslarda sert ve palpasyonla ağrılı noktalar tespit ettiği bir hastalık tanımlamıştır (22). 1904’ te İngiliz nörolog William Gowers, kaslarda görülen ağrılar ve kas romatizmal hastalıklarının fibröz dokudaki inflamasyondan kaynaklandığını öne sürmüştür (23). Aynı yıl patolog Stockman ağrılı kas noktalarından yaptığı biyopsilerde, inflamatuvar hücreler, fibroblastların proliferasyonu ve bu bölgedeki sinir ile damar duvarlarının kalınlaşmasını saptayıp, inflamatuvar ve dejeneratif değişiklikleri raporlamasıyla, Gowers’in fibrozit teorisi kabul edilmiştir (24).

Yapılan bir çok araştırmada bu hasta grubunda herhangi bir inflamasyon bulgusunun olmaması ve konnektif dokuların yapısında kalıcı ve spesifik değişikliklerin gösterilmemesine karşın, fibrozit terimi organik bir patolojinin bulunmadığı durumlar için kullanılmıştır (21). Bu hastalık için non-artiküler romatizma, psikojenik romatizma ve miyofibrozit terimleri kullanmasına rağmen ilk kez 1976 yılında Hench tarafında fibromiyalji terimi kullanılmıştır (25).

Fibromiyalji sendromu ilk olarak 1968 yılında Traut tarafında bir sendrom olarak tanımlanmış olup, bileşenleri; depresyon, kaslarda ve tendonların kemiğe yapışma yerlerinde hassasiyet, halsizlik, yorgunluk, uyku bozukluğu ve yaygın kas iskelet sistemi ağrısı olarak belirtilmiştir (26). Yapılan çalışmalarda 1975’te Moldofsky tarafından anormal uyku paterni saptanmıştır (27).

Fibromiyalji sendromunun bugünkü tanı kriterlerinin oluşmasında ve komponentlerinin belirlenmesinde rolü olan ilk kontrollü klinik çalışma 1981’de Yunus ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 50 primer fibromiyalji hastası ve 50 sağlıklı gönüllüyü kıyaslayarak, fibromiyalji grubunda yaygın ağrı, yorgunluk, halsizlik, uyku bozukluğu gibi hastalığa spesifik bulguların ve hassas nokta sayılarının sağlıklı gruba oranla daha anlamlı olduğu saptanmıştır (28). Daha sonra yapılan birçok klinik çalışmada fibromiyalji için tanı kriterleri oluşturulmuş ve bu kriterler hastalığın saptanmasında yaygın olarak kullanılmıştır (20).

Amerikan Romatoloji Derneği (ACR), 1990 yılında yaygın ağrı ve hassas noktaları tanımlayarak fibromiyalji hastalığı için tanı kriterleri yayınlamışlardır (20). Kısa süre sonra Dünya Sağlık Örgütü fibromiyalji sendromunu bir hastalık olarak kabul etmiştir (29).

Hastalığa tanı koyma zorluğu nedeniyle ACR, 2010’da hassas noktaların olmadığı ve yaygın ağrı indeksi ile semptom şiddet skalasını dahil ettiği yeni tanı kriterleri tanımlamıştır (30).

2013’de ise Benett ve ark. ağrı skoru ve semptom etki sorgulamasını da içeren yeni alternatif tanı yöntemlerini geliştirmişlerdir (31).

2.1.3. Epidemiyoloji

Fibromiyalji her yaş, etnik grup ve cinsiyette görülebilse de, 40-60 yaş aralığında ve kadınlarda daha sıktır. Erkeklerle oranla kadınlarda hastalık 6-10 kat daha fazla görülmektedir. 1990’lı yılında yapılan çalışmalarda hastalığın yaş ortalaması 49 civarı, cinsiyet dağılımı ise % 80-90 kadın olarak saptanmıştır (32). Kadınlarda, hassas nokta ve hastalığa eşlik eden semptom sayısı daha fazladır. Beyaz ırkta daha sık görülmesine rağmen coğrafi dağılımla ilişkili bulunamamıştır (32, 33).

FMS prevalansı her ülkede değişmekle birlikte yaklaşık olarak %2-5’dir.(Amerika Birleşik Devletleri’nde kadınlarda %3,4, erkeklerde %0,5, Kanada’da kadınlarda %4,9, erkeklerde %1,6’dır) (34). Türkiye’de yapılan bir çalışmada prevalans %3,6 bulunmuştur (35).

Romatolojik hastalıklar içerisinde osteoartritten sonra toplumda en sık görülen ikinci hastalıktır (36). Tek başına görülebileceği gibi diğer hastalıklara da eşlik edebilir. Hastalığın prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. En sık 5. ve 6. dekatta görülmektedir (21).

Kişilerin sosyoekonomik ve eğitim düzeylerinin düşmesiyle hastalığın insidansında artış görülmektedir. McNally ve ark. yaptıkları çalışmada gelir düzeyi düşük ve vücut kitle indeksi (VKİ) yüksek olan kişilerde hastalığın daha sık olduğunu saptamışlardır (37).

Tanı kriterlerinin daha esnek olması ve hekimlerin hastalığı tanımasının artmasıyla, prevalans da giderek yükselmektedir.

2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez

Fibromiyalji sendromunun etyopatogenezi hala tam olarak tespit edilmiş değildir. Yapılan çalışmalar sonucunda, santral ve otonom sinir sistemlerinin disregülasyonu, nörotransmitterler, hormonlar, bağışıklık sistemi, çevresel stres faktörleri ve psikososyal bozukluk gibi birçok değişikliğin hastalığın ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir (3).

Genetik yatkınlığı olan kişiler, travmaya, inflamasyona, immünolojik ve hormonal değişikliklere ve çevresel strese maruz kaldığında hastalık ortaya çıkabilir (3). Ayrıca yapılan birçok çalışmada hipotalamo-pituiter-adrenal aks bozukluğunun hastalığın patofizyolojisine katkısı olabileceği düşünülmüştür (38).

2.1.4.1. Merkezi Sinir Sistemi

Santral sensitizasyon, santral sinir sistemindeki ağrıya duyarlı nöronların normal veya eşik değerin altındaki uyarılara karşı artmış duyarlılığıdır (39). Santral sensitizasyon kronik ağrı patogenezinde önemli rol oynar (38). Santral sensitizasyon, spontan sinir aktivasyonunun artması, alıcı alanların genişlemesi ve primer afferent lifler tarafından artırılmış ileti sonucu oluşur (40). Persistan periferik uyarılar, postsinaptik duyuşal nöronda normalde glutamata cevapsız olan N-Metil-D-Aspartat reseptörlerinde uzamış aktivasyona neden olur. Buna bağılı olarak ikinci duyuşal nöronda azalmış aktivasyon eşiğı, reseptif alanda genişleme ve spontan aktivasyon meydana gelir. Bu wind-up fenomeni olarak adlandırılır (41, 42). Bunun klinik yansıması, allodini, hiperaljezi ve spontan ağrının ortaya çıkmasıdır. Fibromiyalji hastalarında bu mekanizma aşırı bir şekilde çalışmaktadır (41, 42).

Bir başka mekanizma ise şiddetli ağrıyı inhibe eden omuriliğın inhibitör ağrı yollarının bozulmasıdır. Bu da fibromiyalji hastalarında santral sensitizasyonun daha da artmasına neden olur (40, 43-45).

Artmış nöronal mekanizmaların yanı sıra, glial hücre aktivasyonunun omurilikte ağrı iletimini düzenlemeye yardımcı olması nedeniyle fibromiyaljinin patogenezinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Çeşitli ağırlı uyarımlarla aktive olarak, proinflatuar sitokinler, nitrik oksit, prostaglandinler ve omurilik hipereksitabilitesini uyaran ve uzatan reaktif oksijen türlerini salgımlarlar (46, 47).

Ayrıca birçok nörotransmitter santral sensitizasyonda yer almaktadır. Serotonin, ağrının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (48). Serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) bu molekülün seviyesini belirlemeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Ayrıca serotonin prekürsörü olan triptofan ve metabolitleri kanda, BOS'ta ve idrarda çeşitli çalışmalarda ölçülmüştür. Bazı çalışmalarda FMS'lilerin serum veya BOS'ta serotonin seviyeleri düşük bulunmuştur (49-51).

Serotonin, ruh hali ve uykunun düzenlenmesinde de önemli rollere sahiptir. Bu durum FMS’de görülen uyku ve zihinsel bozukluklar arasındaki ilişkiyi açıklayabilir (52, 53).

Serotonin gibi birçok nörotransmitter hastalığın etyopatolojisinde rol oynar. Bunlar norepinefrin, dopamin, Substans P maddesi gibi nörotransmitterlerdir (54-56). Endojen opioidlar, bu hastalarda artmasına rağmen ağrı düzenlemesinde rol oynamamaktadırlar. Bu da endojen opioidların etkinliğinin azaldığını açıklayabilir (57).

Özellikle serotonin düzeyinde azalma meydana geldiğinde hem BOS’ta hem de periferik sinir sisteminde Substans P maddesi seviyesinde artış meydana gelerek ağrı eşiğini düşürür. Bu da hiperaljeziye neden olur (58). Normal koşullarda akut stres sonrası analjezi meydana gelirken, kronik stres bu etkiyi ortadan kaldırır ve hatta hiperaljeziye neden olabilir (58, 59). Çeşitli çalışmalarda kronik strese maruz kalındığında dopamin seviyesinde azalma olduğu ve hiperaljezi olduğu gösterilmiştir (3, 21).

Yunus ve ark. klinik ve etyopatogenezi birbirine benzer bir grup hastalık saptayarak, bunlara santral sensitivite sendromları adını vermişlerdir (Tablo 1) (36, 60).

Tablo-1: Santral Sensitivite Sendromları

Fibromiyalji Sendromu	Periyodik Bacak Hareket Sendromu
Kronik Yorgunluk Sendromu	Huzursuz Bacak Sendromu
Miyofasiyal Ağrı Sendromu	Temporomandibular Eklem Bozukluğu
Posttravmatik Stres Bozukluğu	Gerilim Tipi Baş Ağrısı
Kadın Üretral Sendromu	Migren
Primer Dismenore	Multipl Kimyasal Sensitivite Sendromu
Premenstrüel Sendrom	

2.1.4.2. Nöroendokrin Sistem ve Otonom Sinir Sistemi

Fibromiyalji kronik strese bağlı bir hastalık olduğundan, hipotalamik-hipofizer-adrenal eksen de hastalığın ortaya çıkmasında büyük rol oynar (61). Sirkadiyen ritmin bozulmasına bağlı olarak özellikle akşamları artmış kortizon seviyeleri tespit edilmiştir (62, 63). Ayrıca birçok çalışmada fibromiyalji hastalarında adrenokortikotropik hormon seviyesinde artış saptanmıştır (58,

64). Bu durum, kortikotropin salgılayan hormonun hiposekresyonunun bir sonucu olarak kabul edilmiştir (65). Fibromiyalji hastalarında görülen bu değişikliklerin hipotalamik-hipofizer-adrenal eksenini düzenleyen serotonerjik liflerin disfonksiyonundan kaynaklandığı ileri sürülmüştür (58).

Gündüzleri normal seviyelerde olan büyüme hormonu (GH), Non-REM uykunun 4. aşamasında salgılanır. Hipofiz ön lobundan salgılanan GH, karaciğerden kaslar üzerine onarım ve güçlendirmeyi sağlayan insülin benzeri büyüme hormonu-1 (IGF -1)'in sentezlenmesini sağlar. Bazı çalışmalarda fibromiyalji hastalarındaki Non-REM uyku bozukluğu nedeniyle GH ve IGF-1 seviyeleri düşük bulunmuştur (66-68). Ayrıca FMS'de görülen yorgunluk, halsizlik, egzersiz intoleransı ve soğuğa karşı hassasiyet gibi birçok klinik faktör GH eksikliğine bağlanmıştır. Adrenokortikotropik hormonun artması, GH seviyesini azaltan somatostatin seviyesinde artışa neden olur (69).

Hipotiroidi, hastalığın klinik özelliklerini göstermesine rağmen hastaların tiroid hormon seviyeleri sıklıkla normaldir (70). FMS'nin kadın cinsiyette daha sık görülmesi nedeniyle patogeneizde seks hormonlarının rolü olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda yapılan çalışmalarda ise gonadotropin ve gonadal steroid sekresyonları normal düzeylerde saptanmış olup, hastalık insidansı ile ilgili hiçbir kolerasyon gösterilmemiştir (71, 72).

Birçok çalışmada FMS'de sempatik sinir sisteminin sürekli hiperaktif olduğu ancak stres durumlarında hiporeaktif olduğu gösterilmiştir. Bu da hastalığa eşlik edebilen yorgunluk, sabah tutukluğu, uyku bozuklukları, anksiyete, yalancı Raynaud fenomeni, kuru göz, kuru ağız ve irritabl barsak hastalığının semptomlarını açıklayabilir (36, 57). Fibromiyalji hastalarında, norepinefrin ile salgılanan nöropeptid Y seviyesinin yüksek olması sempatik sinir sistemin disfonksiyonunu açıklayabilir (73).

2.1.4.3. Genetik Yatkınlık

Kalıtımsal yatkınlık hipotezi kanıtlanmamış olsa da, bazı çalışmalarda elde edilen bulgular fibromiyaljide genetik bir zemin olduğunu düşündürmektedir (36, 74). Fibromiyalji hastalarının aileleri, sağlıklı topluma göre 8-10 kat daha fazla hastalığa yakalanma riskine sahiptirler (3). Bununla birlikte hastalık ile histokompatibilite antijenleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (36). Hastalığın tedavisinde antidepresan ilaçların kullanılması ve bazı çalışmalarda serotonin düzeylerinin düşük tespit edilmesi nedeniyle serotonin ve katekolamin yolları ile ilişkili genlerin

etyopatogenezde rol alabileceği düşünülmüştür (3). Yapılan bazı çalışmalarda serotonin 5-HT_{2A} reseptörü, serotonin taşıyıcısı, dopamin D₄ reseptörü ve katekol-O-metil transferaz enzimini kodlayan genlerde yüksek oranda polimorfizm gösterilmiştir (36, 75). Bu polimorfizmler monoaminlerin taşınmasını ve metabolize edilmesini etkiler. Monoaminlerin metabolizmasının bozulmasıyla, ağrı algısı ve ağrı modülasyonu bozulur (36, 76, 77).

Fibromiyalji hastalarının aile fertleri sağlıklı gruplara göre ağrıya daha duyarlı olup, baş ağrısı, temporomandibular eklem disfonksiyonu, huzursuz bacak sendromu ve diğer bölgesel ağrı sendromları gibi hastalıklara yakalanma yatkınlıkları fazladır (78, 79). Pellegrino ve ark. çalışmalarında fibromiyaljililerin aile bireylerinde hastalığa yakalanma olasılığını %52 olarak saptamış ve FMS'nin otozimal dominant olabileceğini ileri sürmüşlerdir (80). Bazı araştırmacılar, SLC6A4A, TRPV2, MYT1L, and NRXN3 gibi genlerin FMS ile ilişkili olabileceğini, tetkikleyici mekanizma olarak çevresel faktörlerin etkisinden bahsetmişlerdir (74).

2.1.4.4. Uyku Bozuklukları

FMS'de dinlendirmeyen uyku şikâyetleri hastaların çoğunda görülmektedir. Yorgun uyanma şikâyeti olan hastalar, uyku sırasında sık sık uyanma ve zayıf uyku kalitesinden yakınırırlar (36).

Fibromiyalji hastalarının elektro-ensefalografilerindeki anormal uyku paternlerini ilk olarak Moldofsky ve ark. göstermiştir (27). Normal uyku paterninde, uykuya dalınca 60-90 dakikalık olan non-REM dönemi, takiben REM ve non-REM uyku periyotları birbirini takip eder. Uykunun non-REM denilen 4. periyodunda saniyede 1-2 tane yavaş delta dalgaları görülürken fibromiyalji hastalarında ise delta dalgalarına ilaveten saniyede 10-12 alfa dalgası görülür. Buna alfa-delta uyku paterni denilmektedir (27). Fibromiyalji hastalarında uykunun bu safhasının bozuk olmasına bağlı olarak, bu evrede salgılanan GH ve IGF-1 eksikliği saptanır (66-68). Kas mikrotravması onarımında yer alan bu hormonların eksikliğine bağlı olarak doku iyileşmesi etkilenebilir (67).

2.1.4.5. İmmün Sistem

Fibromiyalji, otoimmün hastalığı olan kişilerde daha sık görülür ve buna bağlı olarak birçok otoantikör çalışılmıştır. Yunus ve ark. çalışmalarında, antinükleer antikör pozitifliğini

toplum ile aynı sıklıkta tespit ederken, subjektif ağız kuruluşunun FMS'lilerde daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (81).

İnterlökin (IL)-2 tedavisi alan kanser hastalarında fibromiyaljiye benzer semptomların olması nedeniyle, ilk olarak FMS'nin sitokinlerle ilişkili olabileceği fikrini Wallace ve ark. ortaya koymuştur. Bu sitokinlerin Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF-a), IL-1 Ra, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 olduğu ileri sürülmüştür (82). Yapılan bazı çalışmalarda özellikle IL-1 beta, IL-6, IL -8 ve TNF-a santral ve periferik nöropatik ağrının oluşmasında katkıları saptanmıştır (59, 82). FMS ile antipolimer antikorlar arasında ilişki araştırılmış ancak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (83).

2.1.4.6. Psikiyatrik Bozukluklar

Yapılan klinik çalışmalarda, sağlıklı popülasyon ve diğer birçok romatizmal hastalığa göre FMS'de, depresyon, somatoform bozukluk, anksiyete, panik bozukluğu, öfke kontrol bozukluğu ve posttravmatik stres bozukluğuna anlamlı derecede yüksek oranda rastlanılmıştır (84, 85). Altunören ve ark. çalışmalarında, FMS tanılı hastaların %76,5'inin DSM-IV-TR kriterlerine göre psikiyatrik bir tanı aldığını belirtmişlerdir (86). Bohn ve ark. FMS'lilerin büyük bir çoğunluğunun çocukluk veya erişkinlik döneminde travmaya maruz kaldıklarını saptamıştır (87). Diğer kas iskelet sistemi hastalıklarına kıyasla depresyona daha sık rastlanır. Tedavide serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü (SNIR) kullanılması, etyopatogeneizde serotonin sistemindeki bir disfonksiyonunun da rolü olduğunu düşündürmektedir. Klinik çalışmalarda her ikisi arasında belirgin bir korelasyon saptanmıştır (52, 84, 87).

2.1.4.7. Periferik Dokular

FMS hastalarındaki kas ağrılarının sebebini açıklamak için kaslarla ilgili bazı çalışmalar yapılmış ve kasların yapı ve işlevlerinde bozulma olduğu ileri sürülmüştür (3). Kas dokularında vasküler yetersizliklere, oksidatif stres faktörlerine ve yapısal değişikliklere işaret eden adenosin trifosfat (ATP) ve fosfokreatin düzeylerinde azalmayla birlikte fibrillerde yırtılmalar gösterilmiştir. Ayrıca kutanöz dokularda IL-1 ve DNA parçacıklarının olması, hastalığın etyopatogenezinde, oksidatif stres faktörlerinin rol oynayabileceğini düşündürmüştür (88-90). Bu bulgular egzersiz sonrası görülen ağrılı durumları açıklayabilir. Ayrıca kas biyopsilerinde herhangi bir inflamasyon bulgusuna rastlanılmamasına rağmen, membran, mitokondriyal ve kollajen liflerde bazı yapısal değişiklikler saptanmıştır (89, 90).

Bazı çalışmalarda fibromiyalji hastalarının el kavrama kuvveti test edilmiş ve kas performans düşüklüğü saptanmıştır (91). Ancak bunu açıklayacak herhangi bir nörolojik patoloji saptanmamıştır. FMS'liler, manuel kas gücü muayenelerinde kuvvet kaybı olmamasına rağmen, dayanıksızlık ve kuvvet kaybı şikâyetinden yakınırırlar (91).

FMS hastalarının kas endurans azlığının sebebi tam olarak tespit edilememiştir. Ancak azalmış enduransın, santral veya periferik patolojiler kaynaklı olduğu görüşü ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda fibromiyalji hastalarının hem aerobik hem de anerobik egzersiz kapasitesi sağlıklı gruba göre daha düşük saptanmış ve izokinetik kas ölçeklerinin anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir (91, 92). FMS hastalarında egzersiz sırasında damar vazospazmına bağlı olarak kan akımda azalmalar saptanmıştır. Buna bağlı olarak dokularda egzersiz intoleransı ve yorgunluk şikâyetleri belirginleşir (91, 93).

2.1.4.8. Tetikleyen Faktörler

Enfeksiyon hastalıkları fibromiyalji için doğrudan bir neden olmasa bile hastalığı tetikleyebilir. Özellikle Hepatit C virüs, İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), Cocksackie B, Parvovirus, Epstein-Barr virüsü ve Borrelia enfeksiyonları hastalıkla ilişkilendirilmiştir (94-97). Bu patojenler bazı FMS hastalarında tespit edilse de, kronik yorgunluk sendromundaki kadar sık değildir. Aynı şekilde fiziksel travma, aşılar ve kimyasal maddelerde hastalık için tetikleyici faktörler olabilir (94, 98, 99).

2.1.5. Fibromiyalji Sendromunun Sınıflandırılması

Fibromiyalji daha önce primer ve sekonder olarak sınıflandırılrsa da, sekonder faktörlerin tedavi edilmesine rağmen FMS semptom ve bulgularının devam etmesi nedeniyle bu sınıflama artık pek kabul edilmemektedir (100).

Çocukluk çağında görülen formu juvenil FMS olarak isimlendirilebilir. Çocuklarda anamnez alınmasının kolay olmaması ve şikâyetlerini tam ifade edememeleri nedeniyle genellikle tanı konulamamaktadır.

Bazı otörler akut stres durumlarında ve posttravma sonrası FMS semptom ve bulgularını gösteren ve bu faktörlerin yok edilmesiyle iyileşen hastaları Reaktif FMS olarak adlandırmışlardır (101).

FMS, kliniği ve tedaviye verdiği cevap oranları farklı olması nedeniyle üç grup altında incelenebilir (Tablo 2) (102). Birinci grupta yer alan hastaların semptomları daha hafif olup, tedaviye iyi yanıt verirler. Hastaların çoğu bu grupta yer alır. İkinci gruptaki hastaların semptomları çok belirgindir ve tedaviden çok fazla fayda görmezler. Bu hasta grubuna genellikle psikiyatrik bir bozukluk eşlik eder. Üçüncü grupta yer alan hastalarda ise kaslardaki hassasiyet daha ön planda olup psikolojik faktörler hastalığın oluşmasında yer almaz. Daha çok non-psikiyatrik semptomları mevcuttur (102).

Tablo-2: Fibromiyalji Sendromun Alt Grupları

Grup 1
Hafif depresyon/anksiyete bozukluğu Hassasiyet belirgin değil Abartma düzeyi düşük Ağrıyı kontrol edebilen hastalar Psikolojik faktörlerin semptomlara etkisi yok
Grup 2
Hassasiyet çok belirgin Ağır depresyon ve anksiyete Abartma düzeyi yüksek Ağrı kontrolü olmayan hastalar Psikojenik faktörler semptomları ağırlaştırır
Grup 3
Hafif depresyon/anksiyete Abartma düzeyi düşük Ağrı kontrolü yüksek Psikojenik faktörler semptomları hafifletir Fazla hassas

2.1.6. Klinik Özellikler

Fibromiyalji sendromunda yaygın kas iskelet sistemi ağrısıyla birlikte yorgunluk, halsizlik, çok sayıda anatomik bölgede hassasiyet, yumuşak dokularda subjektif şişlik, sabah yorgunluğu ve katılığı, aşırı terleme, ekstremitelerde soğukluk hissi, hiperaktif barsak ve kolon sendromu, temporomandibular eklem disfonksiyonu, anksiyete, depresyon, herhangi bir dermatoma uymayan paresteziler, kuru göz, kuru ağız ve kardiyovasküler semptomlar eşlik edebilir (103). Hastaların çoğunda kronik yaygın ağrı, halsizlik, yorgunluk ve uyku bozukluğu mevcuttur (36, 103).

Kaslarda zayıflık hissi, güçsüzlük ve taşıdıkları şeyleri ani olarak düşürme gibi şikâyetlere rağmen fizik muayeneleri genellikle normal olup, herhangi bir nörolojik patoloji saptanmaz (36, 91).

Hastalarda görülen başlıca semptomlar, kas-iskelet sistemine ait ve kas-iskelet sistemi dışındaki belirtiler şeklinde ayrılabilir. FMS’de görülen semptomlar ve sıklıkları Tablo 3’te verilmiştir (36).

Tablo-3: FMS’de Görülen Klinik Semptomlar

Kas ve iskelet sistemiyle ilgili olanlar	Görülme sıklığı %
Çok sayıda anatomik bölgede hassasiyet	100
Katılık	76
Tüm vücutta sızı	62
Yumuşak dokularda şişlik hissi	52
Kas iskelet sistemi dışı semptomlar	
Halsizlik	87
Sabah yorgunluğu	75
Uyku bozukluğu	72
Kognitif disfonksiyonu	61
Mental stres	61
Anksiyete	60
Sersemlik ve baş dönmesi	59
Parestezi	54
Baş ağrısı	54
Dismenore	43
Depresyon	37
Tinnitus	17
Sıkka semptomları	15
Raynaud fenomeni	14

Fibromiyalji sendromu tek başına görülebileceği gibi birçok sendroma da eşlik edebilir. Daha çok premenstrüel sendrom olmak üzere irritabl barsak sendromu, huzursuz bacak sendromu, kadın üretral sendromu veya temporomandibular eklem disfonksiyonu eşlik edebilir (103).

2.1.6.1. Kas İskelet Sistemine Ait Bulgular

Ağrı: Fibromiyalji sendromunun başlıca şikâyeti kronik yaygın vücut ağrısıdır. Ağrı daha çok aksiyal sistemde olmak üzere dört extremitede görülebilir. Ağrının en çok hissedildiği bölgeler; boyun, sırt, omuz çevresi, kollar, dizler ve kalça çevresidir (103). Yanıcı, zonklayıcı ve kesici olarak hissedilen ağrı bazen gezici tarzda da olabilir. Hastalar ağrıyan yerlerini tam olarak lokalize edemezler. Özellikle extremitelere görülen ağrı şikâyetine sabah tutukluğunun da eklenmesi, hastalığın diğer romatizmal hastalıklarla karışma olasılığını artırır. Hastalardan ağrılarının tarifi istenildiğinde genellikle “vücuduma yel girdi, sanki etlerim taşlarla ezilmiş gibi veya sabahları trafik kazası yapmışım gibi” tabirler kullanırlar. Çevresel stres, soğuk hava, nem, aşırı yorgunluk ve travmaya maruz kaldıklarında ağrı şikâyetinde artış olur (21, 36, 93, 101, 103).

Fibromiyaljideki yaygın vücut ağrısı, yaşlanmayla ve sosyoekonomik düzeyin azalmasıyla artmaktadır. Çalışan kişilerde ağrıya bağlı olarak iş gücü kaybı yaşanır. Çok ciddi vakalarda hiperaleji (ağrılı uyarana abartılı ağrılı yanıt) ve hatta allodini (ağrılı olmayan uyarana ağrılı yanıt) görülebilir. Kronik ağrısı olan hastaların değerlendirmesi ve tedavi edilmesi zordur. Ağrıya sebep olan faktörler hastadan hastaya farklılıklar göstermektedir. Kronik ağrıda, hem periferik nosiseptif hem de santral nonnosiseptif faktörler rol oynadığından tedavisi zordur (93, 104, 105).

Eklemlerde Subjektif Şişlik: Hastaların yaklaşık yarısı eklem şişliğinden yakınırırlar ve daha çok eklemlere yakın bölgeleri tarif ederler. Bundan dolayı hastalar kendilerinde inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşünürler. Ancak hastanın muayenesinde herhangi bir artrit veya sinovit bulgusuna rastlanılmaz (33, 106).

Hastalara hangi eklemine şiş olduğu sorulduğunda, ya şişliğin geçtiğini söylerler ya da başka bir eklemden şiş ve hassasiyetten yakınırırlar.

Tutukluk: Hastalarda görülen bir diğer şikâyet olan tutukluk genellikle ağrıya eşlik eder. Özellikle sabahları görülen tutukluk inflamatuvar hastalıklarla karışabilir. Ancak fibromiyalji sendromundaki tutukluk eklemlerden ziyade vücutta yaygın olarak görülür. Ilık suyla duş almakla

veya biraz hareketle tutukluk açılabilceği gibi gün boyu da devam edebilir (106). Bennett ve ark. FMS'lilerde tutukluğun, en az ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluğu kadar hayat kalitesini bozduğunu saptamışlardır (107).

2.1.6.2. Kas İskelet Sistemi Dışı Bulgular

Yorgunluk: Fibromiyajide ağrıdan sonra en sık yakınma genellikle yorgunluktur. Daha çok sabah saatlerinde olmak üzere gün içerisinde de devam edebilir. Yorgunluğu şiddeti uzun süre hareketsizlik veya yoğun fiziksel aktiviteler sonrası artabilir. Hastaların hayat kalitesini ve hatta kendi öz bakımını bile etkileyebilir. Yorgunluğu tarif edilmesi istendiğinde, ‘‘saımı tarayacak kadar takatı bulamıyorum, sanki pılım bitmiş gibi veya çocuklarıma kahvaltı hazırlayamayacak kadar bitkinim’’ gibi tabirler kullanılır. İşlevselliği etkileyen yorgunluk şikâyeti, dinlemekle geçmez ve günlük işlerini yaparken güçsüzlüğe ve halsizliğe sebep olabilir (106).

Uyku Bozuklukları: Fibromiyalji hastalarında uyku bozukluğu sık görülen şikâyetlerden birisidir. Hastalar özellikle sabah uyandığında dinlendirmeyen uyku, yataktan kalkamama, geceleri sık sık uyanma veya uykuya dalmakta zorluk gibi şikâyetlerden yakınır (108, 109). Uyku problemleri, gün içerisinde sürekli uyuklamaya ve sonuç olarak iş veriminde çok belirgin azalmaya neden olur. Ayrıca uyku bozukluğu tedavi edilmediği takdirde hastanın yaygın ağrı, yorgunluk ve halsizlik gibi diğer şikâyetlerinin de artmasına neden olur (108, 109).

Yapılan çalışmalarda kronik ağrı, uyku bozukluğu ve kognitif disfonksiyonların birbiriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (110, 111). Uyku bozukluğuğunun olması, gün içerisinde yaygın ağrıyı tetikler ve yaygın ağrı da geceleyin uyku bozukluğuğunun daha da derinleşmesine sebep olur. Böylece kısır döngü meydana gelir. FMS hastalarının yaklaşık %80-85'inde uyku bozukluğu problemleri mevcuttur (102, 110).

Fibromiyalji hastalarının uyku özelliklerini değerlendiren bir meta-analiz çalışmasında FMS'lilerin uyku sırasında, uyku süresinin kısaldığı, uyanık geçen dönemin arttığı, etkili uykunun azalığı ve aydınlık uykusunda daha fazla zaman harcadıkları saptanmıştır (111).

Parestezi: FMS hastaları genellikle radiklopatiyi taklit eden uyuşma, karıncalanma ve iğneleme gibi parestezi şikâyetlerinden yakınır. Duyu muayenesinde ve yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda herhangi bir patolojik bulguya rastlanmaz (113). FMS hastalarında görülen bu

parestezi şikâyetleri genellikle herhangi dermatoma uymayan birbirinden alakasız yerlerdedir (36). Örneğin hasta “sol kafa tabanımdan başlayıp sol ayak başparmağıma kadar yayılan uyuşma şikâyetim var” der.

2.1.6.3. Diğer Non-Spesifik Bulgular

FMS hastalarında gerilim tipi baş ağrısı, migren, unutkanlık, kognitif fonksiyon bozuklukları, kas spazmları/krampları, kuvvet kaybı ve güçsüzlük gibi nörolojik yakınmaları olabilir (93). Ayrıca soğuğa maruz kalındığında veya stres faktörleriyle karşılaşılınca Raynaud fenomeni semptomlarına benzer yakınmalar görülebilir (104).

Direkt hastalıkla ilgisi olmasa bile sersemlik, sıkka benzeri semptomlar, yiyeceklere karşı hassasiyet, dikkat eksikliği, çarpıntı, nefes almakta zorluk, yaptığı işten zevk almama ve toplu ortamlarda çabuk sıkılma gibi şikâyetleri gözükabilir. Bu şikâyetler daha çok somatizasyon bozukluğu olduğunu gösterir (114).

Muayene sırasında FMS hastalarında sıklıkla, kaygılı, endişeli ve depresif bir yüz görünümü mevcuttur. Hastaların çoğunda depresyon şikâyetleri mevcut olup ailelerine karşı biraz agresif davranabilirler. Yapılan çalışmalarda fibromiyalji hastalarının büyük bir çoğunluğu DSM-IV tanı kriterlerine göre majör depresyon kriterlerini sağlamaktadır (86, 115).

Özetle yaygın ağrı ve hassasiyet dışında birçok semptom FMS’ye eşlik edebilir (Tablo 4) (104).

Tablo-4: FMS'ye Eşlik Edebilen Semptomlar

Nöropsikiyatrik yakınmalar

Gerilim tipi ve/veya vasküler tip baş ağrısı
Duygudurum bozukluğu
Huzursuz bacak sendromu
Kognitif ve somatik bozukluklar
Periyodik bacak hareket bozukluğu
Dikkat eksikliği ve konsantrasyon bozukluğu
Ratikülopatiye eşlik etmeyen pareteziler
Kaygı bozuklukları
Depresyon

Kulak burun boğaz yakınmaları

Vazomotor rinit
Kuru göz, kuru ağız
Alerjik semptomlar
Denge bozuklukları

Gastrointestinal sistem yakınmaları

Gastroözefageal reflü
İrritabl barsak sendromu
Hiperaktif kolon sendromu
Dispeptik yakınmalar

Kardiyovasküler yakınmalar

Mitral kapak prolapsusu
Disaritmiler
Atipik göğüs ağrısı
Çarpıntı

Pulmoner yakınmalar

Nefes darlığı
Uyku apne sendromu
Non kardiyak göğüs ağrısı
Sternum ve kostalarda atipik ağrı

Genitoüriner yakınmalar

Sistit
Valvulit
Dismenore
Libido azalması
Premenstrüel sendrom

Deri bulguları

Alerjik reaksiyonlar
Extremitelerde renk değişiklikleri

2.1.7. Fizik Muayene

Yaygın semptom ve şikâyetler olmasına rağmen fizik muayene bulguları sıklıkla normaldir. Genellikle kuvvet kaybı, halsizlik ve paresteziden yakınan hastaların, yapılan kas testi ve nörolojik muayenesinde herhangi bir patolojiye rastlanmaz (91). En tipik muayene bulgusu hassas noktaların olmasıdır. Hassas noktalar algometre ile 4 kilogramlık basınç uygulanarak tespit edilir. Günlük pratikte 4 kg'lık basınç, sert zemine parmakla bastırıldığında tırnak pulpasının beyazlaşmasıdır. Hassas noktaları muayene etmeden önce hastanın ön koluna veya alına 4 kg'lık kuvvet uygulanarak hissettiği şeyin basınç mı, ağrı mı olduğu sorgulanmalıdır (36). Ayrıca muayene sırasında basınç uygulanan yerlerde deride hiperemi oluşabilir.

Fibromiyalji hastalarının ağrıya bağlı stresli bir yaşam tarzlarının olması ve temporomandibular eklem disfonksiyonunda eşlik etmesine bağlı olarak bazen masseter kaslarında tonus artışı saptanabilir. Buna bağlı olarak geceleri uyku sırasında anormal şekilde diş sıkabilirler (116). Diş üzeri düzleşme, normal olması gereken girinti ve çıkıntıların kaybolması ve hatta diş minesinde kayıplar meydana gelerek diş kayıpları yaşanabilir. Bruksizm denilen bu hastalık fibromiyaljiye sık eşlik etmektedir. Hastalar sabah uyandığında çene eklemi, çene kasları ve yüzlerinde belirgin ağrıdan yakınır (116).

Ayrıca mevsimsel değişikliklere, soğuk havalara, nem ve stres gibi faktörlere maruz kalındığında ekstremitelerde renk değişiklikleri saptanabilir. Dantelimsi, silik mor şeklinde görülen bu muayene bulgusu inflamatuvar hastalıklarla karışabilir.

Bazen yaygın miyalji sendromunun altında romatoid artrit (RA) gibi inflamatuvar romatizmal hastalıklar, parestezi şikâyetlerinin altında multiple skleroz, amiotrofik lateral skleroz veya kronik idiyopatik demiyelizasyon hastalıklar ve soğuk intoleransı altında ise endokrin hastalıklar çıkabileceği için ayrıntılı bir şekilde muayene yapılmalıdır (36, 93, 104).

2.1.8. Laboratuvar Testleri

FMS ön tanılı hastanın rutin klinik taramasında istenen, tam kan sayımı, biyokimya testleri ve görüntüleme tetkiklerinde sıklıkla herhangi bir patolojiye rastlanmaz. Ancak ileri teknolojik görüntüleme yöntemlerinden olan tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve manyetik rezonans görüntüleme ile FMS'li hastalarla sağlıklı kontrol grupları arasında farklılıklar tespit

edilmiştir (117). Hastanın kliniğiyle, tanısı rahat bir şekilde konulabileceği için ileri görüntüleme yöntemlerine başvurulması uygun değildir. Sıklıkla araştırmalarda kullanılan bu tetkikler, dikkat edilmezse yalancı pozitiflikler nedeniyle yanlış tanı ve tedaviye neden olabilir.

Yapılan çalışmalarda, FMS hastalarının cilt biyopsilerinde, ince nörofibrillerde nöropatik değişiklikler saptanmış ancak bu bulguların nonspesifik olması ve klinikte kullanımı uygun olmaması nedeniyle cilt biyopsileri tercih edilmemektedir (118, 119). Ayrıca yapılan cilt biyopsilerinde dermis ile epidermis arasındaki bileşkede immünoglobulin G depozitlerine rastlanmıştır. Amiloidoz, inflamatuvar veya yaygın ağrı ve kas kuvvet kaybı düşündüren miyozit belirtiler yoksa biyopsiye gerek yoktur.

Kronik karaciğer/böbrek yetmezliği, inflamatuvar hastalıklar, hipotiroidi, diyabet ve anemi gibi hastalıklar yaygın halsizlik, yorgunluk ve ağrı yapabileceği için dışlanmaları gerekir (36, 93). Hastanın rutin laboratuvar tetkikleri istenecek ise belli bir sırada istenmesinde fayda vardır.

İlk laboratuvar değerlendirmesi için hemogram, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon değerleri, elektrolitler, ürik asit, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı ölçümü yapılır. Akut faz reaktanların normal olması birçok inflamatuvar bozukluğu ekarte ettirebilir.

Öykü ve fizik muayenede sistemik inflamatuvar romatizmal bir hastalığı düşündürecek bulgular yoksa antinükleer antikor, RF ve anti-siklik sitrülünlenmiş peptid gibi serolojik tetkikler istenmemelidir. Bu testler sağlıklı kişilerde de pozitif olabileceğinden, yanlış tanıya neden olabilir (120).

Hipotiroidi veya inflamatuvar kas hastalığı şüphesi olduğu durumda tiroid fonksiyon testleri ve kreatin kinaz değerleri istenebilir. Yapılan bir çalışmada, FMS'den şüphelenilen hasta grubunun %7,5'inin kreatin kinaz değerinde, %4,9'unun ise tiroid hormon değerlerinde anormallik saptanmıştır (121).

İleri görüntüleme yöntemlerine sıklıkla gerek yoktur. Ancak hastalığa eşlik eden herhangi bir radikülopati bulgusu olması durumunda direk grafi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme istenebilir (93).

2.1.9. Fibromiyaljide Nörogörüntüleme Yöntemleri

SPECT, kullanılan ilk fonksiyonel beyin görüntüleme tetkiklerden biridir. Bu yöntemde, sinirsel aktiviteyi yansıtan beyin kan akım ölçęęi kullanılmaktadır. SPECT ile yapılan çalışmalarda FMS'lilerde beyin belirli bölgelerinde anlamlı derecede azalmış kan akımı olduğu saptanmıştır (117).

Mountz ve ark. alışmalarında FMS'lilerin her iki talamus ve nükleus kaudatus kan akımının belirgin olarak azalmış olduğunu tespit etmişlerdir (117). Adıgüzel ve ark. ise amitriptilin tedavisi sonrası bu bölgelerde kan akımının artığını tespit etmişlerdir (122).

Wik ve ark. pozitron emisyon tomografisi ile, FMS'lilerde retrospinal kortekste yüksek, sol frontal, temporal, paryetal ve oksipital bölgelerde ise düşük kan akımı olduğunu saptamışlardır (123). Bu durum ağrı sinyallerine olan ilgiyi artırabilir ve fibromiyalji hastalarının normal bilişsel ağrı işleme merkezindeki işlev bozukluğunu yansıtabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda limbik sistemde artmış metabolik aktivite saptanmış ve kapsamlı tedaviyle iyileşme olduğunu tespit edilmiştir. Bazı bölgelerde kan akımının azalması ve bazı bölgelerde metabolik aktivitelerin artması, fibromiyaljide ağrı eşiğinin azalmasıyla ilişkilendirilebilir (117, 122, 123).

2.1.10. Tanı Kriterleri

Fibromiyalji hastalığının tanısı, benzer semptom ve klinik tabloya yol açabilecek hastalıkların dışlanmasıyla konulur. Ancak klinik çalışmalar için hasta popölasyonlarında homojenliği sağlamak amacıyla çeşitli sınıflandırma ve tanı kriterleri geliştirilmiştir. İlk tanı kriterleri 1990 yılında ACR tarafından önerilmiş olup, en az üç aydır var olan ve başka bir hastalığa dayandırılmayan yaygın vücut ağrısı ve belirli yumuşak doku bölgelerinde hassas noktaların olmasını içermektedir (20, 36).

2.1.10.1. ACR 1990 Tanı Kriterleri

Yaygın ağrı öyküsü: En az 3 aydır ağrı devam ediyor olmalıdır. Ağrının yaygın olarak isimlendirilebilmesi için vücudun sağ ve sol tarafında, belin altında ve üzerinde olmasına ek olarak aksiyal iskelette de (boyun, göğüs ön duvarı, torakal ve lomber omurga) ağrı olmalıdır.

Palpasyonla 18 hassas noktadan en az 11'inde hassasiyet olması gerekiyor: Hassas nokta muayenesi için belirlenen anatomik bölgelerin başparmakla palpe edilerek ağrılı olup olmadığı sorgulanır. Hassas noktalar Şekil 1'de gösterilmiş (20). Bu hassas noktalar ise şunlardır.

Oksiput: Suboksipital kas yapışma yerinde iki taraflı

Alt servikal: Servikal 5 ve 7.vertebraların intertransvers aralığın önünde, iki taraflı

Trapezius: Üst kenarının orta noktası, iki taraflı

Supraspinatus: Spina skapulanın üst medial kenarı üzerindeki kas orijin noktası, iki taraflı

İkinci kot: 2. kostakondral bileşkede, iki taraflı

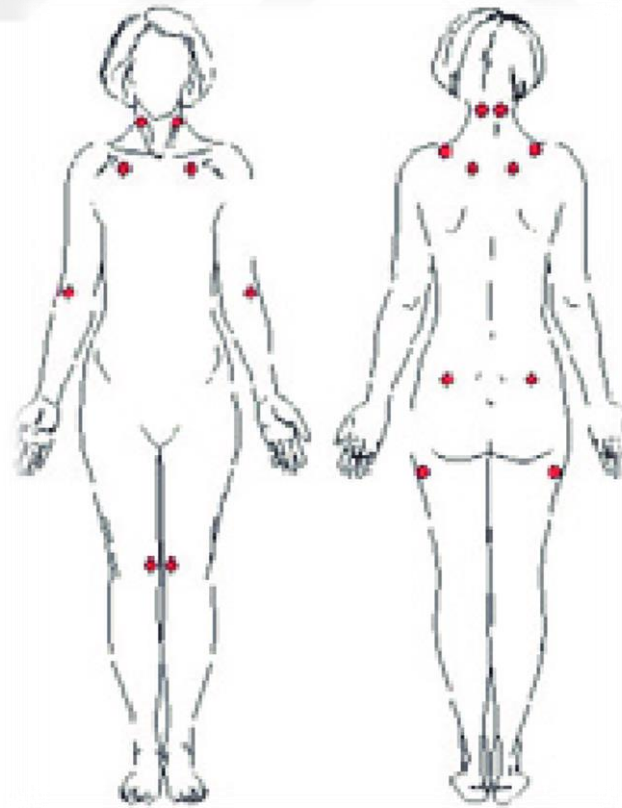
Lateral epikondilit: Epikondillerin 2 cm distalinde, iki taraflı

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

Büyük trokanter: Trokanterik çıkıntı arkası, iki taraflı

Diz: Medial yağ yastığında, iki taraflı

FMS tanısı için en az 3 aydır devam eden yaygın ağrı hikayesi, spesifik 18 noktadan en az 11 tanesinde hassasiyet olması ve bu durumu açıklayacak başka sistemik bir hastalığın olmaması gerekir. Hastada başka bir hastalığın olması fibromiyalji tanısını ekarte ettirmez (36).



Şekil-1: ACR 1990 Tanı Kriterlerinde Fibromiyalji Hassas Noktaları

1990 ACR tanı kriterlerinde hassas noktalara uygulanacak basıncı şiddeti ve süresinin standardize edilmemiş olması, hastanın kognitif ve somatik semptomlarını içermemesi nedeniyle 2010 yılında ACR tarafından, hassas noktaların çıkarılıp, yaygın ağrı indeksi ve semptom şiddet skalasının dahil edildiği yeni tanı kriterleri yayınlanmıştır. Tablo 5 (30, 36).

Tablo-5: ACR 2010 Tanı Kriterleri

1. Yaygın ağrı indeksi ≥ 7 ve semptom şiddet skalası ≥ 5 veya yaygın ağrı indeksi 3-6 arasında ve semptom şiddet skalası ≥ 9
2. Semptomların en az 3 aydır devam ediyor olması
3. Ağrıyı açıklayacak başka bir hastalığın olmaması Hasta yukardaki 3 kriteri sağlıyorsa FMS tanısı konulur.

Yaygın Ağrı İndeksi: Hastanın son bir haftadaki ağrıyan bölge sayısını kapsayan skaladır. Bilateral çene, omuz kuşağı, üst kol, ön kol, kalça, üst bacak, alt bacak, boyun, sırt, bel, göğüs, karın bölgesi olmak üzere 19 bölgeyi içerir. Toplam 0-19 arası puan verilir.

Semptom Şiddet Skalası: Son bir haftadaki 3 semptomun (yorgunluk, dinlenmemiş uyanmak, bilişsel semptomlar) ciddiyetinin toplamı ve genel olarak somatik semptomların kapsamının eklenmesiyle oluşturulur. Sonuç skoru 0-12 arasındadır.

Semptomlar: Halsizlik, yorgun uyanma ve kognitif fonksiyonları içeren 3 semptomun son bir haftadaki şiddeti saptanır. 0=problem yok, 1=hafif ve geçici problemler, 2=orta düzeyde problemler, sıklıkla mevcut ve/veya orta düzeyde, 3=ciddi, yaygın, devamlı, hayatı zorlaştıran problemler.

Somatik Semptomlar: Kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, yorgunluk, hatırlayamama, baş ağrısı, baş dönmesi, uyuyamama, depresyon, anksiyete, huzursuz bacak sendromu, kabızlık, ishal, irritabl barsak hastalığı, karın ağrısı/kramp, göğüs ağrısı, hırıltı, oral aft, tat duyusunda azalma, kurdeşen, nefes darlığı, ateş, nöbetler, senkop, iştah kaybı, ağız ve göz kuruluğu, bulanık görme, karıncalanma ve uyuşma, kaşıntı, döküntü, güneşe duyarlılık, işitme kayıpları, kolay morarma, saç kaybı, poliüri

ve mesane spazmı gibi semptomların olmasıdır. Genel olarak son bir haftadaki semptomları içerir. Puanlaması 0= semptom yok, 1=az sayıda semptomlar, 2=orta düzeyde semptomlar, 3=çok sayıda semptom var. Bu tanı kriterlerinin özgünlüğü düşük olması nedeniyle, Bennet ve ark. 2013 yılında, ağrı açısından daha çok alanın sorgulandığı ve semptomların daha geniş bir aralıkta değerlendirdiği, ACR 2010 tanı kriterlerine alternatif tanı kriterlerini yayınlamışlardır. Tablo 6 (124).

Tablo-6: ACR 2013 FMS Alternatif Tanı Kriterleri

1. Semptomlar ve ağrı yerleşimi son 3 aydır devam etmeli		
2. Ağrı yerleşim skoru ≥ 17		
3. Semptom etkilenme sorgulanması ≥ 21		
Yukarıdaki üç kriteri de dolduran hastaya fibromiyalji tanısı konulur.		
1. Ağrı Yerleşim Skoru: Son 1 haftada devamlı ağrı hissedilen yerler saptanır. Skorlama: 0-28 arasındadır. Değerlendirilen bölgeler; Boyun, sağ-sol çene, sağ-sol sırt, sağ-sol bel, orta sırt-orta bel, göğüs (ön) sağ-sol omuz, sağ-sol kol, sağ-sol el bileği, sağ-sol el, sağ-sol kalça, sağ-sol uyluk, sağ-sol diz, sağ-sol ayak bileği, sağ-sol ayak.		
2.Semptom Etkilenme Skorlaması: Son 1 haftada hissedilen belirtilerin yoğunluğu 0-10 arasında değerlendirilir. Skorlama: 0-100 arasındadır. Elde edilen skor ikiye bölünür.		
1. Ağrı (0-10)	Ağrı yok	Dayanılmaz ağrı
2.Enerji (0-10)	Çok fazla enerji	Enerji yok
3.Tutukluk (0-10)	Tutukluk yok	Şiddetli tutukluk
4. Uyku (0-10)	Dinlenmiş uyanma	Çok yorgun uyanma
5.Depresyon (0-10)	Depresyon yok	Şiddetli depresyon
6.Hafıza problemleri (0-10)	İyi hafıza	Çok kötü hafıza
7.Anksiyete (endişe) (0-10)	Anksiyete yok	Çok anksiyete
8.Dokunmaya duyarlılık (0-10)	Duyarlılık yok	Çok duyarlı
9.Denge problemleri (0-10)	Denge bozukluğu yok	Ciddi denge bozukluğu
10.Yüksek ses, parlak ışık, koku ve soğuğa duyarlılık (0-10)	Duyarlılık yok	Aşırı duyarlı

Fibromiyalji hastalarının semptomları devamlılık gösterir. Sadece sayısal değerlerle tanı konulması doğru bir yaklaşım değildir. Ayrıca hastada diğer ağrılı hastalıkların olması veya bu

hastalıkların semptomlarını taşıması fibromiyalji hastalığını ekarte ettirmez. Bundan dolayı FMS hastaları ayrıntılı bir şekilde muayene edilerek, tüm semptomlara açıklık getirilebilmelidir (36).

Geliştirilen yeni tanı kriterlerinde hassas nokta muayenesinin yapılmaması nedeniyle yanlış tanı oranı artmıştır (105). Wolfe ve ark. bölgesel ağrı sendromlarının yalancı pozitif FMS tanılarına neden olduğunu saptayarak 2016 yılında yeni tanı kriterleri geliştirmişlerdir (125). Bölgesel ağrı sendromunu dışlamak için generalize ağrı kriteri eklenmiş ve diğer ek hastalıklara bakılmaksızın FMS geçerli bir tanı olarak kabul edilmiştir (105, 125).

2.1.11. Ayırıcı Tanı

Yaygın vücut ağrısı ve yorgunluk semptomları sadece fibromiyaljiye özgü bulgular değildir. Birçok hastalığın başlangıç bulguları olabilir. Özellikle yaygın miyaljiyle başlayan hastalarda, RA, sistemik lupus eritematosus, polimiyalji romatika, HIV enfeksiyonu, hiperparatiroidizm, dev hücreli artrit, D vitamini eksikliği, Lyme hastalığı gibi romatizmal ve infeksiyon hastalıkları düşünmek gerekir (36, 93, 104).

Halsizlik ve yorgunluk semptomları olan hastalarda, hematolojik bozukluklar (anemi, lösemi, vb.), tüberküloz, hipotiroidi, D vitamini eksikliği, kronik böbrek/karaciğer yetmezliği de ayırıcı tanıda yer almalıdır (93, 104).

Duygudurum bozukluğu, depresyon, anksiyete gibi şikâyetleri olan hastalarda, psikiyatrik hastalıklar da ayırıcı tanıda yer almalı ve psikiyatrist tarafından ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Semptom komponentleri, fibromiyaji sendromuna ait olabileceği gibi fibromiyaljiye eşlik eden bir psikiyatrik hastalığa da ait olabilir. Çünkü yapılan çalışmalarda fibromiyalji hastalarının yaklaşık %25'ine major depresyon eşlik etmekte ve geri kalanların da büyük kısmı hayatlarının belli bir döneminde bir psikiyatrik hastalık tanısı almaktadır (36, 93, 104).

Egzersiz sonrası kaslarda yorgunluk şikâyetleri olan hastalarda multiple skleroz ve miyastenia gravis hastalığı düşünmekte fayda vardır. Ancak bu hastalıklar, egzersiz sonrası yaygın ağrı şikâyetleri olmaması ile FMS'den ayrılırlar. Tablo 8'de FMS ile karışabilen hastalıklar ve ayırıcı tanısında yardımcı özelliklere yer verilmiştir (36). Klinik olarak fibromiyaljiyle en sık karışan hastalıklar kronik yorgunluk sendromu ve miyofasiyal ağrı sendromudur (36).

2.1.11.1 Miyofasiyal Ağrı Sendromu

İlk olarak 1940’larda Travell tarafından tanımlanan miyofasiyal ağrı sendromu (MAS), bir kas grubu veya kasta ağrı ve hassasiyet, kas içerisinde gergin bantların olmasıyla karakterize bölgesel bir ağrı sendromudur (126). MAS daha çok omuz, boyun ve bel bölgelerinde lokalize olur. Muayene sırasında ele gelen gergin bantlar, yansıyan ağrıya sebep olur ve lokal medikal tedaviye iyi cevap verir (127).

Bu hastalıkların etyopatogenezinde nosisepsiyon, nörohormonal ve kas metabolizma bozuklukları yer alması nedeniyle, uyku bozukluğu ve depresyon gibi ortak klinik belirtileri mevcuttur (128, 129). Ancak MAS ve FMS birbirinden farklı hastalıklar olup klinik özellikleri Tablo 7’de özetlenmiştir (130).

Tablo-7: FMS ve MAS Karşılaştırılması

	FMS	MAS
Lokalizasyon	Genel	Bölgesel
Muayene	Hassas nokta	Tetik nokta
Lokal tedaviye cevap	Yok	Var
Sistemik bulgu	Var	Belli değil

FMS: Fibromiyalji Sendromu MAS: Miyofasiyal Ağrı Sendromu

2.1.11.2 Kronik Yorgunluk Sendromu

Nedeni belli olmayan yorgunluk, ateş, boğaz ağrısı, lenfadenopati, kas ve eklem ağrıları, kısa süreli hafıza kayıpları, uyku bozuklukları ve çabuk yorulmayla karakterize bir hastalıktır (131, 132). Hastalığın patogenezi belli olmayıp daha çok viral hastalıkların yaygın olduğu dönemlerde görülmektedir. Kendisine özgü klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle bazı yazarlar diğer hastalıkların dışlanmasıyla tanı konulmasını önermişlerdir (116).

Tablo-8: Fibromiyalji Sendromunun Ayırıcı Tanısı

	Tanı sorununa neden olan semptom ve bulgular	Ayırıcı tanıda yardımcı bulgular
Artrit	Eklemdede ağrı, subjektif şişlik ve muayenede eklemdede hassasiyet	Objektif eklem şişliği olmaması, negatif akut faz reaktanları, negatif serolojik testler
Polimiyalji romatika, Dev hücreli artrit	Omuz kuşağında olan belirgin ağrı ve katılık, baş ağrısı	Normal eritrosit sedimentasyon hızı ve hemoglobin düzeyi
Miyopati	Kas ağrısı ve halsizlik	Kas gücü normal olması ve normal elektromiyografi bulguları ve kas enzimleri
Hipotiroidizm	Halsizlik, yaygın ağrı ve soğuk intoleransı	Normal tiroid fonksiyon testleri
Hiperparatiroidizm	Yaygın ağrı	Normal parathormon ve kalsiyum düzeyi
Ankilozan spondilit	Bel ağrısı ve sabah katılığı	Sakroileitin saptanmaması
D vitamin eksikliği/ Osteomalazi	Yaygın ağrı ve halsizlik	Normal D vitamini düzeyi
Radikülopati	Yayılan ağrı ve parestezi	Normal nörolojik, radyolojik ve elektromiyografi bulguları
Kardiyak ve plevral hastalıklar	Göğüs ağrısı, boyuna ve kollara yayılan ağrılar	Normal kardiyak enzimler, Kardiyopulmoner muayene ve efor testinin normal olması
Sjögren Sendromu	Kuru göz ve kuru ağız	Normal serolojik testler

2.1.12. Tedavi

Fibromiyalji, genellikle eşlik eden yorgunluk, bozulmuş uyku hali, çoklu kognitif/somatik fonksiyon bozukluğu ve psikiyatrik semptomlar nedeniyle, tedavisi güç olan kronik bir ağrı

bozukluğudur. Tedavideki ana amaç semptomları azaltmaya yönelik olup farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi kombinasyonlarını içeren aşamalı bir yaklaşımın izlenmesi gerekir. Tablo 9’ da FMS’deki tedavi basamakları verilmiştir (133).

Fibromiyaji hastalarının tedavisi, fiziyatrist ve psikiyatristin de içinde olduğu bir ekip tarafından, multidisipliner bir yaklaşımla ve kişiye özgü olmalıdır. Gerekli durumlarda tedaviye kişinin aile bireyleri eklenmeli ve onlardan da yardım ve destek alınmalıdır (2, 134, 135).

Tablo-9: FMS Tedavi Basamakları

Her hastaya ilk yaklaşım
Teşhisi onayla Eğitim: Durumu açıkla Ruh hali ve uyku bozuklukları gibi komorbiditeleri değerlendir ve tedavi et
Çoğu hastaya
Fibromiyaljide etkili olduğu kanıtlanmış düşük doz trisiklik antidepresanlar veya selektif antidepresanlar veya antikonvülzanlar başla Egzersiz
Yukardakiler cevap vermeyen hastalar
İlgili bölümlere yönlendirme (fiziyatrist, psikiyatrist, romatolog veya ağrı birimi) Kombine ilaç tedavisi Fizik tedavi yöntemleri Bilişsel davranış terapisi Multidisipliner programlar

Fibromiyalji hastalarının tedavisindeki ilk basamak, farmakolojik olmayan yöntemleri içermelidir. Bu şekilde bazı hastalarda, ilaç tedavisi kullanılmadan tam yanıt alınması veya farmakolojik tedavi ihtiyaç duyanların ise tedavi dozunun azalması sağlanabilir. 2017 yılında Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) fibromiyalji için tedavi önerilerini gözden geçirdi ve ilk basamak tedavisinin hasta eğitimi ve farmakolojik olmayan tedaviden oluşması gerektiğini öne sürdüler. 2017 yılı EULAR tedavi önerileri Tablo 10’da özetlenmiştir (105,136).

Tablo-10: 2017 EULAR Tedavi Önerileri

Kanıt Düzeyi Derece Öneri Gücü Kabul Edilirlik				
Nonfarmakolojik				
Aerobik ve dayanıklılık egzersizleri	la	A	Güçlü	100
Kognitif davranış terapisi	la	A	Zayıf	100
Multikomponent tedaviler	la	A	Zayıf	93
Akupunktur ve hidroterapi	la	A	Zayıf	93
Stres yönetimi	la	A	Zayıf	71-73
Farmakolojik tedaviler				
Amitriptilin	la	A	Zayıf	100
Duloksetin	la	A	Zayıf	100
Tramadol	lb	A	Zayıf	100
Pregabalin	la	A	Zayıf	94
Klorbenzapidin	la	A	Zayıf	75

2.1.12.1. Hasta Eğitimi

Hasta merkezli bir yaklaşımla, hastanın anlayabileceği bir dille, kısa ve öz bilgiler verilmelidir. Bu hastalar sürekli farklı sağlık kuruluşları ve birimlerine başvurdıklarından dolayı kendilerinin hiç kimse tarafından anlaşılmadığı duygusuna kapılırlar. Ayrıca yapılan tetkiklerin normal olarak sonuçlanması ve hekimlerce tanı konulamamasına bağlı olarak, aileleri tarafından dışlanabilir veya hasta olmayıp şikâyetlerini bilerek oluşturduğu ithamına maruz kalabilirler. Bu nedenle ailesi de eğitime dâhil edilmelidir. Hasta ve yakınlarına, hastalığın gerçek bir hastalık olduğu ve psikojenik kökenli olmadığı anlatılmalıdır (36, 93, 105).

Hastaya, hastalığının iyi huylu, fiziksel bir özüllülüğe veya kozmetik sorunlara neden olmayan bir hastalık olduğu anlatılmalıdır. Kilolu hastalara kilo vermesi tavsiye edilmelidir. Semptomların artmasına sebep olabilecek aşırı kafein, sigara ve alkolden uzak durmaları, düzenli uyku ve egzersizi de içeren uygun bir yaşam önerilmelidir (36). Hastalığın psikojenik kökenli olmadığı, ancak stres, uyku bozukluğu, travma ve aşırı çalışma gibi faktörlerin şikâyetlerini artırabileceği belirtilmelidir. Hastaya basit gevşeme yöntemleri öğretilmeli ve stresi azaltan teknikler uygulamaya teşvik edilmelidir (137).

2.1.12.2. Uyku Bozukluğu ve Uyku Hijeni

Uykusuzluk problemleri ve kötü uyku alışkanlıkları FMS’de semptomların artmasına neden olmaktadır. Her hastaya düzenli bir uyku alışkanlığı kazandırılmalıdır. Özellikle dinlendiren bir uyku için sessiz, serin ve karanlık bir ortam tavsiye edilmeli ve uykuyu etkileyebilecek uyarıcılardan (televizyon, telefon, radyo, kafein, alkol vb.) kaçınılmalıdır (138).

2.1.12.3. Kognitif Davranış Terapisi

Bilişsel davranış terapisi (BDT), kısa zamanda hedefe yönelik psikoterapiyi sunmaktır. Tek başına veya grup ortamında yapılabilir. Daha önce duygudurum bozukluklarında kullanılan bu yöntem, kronik ağrı dahil bir çok tıbbi alanda kullanılmaya başlanılmıştır (139).

BDT, relaksasyon sağlamak, sağlıklı davranış paternlerini güçlendirmek ve kişinin ağrı semptomlarını kontrol etme konusunda eğitim vermektir. FMS hastalarında BDT ile ağrıyla başa çıkma ve genel fonksiyonel anlamda kayda değer başarılar sağlanan çalışmalar mevcuttur (139). Özellikle juvenil FMS’lilerde BDT ile ağrıda belirgin azalma elde edilmiştir.

BDT, hastaların davranışlarının ve aktivitelerinin düzeltilmesine olanak sağlar (140). Küçük bir iş-uğraşı terapisi bile fonksiyonel kapasitede çok belirgin düzelmeler elde edilebilir (141). Ancak yapılan çalışmalar etkinliği konusunda farklı görüşler bildirilmektedir (142).

2.1.12.4. Fizik Tedavi Modaliteleri

FMS’de kullanılan fizik tedavi ajanları; yüzeysel ısıtıcılar(sıcak paketler, whirlpool, parafin, infraruj, sıcak hava, sıcak çamur paketleri ve parafin), derin ısıtıcılar (ultrasound, kısa dalga diatermi ve mikrodalga diatermi) ve elektriksel (transkütan elektriksel sinir stimülasyonu, interferans ve diydinamik) akımlardır. Ayrıca masaj, traksiyon ve akupunktur da yapılabilir. Derin ve yüzeysel ısıtıcıların etki mekanizması, etkiledikleri bölgede vazodilatasyon sağlayarak kan akımını artırmaktır. Hücrelerin metabolik aktivitelerinde artış olur. Metabolik atıklar dokudan uzaklaştırılır. Sinir uçlarının ağrı eşiğini artırarak analjezik etki yapar ve kaslardaki spazmı çözer (36).

Diadinamik akım, analjezik etki oluşturmak için kullanılır. Sürekli yön değiştirdiği için iyon hareketlerine neden olmaz ve dokularda yanık oluşturmaz. İnterferansiyel akımlar analjezik ve kas kontraksiyonu sağlamak amacıyla kullanılır. Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ise nosiseptif inhibisyonu, afferent sinirlerde ağrı yolağını bloke etmek, sempatik blokaj, kapı kontrol teorisi ve endojen opiatların salınımı sağlamak amacıyla kullanılır. TENS, bütün akut ve kronik ağrılarının tedavisinde kullanılabilir. Tüm bu fiziksel ajanların kullanım amacı, ağrı, musküler semptomlar ve eklem sertliğini azaltarak hastanın fonksiyonel kapasitesinin artmasına yardımcı olmaktır. Medikal tedaviyle kombine edildiğinde hastalar daha çok fayda görürler (36).

2.1.12.5. Egzersiz

Egzersiz, kas kuvvet, dayanıklılık ve esnekliğinde artış, VKİ’de düzelme, kardiyovasküler hastalıklar, tromboz riski, kan şekeri ve yağ düzeylerinde azalmanın yanısıra, psikolojik durumda iyileşme ve uyku kalitesinde artış sağlayarak kronik ağrının azalmasına yönelik birçok faydalı etki sağlamaktadır (143).

FMS hastaları, yaygın ağrı semptomları, düzensiz uyku problemleri ve fazla kiloları nedeniyle genellikle sedanter bir yaşam sürerler. Bundan dolayı nonfarmakolojik tedaviler içerisinde egzersiz önemli bir yere sahiptir. Yapılan çalışmalarda egzersizlerin FMS semptomlarını azalttığı, fonksiyonel kapasiteyi artırdığı ve kas gücünde belirgin bir artış sağladığı bildirilmiştir (143).

Son yıllarda yapılan meta-analiz çalışmalarında aerobik egzersizlerin ağrı, yorgunluk ve depresyonu azaltıp, yaşam kalitesini artırdığı saptanmıştır (143). FMS’de aerobik egzersizlerin ağrının azaltılması, aerobik kapasitenin artırılması ve genel iyilik halinin devam ettirilmesinde, etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (36). Egzersiz programları kişiye özel olmalı, kapasitesi altında başlanıp, toleransa göre artırılmalıdır (36).

2.1.13. Farmakolojik Tedaviler

FMS hastalarında tedavi planı öncelikle, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu ve ağrı gibi şikâyetleri dikkate alınarak yapılmalıdır (36). Antikonvülzanlar, antidepresanlar, kas gevşeticiler, opioidler, antiinflamatuvar ve basit analjezikler başta olmak üzere birçok ilaç kullanılmaktadır. Ancak hastalığın etyopatogenezinde inflamasyon olmadığı için basit analjeziklerin, steroid ve

nonsteroid antiinflatuar ilaçların (NSAİİ) kullanımları sınırlı olup uzun dönem ağrı tedavisinde sonuçları başarılı değildir (36). FMS'nin medikal tedavisinde önerilen ve etkisi kanıtlanmış başlıca ilaçlar; trisiklik antidepresanlar, selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri, antikonvülzanlar ve düşük doz opioidlerdir (36, 93, 144). Fakat bu ilaçların hastanın tüm semptomları üzerinde etkili olduğu söylenemez.

2.1.13.1. Antikonvülzanlar (Pregabalin, Gabapentin)

Bir antikonvülzan ilaç olan pregabalin (PGB), Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi'nden (FDA) 2007 yılında FMS tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır (144). PGB, nöronları hiperpolarize ederek ve duyuşal nöronların ateşlenme eşiğini düşürerek ağrı hissinin azalmasına yol açar (144).

FMS'li 2918 hastadan oluşan beş plasebo-kontrollü randomize çalışmanın (dörtü PGB'li ve biri gabapentinli olan) meta-analizinde, plaseboya kıyasla ağrıyı azalttığı, uyku ve yaşam kalitesini düzenlediği gösterilmiştir (145).

Pregabalinin analjezik etkisi 300-600 mg/gün aralığında oluşmaktadır. En sık görülen yan etkileri; kilo alımı, uyku hali ve sersemliktir. Tedavi süresince bu yan etkiler giderek azalmaktadır (36, 144).

Gabapentin de, FMS tedavisinde kullanılmış ve üzerine çalışmalar yapılmış bir antikonvülzandır. Tedavideki etkin doz genellikle 1200-2400 mg/gündür. Yapılan çalışmalarda ağrının azalmasında ve fonksiyonel kapasitenin artmasında etkili bulunmuştur. Yan etkileri pregabaline benzemektedir (36, 145).

2.1.13.2. Antidepresanlar

Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörlerinden (SNRI) olan duloksetin, FDA tarafından 2008 yılında FMS tedavisinde kullanılmak üzere onay almış olup, tedavide ilk seçenekler arasında önerilmektedir (36). Duloksetinin ağrı ve duygudurum üzerindeki etkinliği birbirinden farklıdır. İlacın tek doz veya günde bölünmüş dozlarla alınması arasında anlamlı bir fark yoktur. Bu yüzden sıklıkla sabah tok karına tek doz olarak önerilir. FMS tedavisinde günlük 30 mg başlanıp

60 mg'a çıkılması önerilmektedir (36, 144). 120 mg/gün ise daha çok depresyon tedavisinde kullanılmaktadır (36).

Häuser ve ark. antidepresan ilaçların, ağrı, moral ve uyku bozukluğu ile yorgunluk üzerinde olumlu etkileri olduğunu tespit etmelerinin yanısıra, duloksetinin ağrı ve zihinsel yorgunluğu belirgin azalttığını saptamışlardır (144).

Duloksetinin başlıca yan etkileri; bulantı, kusma, ağız kuruluğu, terleme, baş ağrısı, baş dönmesi ve konstipasyondur. İlacı belirli bir süre kullandıktan sonra yan etkileri belirgin oranda azalmaktadır (36).

Trisiklik antidepresanlar (TSA) da FMS'nin ağrı, yorgunluk ve uyku bozuklukları gibi semptomları üzerinde etkili bulunmuştur (36). TSA'lar uyku, dikkat eksikliği, bilişsel fonksiyonlar, anksiyete ve analjezik etkilerini inen ağrı yollarını inhibe eden nörotransmitterler ve endojen opioidler yoluyla gösterir. Ancak intolerasyon nedeniyle hastalar ilacı bırakabilirler. Çeşitli çalışmalarda gösterilen başlıca yan etkiler daha çok antikolinergik etkilere bağlı ağız kuruluğu, kilo alımı ve uyku halidir (36).

2.1.13.3. Siklobenzaprin

Siklobenzaprin kas iskelet sisteminin akut spazm ve ağrılarında kullanılan bir kas gevşeticidir. Otuz altı FMS hastasının siklobenzaprin tedavisine yanıtının incelendiği 8 haftalık randomize kontrollü bir çalışmada, ağrı, yorgunluk ve depresyon gibi birçok semptomun anlamlı şekilde düzeldiği gösterilmiştir (146).

2.1.13.4. Tamamlayıcı ve Gelişen Tedaviler

FMS'de besin takviyesi sıklıkla kullanılmaktadır ancak objektif bulgular sınırlıdır. Koenzim Q (CoQ)10 takviyesinin bazı FMS hastalarında klinik semptomları iyileştirdiği görülmüştür (146, 147). Rossini ve ark. çalışmalarında 1000 mg ve 5000 mg L-karnitininin faydalı olduğunu göstermişlerdir (148).

Doğal flavonoidlerden olan quercetin ve luteolin içeren nutrasötik formülasyonlar antiinflamatuvar, antioksidan, antialerjik ve antimikrobiyal etkilere sahip oldukları için umut vaat

etmektedir. Flavonoidler, mast hücre aktivasyonunu inhibe eder ve reaktif oksijen veya azot bileşiklerinin oluşmasını engelleyerek antiinflamatuvar etki yapabilirler. Yapılan çalışmalarda, FMS hastalarında reaktif oksijen radikallerinin artması hastalığın etyopatogenezinde ve semptomların daha da kötüleşmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bundan dolayı tedavide antioksidan besin öğelerinin kullanılacağına dair umutlar mevcuttur (146, 149, 150).

2.2. Oksidatif ve Antioksidatif Parametreler

2.2.1. Oksidanlar

Fibromiyalji sendromu patogenezinde oksidatif stres bozukluğunun rol alabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (4,151).

Vücut enerjisinin çoğu, mitokondri içinde meydana gelen oksidatif fosforilasyonla oksijenin hidrojene iletilmesi sırasında üretilir (5). Enerji üretmek için oksijenin bu enzimatik reaksiyonu sırasında, serbest radikaller oluşur (5). Normal durumda reaktif oksijen türleri (ROS) ile hücre içi, zarlar ve hücre dışı boşluktaki antioksidanlar arasında bir denge vardır (5). Endojen serbest radikal temizleyicilerin yani antioksidanlar yetersiz kalması durumunda, ROS'lar hücre membranı lipidlerinin doymamış yağ asitlerine saldırırlar. Böylece lipid peroksidasyonu meydana gelir ve bu da membran akışkanlığının kaybına, membran potansiyelinin değişmesine, hücre ve organel içeriğinin salınmasına yol açan yırtılmalara neden olur (152). Oksidatif stresin artması, oksidasyon ürünleri ile antioksidan savunma ürünleri arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Artmış oksidatif stres ile ilişkili birkaç inflamatuvar klinik durum vardır. Son veriler oksidatif stres ve ağrı algısı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ayrıca kronik yorgunluk sendromu olan hastalarda oksidatif stres de artmıştır (153, 154). Çalışmalar oksidatif stres bozukluğunun FMS patogenezinde etkili olabileceğini göstermiştir (155).

Depresyon ve yorgunluktan yakınan hastalarda lipid peroksidasyonu tanımlanmış olup, bu iki tipik semptom FMS hastalarında da sıklıkla bulunmaktadır (156). Ayrıca CoQ eksikliğinin, FMS'deki oksidatif stres bozukluğunda rol aldığı gösterilmiştir (157).

CoQ, reaktif oksijen radikallerine karşı, antioksidatif işlevi görür. CoQ eksikliği olması durumunda artan ROS üretimi, mitokondriyal enzim aktivitesini azaltır ve buna bağlı olarak hücre ölümü meydana gelir (153). Santral ve periferik hiperaljezi ağrı etyolojisinde, ROS'ların yer aldığı

bilinmektedir (158). Süperoksit, doğrudan periferik duyarlılaşma yoluyla ağrının gelişmesinde önemli bir rol oynar. Buna rağmen kaslarda artmış oksidatif stresin spesifik etki mekanizması bilinmese de, kaslardaki oksidatif hasarın lokal olarak nosiseptör eşikini düşürmesi, böylece nosiseptör üretmesi ve değiştirmesi olabilir (158).

FMS semptomları ile lipit peroksidasyonu ve oksidatif stres arasında bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Ayrıca sabah sertliği ve ağrı ile serum antioksidan seviyeleri arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (153). Birçok inflamatuvar hastalık etyopatogenezinin antioksidan ve oksidatif stres ürünleri arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Ağrı ile oksidatif stres arasında bir ilişki olması nedeniyle, FMS patogenezinde oksidatif stres bozukluğunun rol alabileceği düşünülmektedir (137, 159).

Biyolojik sistemlerde, serbest radikallerin başlıca kaynakları, sitokrom P-450 sistemi, mitokondrial oksidasyon ve moleküler oksijenin indirgenmesini sağlayan ve metabolik ürün olarak da hidrojen peroksit üreten peroksizomlardaki enzimlerdir. Bununla birlikte inflamasyon durumlarında serbest radikaller oluşabilir. Serbest oksijen ve nitrojen radikallerine örnekler Tablo 11’de verilmiştir (5, 160).

Tablo-11: Serbest Oksijen ve Nitrojen Radikallerine Örnekler

REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ (ROS)			
Radikaller		Nonradikaller	
Süperoksit	O_2^{*-}	Hidrojen peroksit	H_2O_2
Hidroksil	*OH	Hipokloröz asit	$HOCl$
Peroksil	ROO^-	Hipobromöz asit	$HOBr$
Alkoksil	RO^*	Singlet oksijen	1O_2
Hidroperoksil	HO_2^-	Ozon	O_3
Lipid peroksil	LOO^-		
Reaktif nitrojen türleri (RNS)			
Radikaller		Nonradikaller	
Nitrik oksit	NO^-	Nitrik asit	HNO_2
Nitrojen dioksit	NO_2^-	Nitrozil katyonu	NO^+
		Nitroksil anyonu	NO^-
		Dinitrojen tetroksid	N_2O_4
		Dinitrojen triksid	N_2O_3
		Peroksinitrit	$ONOO^-$
		Peroksinitrik asit	$ONOOH$
		Nitronyum katyonu	NO_2^+
		Nitril klorid	$NO_2 Cl$
		Alkil peroksinitrit	$ROONO$

2.2.2. Antioksidanlar

Reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu engellemek ve bunların neden olduğu hasarları önlemek amacıyla vücutta görev yapan savunma sistemine antioksidanlar adı verilir (161). Antioksidanların fizyolojik rolü, bu tanımda belirtildiği gibi kimyasal reaksiyonların bir sonucu olarak ortaya çıkan serbest radikallere karşı hücresel bileşenlerin zarar görmesini önlemektir (161). ROS'lar hemen hemen her hücre bileşenine zarar verdiği için ateroskleroz, kronik böbrek yetmezliği ve diabetes mellitus (DM) gibi yaygın hastalıkların patofizyolojisinde oksidatif stresin önemli rol alabileceği düşünülmektedir (155, 159, 162).

Serbest radikallere karşı vücudu koruyan ve hücrelerin hasar görmesini engelleyen antioksidanlar, endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılır (163).

2.2.2.1. Endojen Antioksidanlar

Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz enzimatik savunma hattını oluşturan başlıca enzimsel antioksidanlardır (163-166). Serbest radikallere karşı ilk savunma hattını SOD oluşturur. SOD, süperoksit radikalini etkisizleştiren tek antioksidandır. Akciğer fibrozisinin incelendiği bir çalışmada, SOD eksikliğinin bu patolojiye yol açtığı tespit edilmiştir (167).

Enzimsel olmayan antioksidanlar arasında glutatyon, melatonin, ürik asit, bilirubin, albümin, CoQ, selenyum, a-lipoik asit ve seruloplazmin sayılabilir (163, 165, 166).

2.2.2.2. Eksojen Antioksidanlar

Eksojen kaynaklı antioksidanlar, vitamin kaynaklı (vitamin E, askorbik asit, vitamin A ve folik asit) ve ilaçlar olarak kullanılan olmak üzere iki gruba ayrılır (156, 157, 168).

Vitamin E, yüksek antioksidan özelliği olan yağda çözünen bir vitamindir. Serbest radikallere karşı hücre membranını korur. Vitamin E'nin temel fonksiyonu lipid peroksidasyonunu önlemektir. Ayrıca kolon ve prostat hastalıkları, bazı kardiyovasküler hastalıklar, iskemi, artrit ve nörolojik bozukluklara karşı da koruma sağlar (169).

Vitamin C, suda çözünen vitaminlerden olup kollajen, karnitin ve nörotransmitter biyosentezinde rol alır. (170). Ayrıca süperoksit, hidroperoksil, singlet oksijen, ozon, peroksinitrit ve hipokloröz asit gibi reaktif oksijen ve nitrojen türlerini kolaylıkla temizler (171). Benzer şekilde vitamin A ve folik asitin de güçlü antioksidan etkisi bulunmaktadır (157, 168).

Yaşlılık, kalitesiz uyku, mikrotravma ve stres gibi bazı durumlar, antioksidan kapasitesini etkileyerek kaslarda daha fazla oksidatif stresin meydana gelmesine neden olurlar. Oksidan/antioksidan dengesizliğinin hastalık süreci ile ilişkili olduğu ve serbest radikal seviyelerindeki artışın FMS gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (172). Bramwell ve

ark. FMS hastalarında klinik bulgular ve yaşam kalitesini iyileştirmek için askorbik asit tedavisinin faydalı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (173). Magnezyum, kalsiyum, B vitaminleri ve C vitamini içeriğinden geliştirilmiş 'Myers kokteyli' nin akut astım atakları, migren, kronik yorgunluk sendromu, FMS, akut kas spazmı, üst solunum yolu infeksiyonlarına karşı etkili olduğu bulunmuştur (174). Antioksidanlar Tablo 12'de verilmiştir (163, 175, 176).



Tablo-12: Antioksidanlar

ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR		
ENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	NONENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	
Süperoksit dismutaz	Glutasyon	Koenzim Q 10
Katalaz	Melatonin	Selenyum
Glutasyon peroksidaz	Ürik asit	a-lipoik asit
Glutasyon redüktaz	Bilirubin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin
EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR		
VİTAMİN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	
Folik asit (Vitamin B9)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehyt, tungsten)	
Askorbik asit (Vitamin C)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezipler, kalsiyum kanal blokerleri, NSAİİ)	
β-karoten (Vitamin A)	Rekombinant süperoksit dismutaz	
α-Tokoferol (Vitamin E)	Trolox-C (vitamin E analogu)	
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (Glutasyon peroksidaz aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)	
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)	
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferoksamin)	
	Nötrofil adezyon inhibitörleri	
	Sitokinler (TNF ve IL-1)	
	Barbitüratlar	
	Demir şelatörleri	

2.3. Tiyol/Disülfidler

Tiyoller, bir tiyol grubu olarak bilinen, bir sülfür ve bir karbon atomuna bağlı hidrojen atomundan oluşan sülfhidril (-SH) grubu içeren organik bileşikler sınıfıdır. Serum protein tiyolleri

arasında, protein sülfidril grupları ve protein disülfidleri ile homosistein, sisteinilglisin, sistein ve glutatyon bulunur. Plazmada homosistein, sisteinilglisin, sistein ve glutatyon düşük oranda bulunur. Bunlar ayrıca düşük molekül ağırlıklı disülfidler olarak da bilinmektedir. Plazmada sülfidlerin konsantrasyonu 0,4-0,5 mmol aralığındayken, düşük moleküllü tiyollerin konsantrasyonu ise 0,1-0,20 µmol aralığındadır (177-179).

Memeli canlıların dokuları tiyol proteinleri bakımından zengindir ve hücre içi birçok protein tiyol proteinlerine dönüşebilir. Protein tiyollerin redoks durumu hücrelerin yerine bağlıdır. Protein sisteinler gerekli durumlarda protein içinde veya proteinler arasında sülfünik, sülfonik veya sülfünik asitlere serbest şekilde oksitlenebilirler (180, 181). Albümin plazma proteinlerin %50'sini oluşturur. Vücutta önemli antioksidanlardan olan tiyoller ve özellikle disülfid tiyollerin çoğu albümin üzerinde bulunur ve bunlar vücut sıvılarımızdaki ana indirgeme grubunu oluştururlar (182-184).

Oksidasyon ve antioksidasyon dengesinin hesaplamasında farklı belirteçler kullanılabilir. Bunlardan biri de tiyol/disülfid oranıdır. Tiyol, reaktif oksijen radikallerinin oluşmasını engelleyerek oksidatif stresi dengeler. Reaktif oksijen radikalleri ile tiyoller arasında geri dönüşümlü disülfid bağları oluşur. Tiyol/disülfid homeostazi, oksidan/antioksidan dengenin korunması, detoksifikasyon, hücresel sinyal iletimi, transkripsiyon, hücre büyümesi ve apoptozu gibi birçok hücresel faaliyette önemli role sahiptir. Daha önce hipertansiyon, preeklampsi, birçok otoimmün hastalık, böbrek, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistem hastalıklarında tiyol/disülfid homeostazındaki değişikliklerin etyopatogenetik rolü araştırılmıştır (6, 7). Bu homeostazın immün bağışıklıktaki rolü çok büyüktür. Ayrıca tiyol/disülfid homeostazındaki dengesizliklerin oksidatif stres ürünlerinin artmasına sebep olarak, inflamasyon aracılığıyla hastalıkların ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir (8, 9).

2.4. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi (OKT), X-ışını veya kontrast madde kullanmadan, dokuların çözünürlüğü yüksek, kesitsel görüntülerini sağlayan bir tanı yöntemidir (13). Radyasyon içermeyen bu yöntemle retina ve ön segment görüntüleri elde edilebildiğinden daha çok göz polikliniklerinde kullanılmaktadır (13). OKT, optik sinir ve maküla gibi yapıların yerlerinin saptanmasına ilaveten; retina sinir lifi, pigment epiteli ve fotoreseptörlerin incelemesine de olanak sağlar (13). OKT

kullanılarak retinanın morfometrik veya kantitatif ölçümlerinin yapılabilmesi, hastalıkların tanı ve izleminde yarar sağlar (13).

OKT, Huang ve ark. tarafından geliştirilmiş olup, 1991’de ilk bulgularını yayınlamışlardır (14). Huang, mikron düzeyinde duyarlılıkla ölçüm yapabilen, kompakt yapıdaki diyot laserle çalışan interferometre üzerinde incelemelerde bulunmuştur. Optik koherens domain interferometri denilen bu teknikle, girişimsel olmayan yeni bir görüntüleme yöntemi kullanarak, retina ve diğer dokuların mikron düzeyinde çözünürlükte inceleme yolunu keşfetmiştir (14). Oftalmolojide ilk olarak, Boston Tufts Üniv. New England Göz Merkezinde, cihazın bir biyomikroskop üzerine monte edilerek oluşturulan prototip OKT, Dr. Puliafito ve Dr. Schuman tarafından ön segment, retina hastalıkları ve glokom incelemelerinde kullanılmıştır (185).

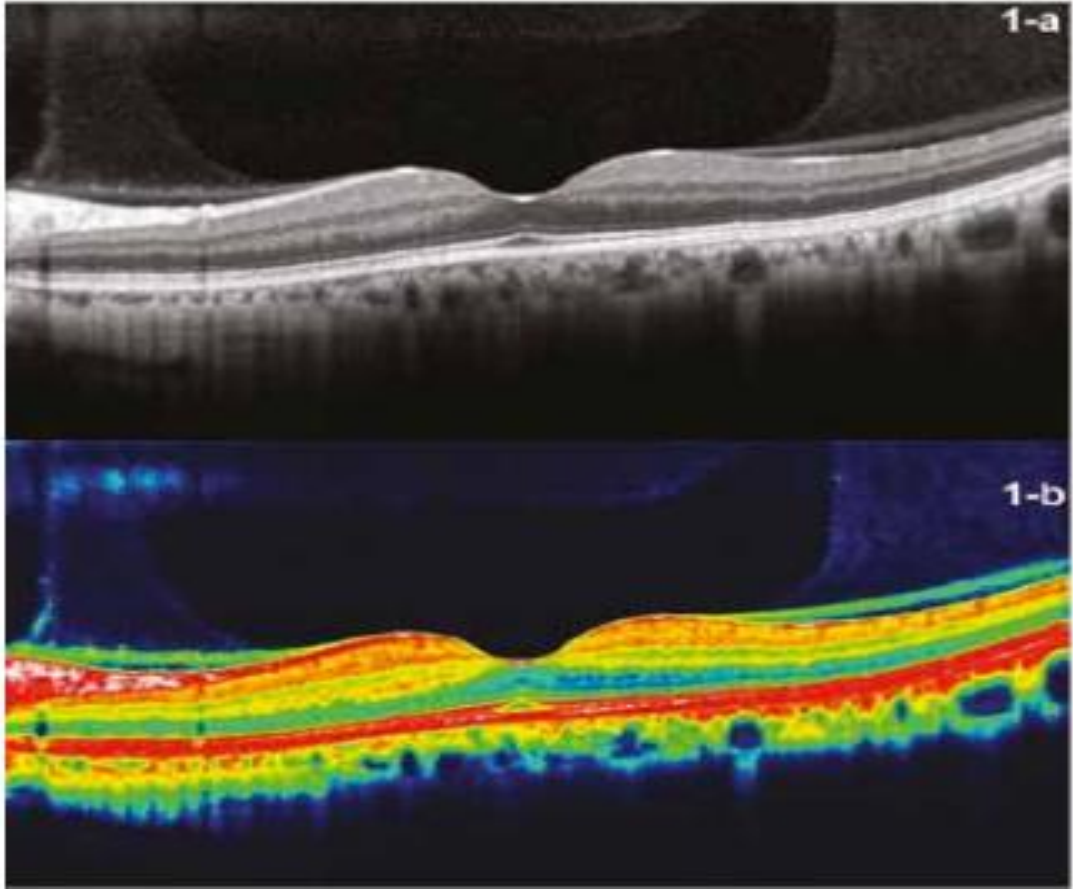
2.4.1. Çalışma Prensibi

Kızılötesine yakın bir ışığı retinaya göndererek farklı optik özelliklere sahip dokulardan meydana gelen yansımaların özelliklerinin incelemesidir. OKT’nin çalışma prensibi ultrasonografiye benzer. Ultrasonografide ses dalgaları ile dokunun akustik geri yansıma özelliği kullanılırken, OKT’de ışık dalgaları ile dokuların optik geri yansıma özelliği kullanılmaktadır. Işığın dalga boyunun ultrasonografideki ses dalgalarından kısa olması nedeniyle mikron çözünürlükte görüntüler elde edilebilir. OKT’den gönderilen ışık, yansıma aynasında referans ve ölçüm ışığı olarak iki farklı ışığa ayrılır. Referans ışığı referans aynasına, ölçüm ışığı ise göze ulaşır. Referans aynasından ve farklı mesafelerdeki farklı göz içi yapılardan yansıyan ışık arasındaki zamansal farklılıklar hesaplanır. Bu verilere göre dokunun tomografik kesiti belirlenir (186-188).

2.4.2. Normal Retinanın Değerlendirilmesi

Optik koherens tomografide görüntü, retina tabakalarının farklı optik yansıtıcılık özelliklerinden yararlanılarak elde edilmektedir. Dokulardan geri yansıyan ışığın yoğunluğuna göre beyazdan siyaha doğru değişen gri skala ile görüntü elde edilmektedir (Resim 1a) (186, 189). Vitreus ve aköz gibi düşük yansıtıcılığı olan yapılar siyah olarak, retina sinir lifi ve pigment epiteli gibi yüksek yansıtıcılığı olan yapılar ise beyaz olarak görüntülenir. Retina pigment epitelindeki yüksek melanin pigment seviyesi ve koriokapiller içindeki hemoglobin düzeyinden dolayı bu

yapıların da optik yansıtıcılığı yüksektir (186, 189). Özellikle papillaya yaklaştıkça retina sinir lifi kalınlığında ve yansıtıcılıkta artış görülür. Fotoreseptörler ve iç nükleer tabakada yer alan bipolar, horizontal ve müller hücrelerinin nükleusları OKT’de düşük yansıma özelliğine sahiptir. Dış ve iç pleksiform tabaka ise yerleşim özelliği nedeniyle OKT’de orta-yüksek yansıma özelliği gösterir. Bu yapılar bir bilgisayar programı yardımıyla renkli görüntülere çevrilerek, beyaz alanlar sarı ve kırmızı, gri alanlar mavi, siyah alanlar ise lacivert-siyah renge dönüştürülür (Resim 1b) (186, 189, 190). OKT’de ışığı geriye güçlü yansıtan dokuya ait güçlü ışık sinyalleri; hiperreflektivite, ışığı geriye zayıf yansıtan dokulardan gelen düşük sinyaller ise hiporeflektivite olarak yorumlanır. Doku içinde daha yüzeyel konumdaki yüksek yansıma özelliğine sahip bir yapı veya lezyon, altındaki dokulara ışığın geçmesini engeller ve gölgelenme oluşturur. Gölgede kalan doku görülemez, gölgelenme koridorları ve noktasal gölgelenme meydana gelir. Ayrıca aşırı ışığın dış retina katmanlarına geçişini sağlayan pigmentteki dokuların kaybı durumunda ters gölgelenme ortaya çıkar. Retina pigment epiteli ışığı absorbe eden ana kaynaktır, bu nedenle bu hücrelerin atrofisi belirgin bir ters gölgelenmeye yol açar (186, 187).



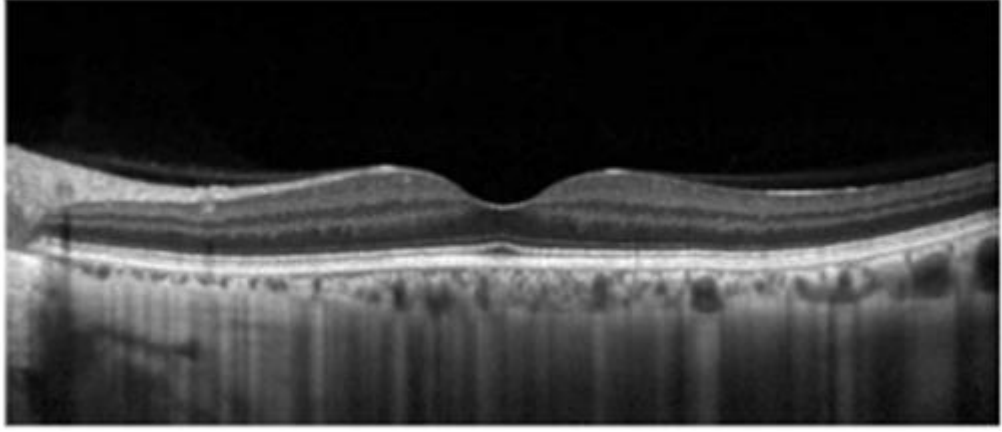
Resim-1: Spektral-Domain Optik Koherens Tomografi Retina Görüntüleri (a- siyah üstü beyaz gri skala, b-renkli skala)

2.4.3. Normal Koroid Tabakasının Değerlendirilmesi

Koroid tabakasının değerlendirilmesinde kullanılan artırılmış derinlik görüntüleme Enhanced Depth Imaging (EDI)-OKT, Spektral-Domain (SD)-OKT'den elde edilen ters görüntünün, artmış alan derinliği ile görüntüleme avantajını sağlamaktadır (186). Koroidin bu yüksek çözünürlüklü görüntülemeleri, koroidin anatomisi ve kalınlığının daha iyi analiz edilmesine olanak sağlamıştır (Resim 2) (186, 191) Koroid tabakasının kalınlığı yaş ile birlikte azalmaktadır. EDI-OKT ile yapılan çalışmalara göre yaşamın her dekadında koroid kalınlığında 15 mikronluk bir incelme olduğu saptanmıştır. Yine aynı yaş grubundaki kişilerin koroid tabaka kalınlığında anlamlı derecede farklılıklar tespit edilmiştir. Koroid vasküler bir yapı olduğu için bu beklenen bir durumdur (186, 191).

Koroidal kalınlık makülanın her yerinde aynı düzeyde değildir. Santral maküla en kalın yeri iken, periferde doğru gittikçe bu kalınlık incelir ve nazal bölgelerde bu daha belirgin hale gelir (Resim 2) (186). Koroidin kalınlığı gün içerisinde bile değişkenlik gösterir. Özellikle sabahları daha kalın olan tabaka akşama doğru gittikçe incelir. Koroidin peripapiller topografisinin değerlendirilmesinde, koroidin optik diskin inferonasalinde en ince olduğu saptanmıştır. Bu incelik embriyolojik dönemde optik fissürün kapanma bölgesine uymaktadır ve bu bilgi insanların tümünde bu bölgede kolobom benzeri yapıların olabileceğini öngörmektedir (191, 192).

Koroidal kalınlık 3 tabaka şeklinde ölçülmektedir. Koroidin vasküler yapılarının oluşturduğu iç sınır tabakası, stromal koroidal kalınlığın iç sınır tabakası ve skleranın sınır tabakası (total koroidal kalınlık) (186, 191). Yaşla birlikte koroidal atrofi olması nedeniyle koroid kalınlığında incelmeler meydana gelir (193). Bu patoloji ilk olarak Spaide tarafından tanımlanmıştır. Spaide yaşlı hastaların az bir kısmında retina epitelin sağlam olmasına rağmen koroidin ileri derece atrofik olduğunu fark ederek koroidal atrofiyi tanımlamıştır (193). Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda, koroid tabaka dejenere olup sağlam retina pigment epitelinden ayrılmaktadır. Aksiyel uzunluk koroidal kalınlıkla ters orantılı olup ileri derece miyop hastalarında koroidde incelme meydana gelir (186, 191).



Resim-2: Spektral- Domain EDI- Optik Koherens Tomografi Görüntüsü

2.4.4. Optik Sinir Başı Analizi

Optik sinir merkezinden geçen 30° aralıklı 6 radyal OKT kesiti kullanılarak optik sinir başı ve optik sinir çukurunun haritası oluşturulur. Yazılı programlar sayesinde retina pigment epiteli, koriokapillaris ve fotoreseptörlerin bittiği yer, optik sinir başının başlangıcı olarak kabul edilir. Buna göre diskin sınırları belirlenir. OKT, özellikle tilted disk sendromu gibi kenarın saptanmasında güçlük oluşturan disk anomalilerin saptanmasında avantaj sağlar. Pigment epitelinin bulunduğu düzlemin 150 µm üzerinden geçen transvers hattın altında kalan bölge disk çukurluğu (cupping) olarak adlandırılır ve bu şekilde cup-disc oranı, rim alanı, rim hacmi, cup alanı ve cup hacmi değerlendirmesine olanak sağlar (14, 188).

2.4.5. Ganglion Hücre Kalınlığı (Ganglion Cell Complexi)

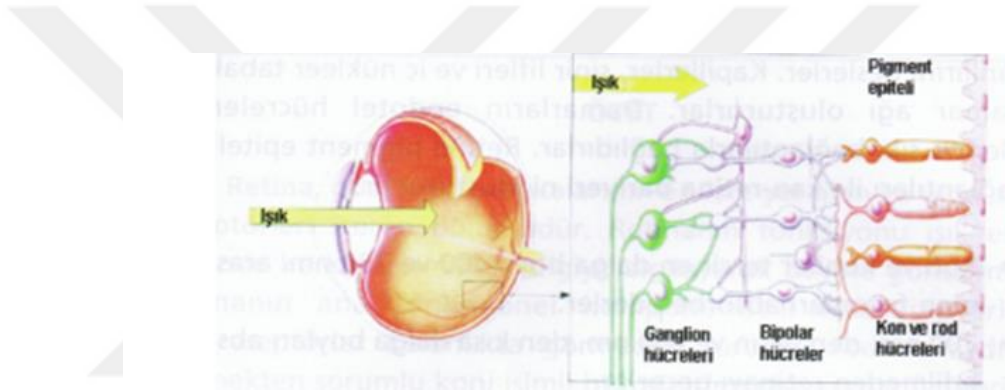
Bazı hastalıklarda ganglion hücre ölümü meydana gelebilir. Bunun sonucunda optik sinir hasarı ve tipik görme alanı kaybı ile seyreden ilerleyici optik nöropatiler oluşabilir. Ganglion hücre kompleks kalınlığı son dönemde OKT ile değerlendirilebilmektedir.

Retina ganglion hücreleri 3 tabakadan oluşur:

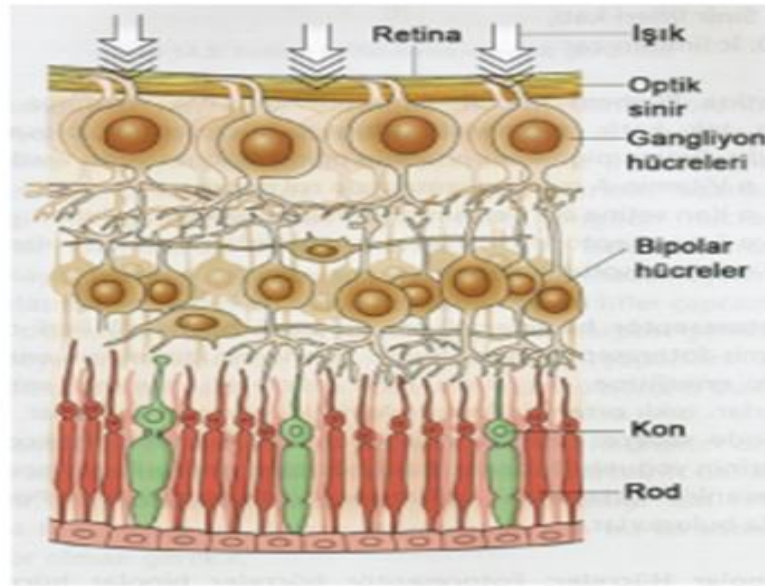
- 1) Ganglion hücre aksonlarından oluşan retina sinir lif katmanı (RNFL)
- 2) Ganglion hücre gövdesinden oluşan ganglion hücre katmanı (GCL)
- 3) Ganglion hücre dendritlerinden oluşan iç-pleksiform tabaka (IPL)

Her üç katman birlikte ganglion hücre kompleksi (GCC) olarak isimlendirilir ve bazı hastalıklarda bu tabaka inceler (194). Ayrıca retinadaki ganglion hücre aksonları retinadan lateral geniculate çekirdeğine bilgi gönderir. Çoğunlukla makülada bulunan gangliyon hücreleri ve aksonları, optik sinire en yakın retinal sinir lifi tabaka kalınlığının bileşenleridir (195).

Retinanın iç kısmında bulunan ve görme yolunun 2.nöronlarını oluşturan hücrelere gangliyon hücreleri denir. Nükleuslarından oluşan tabakaya, gangliyon hücre tabakası denilmektedir. Periferden makülaya doğru tabaka kalınlığı artarken, foveaya doğru ise azalır ve foveada tamamen kaybolur. Bu hücreler multipolar olup dendritleri, bipolar ve amakrin hücrelerle sinaps yapar (196, 197). Bu hücrelerin aksonları ise retina iç yüzeyine çıkar ve retina yüzeyine paralel seyrederek retina sinir lif tabakasını oluştururlar Resim 3 ve 4 (197).



Resim-3: Gangliyon Hücre Katmanı ve Retina Sinir Lifi Tabakası Oluşumu



Resim-4: Gangliyon Hücre Katmanı ve Retina Sinir Lifi Tabakası Oluşumu

2.4.6. Retina Sinir Lifi Tabakası

Optik koherens tomografi, retinada optik disk ve maküla gibi anatomik yerlerin görüntülenmesinin yanında, retina sinir lifi tabakası (RSLT), fotoreseptör ve retina pigment epiteli gibi yapıların değerlendirmesine de olanak sağlar. RSLT ölçümü glokom, intrakraniyal basınç artışı, akut üveit, maküla ödemi ve optik nörit gibi birçok hastalığın tanı ve takibinin yapılmasına imkan sağlar. Göz içi basıncını artıran durumlarda RSLT ve maküla kalınlığında azalmalar meydana gelir. Ancak inflamasyon durumlarında ise maküla ve RSLT kalınlığında artış olur (13, 198).

RSLT değerlendirmesi, OKT ile optik disk etrafında sabit çaplı sirküler tarama ile yapılmakta, bu kesit iki boyutlu düzlemde yansıtılmaktadır. Optik sinir çevresinde 3,46 mm çaplı dairesel 3 tarama yapılır ve bunların ortalaması alınır. Schuman ve ark. tekrar edilebilirlik çalışmalarını 2,9 mm, 3,4 mm, ve 4,5 mm çaplı dairelerle yapmış ve en güvenilir sonucu 3,4 mm çaplı dairesel kesitte elde etmişlerdir. 3,4 mm olan dairenin daha kalın RSLT ölçümü nedeniyle hafif sinir lifi defektinde daha hassas olacağını bildirmişlerdir (185).

Schuman ve ark. görme alanı kaybı ile tespit edilen fonksiyonel kayıp ile OKT ölçümleri arasında yüksek korelasyon saptamışlar. Görme alanı ile RSLT kalınlığı arasındaki ilişki, optik disk çukurlaşması ve/veya nöral rim alanı ile görme alanı arasındaki ilişkiden daha kuvvetli bulunmuştur (185, 199).

OKT ölçümlerinde RSLT kalınlığı, glokom şiddetiyle ters orantılı olarak azalmaktadır (156). Ayrıca yapılan çalışmalarda glokomlu hastaların maküla kalınlığı da anlamlı derecede incelmış olarak saptanmıştır (200). Wollstein ve ark. peripapiller RSLT kalınlığının, maküla ölçümlerine göre daha duyarlı ve seçici olduğunu belirtmiştir (201).

Hüseyin D. ve ark. şiddetli inflamasyonla seyreden akut ön üveitli hastalarla yaptığı çalışmalarında, maküla ve RSLT kalınlığının inflamasyon döneminde arttığı ve tedavi sonrası dönemdeyse semptomların gerilemesine rağmen, artmış maküla kalınlığının bir süre daha devam ettiğini tespit etmişlerdir (202).

2.4.7. OKT ile Tanımlanabilen Başlıca Retinal Patolojiler

Seröz Maküla Dekolmanı: Foveada sınırlı üçgen yada kubbe şeklinde tek hiporeflektif boşluk oluşturan dekolman alanıdır. İlk olarak diyabetik hastalarda tanımlanmıştır. Diyabet dışında santral ven tıkanıklarında da meydana gelebilir (186).

Dış Retinal Defekt: Epiretinal membranı olan bazı gözlerde görülen subfoveal küçük retina dekolmanı veya subfoveal depozittir. İlk dönemlerde dekolman gibi gözüke de kronik dönemde bir materyal tarafından doldurulur (186, 203, 204).

Retinal Tübülasyon: Retina tabanına yakın, iç kısmı hipo, cidarı hiperreflektif, oval, üniter yapılardır (186, 203, 205).

Koroidal Ekskavasyon: Koroidde görülen lokalize küçük çöküklüktür (186, 203, 206).

İntrakoroidal Kavite: Yüksek miyoplarda inferior peripapiller bölgede izlenen koroid içi boşluktur (186, 203, 207).

Peripapiller Retinoskizis: Genellikle glokomlularda görülen bu patolojinin, intravitreal sıvının retina tabakalarına sızmasıyla meydana geldiği düşünülmektedir (186, 203, 208).

Kubbe Şekli Maküla: Koryokapiller konkaviteyle birlikte makülanın öne deviasyonudur (186, 203, 209).

Fovea Plana: Retinal dokuda kalınlaşma olmadan, OKT'deki doğal fovea çukurluğunun görülmemesidir (186, 203, 210).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Şanlıurfa Harran Üniversitesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine Mart 2019 ile Mart 2020 tarihleri arasında başvuran eski ve yeni tanılı 20-50 yaş aralığındaki FMS’li kadın hastalar ile aynı yaş grubunda sağlıklı gönüllü kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu araştırma Helsinki Birdirgesi’ne uygun olarak yapılmış olup, çalışma öncesi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 19.3.2019 tarih, 03 nolu oturum ve 03 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı (Ek-1). Araştırmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri Tablo 13’de verilmiştir. Tüm katılımcıların çalışmaya katılmak için yazılı bilgilendirilmiş onamları alınmıştır (Ek-2). Çalışma için gerekli olan mali destek Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Kurulu (HÜBAK) tarafından sağlanmıştır.

Tablo-13: Araştırmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri

Araştırmaya dahil edilme kriterleri
ACR 2010 Fibromiyalji tanı kriterlerine göre son 5 yıl içinde tanı almış veya yeni tanı konulmuş 20-50 yaş arası kadın hastalar
Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri
1-Malignite öyküsü
2-Gebelik veya emzirme (çalışmaya katıldığı sırada)
3-DM, hipertansiyon, hiperkolesterolemi/hipertrigliseridemi, tiroid hormon bozukluğu öyküsü
4- Alkol kullanım öyküsü
5-Koroner arter hastalığı, kalp pili, kalp yetmezliği öyküsü
6-Böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, otoimmün hastalık, inflamatuvar romatizmal hastalık, osteoporoz öyküsü
7-HIV, hepatit B, hepatit C, Brucella, Tüberküloz enfeksiyonu öyküsü
8-Aktif enfeksiyöz hastalık (Son 1 ay içinde enfeksiyöz hastalık öyküsü)
9-Son 1 yıl içinde cerrahi operasyon öyküsü veya herhangi bir hastalık sebebiyle hastaneye yatma öyküsü olanlar
10- Serebrovasküler olay, nöromusküler kavşak hastalığı, parkinson hastalığı, multipl skleroz öyküsü
11-Tanı konulmuş herhangi bir göz hastalığı veya gözünden cerrahi öyküsü olanlar
12-Özgeçmişinde glokom tanısı olanlar veya OKT öncesi yapılan göz muayenesinde göz içi basıncı 20 mmHg'den yüksek çıkanlar
13- Optik koherens tomografide koroid ve sklera ayrımı iyi yapılamayanlar
14- Vücut kitle indeksi $18,5 \text{ kg/m}^2$ nin altında veya 30 kg/m^2 nin üstünde olanlar
15-Poliklinikte bakılan kan basıncı ölçümünde, sistolik kan basıncının 130 mmHg veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg'den herhangi birisinin yüksek olması
16-5 yıldan daha uzun süredir fibromiyalji tanısı almış olanlar

3.1. Tedavi Grupları ve Klinik Değerlendirme Parametreleri

Çalışmamızdaki katılımcılar, FMS tanılılar ve sağlıklı gönüllüler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grubun demografik verileri kaydedildi. Ayrıca iki gruptakilerden ön koldan venöz kan örneği alınıp, kan basıncı muayenesi ve OKT işlemi öncesi göz içi basıncı bakıldı. Kan basıncı ölçülürken en az 15 dakikadır dinlenmiş olmaları ve öncesinde çay/kahve içmemiş olmalarına

dikkat edildi. Kan basınçları üçer defa ölçülüp, ortalamaları alınarak sistolik/diastolik (mmHg) olacak şekilde not edildi. FMS grubundakilere 2010 ACR tanı kriterleri, Fibromyalji Etki Anketi (FIQ) ve Vizüel Ağrı Skalası (VAS) dolduruldu.

Çalışmaya dahil olan her iki grubun 5 cc'lik bir tüp kan örneği alınarak çalışma zamanına kadar -80°C'de saklandı. Serum total oksidan, total antioksidan parametreleri ve tiyol/disülfid düzeyleri, üreticinin önerileri ve son kullanma tarihleri göz önüne alınarak çalışıldı.

Tüm katılımcıların yaş, VKİ, sigara kullanıcılığı, meslek, medeni durum, çocuk sayısı spor/egzersiz yapma alışkanlıkları gibi özelliklerine ek olarak FMS hastalarının tanı süresi, medikal tedavileri, FIQ ve VAS değerleri kaydedildi.

FMS'lilerin fonksiyonel durumları, FIQ sonucuyla değerlendirildi. FIQ, FMS hastalarının hastalık aktivitesini ve sonuçlarını değerlendirmek için geliştirilmiş bir ölçektir. Bu ölçek ilk olarak Burchardt ve ark. tarafından geliştirilmiştir (211). Ülkemize özgü geçerlilik ve güvenilirlik uyarlaması Sarmer ve ark. tarafından yapılmıştır (212). Ölçek 10 maddeden oluşup fiziksel fonksiyonu, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe ya da işini yapamama, işini yaparken zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluluk, anksiyete ve depresyon durumunu değerlendirmektedir. 2. soru hariç diğer sorularda düşük skor iyilik halini ve hastalıktan az etkilenildiğini göstermektedir. FIQ, hasta tarafından doldurulmalıdır ve her bir başlığın maksimum puanının 10 olması nedeniyle, toplam maksimum skor 100'dür. Daha önce iş sahibi olmayan veya ev hanımlarına iş ile ilgili olan iki soru atlanırdı. 1997'deki güncellemede ev işleri, iş kategorisine alınıp bütün hastalara 10 sorusunda sorulması önerildi. Yayınlarda toplam puanı elde etmek için 8 maddelik yöntemi mi, yoksa 10 maddelik yöntemi mi kullandıklarını belirtilmelidir. Biz hastalarımızda 10 maddelik versiyonu kullandık.

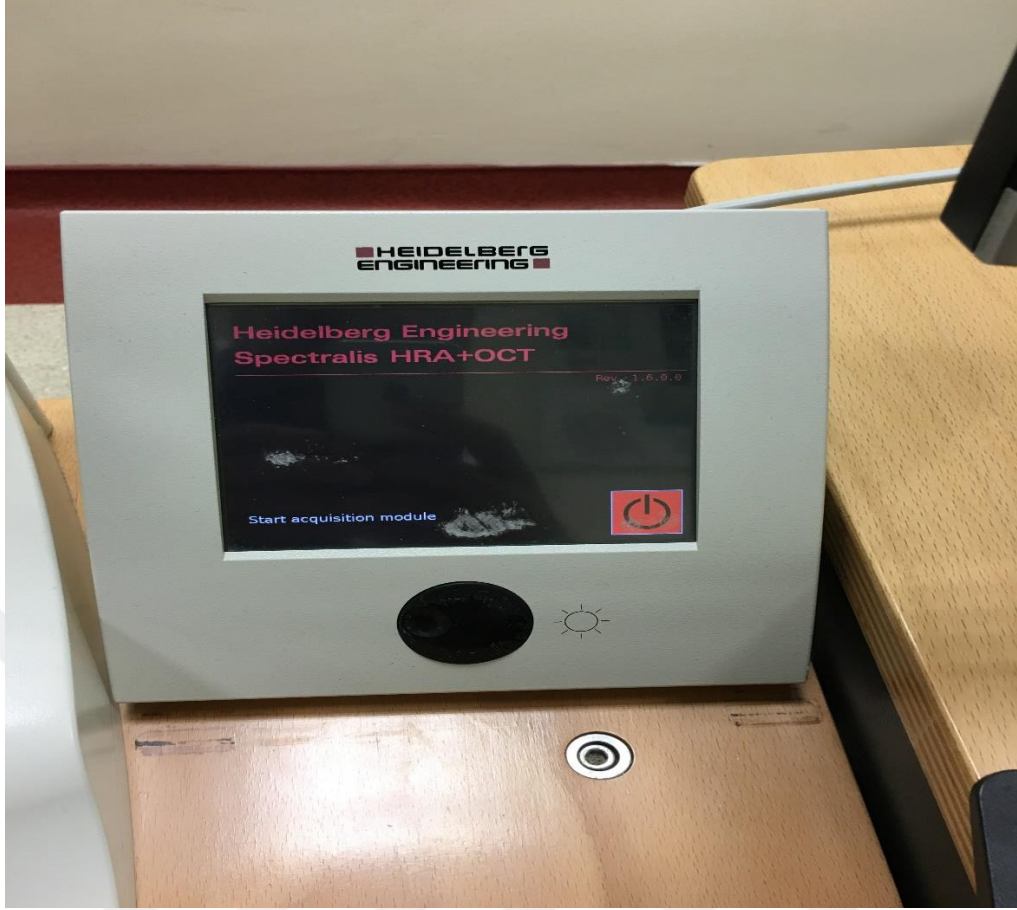
Ayrıca hasta grubun o anki ağrı değeri Visual Analog Skala (VAS) ile değerlendirildi.

Testin amacı: VAS sayısal olarak ölçülemeyen bazı parametreleri sayısal hale çevirmek amacıyla kullanılır. Yaklaşık 10 cm'lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır. Hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye denk geldiğini gösteren bir yer belirlemesi istenir. Mesela ağrı için bir uca hiç ağrı yok, diğer uca çok şiddetli ağrı var yazılır ve hastadan kendi o anki durumunu bu çizgi üzerinde göstermesi istenir. Hastanın işaretlediği yer

hastanın ağrısının değerini gösterir. Örneğin hasta iki değerini işaretlerse hastanın %20 ağrısı var demektir. Eğer 10 değerini işaretlerse %100 ağrısı var demektir (213, 214).

3.2. Optik Koherens Tomografi Değerlendirilmesi

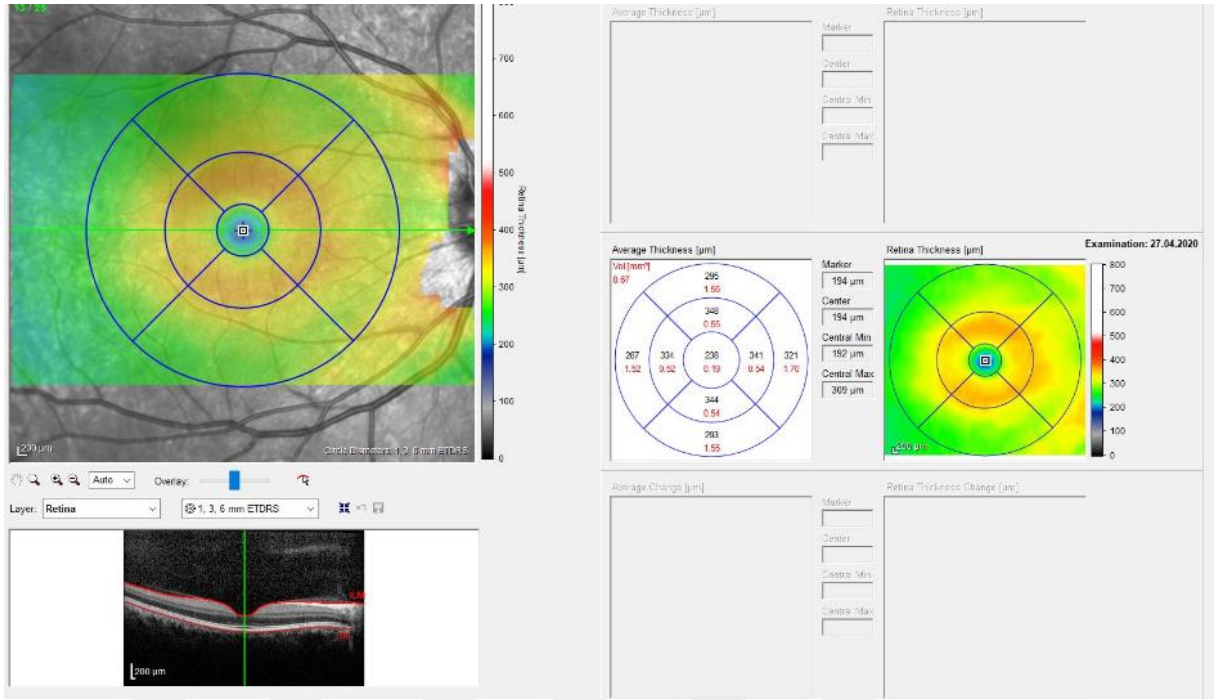
Tüm katılımcıların göz damlası damlatılmadan yapılan rutin göz muayenesi sonrasında, santral maküla, optik sinir ve koroid kalınlıklarını değerlendirmek için SD-OKT ile çekimler hastanemizde bulunan Heidelberg spectralis OKT cihazı (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile alanında tecrübeli aynı teknisyen tarafından yapıldı. Tüm sonuçlar aynı göz hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirildi. Bu değerlendirmede retinal sinir lifi kalınlığı, gangliyon hücre katman kalınlığı, subfoveal koroid tabaka kalınlığı ve maküla kalınlığına bakıldı. Ayrıca retina sinir lifi kalınlığı ve diğer yapılara etki eden göz hipertansiyonunu dışlamak amacıyla çekim öncesi bütün grupların göz basıncı ölçüldü ve 21 mmHg'den az olanlar çalışmaya alındı. Ek olarak tüm hastaların ön ve arka segment muayeneleri yapıldı. Glokomla uyumlu fundus görüntüsü veya göz içi basınç yüksekliğine rastlanmadı. Çalışmaya katılan 80 kişinin her iki gözünün OKT değerleri elde edildi. 39 kişilik hasta grubun 78 gözü ve 41 kişiden oluşan sağlıklı grubun 82 gözü olmak üzere toplamda 160 göz değerlendirildi. Çalışmamızda kullandığımız OKT cihazının fotoğrafı, Resim 5 ve 6'da verilmiştir. OKT'de yapılan ölçüm örnekleri, Resim 7-10'da gösterilmiştir.



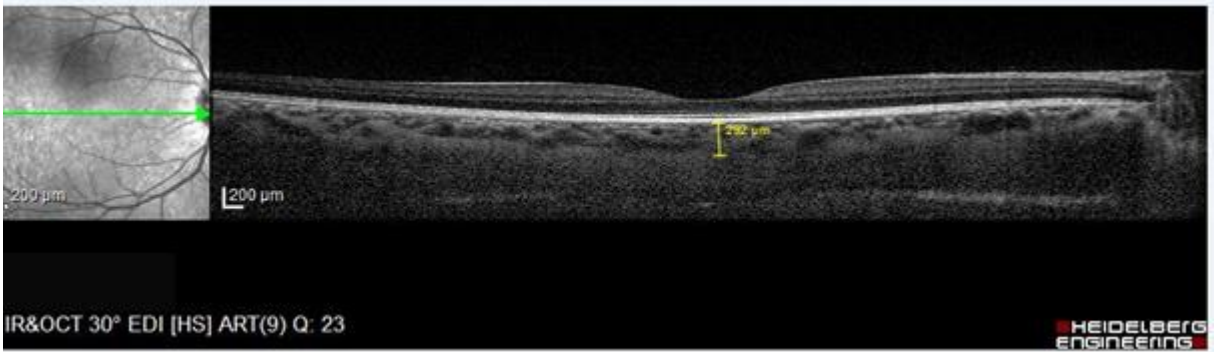
Resim-5: Çalışmada kullanılan Optik Koherens Tomografi Cihazı



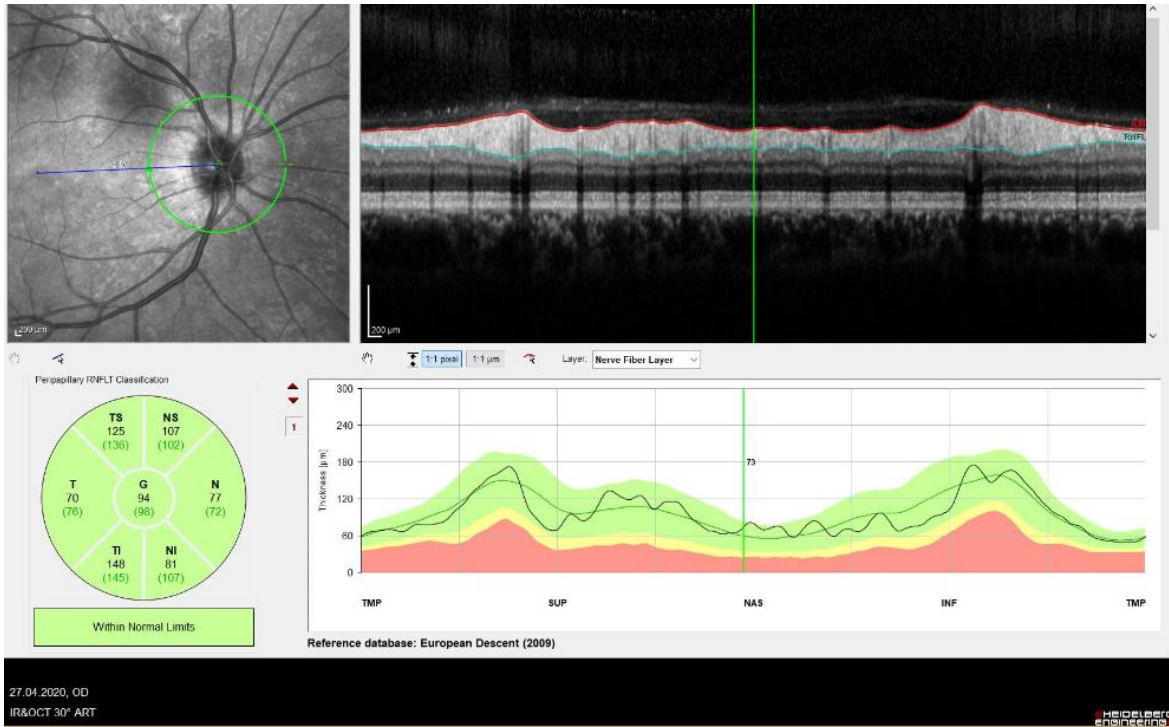
Resim-6: Çalışmada kullanılan Optik Koherens Tomografi cihazı



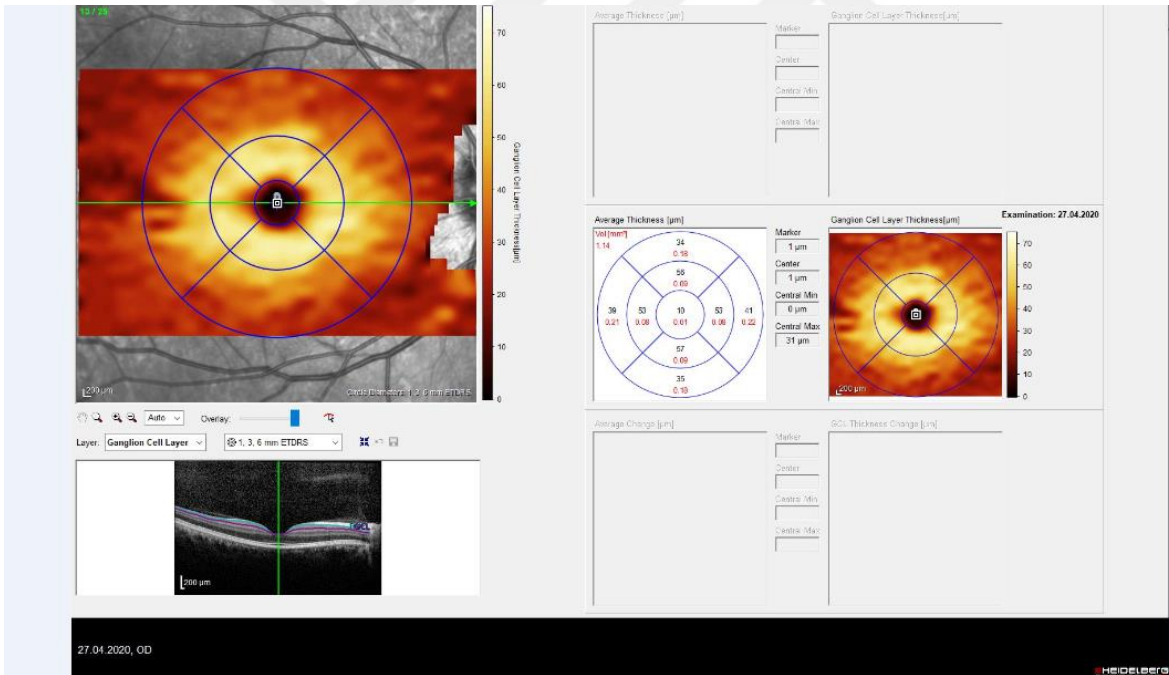
Resim-7: Optik Koherens Tomografi ile Maküla Ölçümü



Resim-8: Optik Koherens Tomografi EDİ Modunda Koroid Tabaka Ölçümü



Resim-9: Optik Koherens Tomografi ile Retina Sinir Lifi Tabakası Ölçümü



Resim-10: Optik Koherens Tomografi ile Gangliyon Hücre Katman Kalınlığı Ölçümü

3.3. Kan Örneklerinin Çalışılması

Tüm katılımcılardan 5 cc periferik venöz kan alındı. Serumunu ayırmak üzere santrifüj edilen örnekler, çalışma gününe kadar -80°C ısıda buzdolabında bekletildi. Toplanan örneklerin analizi Harran Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Rel Assay

Diagnostics kitleriyle yapıldı. Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviyeleri (TAS) ve tiyol/disülfid homeostazı otomatik olarak hesaplandı.

Total Antioksidan Seviye: Erel tarafından geliştirilen bu yöntem, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen tam otomatik bir yöntemdir (10). TAS seviyelerini belirlemek için Reaktif 1 ve 2 çözeltileri hazırlandı.

Reaktif-1: 75 mM Clark tamponu (pH=1,8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözülerek hazırlandı.

Reaktif-2: 7,5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1,8) içerisinde karıştırılarak hazırlandı.

Testte, numunedeki antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli 2,2'-azino-bis 3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit (ABTS) radikalini renksiz azaltılmış ABTS formuna indirger. 660 nm'de absorbans değişikliği, numunenin toplam antioksidan seviyesi ile ilişkilidir. Deneyin kalibrasyonu, geleneksel olarak E vitamini analogu olan ve Trolox Eşdeğeri olarak isimlendirilen kararlı bir antioksidan standart çözeltisi ile yapılır (215).

Total Oksidan Seviye: TOS plazma konsantrasyonu, Erel tarafından önerilen tam otomatik kolorimetrik yöntem kullanılarak ölçüldü (11).

Reaktif-1: 140 mM NaCl çözeltisi içerisinde 25 mM H_2SO_4 eklenerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyon, önce %10 oranında gliserol çözülüp daha sonra 250 μM ksilenol orange eklenerek hazırlanır.

Reaktif-2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-dianisidine dihydrochloride eklenip sonra 5 mM Amonyum ferröz sülfat çözülerek hazırlanır. 560 nm'de spektrofotometrik olarak End-Point ölçüm yapılır.

Testte, numunede bulunan oksidanlar demir iyonu-şelatlayıcı kompleksini demir iyonuna oksitler. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan güçlendirici moleküller tarafından uzatılır. Ferrik iyon, asidik bir ortamda kromojen ile renkli bir kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan toplam oksidan molekül

miktarıyla ilişkilidir. Deney hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}$) cinsinden ifade edilir (215).

Tiyol/Disülfid Homeostazın Belirlenmesi: Oksidatif stres koşulları altında tiyoller, oksidanlar ile reaksiyona girip geri dönüşümlü disülfid bağları oluşturmak üzere oksitlenirler. Oluşturulan disülfür bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir. Buna tiyol/disülfid homeostazı denilir. Toplam tiyol terimi indirgenmiş ve oksitlenmiş tiyollerin toplamını içerirken, doğal (nativ) tiyol terimi ise sadece indirgenmiş tiyoller için kullanılır. Geçmişte sadece redüktif tiyol düzeyi tespit edilirken 2014’de Erel ve Neşelioğlu her iki değişken düzeyinin ayrı ayrı ve toplam olarak ölçülebilmesi için yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem kolay, ucuz, pratik, hızlı, güvenli, yüksek doğrusalığa ve tekrarlanabilirliğe sahip olup, tam otomatik ve isteğe bağlı manuel spektrofotometrik olarak kullanılabilir (6, 216).

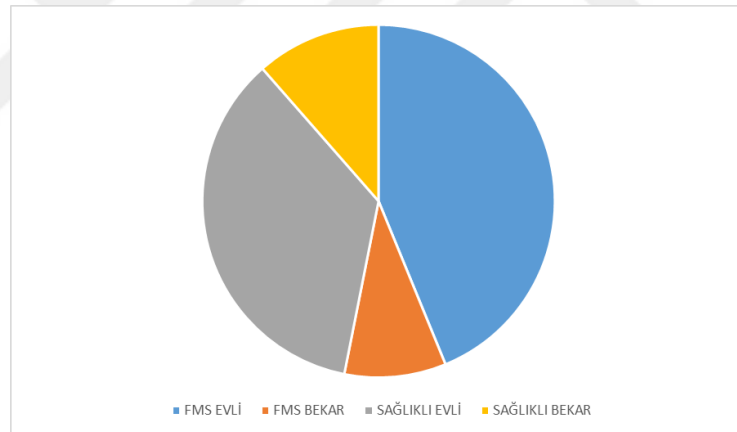
Deneyin ilk aşamasında indirgenebilir disülfür bağları, serbest fonksiyonel tiyol grupları oluşturmak üzere indirgenir. İkinci adımda kullanılmayan indirgeyici NaBH_4 (sodyum borohidrit) tüketilir ve formaldehit ile çıkarılır. Son adımda ise tüm tiyol grupları, 5,5'-ditiobis- (2 nitrobenzoik) asit (DTNB) ile reaksiyona girerek nativ tiyol ve indirgenmiş olan tiyol grupları belirlenir. Toplam tiyoller ile doğal tiyoller arasındaki farkın yarısı dinamik disülfid miktarı olarak kaydedilir. Nativ tiyoller (NT) ve toplam tiyoller belirlendikten sonra, disülfid (DS) miktarları, disülfür/toplam tiyol yüzde oranları ($\text{DS}/[\text{NT}+\text{DS}]$), disülfür/doğal tiyol yüzde oranları (DS/NT) ve doğal tiyol/toplam tiyol yüzde oranları ($\text{NT}/[\text{NT}+\text{DS}]$) hesaplanabilir (6, 216).

3.4. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20 for Windows paket programı (SPSS Inc., Armonk, NY USA) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilk Testi ve histogram grafikleri ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, median (minimum-maksimum) veya sayı ve yüzde olarak verildi. Gruplar arası numerik veriler Student’s t testi veya Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik veriler Ki Kare veya Fischer’s Exact testi kullanılarak karşılaştırıldı. Korelasyon analizi için Pearson veya Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı çıkan parametreleri arasındaki ilişki multipl lineer regresyon analizi ile saptandı. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 20-50 yaş aralığında 39 FMS'li ve 41 sağlıklı gönüllü kadın dahil edildi. Tüm katılımcıların yaş ortalaması $34,4 \pm 6,9$ yıl, VKİ ortalamaları $24,5 \pm 2,8$ kg/m^2 idi. Katılımcıların sağ ve sol göz içi basınç değerlerinin ortalamaları sırasıyla $14,9 \pm 2,4$ mmHg, $14,7 \pm 2,7$ mmHg olarak ölçüldü. FMS'lilerin %82,1'i (n=32) evli ve medianı 3 olan çocuk sayısına sahip iken, sağlıklı gönüllülerin %68,3'ü (n=28) evli ve medianı 2 olan çocuk sayısına sahiptiler. Grupların medeni durumları Şekil 2'de gösterilmiştir. FMS'lilerin %94,9 (n=37) ev hanımı iken, bu oran diğer grupta %43,9'du. Profesyonel olarak sporla uğraşan katılımcı olmamakla beraber FMS'li grupta sadece 2 kişi, sağlıklı kontrol grubunda ise sadece 3 kişi düzenli spor veya egzersiz yaptığını ifade etti. Tüm katılımcıların beslenme özellikleri benzer olup katı vejeteryan yoktu. Özgeçmişinde alkol kullanım öyküsü olan katılımcı yokken, FMS'li grupta sigara kullanım oranı %20,5 (n=8) iken, bu oran sağlıklı grupta %12,2 (n=5) olarak tespit edildi. FMS'li grubun FIQ anket sonucu 70 (2-97), VAS değerlerinin ortalaması 8 (0-10) olarak ölçüldü (Tablo 14)



Şekil-2: Katılımcıların Medeni Durumu

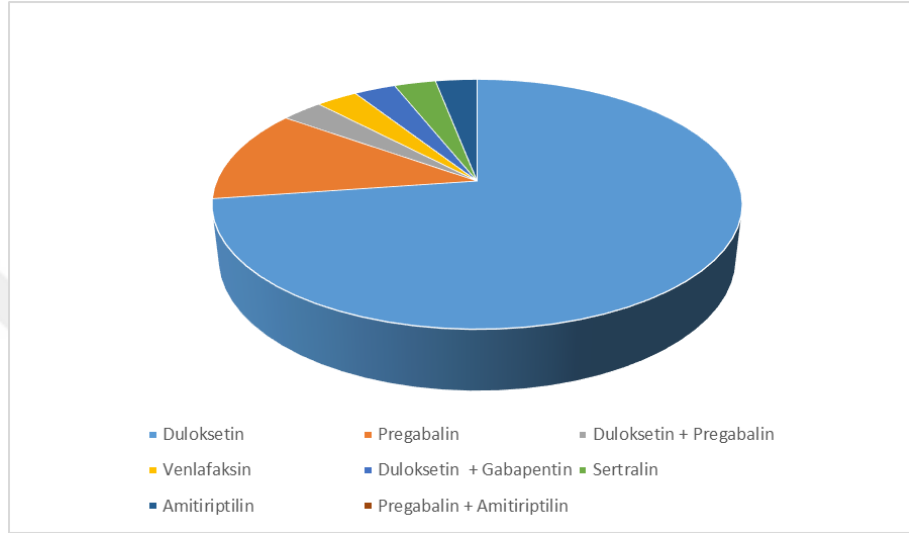
Tablo-14: Hasta Grupta VAS (Vizüel Analog Skala) ve FIQ Anketi (Fibromiyalji Etki Anketi)

	Ortalama $\pm$ SS	Minimum-Maximum (Medyan)
VAS	$6,67 \pm 2,7$	0 – 10 (8)
FIQ	$62,18 \pm 24,8$	2 – 97 (70)

SS: Standart sapma

FMS'li hastaların şu an kullanmakta oldukları ilaçlar Şekil 3'te gösterilmiştir. Duloksetin en sık kullanılmakta olan ilaçtı. Hastaların %66,7'si (n=26) şu an FMS için Duloksetin

kullanmaktaydı. Bu 26 kişinin 24'ü tek ilaç olarak duloksetin kullanmaktayken, bir kişi ek olarak pregabalın, bir kişi de gabapentin kullanmaktaydı. Ayrıca çalışmaya katıldığı sırada hiçbir ilaç kullanmayan 5 hasta da özgeçmişinde duloksetin kullanmıştı. Duloksetinden sonra en sık kullanılmakta olan ilaç %15,4 (n=6) ile pregabalindi. Bunlardan 4'ü sadece pregabalın kullanırken, birer kişi de ek olarak duloksetin ve amitriptilin kullanmaktaydı. Ayrıca birer hasta, duloksetin ve gabapentin kombinasyonu veya tek başına venlafaksin, sertralin, amitriptilin kullanmaktaydı.



Şekil-3: FMS'lilerin İlaç Kullanım Durumları

Katılımcılar FMS'li ve sağlıklı gönüllü olarak sınıflandırıldığında, her iki grubun yaş, VKİ, sigara kullanıcılığı ve göz içi basınçlarının benzer olduğu tespit edildi (tüm $p > 0,05$).

FMS'li grup ile sağlıklı gönüllülerden oluşan grubun demografik ve OKT ölçüm değerlerinin karşılaştırılması Tablo 15'te gösterilmiştir. Her iki grubun OKT bulgularında sadece sağ ve sol göz subfoveal koroid kalınlığı ölçümleri arasında anlamlı fark olup, bu iki değer de FMS grubunda düşüktü (tüm $p < 0,001$).

Tablo-15: FMS Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Genel Demografik ve Göz Bulgularının Karşılaştırılması

	Taraf	FMS (N=39)	Kontrol (N=41)	P
Yaş (yıl)		35,2±7,4 (20-49)	33,5±6,3 (21-44)	0,280
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)		23,9±2,9	25,0±2,7	0,078
Sigara Kullanımı (var/yok)		8/31	5/36	0,313
Düzenli Spor/Egzersiz (+/-)		2/39	3/41	1,000
Medeni Durum (bekar/evli)		7/32	13/28	0,200
Çalışma Durumu (+/-)		2/37	23/18	<0,001
FMS Süresi (ay)		24 (1-60)	-	-
FIQ		70 (2-97)	-	-
VAS Ağrı		8 (0-10)	-	-
Göz İçi Basınç (mm Hg)	Sağ	15,0±2,3	14,8±2,5	0,756
	Sol	14,7±3,1	14,8±2,3	0,854
Retinal Sinir Lifi Tabakası (µm)	Sağ	105,4±7,0	104,7±9,0	0,730
	Sol	105,6±7,9	104,5±9,0	0,571
Ganglion Hücre Katman Kalınlığı (µm)	Sağ	13,5±2,1	13,5±2,5	0,964
	Sol	13,9±3,1	13,6±2,6	0,626
Subfoveal Koroid Kalınlığı (µm)	Sağ	302,6±17,7	321,0±12,4	<0,001
	Sol	308,4±17,5*	321,8±12,1	<0,001
Makula Kalınlığı (µm)	Sağ	260,0±13,0	258,2±16,0	0,584
	Sol	261,7±17,0	258,5±17,1	0,407

FMS: Fibromiyalji sendromu *p<0.001 sağ ve sol göz arasında.

İki grubun oksidatif stres parametreleri ve tiyol/difülfid dengesinin incelenmesine yönelik olan karşılaştırılmalı kan tetkikleri Tablo 16'da özetlenmiştir. FMS'li grupta TOS ve TAS değerlerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla p<0,001 ve p=0,030). Ayrıca yine FMS'li grubun nativ tiyol, total tiyol ve disülfid değerleri_de yüksekti (sırasıyla p=0,023, p=0,015 ve p=0,019)

Tablo-16: FMS ve Kontrol Gruplarının Oksidatif Stres Testlerinin Karşılaştırılması

	FMS (N=39)	Kontrol (n=41)	P
TAS (μmol Trolox Equiv/l)	1,47±0,30	1,27±0,45	0,030
TOS (μmol H ₂ O ₂ Equiv/l)	11,2±2,50	6,73±1,91	<0,001
OSİ (arbitrary unit)	1,61±0,50	1,43±1,61	0,513
Nativ Tiyol (μmol/L)	437,0±98,6	380,8±116,2	0,023
Total Tiyol (μmol /L)	548,0±147,1	465,8±147,3	0,015
Disülfid (μmol/L)	55,5±27,5	42,5±20,9	0,019
Disülfid/Nativ Tiyol (%)	12,3±5,3	11,3±4,9	0,403
Disülfid/Total Tiyol (%)	9,56±3,50	9,0±3,1	0,430
Nativ Tiyol/Total Tiyol (%)	80,9±7,0	82,0±6,2	0,430

FMS: Fibromiyalji sendromu TAS: Total antioksidan durum TOS: Total oksidan durum OSİ: Oksidatif stres indeksi

FMS hastaları şu an duloksetin kullanan (n=26) ve kullanmayanlar (n=13) olarak ayrıldıklarında göz içi basınç değerleri ve OKT bulguları benzerdi (tüm p>0,05). Oksidatif stres ve tiyol/disülfid denge parametreleri karşılaştırılınca TAS değeri dışındaki veriler arasında anlamlı fark yoktu (tüm p>0,05). Duloksetin kullananlarda ortalama TAS değeri 1,39±0,1 μmol Trolox equiv./l ile 1,62±0,1 μmol Trolox equiv./l olan kullanmayanlardan düşüktü (p=0,040).

FMS hastaları şu an pregabalin veya gabapentin kullanan ve bunlardan birini kullanmayanlar olarak gruplandırıldığında göz bulguları, oksidatif stres ve tiyol/disülfid denge parametrelerinde anlamlı fark yoktu (tüm p>0,05).

FMS hastaları, FIQ sonuçları ≤50 ve >50 olarak 2 gruba ayrılarak incelendiğinde, FIQ > 50 grubundakilerin diğerlerine göre TAS düzeylerinin düşük, OSI ölçümünün ise yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla p=0,020 ve p=0,018). Her iki grubun yaş, VKİ, sigara kullanıcılığı, düzenli spor/egzersiz yapma, medeni durum, çalışma durumu, duloksetin veya pregabalin/gabapentin kullanıp-kullanmamaları da benzerdi (tüm p>0,05). FMS'li gruptaki toplam 8 sigara içen bireyin hepsi de FIQ>50 grubunda olsa da, her iki grup arasında sigara kullanma durumları arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık ortaya çıkmadı (p=0,156). Yine her iki grubun nativ tiyol, total tiyol, disülfid, disülfid/nativ tiyol (%), disülfid/total tiyol(%) ve nativ tiyol/total tiyol değerleri benzerdi

(tüm $p>0,05$). İki grubun VAS ağrı ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 17’de özetlenmiştir.

Tablo-17: FMS Hastalarının FIQ Değerine Göre Subgrup Analizi

	FIQ ≤ 50 (N=11)	FIQ > 50 (n=28)	p
VAS	2 (0-7)	8 (5-10)	<0,001
TAS ($\mu\text{mol Trolox Equiv/l}$)	1,66 $\pm$ 0,28	1,39 $\pm$ 0,31	0,020
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/l)	10,9 $\pm$ 2,5	11,3 $\pm$ 2,5	0,488
OSİ (arbitrary unit)	1,32 $\pm$ 0,26	1,72 $\pm$ 0,56	0,018

FMS: Fibromyalji sendromu, TAS: Total antioksidan durum, TOS: Total oksidan durum,
OSİ: Oksidatif stres indeksi

FMS hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun demografik ve klinik özelliklerinin birbirleriyle olan korelasyonları Tablo 18’de özetlenmiştir. Tüm katılımcıların yaşları ile nativ tiyol (FMS ve sağlıklı grup sırasıyla $r=-0,435$ $p=0,006$, $r=-0,328$ $p=0,036$) ve total Tiyol (FMS ve sağlıklı grup sırasıyla $r=-0,402$ $p=0,011$, $r=-0,335$ $p=0,032$) değerleri arasında negatif korelasyon vardı. FMS tanı süresinin TAS düzeyi ($r=0,340$ $p=0,034$) ile pozitif korelasyonu dışında, hiçbir kan veya OKT bulgusu ile korelasyonu yoktu. VAS ile korele herhangi bir bulgu yokken, FIQ ise OSI ile pozitif koreleydi ($r=0,324$ $p=0,044$). Sağ ve sol göz RSLT ölçümleri sadece sağlıklı grupta nativ tiyol (sırasıyla $r=-0,359$ $p=0,021$, $r=-0,352$ $p=0,024$) ve total tiyol (sırasıyla $r=-0,317$ $p=0,043$, $r=-0,327$ $p=0,037$) ile negatif koreleydi. Sağ ve sol göz makula kalınlığının sadece FMS grubunda TAS seviyeleri ile (sırasıyla $r=-0,331$ $p=0,040$, $r=-0,325$ $p=0,043$) negatif korele olduğu tespit edildi.

Tablo-18: FMS ve Sağlıklı Kontrol Grup Demografik ve Laboratuvar Tetkiklerinin Korelasyonları

	TAS		TOS		OSI		Nativ Tiyol		Total Tiyol		Difülfıt	
	FMS	Sağlıklı	FMS	Sağlıklı	FMS	Sağlıklı	FMS	Sağlıklı	FMS	Sağlıklı	FMS	Sağlıklı
	p r	p r	p r	p r	p r	p r	p r	p r	p r	p r	p r	p r
Yaş	0,190 0,214	0,416 0,130	0,421 -0,133	0,460 -0,119	0,141 -0,240	0,626 0,078	0,006 -0,435	0,036 -0,328	0,011 -0,402	0,032 -0,335	0,067 -0,296	0,090 -0,268
VKİ	0,499 0,112	0,639 0,075	0,104 -0,264	0,199 0,205	0,283 -0,176	0,645 0,074	0,114 -0,257	0,508 0,106	0,038 -0,333	0,718 0,058	0,007 -0,428	0,574 -0,090
FMS Süre	0,034 0,340		0,481 -0,116		0,136 -0,243		0,189 -0,215		0,208 -0,206		0,312 -0,166	
FIQ	0,052 -0,313		0,549 0,099		0,044 0,324		0,268 -0,182		0,259 -0,185		0,305 -0,169	
VAS	0,118 -0,254		0,545 0,100		0,110 0,260		0,548 -0,099		0,546 -0,100		0,593 -0,088	
Sol GİB*	0,217 -0,202	0,609 0,082	0,842 -0,033	0,137 0,236	0,524 0,105	0,699 -0,062	0,400 -0,139	0,005 0,428	0,563 -0,096	0,002 0,474	0,967 -0,007	0,001 0,474
Sağ GİB	0,418 -0,133	0,837 -0,033	0,712 -0,061	0,036 0,328	0,777 0,047	0,6754 -0,050	0,266 -0,183	0,555 0,095	0,300 -0,170	0,608 0,092	0,439 -0,127	0,869 0,027
Sol Göz RSLT	0,258 -0,186	0,797 -0,041	0,521 0,106	0,853 0,030	0,175 0,222	0,121 0,246	0,649 0,075	0,024 -0,352	0,703 0,063	0,037 -0,327	0,838 0,034	0,278 -0,174
Sağ Göz RSLT	0,136 -0,243	0,751 -0,051	0,428 0,131	0,760 -0,049	0,073 0,291	0,135 0,238	0,905 -0,020	0,021 -0,359	0,896 -0,022	0,043 -0,317	0,893 -0,022	0,456 -0,120
Sol Göz GHKK	0,341 -0,156	0,907 -0,019	0,363 -0,150	0,754 0,051	0,989 -0,002	0,783 -0,044	0,937 0,013	0,601 -0,084	0,866 0,028	0,488 -0,111	0,756 0,051	0,322 -0,159
Sağ Göz GHKK	0,578 -0,092	0,559 0,094	0,981 -0,004	0,777 0,047	0,795 0,043	0,323 -0,158	0,707 0,062	0,341 -0,153	0,533 0,103	0,295 -0,167	0,319 0,164	0,299 -0,166
Sol Göz Koroid Kalınlığı*	0,572 -0,093	0,646 0,074	0,237 -0,194	0,973 0,005	0,626 -0,080	0,424 -0,128	0,477 -0,117	0,010 0,397	0,475 -0,118	0,017 0,369	0,526 -0,105	0,216 0,197
Sağ Göz Koroid Kalınlığı*	0,590 -0,089	0,123 0,245	0,289 -0,174	0,913 0,018	0,596 -0,088	0,170 -0,219	0,948 0,011	0,089 0,219	0,990 0,002	0,058 0,298	0,933 -0,014	0,054 0,303
Sol Göz Makula Kalınlığı	0,043 -0,325	0,090 0,269	0,789 -0,042	0,411 0,132	0,397 0,139	0,481 -0,113	0,922 0,016	0,433 -0,126	0,878 0,025	0,385 -0,139	0,814 0,039	0,379 -0,141
Sağ Göz Makula Kalınlığı	0,040 -0,331	0,153 0,227	0,801 -0,042	0,425 0,128	0,364 0,149	0,453 -0,120	0,717 -0,060	0,300 -0,166	0,814 -0,039	0,284 -0,186	0,984 0,003	0,223 -0,195

FMS: Fibromiyalji Sendromu VKİ: Vücut Kitle İndeksi GİB: Göz içi Basıncı RSLT: Retinal Sinir Lifi Tabakası GHKK: Ganglion Hücre Katman Kalınlığı *Subfoveal bölge ölçümü

FMS'li grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark çıkan oksidan-antioksidan sonuçlar ile göz bulgularının, regresyon analizi ile yaş, VKİ, sigara kullanıcılığının etkisi dışlandıktan (normalize edildikten) sonra FMS ile ilişkisi Tablo 19'da özetlenmiştir.

Tablo-19: Yaş, VKİ, Sigara İçme Durumunun Etkileri Dışlandıktan Sonra FMS Varlığının Oksidan ve Antioksidan Parametreleri ile Subfoveal Koroid Kalınlığı ile Olan İlişkisi

	Yaş	VKİ	Sigara Kullanıcılığı	FMS ^{&}	R	R ²
TAS	0.155	0.060	-0.200	0.278*	0.362	0.131
TOS	-0.088	-0.016	-0.058	0.722***	0.717	0.514
Native Tiylol	-0.346**	-0.014	-0.182	0.364**	0.508	0.258
Total Tiylol	-0.317**	-0.106	-0.178	0.357**	0.520	0.270
Disülfit	-0.195	-0.292**	-0.136	0.277*	0.509	0.259
Sağ koroid subfoveal kalınlık	0.080	0.057	-0.077	-0.502***	0.527	0.278
Sol koroid subfoveal kalınlık	0.065	0.113	-0.080	-0.370**	0.423	0.179

FMS: Fibromiyalji Sendromu [&]Sağlıklı kontrole göre FMS olması **VKİ:** Vücut kitle indeksi **TAS:** Total antioksidan durum, **TOS:** Total oksidan durum, **OSI:** Oksidatif stres indeksi * p<0,05, ** p<0,01, ***p<0,001

5. TARTIŞMA

Fibromyalji sendromu (FMS) yaygın ağrı, halsizlik, yorgunluk, uyku bozukluğu, spesifik anatomik noktalarda hassasiyet, bilişsel ve kognitif fonksiyon bozukluğu ve depresyon gibi birçok farklı semptomun yer aldığı klinik bir tablo olarak tanımlanmaktadır (107). Hastalık 20-50 yaş aralığında ve kadınlarda daha sık görülmektedir (217). FMS'nin etyopatogenezi hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olup multifaktöryel olduğu kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda, santral ve otonom sinir sistemlerinin disregülasyonu, nörotransmitterler, hormonlar, bağışıklık sistemi, oksidatif stres, çevresel ve psikososyal faktörler gibi birçok değişikliğin hastalığın ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir (3, 4). Genetik yatkınlığı olan kişilerde, travma, inflamasyon, immünolojik ve hormonal değişiklikler ile çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkmasını tetikleyebilir (3).

Optik koherens tomografi (OKT), X-ışını veya kontrast madde kullanmadan, dokularda çözünürlüğü yüksek, kesitsel görüntüler elde edilmesini sağlayan bir tanı yöntemidir (13).

Radyasyon içermeyen bu yöntemle mikron düzeyindeki çözünürlükte retina ve ön segmentin tomografik kesitlerinin görüntüleri ve retinanın morfometrik veya kantitatif ölçümleri elde edilerek, hastalıkların tanı ve takibinde kullanılabilir (13, 14). Literatür taramamızda FMS'li hastaların OKT bulgularının değerlendirildiği sadece üç çalışmaya rastladık (15-17).

Fibromyalji sendromu patogenezinde oksidatif stres bozukluğunun rol alabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (4, 151). Oksidatif stresin artması, oksidasyon ürünleri ile antioksidan savunma ürünleri arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Artmış oksidatif stresin bazı inflamatuvar klinik durumlara yol açabileceği belirtilmiştir. Son veriler, oksidatif stres ve ağrı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ayrıca kronik yorgunluk sendromu olan hastalarda oksidatif stres de artmıştır (153, 154). Depresyon ve yorgunluktan yakınan hastalarda artmış oksidatif stres sonucu oluşan lipid peroksidasyonu tanımlanmış olup, bu iki tipik semptom FMS hastalarında da sıklıkla bulunmaktadır (156). Oksidan ve antioksidan dengenin hesaplamasında farklı belirteçler kullanılabilir. Bunlardan biri de tiyol/disülfid dengesidir.

Tiyol önemli bir antioksidan olup reaktif oksijen radikallerinin oluşmasını engelleyerek oksidatif stresi dengeler. Tiyoller reaktif oksijen radikalleri ile geri dönüşümlü disülfid bağları oluşturarak oksitlenirler. Böylece ROS'lar yok edilir. Daha sonra bu disülfid bağları tekrar tiyol

gruplarına indirgenerek tiyol-disülfid homeostazı korunur. Tiyol/disülfid homeostazı, oksidan/antioksidan dengenin korunması, detoksifikasyon, hücrel sinyal iletimi, transkripsiyon, hücre büyümesi ve apoptozu gibi birçok hücrel faaliyetlerde önemli role sahiptir. Daha önce hipertansiyon, preeklampsi, birçok otoimmün hastalık, böbrek, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistem hastalıklarında tiyol/disülfid homeostazındaki değişiklerin etyopatogenetik rolü araştırılmıştır (6, 7). Bu homeostazın immün bağışıklıkta çok önemli rol oynadığı saptanmıştır. Ayrıca tiyol/disülfid homeostazındaki dengesizlikler oksidatif stres ürünlerinin artmasına sebep olarak inflamasyon aracılığıyla hastalıkların ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir (8, 9).

Birçok farklı oksidan ve antioksidanın kan konsantrasyonu ayrı ayrı ölçülebilmektedir. Fakat bu çok masraflı, zahmetli ve zaman alıcı olduğundan Erel tarafından enzimatik olmayan tüm oksidan ve antioksidan moleküllerin kolaylıkla ölçülebileceği bir yöntem bulunmuştur (10, 11). Bu yöntem, total oksidan ve antioksidan kapasite ile oran belirlenerek, oksidasyon/antioksidasyon dengesinin hesaplanmasında alternatif bir yoldur. Literatürde FMS’de tiyol/disülfid dengesi veya TAS, TOS değerlerinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen, her iki parametrenin birlikte çalışıldığı sadece bir araştırmaya rastladık (12).

Çalışmamızda, FMS’li hastalarda OKT bulguları ile hastalığın etyopatogenezinde rolü olabileceği düşünülen oksidasyon ve antioksidasyon dengesinin ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Geniş çaplı literatür taramamıza rağmen FMS’li hastaların OKT bulguları ve oksidan/antioksidan denge ilişkisinin incelendiği herhangi bir yayına rastlamadığımızdan, çalışmamız bu konuda bir ilktir.

Çalışmamıza 20-50 yaş aralığında 39 kadın FMS hastası ile yaş, VKİ, göz içi basınçları ve sigara kullanma durumları benzer 41 sağlıklı gönüllü kadın dahil edilmiştir. FMS’lilerin %80-90’ı kadın olması, incelemeyi amaçladığımız parametrelerin cinsiyet ve hormonal faktörlere bağlı değişkenlik gösterebilmesi nedeniyle, sadece kadın hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların OKT değerlendirilmesinde; FMS’li grubun her iki gözünde de subfoveal koroid kalınlık ölçümlerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Bununla birlikte retinal sinir lifi tabakası, ganglion hücre katman kalınlığı ve makula kalınlıkları her iki grupta da benzerdi (tüm $p>0,05$).

Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, total oksidan durum ($p<0,001$) ve total antioksidan ($p=0,030$) durum FMS’li grupta anlamlı şekilde yüksek olup, oksidatif stres indeksinde

ise anlamlı fark yoktu ($p=0,513$). İlâveten, FMS'lilerde nativ tiyol, total tiyol ve disülfid seviyeleri yüksek (tüm $p<0,05$) iken, disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol, nativ tiyol/total tiyol oranları arasında ise anlamlı bir fark yoktu (tüm $p>0,05$).

FMS'li hastalar FIQ sonuçlarına göre ($FIQ\leq 50$ ve >50 olarak) 2 alt gruba ayrıldığında; >50 olan grubun TAS seviyesi düşük ($p=0,020$), OSI değerinin ise yüksek ($p=0,018$) olduğu tespit edildi. Her iki alt grubun göz bulguları ve nativ tiyol, total tiyol ve disülfid seviyeleri, disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol, nativ tiyol/total tiyol oranları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (tüm $p>0,05$).

FMS'li grupta subfoveal koroid kalınlıkları ile yaş, hastalık süresi, FIQ, VAS ve oksidatif stres parametreleri arasında herhangi bir korelasyon izlenmedi (tüm $p>0,05$). Sadece sağlıklı grubun sol gözlerinde nativ tiyol ($r=0,397$ $p=0,010$) ve total tiyol ($r=0,369$ $p=0,017$) ile pozitif korelasyon tespit edildi. Her iki grupta da nativ tiyol (FMS: $r=-0,435$ $p=0,006$, kontrol: $r=-0,328$ $p=0,036$) ve total tiyol (FMS: $r=-0,402$ $p=0,011$, sağlıklılar: $r=-0,335$ $p=0,032$) düzeyleri yaş ile negatif koreleydi. Her iki grupta da TAS, TOS ve OSI değerleri ile tiyol/disülfid homeostaz parametreleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (tüm $p>0,05$).

Ulusoy ve ark. FMS'li hastaların göz koroidal kalınlıklarını OKT ile ölçmüştür (15). Bizim ölçüm yerimiz olan subfoveal bölgeye ek olarak nazal ve temporal alanları da incelemiştir. Her üç bölgede de FMS'lilerin göz koroidal kalınlıklarında anlamlı düzeyde incelmeye tespit etmesi bizim çalışmamızla uyumlu bir sonuç olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada koroid kalınlığı dışında OKT ölçümleri yapılmamıştır. Koroidal kalınlık ile yaygın ağrı indeksi ve semptom şiddet ölçeği arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise FIQ ile herhangi bir OKT bulgusu arasında korelasyon olmamasına rağmen Ulusoy ve ark. FMS'lileri $FIQ<50$ ve >50 olarak iki gruba ayırdığında FIQ değeri yüksek grubun subfoveal, nazal ($500\ \mu\text{m}$, $1000\ \mu\text{m}$ ve $1500\ \mu\text{m}$) ile temporal (sadece $500\ \mu\text{m}$ 'de) ölçümlerinin anlamlı düşük olduğunu tespit etmişlerdir.

Gözün koroid tabakası kütesine oranla vücudun en fazla kanlanan bölümlerinden olup, retinanın oksijen ve glukoz ihtiyacının yaklaşık %70'ini sağlaması nedeniyle göz için hayati bir öneme sahiptir. Fotoreseptör tabakasının beslenmesine ek olarak, metabolik işlemler sonucunda meydana gelen ısının düzenlenmesinde de önemli role sahiptir (218, 219). Subfoveal koroid kalınlıklarının OKT ile ölçümü yapılan nüfusa dayalı bir araştırmada Wei ve ark. yıllık $3,3\ \mu\text{m}$ 'lik bir azalma tespit etmişlerdir (220). Yine Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılan başka bir çalışmada ise

subfoveal koroidal kalınlığın 60 yaşı altında yaşıla ilişkisi yokken, 60 yaşı üstünde ise yaşıla negatif korele olarak incelildiğini tespit etmişlerdir (221). FMS’de mikrosirküler düzeyde azalmış vazokonstriksiyon ve ortostatik hipotansiyon gibi otonom sinir sistemi anormalliklerinin hastalığın kliniğine katkıda bulunabileceği bilinmektedir (3, 15). FMS’lilerde aşıırı aktive sempatik sinir sistemi nedeniyle endotelyal disfonksiyon meydana gelebilir (222). Koroidal kan akımının kontrolünün otonom sinir sistemi tarafından gerçekleştirilmesi ve FMS’de otonom sinir sistemi değişikliklerine rastlanılması nedeniyle, bu hastalarda koroid tabaka kalınlığı etkilenebilir. Sempatik uyarı vazokonstrüksiyona neden olarak koroidal kan akımını dūřürürken, parasempatik uyarı ise nitröz oksit yoluyla vazodilatasyona yol açarak kan akımını artırır (223). FMS’lilerde optik disk perfüzyonunda da azalma olduğu gösterilmiştir (17). FMS’lilerde FIQ skorunun yükselmesi ile endotelyal fonksiyonlarda ve arteriyel elastisite özelliklerinde kötüleşme tespit edilmiştir (224).

Endotelyal disfonksiyon, koroidal iskemiyle sonuçlanarak, yaygın bir damar ağına sahip koroid tabakasının incelmesiyle sonuçlanmış olabilir. Kronik kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı gibi yüksek sempatik aktiviteye neden olan hastalıklarda da koroid tabakasında incelme tespit edilmiştir (225, 226). FMS hastalarında non-invaziv bir yöntem olan OKT ile göz koroidal tabakanın kalınlığına bakılmasının hem hastalık tanısı hem de otonom sinir sistemi disfonksiyonuna sekonder ilerideki gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi için uyarıcı olabileceği kanaatindeyiz. Sağlıklı bir görme için gözün en önemli bölgesi olan retina tabakasını başlıca besleyen koroidal tabakanın incelmesi nedeniyle ileride olası göz problemlerine de yol açabileceği, bu açıdan kontrol ve takipte olması gerektiğini de düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, retinal sinir lifi tabakası, ganglion hücre katman ve makula kalınlıklarında FMS’li ve sağlıklı grup arasında anlamlı fark yoktu. Garcia ve ark. FMS’lilerin OKT ölçümlerinde retinal sinir lifi tabakası, iç pleksiform tabaka ve ganglion hücre katmanlarında sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde incelme tespit etmişlerdir (16). Koroid ve makula tabakalarının kalınlıklarının değerlendirilmediği bu çalışma sonucunda RSLT’deki incelme nedeniyle optik sinirde aksonal hasar varlığından söz ederek, FMS’de nörodejeneratif süreçlerin varlığını dūřündürdüđünü ifade etmişlerdir (16). Mevcut OKT bulgularının çalışmamızla benzer olmaması, hasta seçimiyle ilgili olabilir. Biz 2010 ACR tanı kriterlerine göre tanı almış, yaşı ortalamaları $35,2\pm7,4$ yıl olan kadın hastaları çalışmamıza dahil etmiştik. Garcia ve ark. ise 1990 ACR tanı kriterlerine göre, yaşı ortalamaları da bizimkine göre oldukça yüksek ($51,1\pm9,0$ yıl) kadın ve erkek hastaları değerlendirmişlerdir. Bizim alışmamızda katılımcılar 50 yaşı altı iken, bu çalışmada ise 70 yaşı altıydı. Yaşıla beraber koroid tabakanın incelildiği ve bazı otörlere göre 60 yaşıandan sonra bunun

daha belirgin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (220, 221). Ayrıca bu çalışmaya kabul edilenlerin VKİ'leri hakkında da herhangi bir bilgi yoktu. VKİ'lerinin değerlendirilmemiş olması sonucu etkilemiş olabilir. Teberik ve ark. yaptıkları çalışmalarında morbid obez bireylerin OKT ölçümlerinde koroid tabaka ve temporal kadrandan yapılan RSLT kalınlıklarında azalmasına ek olarak ağırlık ve VKİ'nin subfoveal koroid kalınlığı ile negatif korele olduğunu tespit etmişlerdir (227).

Biz çalışmamızda uyku bozukluklarını incelemesek de, dinlendirmeyen uyku şikâyetlerinin FMS hastalarının çoğunda gözlemlendiği bilinmektedir. Yorgun uyanma şikâyeti olan hastalar, uyku sırasında sık sık uyanma ve kötü uyku kalitesinden yakınırırlar (36). Xin ve ark. obstrüktif sleep apne sendromluların gözlerini OKT ile inceledikleri çalışmasında şiddetli hastalık olarak sınıflandırdığı grupta subfoveal koroid kalınlığında belirgin inceltme tespit etmiştir (228). Fakat bu çalışmayı değerlendirirken kontrol grubu olarak seçilenlerin VKİ'lerinin anlamlı olarak düşük olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmanın sonunda kronik intermittan hipoksinin sempatik sinir sisteminde regülasyon bozuklukları meydana getirerek, normal retina ve koroid tabakasında değişikliklere yol açabileceğini öne sürmüşlerdir (228).

Aktekin ve ark. çalışmalarında FMS hastaları ile kontrol grubu arasında nativ tiyol, total tiyol, disülfid seviyeleri, disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranları, TAS, TOS, OSI değerlerinde anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir (12). Çalışmalarının sonucu olarak FMS hastalarında oksidatif stresin artmadığını tespit ettiklerini ifade etmişlerdir. Biz de çalışmamızda FMS hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında OSI değerinde, DS/NT, DS/TT ve NT/TT oranlarına anlamlı fark saptamamıştık. Yine söz konusu çalışmayla benzer şekilde TAS, TOS, OSI ile tiyol/disülfid dengesi parametreleri arasında herhangi bir korelasyon saptamadık. Fakat Aktekin ve ark.'dan farklı olarak FMS'li grupta TOS, TAS, nativ ve total tiyol, disülfid düzeylerinde yükselme saptadık. Bu farklılık iki çalışma arasındaki metodolojik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Aktekin ve ark.'ın 2013 ACR tanı kriterlerine göre az sayıda da olsa erkek hasta da içeren FMS'li grubunun yaş ortalaması ($36,8 \pm 10,3$) bizim gruba benzer olmakla beraber VKİ'leri yüksekti ($27,7 \pm 5,8$). Ayrıca belki de en büyük farklılıklardan biri de, tüm katılımcıların sigara içmeyenler arasından seçilmesiydi. Biz çalışmamızda sigara içenleri de kabul etmemize rağmen, FMS ve sağlıklı grubun sigara kullanıcılığı arasında anlamlı fark yoktu. Sigara oksidatif dengeyi bozarak hücre hasarına yol açabilen önemli düzeyde serbest radikal içerir. Bununla birlikte sigara ile oksidatif stres parametrelerinin ilişkisi hakkında sonuçları birbirleriyle çelişkili yayınlar mevcuttur. Aslan ve ark. çalışmalarında sigara içen ve içmeyenlerin TAS, TOS ve OSI değerlerinde

anlamli fark tespit etmemişlerdir (229). Köse ve ark. ilimizin bir ilçesinde yaşayan kişileri dahil ettikleri çalışmalarında ise, sigara içenlerde TOS ve OSI değerlerinin içmeyenlere göre anlamlı yüksek, TAS'ın ise anlamlı düşük olduğunu tespit etmişlerdir (230).

ROS'lar hiperaljeziyi (santral ve periferik düzeyde) indükler ve kaslardaki noisiseptörlerdeki ağrı eşikini düşürerek ağrının oluşmasında rol oynarlar (153, 231). FMS dahil yüzden fazla patolojide, artmış oksidatif stresin hücrel yaralanmaya neden olduğu belirtilmiştir (232). Toksik ROS'ların artması ve buna karşı yetersiz kalan düşük antioksidan defans mekanizmaları sonucu gelişen artmış oksidatif stres, lokal doku hasarı, organ disfonksiyonları, inflamasyon, karsinogenez, akciğer ve pankreas hastalıkları, DM, romatoid artrit, peptik ülser, ateroskleroz, Alzheimer hastalığı, amiloidoz, Duchen ve Becker muskuler distrofiler, kronik yorgunluk sendromu gibi bir çok patolojiye yol açabilmektedir (233, 234). Literatürde farklı oksidatif stres parametreleri ile yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar alınmıştır. Bağış ve ark. FMS'li hastalarda lipid peroksidasyonunun arttığı buna karşın başlıca antioksidanlardan enzimlerden olan superoksit dismutazın ise düştüğünü tespit etmişlerdir (233). Chung ve ark. üriner F2 izoprostan atılımını değerlendirerek FMS'de oksidatif strete artış olmadığını belirtmişlerdir (235). Fatima ve ark ise FMS'lilerde lipid peroksit ve protein karbonil gibi oksidatif stres parametrelerinin yüksek, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon reduktaz gibi antioksidatif stres parametrelerini ise düşük olarak tespit etmişlerdir (236).

Bozkurt ve ark. çalışmalarında FMS'li hastaların FIQ değerleri ile TOS ($r=0,262$ $p=0,032$) ve OSI ($r=0,419$ $p<0,001$) değerleri arasında pozitif korelasyon saptamışken, TAS ile ilişki tespit etmemişlerdir ($r=-0,226$ $p=0,066$) (237). Bizim çalışmamızda da bununla uyumlu olarak FIQ değeri >50 olan grubun OSI değeri anlamlı yüksekti. Bozkurt ve ark.'dan farklı olarak FIQ değeri yüksek grup ile düşük grup arasında TOS açısından fark yokken, yüksek grubun TAS seviyesi düşüktü. İki çalışmada FMS'de hastalığın şiddeti ile oksidatif stres durumu arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Altındağ ve ark. FMS'lilerde TAS seviyesinin düşük, OSI ve total peroksit seviyelerinin ise yüksek olduğunu saptamışlardır (234). Çalışmanın sonucunda FMS'li bireylerin artmış oksidatif strese maruz kalmalarının hastalığın etyopatogenezinde rolü olabileceği ve tedavide vitamin C ve E gibi antioksidanların araştırılması gerektiğini ifade etmişlerdir. Nitekim, Bramwell ve ark., FMS hastalarında klinik bulgular ve yaşam kalitesini iyileştirmek için askorbik asit tedavisinin faydalı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (173).

FMS hastalarının kas biyopsilerinde herhangi bir inflamasyon bulgusuna rastlanmamasına rağmen, membran, mitokondriyal ve kollajen liflerde bazı yapısal değişiklikler saptanmıştır (89, 90, 238). Vücudun başlıca enerji üretim mekanizması olan oksidatif fosforilasyonun gerçekleştiği mitokondrilerdeki anormallikler FMS hastalarındaki düşük egzersiz kapasitesi ve yorgunluk şikâyetlerini açıklayabilir (239).

Mitokondride artmış oksidatif yükün, oksidatif hasar ve bozulmaya yol açmamasını önlemek için antioksidanlar artabilir (240). Çalışmamızda TOS seviyesinin FMS'li grupta çok anlamlı şekilde ($p<0,001$) yüksek olmasına karşın, TAS seviyesinin daha az anlamlı ($p=0,030$) olarak yüksek tespit edilmesini, artmış oksidan duruma cevap olarak artmış antioksidan durum olarak değerlendirilebileceği kanaatindeyiz. Çalışmaya alınan hasta grubunun nispeten genç olması nedeniyle oksidasyon cevabına kompanzasyon sağlanarak OSI değeri normal çıkmış olabilir. Belki de daha ileri yaşta hasta grubu seçilseydi antioksidan kompanzasyon yeterli gelmeyecek ve OSI değeri de yüksek çıkacaktı.

Literatürde FMS dışı başka hastalıklarda yapılan çalışmalarda TOS ve TAS seviyelerinin birlikte arttığı birkaç araştırma bulduk (241-244). Bunlardan biri olan Kılıç ve ark.'nın gözlerinde pterjium olan hastaları incelediği çalışmalarında TAS, TOS ve DNA hasarını gösteren bazı parametrelerde yükseklik olduğunu tespit etmişlerdir (242). Çalışmalarında, antioksidan seviyedeki artışın, bizim çalışmamızda düşündüğümüz gibi, oksidan strese kompanzasyon amaçlı olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmalarda plazma disülfid seviyeleri, DM, obezite, sigara içiciliği ve pnömoni gibi durumlarda yüksek, multipl miyelom, kolon ve renal kanser gibi proliferatif hastalıklarda ise düşük tespit edilmiştir (245-248).

Çalışmamızda hem sağlıklı hem FMS'li hastaların yaş ile nativ ve total tiyol seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğunu tespit ettik. Bu ise, yaşlanma ile beraber antioksidan düzeylerinde beklenen düşme ile uyumlu bir bulguydu.

FMS'lilerde tiyol/disülfid dengesinin araştırıldığı çok az sayıda çalışma mevcut olup, bunların sonuçları da birbirleriyle çelişmektedir. Alhariri ve ark., Aktekin ve ark. gibi nativ Tiyol, total Tiyol, disülfid, NT/TT, DS/NT ve DS/TT sonuçlarının FMS'lilerle kontroller arasında anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir (12, 249). Alhariri ve ark.'nın çalışmaya aldığı hasta grubunun yaşı

($46 \pm 1,2$ yıl) ve VKİ ($27,9 \pm 5,0$ kg/m²) bizim çalışmamıza alınanlardan oldukça yüksekti. Bizim çalışmamızdan farklı olarak, FMS'ye yönelik tedavi almamış yeni tanılı hastalar incelenmişti. Oksidatif stres durumuyla yakından ilişkili olabileceği düşünülen sigara kullanımının göz önüne alınmayıp, FMS ve sağlıklı kontrol grubunun bu açıdan değerlendirilmediği de anlaşılmaktadır.

Tuzcu ve ark. çalışmalarında FMS'lilerde nativ tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranının düşük, disülfid düzeyinin ise yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. FIQ ile disülfid düzeyleri arasında pozitif, nativ tiyol/total tiyol oranı arasında negatif korelasyon saptamışlardır (250). Tiyol/disülfid dengesinin disülfid lehine artmasının oksidatif stresi yansıttığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki gibi 2010 ACR Tanı Kriterlerine göre hasta seçimi yaptıkları, fakat farklı olarak sadece sigara kullanmayanları dahil ettikler görülmüştür. FMS'li grubun yaş ($41,4 \pm 7,6$ yıl) ve VKİ ($26,7 \pm 3,7$ kg/m²) ortalamaları bizim hasta grubumuzdan oldukça yüksekti. FMS'ye yönelik ilaç kullanan hastalarda çalışmaya dahil edilmiş olup NSAİİ, selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve pregabalinin en sık kullanılan üç ilaç olduğu görülmüştür. Çalışmaya alınan hiçbir hastanın kullanmadığı görülen duloksetin, bizim çalışmamıza dahil edilen FMS grubunun en fazla kullandığı ilaçtı. Bu temel farklılıklar, çalışmalar arasında uyumsuz sonuçlar çıkmasına yol açmış olabilir.

Fidan ve ark. ile Karataş ve ark. çalışmalarında benzer sonuçlar tespit etmişlerdir. FMS'lilerin nativ tiyol düzeyi ve nativ tiyol/total tiyol oranının artıp, disülfid düzeyi ile disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranlarının ise azaldığını göstermişlerdir (248, 251). Her iki çalışmada da FMS'li hastaların yaş ve VKİ ortalamaları bizim çalışmamızdan oldukça yüksekti. Fidan ve ark.'ı çalışmalarında sigara içiciliği hakkında herhangi bir bilgiye yer vermemişken, Karataş ve ark. FMS ve sağlıklı grubun sigara kullanma durumunun benzer olduğunu belirtmişlerdir. Fidan ve ark. tiyol/disülfid dengesi göz önüne alınarak sonuçlarının, FMS'nin dejeneratif hastalıklardan çok proliferatif hastalıklara uyduğunu ve oksidatif stresin artmadığını destekleyen görüşlerle uyumlu olduğunu belirtmişlerdir.

Bu sonuçlardan da görüleceği üzere FMS'de tiyol/disülfid dengesinin incelendiği az sayıdaki çalışmanın sonuçları çelişkilidir ve yüksek sayıda katılımcıdan oluşan yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı katılımcı sayısının görece az olmasıydı. Ayrıca sigara içip içmeme durumları sağlıklı ve FMS grubunda benzer olmasına rağmen, sigaraya başlama yaşı, süresi ve miktarları değerlendirmeye alınmamıştı. Çalışmanın diğer bir limitasyonu FMS'li gruptaki

hastaların çoğunun ilaç kullanmakta olmasının sonuçları etkileme ihtimaliydi. Ayrıca benzer çalışma olmaması da sonuçların karşılaştırılmasında zorluklara neden olmuştur.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmamızda ilk defa FMS'li hastaların göz OKT bulguları ile beraber kan oksidan-antioksidan parametreler beraber incelenmiştir.

2. FMS'li hasta grubunda subfoveal koroid kalınlık ölçümleri anlamlı derecede düşüktü. Bunun yanında retinal sinir lifi tabakası, ganglion hücre katman kalınlığı ve makula kalınlıklarında belirgin bir fark olmadığını tespit ettik. Koroidal kan akımı kontrolünün otonom sinir sistemi tarafından gerçekleştirilmesi ve FMS'de görülebilen otonom sinir sistemi anormalliklerinin bu sonuca neden olabileceğini düşünmekteyiz.

3. FMS'li grupta TOS ve TAS seviyeleri anlamlı şekilde yüksek iken, OSI değeri sağlıklı grupla benzerdi. TOS seviyelerindeki artış, TAS artışına göre çok daha anlamlı düzeyde yüksek olması nedeniyle artmış oksidan duruma kompanzasyon amaçlı antioksidan düzeyinde arttığı kanaatindeyiz. OSI değerleri benzer olduğu için oksidatif strese artma tespit etmediğimizi belirtebiliriz.

4. FMS hastaları, FIQ sonuçları ≤ 50 ve > 50 olarak iki alt gruba ayrılarak incelendiğinde, FIQ > 50 grubundakilerin, diğerlerine göre TAS düzeylerinin düşük, OSI ölçümünün ise yüksek olduğu tespit edildi. Bu da hastalığın şiddeti arttıkça antioksidan durumun azalıp, oksidatif stresin arttığını göstermektedir. Semptom ve şikâyetleri fazla olan FMS'li hastaların oksidatif stres yönünden incelenmesi ve olası komplikasyonlar yönünden dikkat edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

5. FMS'li grubun nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri, sağlıklı gruptan yüksekti. Bu sonuçta FMS'lilerde oksidan ve antioksidan parametrelerin artması bulgusuyla örtüşmekteydi.

6. Sağlıklı ve FMS'li grupta yaş ile TAS, TOS, OSI değerleri arasında ilişki yokken, nativ tiyol ve total tiyol düzeylerinde negatif korelasyon vardı. Artan yaşla beraber tiyol düzeylerinin düşmesi yaşlanma ile beraber antioksidan kapasitedeki düşmeyi destekler bir bulguydu.

7. FMS hastalarının göz OKT ölçümlerinde makula kalınlıkları (her iki göz içinde) ile TAS arasında negatif korelasyon vardı. Bunun dışında FMS'li grupta göz bulguları ile oksidan-antioksidan parametreler arasında herhangi korelasyon saptanmadı.

8. Literatürde ilk olan çalışmamızın, ileride çok merkezli ve yüksek hasta sayılı geniş çaplı çalışmalara ışık tutarak, hastalığın etyopatogenezi ve başta göz olmak üzere olası komplikasyonların erken tespitinde yararlı olacağını umut etmekteyiz. FMS hastalarının oksidan-antioksidan parametreler açısından takip edilerek, ileride oksidatif stresin yol açması olası ek komplikasyonların erken tespiti veya antioksidan mekanizmalar kuvvetlendirilerek engellenmesi için bir şans olabileceği kanaatindeyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome: an emerging but controversial condition. JAMA 1987; 257: 2782-3.
2. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. JAMA 2014;311:1547-8.
3. Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. Am J Med 2009;122:22-30.
4. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. Rheumatol Int 2006;26:585-97.
5. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem 2007;39:44-84.
6. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. Clin Biochem. 2014;47:326-32.
7. Jones DP, Liang L. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. Free Radic Biol Med 2009;47:1329-38.
8. Ates I, Kaplan M, Inan B, Alisik M, Erel O, Yilmaz N, Guler S. How does thiol/disulfide homeostasis change in prediabetic patients? Diabetes Res Clin Pract. 2015;110:166-71.
9. Ates I, Altay M, Yilmaz FM, Topcuoglu C, Neselioglu S, Erel O, Yilmaz N. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with autoimmune subclinical hypothyroidism. Endocr Res. 2016;41:343-9.
10. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. Clin Biochem. 2004;37:112-9.
11. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. 2005;38:1103-11.
12. Bilal Aktekin. Fibromiyalji sendromlu olgularda tiyol/disülfid düzeylerinin oksidatif stres ve klinik parametreler ile ilişkisi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Diyarbakır, 2019;
13. Mumcuoglu T, Erdurman C, Durukan A.H. Optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamadaki yenilikler. T. Oft. Gaz. 2008;38:168-75.
14. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography. Science 1991;254:1178-81.

15. Ulusoy MO, Kal A, Işık-Ulusoy S, Kal Ö. Choroidal thickness in patients with fibromyalgia and correlation with disease severity. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66:428-32.
16. Garcia-Martin E, Garcia-Campayo J, Puebla-Guedea M, Ascaso FJ, Roca M, Gutierrez-Ruiz F, Vilades E, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Satue M. Fibromyalgia Is Correlated with Retinal Nerve Fiber Layer Thinning. *PLoS One*. 2016;11:161-574.
17. Pilar Bambo M, Garcia-Martin E, Gutierrez-Ruiz F, Magallon R, Roca M, Garcia-Campayo J, Perez-Olivan S, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE. Study of perfusion changes in the optic disc of patients with fibromyalgia syndrome using new colorimetric analysis software. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38:580-87.
18. Hawkins RA. Fibromiyalgiya: a clinical update. *J Am Osteopath Assoc* 2013;113:680-9.
19. Leblebici B., Turhan N., Adam M., Çetin S., Bağış S. Geriatrik populusyonda fibromiyalji sendromu. *Turkish Journal of Rheumatology* 2009;24:6-9
20. Wolf F, Smythe H A, Yunus M B. The American college of rheumatology 1990 criteria for classsification of fibromyalgia: Report of multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
21. Yunus MB, Masi AT: Fibromyalgia, restless legs syndrome, preodic limb movement disorder and psychogenic pain. Mc Carty DJ. Koopman WJ, (Ed). *Arthritis and Allied Conditions* 12th ed. Lea & febiger, Philadelphia, USA 1993; 1383-405.
22. Froriep R. Ein beitrage zur pathologie und therapie des rheumatismus. Verlag des Landes-Industrie-Comptoir 1843:57-61.
23. Gowers WR. Lumbago: its lesions and analogs. *Br Med J* 1904;1:117–21.
24. Stockman R. The causes and treatment of chronic rheumatism. *Br Med J*. 1904;1:477–9.
25. Hench PK. Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum* 1976;19:1081–9.
26. Traut EF: Fibrositis. *J Am Geriatr Soc* 1968;16: 531–8.
27. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Medicine* 2001;5: 387-98.
28. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981;11:151–71.
29. Kayhan Ö. Fibromiyalji sendromu. *İstanbul Nobel Tıp Kitapevi* 1993:627-39.
30. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The Amerikan Collage of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research* 2010;62:600-10.

31. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, Deodhar A, Kaell A, Bonafede P, Chino A, Jones KD. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: Validation of the modified 2010 preliminary ACR criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care & Research* 2014;66:1364-73.
32. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ: Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain, threshold and fibromyalgia symptoms. *J. Rheumatology* 1995;22:151-6.
33. Reilly P. A. How should we manage fibromyalgia? *Annals of the rheumatic diseases* 1999;58:325-6.
34. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28.
35. 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;34:140-4.
36. İnancı F. Fibromiyalji sendromu. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Beyazova M. Gökçe Kutsal Y. (Editör). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara Güneş Kitapevi Ltd. Şti.: 2011;2365-77.
37. McNally JD, Matheson DA, Bakowsky VS. The Epidemiology of self-reported fibromyalgia in Canada. *Chronic Dis Can* 2006;27:9-16.
38. Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. *Journal of Rheumatology* 1992;19: 846-50.
39. Acar NP. Çevik İÜ. Santral sensitizasyon tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Özel Sayı* 2017;10:247-51.
40. Staud R, Smitherman ML. Peripheral and central sensitization in fibromyalgia pathogenetic role. *Current Pain and Headache Reports* 2002;6: 259-66.
41. Staud R, Domingo M. Evidence for abnormal pain processing in fibromyalgia syndrome. *Pain Medicine* 2001;2:208-15.
42. Dickenson AH. A cure for wind up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics. *Trends in Pharmacological Sciences* 1990;11:307-9.
43. Çetin A, Kaymak B. Fibromiyalji hastaya yaklaşım. *Türkiye Tıp Dergisi* 2004;11: 77-83.
44. Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, Robinson ME, Price DD, Vierck CJ. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2003;102:87-95.
45. Kosek E, Hansson P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain* 1997;70:41-51.

46. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Spinal cord glia: new players in pain. *Pain* 2001;93:201–5.
47. Watkins LR, Maier SF. Immune regulation of central nervous system functions: from sickness responses to pathological pain. *J Intern Med*. 2005;257:139–55.
48. Dubner R, Hargreaves KM. The neurobiology of pain and its modulation. *Clinical Journal of Pain* 1989;5:1–4.
49. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *Journal of Rheumatol*. 1997;24:555–9.
50. Hrycaj P, Stratz T, Muller W, Russell IJ, Vipraio GA, Lopez Y. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *Journal of Rheumatol*. 1993;20:1986–8.
51. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central μ -opioid receptor availability in fibromyalgia. *Journal of Neuroscience* 2007;27:10000–6.
52. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and Anxiety* 2000;121:2–19.
53. Juhl JH. Fibromyalgia and the serotonin pathway. *Altern Med Rev*. 1998;3:367–75.
54. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1992;35:550–6.
55. Wood PB. Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain. *Medical Hypotheses* 2004;62:420–4.
56. Russell IJ. Neurohormonal aspects of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;5:149–68.
57. Stisi S, Cazzola M, Buskila D, Spath M, Giamberardino MA, Sarzi-Puttini P, Arioli G, Alciati A, Leardini G, Gorla R, Marsico A, Ceccherelli F, Bazzichi L, Carignola R, Gracely RH, Salaffi F, Marinangeli F, Torta R, Di Franco M, Biasi G, Cassisi G, Casale R, Altomonte L, Atzeni F. Etiopathogenetic mechanisms of fibromyalgia syndrome. *Reumatismo* 2008;60:25–35.
58. Neeck G. Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology, Supplement* 2000;29:8–12.
59. Gür A, Karakoç M, Nas K, Remzi, Cevik, Denli A, Saraç J. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2002;29:358–61.

60. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorder: the unifying concept of central sensitivity syndrome: *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:339-56.
61. Crofford LJ. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2002;31:1–13.
62. Ferraccioli G, Cavalieri F, Salaffi F, Fontana S, Scita F, Nolli M, Maestri D. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain). *Journal of Rheumatol.* 1990;17:869–73.
63. McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatol.* 1989;16:154–7.
64. Geenen R, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin of North Am.* 2002;28:389–404.
65. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *Journal of Rheumatol.* 1993;20:469–74.
66. Van Cauter E, Plat L, Copinschi G. Interrelations between sleep and the somatotrophic axis. *Sleep* 1998;21:553–66.
67. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome: a possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis and Rheum.* 1992;35:1113–6.
68. Prinz PN, Moe KE, Dulberg EM, Larsen LH, Vitiello MV, Toivola B, Merriam GR. Higher plasma IGF-1 levels are associated with increased delta sleep in healthy older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995;50:222–6.
69. Jones KD, Deodhar P, Lorentzen A, Bennett RM, Deodhar AA. Growth hormone perturbations in Fibromyalgia: a review. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:357–79.
70. Garrison RL, Breeding PC. A metabolic basis for fibromyalgia and its related disorders: the possible role of resistance to thyroid hormone. *Med Hypotheses.* 2003;61:182–9.
71. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, Masterson L, Dawson EC, Spindler K, McClure LA, Brown MB, Crofford LJ. Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Journal of Rheumatology* 2000;27:1526–30.
72. El Maghraoui A, Tellal S, Achemlal L, Nouijai A, Ghazi M, Mounach A, Bezza A, Derouiche el M. Bone turnover and hormonal perturbations in patients with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2006;24:428–31.

73. Anderberg UM, Liu Z, Berglund L, Nyberg F. Elevated plasma levels of neuropeptide Y in female fibromyalgia patients. *European Journal of Pain* 1999;3:19–30.
74. D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Baciarello M, Bignami E. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Mol Pain* 2019;15:1-12.
75. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catech-o-methyl transferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol* 2003;23:104-7.
76. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, de Jonge S, Krüger M, Engel RR, Färber L, Pongratz DE, Ackenheil M. The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999;6:433-9.
77. Buskila D. Genetics of chronic pain states. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:535-47.
78. Buskila D, Neuman L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Seminars in the Arthritis & Rheumatism* 1996;26:605-11.
79. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL. Importance of genetic influences on chronic widespread pain. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1682-6.
80. Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med and Rehabil.* 1989;70:61-3.
81. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JL. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *J Rheumatol.* 1993;20:1557-60.
82. Wallace DJ, Margolin K. Acute onset fibromyalgia as a complication of interleukin- 2 therapy. *Arthritis Rheum.* 1988;31:24-5.
83. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Di Franco M, Lama N, Batticciotto A, Iannuccelli C, Dell'Acqua D, de Portu S, Riccieri V, Carrabba M, Buskila D, Doria A, Valesini G. Anti-polymer antibodies are correlated with pain and fatigue severity in patients with fibromyalgia syndrome. *Autoimmunity* 2008;41:74–9.
84. Katon W, Sullivan M, Walker E. Medical symptoms without identified pathology: relationship to psychiatric disorders, childhood and adult trauma, and personality traits. *Ann Intern Med.* 2001;134:917–25.
85. Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, Kuck J, Leslie V, Masur D, Wagner M, Waid R, Zisook S. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia: a multicenter investigation. *Psychosomatics* 1999;40:57–63.

86. Altunören Ö, Orhan FÖ, Nacitarhan V, Özer A, Karaaslan M.F, Altunören O. Fibromiyalji Sendromlu Kadınların Depresyon ve Mizaç Karakter Özellikleri Açısında Değerlendirme. Nöropsikiyatri Arşiv Dergisi 2011;48:31-8.
87. Bohn D, Bernardy K, Wolfe, F, Hauser W. The association among childhood maltreatment, somatic symptom intensity. Depression and somatoform dissociative symptomsin patients with fibromyalgia syndrome: a single-center cohort study. Journal of Trauma& Dissociation 2013;14:342-58.
88. Staud R. Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome. Arthritis Research and Therapy 2006;8:208-14.
89. Weigent DA, Bradley LA, Blalock JE, Alarcon GS. Current concepts in the pathophysiology of abnormal pain perception in fibromyalgia. The American journal of the medical sciences. 1998;315(6):405-412.
90. Katz DL, Greene L, Ali A, Faridi Z. The pain of fibromyalgia syndrome is due to muscle hypoperfusion induced by regional vasomotor dysregulation. Med Hypotheses. 2007;69:517-25.
91. Yılmaz H, Uğurlu H, Sallı A. Fibromiyalji sendromulu hastalarda kas perfomansı. Romatizma 2007;22:43-7.
92. Yetişgin A, Tiftik T, Kara M, Karabay I, Akkuş S, Ersöz M. Isokinetic muscle performance of the hip and ankle muscles in women with fibromyalgia. Int J Rheum Dis. 2016;19:551-6.
93. Şendur Ö F. Ağrılı kas sendromları. In: Oğuz H, Dursun E, Dursin N (eds). Tıbbi Rehabilitasyon, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2004; 1221-38.
94. Leventhal LJ, Naides SJ, Freundlich B. Fibromyalgia and parvovirus infection. Arthritis and Rheum. 1991;34:1319-24.
95. Buskila D, Gladman DD, Langevitz P, Urowitz S, Smythe HA. Fibromyalgia in human immunodeficiency virus infection. Journal of Rheumatol. 1990;17:1202-6.
96. Nash P, Chard M, Hazleman B. Chronic Coxsackie B infection mimicking primary fibromyalgia. Journal of Rheumatol. 1989;16:1506-8.
97. Rivera J, de Diego A, Trinchet M, García Monforte A. Fibromyalgia-associated hepatitis C virus infection. Br J of Rheumatol. 1997;36:981-5.
98. Waylonis GW, Perkins RH. Post-traumatic fibromyalgia: a long-term follow-up. Am J of Phys Med and Rehabil. 1994;73:403-12.
99. Ablin JN, Shoenfeld Y, Buskila D. Fibromyalgia, infection and vaccination: two more parts in the etiological puzzle. J Autoimmun. 2006;27:145-52.

100. İnancıcı F. Fibromiyalgi ve Miyofasiyal Ağrı Sendromları. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2005;10:11-8.
101. Tüzün Ş. Fibromiyalji Lokomotor Dergisi 1997;1:6-11.
102. Ateş A. Fibromiyalji sendromu: Tanısı, çakışan hastalıklar ve ayırıcı tanısı. Türkiye Klinikleri İmmünoloji Romatoloji Fibromiyalji özel sayı 2009;2:16-23.
103. Helmann DB, Stone HJ. Fibromyalgia. Current Consult. 2006;1:2110-9.
104. Yılmaz S, Erdem H. Clinical and laboratory findings in fibromyalgia syndrome. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2009;2:9-15.
105. Şendur FÖ, Bozbaş T G. Fibromiyalji sendromu. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Özel Sayı 2017;252: 594-5.
106. Yunus MB MAA. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. J Rheumatol Suppl. 1989;19:62-71.
107. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. BMC Musculoskelet Disord. 2007;8: 27-8.
108. Jacobsen S. Chronic wide sprain musculoskeletal pain-the fibromyalgia syndrome. Dan Med Bull 1994;41:541-64.
109. Swee-Cheng Ng. Soft tissue rheumatism. In Howe HS, Freng PH(Eds): textbook of Clinical Rheumatology. National Arthritis Foundation Singapore 1997;183-93.
110. Cüzdan Coşkun N. Fibromiyalji klinik tanı, ayırıcı tanı. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2015;8:15-21.
111. Balbaloglu Ö. Fibromiyalji ve uyku bozukluğu; Bozok Tıp Dergisi Özel Sayı 2018;8:96-9.
112. Moldofsky H, Scrisbick P. Induction of neuroasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. Psychosom Med. 1975;38:35-44.
113. Simms RW GD. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. J Rheumatol. 1988;15:1271-3.
114. Simms RW. Fibromyalgia syndrome: current concepts in pathophysiology, clinical features and management. J Rheumatol. 1996;9:315-28.
115. Özçetin A. Fibromiyalji bir psikiyatrik bozukluk mu, yoksa birliktelik mi? Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2014;4:34-44.
116. Balcı Y H, İnancır A, Göktürk Ö, Aydemir T H, Bostancı V. Prevalence of chronic periodontitis, bruxism and temporomandibular joint disorders in patients with fibromyalgia syndrome. Meandros Medical and Dental Journal 2017;18:47-54.
117. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, Stewart KE, Alarcón GS, Mountz JD. 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* 1995;38:926–38.
118. Lodahl M, Treister R, Oaklander AL. Specific symptoms may discriminate between fibromyalgia patients with vs without objective test evidence of small-fiber polyneuropathy. *Pain Rep.* 2018;3:633-4.
 119. Caro XJ, Galbraith RG, Winter EF. Evidence of peripheral large nerve involvement in fibromyalgia: a retrospective review of EMG and nerve conduction findings in 55 FM subjects. *Eur J Rheumatol.* 2018;5:104-10.
 120. Arora N, Gupta A, Reddy SB. Antinuclear antibody and subserology testing in the evaluation of fibromyalgia: A Teachable Moment. *JAMA Intern Med.* 2017;177:1369-70.
 121. Lesuis N, van Vliet J, Boers N, den Broeder N, Cats H, Hulscher ME, Verrips A, den Broeder AA. The value of routine creatine kinase and thyroid stimulating hormone testing in patients with suspected fibromyalgia: A cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1273-6.
 122. Adigüzel O, Kaptanoglu E, Turgut B, Nacitarhan V. The possible effect of clinical recovery on regional cerebral blood flow deficits in fibromyalgia: a prospective study with semiquantitative SPECT. *South Med J.* 2004;97:651–5.
 123. Wik G, Fischer H, Bragée B, Kristianson M, Fredrikson M. Retrosplenial cortical activation in the fibromyalgia syndrome. *NeuroReport.* 2003;14:619–21.
 124. Wolfe F. Fibromyagianess. *Arthritis Rheum.* 2009;61(6)715-716.
 125. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, Mease PJ, Russell AS, Russell IJ, Walitt B. 2016 revision to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:319-29.
 126. Travell J, Rinzler S, Herman M. Pain and disability of the shoulder and arm: treatment by intramuscular infiltration with procaine hydrochloride. *J Am Med Assoc.* 1942;120:417–22.
 127. Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K. Primary fibromyalgia syndrome and myofascial pain syndrome: Clinical features and muscle pathology. *Arch Phys Med Rehabil.* 1988;69:451-4.
 128. Lou L, Racz GB. Examination of trigger points that produce myofascial pain syndrome. *Pain Digest.* 1998;8:364-75.
 129. Raj PP. Diagnosis and management of fibromyalgia and myofascial pain syndrome. *Pain Digest.* 1998;357-63.

130. Symhite HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of te fibrositis syndrome. Bull Rheum Dis. 1977-1978;28: 928-31.
131. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, Jones JF, Dubois RE. Chronic fatigue syndrome: A working case definition. Ann Intern Med. 1988; 108: 387-9.
132. Komaroff AL, Buchwald D. Symptoms and signs of chronic fatigue syndrome. Rev Infect Dis. 1991;13:8-11.
133. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Manangement of fibromyalgia syndrome. JAMA 2004;292:2388-95.
134. Schneider M, Vernon H, Ko G, Lawson G, Perera J. Chiropractic management of fibromyalgia syndrome: a systematic review of the literature. J Manipulative & Physiol Ther 2009;32:25-40.
135. Arnold LM, Clauw DJ. Challenges of fibromyalgia treatment guidelines in current clinicial practice. Postgard Med. 2017;129:709-14.
136. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, McCarthy GM, Makri S, Perrot S, Sarzi-Puttini P, Taylor A, Jones GT. EULAR revised recommendations for the management fibromyaljia. Ann Rheum Dis. 2017;76:318-28.
137. Kayhan Ö. Ağrı serisi fibromiyalji. Ankara Hekimler Yayın Birliği 1995;
138. Don L Goldenberg, Peter H Schur, Paul L Romain, MD. İnitail treatment of fibromyalgia in adults. Up to date 2019;
139. Bennett R, Nelson H. Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia. Nat Clin Pract Rheumatol. 2006;2:416-24.
140. Glombiewski JA, Sawyer AT, Guterman J, Koenig K, Rief W, Hofmann SG. Psychological treaatment for fibromyaljia: a metaanalysis. Pain 2010;151:280-95.
141. Lumley MA, Schubiner H, Lockhart NA, Kidwell KM, Harte SE, Clauw DJ, Williams DA. Emotional awareness and expression therapy, cognitive- behavioral therapy, and education for fibromyalgia: a cluster randomized controlled trial. Pain 2017;158:2354-63.
142. Bernardy K, Klose P, Bush AJ, Choy EHS, Hauser W. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;10:CD009796.
143. Ardiç F. Egzersizin sağlık yararları. Türk Fiziksel Tıp Rehab Derg. 2014;60:9-14.
144. Häuser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2011;50:532-43.

145. Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin--a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain* 2009;145:69-81.
146. Theoharides TC, Tsilioni I, Arbetman L, Panagiotidou S, Stewart JM, Gleason RM, Russell IJ. Fibromyalgia syndrome in need of effective treatments. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;355:255-63.
147. 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. *PLoS One* 2012;7:356-77.
148. Rossini M, Di Munno O, Valentini G, Bianchi G, Biasi G, Cacace E, Malesci D, La Montagna G, Viapiana O, Adami S. Double-blind, multicenter trial comparing acetyl l-carnitine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:182-8.
149. Harwood M, Danielewska-Nikiel B, Borzelleca JF, Flamm GW, Williams GM, Lines TC. A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties. *Food Chem Toxicol*. 2007;45:2179-205.
150. Asadi S, Theoharides TC. Corticotropin-releasing hormone and extracellular mitochondria augment IgE-stimulated human mast-cell vascular endothelial growth factor release, which is inhibited by luteolin. *J Neuroinflammation*. 2012;9:85-6.
151. Píeczeník Sr, Neustadt J: Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease. *Exp Mol Pathol*. 2007;83:84-92.
152. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H: Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol*. 1991;11:81-128.
153. Wang ZQ, Porreca F, Cuzzocrea S, Galen K, Lightfoot R, Masini E, Muscoli C, Mollace V, Ndengele M, Ischiropoulos H, Salvemini D. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;309:869-78.
154. Keenoy B, Moorkens G, Vertommen J, DE L I: Antioxidant status and lipoprotein peroxidation in chronic fatigue syndrome. *Life Sci* 2001; 68:2037-49.
155. Cordero MD: Oxidative stress in fibromyalgia: pathophysiology and clinical implications. *Reumatol Clin*. 2011;7:281-3.
156. Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord*. 2001;64:43-51.

157. Cordero MD, Miguel D, Moreno-Fernandez AM. Mitochondrial dysfunction in fibromyalgia and its implication in the pathogenesis of disease. *Med Clin (Barc)*. 2010;136:252-6.
158. Fulle S, Mecocci P, Fanó G, Vecchiet I, Vecchini A, Racciotti D, Cherubini A, Pizzigallo E, Vecchiet L, Senin U, Beal MF. Specific oxidative alterations in vastus lateralis muscle of patients with the diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Free Radic Biol Med*. 2000;29:1252-9.
159. Neyal M, Yimenicioglu F, Aydeniz A, Taskin A, Saglam S, Cekmen M, Neyal A, Gursoy S, Erel O, Balat A. Plasma nitrite levels, total antioxidant status, total oxidadant status, and oxidative stress index in patients with tension–type headache and fibromyalgia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;12:453-62.
160. Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest radikaller. *MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg*. 2016;4:50-9.
161. Şener G, Yeğen Berrak Ç. İskemik perfüzyon hassarı. *Klinik Gelişim Dergisi* 2009;22:5-13.
162. Halliwell B, Gutteridge JC: The definition and measurement of antioxidants in biological systems. *Free Radic Biol Med*. 1995;18: 125-6.
163. Sen S, Chakraborty R. The role of antioxidants in human health. American Chemical Society, *Oxidative stress: diagnostics, prevention and therapy*. Chapter 2011;1:1-37.
164. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*. 2008;4:89-96.
165. Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2004;44:275-95.
166. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*. 2001;54:176-86.
167. Gao F, Kinnula VL, Myllarniemi M, Oury TD. Extracellular superoxide dismutase in pulmonary fibrosis. *Antioxide & Redox Signal*. 2008;10:343-54.
168. Fatima G, Das SK, Mahdi AA. Oxidative stress and antioxidati ve parameters and metal ion content in patients with fibromyalgia syndrome: implications in the pathogenesis of disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;79:128-33.
169. Vecchiet J, Cipollone F, Falasca K, Mezzetti A, Pizzigallo E, Bucciarelli T, De Laurentis S, Affaitati G, De Cesare D, Giamberardino MA. Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. *Neurosc Lett*. 2003;335:151-4.

170. Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr.* 2007;137:2171-84.
171. Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:1086-107.
172. Ali M: The cause of fibromyalgia: the respiratory-to-fermentative shift (the DysOx State) in ATP production. *J Integr Med.* 2003;8:135-40.
173. Bramwell B, Ferguson S, Scarlett N, Macintosh A: The use of ascorbigen in the treatment of fibromyalgia patients: a preliminary trial. *Altern Med Rev.* 2000;5:455-62.
174. Gaby Alan R: Intravenous nutrient therapy:the “Myers’ cocktail”. (“Myers’ Cocktail”). *Altern Med Rev.* 2002;7:389-403.
175. Aydemir B, Karadağ Sarı E. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Veterinary Journal.* 2009;2:56-60.
176. Karabulut H, Gülay MŞ. Antioksidanlar. *MAE Vet Fak Derg* 2016;1:65-76.
177. Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Dalle-Donne I. Cysteinylation and homo -cysteinylation of plasma protein thiols during ageing of healthy humans. *J Cell Mol Med.* 2009;13:3131-40.
178. Giustarini D, Dalle-Donne I, Lorenzini S, Milzani A, Rossi R. Age-related influence on thiol, disulphide and protein mixed disulphide levels inhuman plasma. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:1030–8.
179. Mansoor MA, Svardal AM, Ueland PM. Determination of the in vivo redox status of cysteine, cysteinylglycine, homocysteine, and glutathione in human plasma. *Anal Biochem.* 1992;200:218–29.
180. Dalle-Donne I, Milzani A, Gagliano N, Colombo R, Giustarini D, Rossi R..Molecular mechanisms and potential clinical significance of S-glutathionylation. *Antioxid Redox Signal* 2008;10:446–73.
181. Jones DP, Mody VC Jr, Carlson JL, Lynn MJ, Sternberg P Jr. Redox state of glutathione in human plasma *Free Radic Biol Med.* 2000;28:625–35.
182. Lumb RA, Bulleid NJ. Is protein disulfide isomerase a redox-dependent molecular chaperone? *The EMBO Journal* 2002;2:6763-70.
183. Curry S, Mandelkow H, Brick P, Franks N. Crystal structure of human serum albumin complexed with fatty acid reveals an asymmetric distribution of binding sites. *Nat Struct Biol.* 1998;5:827–35.
184. Prakash M, Upadhya S, Prabhu R. Protein thiol oxidation and lipid peroxidation in patients with uremia. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004;64:599-604.

185. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996;103:1889-1898.
186. Çıtırık M, İlhan Ç, Teke MY. Optik koherens tomografi. *Güncel Retina* 2017;1:58-68.
187. Lee J, Bosen RB. Learning to read retinal OCT. *Ophthalmology Management*, 2015; 19: 4446-8.
188. Aydın A, Bilge AH. Optik koherens tomografinin glokomda yeri. *Glokom Katarakt Oftalmoloji Dergisi* 2007;2:77-82.
189. Afrashi F. Optik koherens tomografi (OKT): teknik, endikasyonlar ve değerlendirme (analiz). *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol. Special Topics* 2015;8:12-7.
190. Batioğlu F. Optik koherens tomografi temel prensipler. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol. Special Topics* 2010;3:1-11.
191. Yiu G. Advances in choroidal imaging with EDI-OCT. *Retina Today* 2014; September:82-85.
192. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:811-5.
193. Spaide RF. Age-related choroidal atrophy. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:801-10.
194. Tan O, Chopra V, Lu AT, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, Varma R, Huang D. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* 2009;116:2305–14.
195. Larrosa JM, Garcia-Martin E, Bambo MP, Pinilla J, Polo V, Otin S, Satue M, Herrero R, Pablo LE. New diagnostic tool for Alzheimer's disease using a linear discriminant function for fourier domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;5:3043-51.
196. Snell RS, Lemp MA. Clinical anatomy of the eye. The eye ball. 2nd Edition. Malden, Mass: Blackwell . Science Inc, 1998;132-213.
197. Başmak H. Gözün anatomisi ve fizyolojisi. *Türkiye Optik ve Optometrik Meslekler Derneği.* 2014;11:1-77.
198. Tugal Tutkun İ, Herbort C.P. Uveit: tanı, takip ve tedavide yenilikler. *Turk J Ophthalmol.* 2010;40:179-83.
199. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, Hertzmark E, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:586-96.

200. Leung CK, Chan WM, Yung WH, Ng AC, Woo J, Tsang MK, Tse RK. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: An optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2005;112:391-400.
201. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, Aydin A, Beaton SA, Stark PC, Fujimoto JG, Ishikawa H. Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:218-25.
202. Dündar H, Altan Ç, Başarır B, Altınkaynak H, Demirok A, Yılmaz Ö.F. Akut ön üveitli gözlerde makuler ve peripapiller retina sinir lifi kalınlığı. *Journalagent* 2012; 42:20-4.
203. Öztürk H. OKT'nin tanımladığı retinal patolojiler sunumu. (Basılmamış Sunum) 3. OKT kulübü & 2. Vitrektomi Kulübü. İstanbul 2016;4:15-6.
204. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu SA. Focal detachment of fovea in patients with idiopathic epiretinal membrane. *Retin Cases Brief Rep.* 2007;1:215-6.
205. Goldberg NR, Greenberg JP, Laud K, Tsang S, Freund KB. Outer retinal tubulation in degenerative retinal disorders. *Retina* 2013;33:1871-6.
206. Margolis R, Mukkamala SK, Jampol LM, Spaide RF, Ober MD, Sorenson JA, Gentile RC, Miller JA, Sherman J, Freund KB. The expanded spectrum of focal choroidal excavation. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:1320-5.
207. Toranzo J, Cohen SY, Erginay A, Gaudric A. Peripapillary intrachoroidal cavitation in myopia. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:731-2.
208. Farjad H, Besada E, Frauens BJ. Peripapillary schisis with serous detachment in advanced glaucoma. *Optom Vis Sci.* 2010;87:205-17.
209. Gaucher D, Erginay A, Lecleire-Collet A, Haouchine B, Puech M, Cohen SY, Massin P, Gaudric A. Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:909-14.
210. Marmor MF, Choi SS, Zawadzki RJ, Werner JS. Visual insignificance of the foveal pit: reassessment of foveal hypoplasia as fovea plana. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126:907-13.
211. Burchardt CS, Clark Sr, Bennet RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *Journal of Rheumatol.* 1991;18:728-33.
212. 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.
213. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis.* 1978;37:378-81.

214. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health*. 1990;13:227-36.
215. <https://www.relassay.com/product-detail-total-oxidant-antioksidan-status-assay-kit.html>.
216. <https://www.relassay.com/product-detail-total-thiol-assay-kit.html>.
217. Ata AM, Çetin A. Fibromiyalji Tanımı, Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri PM&R-Special Topics*. 2015;8:1-4.
218. Deniz Kılıç. Gebeliğin koroid kalınlığı üzerine etkisinin optik koherens tomografi ile incelenmesi. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2014;
219. Evans M. Anatomy of the Uvea. Yanoff M, Duker JS, Augsburger JJ (editors). *Ophthalmology*. 3rd Edition Mosby, 2008;413-21.
220. Wei WB, Xu L, Jonas JB, Shao L, Du KF, Wang S, Chen CX, Xu J, Wang YX, Zhou JQ, You QS. Subfoveal choroidal thickness: The Beijing eye study. *Ophthalmology* 2013;120:175-80.
221. Ding X, Li J, Zeng J, Ma W, Liu R, Li T, Yu S, Tang S Choroidal thickness in healthy Chinese subjects. *Invest Ophthalmol VisSci* 2011;52:9555–60.
222. Cho KI, Lee JH, Kim SM, Lee HG, Kim TI. Assessment of endothelial function in patients with fibromyalgia–Cardiac ultrasound study. *Clin Rheumatol*. 2011;30:647-54.
223. American Academy of Ophthalmology BCSC. Section 12, Retina and Vitreous. American Academy of Ophthalmology, Singapore; 2011;
224. Ozcan O, Sezgin Ozcan D, Candemir B, Aras M, Koseoglu B, Erol C. Evaluation of aortic elastic properties in patients with fibromyalgia. *Int Angiol*. 2016;35:84-9.
225. Altinkaynak H, Kara N, Sayın N, Güneş H, Avşar S, Yazıcı AT. Subfoveal choroidal thickness in patients with chronic heart failure analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res*. 2014;39:1123-8.
226. Ahmad M, Kaszubski PA, Cobbs L, Reynolds H, Smith RT. Choroidal thickness in patients with coronary artery disease. *PLoS One* 2017;12:175-691
227. Teberik K, Eski MT, Doğan S, Pehlivan M, Kaya M. Ocular abnormalities in morbid obesity. *Arq Bras Oftalmol*. 2019;82:6-11
228. Xin C, Wang J, Zhang W, Wang L, Peng X. Retinal and choroidal thickness evaluation by SD-OCT in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS). *Eye* 2014;28:415–21.

229. Aslan R, Kutlu R, Civi S, Tasyurek E. The correlation of the total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and paraoxonase activity (PON1) with smoking. *Clin Biochem.* 2014;47:393-7.
230. Köse E, Mocin ÖY, Celik H, Gencer M. Increased oxidative stress related to using smokeless tobacco “Maras powder”. *Tur Toraks Der.* 2011;12:90–4.
231. Cordero MD, de Miguel M, Moreno-Fernández AM. [Mitochondrial dysfunction in fibromyalgia and its implication in the pathogenesis of disease]. *Med Clin (Barc).* 2011;136:252-6.
232. Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence. *Lancet* 1994; 344: 721–4.
233. Bagis S, Tamer L, Sahin G, Bilgin R, Guler H, Ercan B, Erdogan C. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? *Rheumatol Int.* 2005;25:188-90.
234. Altindag O, Celik H. Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox Rep Commun Free Radic Res.* 2006;11:131-5.
235. Chung CP, Titova D, Oeser A, Randels M, Avalos I, Milne GL, Morrow JD, Stein CM. Oxidative stress in fibromyalgia and its relationship to symptoms. *Clin Rheumatol.* 2009;28:435-8.
236. Fatima G, Das SK, Mahdi AA. Some oxidative and antioxidative parameters and their relationship with clinical symptoms in women with fibromyalgia syndrome. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:39-45.
237. Bozkurt M, Caglayan M, Oktayoglu P, Em S, Batmaz I, Sariyildiz MA, Nas K, Ucar D, Yüksel H, Sarac AJ. Serum prolidase enzyme activity and oxidative status in patients with fibromyalgia. *Redox Rep.* 2014;19:148-53.
238. Sprott H, Salemi S, Gay RE, Bradley LA, Alarcón GS, Oh SJ, Michel BA, Gay S. Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:245–51.
239. Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K, Masi AT. Pathologic changes in muscle in primary fibromyalgia syndrome. *Am J Med.* 1986;81:38–42.
240. Shen X, Zheng S, Metreveli NS, Epstein PN: Protection of cardiac mitochondria by overexpression of MnSOD reduces diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*, 2006;55:798–805.
241. Kılıç E, Özer ÖF, Erek Toprak A, Erman H, Torun E, Kesgin Ayhan S, Çağlar HG, Selek S, Kocyigit A. Oxidative Stress Status in Childhood Obesity: A Potential Risk Predictor. *Med Sci Monit.* 2016;22:3673-9.

242. Kilic-Toprak E, Toprak I, Çalışkan S, Özdemir Y, Demirtaş O, Altıntaş F, Küçükkatay V. Oxidative Stress and Genotoxicity in Pterygium: A Systemic Investigation. *Eye Contact Lens*. 2019;45:399-404.
243. Zengin S, Al B, Yarbil P, Güzel R, Örkmez M, Yıldırım C, Taysı S. An assessment of oxidant/antioxidant status in patients with snake envenomation. *Emerg Med J*. 2014;31:48-52.
244. Ö Emin, A Hasan, D Ayşegül, D Ruşen. Total Antioxidant Status and Oxidative Stress and Their Relationship to Total IgE Levels and Eosinophil Counts in Children With Allergic Rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22:188-92.
245. Dirican N, Dirican A, Sen O, Aynali A, Atalay S, Bircan HA, Oztürk O, Erdogan S, Cakir M, Akkaya A. Thiol/disulfide homeostasis: A prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer? *Redox Rep*. 2016;21:197-203.
246. Turkyilmaz E, Yildirim M, Cendek BD, Baran P, Alisik M, Dalgaci F, Yavuz AF. Evaluation of oxidative stress markers and intra-extracellular antioxidant activities in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;199:164-8.
247. Yuksel M, Ates I, Kaplan M, Alışık M, Erel Ö, Saygılı F, Kayaçetin E. The dynamic thiol/disulphide homeostasis in inflammatory bowel disease and its relation with disease activity and pathogenesis. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31:1229-1231.
248. Fidan F, Alkan BM, Uğurlu FG, Bozkurt S, Sezer N, Biçer C, Erel Ö, Ardiçoğlu Ö, Akkuş S. Dynamic Thiol/Disulphide Homeostasis in Patients With Fibromyalgia. *Arch Rheumatol*. 2017;32:112-7.
249. Mais Alhariri. Fibromiyalji Sendromlu Kadın Hastalarda Plazma Ürotensin II Seviyesi ve Tiyol/Disülfid Homeostazisi. Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Gaziantep, 2018;
250. Tuzcu A, Baykara RA, Alışık M, Omma A, Acet GK, Dogan E, Cure MC, Duygun F, Cure E, Erel O. Alteration of Thiol-Disulfide Homeostasis in Fibromyalgia Syndrome. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2019;62:12-8.
251. Karatas G, Gunduz R, Haskul I, Ustun B, Neselioglu S, Karatas F, Akyuz M, Erel O. Dynamic thiol and disulphide homoeostasis in fibromyalgia. *Arch Med Sci*. 2020;16:597–602.

8. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 22/03/2019-E.13403

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 11.03.2019
OTURUM	: 03
SAAT	: 13:00

HRÜ/19.03.03	Karar: :Üniversitemiz Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Alparslan YETİŞGİN'in yürütücüsü olduğu "Fibromiyalji Hastalarında Plazma Total Antioksidan, Total Oksidan, Thio-Disülfidler ve Optik Koherens Tomografi Verilerinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine, Oy birliği ile karar verilmiştir.  ASLI GİBİDİR Prof. Dr. Zehra YILMAZ Etik Kurul Başkanı
---------------------	---

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

Ek-2: Bilgilendirilmiş Onam Formları

FİBROMYALJİ HASTA GRUBU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU (BGOF)

(Hasta ve Kontrol grubu gönüllüler için ayrı hazırlanmalıdır)

ÇALIŞMANIN ADI: Fibromyalji (Kas romatizması) hastalarında kandaki total antioksidan, oksidan, thio-disülfid ve optik koherens tomografi ile değerlendirilecektir.

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı vererseniz, **Çalışmaya Katılma Onayı Formu’nu** imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI: Bu çalışmadaki amacımız, Kas romatizmalı hastalarda kandaki oksidatif stres ve bunları engelleyen stres karşıtı faktörlerinin ölçülmesi ile göz sinirinin (radyasyon içermeyen) bilgisayarlı görüntüleme yöntemiyle değerlendirmesidir.

Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi FTR Polikliniğine başvuran eski veya yeni fibromyalji hastalığı tanılı hastaların kan basıncı ölçülecek. Kan basıncı 130/90mmHg’den düşük olanlar çalışmaya dâhil edilerek ağrı, uykusuzluk, yorgunluk gibi özellikle günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek yakınmaları ölçmeye yönelik Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) ve Vizüel Ağrı Skalası (VAS) doldurtulacaktır. Rutin laboratuvar testleri için alınan kan örneklerine ek olarak sadece 1 tüp [yaklaşık 5 ml (bir tatlı kaşığına denk gelmekte)] fazla kan örneği alınarak kandaki yukarıda belirtilen oksidatif stres parametrelerine bakılacaktır. Ayrıca Göz Hastalıkları polikliniğinde göz tansiyonu bakıldıktan sonra, herhangi bir radyasyon içermeyen ve yan etkisi olmayan optik koherens tomografi isimli makine ile göz siniri incelenecektir. Göz muayenesi araştırma tarafından karşılandığı için kendi sağlık güvenceniz ile giriş yapılmayacaktır. Bu nedenle daha sonra eczanede tarafınıza poliklinik giriş ücreti çıkmayacaktır. Muayene sonrası zaten sizden istenecek kan tetkiklerine ek olarak vereceğiniz 1 tüp kan ve göz muayenesi sonrası çalışmadaki katkınız tamamlanmış olduğundan daha sonra tekrar herhangi bir istekte(kan tetkiki/muayene vb.) bulunulmayacaktır. Çalışmaya katılmanız nedeniyle gelişebilecek herhangi bir yan etki/risk veya rahatsızlık bulunmamaktadır. Çalışmanın yürütülmesinden sorumlu doktor, kan tetkiki veya göz

muayenesinden birisinin eksik olması durumunda onay almadan çalışmadan çıkarabilir. Çalışma hakkında veya hasta olarak haklarınız konusunda kafanıza takılan konularda aşağıda telefonu olan Dr. Alparslan Yetişgin ile irtibat kurabilirsiniz.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Rutin Fibromyalji muayenesinde yer almayan kan basıncı(tansiyon) ve göz tansiyonunuz ölçülecek. Fibromiyalji hastalığına neden olabilecek faktörlerin saptanması ve buna yönelik tedavi olanaklarının tespiti açısından bilimsel çalışmalar ve tedavi yöntemlerine katkınız olacaktır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu çalışmanın sonuçları toplantılar veya bilimsel yayınlarda sunulabilir; ancak bu durumda kimliğiniz kesin olarak gizli tutulacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİ:

1. Dr. Öğr. Üy. Alparslan YETİŞGİN, HÜTF FTR AD 05380120196

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllü Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Telefon:		
Araştırmacı Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ GRUBU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU (BGOF)

(Hasta ve Kontrol grubu gönüllüler için ayrı hazırlanmalıdır)

ÇALIŞMANIN ADI: Fibromyalji (Kas romatizması) hastalarda kandaki total antioksidan, oksidan, thio-disülfid ve optik koherens tomografi ile değerlendirilecektir.

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce

araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı vererseniz, **Çalışmaya Katılma Onayı Formu’nu** imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI: Bu çalışmadaki amacımız, Kas romatizmalı hastalarda kandaki oksidatif stres ve bunları engelleyen stres karşıtı faktörlerinin ölçülmesi ile göz sinirinin (radyasyon içermeyen) bilgisayarlı görüntüleme yöntemiyle değerlendirmesidir.

Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi FTR Polikliniğine başvuran eski veya yeni fibromyalji hastalığı tanılı hastaların kan basıncı ölçülecek. Kan basıncı 130/90mmHg’den düşük olanlar çalışmaya dâhil edilerek ağrı, uykusuzluk, yorgunluk gibi özellikle günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek yakınmaları ölçmeye yönelik Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) ve Vizüel Ağrı Skalası (VAS) doldurtulacaktır. Rutin laboratuvar testleri için alınan kan örneklerine ek olarak sadece 1 tüp [yaklaşık 5 ml (bir tatlı kaşığına denk gelmekte)] fazla kan örneği alınarak kandaki yukarda belirtilen oksidatif stres parametrelerine bakılacaktır. Ayrıca Göz Hastalıkları polikliniğinde göz tansiyonu bakıldıktan sonra, herhangi bir radyasyon içermeyen ve yan etkisi olmayan optik koherens tomografi isimli makine ile göz siniri incelenecektir. Göz muayenesi araştırma tarafından karşılandığı için kendi sağlık güvenceniz ile giriş yapılmayacaktır. Bu nedenle daha sonra eczanede tarafınıza poliklinik giriş ücreti çıkmayacaktır. Muayene sonrası zaten sizden istenecek kan tetkiklerine ek olarak vereceğiniz 1 tüp kan ve göz muayenesi sonrası çalışmadaki katkınız tamamlanmış olacağından daha sonra tekrar herhangi bir istekte(kan tetkiki/muayene vb.) bulunulmayacaktır. Çalışmaya katılmanız nedeniyle gelişebilecek herhangi bir yan etki/risk veya rahatsızlık bulunmamaktadır. Çalışmanın yürütülmesinden sorumlu doktor, kan tetkiki veya göz muayenesinden birisinin eksik olması durumunda onay almadan çalışmadan çıkarabilir. Çalışma hakkında veya hasta olarak haklarınız konusunda kafanıza takılan konularda aşağıda telefonu olan Dr. Alparslan Yetişgin ile irtibat kurabilirsiniz.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Rutin Fibromyalji muayenesinde yer almayan kan basıncı(tansiyon) ve göz tansiyonunuz ölçülecek. Fibromiyalji hastalığına neden olabilecek faktörlerin saptanması ve buna yönelik tedavi olanaklarının tespiti açısından bilimsel çalışmalar ve tedavi yöntemlerine katkınız olacaktır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu çalışmanın sonuçları toplantılar veya bilimsel yayınlarda sunulabilir; ancak bu durumda kimliğiniz kesin olarak gizli tutulacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİ:

1. Dr. Öğr. Üy. Alparslan YETİŞGİN, HÜTF FTR AD 05380120196

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

<i>Gönüllü Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		
<i>Araştırmacı Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

Ek-3: Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ)

Fibromiyalji Etki Anketi

The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

1 Aşağıdaki aktiviteleri yapabiliyor musunuz?

	Dalma	Çoğunlukla	Ara sıra	Hiçbir zaman
a Alışveriş yapmak	☐	☐	☐	☐
b Çamaşır yıkamak	☐	☐	☐	☐
c Yemek hazırlamak	☐	☐	☐	☐
d Bulapıkları (tabak, kazan vs.) elde yıkamak	☐	☐	☐	☐
e Elektrik süpürgesi ile halı süpürmek	☐	☐	☐	☐
f Yatakları düzenlemek	☐	☐	☐	☐
g Birkaç yüz metre yürümek	☐	☐	☐	☐
h Arkadaş/akraba ziyareti yapmak	☐	☐	☐	☐
i Bahçe işleri yapmak	☐	☐	☐	☐
j Araba kullanmak	☐	☐	☐	☐
k Mordivan çıkmak	☐	☐	☐	☐

Toplam Skor: $[(a+b+...+k) / 10 \times 3.33]$

2 Son bir hafta içinde kendinizi kaç gün iyi hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

3 Geçen hafta boyunca kaç gün fibromiyalji nedeniyle iş yapamaz duruma geldiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

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

Engellemedi 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Engelledi

5 Ağrınızın düzeyi ne kadardı?

Yoktu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Fazlaydı

6 Ne kadar yorgunsunuz?

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

7 Sabahları kalktığınızda kendinizi nasıl hissediyorsunuz?

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

8 Sabah tutukluğunuz ne kadar?

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

9 Kendinizi ne kadar sinirli ve gergin hissediyorsunuz?

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

10 Kendinizi ne kadar hüzünlü, çökkün, morali bozuk veya depresif hissediyorsunuz?

Hiç 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok

Burdorf, C.S., Clark S.R., Bennett, R.M. (1997) Journal of Rheumatology, 24(11), 720-724



www.ftronline.com

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Salbaş 2016

Ek-4: Turnittin Raporu



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

T.C. :11133054570

Adı, Soyadı : Mustafa Tuna

Anabilim Dalı: Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Tezin Adı : Fibromiyalji Hastalarında Plazma Total Antioksidan, Total Oksidan, Tiyo-Disülfid Ve Optik Koherens Tomografi Verilerin Değerlendirilmesi

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen Fibromiyalji Hastalarında Plazma Total Antioksidan, Total Oksidan, Tiyo-Disülfid Ve Optik Koherens Tomografi Verilerin Değerlendirilmesi çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 105 sayfalık kısmına ilişkin, 4/6/2020 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı % 17'dir.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aştığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığını, blok şeklinde alıntılar yapmadığını ve tüm alıntıların bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğini, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 04/06/2020

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı:

Mustafa Tuna

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım 04/06/2020

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı:

İmzası:

Prof. Dr. Alparslan YETİŞKİN
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon A.D.
Dip.No: 14064 Tesch.No: 119160

tez

ORIJINALLIK RAPORU

% 17	% 12	% 6	% 10
BENZERLIK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

	www.guncelretina.com İnternet Kaynağı	% 2
	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	% 2
	www.felc-romatizma.com İnternet Kaynağı	% 1
4	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Öğrenci Ödevi	% 1
6	www.ankaramedicaljournal.com İnternet Kaynağı	% 1
	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	% 1
	www.oftalmoloji.org İnternet Kaynağı	<% 1

	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
10	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	cms.galenos.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
12	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
13	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
14	acikerisim.pau.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
15	Submitted to Pamukkale Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
16	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
17	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
18	www.sengulozdek.com İnternet Kaynağı	<% 1
19	worldwidescience.org İnternet Kaynağı	<% 1

20	ÜSTÜNER, Pelin. "Homeostazının Rolü: Yeni Bir İnflamatuvar Belirteç", Logos Yayıncılık, 2018. Yayın	<% 1
21	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
22	www.ftrdergisi.com İnternet Kaynağı	<% 1
23	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
24	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<% 1
25	Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
26	dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
27	www.kanser.org İnternet Kaynağı	<% 1
28	studylibtr.com İnternet Kaynağı	<% 1
29	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
30	Mehtap Bozkurt, Mehmet Caglayan, Pelin Oktayoglu, Serda Em et al. "Serum prolidase	<% 1

enzyme activity and oxidative status in patients
with fibromyalgia", Redox Report, 2014

Yayın

- | | | |
|----|--|------|
| 31 | docplayer.hu
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 32 | Submitted to Mehmet Akif Ersoy Aniversitesi
Öğrenci Ödevi | <% 1 |
| 33 | www.picluck.net
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 34 | acikerisim.deu.edu.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 35 | Submitted to Trakya University
Öğrenci Ödevi | <% 1 |
| 36 | acikerisim.istanbulbilim.edu.tr:8080
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 37 | SELEK, Şahabettin, KARAPEHLIVAN, Mahmut, CITIL, Mehmet, TUNCA, Recai, UZLU, Erdoğan and ERDOĞAN, Hidayet Metin. "Eff ects of gemfibrozil and L-carnitine on PON1 activity, oxidative/anti-oxidative parameters and hepatosteatosi s in rabbits feed with fat-rich diet", Kafkas Üniversitesi, 2011.
Yayın | <% 1 |
| 38 | İNAN, Sibel. "Retina anatomisi", Afyon Kocatepe Üniversitesi, 2014.
Yayın | <% 1 |

39	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
40	SÜNER, Arif, POLAT, Mustafa, SEZEN, Hatice, ŞAVİK, Emin, KAYA, Hakan and KÖROĞLU, Sedat. "Uzun süreli sigara kullanımının oksidatif stres üzerine etkisi", Harran Üniversitesi, 2014. Yayın	<% 1
41	tip.harran.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
42	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
43	ÜSTÜNDAĞ BUDAK, Yasemin, KAHVECİOĞLU, Serdar, CELİK, Hüseyin, ALIŞIK, Murat and EREL, Özcan. "Hemodiyaliz, Periton Diyalizi ve Böbrek Trasplantasyonu Hastalarında Tiol/Disülfid Dengesi", Türk Nefroloji Derneği, 2017. Yayın	<% 1
44	barnat.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
45	Submitted to CSU, San Jose State University Öğrenci Ödevi	<% 1
46	www.cpb.nl İnternet Kaynağı	<% 1

acikarsiv.ankara.edu.tr

47	İnternet Kaynağı	<% 1
48	www.tsn.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
49	YILMAZ, İnsu, AKÇAY, Şule, TÜRKKAN, Özlem and BOZKURT, Bülent. "Sağlık çalışanlarında asemptomatik atopi sıklığı ve latent tüberküloz ile ilişkisi", Bilimsel Tıp, 2013. Yayın	<% 1
50	tez.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
51	Mitran, Nicolae, Tampa, Mitran, Caruntu, Sarbu, Ene, Matei, Georgescu, Popa. "Reactive Carbonyl Species as Potential Pro-Oxidant Factors Involved in Lichen Planus Pathogenesis", Metabolites, 2019 Yayın	<% 1
52	halksagligiokulu.org İnternet Kaynağı	<% 1
53	MUSLU, Bünyamin, USTA, Burhanettin, GÖZDEMİR, Muhammet, YAZICIOĞLU, Rüveyda İrem and SERT, Hüseyin. "Vokal kortların değerlendirilmesinde truvie ile macintosh laringoskopların karşılaştırılması", LOGOS Yayıncılık, 2009. Yayın	<% 1

54	www.turkhackteam.org İnternet Kaynağı	<% 1
55	Submitted to Yeditepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
56	Muhammed Altinisik, Arif Koytak, Ahmet Elbay, Enes Toklu, Taha Sezer, Abdurrahim Kocyigit. "Oxidant-Antioxidant Balance in the Aqueous Humor of Patients with Retinal Vein Occlusion", Seminars in Ophthalmology, 2017 Yayın	<% 1
57	www.myopain.org İnternet Kaynağı	<% 1
58	funkaspuck.com İnternet Kaynağı	<% 1
59	ÇÖMEZ, Kaan, ÇELİK, Serdar, BOZKURT, Ozan, DEMİR, Ömer, ASLAN, Güven and ESEN, Adil. "Partial Nephrectomy for Stage I Renal Cell Carcinoma: On-clamp or Off-clamp?", Galenos Yayınevi, 2016. Yayın	<% 1
60	Submitted to Akdeniz University Öğrenci Ödevi	<% 1
61	VURAL, Meltem, TOPKARCI, Zeynep, ERSOY, Sedef, ERHAN, Belgin and GÜNDÜZ, Berrin. "Premenopozal psoriasisli hastalarda serum 25	<% 1

hidroksi vitamin d düzeyinin değerlendirilmesi",
Galenos Yayınevi, 2014.

Yayın

-
- | | | |
|-----------|---------------------------------|------|
| 62 | www.cmj.org
İnternet Kaynağı | <% 1 |
|-----------|---------------------------------|------|
-
- | | | |
|-----------|---|------|
| 63 | Halil Asci, Onur Erol, Hamit Yasar Ellidag, Esra Nur Tola, Mehtap Savran, Ozlem Ozmen.
"Pathological effects of cigarettes on the reproductive system and the protective effects of alpha-lipoic acid in female rats", Toxicology and Industrial Health, 2018
Yayın | <% 1 |
|-----------|---|------|
-
- | | | |
|-----------|--|------|
| 64 | Submitted to Beykent Universitesi
Öğrenci Ödevi | <% 1 |
|-----------|--|------|
-
- | | | |
|-----------|---|------|
| 65 | İNCEL, Osman and TEKELİ, Oya. "Normal basınçlı glokomda heidelberg retina tomografi tarayıcı lazer polarimetri ve görme alanı parametreleri ile kontrast duyarlılık testi arasındaki ilişki", TUBITAK, 2010.
Yayın | <% 1 |
|-----------|---|------|
-
- | | | |
|-----------|---------------------------------------|------|
| 66 | host.nigde.edu.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |
|-----------|---------------------------------------|------|
-
- | | | |
|-----------|--|------|
| 67 | Çiğdem DENİZ GENÇ, Nurşen ARITÜRK, Nurullah KOÇAK. "Effect of Hydroxychloroquine Usage on Choroid, Central Macula and Fovea Thickness and Visual Field Sensitivities", | <% 1 |
|-----------|--|------|
-

-
- | | | |
|-----------|---|------|
| 68 | ULAŞ, Fatih, KAYMAZ, Abdulgani, DOĞAN, Ümit, ERDURMUŞ, Mesut and ÇELEBİ, Serdal. "Optik koherens tomografi ile arka kutup analizi ve maküla kalınlığı ölçüm modu sonuçlarının tek taraflı anizometropik ambliyoplarda karşılaştırılması", Galenos, 2013.
Yayın | <% 1 |
|-----------|---|------|
-
- | | | |
|-----------|---|------|
| 69 | sagens.erciyes.edu.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |
|-----------|---|------|
-
- | | | |
|-----------|--|------|
| 70 | kutup.dicle.edu.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |
|-----------|--|------|
-
- | | | |
|-----------|--|------|
| 71 | www.glokomkatarakt.com
İnternet Kaynağı | <% 1 |
|-----------|--|------|
-
- | | | |
|-----------|--|------|
| 72 | Submitted to Ege Üniversitesi
Öğrenci Ödevi | <% 1 |
|-----------|--|------|
-
- | | | |
|-----------|--|------|
| 73 | Submitted to Giresun Üniversitesi
Öğrenci Ödevi | <% 1 |
|-----------|--|------|
-
- | | | |
|-----------|---|------|
| 74 | acikerisim.selcuk.edu.tr:8080
İnternet Kaynağı | <% 1 |
|-----------|---|------|
-
- | | | |
|-----------|---|------|
| 75 | www.turkosteoporozdergisi.org
İnternet Kaynağı | <% 1 |
|-----------|---|------|
-
- | | | |
|-----------|--------------------|--|
| 76 | dspace.udla.edu.ec | |
|-----------|--------------------|--|
-

77

Submitted to Higher Education Commission
Pakistan

Öğrenci Ödevi

<% 1

78

Ahmet ÖZKAĞNICI, Mine TOKGÖZ.
"Assessment of Macula and Retinal Nerve Fiber
Layer Thickness with Optical Coherence
Tomography in Myopia", Türkiye Klinikleri
Journal of Medical Sciences, 2012

Yayın

<% 1

79

Submitted to Erciyes Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% 1

80

Submitted to Anadolu University

Öğrenci Ödevi

<% 1

81

Submitted to Düzce Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% 1

82

"12th European Congress of Trauma and
Emergency Surgery", European Journal of
Trauma and Emergency Surgery, 2011

Yayın

<% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< 6 words

Bibliyografayı Çıkart

Kapat