

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİMDALI

FİBROMİYALJİ SENDROMLU
HASTALARDA PROLİDAZ VE IL-37
DÜZEYİNİN İNCELENMESİ

Hatice OĞOLDAY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Doç.Dr. Nihayet BAYRAKTAR

ŞANLIURFA

2023

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİMDALI

FİBROMİYALJİ SENDROMLU
HASTALARDA PROLİDAZ VE IL-37
DÜZEYİNİN İNCELENMESİ

Hatice OĞOLDAY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Doç.Dr. Nihayet BAYRAKTAR

**Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
22176 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ŞANLIURFA

2023

TEŐEKKÖRLER

Yüksek lisans sürecimde emeğini ve sevgisini esirgemeyen danışman hocam sayın Nihayet BAYRAKTAR' a teşekkür ederim.

Yüksek lisans sürecim boyunca 2210- A Genel Yurt İçi Yüksek Lisans Programı ile burs desteği sağlayan TÜBİTAK 'a teşekkür ederim.

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana bilim dalı hocalarımızdan Serap SATIŐ hocamıza teşekkür ederim.

Beni yetiŐtiren, büyüten, maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, sınırsız destekleri ile hep yanımda olan aileme teşekkür ederim

Eğitim hayatım boyunca üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hatice OğOLDAY

2023

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
SİMGELER DİZİNİ	vii
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fibromiyalji Sendromu Tanım.....	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Patogenez.....	4
2.5. Santral Sinir Sistemi	4
2.6. Genetik Yatkınlık.....	5
2.7. Uyku Bozukluğu.....	5
2.8. Klinik Özellikleri.....	6
2.9.Klinik Semptomlar	6
2.9.1 Ağrı	7
2.9.2.Yorgunluk.....	9
2.9.3.Tutukluluk.....	11
2.9.4. Psikiyatrik Bozukluklar	13
2.9.5. Parestezi.....	15

2.10. Enfeksiyonlarla İlişkisi	16
2.11. Nörohormonal Bozukluklar.....	16
2.12. İmmünolojik Mekanizmalar	17
2.13. FMS Sınıflandırma	18
2.14. Fiziksel Muayene ve Değerlendirme.....	19
2.15. Labaratuvar ve Radyoloji	20
2.16. Tanı	21
2.18. Tedavi.....	23
2.18.1. Non -Farmakolojik Tedavi	25
2.18.2. Bilişsel Davranışçı tedavi (BDT).....	27
2.18.3. Egzersiz	28
2.18.4. Fizik Tedavi Uygulamaları	28
2.18.5. Hasta Eğitimi.....	29
2.18.6. Farmakolojik Tedavi	30
2.19. Prolidaz	31
2.20. İnterlökin 37 (IL 37).....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Etik Kurul İzni	33
3.2. Çalışma grubunun oluşturulması.....	33
3.3. Örneklerin Hazırlanması.....	33
3.4. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	34
3.5. Interleukin 37 Analizi.....	35
3.6. Xaa-Pro Dipeptidase; Prolidase Analizi.....	36
3.7. İstatiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39

5. TARTIŞMA.....44

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....49

7. KAYNAKÇA.....50

8.EKLER70

-Etik Kurul İzni

-Tez Çalışması Orjinallik Raporu ve Beyan Belgesi

-İntihal Raporu

-Ulusal Tez Veri Giriş Formu



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1 .Fibromiyalji Belirtileri	13
Şekil.2.2.Fibromiyalji ACR tanı kriterleri.....	14
Şekil 2.3.Fibromiyaljide ağrılı hassas noktalar.....	15
Şekil 2.3.Fibromiyaljide ağrılı hassas noktalar.....	16
Şekil 2.4. .Fibromiyalji tedavisi.....	26
Şekil.4.1. Hasta ve kontrol grubu arasındaki prolidaz düzeyi karşılaştırması.....	47
Şekil.4.2. Hasta ve kontrol grubu arasında IL 37 düzeyi karşılaştırması.....	48
Şekil.4.3.FMS 'li hastalarda ortalama prolidaz ve IL 37 düzeyleri.....	48

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 4.1. Demografik ve Klinik Değişkenlerin Tanımlayıcı İstatistikleri	46
Tablo 4.2 Çalışmaya katılan hastaların VAS ağrı skoru ve ağrı süresi.....	48
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubu arasındaki pepsin düzeyi karşılaştırması.....	47
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubu arasında IL 37 düzeyi karşılaştırması.....	48
Tablo 4.5. Değişkenler arasında Korelasyon değerlendirmesi.....	48

SİMGELER DİZİNİ

ACR : Amerika Romatoloji Derneği

FMS : Fibromiyalji Sendromu

FIQ : Fibromyalgia Impact Questionnaire

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

YAI : Yaygın Ağrı İndeksi

IL 37: Interlökin 37

TNF :Tümör nekroz faktörü

ACR :Amerikan Romatoloji Koleji

FSQ :Fibromiyalji Anketi Anketi

HIV : İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

FSH :Folikül uyarıcı hormon

ESR :Eritrosit sedimantasyon hızını

BDT :Bilişsel Davranışçı tedavi

AE : Aerobik egzersiz

FDA :Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

EMA : Avrupa İlaç Ajansı

TCA : Trisiklik antidepresanlar

SSRI : Serotonin geri alım inhibitörleri

NSAID :Steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar

RKÇ : Randomize kontrollü çalışmada

AED :Anti-epileptik ilaçlar

Pro : Prolin

PD : Prolidaz eksikliği

ÖZET

FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA PROLİDAZ VE IL- 37 DÜZEYİNİN İNCELENMESİ

Hatice OĞOLDAY

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Fibromiyalji, kronik, yaygın kas-iskelet ağrısı ve buna bağlı yorgunluk, uyku bozuklukları ve diğer bilişsel semptomlarla karakterizedir. Birçok hasta için bu semptomlar yıllarca devam eder ve sıklıkla sağlık hizmeti almaya neden olur. Mevcut biyomedikal ve psikososyal tedaviler birçok hasta için yeterli değildir ve fibromiyaljinin patogenezinin net bir şekilde anlaşılabilmesi nedeniyle tedavide ilerleme kaydedilmemiştir . Fibromiyalji kadınlarda erkeklerden daha sık teşhis edilir ve etiyolojisi tam bilinmemektedir. Klinisyenler için altta yatan mekanizmaları daha iyi anlaşılırsa , FM'yi daha etkili bir şekilde teşhis ve tedavi edebilir. Çalışmamızda fibromiyaljinin tanısında ve tedavisinde bir rolü olabileceğini düşündüğümüz prolidaz ve IL -37 düzeyi incelendi. Harran Üniversitesi Tıp fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğine başvuran 43 fibromiyalji tanılı kadın hastada ve 40 kadın sağlıklı kontrol grubundan kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden elde edilen serum örneklerindeki prolidaz ve IL-37 seviyeleri ELİSA yöntemiyle incelendi. .Yapılan istatistiksel analiz sonucunda FMS tanısı konulmuş hastalarda ortalama prolidaz ve IL- 37 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.001$) bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubundaki prolidaz ve IL- 37 düzeyinde anlamlı bir korelasyon ($P>0,05$) gözlemlenmemiştir. Çalışma sonucunda FMS patofizyolojini aydınlatmak ve hastalığın tedavisi için yeni stratejiler geliştirmek amacıyla prolidaz ve IL -37 'nin bir rolü olduğu görüldüğünden , bu çalışmanın daha fazla hasta gurubunda araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler : fibromiyalji,prolidaz, Interlökin -37, kas ağrısı,yorgunluk

ABSTACT

EXAMINATION OF PROLIDASE AND IL -37 LEVEL IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA SYNDROME

Hatice OĞOLDAY

Department of Medical Biochemistry, Master's Thesis

Fibromyalgia is characterized by chronic, widespread musculoskeletal pain and associated fatigue, sleep disturbances, and other cognitive symptoms. For many patients, these symptoms persist for years and often result in seeking health care. Current biomedical and psychosocial treatments are insufficient for many patients and treatment has not progressed due to the lack of a clear understanding of the pathogenesis of fibromyalgia. Fibromyalgia is diagnosed more frequently in women than in men, and its etiology is unknown. For clinicians, they can diagnose and treat FM more effectively if its underlying mechanisms are better understood. In our study, prolidase and IL-37 levels, which we think may have a role in the diagnosis and treatment of fibromyalgia, were examined. Blood samples were taken from 43 female patients with fibromyalgia diagnosis and 40 healthy control group who applied to Harran University Faculty of Medicine Physical Medicine and Rehabilitation clinic. Prolidase and IL-37 levels in serum samples obtained from blood samples were analyzed by ELISA method. As a result of the statistical analysis, the mean prolidase and IL-37 levels in patients diagnosed with FMS were found to be significantly higher ($p < 0.001$) compared to the control group. No significant correlation ($P > 0.05$) was observed in prolidase and IL-37 levels in the patient and control groups. As a result of the study, it was concluded that this study should be investigated in more patient groups, as it was seen that prolidase and IL-37 have a role in order to elucidate the pathophysiology of FMS and to develop new strategies for the treatment of the disease.

Key Word: fibromyalgia, prolidase, Interleukin 37, muscle pain, fatigue

1.GİRİŞ

Fibromiyalji, kronik, yaygın kas-iskelet ağrısı ve buna bağlı yorgunluk, uyku bozuklukları ve diğer bilişsel semptomlarla karakterize bir hastalıktır. Birçok hasta için bu semptomlar yıllarca devam eder ve sıklıkla sağlık hizmeti almaya neden olur. Birçok tedavi mevcut olmasına rağmen, bunun yönetimi zordur (1). FM kadınlarda erkeklerden daha sık teşhis edilir ve etiyolojisi tam bilinmemektedir (2). Fibromiyalji, popülasyonun %2 ila %8'inde mevcuttur (3) . Fibromiyalji, doku iltihabı veya hasarı gibi alternatif bir neden belirlenemeyen kronik yaygın kas-iskelet ağrısı olan kişilere konulan bir tanıdır. Fibromiyaljinin kısmen, ağırlı uyaranlara yüksek tepkiler (hiperaljezi) ve ağrısız uyaranlara (allodini) ağırlı tepkiler üreten bir merkezi ağrı işleme bozukluğu olduğu düşünülmektedir (4). Son yıllarda , FM'nin en belirgin semptomu olan kronik yaygın ağrının nörojenik bir kökene sahip olduğunu öne süren araştırmalarla FM hakkındaki anlayışı belirgin ölçüde arttırmıştır. Bu artan farkındalığa rağmen, hastalığı olan kişilerin tahminen %75'inde FM teşhis edilmemiştir. Klinisyenler için alta yatan mekanizmaları daha iyi anlaşılırsa , FM'yi daha etkili bir şekilde teşhis ve tedavi edebilir (5).

Prolidaz (EC.3.4.13.9) veya prolin dipeptidaz, C-terminal pozisyonunda bir prolin veya hidroksprolin kalıntısının bulunduğu dipeptitleri parçalayabilen eşsiz enzimlerden biridir. Prolidaz farklı fizyolojik ve patolojik durumlarda iyi bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Kollajen döngüsü, inflamasyon, doku fibrozu ve iskelet anormallikleri sırasında büyük önem taşır (6). Yapılan bazı klinik çalışmalarda farklı mekanizmalarında FMS patogenezinde rol alabileceği gösterilmiştir. Özellikle kollajen doku metabolizmasındaki değişikliklerin FMS patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir . FMS'li hastalardaki ağırlı hassas bölgelerden alınan biopsi çalışmasında, bu bölgedeki kollajen matriks katman yapısının hassas olmayan diğer bölgelerin kollajen matriks yapısı ile kıyaslandığında , hassas bölgelerdeki kollajenin farklı histolojik görünüme sahip olduğu ve bu kollajen metabolizmasında meydana gelen bozukluğun FMS'nin patogenezinde önemli olabileceği düşünülmüştür (7).

Fibromiyaljinin patogenezinde genetik, çevresel ve nörohormonal faktörlerin yanı sıra inflamasyonun da rolü olduğu düşünülmektedir. Bu konuyla ilgili son kanıtlar, fibromiyaljinin immünolojik bir arka planı olduğunu göstermektedir. Fibromiyaljideki inflamatuvar durumun altında sitokinler/kemokinler, lipid aracıları, oksidatif stres ve birkaç plazma kaynaklı faktör yatmaktadır (8). Mast hücreleri, proinflamatuvar sitokinleri, kemokinleri, kimyasal aracıları ve

PGD2'yi serbest bırakarak FM'de yer alır. TNF, mast hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir ve seviyesi fibromiyaljide daha yüksektir. FM'de proinflamatuvar IL-1 ailesi üyelerinin ve TNF'nin IL-37 tarafından inhibisyonu, terapötik bir etkiye sahip olabilir (9). Bazı proinflamatuvar sitokinler FM'de daha yüksektir ve mekanizması henüz net olmayan kas ağrısına aracılık eder. Mast hücrelerinden türetilen tümör nekroz faktörü (TNF), sinir büyüme faktörünü (NGF) indükler ve cilt aşırı duyarlılığında sinir lifi uzamasına katılır. IL-37, MC'ler tarafından üretilen ve salınan proinflamatuvar IL-1 ailesi üyelerinin bir inhibitörüdür. İnflamatuvar sitokinlerin ve MC ürünlerinin FM'de bir rol oynadığını ve inflamasyonun IL-37 tarafından inhibe edilebileceği düşünülmektedir (10). IL-37, enflamatuvar hastalıkları, otoimmün hastalıkları ve kanseri olan hastalarda anormal şekilde eksprese edildiğinden aşırı inflamasyonu azaltma potansiyeline sahip olabilir ve bu nedenle farklı hastalık türleri için bir belirteç olarak kullanılabilir (11).

Fibromiyalji sendromunun prolidaz ve IL 37 ile ilişkisi henüz açıklığa kavuşturulmamıştır.

Bu amaçla bu çalışmada fibromiyaljili hastalarda prolidaz ve IL 37 'düzeyini ve etkisini biyokimyasal olarak belirlemek hekimler için hastalığın tanısında ve tedavisinde katkı sağlanması , hastalıkla bağlantılı bir marker rolü alabilmesi konusunda yardımcı olması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji Sendromu Tanım

Fibromiyalji sendromu , çoğunlukla allodini ve hiperalejinin eşlik ettiği kronik yaygın ağrı ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Hastalarda yorgunluk, tutukluk, uyku bozukluğu, depresyon ve anksiyete gibi durumlar eşlik eder bu yüzden sınıflandırılması ve tedavisi oldukça zordur. FMS'de görülen ağrı, yorgunluk, depresyon, uyku bozukluğu ve bilişsel fonksiyon bozukluğu gibi durumlar hastalarda günlük yaşam için gerekli aktiviteleri sürdürme kabiliyetini azaltarak yaşam kalitesini belirgin düzeyde etkilemektedir (12).

Aile öyküsü olanlarda fibromiyaljinin daha fazla görülmesi genetik faktörlerin rol aldığını göstermektedir. Fibromiyaljili hastaların ağrılı uyaranlara daha duyarlı olduğu bilinmektedir (13). Fibromiyalji toplumun %1-2'sini etkiler ve genellikle 40-55 yaş arası kadın hastalar oluşturmaktadır (14).

2.2. Tarihçe

Fibromiyalji sendromu birkaç yüzyıl boyunca, kas ağrıları romatizma ve daha sonra kas romatizması olarak biliniyordu. Fibrozit terimi 1904'te Gowers tarafından icat edildi ve 1976'ya kadar fibromiyalji olarak değiştirilmedi. Smythe, 1972'de yaygın ağrı ve hassas noktaları tanımlayarak modern FMS'nin temelini oluşturdu. İlk uyku elektroensefalogram çalışması 1975'te yapıldı. Bilinen semptomların ve hassas noktaların doğrulandığı ilk kontrollü klinik çalışma 1981'de yapıldı. Aynı çalışma aynı zamanda ilk veriye dayalı kriterleri de önerdi. FMS ve diğer benzer durumların birbirine bağlı olduğu önemli kavramı 1984'te önerildi. İlk American College of Rheumatology kriterleri 1990'da yayınlandı ve 1990'larda merkezi sensitizasyonlu nörohormonal mekanizmalar geliştirildi. Serotonerjik/norepinefrik ilaçların etkili olduğu ilk kez 1986'da kanıtlandı (15).

Fibromiyaljinin tarihi, bir tartışma hikayesidir. Fibromiyalji, objektif biyobelirteçlere sahip iyi tanımlanmış hastalıklardan uzak, açıklanamayan tıbbi semptomların sembolik durumunu temsil eder (16).

2.3. Epidemiyoloji

Fibromiyaljinin epidemiyolojisini anlamak , bu hastalığın kişiler, aileler ve toplum üzerindeki etkisini incelemek için oldukça önemlidir. Amerikan Romatoloji Koleji'nin (ACR)

yakın zamanda değiştirilmiş 2010 sınıflandırma kriterleri, hassas noktaların palpasyonuna ihtiyaç duymadan, dünya ve ülke çapında daha büyük anketlerin yapılabilmesine olanak tanır (17).

Fibromiyaljinin ana semptomu olan kronik yaygın ağrı, farklı ülkelerde %7,3 ila %12,9'luk prevalans oranlarıyla genel popülasyonda yaygınlık göstermektedir. Genel popülasyonda FM prevalansının %0,5 ile %5 arasında değiştiği ve klinikte %15,7'ye kadar çıktığı gösterilmiştir. FM'nin diğer romatizmal bozukluklar, kronik viral enfeksiyonlar ve sistemik hastalıklar ile ortak ilişkisi birçok çalışmada iyi bir şekilde kanıtlanmıştır. FM, fonksiyonel somatik sendromlar ailesinin bir üyesi olarak bilinmektedir. FM'li hasta yakınları arasında yüksek FM prevalansı gösterilmiştir ve bu genetik ve çevresel faktörlere bağlanabilir (18).

Fibromiyaljinin etiolojisi hala belirsizdir: eğer merkezi sensitizasyon ilgili ana mekanizma olarak kabul edilirse, o zaman genetik, immünolojik ve hormonal diğer birçok faktör önemli bir rol olabilir . Teşhis tipik olarak klinikdir (laboratuvar anormallikleri yoktur) ve hekim ağrıya ve ağrının özelliklerine odaklanır . Diğer belirtiler , Raynaud fenomeni, hassas bağırsak hastalığı ve sıcağa ve soğuğa hassasiyet bu durumla ilişkilendirilebilir. Dikkatli bir ayırıcı tanı zorunludur.. 1990'dan bu yana tanı, prensip olarak ACR tarafından tanımlanan iki ana tanı kriterine dayanmaktadır. Son yıllarda , yeni kriterler önerilmiştir. Tedavinin ana hedefleri ağrıyı hafifletmek, restoratif uykuyu artırmak ve fiziksel işlevi daha iyi hale getirmektir. Multidisipliner bir yaklaşım heretmektedir (19).

Fibromiyalji sendromu ve fibrosit olarak da bilinen fibromiyalji (FM), kronik jeneralize kas-iskelet ağrısı, yorgunluk ve uzun bir başka şikayetler listesi ile ilişkili yaygın bir eklem dışı romatizmasıdır. Bazen FM'nin ayrı bir tıbbi varlık olarak sınıflandırılmasını eleştirmiştir, fakat mevcut veriler, FM için vaka tanımını karşılayan bireylerin, FM tanımının tamamını karşılamayan kronik yaygın ağrısı olanlardan klinik olarak bir şekilde farklılık gösterildiği görülmüştür. Klinik çalışmalar, FM'nin dünya çapında yaygın olduğunu göstermiştir; bunlar uzmanlık ve genel kliniklerdeki çalışmaları içermektedir. FM için risk faktörleri hakkında bilgiler sınırlıdır. Dişiler daha fazla risk altındadır ve risk orta yaşa doğru artmakta, ardından azalma göstermektedir (20).

Çeşitli ülkelerdeki epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen daha yeni sonuçlar art fibromiyaljinin ve komorbiditelerinin sosyoekonomik yükünü açık bir şekilde göstermektedir. Çalışmalarda ve ülkelerde hesaplanan hastalığın maliyetleri, diğer ülkelerdeki popülasyonlar

için tahminleri de gösterir. Bu sonuçlar, hem daha fazla araştırmaya (patofizyoloji ve epidemiyoloji dahil) hem de ortaya çıkan tedavi zorluklarının kabulüne yönelik acil ihtiyacı göstermektedir (21).

Türkiye'nin Trabzon ilinde 20-64 yaş arası kadınlarda fibromiyalji sendromu (FMS) prevalansını belirlemek ve ilişkili demografik değişkenleri değerlendiren bir çalışmada çalışma için uygun olan minimum 1825 denek hesaplandı ve son aşamada 2000 denegin dahil edilmesi planlandı. Bunlardan 1930 kişi tarama aşamasına katılım gösterdi(%96,5'lik bir katılım oranı). Tarama protokolü, FMS'nin bileşenleri olarak tanımlanan birkaç görüşme ögesini içermektedir. Deneklere demografik bilgilerle ilgili bilgiler alındı. Pozitif tarama sonuçları olan kişiler, 1990 Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) sınıflandırma kriterlerini kullanarak FMS'yi doğrulamak veya dışlamak için bir fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanı tarafından muayene edilmeye davet edildi. Bulgularda 1930 kadından yetmişine FMS teşhisi kondu. Fibromiyalji prevalansı %3,6'dır .Prevalans en yüksek 50-59 yaş grubunda, eğitimsizlerde dullarda ve yıllık hane geliri vUSD 2000 olan deneklerde bulundu (22).

Türkiye'nin güneydoğusunda bulunan Diyarbakır ilinde fibromiyalji sendromu [FMS] prevalansını belirlemek ve ilişkili demografik değişkenleri değerlendiren 2003 yılında yapılan bir çalışmada ,tabakalı küme örnekleme yöntemiyle rastgele seçilen toplam 600 kişi ile demografik özellikler ve kronik yaygın ağrı öyküsünden oluşan bir anket kullanılarak yüz yüze görüşülmüştür. Kronik yaygın ağrısı olan bireyler, Amerikan Romatoloji Koleji sınıflandırma kriterlerine göre FMS'yi doğrulamak veya dışlamak için bir fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı tarafından muayene edilmiştir. Elli üç kişiye FMS tanısı konulmuş. Çalışma sonuçlarına göre, bölgesel çalışma grubumuzda FMS prevalansı yüzde 8,8 idi. Prevalans kadınlarda yüzde 12,5 erkeklerden yüzde 5,1 bulunmuş ve kentsel alanlardaki deneklerde yüzde 11,4, kırsal alanlardaki deneklerden yüzde 5,2 bulunmuştur . FMS en yaygın olarak 50-59 yaş grubunda görüldü. Eğitim, meslek ve medeni durum açısından fark görülmemiştir.Bölgemizde FMS prevalansı yüzde 8,8 olarak bulunmuş. FMS kadınlarda erkeklere göre 2,45 kat, kentsel alanlarda kırsal alanlara göre 2,3 kat daha fazla bulunmuştur (23).

2.4. Patogenez

Fibromiyaljinin patogenezi ve patofizyolojisi, artan ağrı duyarlılığına yol açan periferik yolların yanında birden fazla çıkan ve inen merkezi sinir sistemi yollarındaki değişiklikleri içermektedir. Risk faktörleri kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve son çalışmalar, çeşitli genetik etkilere ve stres ile yetersiz uykunun etkisine odaklanmaktadır (24).

Yaygın ağrı ve yaygın hassasiyet ile karakterize bir sendrom olan fibromiyalji, çok faktörlü bir hastalık olarak bilinmektedir. Merkezi sinir sistemi duyarlılığı, fibromiyaljinin önemli bir patofizyolojik yönüdür, enfeksiyon, travma ve stres gibi çeşitli dış uyaranlar da sendromun gelişimine katkıda bulunabilir. Bunun yanında , mevcut kanıtlar fibromiyalji için genetik bir temelin varlığına işaret göstermektedir ve bir dizi aday genin fibromiyalji patogenezindeki rolüne ilişkin bilgiler bulunmuştur (25).

Tıbbi açıdan bakıldığında, bu hastalığın patolojisi hala açıklanamayan yönler sunmaktadır. Fibromiyaljiye, afferent nosiseptif uyaranların algılanması, iletilmesi ve işlenmesini içeren, lokomotor sistem seviyesinde ağrının yaygın oluşu ile karakterize edilen, nöro-devrelerin işlev bozukluğu ile karakterize edilen merkezi bir duyarlılaştırma fenomenininin kaynaklandığı bilinmektedir. Son yıllarda fibromiyaljinin patogenezi, enflamatuvar, immün, endokrin, genetik ve psikososyal faktörler gibi diğer faktörlerle de ilişkilendirilmiştir. Bir romatolog tipik olarak, hasta en az üç ay boyunca vücudun tüm kadranslarına yayılan bir ağrı öyküsü tanımladığında ve ağrı, hassas noktalar olarak adlandırılan 18 allojenik noktadan en az 11'inde dijital basınçtan kaynaklandığında fibromiyalji tanısı koyulur . Fibromiyalji organik hasar içermez ve son yıllarda genetik, epigenetik ve serolojik biyobelirteçlerin analizi de dahil olmak üzere çeşitli tanısal yaklaşımlar oluşturulmuştur. Semptomlar genellikle fiziksel veya duygusal travmadan sonra başlar, ancak çoğu durumda belirgin bir tetikleyici bilinmemektedir. Kadınlar hastalığa erkeklerden daha yatkındır. Maalesef , bu patolojiyi hedef alan geleneksel tıbbi tedaviler sınırlı fayda sağlar (26) .

2.5. Santral Sinir Sistemi

Ağrı, romatolojik hastalıkların çoğunun ana ögesidir. Fibromiyaljide, merkezi sinir sistemi ağrı mekanizmalarının önemi iyi anlaşılmıştır (27). Fibromiyalji (FM) yaygın bir kronik yaygın ağrı bozukluğu olarak tanımlanır. Son zamanlarda , FM'nin en belirgin semptomu olan kronik yaygın ağrının nörojenik bir kökene sahip olduğunu öne süren

kapsamlı araştırmalarla FM hakkındaki bilgimizi önemli ölçüde artmasını sağlamıştır. Merkezi sinir sistemindeki nörokimyasal dengesizlikler, allodini (normalde ağrılı olmayan uyarılara karşı artan hassasiyet) ve hiperaljezi (ağrılı uyarılara artan yanıt) ile karakterize edilen ağrı algısının merkezi olarak artmasıyla ilgilidir. Fibromiyalji, bir ağrı işleme bozukluğudur. alışmalar, hem yükselen hem de alçalan ağrı yollarının anormal şekilde çalıştığını ve 'ses kontrol ayarının' çok yükseğe çıkarılmasına benzer şekilde, ağrı sinyallerinin merkezi olarak yükseltilmesine neden olduğunu gösteriyor. FM'li hastalar ayrıca merkezi sinir sistemi ağrı işlemede artışa neden olan nörotransmitter düzeylerinde değişiklikler sergiler; beyin omurilik sıvısında ve beyinde ağrı iletimini kolaylaştıran birkaç nörotransmitterin seviyeleri yükselir ve ağrı iletimini engellediği bilinen birkaç nörotransmitterin seviyeleri azaldığı görülmüştür (5).

Fibromiyalji sendromu etiyolojisi ve patofizyolojisi tam olarak net olmayan kronik, ağrılı bir kas-iskelet sistemi bozukluğudur. Son on yıl içerisinde yapılan çalışmalarda , çelişkili sonuçlar görülmüş olmasına rağmen, bu sendromda otonom sinir sistemi tutulumu ile ilişkilendirilmiştir (28).

Fibromiyalji ağrının spesifik bir kaynağın bulunamadı genelleştirilmiş bir sendromdur . Bazı araştırmacılara göre , başlangıcında bu tür bir ağrının somatik bir kaynağı olabilse de, zamanla ağrının, ağrı işleme veya ağrı ile ilgili beyin ve omuriliğin kritik bölgelerindeki fonksiyonel değişikliklerle devam edebileceğini veya şiddetlenebileceğini düşünmektedir (29).

Yapılan bir çalışmada fibromiyalji hastaları en yaygın olarak distal ince lif nöropatisinden ziyade uylukta hafif bir periferik nosiseptör kaybı gösterdiği görülmüştür. Bu bulgu, değişmiş bir alışma indeksi ile ilişkilendirildi ve merkezi duyarlılığın hastalığın patogenezinde önemli bir rolü olduğu hipotezini güçlendirdi (30).

Fibromiyalji veya artmış ağrı tepkileri için risk faktörleri arasında genetik ve ailesel etkiler, çevresel tetikleyiciler ve anormal nöroendokrin ve otonom sinir sistemi işlevi bulunur . Bu risk faktörleri bunun yanında majör depresif bozukluk, migren ve hassas bağırsak sendromu gibi sıklıkla fibromiyalji ile birlikte ortaya çıkan çeşitli bozukluklarla da ilişkilidir. Aslında, fibromiyalji ve bu birlikte ortaya çıkan durumlar, önemli ortak ve belki de kalıtsal nedensel faktörleri paylaşan bir grup afektif spektrum bozukluğunun parçası olduğu düşünölmektedir. Son araştırmalar, duyuşal girdinin merkezi olarak işlenmesindeki

değişikliklerin fibromiyaljinin ana semptomlarına, kalıcı yaygın ağrıya ve artan ağrı duyarlılığına da katkıda bulunduğunu göstermektedir. Değişen otonom sinir sistemi ve nöroendokrin yanıtların yanı sıra psikososyal ve çevresel stres faktörlerine maruz kalma da ağrı algısı veya ağrı inhibisyonundaki değişiklikleri etkilemektedir (31).

2.6. Genetik Yatkınlık

Fibromiyalji sendromu ve ilişkili diğer sendromların etiopatolojisinde genetik ve çevresel faktörler rol oynadığı düşünülmektedir. FMS hastalarının ailelerinde yüksek bir FMS öyküsü vardır. Kalıtımın şekli bilinmemekle birlikte büyük ihtimalle poligenik olduğu düşünülmektedir. Serotoninerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerdeki gen polimorfizmlerinin FMS etiolojisinde rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur. Bu polimorfizmler, FMS'ye özgü değildir ve diğer fonksiyonel somatik bozukluklar ve depresyon ile ilişkili olduğu görülmüştür (32).

Genetik olarak yatkın bir bireyin bir dizi çevresel stres etkenine maruz kalmasının FMS gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Fibromiyalji, fonksiyonel somatik bozukluğun spektrumunu toplu olarak tehlikeye atan birkaç ilgili sendromla örtüşür. FMS 'de güçlü bir ailesel kümelenme mevcuttur. Son kanıtlar, FMS'nin etiopatogenezinde serotoninerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerdeki gen polimorfizmlerinin rolü olduğu görülmüştür. Bu polimorfizmler FMS'ye özgü değildir ve benzer şekilde ek komorbid durumlarla ilişkilendirilmiştir. FMS'de kalıtım şekli bilinmemektedir, ancak yüksek olasılıkla poligeniktir. Bu gen polimorfizmlerinin tanınması, FMS hastalarını daha iyi alt gruplara ayırmaya ve daha akılcı bir farmakolojik yaklaşımı yönlendirmeye yardımcı olabilir. Daha büyük FMS hasta kohortlarında ve eşleştirilmiş kontrol gruplarında yürütülecek olan genetik çalışmalar, genetiğin FMS'deki rolünü daha fazla aydınlatılmasına yardımcı olabilir (33) .

Bazı FM hastalarında ailesel kümelenmeler görüldüğünden , FM üzerine genetik araştırmalar mevcuttur. Aslında, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ve bağlantı analizi ve aday genler üzerine yapılan çalışmalar, belirli genetik faktörler ile FM arasındaki ilişkileri göstermiştir. Genetik yatkınlığın FM etiolojisini etkilediği fark edilmiştir. Bunun yanında , mikroRNA analizi gibi yeni genetik teknikler, FM'ye genetik yatkınlığı daha iyi anlaşılması için kullanılmıştır (34).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, fibromiyalji patogenezinde potansiyel olarak yer alan genleri araştırarak, genetik faktörlerin yüksek olasılıkla hastalık duyarlılığının

%50'sinden sorumlu olduğunu göstermektedir. Fibromiyalji ile ilişkili bulunan potansiyel aday genler SLC64A4, TRPV2, MYT1L ve NRXN3'tür. Ayrıca, epigenetik değişiklikler yoluyla bir tetikleme mekanizması olarak bir gen-çevre etkileşimi üzerinde durulmuştur: Özellikle, fibromiyalji, stres yanıtı, DNA onarımı, otonomik sistem yanıtı ve subkortikal nöronal anormallikler ile ilgili genlerde hipometile bir DNA modeli ile karakterize edilmiştir. . MikroRNA'ların genom çapında ekspresyon profilindeki farklılıklar, birden fazla doku arasında bulundu ve bu, fibromiyalji patogenezinde farklı süreçlerin etkili olduğunu gösteriyor (35).

Fibromiyaljinin etiolojisi hala belirsizdir, fakat genetik faktörlerin önemli bir rolü üzerinde duruluyor ve çevresel faktörlerden etkilendiği görülmüştür. Son yirmi yılda yapılan araştırmalar, serotoninerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik ağrı iletimi ve işlenmesi sistemlerindeki genetik polimorfizmlerin fibromiyaljinin etiolojisinde rol oynadığını göstermektedir (36).

2.7. Uyku Bozukluğu

Fibromiyalji hastaları sabah erken uyanmalar, yorgun veya cansız hissetme, uykusuzluk, ruh hali ve bilişsel rahatsızlıklar yaşayabilmektedir; ayrıca uyku apnesi de dahil olmak üzere birincil uyku bozuklukları yaşadığı bildirilmiştir. Çalışmalar, FM'li hastalarda bu bozuklukların kronik doğasını göstermiştir. Kötü uyku kalitesi ile ağrı yoğunluğu ilişkilidir. Bu hastalarda uyku sırasındaki polisomnografik bulgular arasında, evre 4 uyku yoksunluğu sırasında normal kontrollerde de görülen, alfa-delta uyku anomalisi olarak adlandırılan bir alfa frekans ritmi; Normal kontrollerde uyku sırasında oluşan derin ağrı da bu anomalinin oluşmasını sağlar (37).

Uyku fizyolojisi çalışmaları, dinlendirici olmayan uykunun fibromiyaljinin (FM) patogenezinde önemini farketmiştir. FM'li hastaların %90'ından fazlası uyku bozukluğunu bildirir. Dinlendirici bir uykunun olduğu nadir bir durumda, hasta genellikle ertesi gün ağrı ve yorgunluğun önemli ölçüde düzeldiğini bildirir (38).

Düzensiz uyku, fibromiyaljide o kadar belirgin bir semptomdur ki, American College of Rheumatology, 2010 yılında fibromiyalji için tanı kriterlerinde dinç olarak uyanma, yorgunluk, yorgunluk ve uykusuzluk gibi semptomları eklemiştir. Uyku kaydı rutin değerlendirmenin bir parçası olmasa da, polisomnografi fibromiyaljili hastalarda obstrüktif uyku apnesi ve huzursuz bacak sendromu dahil olmak üzere birincil uyku bozukluklarını

görülebilmektedir. Bununla beraber, genetik yatkınlık ve çevresel duyarlılık, fibromiyalji ve diğer uyku bozuklukları arasında ilişki vardır. Fibromiyaljide uyku bozukluğu için önerilen nonfarmakolojik tedaviler arasında uyku hijyeni ve bilişsel-davranışçı terapi ile olumlu sonuçlanmıştır. Egzersizin etkisi çelişki bildirmektedir, ama aşırı kilolu veya obez fibromiyaljili hastalar kilo vermesi yönünde teşvik edilmelidir. Onaylanmış antidepresanlar ile ilgili olarak, amitriptilinin uyku bozuklukları için duloksetin ve milnasiprandan daha etkili olduğu görülmüştür (39).

Yapılan bir çalışmada Fibromiyalji sendromlu 50 kadının , 30 gün boyunca uyku kalitelerini, ağrı yoğunluklarını ve ağrıya dikkatlerini kaydedildi. Önceki gece uyku kalitelerini her gün uyandıktan sonraki yarım saat içinde kaydedildi ve sabah, öğleden sonra ve akşam rastgele seçilen saatlerde 14 bölgede mevcut ağrılarını ve son 30 dakika boyunca ağrıya dikkatlerini derecelendirdiler. 30 günlük toplamları kişiler arası düzeyde kesitsel olarak ve kişiler arası varyasyon ve otokorelasyon için düzeltme yaptıktan sonra kişi içi düzeyde 1500 kişi-günlük havuzlanmış veri setinin analizi yapıldı. Daha kötü uyuyanlar, önemli ölçüde daha fazla ağrı hissettiklerini bildirdi. Daha az uykuyla geçen bir geceyi, önemli ölçüde daha ağırlı bir gün takip etti ve daha ağırlı bir günü, daha kötü bir uykuyla geçen bir gece izledi. Ağrı dikkati ve uyku, kişiler arası analiz düzeyinde çelişkiliydi. Ancak ağrıya dikkat ile uyku kalitesi arasında, ağrı yoğunluğundaki değişikliklerle açıklanmayan, kişi içinde anlamlı bir çift yönlü ilişki kaydedildi (40).

Fibromiyalji hastaları genellikle uyku problemlerini bildirdiğinden, normalde uykuyu düzenleyen fizyolojik süreçleri etkiler ve diğer CNS işlev bozukluklarıyla ilişkilendirilebilir. Kronik yaygın ağrı, uyku değişiklikleri ve duygudurum bozukluklarını potansiyel olarak birbirine bağlayan mekanizmalar henüz kanıtlanmamış olsa da, fibromiyalji ve dinlendirici olmayan uyku hastalarındaki polisomnografi bulguları ve bunların klinik semptomlarla ilişkileri, 'merkezi sensitizasyon' adı verilen kavramsal ortak bir mekanizma hipotezini doğrulamaktadır. . Fibromiyalji tedavisi için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı ilaçlar uykuya için faydalı olabilir (41).

2.8. Klinik Özellikleri

Fibromiyalji, uzun süreli yaygın ağrı, yorgunluk, uyku bozuklukları ve fonksiyonel semptomlarla karakterize bir hastalıktır. Fibromiyaljinin etiyopatogenezi, tanı kriterleri ve

sınıflandırma kriterleri ve bu hastalığı tedavi etme stratejileri hala tartışılmaktadır. Fibromiyalji en sık görülen üçüncü kas-iskelet hastalığıdır ve prevalansı yaşla birlikte artış gösterir. Bunun yanında , daha doğru teşhis kriterlerinin gelişmesiyle teşhis iyileşmiş olsa da, doktorların önemli bir kısmı bu sendromu hala çok iyi tanıyamamaktadır. Birçok faktör fibromiyaljinin gelişimine benzersiz bir şekilde katkıda bulunur: genetik yatkınlık, kişisel deneyimler, duygusal-bilişsel faktörler, zihin-beden ilişkisi ve stresle başa çıkma biyopsikolojik yeteneği. Patogenezin çoklu bileşenleri ve durumun sürdürülmesi, çok modlu bir tedavi yaklaşımı gerektirir. Farklı klinik özelliklere sahip farklı fibromiyalji alt gruplarının var olduğunun giderek daha fazla fark edilmesiyle, kişiye özel tedavi önemli bir hale gelmiştir. Sonuç olarak, fibromiyalji tedavisinde kanıta dayalı bir yaklaşım her zaman hedef haline getirilse de, doktorların yaklaşımı gözleme dayalıdır ve hastayla güçlü bir iletişim oluşturma ve ortak, gerçekçi tedavi hedefleri oluşturulmalıdır (42).

Fibromiyaljinin etiolojisi belirsizdir: eğer merkezi sensitizasyon ilgili ana mekanizma olarak kabul edilirse, o zaman genetik, immünolojik ve hormonal diğer birçok faktör önemli bir rol oynayabilir. Teşhis tipik olarak klinikdir (laboratuvar anormallikleri yoktur) ve hekim ağrıya ve ağrının özelliklerine konsantre olur.. 1990'dan beri tanı, prensip olarak ACR tarafından tanımlanan iki ana tanı kriteri esas alınmaktadır. Son yıllarda , yeni kriterler tavsiye edilmiştir. Tedavinin ana hedefleri ağrıyı azaltmak , uyku kalitesini artırmak ve fiziksel işlevi iyileştirmektir. Multidisipliner bir yaklaşım gerekir. Çoğu nonsteroid antiinflatuar ilaç ve opioid sınırlı fayda sağlarken, antidepresanlar ve nöromodüle edici antiepileptikler önemli bir rol oynamaktadır: şu anda duloksetin (%30 ağrı azaltma için NNT 7.2), milnasipran (NNT 19) ve pregabalin (NNT 8.6) ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından fibromiyalji tedavisi için onaylanan tek ilaç olma özelliğine sahiptir (19).

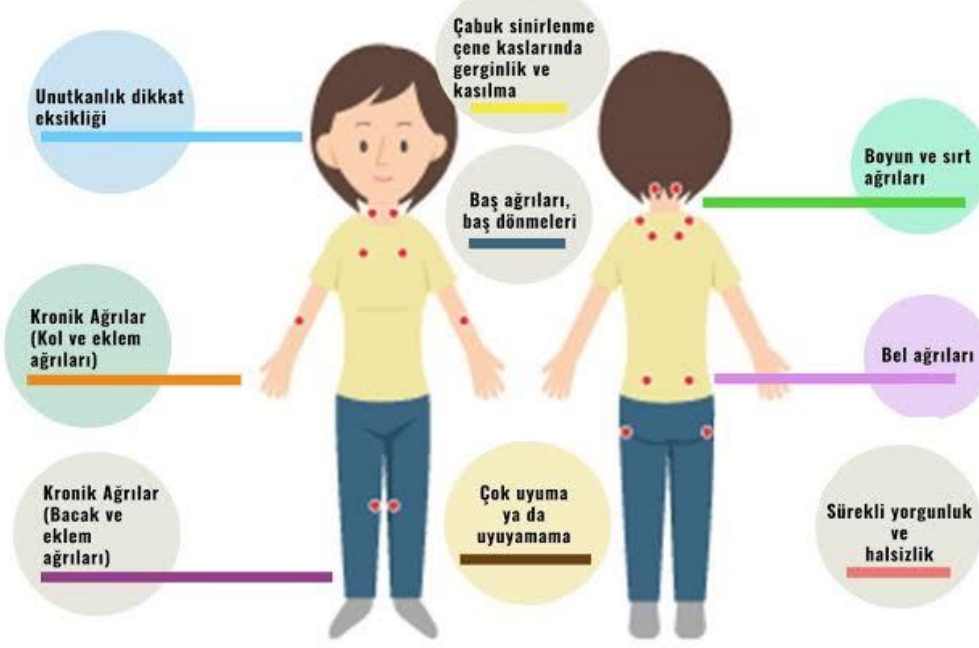
2.9. Klinik Semptomlar

Fibromiyalji, yaygın kas-iskelet ağrısının yanı sıra yorgunluk, bilişsel işlev bozukluğu, uyku sorunları , katılık, kaygı ve depresif ruh hali gibi semptomlarla kendini gösteren kronik fonksiyonel bir durumdur. Fibromiyalji tanısı, diğer fonksiyonel bozukluklarda olduğu gibi, organik hastalıkların semptomlara neden olmamasını gerektirir. Sistemik ve romatizmal hastalıklar öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile teşhis edilebilir. Fibromiyalji için spesifik laboratuvar testleri olmadığı için klinik ortamlarda 1990 Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) sınıflandırma kriterleri kullanılmıştır; ancak, bireysel hasta teşhisi için ideal değildirler. Klinisyenler, fibromiyalji tanısında hassas noktaları kullanmanın doğasında var

olan sınırlamaların ayırıcısına varmalıdır. Fibromiyaljinin birden fazla semptomu sıklıkla ilgili bozukluklarınkilerle örtüşür ve tanıyı zor bir hale getirebilir . Klinisyenlerin karşılaştığı en zorlu teşhis ikilemelerinden biri, fibromiyaljiyi diğer merkezi ağrı bozukluklarından (örneğin, hassas bağırsak sendromu, kronik yorgunluk sendromu, migren) ayırmaktır. Yayınlanmış kriterlere dayalı tarama soruları, fonksiyonel hastalıkların teşhisinde ilk yaklaşım olarak kullanılabilir. Çok sayıda çalışma, fibromiyaljili hastalarda psikiyatrik bozuklukların daha yüksek prevalans fark edilmiştir. Bundan dolayı primer duygu durum bozukluklarının varlığı açısından dikkatli bir hastalık öyküsü alınmalı ve değerlendirme yapılmalıdır. Bugüne kadar, fibromiyalji teşhisi için “altın bir standart” bulunmamıştır . Fibromiyaljinin daha iyi bir klinik vaka tanımı bulunana kadar, tüm tanı kriterleri dikkatle yorumlanmalıdır (43).

Fibromiyaljinin yaygın semptomları arasında bilişsel zorluk, baş ağrısı, parestezi ve sabah sertliği de vardır . Fibromiyalji, merkezi duyarlılık sendromları olarak adlandırılan birkaç bozukluktan biri olarak giderek daha fazla anlaşılmaktadır; bu bozukluklar altta yatan nedenleri ve klinik özellikleri paylaşır. Hassas noktalar sıklıkla fibromiyalji hastalarında saptanır ve önceden teşhis için gerekli görülürdü . Bununla birlikte, yeni önerilen kriterler, fibromiyalji tanısını koymak için hastaların yaygın ağrı ve diğer somatik semptomlar hakkındaki bildirimlerine dayanmaktadır. Fibromiyaljinin yönetimi, hasta eğitimi, bilişsel davranışçı terapi, egzersiz ve farmakolojik tedaviyi içeren çok boyutlu bir yaklaşım gerektirir (44).

Fibromiyalji Belirtileri



Şekil 2.1 .Fibromiyalji Belirtileri

2.9.1 Ağrı

Kapsamlı araştırmalar yapılmasına rağmen, fibromiyalji sendromunda ağrının patogenezi tam olarak netlik kazanmamıştır. Fibromiyalji ağrısı, bağlar, eklemler ve kaslar dahil olmak üzere derin dokularda sürekli olarak hissedilir. Kanıtlar, bu dokuların, merkezi sensitizasyonu başlatabilen veya sürdürebilen veya her ikisini birden başlatabilen veya sürdürebilen nosiseptif girdinin ilgili katkıları olduğuna göstermektedir. Merkezi sensitizasyonu ve klinik ağrıyı karakterize eden mekanizmaların daha iyi anlaşılması, fibromiyalji ve diğer kronik ağrı sendromlarının önlenmesi ve tedavisi için yeni yaklaşımlar sağlayacaktır (45).

Amerikan Romatoloji Koleji tarafından onaylanan, hassas noktaları ve yaygın ağrıyı, azalan ağrı eşiği ölçümlerini vurgulayan bir dizi sınıflandırma kriteri hazırlandı. 2010 yılında, American College of Rheumatology fibromiyalji tanı kriterleri yayınlandı ve hassas nokta sayısını bıraktı ve hasta semptomlarına daha fazla vurgu yaptı. 2010 kriterleri ayrıca şiddet ölçeklerini de içeriyordu ve doktorlara polisemptomatik sıkıntıyı sürekli bir ölçekte değerlendirme fırsatı sunuyordu (46).

Fibromiyalji Sendromu ACR 2010 Tanı Kriterleri

Hastaya tanı konabilmesi için aşağıdaki 3 koşulun sağlanması gereklidir;

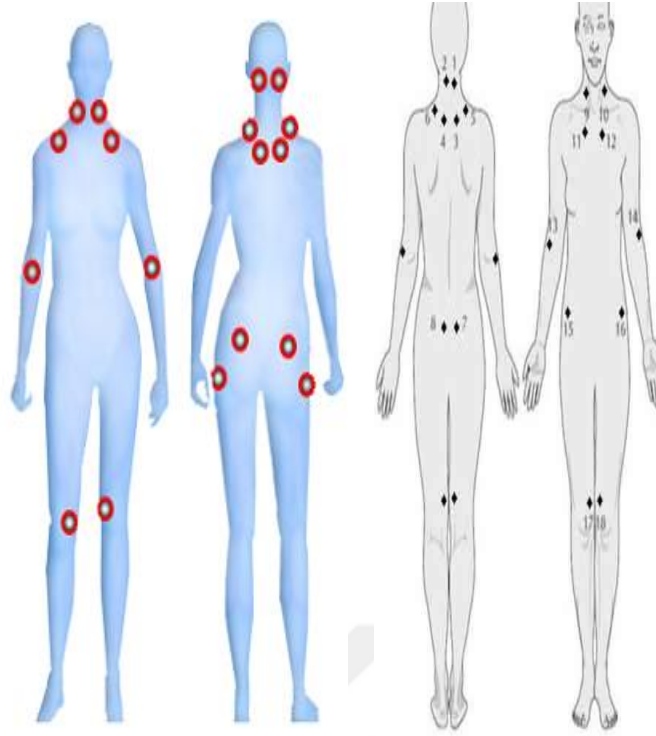
1. Yaklaşık 3 aydır semptomların benzer şiddette var olması,
2. Hastanın yakınmalarını açıklayan başka bir hastalığın olmaması,
3. Yaygın ağrı indeksinin ≥ 7 , Semptom Şiddet Skalasının ≥ 5 puan veya Yaygın ağrı indeksinin 3-6, Semptom Şiddet Skalasının ≥ 9 puan olması



Şekil 2.2. Fibromiyalji ACR tanı kriterleri

Fibromiyalji (hassas noktalar) ile miyofasyal ağrı sendromu (tetik noktalar) arasındaki ayrım önemlidir. Fibromiyaljinin birincil nedeni olarak dahili ve nörolojik bozukluklar dışlanmalıdır (47).

ACR 1990 sınıflandırma kriterleri, hassas noktaları ve yaygın ağrıyı FMS'nin temel özellikleri olarak vurguladı. 2010 yılında ACR, fibromiyalji için hassas nokta sayısını bırakan ve hasta semptomlarına artan vurgu yapan ön tanı kriterleri önerdi. Anketlerde kullanım için ACR 2010 kriterlerinin daha sonraki bir modifikasyonu, hasta semptomlarını değerlendirmek için bir öz-bildirim anketi (Fibromiyalji Anketi Anketi FSQ) kullanmıştır. FSQ, doktorun FMS teşhisine yardımcı olmak için kullanılabilir. Birinci basamakta kronik yaygın ağrısı (CWP) olan hastaların aşamalı bir teşhis çalışmasını önerilmektedir (48).



Şekil 2.3. Fibromiyaljide ağrılı hassas noktalar

2.9.2. Yorgunluk

Yorgunluk, oldukça yaygın ve kalıcı olan, hayat kalitesini azaltıcı, çok yönlü bir semptomdur. Yorgunluk, fibromiyaljili hastalarda sık görülen bir şikayet olmasına rağmen, ağrı kadar dikkat çekmemiştir. Bunun nedenlerinden biri yorgunluk hakkındaki terminoloji eksikliği, yorgunluk değerlendirmesi için kanıta dayalı kılavuzların eksikliği ve etkili tedavi stratejilerindeki eksiklik yer alır. Yorgunluk tek başına oluşan bir durum değildir ; bunun yerine, kronik yaygın ağrı, dinlendirici olmayan uyku, kaygı, depresyon, bilişsel zorluklar ve benzeri gibi diğer fibromiyalji semptomlarıyla değişen şiddette eşzamanlı olarak mevcuttur. Bugüne kadar hiçbir klinik çalışma özellikle yorgunluğu hedeflememiş olsa da, randomize kontrollü çalışmalar, sistematik incelemeler ve meta-analizler, diğer fibromiyalji semptomları bağlamında incelenen tedavi modalitelerinin de yorgunluğu iyileştirebileceğini göstermektedir (49).

Fibromiyalji ve kronik yorgunluk sendromu (CFS) gibi bozuklukların, merkezi sinir sistemindeki hafif ve tespit edilemeyen rahatsızlıklarla ilişkili olduğu , 1869'da Beard

tarafından, belirgin somatik ve yapısal etkilere sahip bir sendrom olan nevrasteniyi tanımında belirtilmiştir. Son yıllarda FM ve CFS'deki nörokimyasal anormallikleri tanımlamaya yönelik büyük adımlar ortaya konulmuştur. FM ve CFS'nin nedeni bilinmemekle birlikte, çeşitli şekillerde stresörlerin kalıcı etkilerine (örn. viral hastalık, fiziksel travma), birincil psikiyatrik hastalığa, uyku bozukluğuna veya şartsız bırakma ile uzun süreli hareketsizliğin bir sonucuna bağlanmıştır. Bununla birlikte, hem FM hem de CFS, bu sendromların başlangıcının fiziksel veya duygusal stres ile ilişkilendirildiğine ve semptomların algılanan stres seviyesinden güçlü bir şekilde etkilendiğine dair klinik gözlem sayesinde, stresle ilişkili hastalıklar olarak adlandırılabilir hastalıkların spektrumunda yer alır. FM'nin düzenleyici semptomu ağrı olmasına ve tanı için hassas noktaların varlığı gerekli olmasına rağmen, FM'nin CFS'den bağımsız olarak net bir şekilde tanımlanması, ilişkili klinik semptomlar dikkate alındığında daha az belirgindir. Bunlar, yorgunluk, uyku bozukluğu, baş ağrısı, nöropsikolojik şikayetler ve kronik yorgunluk gibi CFS'nin klinik ve tanısal özellikleri olan birçok semptomu içerir. Birkaç araştırmacı, bu iki klinik varlık arasındaki ilişkiyi resmi olarak değerlendirdi ve önemli ölçüde örtüştüğünü buldu; yine de, özel ilişkileri hala belirsizdir. FM ve CFS ile önemli ölçüde semptomatik örtüşme gösteren ve bu sendromlara sahip hastalarda sıklıkla ortaya çıkan diğer durumlar arasında irritabl barsak sendromu, baş ağrısı sendromları, irritabl mesane sendromu, temporomandibular eklem sendromu ve dismenoreik sendromlar bulunur. Bu bozuklukların ayrıca yüksek stres seviyeleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (50).

Kronik ağrı ve yorgunluk ile karakterize edilen sendromlar, yüzyıllardır tıp literatüründe yer alır . Fibromiyalji, şu anda bu semptom kompleksini tanımlamak için kullanılan terimdir ve son on yılda bu hastalığın epidemiyolojisini, patofizyolojisini ve oluşumunu açıklamak önemli araştırmalar yapılmıştır. Fibromiyalji, kas-iskelet özellikleri ile tanımlansa da, çok sayıda kas-iskelet sistemi dışı semptom olduğu görülmüştür; öyle ki, artık kronik yorgunluk sendromu, ve bağırsak sendromu ve, migren tipi baş ağrıları, sinirlilik gibi benzer durumlarla ilişkili olduğunu görmekteyiz (51).

2.9.3. Tutukluluk

Ağrıdan sonra en sık görülen semptomlardan biri olan tutukluk (katılık) hastaların yaklaşık % 75-85'inde görülmektedir . Hastalar tutukluluğu genellikle sabah saatlerinde tüm

vücutta yaklaşık bir iki saat yaşayabilmektedir. Tutukluk FMS, osteoartrit ve RA gibi çeşitli hastalıklarda görülebilse de farklılıklar mevcuttur. FMS' de tutukluk RA'dan farklı olarak vücudun her bölgesinde yaygın bir şekilde hissedilirken , RA'da aktif artritli eklemlerde hissedilir. Osteoartritten farklı olarak da FMS'li hastalarda tutukluk zaman zaman gün boyunca devam edebilmektedir (52).

2.9.4. Psikiyatrik Bozukluklar

American College of Rheumatology'ye göre fibromiyalji, vücuttaki 18 spesifik hassas noktanın 11'inde veya daha fazlasında ağrı ile birlikte en az 3 ay süren yaygın ağrı durumudur . Fibromiyaljisi olan birçok hastada , tanısal ikilemler oluşturabilmekte ve hasta sonuçlarını optimize etmek için ek tedavi durumu gerektirebilen komorbid psikiyatrik bozukluklar da mevcuttur. Fibromiyaljinin, depresif ve anksiyete semptomları, kişisel veya ailesel depresyon geçmişi ve eşlik eden antidepresan tedavisi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu görülmektedir. Psikiyatrik komorbiditeler fibromiyaljinin şiddetini ve seyrini olumsuz yönde etkiler. Farmakoterapi, fibromiyalji ve komorbid duygu durum ve anksiyete bozukluklarını kontrol etmek için uygulanabilir. Bunun yanında , fibromiyalji ve komorbid psikiyatrik bozukluklar için ilaç dışı tedaviler arasında bilişsel-davranışçı terapi ve aerobik egzersiz bulunmaktadır (53).

FM'nin kronik psikofiziksel acı çekme durumu hastanın yaşam kalitesini, performansını ve ruh halini kötü bir şekilde etkiler. Bilişsel davranışçı terapi ve antidepresan ilaçların FM tedavisinde yararlı olması, sendrom ile psikiyatrik, psikolojik ve davranışsal faktörler arasında yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (54).

Fibromiyaljili hastalar sıklıkla kognitif problemlerden veya “fibrofog”dan muzdariptirler. Bu semptomların varlığı, fibromiyalji hastalarında kognitif problemlerin insidansını araştıran çalışmalar ve üst bellek, çalışma belleği, semantik bellek, günlük dikkat, görev değiştirme ve seçici dikkatin nesnel testlerinin sonuçlarıyla kanıtlanmıştır. Fibromiyalji hastalarında kognitif problemler için standartlaştırılmış testler ve tedavi henüz bulunmamaktadır (55).

Depresif semptomların varlığı, fibromiyalji sendromlu hastalarda büyük bir bozulma ile ilişkili bulunmuştur: psikiyatrik komorbidite, ağrı eşliğini azaltır ve hastalarımızın yaşam kalitesini kötü etkiler (56).

Depresyon, yaygın psikolojik sorunlar ve diğer psikolojik faktörlerin fibromiyalji semptomlarının başlaması ve devam etmesi ile ilişkili bulunmuştur. Bunun yanında, bu tür faktörlerin fibromiyaljinin başlamasına neden olabileceği bedensel süreçler üzerinde etkili olduğu belirsizliğini korumaktadır. Son çalışmalar, fibromiyaljili hastalarda stres sistemi tepkisinin değiştiğini, özellikle de hipotalamus-hipofiz-adrenal stres eksenini göstermiştir. Bu bulgular ve fibromiyalji de dahil olmak üzere kronik ağrı sendromlarının başlangıcında psikolojik ve biyolojik faktörler arasındaki etkileşimi araştırmak için umut olmaktadır (57).

2.9.5. Parestezi

Fibromiyaljili 161 hastayı içeren retrospektif bir incelemede, %84'ünün ilk değerlendirmede uyuşma veya karıncalanmadan şikayet ettiğini bulunmuştur. Çoğunda iki taraflı üst ve alt ekstremitte veya iki taraflı üst ekstremitte parestezi varlığı tespit edilmiştir. Hiçbirinde yaygın olarak periferik nöropati ile ilişkili eşzamanlı hastalık mevcut değildi. Parestezisi olan 36 hastaya fibromiyalji tanısı konmadan önce elektromiyogramları yapılmıştı ve 32'si normaldi. Tanı anından ortalama 25 ay sonra yapılan ikinci bir değerlendirmede, bu 57 hastanın 56'sında mevcut pareteziler bildirildi. Paresteziler fibromiyaljide sık görülür ve objektif anormallikler nadir olmasına rağmen nörolojik bir bozukluğu taklit edebileceği düşünülmektedir (58).

Parestezi ve kişilik bozuklukları, fibromiyaljili hastalarda sık görülen durumlardır. Fibromiyaljide parestezinin kişilik özellikleri ile olası bir ilişkisini incelememiştir. Bir çalışmada fibromiyalji hastalarında parestezi sıklığı ve kişilik özellikleri ile ilişkisi bakılmıştır. Sonuçlar, yüksek zarardan kaçınma ve düşük kendini yönetme puanları ile ilişkili psikolojik sıkıntının fibromiyalji hastalarında ve özellikle parestezi olanlarda daha belirgin olduğu görülmüştür (59).

2.10. Enfeksiyonlarla İlişkisi

Kronik yaygın ağrı (CWP), toplumda yaygın bir semptomdur ve çeşitli hastalık veya durumlarla ilgili olabilir veya bunların bir sonucu olarak oluşabilir. Fibromiyalji (FM), ana

semptomu CWP olan en yaygın ve en çok tanınan hastalıktır. Yaygın ağrı, 1990'da FM için Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) sınıflandırma kriterlerinden ve 1996'da CWP Manchester tanımından başlayarak yıllar içinde çeşitli şekillerde gösterilmiştir. CWP için kapsamlı ve kısa bir temel set, 2003 yılında DSÖ Uluslararası İşlevsel Konsensüs Sınıflandırması Konferansı ve son olarak ACR, 2010'da FM için yeni ön tanı kriterleri tavsiye etti . Bu nedenle CWP ve/veya FM araştırmaları zordur ve çelişkili sonuçlar ortaya çıkarabilir. CWP ve (özellikle) FM çok faktörlüdür. Çevresel faktörlerin etkileyebileceğine dair artan kanıtlar mevcuttur ve birçok yazar çeşitli enfeksiyöz ajanlarla bir ilişkisine değinmiştir ve bazıları aşuların rol oynayabileceğini ileri sürmüştür . Tüm bilimsel makaleler göz önüne alındığında, çeşitli düzeylerde olası çağrışımlar mevcuttur .Lyme hastalığı ve HIV veya HCV enfeksiyonu olan hastalarda ve belki de mikoplazmalar, HBV, HTLV I ve parvovirüs B19 enfeksiyonları olan hastalarda FM ve kronik ağrı prevalansının daha yüksek bulunmuştur . Bazı doğrulanmamış kanıtlar ve vaka raporları, aşuların FM veya kronik ağrıyı tetikleyebileceğini düşündürmektedir (60).

Yaygın ağrı ve yaygın hassasiyet ile karakterize olan Fibromiyalji sendromu , çok faktörlü bir hastalık olarak bilinmektedir . FMS artık 'merkezi' ağrı sendromlarından biridir. Travma ve stresin yanı sıra enfeksiyonlar dahil olmak üzere çeşitli tetikleyiciler, FMS gelişimini tetikleyebilir. Hepatit C virüsü, HIV ve Lyme hastalığı gibi belirli enfeksiyonlar geçici olarak FMS gelişimi ile ilgili olduğu görülmüştür. Aşuların FMS ve ilgili sendromların gelişimini tetiklemedeki olası rolüne dair bazı kanıtlar mevcut olup henüz netlik kazanmamıştır (61).

2.11. Nörohormonal Bozukluklar

Fibromiyaljiyi oluşturan semptomatoloji üç sistemden oluşur: yaygın kas ağrısı, nöroendokrin bozukluklar ve depresyon dahil psikolojik sorunlar ile kas-iskelet sistemidir. FM'nin en belirgin semptomu, kas-iskelet sisteminin belirli noktalarında ağrı olmasına rağmen, diğer birçok somatoform ve psikolojik bozukluk, merkezi sinir sisteminin daha yüksek seviyelerinden kaynaklandığını düşündüğümüz ortak bir birincil rahatsızlığı ortaya koyar . Kortikotropin salan hormon (CRH), tirotropin salan hormon, büyüme hormonu salan hormon ve lüteinizan hormon salan hormon ile hipofizin eşzamanlı olarak uyarılmasının ardından FM hastalarının tüm endokrin profiline ilişkin son çalışmalar, yüksek bir aktivite hipotezini desteklemektedir. CRH nöronlarının sayısı, FM'nin pek çok semptomunu belirlemekle kalmayıp diğer hormonal eksenlerde gözlenen sapmalara da yol açabilir.

Dolayısıyla hipotalamik CRH nöronları, yalnızca çeşitli endokrin döngülerin 'sıfırlanmasında' değil, aynı zamanda yüksek ihtimalle nosiseptif ve psikolojik mekanizmalarda da önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (62).

FMS hastalarının karakteristik özelliği, ACTH, folikül uyarıcı hormon (FSH) ve kortizolün bazal değerlerinin yüksek olması ve ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1, somatomedin C), serbest triiodotironin (FT3)'ün ve östrojen düşük bazal değerde olmasıdır.. FMS hastalarında, kortikotropin salan hormon (CRH), büyüme hormonu salan hormon (GHRH), tireotropin salan hormon (TRH) ve lüteinizan hormon salan hormon (LHRH) gibi ilgili salıcı hormonların sistemik uygulaması artmış ACTH ve prolaktin salgılanırken, TSH'nin uyarılma derecesi azalır.

Kadın FMS hastalarında foliküler fazları sırasında hipofizin LHRH ile uyarılması, önemli ölçüde azalmış LH yanıtı oluşmuştur. Sonuçta, FMS hastaları için tipik olan hormonal düzenleme ayar noktalarındaki tipik değişiklikler, kronik ağrının neden olduğu hipotalamik CRH nöronlarının birincil stres aktivasyonu olarak düşünülmektedir (63).

2.12. İmmünolojik Mekanizmalar

Fibromiyalji, yaygın ağrılar ve karakteristik somatik semptomlarla karakterize yaygın bir kronik ağrı sendromu olarak tanımlanır. Çalışmalar, sitokinlerin ve özellikle kemokinlerin bu sendromun patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Sitokinler, bağışıklık sistemi habercileri olarak çalışan küçük çözümlü faktörlerdir. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler olarak sınıflandırılabilirler. Kemokinler, dolaşan mononükleer hücrelerin yaralı tarafa hareketini yönlendiren özel bir tür proinflamatuvar sitokinlerdir. Bazı proinflamatuvar sitokin seviyeleri (yani IL-1RA, IL-6 ve IL-8) ve son zamanlarda bazı kemokin seviyelerinin fibromiyaljili hastalarda arttığı fark edilmiştir. Bundan dolayı , burada sitokinlerin fibromiyalji hastalarındaki rolü ve bunların olası klinik önemi olabileceği düşünülmektedir (64).

Bugüne kadar, araştırmacılar arasında FMS'nin patogenezi veya FMS'li kişilerde nöroendokrin bağışıklık tepkisi kalıpları üzerindeki sitokin aktivasyonunun özel bir rolü olduğu konusunda fikir birliğine ulaşamamıştır.Literatürde FMS semptomları ve sitokinler arasındaki ilişkileri oldupunu destekleyen çalışmalar mevcuttur ; bununla birlikte, FMS'li kişilerde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin yükselip yükselmediği veya azaldığı ve düzeylerinin bu bozukluğun temel semptomları ile korele olup olmadığı ile ilgili çelişkiler

mevcuttur . Tutarlı ampirik bulguların olmaması nedeniyle Şu anda sitokin biyobelirteçlerinin kullanımı keŐif amaçlı olarak kabul edilmelidir, ancak FMS'nin sitokinlerle ilişkisini anlamaya odaklanan biyodavranıŐsal araştırma, bu karmaşık sendromun daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir (65).

Sitokinler, hücreler arasında kimyasal haberciler olarak görev yapan glikoproteinlerdir. Hücre büyümesi ve onarımının düzenlenmesine yardımcı olurlar ve ayrıca bağışıklık modüle edici özellikleri vardır. Sitokinler, yorgunluk, ateŐ, uyku, ağrı, stres ve ağrı gibi çeşitli klinik süreçlerde rol alır Fibromiyalji literatürünün ve ilgili çalışmaların gözden geçirilmesi, IL-1, IL-6 ve IL-8'in sendromda düzensiz olduğunu göstermektedir. Bu sitokinlere yönelik tedaviler, fibromiyalji tedavisinde potansiyel öneme sahip olabileceğini düşündürmektedir (66).

2.13. FMS Sınıflandırma

Sınıflandırma kriterleri konusunda fikir birliği sağlanmış olsa da, fibromiyaljinin tam olarak 'ne' olduğu konusunda temel sorular mevcuttur . Bunun yanında , fibromiyaljiyi sınıflandırmanın aksine teşhis etmenin en iyi yolu tam olarak ele alınmamıŐtır. Yazara bağlı olarak, fibromiyaljinin 1. ağrı bozukluğu, 2. psikolojik bozukluk, 3. kas bozukluğu veya 4. biyopsikososyal kompleks gibi baŐlıca özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. En sık tutulan görüŐ, ağrı veya biyopsikososyal yapıyı destekler. Klinik kriterler önerilmiştir ve sınıflandırma kriterlerinden daha az kısıtlayıcıdır. Sendromun seyri hakkında bilgi edinmek ve fibromiyaljinin nasıl geliŐtięini anlamak için daha az kısıtlayıcı kriterler kullanılarak çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir. Fibromiyalji yapısı içindeki alt kümeleri tanımlamak ve anlamak için ek klinik çalışma popülasyonuna ihtiyaç vardır (67).

American College of Rheumatology (ACR) 1990 sınıflandırma kriterlerinin fibromiyalji için yayınlanmasından bu yana, araştırmalar arttı ve nispeten kısa bir süre içinde araştırmacılar bu karmaşık durumun etiyolojisini ve uzun vadeli etkisi oluşturuldu. ACR 1990 kriterleri, son yirmi yılda fibromiyalji araŐtırmalarının merkezinde yer alsa da, bunlarla ilgili olarak bir takım pratik itirazlar olmuştur. Esas olarak bu itirazlar, hassas nokta muayenesinin

kullanılmasına (veya kullanılmamasına), ilişkili semptomların dikkate alınmamasına ve fibromiyaljinin bir ağrı sürekliliğinin en uç noktasını temsil edebileceği gözlemine odaklanmıştır. ACR 2010 kriterlerini geliştirirken, uzmanlar bu sorunları ele almaya ve klinik teşhisi basitleştirme üzerinde durmuşlardır . Örtülü bir amaç, etiyolojinin daha titiz bir şekilde incelenmesini kolaylaştırmaktı (68).

2.14. Fiziksel Muayene ve Değerlendirme

Fibromiyalji, yaygın kas-iskelet ağrısının yanı sıra yorgunluk, bilişsel işlev bozukluğu, uyku güçlükleri, katılık, kaygı ve depresif ruh hali gibi bir çok semptomla karakterize kronik fonksiyonel bir sendromdur. Sistemik ve romatizmal hastalıklar öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile teşhis edilebilir . Fibromiyalji için spesifik laboratuvar testleri olmadığı için klinik ortamlarda 1990 Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) sınıflandırma kriterleri esas alınır ; fakat , bireysel hasta teşhisi için çok da uygun değildir. Doktorlar , fibromiyalji tanısında hassas noktaları kullanmanın doğasında var olan sınırlamaları göz önünde bulundurmalıdır. Fibromiyaljinin birden fazla semptomu sıklıkla ilgili bozukluklarınkilerle örtüşür ve tanı koymayı zor bir hale getirir (43).

FM'nin bir zihin bozukluğu mu yoksa beden mi olduğu konusundaki tartışma halen bir tartışma konusudur. FM sınıflandırması için Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) kriterleri, kronik, yaygın vücut ağrısı öyküsü ve fizik muayenede belirlenen 18 hassas noktadan en az 11'ini içerir. FM'li hastalarda genellikle çeşitli spesifik olmayan yakınmalar mevcuttur. Örneğin , FM'de yorgunluk, pareteziler, irritabl barsak şikayetleri, el ve ayaklarda subjektif şişlik, uyku bozuklukları, migren baş ağrıları ve dikkat ve hafıza eksiklikleri yaygın olarak mevcuttur (69).

Fibromiyalji sendromu (FM) bir klinik muammadır. Son otuz yılda, FM'nin geçerliliğinin kabul edilmesiyle, çeşitli şekillerde eksik, fazla ve yanlış teşhis konulduğu bildirilmiştir. Kanıta dayalı disiplinler arası kılavuzlar, bu teşhis bilmecesinden kaçınmak için kapsamlı bir klinik değerlendirme gerekliliğinin varlığını ortaya koymuştur. Kronik ağrısı olan her hasta, kronik yaygın ağrı (beş vücut bölgesinin dördünde ağrı) (CWP) açısından taranmalıdır. CWP'li olanlar, FM'nin ek ana semptomlarının varlığı açısından taranmalıdır. CWP'li bir hastanın değerlendirilmesinde FM tanısını pekiştirmek veya FM'ye benzer bir sunumu olabilecek başka bir duruma işaret edebilecek özellikleri belirlemek için eksiksiz bir tıbbi (ilaç dahil) öykü ve tam fizik muayene zorunludur. Olası diğer hastalıkları taramak için

sınırlı basit laboratuvar testlerine bakılmalıdır. 2016 kriterleri, FM'nin klinik tanısını iyi bir şekilde doğrulamak için kullanılabilir. FM'nin ayırıcı tanısı göz önüne alındığında, diğer kronik ağrı durumlarının ve ruhsal bozuklukların varlığına dikkat edilmelidir. Bununla birlikte, FM'li hastaların çoğu diğer kronik örtüşen ağrı durumları veya zihinsel bozukluklar için kriterleri karşıladığından, bağımsız bir teşhis olarak FM az görülür durumdadır (70).

2.15. Labaratuvar ve Radyoloji

Yaygın kas-iskelet ağrısı, yüksek hassas nokta sayısı ve dinlendirici olmayan uyku fibromiyalji tanısı için gerekli kriterlerdir. Durum, altta yatan bir hastalık olmadığında birincildir ve başka bir organik hastalıkla yakından ilişkili olduğunda eşlik eden veya ikincil olarak görülür . Daha basit teşhis kriterlerine rağmen, fibromiyalji araştırması her zaman altta yatan nedenleri dışlamaya yönelik olması gerektiği düşünülür . Genel ve romatizmal öykü, fizik muayene ve seçilmiş laboratuvar çalışmalarının yanında , bir yönetim programı tasarlarken mevcut uyku ve duygudurum bozukluklarını tanımlamaya dikkat edilmelidir (71).

FMS'nin karakteristik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Beraberinde başka bir hastalık veya alternatif bir tanı yoksa rutin testlerin sonuçları normaldir. Hikaye ve fizik muayeneye göre spesifik bir endikasyon yok ise, ileri laboratuvar testlerini yapmaya gerek yoktur (72).

Fibromiyaljili hastaları sağlıklı deneklerden ayırt etmedeki potansiyel öngörü yeteneklerini araştırmak için laboratuvar parametrelerini değerlendiren bir çalışmada Tam kan sayımı, serum kimyası profili, glikosile hemoglobin (HbA1c) ve eritrosit sedimentasyon hızını (ESR) analiz etmek için 79 FM hastası ve 20 kontrol ile bir vaka kontrol çalışması gerçekleştirdi. Bu parametrelerin öngörü değeri, alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi ile belirlendi. Ayrıca klinik parametrelerle (fonksiyonel kapasite, ağrı ve fiziksel ve zihinsel sağlık durumu) ilişkileri de bakıldı . Sonuçlar, gruplar arasında alyuvar sayısı, hematokrit, ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, kreatinin, HbA1c ve ESR'de önemli farklılıklar görüldü. ROC analizine göre tüm bu parametreler FM tanısı koymada yardımcı olabileceği düşünüldü. Hematokrit ve ESR değerleri FM klinik parametreleri ile körele bulundu . Bu rutin laboratuvar parametrelerinin belirlenmesi, hastanın klinik verileriyle birlikte FM tanısını kolaylaştıracağı düşünüldü (73).

Fibromiyalji sendromu veya düşük magnezyum (Mg) seviyeleri olan hastalarda yorgunluk, uyku bozukluğu ve anksiyete olabilmesinden dolayı , bazı FS hastalarının da düşük Mg seviyelerine sahip olup olmadığına bakılmıştır . Ardışık 100 FS hastasında ve 12

osteoartrit (OA) kontrol hastasında hem kırmızı kan hücresi (RBC) hem de plazma Mg seviyeleri ölçülmüştür. Referans laboratuvarı ve OA kontrolleri ile karşılaştırıldığında, FS hastalarının RBC Mg seviyeleri önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur . FS hastalarının plazma Mg seviyeleri, referans laboratuvar veya OA kontrollerinden farklı değildi. Bazı FS hastalarında, potansiyel olarak düzeltilebilir bir problem olan düşük Mg seviyeleri fark edilmiştir (74).

Laboratuvar ve radyolojik tetkikler genellikle diğer patolojileri ekarte etmek için tercih edilir . Öncelikle hastalardan tam kan, eritrosit sedimentasyon hızı , biyokimya ve tiroid fonksiyon testleri incelenir . Bu tetkikler FMS'de genelde normaldir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri ek bir patolojiden şüpheleniliyorsa (spondiloz, bel fitiği vb.) talep edilir . Diğer romatizmal hastalıklardan şüphe edilmedikçe serolojik tetkiklere gerek duyulmaz . Antinükleer antikor (ANA) pozitifliği FMS'de %10 olarak tespit edilmiştir . Minimal kognitif bozukluğu veya parastezi şikayetleri olan hastalara elektromiyografi (EMG) gibi ileri nörolojik tetkikler istenebilmekte ve hatta cerrahi girişimler (karpal tünel sendromuna yönelik vb.) yapılabilmektedir (75).

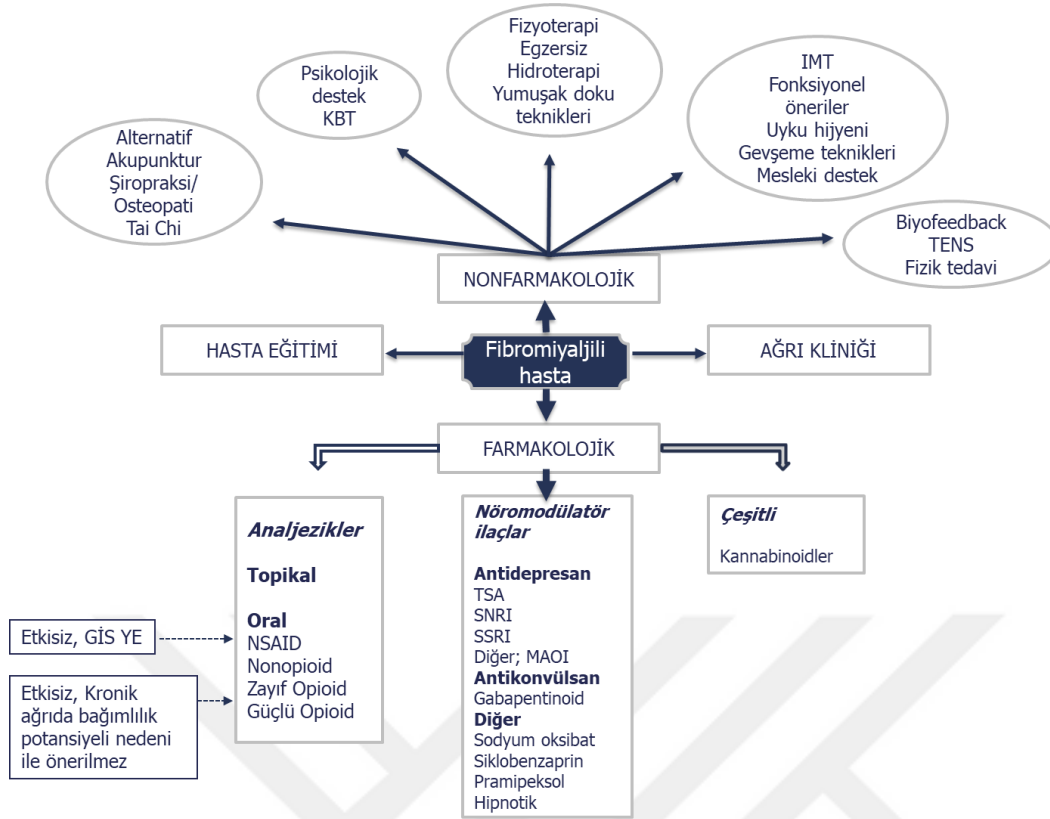
2.16. Tanı

Fibromiyalji, kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 7 kat daha görülen kronik, ağrılı bir sendromdur . American College of Rheumatology (ACR) sınıflandırma kriterlerine göre fibromiyalji, en az 3 aydır vücudun dört kadranda da yaygın ağrı ve 18 hassas noktadan en az 11'inde parmakla palpasyonla ağrı ile karakterize bir durumdur . Ağrıya ek olarak, hastalar sıklıkla uyku sorunları, yorgunluk, katılık, konsantrasyon sorunları, baş ağrıları, migren, paresteziler ve hassas bağırsak veya mesane gibi diğer semptomları da mevcuttur . Hastaların yaklaşık üçte birinde klinik olarak anlamlı düzeyde anksiyete veya depresyon vardır . Fibromiyaljili hastalarda yaşam kalitesi düşmüştür . Fibromiyaljisi olan kişilerin, romatoid artrit, osteoporoz ve osteoartrit gibi diğer kronik ağrı durumlarına sahip olanlardan daha fazla genel sağlık durumu bozukluğuna sahip olduğu görülmüştür . Fibromiyalji en yaygın kronik yaygın ağrı durumu olmasına rağmen, sıklıkla yetersiz teşhis edildiği bildirilmiştir (76).

2.18.Tedavi

Fibromiyaljili hastalar için teşhis ve tedavi yolu uzun süreli, karmaşık ve teşhise kadar yaklaşık 2 yıl süren çok sayıda doktor ziyareti ile karakterize bir durumdur . FM'nin etkili bir şekilde tanımlanması ve uygun tedavisinin mevcut klinik uygulamada bir sorun olmaya devam ettiği görülmektedir . İdeal olarak, FM yönetimi, multidisipliner bir yaklaşımı içerir. Bireysel klinik çalışmaların, yüksek kaliteli incelemelerin ve meta-analizlerin yayınlanmasından sonra, yakın zamanda yayınlanan FM tedavi kılavuzları, uzman fikir birliğinden kanıta dayalı bir yaklaşıma geçildi. Kanıta dayalı kılavuzlar, erken teşhis ve uygun tedavinin zamanında benimsenmesini sağlamak için gereklidir. Bununla birlikte, başarılı sonuçlar için, FM tedavilerinin ağrıdan daha fazlasını ele alan daha bütüncül bir yaklaşımı benimsemesi gereklidir. Yorgunluk ve bilişsel problemler, uyku ve ruh hali bozuklukları ve düşük fonksiyonel durum gibi ilişkili semptomlar üzerindeki etki de FM tedavisinin başarısını değerlendirmede önem arz etmektedir . Son zamanlarda yayınlanan kılavuzlar, farmakolojik tedaviyi yönlendirmek için semptom temelli bir yaklaşımın benimsenmesini tavsiye etmektedir . FM için yeni ortaya çıkan tedavi seçenekleri, sıklıkla ağrıyla ilişkilendirilen komorbid semptomlar (örn. uyku bozukluğu, ruh hali, yorgunluk) üzerindeki etkileri temelinde en iyi şekilde ayırt edilebilir (77).

FMS hâlen kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Bu yüzden , FMS'de etkinlikleri tam kanıtlanmamış birçok ilaç ve ilaç dışı tedaviler (alternatif tedaviler) uygulanmaktadır. Tedavide asıl hedef ağrıyı hafifletmek, belirtilerin üstesinden gelmek ve yapılan çeşitli tedavilerle beraber fonksiyonu geliştirmektir. Hastalıkta birçok belirti beraber olduğundan , multidisipliner olarak kişiye özel ,kanıta dayalı tedaviler oluşturulmalıdır (3).



Şekil 2.4. .Fibromiyalji tedavisi

2.18.1. Non -Farmakolojik Tedavi

Fibromiyalji , osteoartritten sonra en sık görülen ikinci romatolojik ağrı bozukluğudur. FM'nin klinik bir ortamda tedavisi hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan yöntemleri içerir. Semptom yönetimi ve ağrı kontrolü için hedefler erken belirlenmelidir. FM için farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin çoğu için düşük kaliteli sunsa da, BDT ve farkındalık meditasyonu gelecekteki araştırmalar için umut vaat ediyor (78).

Fibromiyalji için hangi farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin yararlı olduğuna dair karmaşık bir durum vardır . İlk sorulardan biri , hastaların şikayetlerini anlamakla ilgilidir. Herhangi bir nesnel kanıt olmadan tekrarlayan ve kalıcı fiziksel semptomlar yaşayan hastalar çok sıklıkla 'psikosomatik bozukluklar' veya daha kötüsü 'hastalık dışı' olarak sınıflandırılır (79).

Fibromiyaljinin tedavisinde fiziksel ve diğer farmakolojik olmayan yaklaşımların etkinliğine dair kanıtlar azdır . Bu tür yaklaşımlarla ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, bunların çoğu kontrolsüzdür ve uygun boyutta ve metodolojik titizlikte

nispeten az sayıda randomize kontrollü çalışmalardır: egzersiz, EMG biofeedback eğitimi, elektroterapi ve akupunktur, hasta eğitimi ve öz-yönetim programları, multimodal tedavi yaklaşımları ve diğer müdahaleler non farmakolojik tedavilerdendir. Değerlendirilen müdahalelerin çeşitliliği ve ilgili çalışmaların değişen metodolojik kalitesi nedeniyle literatürden kesin sonuçlara ulaşmak güçtür. Bunun yanında , spesifik müdahaleler açısından, egzersiz terapisi literatürden orta derecede faydalı görülmüştür ve diğer müdahalelerden daha fazla randomize çalışılmıştır . Buna karşılık, çoğu elektroterapi türü için çok az kanıt mevcut veya hiç kanıt bulunamamıştır. Fibromiyaljide farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımlarının etkinliğinin daha fazla sistematik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (80).

2.18.2. Bilişsel Davranışçı tedavi (BDT)

Bilişsel davranışçı terapi (CBT) teknikleri kısa vadeli, hedefe yönelik psikoterapi yöntemidir . Bu yönüyle klasik psikanalizden 'derin içgörü' sağlamaktan çok düşünce kalıplarındaki ve davranışlardaki değişiklikleri vurgulaması bakımından farklılaşır. BDT'nin faydalı etkileri, klasik psikanaliz için gereken uzun yıllara kıyasla 10-20 seansta elde edilebilir. BDT genellikle bire bir olarak yapılırsa da, aynı zamanda bir grup terapötik ortamında da yapılabilir. CBT başlangıçta duygudurum bozukluklarının tedavisinde kullanıldı, ancak daha sonra kullanımı, kronik ağrı durumları da dahil olmak diğer tıbbi durumları içerecek şekilde artırıldı . Son yıllarda , birkaç kronik ağrı tedavisi programı, fibromiyaljinin tedavisinde BDT tekniklerini kullandı. BDT'yi tek başına veya diğer tedavi yöntemleriyle birlikte kullanan 13 programın sonuçları analiz edilmiştir. Çoğu çalışmada, BDT ağrıyla ilgili davranışta, öz yeterlilikte, baş etme stratejilerinde ve genel fiziksel işlevde kayda değer gelişmeler sağlamıştır. Juvenil fibromiyaljili hastaları tedavi etmek için bireyselleştirilmiş CBT kullanıldığında ağrıdaki sürekli iyileşmeler fark edilmiştir (81).

Bilişsel davranışçı terapinin fibromiyalji, depresyon ve anksiyete tedavisinde yararlı olduğu kanıtlanmıştır (82).

Rutin bakımda fibromiyalji sendromu için kısa bir bilişsel-davranışçı terapi grup müdahalesinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapılmıştır . 5-6 haftalık grup BDT programına katılan ayaktan 34 kadın hasta, depresyon (Beck Depresyon Envanteri), anksiyete (Sürekli Durumluk Kaygı Envanteri), başa çıkma stratejileri (Kronik Ağrı için Başa

Çıkma Anketi), fiziksel işlevsellik açısından değerlendirilmiştir. Sonuç olarak kısa grup BDT, uzun süredir devam eden fibromiyalji sendromu olan kadın hastalarda rutin bakım bağlamında duygusal sıkıntıyı azaltmada etkili olduğu anlaşılmıştır . Dikkat-dikkat dağıtma becerileri, kısa BDT yoluyla değiştirilebilecek gibi görünmüştür , ancak kısa vadeli klinik iyileşmeye katkılarını netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır (83).

Bilişsel-davranışçı terapideki amaç , bireylere ağrı ve sakatlığı kontrol altına almak için gerekli becerileri kazandırmak ve bu becerileri başarılı bir şekilde kullanabilmelerini sağlamaktır . Bilişsel-davranışçı terapi, sırt ağrısı ve romatoid artritli olan hastalarda başarıyla kullanılmıştır ve primer fibromiyaljisi olan hastalar için potansiyel olarak etkili olabileceğini düşündürmektedir (84).

BDT'nin FM hastalarında hiperalejinin altında yatan beyin devreleri üzerindeki etkilerini incelemek ve ağrıyla ilgili beyin devrelerinin normalleşmesine ve klinik iyileşmeye katkıda bulunan bir tedaviyle ilişkili azalmanın rolünü araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada bilişsel-davranışçı terapinin, kısmen azaltarak , FM'de ağrıyla ilişkili beyin tepkilerini normalleştirmeye yardımcı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (85).

2.18.3. Egzersiz

Egzersiz, fibromiyaljisi olan kişilere genelde önerilir ve sendromlu kişiler için egzersizin faydaları üzerindeki araştırmalar , son 25 yılda önemli ölçüde artmıştır. Araştırma, fiziksel zindeliği ve işlevi daha iyi bir hale getirmek , fibromiyalji semptomlarını azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmak için aerobik ve kuvvet antrenmanı tavsiye eder . Bununla birlikte, diğer egzersiz biçimleri (örneğin, tai chi, yoga, Kuzey yürüyüşü, titreşim teknikleri) ve yaşam tarzı fiziksel aktivitesi de etkilerini belirlemek için araştırılmıştır (86).

Son çalışmalar, fibromiyaljili hastalar için egzersizin yararlarına ilişkin literatürü desteklemektedir. Bu konuyla ilişkin yapılan bir makalenin sonucunda , program tasarımı ve çalışılan popülasyonların özellikleri ile ilişkili görülmüştür. Fibromiyaljili hastalar heterojen bir popülasyon oluşturduğundan, belirli egzersiz modlarından yararlanan hastaların özelliklerini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç görülmüştür . Ayrıca, hastaları düzenli egzersize devam etmeye motive etmek için uzun vadeli planlamaya ihtiyaç olduğu

kanısına varılmıştır. Hastaları egzersizin yararları hakkında bilgilendirmek ve egzersiz yoğunluğunu bireysel sınırlılıklara göre göre ayarlamak uyumu artırdığı görülmüştür . Grup halinde egzersiz yaparak kazanılan sosyal destek de egzersize bağlılığı arttırdığı fark edilmiştir (87).

Gelecekteki çalışmalar, düşük yoğunluklu egzersizin olası faydaları üzerine çalışmalar yapılmalı ve egzersize uzun vadeli uyumu artırabilecek stratejileri test etmelidir. Fibromiyaljili bireylerin de kendileri için uygun olan topluluk egzersiz programlarına erişebilmeleri gerektiği düşünülmüştür . Topluluk eğitmenlerinin fibromiyalji olan bireyler için egzersiz reçetesi ve ilerlemesi hakkında talimat almasını gerektirebileceği düşünülmektedir (88).

Pratikte aerobik egzersiz (AE) ve fibromiyalji için kılavuzları destekleyen mevcut kanıtları belirlemek ve bu alanlardaki özel araştırma ihtiyaçlarını özetlemek amacıyla yapılan bir araştırma yapılmıştır.. Çalışma seçimi, FM için 1990 American College of Rheumatology kriterlerine yanıt veren hastalarda yalnızca aerobik egzersiz müdahalesini (kara veya havuz temelli) tedavi edilmemiş kontrol, egzersiz dışı müdahale veya diğer egzersiz programlarıyla karşılaştıran randomize klinik araştırmaları konu alıyordu . Şu sonuçlara varıldı :. Veri sentezi, FM'de sadece aerobik egzersizin fiziksel işlev ve muhtemelen hassas noktalar ve ağrı üzerinde önemli yararı olduğuna dair orta düzeyde kanıt olduğu görüldü . FM'nin multidisipliner yönetiminin bir parçası olarak AE uygulamasını desteklemek için yeterli kanıt olduğu kanısına varıldı . Bununla birlikte, kesin sonuçlara varmak için gelecekteki çalışmaların daha uygun boyutta olması, homojen bir şekilde değerlendirilmesi ve uyum açısından izlenmesi gerektiği belirtildi (89).

Randomize kontrollü egzersiz çalışmalarının sistematik bir incelemesine dayanarak, yürüme gibi düşük yoğunluklu aerobik egzersizin fonksiyon ve semptomları iyileştirebileceği görülmüştür . Haftada iki kez orta yoğunlukta yapılan aerobik egzersiz, aerobik kapasiteyi artırabilir ve hassasiyeti azaltabilir. Havuz egzersizi işlevi, sıkıntıyı ve semptomları iyileşmesine yardımcı olabilir (90).

2.18.4. Fizik Tedavi Uygulamaları

Fibromiyalji , kronik yayılmış ağrı, artan hassasiyet ve uyku bozukluğu, katılık, yorgunluk ve psikolojik problemler gibi e semptomlarla karakterize etiyojisi tam olarak bilinmeyen bir sendromdur. İlaçlar esas olarak ağrıyı azaltmaya odaklanırken, fizik tedavi ağrı, yorgunluk, kondisyon kaybı, kas zayıflığı ve uyku bozuklukları ve diğer hastalık sonuçları gibi hastalık sonuçlarını hedef almaktadır . Fibromiyalji tedavisinde güncel tedavi yöntemleri sistematik olarak incelenmiştir . Randomize kontrollü çalışmalara dayanarak, kardiyovasküler uygunluk eğitimi, hem öznel hem de nesnel ağrı ölçümlerinin yanında öznel enerji ve çalışma kapasitesi ile fiziksel ve sosyal aktivitelerde kardiyovasküler uygunluğu önemli ölçüde geliştirdiği görüşmüştür . Kanıtlara ve gözlemsel çalışmalara dayanarak fizyoterapi, kas sisteminin aşırı yüklenmesini azaltabilir, postüral yorgunluğu ve pozisyonu iyileştirebilir ve zayıf kasların iyileşmesine katkıda bulunabilir . Modaliteler ve tüm vücut kriyoterapisi, kısa vadede genel ve lokalize ağrıyı azaltabilir. Tetik nokta enjeksiyonu, seçilmiş FM hastasında eşlik eden tetik noktalardan kaynaklanan ağrıyı düşürebilir . Masaj, kas gerginliğini azaltabilir ve diğer terapötik müdahalelere ek olarak önerilebilir. Akupunktur ağrıyı azaltabilir ve ağrı eşiğini artırabilir . Biofeedback, öznel ve nesnel hastalık ölçümlerini olumlu yönde etkisi olabilir . TENS, fibromiyaljide lokalize kas-iskelet ağrısını azaltabilir. Sadece bir tedavi seçeneği yokmuş gibi görünse de, fizik tedavi hastalığın sonuçlarını azalttığı görülmektedir ve fibromiyalji tedavisinde önerilmektedir (91).

FM'li bireylerde farmakolojik olmayan (fizik tedavi modaliteleri) kaynakların etkinliği hakkındaki makaleler, önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Bu gerçekler, düşük kanıt kalitesine yol açmış ve daha iyi seçim yapma sürecini engellemiştir. FM'li bireyler heterojen bir grubun parçasıdır ve bu nedenle egzersiz müdahaleleri, hastanın fiziksel işlevi, ağrı şiddeti ve diğer FM semptomları temelinde bireyselleştirilmesi gerektiği düşünülmektedir . Fizik tedavinin FM'li hastalarda mevcut olan semptomları iyileştirdiği ve hiçbir yan etkisi olmadığı görülmektedir. Bununla birlikte, FM'li bireylerin çeşitli karakteristik semptomlarında bu fizik tedavi modalitelerinin etkinliğini daha iyi araştırmak için yeterli metodolojik kaliteye ve standart tedavi protokollerine sahip daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (92).

2.18.5. Hasta Eğitimi

Uzmanların çoğu, FM tedavisinde eğitimin yararlı olduğu konusunda hemfikirdir. Bu tür eğitim programları, nörobiyolojik süreçler, uyku veya aktivite düzeyleri gibi davranışlar ve semptomlar arasındaki etkileşimlerin karmaşık doğasının daha iyi anlaşılmasını sağlar . Hastaları eğitirken, biyopsikolojik model bağlamında potansiyel patofizyolojik mekanizmaların ayrıntılı bir tartışmasını içeren temel bir bilgi seti sağlanması gerektiği düşünülmektedir . Bazı klinisyenler, FM olarak etiketlenmesinin kendi başına semptomları kötüleştirebileceği düşünmektedir . Bununla birlikte, bu konuyla ilgili bir prospektif çalışma, teşhisin hiçbir yan etkisinin olmadığını ve aslında 18 ay boyunca işlevi iyileştirmiş olabileceğini ortaya koymuştur . Bu nedenle, dikkatli bir eğitim gerekli görülmektedir . Ancak, bunun için sınırlı veriler mevcuttur (93).

Hasta eğitimi, FM'li bir hasta için öz-yönetimde ilk adımdır, ancak eğitimin ana semptomları azaltmadaki etkinliğini destekleyen bilimsel kanıtlar sınırlı sayıdadır. Daha sağlam ve homojen müdahaleler üzerine tasarlanmış gelecek araştırmalara gerek vardır (94).

2.18.6. Farmakolojik Tedavi

Fibromiyalji , yaygın ağrı ve en az 11/18 ağrılı hassas nokta ile karakterize, nonfarmakolojik tedavi ile beraber farmakolojik tedavi gerektiren yaygın bir sendrom olarak tanımlanır . Hastalar tarafından bildirilen karmaşık ve farklı semptomları kontrol etmek için çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır . Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yalnızca üç ilaç (duloksetin, milnasipram, pregabalin) onaylanmıştır ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından hiçbirine onay verilmemiştir, sonuç olarak, Avrupa'da etiket dışı kullanım mevcuttur . İlaçların çoğu yalnızca bir veya iki semptomu iyileştirir; henüz genel semptom kontrolü sağlayabilen bir ilaç yoktur . Ayrıca, trisiklik antidepressanlar (TCA'lar), seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler), serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler), opioidler, steroid olmayan antiinflatuar ilaçlar (NSAID'ler) dahil olmak üzere farklı etki mekanizmalarına sahip farklı ilaç sınıfları etiket dışı bir şekilde alınmaktadır .. Tek başına hiçbir ilaç FM semptomlarını tam olarak yönetmediğinden, en baştan çok bileşenli tedavi tercih edilmesi gerekmektedir . Kesin olmayan sonuçlarla FM'yi tedavi etmek için çeşitli farmakolojik tedaviler kullanılmıştır ve etkinliği en üst düzeye çıkarmak için kademeli

olarak artan düşük dozlar tercih edilmektedir . En iyi tedavi şekli bireysel olmalı ve hasta eğitimi ve farmakolojik olmayan tedavi ile tamamlanmalıdır (95).

Antidepresanlar, gabapentinoidler, tramadol, zopiklon ve sodyum oksibatın kontrollü denemeleri, fibromiyalji hastalarında etkinlik gösterdiği görülmüştür. Pregabalin ve duloksetin yakın zamanda Amerika Birleşik Devletleri'nde onay almıştır. Fibromiyaljinin etkili yönetimi karmaşıktır ve multidisipliner bir tedavi yaklaşımına ihtiyaç vardır . Farklı terapötik müdahalelere verilen yanıt ve tolerans hastadan hastaya değişiklik göstermektedir . Fibromiyaljinin patofizyolojisindeki son gelişmeler, bu durumun yönetiminde yeni ve geliştirilmiş tedaviler için umut vaat etmektedir (96).

Fibromiyaljinin farmakolojik yönetimi, bu hastalıkta ağrının birincil olarak merkezi ağrı duyarlılığı ile ilişkili olduğuna dair ortaya çıkan sonuçları referans almaktadır . Trisiklik antidepresanların etkili olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur ve serotonin geri alım inhibitörlerinin ve ikili serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörlerinin etkinliğine dair orta düzeyde kanıt varılmıştır . Son çalışmalar, nöbet önleyici ilaçlar olan pregabalin ve gabapentinin de etkili olduğunu göstermektedir . Yararlı olduğu gösterilen tek analjezik tramadol olarak tespit edilmiştir (97).

Fibromiyalji sendromunun farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerinin etkinliğini değerlendirmek ve karşılaştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada 49 fibromiyalji tedavisi sonuç çalışmasının bu meta-analizi, farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavinin etkinliğini dört tür sonuç ölçüsünde değerlendirdi: Çalışma tasarımı kontrol edildikten sonra, antidepresanlar fiziksel durumda ve FMS semptomlarının kişisel bildiriminde iyileşmeler sağladığı görülmüştür . Tüm farmakolojik olmayan tedaviler, fiziksel temelli tedavinin (öncelikle egzersiz) günlük işleyişi önemli oranda iyileştirmemesi dışında, sonuç ölçütlerinin dört kategorisinin hepsinde önemli gelişmelerle ilişkilendirildi. Karşılaştırıldığında, farmakolojik olmayan tedavi, tek başına farmakolojik tedaviye göre FMS semptomlarının kişisel bildirimini iyileştirmede daha etkili görülmüştür . Çalışmada FMS için optimal müdahale, uyku ve ağrı semptomları için gereken uygun ilaç tedavisine ek olarak, farmakolojik olmayan tedavileri, özellikle egzersiz ve bilişsel-davranışçı terapinin gerekliliği sonucuna varılmıştır (98).

Birkaç randomize kontrollü çalışmada (RKÇ), fibromiyalji ağrısı için farmakolojik tedavilerin orta derecede etkili olduğunu görülmüştür. Elde edilen sonuçlar, farmakolojik

tedavinin fibromiyalji hastalarında yalnızca ağrıyı değil, aynı zamanda yorgunluğu, işlevi ve iyilik halini de iyileştirebileceği görülmüştür. Duloksetin ve milnasipran, iki oldukça seçici serotonin-norepinefrin (noradrenalin) geri alım inhibitörü ve $\alpha 2\delta$ agonisti pregabalin, fibromiyalji semptomlarının tedavisi için ABD FDA tarafından onaylanan ilaçlardır . Genel olarak, tedavi edilen tüm hastaların yaklaşık yarısının semptomlarda %30'luk bir azalma yaşadığı kaydedilmiştir, bu da fibromiyaljili birçok hastanın ek tedavilere ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. Bu nedenle, tatmin edici tedavi sonuçları elde etmek için egzersiz, bilişsel davranışçı terapiler ve kendi kendine yönetim stratejileri dahil olmak üzere diğer tedavi biçimleri gerekli görülmektedir. Pilot çalışmalar ümit verici görünmesine rağmen, dopamin reseptörü agonistleri ve sodyum kanalı antagonistleri ile yapılan RKÇ'ler şimdiye kadar fibromiyaljili hastalar için olumlu bir kanıt görülmemiştir . Bununla birlikte, fibromiyalji ağrısı ve uykusuzluğun tedavisi için sodyum oksibat kullanılarak yeni farmakolojik yaklaşımlar umut vaat etmektedir (99).

Trisiklik Antidepresanlar (TAD) : Trisiklik antidepresanlar, özellikle nörotransmitterler serotonin ve noradrenalinin modülasyonunu öneren diğer terapilerle kombine uygulandığında, şimdiye kadar kullanılan fibromiyaljide kullanan en etkili ilaçlardandır. Bununla birlikte, amitriptilin ve ilgili trisiklik antidepresanların etkinliği, monoamin nörotransmitterlerin modülasyonuna ek olarak veya onun yerine potasyum kanalı modülasyonu ve NMDA reseptörü antagonizmi gibi mekanizmaların dahil edilmesiyle tutarlıdır. Amitriptilin ve ilgili moleküllerin farmakolojik özelliklerinin her birinin fibromiyalji tedavisindeki öneminin araştırılması önemlidir (100). Antidepresanlar, fibromiyalji semptomlarının birçoğunun tedavisinde etkili olduğu görülmüştür. Hastalarda, yapılan çalışmalarda genel iyileşme bildirme olasılığının 4 katından fazla olduğu görülmüştür ve bireysel semptomlarda, özellikle ağrıda orta derecede azalma bildirilmiştir. Bu etkisinden dolayı bu sendromun depresyondan bağımsız olup olmadığı daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır (101).

Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) : Amitriptilin ve siklobenzaprin, genelleştirilmiş ağrı sendromu olan fibromiyaljinin tedavisinde bir miktar etkinlik gösterildiği bilinmektedir (102). Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler), depresyon ve yorgunluğun tedavisi için yararlılığı vardır , ancak fibromiyaljili hastalarda ağrı ve uykuyu iyileştirmede etkisi daha azdır (44).

Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri : Fibromiyaljisi olan kişiler genellikle düşük yaşam kalitesine sahiptir. Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler) ile ilaç tedavisi, temel semptomları azaltmaya ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olmaktadır. SNRI lerin etkisini inceleyen sistematik incelemenin sonucunda Düşük ila çok düşük kaliteli kanıtlara dayanarak, SNRI'ler duloksetin ve milnasipran, %50 veya daha fazla ağrı giderme sıklığı açısından plaseboya göre klinik olarak anlamlı bir fayda sağlamadı, ancak hastanın genel izleniminin çok veya çok daha iyi olması ve %30 veya daha fazla ağrı giderme sıklığı klinik olarak anlamlı bir fayda sağladığı görülmüştür . SNRI'ler duloksetin ve milnasipran, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirmede ve yorgunluğu azaltmada plaseboya göre klinik olarak anlamlı bir fayda sağladığı görülmüştür . Duloksetin ve milnasipran, uyku problemlerini azaltmada plasebodan önemli ölçüde farklı olamadığı fark edilmiştir. Duloksetin ve milnasipran için advers olaylara bağlı bırakma oranları plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur . Ortalama olarak, duloksetin ve milnasipran'ın fibromiyaljideki potansiyel yararları, potansiyel zararlarından daha ağır bastığı görülmüştür . Bununla birlikte, fibromiyaljisi olan kişilerin küçük bir kısmı, duloksetin veya milnasipran ile klinik olarak ilgili yan etkiler olmaksızın semptomlarda önemli ölçüde rahatlama yaşayabilmektedir (103).

Yeni bir seçici serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü (SNRI) olan duloksetin ve diğer antidepresanların fibromiyaljili hastaların tedavisinde kullanımını gözden geçirmek amacıyla yapılan bir çalışmada Fibromiyalji tedavisinde duloksetinin iki randomize, plasebo kontrollü, çift kör, paralel grup, 12 haftalık çalışması gözden geçirildi. Fibromiyaljinin antidepresan tedavisine ilişkin diğer yayınlanmış, randomize, plasebo kontrollü, çift kör denemeler ve meta-analizler, referans çapraz kontrolü ile zenginleştirilmiş bir PubMed aramasıyla tanımlanmıştır . Bu çalışmanın sonucunda Duloksetinin, özellikle kadınlarda fibromiyalji ile ilişkili semptomların çoğu için etkili ve güvenli bir tedavi olduğu görülmüştür . Diğer seçici SNRI'ler de fibromiyalji tedavisinde umut vaat ettiği düşünülmektedir . Yakın zamana kadar, serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitör aktivitesine sahip trisiklik ajanlar, üzerinde en çok çalışılan antidepresan grubuydu ve güvenlik ve tolere edilebilirlik endişesinden dolayı kullanımları sınırlı olsa da, bunlar fibromiyalji ile ilişkili ağrı ve diğer semptomların tedavisinde etkili olduğu fark edilmiştir . Fibromiyaljide seçici serotonin geri alım inhibitörleri ile ilgili birkaç randomize, kontrollü çalışma mevcuttur ve sonuçlar karışık görünmektedir . Antidepresanların , fibromiyaljili hastaların tedavisinde önemi vardır . Serotonin ve norepinefrin üzerinde ikili etkiye sahip ajanların, fibromiyalji ile ilişkili inatçı

ağrının tedavisi için seçici serotonin antidepresanlarından daha tutarlı faydaları olduğu görülmektedir (104).

Duloksetin, FMS tedavisinde kullanılan FDA tarafından onaylanan üç ilaçtan biridir. Duloksetin, merkezi sinir sistemi serotonin ve norepinefrin düzeylerini artırarak işlev gören bir karma serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörüdür (SNRI). Duloksetin, majör depresif bozukluğu olan ve olmayan yetişkin FMS hastalarında ağrı ve ruh hali semptomlarını yönetmede etkinliğini kanıtlamıştır. Ancak yan etkileri nedeniyle halsizlik, uykusuzluk, gastrointestinal şikayetler, baş ağrısı, kalp-damar hastalığı, kanama riski olan hastalarda ve intihar riski nedeniyle 24 yaş ve altındaki hastalarda duloksetin dikkatli kullanılması gerekmektedir . Karaciğer hastalığı olan hastalarda veya alkoliklerde duloksetin kullanılmamalıdır . Tüm ilaçlarda olduğu gibi, duloksetin en iyi şekilde egzersiz, eğitim ve davranışsal terapilerin farmakolojik olmayan modalitelerini içeren bireyselleştirilmiş bir şekilde kullanılmalıdır (105).

Antiepileptik İlaçlar : Anti-epileptik ilaçlar (AED'ler), çeşitli kronik ağrı türlerinin tedavisinde önemli bir rolü vardır . Gabapentin ve pregabalin, çeşitli nöropatik ağrı durumları için birinci basamak tedavilerde kullanılır , karbamazepin ve okskarbazepin, trigeminal nevraljide yaygın olarak kullanılır ve bazı AED'ler, nöropatik ağrı için ikinci veya üçüncü basamak tedavilerde tercih edilir .Ek olarak, fibromiyalji için pregabalin önerilir ve topiramet ve valproik asit, migren profilaksisi için birinci basamak tedaviler olarak tercih edilir . AEİ'lerin ağrı tedavisinde oynadıkları rol göz önüne alındığında, hem intihar davranışını hem de intihar düşüncesini içeren AEİ'ler ve intihar eğilimi ile ilgili son araştırmaları ve önerileri dikkate alınmalıdır . Bir meta-analiz temelinde, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), herhangi bir endikasyon için AEİ tedavisinin artmış intihar riski ile ilişkili olduğu sonuca ulaşmıştır ; sonuç olarak, AED ürün bilgileri bu riskle ilgili uyarıları içerecek şekilde değiştirilmiştir. Bağımsız bir inceleme yürüttükten sonra, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) da AED'ler ve intihar eğilimi hakkında uyarılarda bulunmuştur . Kronik ağrı aynı zamanda intihar eğilimi ile de ilişkili bulunmuştur ve kronik ağrısı olan hastaların %50 kadarında intihar için iyi bilinen bir risk faktörü olan komorbid depresyon mevcuttur (106).

Antiinflamatuvar İlaçlar : FMS'de doku inflamasyonu olduğuna dair bir veri yoktur ama hastaların %91'inde antiinflamatuvar ilaç kullanıldığı görülmektedir . Araştırmalar antiinflamatuvar ajanların pek çok FMS'li hastada fayda göstermediği fark edilmiştir . Ancak antidepresan ilaçlarla birlikte alındığında antidepresanların analjezik etkilerini arttırdığı fark

edilmiştir . Bunun yanında , antiinflamatuvar ilaçlar FMS'ye eşlik eden artrit, dismenore gibi hastalıkların tedavisinde etkisi olabilmektedir . Antiinflamatuvar ilaçlar reçetelenmeden önce bu ilaçların gastrointestinal, renal ve hepatik yan etkileri olduğu unutulmamalıdır (75).

Analjezikler : Parasetamol kullanımı ile alakalı yeterli çalışma mevcut değildir . Etkinliklerinde fikir birliği yoktur . Santral etkili bir analjezik olan tramadolün faydalı olabileceği görülmüştür (75).

2.19. Prolidaz

Prolidaz (EC.3.4.13.9) veya prolin dipeptidaz, C-terminal pozisyonunda bir prolin veya hidroksiprolin kalıntısının bulunduğu dipeptitleri parçalayabilen özel enzimlerdendir . Prolidase, tüm hücre tiplerinde benzersiz bir işlevi vardır ; bu nedenle, prolidaz aktivite düzenlemesinde yer alan mekanizmalar ve parametreler özel ilgi çekmektedir . Prolidaz farklı fizyolojik ve patolojik durumlarda iyi bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir . Bunun üzerinde henüz net bir fikir birliği yoktur. Kollajen döngüsü, inflamasyon, doku fibrozu ve iskelet anormallikleri sırasında önemli bir yeri vardır . Diğer biyokimyasal belirteçler olmadan prolidazın kendisi klinisyenlere hastalık aktivitesi hakkında net bir bilgi oluşturamaz . Bundan dolayı diğer serum biyokimyasal belirteçleri ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir (6).

Prolidaz, oligopeptitlerden karboksi-terminal prolin veya hidroksiprolin salan mangan gerektiren bir homodimerik iminodipeptidazdır ve ilk kez 1937'de tanımlanmıştır . Prolidaz enzim aktivitesindeki bir yükselişin , artan kollajen devir hızı ile ilişkili olduğu görülmüştür (107).

PEPD geni tarafından kodlanan prolidaz (peptidaz D), C-terminal prolin veya hidroksiprolin içeren imidodipeptitleri parçalayabilen , her yerde eksprese edilen bir sitosolik metalloproteinazdan biridir. Prolidaz, kollajen geri dönüşümü sırasında hız sınırlayıcı adımı katalize eder ve protein metabolizması, kollajen döngüsü ve matrisin yeniden şekillenmesinde rol alır . Bu nedenle prolidaz, yara iyileşmesi, inflamasyon, anjiyogenez, hücre proliferasyonu ve karsinogenez gibi birçok fizyolojik süreçte çok önemlidir. Buna göre, prolidaz katalitik aktivitesinin kaybına yol açan mutasyonlar, kusurlu yara iyileşmesi ile karakterize edilen nadir bir otozomal resesif metabolik bozukluk olan prolidaz eksikliği oluşur . Ek olarak, prolidaz enzim aktivitesindeki değişiklikler çok sayıda patolojik durumda görülmüştür, bu da prolidazı hastalığın şiddetini ölçmek için yararlı bir biyokimyasal belirteç olmasını sağlar .

Ayrıca, son araştırmalar, prolidazın hücre regülasyonu ve bulaşıcı hastalıklarda enzimatik olmayan rolünün önemini ortaya koymuştur (108).

Prolidazlar, prolin geri dönüşümüne katıldıkları düşünölen arkea ve bakterilerden izole edilmiştir. Memeli türlerinde, prolidazlar sitoplazmada bulunur ve protein katabolizmasının son aşamasında, özellikle kollajenin biyosentezi ve degradasyonu sırasında birincil olarak prolini serbest bırakma işlevine sahiptir . Kollajen, vücuttaki toplam proteinin yaklaşık üçte birini oluşturur ve doku yapısını ve bütönlüğünü korumak için elzemdir. PEPD genindeki mutasyonların prolidaz işlevselliğini etkilediği nadir otozomal resesif bir hastalık olan prolidaz eksikliği (PD), ciddi ve bazen yaşamı tehdit eden klinik semptomlara sahiptir. Rekombinant prolidazlar birçok uygulamaya sahiptir ve sadece PH için olası bir tedavi olarak değil, aynı zamanda anti-kanser stratejilerinin bir parçası, biyodekontaminasyon kokteyllerinin bir bileşeni ve süt endüstrisinde de araştırmaları mevcuttur (109).

Prolidaz, C uçlarında prolin veya hidroksiprolin içeren dipeptitlerin bölünmesinde rol alan metale bağımlı bir peptidazdır. Prolidaz homologları, yaşamın tüm evrelerinde bulunur. Prolidazın insan sağlığındaki önemi, Prolidaz Eksikliği olarak adlandırılan nadir bir kalıtsal sendromla fark edilmiştir. Artan sayıda çalışma, prolidazın kanser de dahil olmak üzere diğer çeşitli insan koşullarında önemini vurgu yapmaktadır . Son zamanlarda yapılan bazı araştırmalar, prolidazın aktiviteden bağımsız düzenleyici rolünü tümör oluşumuna bağlamaktadır (110).

Prolidaz her yerde bulunan bir dipeptidazdır ve insanlarda prolin (Pro) veya hidroksiprolinden (Hyp) amino asitlerden önceki peptit bağını parçalayabilen tek dipeptidazdır. Esas olarak diyet ve endojen proteinlerin parçalanmasında rolü bulunur . Ayrıca Pro ve Hyp içeren dipeptidleri hidrolize ederek kollajen katabolizmasının son adımlarında yer alır . Son olarak, peptidik hormonların düzenlenmesinde rolü olduğu düşünölmektedir . Azalmış veya yok prolidaz aktivitesi, prolidaz eksikliği (PD) olarak adlandırılan nadir bir otozomal hastalık ile ilişkisi vardır . Bu hastalık kendini çeşitli klinik semptomlarla gösterir. Bugüne kadar, PD'nin kesin bir tedavisi bulunamamıştır (111).

2.20. İnterlökin -37 (IL -37)

IL-37, öncesinde IL-1 aile üyesi 7 olarak adlandırılmıştır. Sitokin, insan veritabanlarının in silico araştırmasıyla bulundu . IL-37 için bir murin homologu için açık okuma çerçevesine sahip veritabanlarında gen olmamasına rağmen, insan IL-37'si farede

işlevseldir. IL-1 ailesinin diğer üyeleri gibi, IL-37 de bir sinyal peptidinden yoksundur. IL-37'nin öncü formu bir kaspaz-1 bölgesine sahiptir, ancak kaspaz-1'in IL-37'nin işlenmesi ve salgılanmasındaki rolü net olarak kanıtlanmamıştır. IL-37, IL-1a ve IL-33'e benzer, çünkü sitokin, IL-1a ve IL-33 gibi transkripsiyonda işlev gören çekirdektedir (112).

IL-1 sitokin ailesi, her biri benzer bir varil yapısını paylaşan ve Ig benzeri reseptörlere bağlanan on bir proteini kapsamaktadır. IL-1 benzeri sitokinlerin bazıları iyi karakterize edilmiştir ve inflamasyonun gelişimi ve düzenlenmesinde kilit rolleri vardır . Aslında, IL-1 (IL-1F1), IL-1 (IL-1F2) ve IL-18 (IL-1F4), enflamatuar reaksiyonun başlatılmasında ve Th1 ve Th17'nin yönlendirilmesinde aktif olan iyi bilinen enflamatuar sitokinlerdir. Beş farklı ekleme varyantının tarif edildiği IL-37 (IL-1F7) durumunda, işlevi hakkında bilgiler yetersizdir ve bir heterodimerik reseptör kompleksinin bileşenlerinin tanımlanması belirsizliği vardır . Bazı araştırmalar, IL-37'nin, IL-18 reseptörünün zincirine rekabetçi olmayan bir şekilde bağlandığını göstermektedir . IL-37'nin biyolojik özellikleri, insan IL-37'nin farelerde eksprese edildiği modellerde değerlendirildiği üzere, temel olarak aşağı regüle edici inflamasyonun özellikleridir (113).

IL-37, IL-1 ailesinde yakın zamanda keşfedilen ve enflamatuar hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve kanser üzerinde geniş koruyucu etkiler gösteren bir sitokin olma özelliğini taşır . İmmün ve immün olmayan hücreler, proinflammatuar uyaranlar üzerine IL-37 öncüsünü üretir. Hücre içi olarak kaspaz-1, IL-37'yi ayırır ve aktive eder ve olgun formu Smad3'e bağlanır; bu kompleks, sitokin üretimini baskıladığı ve sonuç olarak inflamasyonu azalttığı çekirdeğe yer değiştirir. Enflamasyon sırasında, IL-37, makrofaj polarizasyonu, lipid metabolizması, enflamasyon fonksiyonu, TSLP sentezi ve miRNA'ların fonksiyonunun düzenlenmesi ile anti-enflamatuar olanların ekspresyonu yararına birkaç proinflammatuar sitokinin ekspresyonunu baskılar. Bunun yanında , IL-37 sadece doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklığı düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda yaşlanmayla ilişkili bağışıklık yaşlanmasını da daha iyi bir hale getirir. Ayrıca IL-37, tümör anjiyogenezi ve metastazı ve ilerlemesi üzerinde inhibe edici bir etkisi görülmüştür . Özetle , IL-37, enflamatuar hastalıkları, otoimmün hastalıkları ve kanseri olan hastalarda anormal şekilde eksprese edildiğinden, aşırı inflamasyonu azaltma potansiyeline sahip olabileceği düşünülmektedir ve bundan dolayı , farklı hastalık türleri için bir belirteç olabilir (11).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul İzni

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.03.2022 tarihli, 05 nolu oturumda ve 30 sayılı, saat 13.30 kararı ile onayı alındı.

3.2. Çalışma grubunun oluşturulması

Bu çalışmada Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğinde 2022-2023 yılları arasında başvuran fibromiyalji sendromlu hastalar oluşturmaktaydı. Çalışmaya 43 fibromiyaljili kadın hasta ve Sağlıklı kontrol grubunda 40 kişi mevcut hastalık öyküsü ve patolojik durumu olmayanlar seçildi. Gönüllülerin yazılı onayları alındı. Çalışmaya dahil olma kriterleri 18 yaş üstü, mevcut kronik bir hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç tedavisi almayan hasta ve kontrol grupları oluşturuldu.

3.3. Örneklerin Hazırlanması

Kan örnekleri hasta ve kontrol kanları şeklinde toplandı. Alınan kanlar jelli (biyokimya tüpleri) tüpe aktarıldı. Daha sonra kanlar 4000 rpm'de 10 dakika santifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlardan İnterluekin 37 (IL-13), Xaa-Pro Dipeptidase; Prolidase çalışmak üzere -80 °C'de saklandı.

3.4. Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya AR-GE Laboratuvarında kullanılan cihazlardan yararlanıp çalışılmıştır.

1-Santrifüj (Hettich Universal 30 RF)

2-Spektroflorometre (ThermoFisherScientific, Finland)

3- Derin dondurucu -80 °C (Thermo)

4- Vorteks (Nüve, NM 110 model, Türkiye)

5- Otomatik biyokimya analizörü (Aeroset, USA)

6-Mikroplate Washer (BIORAD, Fransa)

7-Mırcı santfirüj (ISOLAB)

8-Etöv (Memmert, Germany)

9-1000, 100, 10 µl'lik pipet makinesi (Brand marka)

10-300 ve 50 µl'lik çoklu pipet makinesi (Brand marka)

3.5. Interleukin 37 Analizi

Human İnterleukin 37 Bioassay Technology Laboratory (BT Lab) markalı kitle çalışılmıştır (Catalog no: E1947Hu).

✓ Reaktif Hazırlama

1. Tüm reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilmelidir.
2. Standart 480 ng/L standart stok solüsyonu oluşturmak için 120µl standardı (16 ng/L) 120µl standart diluent ile sulandırın. Seyreltme yapmadan önce standardın hafifçe karıştırılarak 15 dakika oturmasına izin verin. Standart stok solüsyonunu (8 ng/L) 1: 2 standart seyreltici ile 4 ng/L, 2 ng/L, 1 ng/L ve 0.5 ng/L solüsyonlar üretmek için seri olarak seyrelterek çift standart noktaları hazırlayın. Standart seyreltici, sıfır standart (0 ng/L) olarak işlev görür. Kalan herhangi bir çözelti -20 ° C'de dondurulmalı ve bir ay içinde kullanılmalıdır.
3. Yıkama Tamponu 500 ml 1x Yıkama Tamponu elde etmek için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini 25x de iyonize veya damıtılmış suyla seyreltin. Konsantrede kristaller oluşmuşsa kristaller tamamen çözülene kadar yavaşça karıştırın.

Testin Prensibi

Tüm reaktifleri, standart solüsyonları ve örnekleri talimatlara göre hazırlayın. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına getirin. Tahlil, oda sıcaklığında gerçekleştirilir.

1. Test için gerekli sayıda şerit belirleyin. Şeritleri kullanmak için çerçevelere yerleştirin. Kullanılmayan şeritler 2-8 ° C'de saklanmalıdır
2. Standart kuyucuğa 50µl standart ekleyin. Not: Standart kuyuya antikor eklemeyin çünkü standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerir
3. Numune kuyucuklarına 40 µl numune ekleyin, ardından numune kuyucuklarına 10 µl anti-IL-37 antikor ekleyin, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP ekleyin (boş kontrol kuyusu değil). İyi karıştırın. Plakayı bir mühürleyici ile örtün. 37 ° C'de 60 dakika inkübe edin.
4. Sızdırmazlık maddesini çıkarın ve plakayı 5 kez yıkama tamponu ile yıkayın. Kuyucukları her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatın. Otomatik yıkama için, tüm kuyuları aspire edin ve 5 kez yıkama tamponu ile yıkayın, kuyuları yıkama tamponu ile doldurun. Plakayı bir kağıt havlu veya başka bir emici malzeme üzerinde kurutun.
5. Her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu A ekleyin ve ardından her kuyucuğa 50 µl substrate solution B ekleyin. Yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plağı karanlıkta 37 ° C'de 10 dakika inkübe edin.
6. Her kuyuya 50µl Durdurma Solüsyonu ekleyin, mavi renk hemen sarıya dönecektir.
7. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikro plaka okuyucu kullanarak her kuyucuğun optik yoğunluğunu (OD değeri) hemen belirleyin.

3.6. Xaa-Pro Dipeptidase; Prolidase Analizi

Human Xaa-Pro Dipeptidase; Prolidase Bioassay Technology Laboratory (BT Lab) markalı kitle çalışılmıştır (Catalog no: E3408Hu).

✓ **Reaktif Hazırlama**

1. Tüm reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilmelidir.
2. Standart 160 ng / ml standart stok solüsyonu oluşturmak için 120µl standardı (128 ng / ml) 120µl standart diluent ile sulandırın. Seyreltme yapmadan önce standardın hafifçe karıştırılarak 15 dakika oturmasına izin verin. Standart stok solüsyonunu (128 ng / ml) 1: 2 standart seyreltici ile 64 ng / ml, 32 ng / ml, 16 ng / ml, 8 ng / ml solüsyonlar üretmek için seri olarak seyrelterek çift standart noktaları hazırlayın. Standart seyreltici, sıfır standart (0) olarak işlev görür. Kalan herhangi bir çözelti -20 ° C'de dondurulmalı ve bir ay içinde kullanılmalıdır.
3. Yıkama Tamponu 500 ml 1x Yıkama Tamponu elde etmek için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini 25x deiyonize veya damıtılmış suyla seyreltin. Konsantrede kristaller oluşmuşsa kristaller tamamen çözülene kadar yavaşça karıştırın.

Testin Prensibi

1. Tüm reaktifleri, standart solüsyonları ve örnekleri talimatlara göre hazırlayın. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına getirin. Tahlil, oda sıcaklığında gerçekleştirilir.
2. Test için gerekli sayıda şerit belirleyin. Şeritleri kullanmak için çerçevelere yerleştirin. Kullanılmayan şeritler 2-8 ° C'de saklanmalıdır
3. Standart kuyucuğa 50µl standart ekleyin. Not: Standart kuyuya antikor eklemeyin çünkü standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerir

4. Numune kuyucuklarına 40 µl numune ekleyin, ardından numune kuyucuklarına 10 µl anti-Prolidase antikoru ekleyin, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP ekleyin (boş kontrol kuyusu değil). İyice karıştırın. Plakayı bir mühürleyici ile örtün. 37 ° C'de 60 dakika inkübe edin.
5. Sızdırmazlık maddesini çıkarın ve plakayı 5 kez yıkama tamponu ile yıkayın. Kuyucukları her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatın. Otomatik yıkama için, tüm kuyuları aspire edin ve 5 kez yıkama tamponu ile yıkayın, kuyuları yıkama tamponu ile doldurun. Plakayı bir kağıt havlu veya başka bir emici malzeme üzerinde kurutun.
6. Her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu A ekleyin ve ardından her kuyucuğa 50 µl substrate solution B ekleyin. Yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plağı karanlıkta 37 ° C'de 10 dakika inkübe edin.
7. Her kuyuya 50µl Durdurma Solüsyonu ekleyin, mavi renk hemen sarıya dönecektir.
8. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikro plaka okuyucu kullanarak her kuyucuğun optik yoğunluğunu (OD değeri) hemen belirleyin.

3.7. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20 for Windows paket programı kullanıldı ve verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilk Testi ile değerlendirildi. Normal dağılan veriler Student's t testi kullanılarak karşılaştırıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma şeklinde verildi. Normal dağılım göstermeyen veriler Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Korelasyon analizi için Pearson veya Spearman korelasyon testleri kullanıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi

4. BULGULAR

Verilerin analizi için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20 for Windows paket programı kullanıldı ve verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilk Testi ile değerlendirildi. Normal dağılan veriler Student's t testi kullanılarak karşılaştırıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma şeklinde verildi. Normal dağılım göstermeyen veriler Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Korelasyon analizi için Pearson veya Spearman korelasyon testleri kullanıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Tablo 4.1.Demografik ve Klinik Değişkenlerin Tanımlayıcı istatistikleri

Parametre	Hasta Grubu (FMS)			Kontrol Grubu		
	Min.	Max.	Ortalama± Std. Sapma	Min.	Max.	Ortalama± Std. Sapma
YAŞ	20.00	65,00	42,80±11,78	21,00	64,00	39,60±12,35
VKİ (kg/m ²)	20.90	32.30	26.50±3,89	22.26	31.20	25.60±4,50
VAS AĞRI SKORU	5,00	8,00	6,62±1,06	-	-	-
AĞRI SÜRESİ/dk	30,00	50,00	38,18±7,69	-	-	-
PROLİDAZ(ng/ml)	134,46	188,34	166,34±12,85	38,12	69,26	59,44±7,69
IL-37 (ng/ml)	211,34	410,23	289,22±39,86	62,2	79,67	72,30±4,71

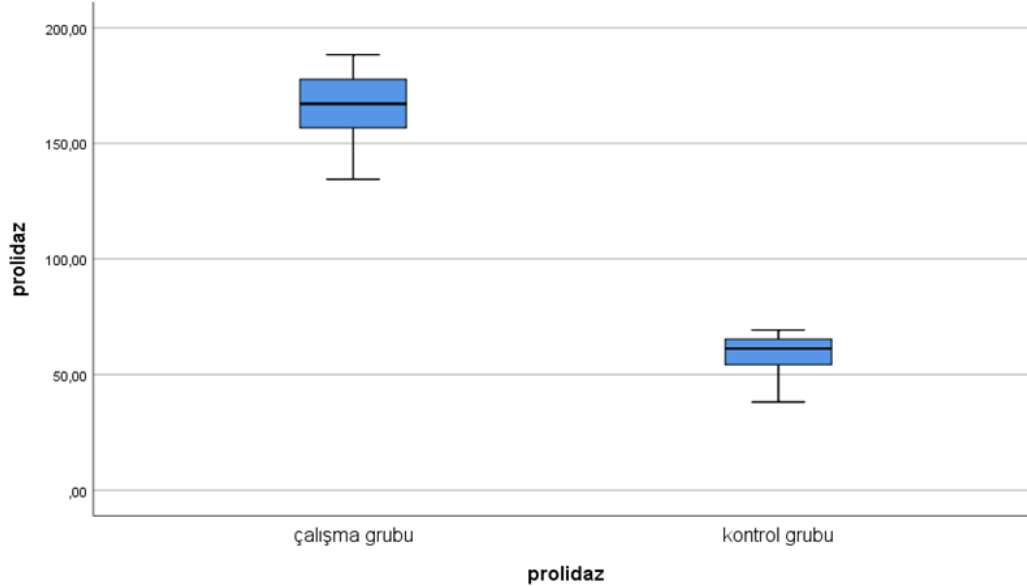
Çalışmamıza 20-65 yaş arasında 43 fibromiyalji sendromlu kadın hasta ve ve 40 kadın sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 83 kişi dahil edilmiştir.Yaş ortalaması olarak FMS de 42,80±11,78 kontrol grubunda 39,60 ±12,35 yıldır.Çalışmamıza katılan 43 kadın hastada VAS (Vizuel Analog skala) ağrı skoru değerlendirildi. VAS ağrı skoru “ağrısız” (skor=0) ve “en kötü ağrı” (skor=10) olarak değerlendirildi . VAS ağrı skalası WHO'nun ağrı şiddeti skalasına göre skor <3 hafif ağrı, 3-6 hafif-orta ağrı ve >6 orta-şiddetli ağrı şeklinde üç gruba ayrıldı. Hastalarımızdaki ortalama VAS- ağrı skoru 6,62±1,06 bulunmuştur. Hastalarda

ortalama ağrı süresi $38,18 \pm 7,69$ dakika bulunmuştur. VKİ düzeyini vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesapladık..Hastalarda ortalama VKİ $26.50 \pm 3,89$ kg/m^2 ,sağlıklı kontrol grubunda $25.60 \pm 4,50$ kg/m^2 bulunmuştur.

Tablo 4.2.Hasta ve kontrol grubu arasındaki prolidaz düzeyi karşılaştırması

	Prolidaz	N	Min.	Max.	Ortalama± Std. Sapma	P
Prolidaz (ng/ml)	Hasta grubu	43	134,46	188,34	166,34±12,85	0,001
	Kontrol grubu	40	38,12	69,26	59,44±7,69	0,001

FMS li hastalarda prolidaz düzeyi minimum 134,46 ng/ml maksimum 188,34 ng/ml bulunurken ortalama $166,34 \pm 12,85$ ng/ml bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda ise minimum 38,12 ng/ml maksimum 69,26 ng/ml bulunurken ortalama düzey $59,44 \pm 7,69$ ng/ml bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu arasındaki ortalama prolidaz düzeyinin anlamlı olduğu tespit edilmiştir. ($p=0.001$)

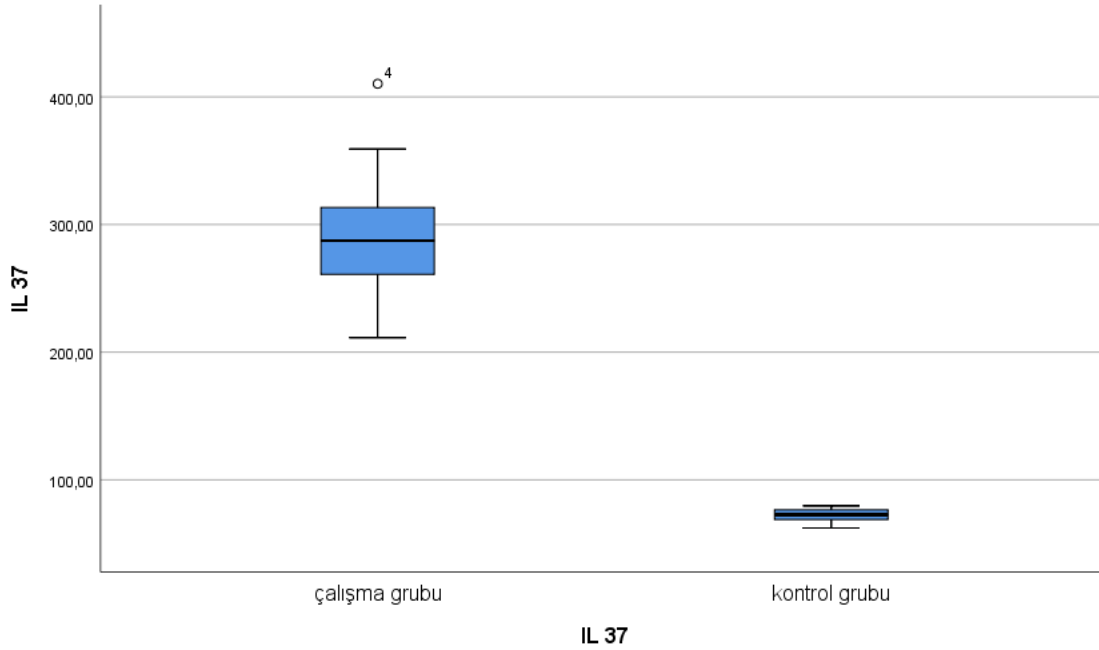


Şekil.4.1. Hasta ve kontrol grubu arasındaki prolidaz düzeyi karşılaştırması

Tablo 4.3.Hasta ve kontrol grubu arasında IL -37 düzeyi karşılaştırması

	IL- 37	N	Min	Max	Mean \pm Std. Sapma	P değeri
IL-37 (ng/m)	Hasta grubu	43	211,34	410,23	289,22 \pm 39,86	0,001
	Kontrol grubu	40	62,20	79,67	72,30 \pm 4,71	0,001

FMS li hastalarda IL -37 minimum 211,34 ng/ml ,maximum 410,23 ng/ml ,ortalama düzeyi 289,2216 \pm 39,86579 ng/ml bulunurken kontrol grubunda minimum 62,20 ng/ml maksimum 79,67 ng/ml ortalama düzeyi ise 72,30 \pm 4,71 ng/ml bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu arasında ortalama IL- 37 düzeyi anlamlı bulunmuş. (p=0.001)



Şekil.4.2. Hasta ve kontrol grubu arasında IL -37 düzeyi karşılaştırması

Tablo 4.4. Çalışma grubundaki Değişkenler arasında Korelasyon değerlendirmesi

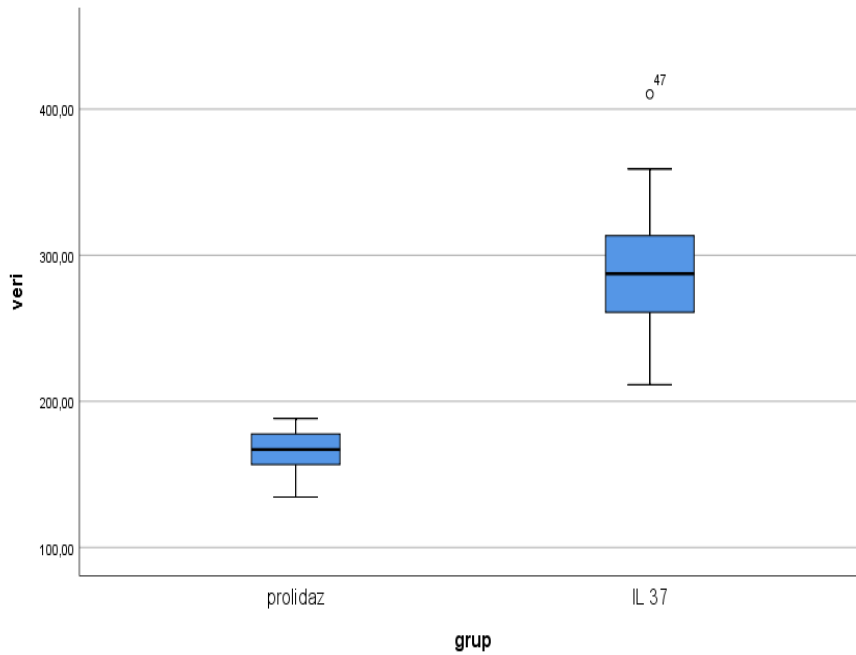
Çalışma Grubu		Prolidaz	IL-37
prolidaz	Pearson r	1	-,042
	p		,791
IL -37	Pearson r	-,042	1
	p	,791	

Yapılan istatistik sonucunda FMS li hastalarda prolidaz ve IL -37 düzeyi arasında bir korelasyon bulunmamıştır .(p>0,05)

Tablo 4.5.Kontrol grubundaki değişkenler arasında Korelasyon değerlendirmesi

Kontrol Grubu		Prolidaz	IL-37
Prolidaz	Pearson r	1	-,106
	p		,516
IL-37	Pearson r	-,106	1
	p	,516	

Yapılan istatistik sonucunda Kontrol grubundaki prolidaz ve IL -37 düzeyi arasında bir korelasyon bulunmamıştır .(p>0,05)



Şekil.4.3.FMS 'li hastalarda ortalama prolidaz ve IL 37 düzeyleri

5. TARTIŞMA

Fibromiyalji, yaygın ağrı, yorgunluk, uyku bozuklukları ve diğer semptomlarla karakterizedir ve önemli bir sosyoekonomik etkisi vardır. Mevcut biyomedikal ve psikososyal tedaviler birçok hasta için yeterli değildir ve fibromiyaljinin patogenezinin net bir şekilde anlaşılması nedeniyle tedavide ilerleme olmamıştır (114).

Prolidaz [EC 3.4.13.9], C-terminal prolin içeren dipeptidlerin hidrolizini katalize eden, her yerde bulunan bir imidodipeptidazdır. Enzim, kollajen sentezi ve hücre büyümesi için prolinin geri dönüşümünde önemlidir. Enzim aktivitesindeki artış, artan kollajen devir hızı ile ilişkili olmasına rağmen, prolidazın düzenlendiği mekanizma büyük ölçüde net değildir (115).

Prolidaz, kollajen geri dönüşümü sırasında hız sınırlayıcı adımı katalize eder ve protein metabolizması, kollajen döngüsü ve matrisin yeniden şekillenmesinde önemlidir. Bundan dolayı prolidaz, yara iyileşmesi, inflamasyon, anjiyogenez, hücre proliferasyonu ve karsinogenez gibi birçok fizyolojik süreçte çok önemlidir. Buna göre, prolidaz katalitik aktivitesinin kaybına yol açan mutasyonlar, kusurlu yara iyileşmesi ile karakterize edilen nadir bir otozomal resesif metabolik bozukluk olan prolidaz eksikliği oluşturur. Ek olarak, prolidaz enzim aktivitesindeki değişiklikler çok sayıda patolojik durumda kaydedilmiştir, bu da prolidaz hastalığının şiddetini ölçmek için yararlı bir biyokimyasal belirteç yapmıştır. Ayrıca, son araştırmalar, prolidazın hücre regülasyonu ve bulaşıcı hastalıklarda enzimatik olmayan rolünün önemi olduğu ortaya konmuştur (108).

Bozkurt ve ark. yaptığı çalışmada FM tanısı olan hastalarda serum prolidaz düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Prolidaz düzeyi ile FMS arasında önceden bildirilmemiş bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür (116).

Öztürk ve ark. fibromiyaljili hastalarda prolidaz ve h3 protein seviyesinin incelendiği çalışmada prolidaz düzeyi hasta grubunda ve kontrol grubuna göre anlamlı bir artış bulunurken h3 protein seviyesi anlamlı bulunmamıştır (117).

Karadağ ve ark. yaptığı çalışmada , fibromiyalji sendromlu hastalar ile sağlıklı kontrol arasında serum prolidaz enzim düzeyini karşılaştırmak ve balneoterapinin (BT) FMS hastalarında prolidaz enzim düzeyi üzerine olası etkisini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada gruplar serum prolidaz düzeyleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur .Serum prolidaz enzim aktivitesi FMS

hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulundu. Bununla birlikte FMS'li hastalarda BT sonrası serum prolidaz enzim aktivitesi azaldığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, FMS etiopatogenezi ve tedavisi ile ilgili yapılacak olan klinik çalışmalar için yol gösterici olabileceği düşündürmüştür (7). Bizim çalışmamızda da literatürü destekleyecek şekilde prolidaz düzeyi FMS li hastalarda kontrol grubundan anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. (p<0.001)

Gronemann ve ark. Fibromiyalji hastalarında kollajen konsantrasyonunu ölçmek ve hassas olmayan kas bölgelerinde kas patolojisini araştırmak için yaptığı çalışmanın sonucunda FM hastalarında kontrollere göre daha düşük hidroksprolin ve kollajenin majör amino asitlerinin toplam konsantrasyonu daha düşük olduğu tespit edilmiştir . Miyozinin ana amino asitlerinin veya toplam proteinin konsantrasyonunda anlamlı bir fark görülmedi. Elektron mikroskobu, FMS hastaları ve kontroller arasında önemli bir fark göstermedi, ancak yalnızca FMS hastalarında atrofik kas fibrilleri meydana geldi, ancak frekanslar önemli ölçüde farklı olmadığı ortaya çıktı. Fibromiyalji hastalarında önemli ölçüde daha düşük miktarda kas içi kollajen olduğu sonucuna varıldı . Bu, kas mikro yaralanması eşliğini düşürebilir ve bu nedenle spesifik olmayan kas patolojisi belirtileri ile sonuçlanabileceği çıkarımına varıldı (118).

Sprot H. Ve ark. anormal kollajen metabolizmasının fibromiyaljinin bir özelliği olup olmadığını belirlemek için, fibromiyalji hastalarının idrar ve serumundaki kollajen metabolitlerini analiz etmek amacıyla yaptığı bir çalışmanın sonucunda idrar ve serumdaki Pyd/Dpyd oranları ve idrardaki Hyp, fibromiyaljili hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır Azalan kollajen çapraz bağlanma seviyeleri, hücre dışı matrisin yeniden modellenmesine ve fibromiyaljide sinir lifleri etrafında kollajen birikimine katkıda bulunabileceğine ve hassas noktalarda daha düşük ağrı eşğine katkı sağlanabileceği sonucuna varılmıştır . Biyopsi üzerinde histolojik inceleme veya tercihen idrar veya serumdaki kollajen metabolitlerinin HPLC analizi ile değişmiş kollajen metabolizmasının analizi, fibromiyaljinin patogenezi hakkında daha fazla bilgi sağlayacağı sonucuna varılmıştır (119).

Fibromiyalji , şimdiye kadar nedensel bir etiolojinin tanımlanmasından kaçan heterojen bir semptom kümesinden oluşan bir hastalıktır. Hastalığın başlangıcı, fizyolojik ve psikolojik stres faktörlerini takip ediyor gibi görünmektedir ve romatoloji, immünoloji, endokrinoloji, nöroloji ve psikiyatri dahil olmak üzere birçok tıbbi uzmanlıkta bulunan çeşitli

bozukluklarla tutarlı bir semptom alt kümesine sahiptir . Semptom kompleksinin heterojenliği ve şimdiye kadar somut tanı kriterleri olarak hizmet edebilecek serum belirteçlerinin bulunmaması nedeniyle, bu hastalık klinisyenleri ve temel bilim adamlarını şaşırtmıştır. FM teşhisi konan kişiler, fizyolojik homeostazlarında artan bozulma ile çeşitli stres faktörlerine yanıt verir. Yaşları eşleştirilmiş sağlıklı kohortlarla karşılaştırıldığında, çeşitli nöroaktif steroid düzeylerinde, immünolojik belirteçlerde ve geri bildirim mekanizmalarında nicel farklılıklar tespit edilmiştir (120).

IL-1 ailesinin yeni tanımlanmış bir üyesi olan IL-37, doğuştan gelen iltihaplanma ve bağışıklığın temel bir inhibitörü olarak işlev görür (121). İnterlökin 37'nin doğuştan gelen bağışıklık tepkisinde önemli bir düzenleyici rol oynadığı bulunmuştur. IL-37'nin kronik sistemik inflamatuvar bir hastalık olan hastalıkların gelişiminde de yer alıp almadığı henüz bilinmemektedir (122).

FM'de, inflamatuvar sitokinlerde artış ve deride mast hücrelerinin (MC'ler) tutulumu ile nörotransmisyon ve glial aktivasyon meydana gelebilir. Aslında, belirli proinflamatuvar sitokinler FM'de daha yüksektir ve mekanizması henüz net olmayan kas ağrısına aracılık eder. MC'den türetilen tümör nekroz faktörü (TNF), sinir büyüme faktörünü (NGF) indükler ve cilt aşırı duyarlılığında sinir lifi uzamasına katılır. IL-37, MC'ler tarafından üretilen ve salınan proinflamatuvar IL-1 ailesi üyelerinin bir inhibitörüdür (10).

Kadetoff ve ark. yazdığı makalede sitokinlerin ve kemokinlerin intratekal yükselmesiyle sonuçlanan glia hücrelerinin aktivasyonu, fibromiyalji gibi kronik ağrı sendromlarında varsayılmıştır. Bildirildiği kadarıyla , fibromiyaljide proinflamatuvar maddelerin intratekal konsantrasyonlarını değerlendiren ilk çalışmadır. FM hastalarında artmış beyin omurilik sıvısı ve interlökin-8 serum konsantrasyonları bildirilmiştir , ancak interlökin-1beta değil. Bu profil, prostaglandin ile ilişkili mekanizmalara bağlı olmaktan ziyade sempatik aktivitenin aracılık ettiği FM semptomlarına uygundur ve ağrı mekanizmalarına yanıt olarak glia hücresi aktivasyonu hipotezini desteklediği sonucuna varılmıştır (123).

Xiao ve ark. yaptığı çalışmanın sonucunda fibromiyalji sendromlu (FMS) birçok hastada birkaç inflamatuvar sitokinin seviyeleri anormallikler tespit edilmiş ve patogenezinde rol oynayabildiği sonucuna varılmıştır . Enflamatuvar belirteç C-reaktif protein (CRP),

inflatuar romatizmal hastalıkları olan hastalarda hastalık aktivitesi ile ilişkilidir, ancak FMS'deki rolü belli değildir (124).

Bonacorso ve ark. yaptığı çalışmada fibromiyalji ve majör depresyon arasında yüksek derecede bir komorbidite olduğu ortaya konmuştur. İkincisi, immün aktivasyon belirtileri ile karakterize edilirken, fibromiyaljide immün durum henüz açıklığa kavuşturulmadığı ortaya konmuştur. Bulgular, majör depresyonun aksine fibromiyaljiye hücre aracılı bağışıklığın aktivasyonunun eşlik etmeyebileceğini düşündürmektedir (125).

Fibromiyalji (FM), nörotransmitterler, dış stresörler, davranışsal yapılar, hormonlar ve simpatik sinir sistemi arasındaki etkileşimi içeren, ağrı sinyallerinin anormal merkezi duyuşal işlemeden kaynaklandığı düşünölen bir sendromdur .

L Bazzicci ve ark. yaptığı araştırma sonucunda sitokinlerin FM'de rol oynadığı öne sürölse de katkılarının kesin dinamikleri netlik kazanmamıştır. Uyku bozuklukları, hiperaljezi, kognitif disfonksiyonlar, yorgunluk, stres ve anksiyeteyi sitokinlere bağlayan son kanıtlar, FM'deki ekspresyonlarını yeniden incelemesine neden olmuştur . FM'nin etiopatogenezi henüz netlik kazanmamıştır ve tanıya dayanak oluşturan spesifik hematokimyasal veya enstrümantal testler yoktur. Bazı yazarlar, bu hastalarda ağrı sisteminin modölyasyonunun bozulduğunu öne sürmüşlerdir. Son çalışmalar, sitokinler ile FM'nin belirli semptomları arasında bir bağlantı olduğunu öne sürdü ve bu moleküllerin, bağışıklık ve sinir sistemleri arasındaki iletişimde rol oynayabileceği de düşünölmektedir . Bununla birlikte, birkaç çalışma, kandaki ve kültür süpernatanlarındaki belirli sitokinlerin seviyelerine ilişkin çelişkili sonuçlar bildirmiştir (126).

Rodriguez ve ark. sitokinlerin fibromiyalji hastalarındaki rolü ve bunların olası klinik önemi ile ilgili mevcut bilgileri gözden geçirildiği bir makalede mevcut veriler , sitokinlerin ve özellikle kemokinlerin bu sendromun patogenezinde rol oynayabileceğini düşünörmektedir. Sitokinler, bağışıklık sistemi habercileri olarak çalışan küçük çözümlü faktörlerdir. Proinflatuar ve antiinflatuar sitokinler olarak sınıflandırılabilirler. Kemokinler, dolaşan mononökleer hücrelerin yaralı tarafa hareketini yönlendiren özel bir tür proinflatuar sitokinlerdir. Bazı proinflatuar sitokin seviyeleri (yani IL-1RA, IL-6 ve IL-8) ve son zamanlarda bazı kemokin seviyelerinin fibromiyaljili hastalarda arttığı ortaya çıkmıştır (64).

D.J. Wallace ve ark. fibromiyaljide (FM) olası bir rolü olan çözülebilir faktörleri ölçmek ve yakın zamanda sendromu başlayan hastaların profillerini kronik FM'li hastalarla karşılaştırmak amacıyla bir araştırma yapmıştır. Sonuç olarak FM'li hastalarda serum seviyelerinde ve/veya PBMC tarafından uyarılan çözülebilir faktörlerin aktivitesinde zaman içinde artışlar görülmüştür ve bunların salımı P maddesi tarafından stimüle edildiği fark edilmiştir. IL-8 sempatik ağrıyı teşvik ettiğinden ve IL-6 hiperaljezi, yorgunluk ve depresyona neden olduğundan, FM semptomlarını modüle etmede rol oynayabileceklerini düşündürmüştür (127).

Ali Gür ve ark. FM'de inflamatuvar yanıt sistemini incelemek amacıyla yaptığı bir çalışmada FM'li hastalarda IL-8'in ağrı şiddeti ile ilişkili olduğu ve IL-8, FM'de ağrı oluşumunda önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (128).

Fibromiyaljide enflamasyon/oksidatif stres biyobelirteçlerinin serum düzeylerini ve nörotrofin düzeylerini ölçen önceki çalışmalar tutarsız sonuçlar vermiştir. Ranzolin ve ark., FM'li hastalarda depresyon ve hastalık şiddeti ile ilişkili olarak interlökinler, oksidatif stres belirteçleri ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerini araştırmayı amaçladığı bir çalışmanın sonucunda Hastalarda daha yüksek IL-10 (bir anti-enflamatuvar sitokin) seviyeleri dışında, FM hastaları ve kontroller arasında biyobelirteçlerde anlamlı bir fark gözlemlenmediği fark edildi (129).

Üçeyler ve ark. seçilen 25 makalenin sistematik incelemesi sonucunda elde ettiği verilerde, FMS hastalarının daha yüksek serum interlökin (IL)-1 reseptör antagonisti, IL-6 ve IL-8 seviyelerine ve daha yüksek IL-8 plazma seviyelerine sahip olduğunu ortaya koydu. Uygun çalışmaların meta analizi, FMS hastalarının kontrollere kıyasla daha yüksek plazma IL-6 seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir. Araştırılan sitokinlerin çoğu hastalar ve kontroller arasında farklılık ortaya koymamıştır. Sonucunda FMS'de sitokinlerin patofizyolojik rolü hala belirsiz olduğu çıkarımına varılmıştır. Daha kaliteli ve daha fazla denek içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu ileri sürülmüştür (130).

Mendieta ve ark. yaptığı çalışmada FM hastalarında IL-6 ve IL-8 konsantrasyonlarının yükseldiği görülmüştür. Her iki sitokin de klinik skorlarla körele bulunmuştur, bu da IL-6 ve IL-8'in FM hastalarında kronik ağrıyı sürdürmede aditif veya sinerjistik etkilere sahip olduğunu düşündürmüştür (131).

Son araştırmalar, IL-37'nin viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı bağışıklıkta önemli bir rol oynadığını göstermiştir aynı zamanda uygunsuz bağışıklık aktivasyonunu önlediklerini ve bu enfeksiyöz ajanların neden olduğu enflamasyonu baskıladıklarını bildirmiştir . Bu nedenle IL-37, aşırı inflamatuvar reaksiyonları azaltarak konakçı dokuları enfeksiyonlar sırasında yaralanmaya karşı korumada çok önemli bir rol oynar (132) .Enfeksiyonu baskılamada bir rolü olan bu sitokinin FMS'yi tetikleyen bir unsur olan enfeksiyon durumunda düzeyi artacağından alışmamızda FMS'li hastalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında IL- 37 düzeyinin daha yüksek çıkması bu durumdan kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda fibromiyalji sendromlu hastalarda prolidaz ve IL -37 düzeyi hastalarda anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur fakat hastalardaki prolidaz ve IL-37 düzeyi arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Literatürdeki çalışmalar hastalardaki prolidaz düzeyindeki artışı destekler niteliktedir. Hastalardaki IL- 37 düzeyi ile ilgi mevcut çalışmalar yetersiz olup bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Fibromiyalji sendromu hala patofizyolojisi tam anlaşılmamış olup henüz net bir tedavisi yoktur. Yaptığımız çalışmanın bu hastalığın tanı ve tedavisine katkıda bulunacağını düşünüyoruz.Bu konuyla ilgili daha fazla kapsamlı çalışmaya ihtiyaç vardır .



7. KAYNAKLAR

1. Bair MJ, Krebs EEJAoim. Fibromyalgia. 2020;172(5):ITC33-ITC48.
2. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol OJRi. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. 2006;26(7):585-97.
3. Clauw DJJJ. Fibromyalgia: a clinical review. 2014;311(15):1547-55.
4. Clauw DJJTAjom. Fibromyalgia: an overview. 2009;122(12):S3-S13.
5. Clauw DJ, Arnold LM, McCarberg BH, editors. The science of fibromyalgia. Mayo Clinic Proceedings; 2011: Elsevier.
6. Namiduru EJBL. Prolidase. 2016;117(8):480-5.
7. KARADAĞ A, DOĞAN HJTJoS, Health. Balneoterapinin Fibromiyaljili Hastalarda Serum Prolidaz Enzim Aktivitesine Etkisi: Prospektif Kesitsel Çalışma. 2021;2(1):187-92.
8. Coskun Benlidayi I. Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. Rheumatology international. 2019;39(5):781-91.
9. Mastrangelo F, Frydas I, Ronconi G, Kritas S, Tettamanti L, Caraffa A, et al. Low-grade chronic inflammation mediated by mast cells in fibromyalgia. 2018;32:195-8.
10. Conti P, Gallenga CE, Caraffa A, Ronconi G, Kritas SKJDT. Impact of mast cells in fibromyalgia and low-grade chronic inflammation: Can IL-37 play a role? 2020;33(1):e13191.
11. Su Z, Tao XJFiL. Current understanding of IL-37 in human health and disease. 2021;12:696605.
12. Sindel D, Saral İ, Esmailzadeh SJJJoPM, Dergisi RSFTvRB. Fibromiyalji Sendromunda Uygulanan Tedavi Yöntemleri. 2012.
13. KÖSEHASANOĞULLARI M, YILMAZ NJETBD. Fibromiyalji sendromu ve nöropatik ağrı. 2018;1(1):26-31.
14. Değerlendirmesi S-dÖ, Değerlendirmesi DJTJO. Fibromiyalji sendromlu kadın hastalarda yaşam kalitesi ve ilişkili durumlar. 2013;19(2):0-.
15. Inanici FF, Yunus MBJCp, reports h. History of fibromyalgia: past to present. 2004;8(5):369-78.
16. Perrot SJR. If fibromyalgia did not exist, we should have invented it. A short history of a controversial syndrome. 2012;64(4):186-93.
17. Queiroz LPJCP, reports h. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. 2013;17(8):1-6.

18. Neumann L, Buskila DJCp, reports h. *Epidemiology of fibromyalgia*. 2003;7(5):362-8.
19. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. *Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment*. 2012;2012.
20. White KP, Harth MJCP, reports h. *Classification, epidemiology, and natural history of fibromyalgia*. 2001;5(4):320-9.
21. Spaeth MJAR, Therapy. *Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia*. *BioMed Central*; 2009. p. 1-2.
22. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can GJSJR. *The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey*. 2005;34(2):140-4.
23. Turhanoglu AD, Yilmaz Ş, Kaya S, Dursun M, Kararmaz A, Saka GJJoMP. *The epidemiological aspects of fibromyalgia syndrome in adults living in turkey: a population based study*. 2008;16(3):141-7.
24. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko KJCp, reports h. *Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update*. 2016;20(4):1-10.
25. Ablin J, Neumann L, Buskila DJJBS. *Pathogenesis of fibromyalgia—a review*. 2008;75(3):273-9.
26. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri DJJjoms. *Fibromyalgia: pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update*. 2021;22(8):3891.
27. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJJAR, therapy. *The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia*. 2011;13(2):1-10.
28. Cohen H, Neumann L, Kotler M, Buskila DJI-RG-. *Autonomic nervous system derangement in fibromyalgia syndrome and related disorders*. 2001;3(10):755-60.
29. Mountz JM, Bradley LA, Alarc GSJTAjotms. *Abnormal functional activity of the central nervous system in fibromyalgia syndrome*. 1998;315(6):385-96.
30. Vecchio E, Lombardi R, Paolini M, Libro G, Delussi M, Ricci K, et al. *Peripheral and central nervous system correlates in fibromyalgia*. 2020;24(8):1537-47.
31. Bradley LAJJoCP. *Pathophysiologic mechanisms of fibromyalgia and its related disorders*. 2008;69(2):6-13.
32. Buskila D, Sarzi-Puttini PJAr, therapy. *Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome*. 2006;8(5):1-5.
33. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. *The genetics of fibromyalgia syndrome*. 2007.
34. Park D-J, Lee S-SJTKjoim. *New insights into the genetics of fibromyalgia*. 2017;32(6):984.

35. D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Baciarello M, et al. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. 2019;15:1744806918819944.
36. Ablin JN, Cohen H, Buskila DJNCPR. Mechanisms of disease: genetics of fibromyalgia. 2006;2(12):671-8.
37. Harding SMJTAjotms. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. 1998;315(6):367-76.
38. Moldofsky HJRDC. Management of sleep disorders in fibromyalgia. 2002;28(2):353-65.
39. Roizenblatt S, Neto NSR, Tufik SJCP, reports h. Sleep disorders and fibromyalgia. 2011;15(5):347-57.
40. Affleck G, Urrows S, Tennen H, Higgins P, Abeles MJP. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. 1996;68(2-3):363-8.
41. Spaeth M, Rizzi M, Sarzi-Puttini PJBP, Rheumatology RC. Fibromyalgia and sleep. 2011;25(2):227-39.
42. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni FJNRR. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. 2020;16(11):645-60.
43. Goldenberg DLJTAjom. Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. 2009;122(12):S14-S21.
44. Hawkins RAJJoOM. Fibromyalgia: a clinical update. 2013;113(9):680-9.
45. Staud R, Rodriguez MEJNcpR. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. 2006;2(2):90-8.
46. Wolfe F, Häuser WJAom. Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. 2011;43(7):495-502.
47. Sievers DP, Marcus %J Scandinavian journal of rheumatology. Fibromyalgia-symptom or diagnosis: a definition of the position. 2000;29(113):3-7.
48. Häuser W, Wolfe FJR. Diagnosis and diagnostic tests for fibromyalgia (syndrome). 2012;64(4):194-205.
49. Vincent A, Benzo RP, Whipple MO, McAllister SJ, Erwin PJ, Saligan LNJA, et al. Beyond pain in fibromyalgia: insights into the symptom of fatigue. 2013;15(6):1-14.
50. Crofford LJ, Demitrack MAJRDC. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. 1996;22(2):267-84.

51. Claliw DJMh. The pathogenesis of chronic pain and fatigue syndromes, with special reference to fibromyalgia. 1995;44(5):369-78.
52. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL, editors. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. Seminars in arthritis and rheumatism; 1981: Elsevier.
53. Arnold LMJJoCP. Management of fibromyalgia and comorbid psychiatric disorders. 2008;69(2):14-9.
54. Fietta P, Fietta P, Manganelli PJAB-AP. Fibromyalgia and psychiatric disorders. 2007;78(2):88.
55. Glass JMJJJoCP. Fibromyalgia and cognition. 2008;69(supplement 2):20-4.
56. Aguglia A, Salvi V, Maina G, Rossetto I, Aguglia EJJoAd. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. 2011;128(3):262-6.
57. McBeth J, Silman AJJCrr. The role of psychiatric disorders in fibromyalgia. 2001;3(2):157-64.
58. Simms R, Goldenberg DJTJor. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. 1988;15(8):1271-3.
59. Balbaloglu O, Tanik N, Alpayci M, Ak H, Karaahmet E, Inan LEJJjorD. Paresthesia frequency in fibromyalgia and its effects on personality traits. 2018;21(7):1343-9.
60. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Cazzola MJC, Supplements ER-I. Chronic widespread pain and fibromyalgia: could there be some relationship with infections and vaccinations? 2011;29(6):S118.
61. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini PJAr. Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. 2008;8(1):41-3.
62. Neeck G, Riedel WJAotNYAoS. Hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome. 1999;876(1):325-39.
63. Neeck GJSJoR. Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. 2000;29(113):8-12.
64. Rodriguez-Pintó I, Agmon-Levin N, Howard A, Shoenfeld YJII. Fibromyalgia and cytokines. 2014;161(2):200-3.
65. Menzies V, Lyon DEJBrfn. Integrated review of the association of cytokines with fibromyalgia and fibromyalgia core symptoms. 2010;11(4):387-94.
66. Wallace DJJCpd. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. 2006;12(1):17-22.
67. Wolfe FJJoMP. Fibromyalgia: On criteria and classification. 1994;2(3):23-39.

68. McBeth J, Mulvey MRJNRR. Fibromyalgia: mechanisms and potential impact of the ACR 2010 classification criteria. 2012;8(2):108-16.
69. Clauw D, Goldenberg DL. Fibromyalgia. A Clinician's Pearls and Myths in Rheumatology: Springer; 2009. p. 341-9.
70. Häuser W, Sarzi-Puttini P, Fitzcharles M-AJCER. Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. 2019;37(Suppl 116):90-7.
71. Hench PKJRDCoNA. Evaluation and differential diagnosis of fibromyalgia: approach to diagnosis and management. 1989;15(1):19-29.
72. Mason LW, Goolkasian P, McCain GAJJobm. Evaluation of a multimodal treatment program for fibromyalgia. 1998;21(2):163-78.
73. Rus A, Molina F, Camacho MV, Rubia ML, Aguilar-Ferrándiz ME, Del Moral MLJCNR. Do Routine Laboratory Parameters have Predictive Ability to Differentiate Subjects with Fibromyalgia from Healthy Subjects? 2022:10547738221126003.
74. Romano TJ, Stiller JWJJonm. Magnesium deficiency in fibromyalgia syndrome. 1994;4(2):165-7.
75. ÇETİN A, KAYMAK B. Derlemeler/Reviews Fibromiyaljili Hastaya Yaklaşım.
76. Choy E, Perrot S, Leon T, Kaplan J, Petersel D, Ginovker A, et al. A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. 2010;10(1):1-9.
77. Arnold LM, Clauw DJJPm. Challenges of implementing fibromyalgia treatment guidelines in current clinical practice. 2017;129(7):709-14.
78. Aman MM, Jason Yong R, Kaye AD, Urman RDJCp, reports h. Evidence-based non-pharmacological therapies for fibromyalgia. 2018;22(5):1-5.
79. Cassisi R, Cazzola M, Arioli G, Gracely R, Ceccherelli F, Atzeni F, et al. Non pharmacological treatments in fibromyalgia. 2008;60(s1):59-69.
80. Sim J, Adams NJBP, Rheumatology RC. Physical and other non-pharmacological interventions for fibromyalgia. 1999;13(3):507-23.
81. Bennett R, Nelson DJNCPR. Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia. 2006;2(8):416-24.
82. Menga G, Ing S, Khan O, Dupre B, Dornelles AC, Alarakhia A, et al. Fibromyalgia: Can online cognitive behavioral therapy help? 2014;14(3):343-9.
83. Vázquez-Rivera S, González-Blanch C, Rodríguez-Moya L, Morón D, González-Vives S, Carrasco JLJCp. Brief cognitive-behavioral therapy with fibromyalgia patients in routine care. 2009;50(6):517-25.

84. Ang DC, Chakr R, Mazzuca S, France CR, Steiner J, Stump TJAc, et al. Cognitive-behavioral therapy attenuates nociceptive responding in patients with fibromyalgia: a pilot study. 2010;62(5):618-23.
85. Lazaridou A, Kim J, Cahalan CM, Loggia ML, Franceschelli O, Berna C, et al. Effects of cognitive-behavioral therapy (CBT) on brain connectivity supporting catastrophizing in fibromyalgia. 2017;33(3):215.
86. Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, Bidonde J, Bello-Haas VD, Danyliw AD, et al. Exercise therapy for fibromyalgia. 2011;15(5):358-67.
87. Mannerkorpi KJCoir. Exercise in fibromyalgia. 2005;17(2):190-4.
88. Gowans SE, dehueck AJCoir. Effectiveness of exercise in management of fibromyalgia. 2004;16(2):138-42.
89. Thomas EN, Blotman FJRi. Aerobic exercise in fibromyalgia: a practical review. 2010;30(9):1143-50.
90. Mannerkorpi K, Iversen MDJBP, Rheumatology RC. Physical exercise in fibromyalgia and related syndromes. 2003;17(4):629-47.
91. Stucki MO, G %J Scandinavian journal of rheumatology. Physical therapy in the treatment of fibromyalgia. 2000;29(113):78-85.
92. Araújo FM, DeSantana JMJF. Physical therapy modalities for treating fibromyalgia. 2019;8.
93. Hassett AL, Gevirtz RNJRDC. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. 2009;35(2):393-407.
94. García-Ríos MC, Navarro-Ledesma S, Tapia-Haro RM, Toledano-Moreno S, Casas-Barragán A, Correa-Rodríguez M, et al. Effectiveness of health education in patients with fibromyalgia: a systematic review. 2019;55(2):301-13.
95. Di Franco M, Iannuccelli C, Atzeni F, Cazzola M, Salaffi F, Valesini G, et al. Pharmacological treatment of fibromyalgia. 2010;28(6 Suppl 63):S110-6.
96. Sumpton JE, Moulin DEJPR, Management. Fibromyalgia: presentation and management with a focus on pharmacological treatment. 2008;13(6):477-83.
97. Goldenberg DLJBp, rheumatology rC. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. 2007;21(3):499-511.
98. Rossy LA, Buckelew SP, Dorr N, Hagglund KJ, Thayer JF, McIntosh MJ, et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. 1999;21(2):180-91.
99. Staud RJD. Pharmacological treatment of fibromyalgia syndrome. 2010;70(1):1-14.

100. Lawson KJEoid. Tricyclic antidepressants and fibromyalgia: what is the mechanism of action? 2002;11(10):1437-45.
101. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JJJogim. Treatment of fibromyalgia with antidepressants. 2000;15(9):659-66.
102. Nørregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samstøe BJP. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. 1995;61(3):445-9.
103. Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser WJCDoSr. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. 2018(2).
104. Arnold LMJPM. Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia. 2007;8(suppl_2):S63-S74.
105. Scholz BA, Hammonds CL, Boomershine CSJJopr. Duloxetine for the management of fibromyalgia syndrome. 2009;2:99.
106. Pereira A, Gitlin MJ, Gross RA, Posner K, Dworkin RHJP. Suicidality associated with anti-epileptic drugs: implications for the treatment of neuropathic pain and fibromyalgia. 2013;154(3):345.
107. Aslan M, Nazligul Y, Horoz M, Bolukbas C, Bolukbas FF, Aksoy N, et al. Serum prolidase activity and oxidative status in Helicobacter pylori infection. 2007;40(1-2):37-40.
108. Eni-Aganga I, Lanaghan ZM, Balasubramaniam M, Dash C, Pandhare JJFiMB. PROLIDASE: A Review from Discovery to its Role in Health and Disease. 2021;8:723003.
109. Kitchener R, Grunden AJJoam. Prolidase function in proline metabolism and its medical and biotechnological applications. 2012;113(2):233-47.
110. Wilk P, Wątor E, Weiss MSJB. Prolidase—A protein with many faces. 2021;183:3-12.
111. Wilk P, Uehlein M, Kalms J, Dobbek H, Mueller U, Weiss MSJTFj. Substrate specificity and reaction mechanism of human prolidase. 2017;284(17):2870-85.
112. Dinarello CA, Bufler P, editors. Interleukin-37. Seminars in immunology; 2013: Elsevier.
113. Boraschi D, Lucchesi D, Hainzl S, Leitner M, Maier E, Mangelberger D, et al. IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family. 2011;22(3):127-47.
114. Pinto AM, Geenen R, Wager TD, Lumley MA, Häuser W, Kosek E, et al. Emotion regulation and the salience network: a hypothetical integrative model of fibromyalgia. 2023;19(1):44-60.
115. Surażyński A, Pałka J, Wołczyński SJM, Biochemistry C. Phosphorylation of prolidase increases the enzyme activity. 2001;220:95-101.

116. Bozkurt M, Caglayan M, Oktayoglu P, Em S, Batmaz I, Sariyildiz MA, et al. Serum prolidase enzyme activity and oxidative status in patients with fibromyalgia. 2014;19(4):148-53.
117. Ozturk A, Agbektas T, Tas A, Gul M, Karadag A, Silig YJERfM, et al. The relationship between serum prolidase activity and histone H3 protein levels and fibromyalgia. 2022;26(24):9098-106.
118. Gronemann S, Ribel-Madsen S, Bartels E, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal HJR. Collagen and muscle pathology in fibromyalgia patients. 2004;43(1):27-31.
119. Sprott H, Müller A, Heine HJZfR. Collagen cross-links in fibromyalgia syndrome. 1998;57:52-5.
120. Shuer MLJE. Fibromyalgia: symptom constellation and potential therapeutic options. 2003;22(1):67-75.
121. McNamee EN, Masterson JC, Jedlicka P, McManus M, Grenz A, Collins CB, et al. Interleukin 37 expression protects mice from colitis. 2011;108(40):16711-6.
122. Ye Z, Wang C, Kijlstra A, Zhou X, Yang PJCmm. A possible role for interleukin 37 in the pathogenesis of Behcet's disease. 2014;14(4):535-42.
123. Kadetoff D, Lampa J, Westman M, Andersson M, Kosek EJJon. Evidence of central inflammation in fibromyalgia—increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. 2012;242(1-2):33-8.
124. Xiao Y, Haynes WL, Michalek JE, Russell IJJRi. Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. 2013;33:1259-64.
125. Bonaccorso S, Lin A-h, Verkerk R, Van Hunsel F, Libbrecht I, Scharpé S, et al. Immune markers in fibromyalgia: comparison with major depressed patients and normal volunteers. 1998;48(1):75-82.
126. Bazzichi L, Rossi A, Massimetti G, Giannaccini G, Giuliano T, De Feo F, et al. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. 2007;25(2):225.
127. Wallace D, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MJR. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. 2001;40(7):743-9.
128. Gür A, Karakoç M, Nas K, Denli A, Saraç JJTJor. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. 2002;29(2):358-61.
129. Ranzolin A, Duarte ALBP, Bredemeier M, da Costa Neto CA, Ascoli BM, Wollenhaupt-Aguiar B, et al. Evaluation of cytokines, oxidative stress markers and brain-derived neurotrophic factor in patients with fibromyalgia—A controlled cross-sectional study. 2016;84:25-8.

130. Üçeyler N, Häuser W, Sommer CJBmd. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. 2011;12(1):1-15.

131. Mendieta D, De la Cruz-Aguilera DL, Barrera-Villalpando MI, Becerril-Villanueva E, Arreola R, Hernández-Ferreira E, et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. 2016;290:22-5.

132. 132. Gamal Allam, Asmaa M. Gaber, Sarah I. Othman & Adel Abdel-Moneim (2020) İnterleukin-37'nin bulaşıcı hastalıklardaki potansiyel rolü, International Review of Immunology, 39:1,

