



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

**TIP FAKÜLTESİ FİZİKSEL TIP VE
REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**FİBROMYALJİ HASTALARINDA SERUM S100
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. HÜSAMETTİN ÇAVAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR- 2014



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

**TIP FAKÜLTESİ FİZİKSEL TIP VE
REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**FİBROMYALJİ HASTALARINDA S100
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. HÜSAMETTİN ÇAVAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

PROF. DR. KEMAL NAS
TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR- 2014

ÖNSÖZ

Bizlere verdiği destekten ve uzmanlık eğitimimiz süresince yaptığı katkılardan dolayı Rektörümüz Prof. Dr.A. Jale SARAÇ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız, hocam Prof. Dr.Remzi ÇEVİK'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tez hocam Prof.Dr. Kemal NAS'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Yrd. Doç.Dr. Pelin Oktayoğlu'na,

Uzman doktor sayın Mehmet Yıldız'a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz sekreter, hemşire ve personeline,

Ayrıca bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan, destek, ilgi ve sevgilerini benden esirgemeyen ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan çok sevdiğim AİLEME,

Sonsuz teşekkür ederiyorum

.

Dr. Hüsamettin Çavaş

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii-iii
KISALTMALAR.....	iii-v
TABLOLAR ve RESİMLER	vi
ÖZET	1-2
SUMMARY.....	3-4
1. GİRİŞ ve AMAÇ	5-6
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. FİBROMYALJİ SENDROMU	7
2.1.1 TARİHÇE.....	7
2.1.2 TANIM	7-8
2.1.3 ETYOPATOGENEZ	9-16
2.1.4 FİBROMYALJİ SENDROMUNUN SINIFLANDIRILMASI. .	17
2.1.5 FİBROMYALJİ SENDROMUNDA ÖLÇÜTLER	17-19
2.1.6 KLİNİK BELİRTİLER.....	19-23
2.1.7 EŞLİK EDEBİLEN HASTALIKLAR	23
2.1.8 AYIRICI TANI.....	23-26
2.1.9 PROGNOZ.....	26-27
2.1.10 TEDAVİ.....	27-29
2.2 S100 PROTEİNLERİ.....	30-32
3-GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. ARAŞTIRMA GRUPLARI.....	32
3.2. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ	32
3.3. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ	32-33
3.4. S100 ANALİZİ.....	33
3.5. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	34
3.6. SF-36 YAŞAM KALİTESİ.....	34
3.7.BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ.....	35

3.8. FİBROMYALJİ ETKİ ANKETİ.....	35-36
3.9. DURUMLULUK SÜREKLİLİK KAYGI ÖLÇEĞİ.....	36-37
3.10. SAAT ÇİZME TESTİ.....	37
3.11. MİNİ MENTAL DURUM TESTİ.....	37-38
3.12. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	38
4. BULGULAR	38-43
5-TARTIŞMA ve SONUÇ	44-50
6-SONUÇ.....	50-51
7. KAYNAKLAR.....	52-63
8. EKLER.....	64

KISALTMALAR

ACR	American College of Rheumatology
FM	Fibromyalji Sendromu
S100 PROTEİN	
SF-36	Short Form-36(Kısa Form Sağlık Anketi)
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire (Fibromiyalji Etki Anketi)
PUKİ	Pittsburgh Sleep Quality Index(Pitsburg Uyku Kalite İndeksi)
STAI	State-Trait Anxiety Inventory (Durumluluk Ve Sürekli Kaygı Ölçeği)
İBS	İrritabil Barsak Sendromu
HLA	Human Leukocyte Antigen

5-HTT	5 Hidroxi Triptamin Triptophan
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
NGF	Neuronal Growth Factor
HPA	Hipotalamopitüiter Adrenal Aks
CRH	Corticotrophin Releasing Factor
ACTH	Adrenocorticotrophic Hormone
FSH	Follicle Stimulating Hormone
LH	Luteinizing hormone
TRH	Thyroid Releasing Hormone
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
IGF-1	Insulin Growth Factor-1
GH	Growth Hormone (Büyüme Hormonu)
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
MR	Magnetic Resonance
HIV	Human İmmunodeficiency Virus
EEG	Elektroensefalografi
RA	Romatoid Artrit
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
EMG	Elektromyelografi
RF	Romatoid Faktör
ANA	Anti Nükleer Antikor
MAS	Miyofasyal Ağrı Sendromu
KYS	Kronik Yorgunluk Sendromu
SSRI	Selective Serotonin Reuptake İnhibitor

SAM	S-Adenosil-Methionin
BDT	Bilişsel Davranış Tedavisi
SSS	Santral Sinir Sistemi
TENS	Transkütanöz Electrical Stimulation
KBP	Kardiyopulmoner Baypas
ELİSA	Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
ECLİA	Electrochemiluminescence İmmunoassay
BDÖ	Beck Depresyon Ölçeği
SMMSE	Standardized Mini Mental State Examination
MMSE	Mini Mental State Examination
MMMSE	Modified Mini Mental State Examination
BMI	Vücut Kitle İndeksi
SD	Standard Deviation
PF	Physical Function
RP	Role Problems
BP	Body Pain
GH	General Health
VT	Vitality
SF	Social Function
RE	Emotional Role
MH	Mental Health
PCS	Physical Component Scale
MCS	Mental Component Scale
MOS SF-36	Medical Outcomes Study Short Form-36

TABLÖLAR

Tablo 1:Hasta ve kontrol gruplarının klinik ve demografik bulguları

Tablo 2:Hasta ve kontrol grubunun yaşam kalitesi

Tablo 3:Hasta ve kontrol grubunun psikolojik durum skorları

Tablo 4:Hasta ve Kontrol grubu kognitif durum skorları

Tablo 5:Hasta ve kontrol grubu serum S100 düzeyleri

Tablo 6:FMS hastalarında Serum S100 düzeyi ile Hastalık parametreleri,yaşam kalitesi, psikolojik ve kognitif durum arasındaki ilişki(spearman)

RESİMLER

Resim 1:FM tanısı koymada kullanılan ve ağrı açısından hassas olan bölgeler

ÖZET

Giriş: Fibromiyalji (FM) yaygın kas iskelet sistemi ağrısıyla karakterize bir romatizmal hastalık formudur. Patofizyolojisiyle ilişkili mekanizmalardan birisi immünolojik mekanizmalardır. FM'deki kognitif ve davranışsal bozuklukları klinik olarak değerlendirmemizi sağlayacak biomarkerlar şu anda bulunmamaktadır. S100 proteinleri pek çok hücrel olayda düzenleyici rolleri olan multifonksiyonel proteinlerdir.

Amaç: Biz FM'li hastalarda serum S100 protein düzeylerini ve bu proteinin kognitif fonksiyonlar, psikolojik ve fonksiyonel durum ve yaşam kalitesiyle olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 1990 Amerika Romatizma Cemiyeti (ACR) kriterlerine göre FM tanısı almış elli hasta ve 40 kontrol çalışmaya alındı. Serum S100 düzeyleri ECLIA yöntemiyle ölçüldü. Fonksiyonel durumun değerlendirilmesinde Fibromiyalji etki anketi (FIQ) kullanıldı. Yaşam kalitesi Kısa Form Sağlık Araştırması (SF-36) anketi ile değerlendirildi. Depresyon ve anksiyetenin değerlendirilmesinde sırasıyla Beck Depresyon Anketi (BDI) ve Durumluluk, Sürekli Kaygı Ölçeği (STAI 1-2) uygulandı. Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde mini mental test ve saat çizme testi uygulandı.

Bulgular: FM hastaları ve kontrol grubu arasında serum S100 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). SF 36, BDI, STAI I-II ve FIQ skorları FM hastalarında anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.001$). Serum S100 düzeyleri ile SF 36, BDI, STAI I-II ve FIQ skorları ve mini mental test, saat çizme testi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu ($p>0.05$). S100 düzeyleri hastaların ağırlıklarıyla anlamlı düzeyde koreleydi ($p=0.039$ $r=0.292$).

Sonuç: S100 proteinin pek çok romatizmal hastalıkta rolü bulunmaktadır ancak biz FM'de rollerine yönelik bulgu saptamadık. Pek çok klinik patolojide kognitif disfonksiyonla ilişkili belirteçler oldukları öne sürülmüştür. Bu klinik patolojilerde görülen kognitif disfonksiyona sebep olan mekanizmalarla FM'de kognitif disfonksiyona sebep olan mekanizmalar farklı olabilir.

Anahtar kelimeler: Fibromyalji , S100, yaşam kalitesi, kognitif disfonksiyon, fonksiyonel durum, psikolojik durum

SUMMARY

Assessment of serum S100 protein levels in patients with fibromyalgia

Background: Fibromyalgia (FM) is a form of rheumatic disease characterized by widespread musculoskeletal pain. One of the hypotheses about the pathophysiology of FM is immunological mechanisms. There are currently no clinically effective biomarkers that detect cognitive and behavioral disturbances in fibromyalgia. S100 proteins are multifunctional proteins with a regulatory role in a variety of cellular processes.

Objectives: We aimed to investigate the serum levels of S100 protein in patients with FM and its association with cognitive functions, functional and psychological status and quality of life in FM patients.

Materials and Methods: Fifty patients who met the 1990 ACR criteria for the classification of FM and forty healthy controls (HCs) were enrolled to the study. Serum S100 levels were measured by ECLIA. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) was used to assess the functional status. Short-Form Health Survey (SF-36) was used to assess quality of life. Beck Depression Inventory (BDI) and State-Trait Anxiety Inventory (STAI) to assess depression and anxiety respectively. Mini mental test and clock drawing test were used to assess cognitive functions.

Results: Mean serum level of S100 was not significantly different in patients with FM compared to HCs ($p=0.459$). The scores of SF 36, BDI, STAI I-II, FIQ were significantly higher in FM patients ($p<0.001$). Serum S100 levels were not correlated with the scores of SF 36, STAI I-II, BDI, FIQ, mini mental test and clock drawing test ($p>0.05$). S100 levels were correlated with the weight of individuals ($p=0.039$, $r=0.292$).

Conclusions: S100 proteins have pivotal roles in many rheumatological diseases but we could not demonstrate their roles in FM. They were suggested to be a marker indicating cognitive dysfunctions in many clinical pathologies. The underlying mechanisms that cause cognitive dysfunctions in these clinical conditions are probably different from the causative mechanisms of cognitive dysfunctions in FM patients.

Key words: Fibromyalgia, S100 protein, cognitive dysfunction, functional status, psychological status, quality of

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji (FM), kronik yaygın ağrı ve yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif fonksiyon bozukluğu ve depresif ataklar gibi birçok semptomun yer aldığı bir klinik tablodur (1). Mevsim değişikliklerinde özellikle soğuk hava ile şikayetlerde artış olurken, iş gücü kaybı ve yaşam kalitesinde de düşüş olmaktadır(2). Görülme sıklığı; kadınlarda %3,4, erkeklerde %0,5 olarak bildirilmektedir(3).

Ülkemizdeki FM prevalansının ise % 3,6 olduğu ifade edilmektedir (4). Hastaların %70-80 kadarı kadındır. Her yaş grubunda görülebilmesine rağmen, FM'ye sıklıkla 30–50 yaş grubunda sedanter kadınlarda rastlanmaktadır. (5).

Fibromiyaljinin etiyolojisi ve mekanizmaları tam olarak anlaşılmamakla birlikte; ortaya çıkmasında kas oksijenizasyon değişiklikleri, psikolojik, biyokimyasal, hormonal ve immünolojik faktörlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir(6). Yaygın kas iskelet sistemi ağrıları bulunmasına karşın, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve radyolojik tetkikler normaldir. FM'de çeşitli psikolojik bozukluklar, özellikle de depresyon %30-40 oranında görülebilmektedir(7). Ayrıca irritabl kolon sendromu, gerilim tipi baş ağrıları, mükemmelliyetçi kişilik, premenstrual sendrom, kadın üretral sendrom ile sıkka ve raynaud benzeri semptomlar FM'ye eşlik edebilir(8,9). Amerikan Romatoloji Derneği'nin 1990 sınıflandırma kriterlerine göre FM tanısı; 3 aydan uzun süren yaygın ağrı (ağrı vücudun hem sağ, hem sol ve hem de belin alt ve üst kısımlarında, aksiyel iskelette olmalıdır) ve 18 hassas noktadan en az 11'inde hassasiyet olmasıyla konur. FM'li hastalarda hassas noktaların olduğu bölgelerde hiperemi ve deride renk değişikliği saptanabilir(8,10).

Fibromiyaljinin kesin tedavisi olmamasına rağmen, tedavide her hastalıkta olduğu gibi, hastanın bilgilendirilmesi ve eğitimi çok önemlidir(11) FM tedavisinde ağrı kesici

ilaçlar, antidepresanlar, kas gevşeticiler ve uyku düzenleyici ilaçlar kullanılmakla birlikte bu ajanlar tedavide tam etkili olamamaktadır(12). FM tedavisinde analjezik ve antidepresan ilaçların yanı sıra elektromiyografik biofeedback, akupunktur, transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), lazer, davranış tedavisi, eğitim ve özellikle egzersiz gibi yöntemler de sıklıkla kullanılmaktadır(13).

Fibromyalji etyolojisi net olarak aydınlatılmamış klinik bir sendrom olmakla birlikte, bu hastalıkta sitokinlerin rolünü araştıran çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. DAMP (Danger Associated Molecular Patterns) ailesinin bir alt grubu olan S100 inflamasyonda rol alan bir sitokin olup, kognitif disfonksiyon, depresyon ve irritable barsak sendromu gibi pek çok durumla ilişkilendirilmiştir. Fibromiyaljide uyku düzensizliği TNF(Tumor Necrosis Factor) alfa, IL 6 gibi sitokinlerle de ilişkilendirilmiştir. Ancak bu sendromda serum S100 düzeylerine ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Biz de DAMP ailesinin bir üyesi olan S100 proteinin fibromiyalji sendromlu hastalarda serum düzeyini ve yine bu sendromun bileşenlerinden biri olan uyku bozukluğu, kognitif disfonksiyon, anksiyete, depresyon fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji Sendromu

2.1.1. Tarihçe

18. yüzyılda Avrupalı hekimler, yumuşak doku ağrısını eklem romatizmalarından ayırarak, kas romatizması kategorisine almışlardır. İlk olarak bu hastalığın romatizmal bir durum ve kasta ağrılı noktalarla beraber olduğu Froriep tarafından 1843 yılında tarif edilmiştir(14). 1800’lü yıllarda özellikle Avrupa’da FM semptomlarına uyan birçok tanım yapılmıştır. 1904 yılında Sir William Gowers, fibröz dokuda enflamasyondan kaynaklandığını ileri sürmüş ve ilk kez fibrozit tanımını ortaya atmıştır(15).Daha sonra kas romatizması, yumuşak doku romatizması, psikojenik romatizma gibi tanımlar yapılmıştır(16). 1950’li yıllarda Lewis ve Kellegren hastalardaki psikolojik değişiklikleri sorgulamaya başlamışlardır. 1970 yılında Moldofsky ve Scarisbrick’nin tanımladığı fibrozitik hassas noktalar rapor edilmiş, ayrıca; egzersiz ve ağrı arasındaki ilişki de ilk kez bu çalışmayla gösterilmiştir. 1976 yılında Hench, temel sorunun kas ağrısı olduğunu belirterek “fibromiyalji” olarak adlandırılması gerektiğini öne sürmüştür(17). 1980’li yıllarda FM ile ilgili tanı kriterleri birçok araştırmacı tarafından önerilmiştir. Daha sonra 1990 yılında American College of Rheumatology (ACR) çok merkezli ölçüt komitesi tarafından sınıflandırma ölçütleri yayınlanmış ve bu ölçütler genel kabul görerek yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır(8). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bu ölçütler kabul edilmiş ve FM ile ilgili çelişkili görüşler azalmıştır.

2.1.2.Tanım

Fibromiyalji sözcük olarak, Latince kaynaklıdır; fibre: lif, myos: kas, algos: ağrı, ia: durum anlamındadır. FM, tendinomüskuloskeletal ağrı ile karakterize ve beraberinde yorgunluk, uyku bozukluğu, irritabl kolon sendromu gibi kas iskelet dışı klinik semptomları da içeren bir kronik ağrı sendromu olarak tanımlanabilir(8-18). Fibromiyalji terimi özellikle kadınlarda görülen, belirgin bir patolojiyle açıklanamayan, iyi lokalize edilemeyen, çok çeşitli ağrı yakınmalarını tanımlamakta kullanılmaktadır. Fibromiyalji, vücudun çeşitli bölgelerinde yaygın ağrılar, dokunmaya karşı hassasiyet ve somatik şikayetler gibi değişik belirtileri kapsamaktadır(19). FM, önceleri birincil ve ikincil olarak sınıflandırılmış, tanı ve tedavi açısından farklılık göstermediği için son yıllarda bu ayırım kaldırılarak ve beraberinde başka hastalık olsun olmasın tüm hastalar FM şeklinde adlandırılmaktadır(20). Amerikan College of Rheumatology (ACR) üyeleri, 1990'da fibromiyalji sınıflandırma kriteri için en az 3 aydır süren yaygın vücut ağrısı ve 18 hassas anatomik noktadan en az 11'inde palpasyonla hassasiyet saptanması gerektiğini belirtmişlerdir. Laboratuvar sonuçlarında anormal değerler söz konusu olduğunda mutlaka altta yatan patoloji araştırılmalıdır(8).

Amerikan College of Rheumatology (ACR) 1990 fibromiyalji sınıflandırma Ölçütleri (8)

- Tüm vücutta yaygın ağrı (vücudun hem sağ, hem de sol yarısında ağrı, belin yukarısında ve aşağısında ağrı, omurgada ağrı)
- En az üç ay süren ağrı
- 18 noktadan en az 11'inde 4 kg'lık basınca hassasiyet olması(21)

Hassas noktalar; FM hastalarının vücutlarında bası uygulandığında ağrı oluşturulabilen bölgeleri ifade etmektedir. Bu noktalara uygulanan sıkı palpasyon FM hastalarında ağrı oluştururken, diğer tip kronik ağrılı hastalarda ağrı oluşturmamaktadır. FM'li hastada bir bölgenin pozitif hassas nokta olarak tanımlanabilmesi için, o noktaya 4 kg'lık bir

basınçla bastırıldığında hastadan on üzerinden en az 2 ağrı puanı alınmalıdır (0=ağrı veya baskı yok; 10=dayanılmaz ağrı)(21). Parmak palpasyonu ve dolorimetrik test arasında muayene açısından fark bulunmamaktadır. Parmak palpasyonu FM hastalarını ayırt etmede dolorimetrik teste kıyasla daha pratiktir. Bu da hasta muayenesini kolaylaştırır(18). Parmak palpasyonu esnasında pratik olarak muayene eden kişinin tırnak yatağının beyazlaşması yaklaşık 4 kg'lık basınç uygulandığı anlamına gelir(21). Fibromiyalji Sendromunda ağrı ve hassas noktaların dışında bu hastalarda tipik olarak çeşitli ek somatik ve psikolojik yakınmalara da rastlanmaktadır. Yorgunluk, uyku bozukluğu, sabah sertliği ve başağrısı FM hastalarının çoğunda rastlanan yakınmalardır. Paresteziler, irritabl bağırsak sendromu (IBS), depresyon ve anksiyete FM'de görülebilmektedir(22).

2.1.3.Etyopatogenezi:

FM'in etiyojisi ve mekanizmaları tam olarak anlaşılamamakla birlikte; ortaya çıkmasında nöroendokrin disfonksiyonlar yanısıra santral ağrı mekanizmaları ve santral sensitizasyon en önemli faktörler olarak gözükmektedir. Fibromiyaljide genetik faktörler, travma, inflamasyon, mental stres, enfeksiyon gibi faktörler nöroendokrin anormallikleri tetikleyebilmekte veya modüle edebilmektedir (23).

2.1.3.1.Genetik:

Klinisyenler FM'li hastaların en az bir akrabasında ağrı semptomu veya romatolojik bir hastalık göstermişlerdir. FM'li hasta ve onların yakın akrabası üzerinde yaptıkları çalışmada, akrabaların % 52'sinde FM saptamışlardır. Kendi analizlerine dayanarak otozomal dominant geçebileceğini düşünmüşlerdir (24). Yunus ve ark. FM'de ailesel eğilimin olduğunu göstermişlerdir. FM için human lökosit antijen (HLA)

bölgesinde muhtemel gen varlığı tespit edilmiştir (25, 26). Yapılan son araştırmalar, serotonerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerdeki gen polimorfizminin FM etiyolojisinde rol oynadığını göstermiştir. Ancak bu polimorfizm FM için spesifik olmayıp diğer fonksiyonel somatik bozukluklar ve depresyon ile ilgili olduğu bildirilmiştir (27). Gürsoy ve ark. da katekolaminleri inaktive eden catechol-O-methyltransferaz enzimindeki spesifik polimorfizmleri tespit etmişler ve bunun FM'in patogenezi ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (28).

Offenbaecher. FM'de seratonin (5-HTT) eksikliğinden yola çıkarak, seratonin taşıyıcı geninin promoter bölgesinin genotiplerini analiz ettiğinde S/S genotipinin FM ile anlamlı ilişkisi olduğunu saptamıştır (29).

2.1.3.2.Santral Mekanizmalar:

a- Katekolaminler : FMli hastalarda katekolamin salınımı ve metabolizması ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır (30).

b- Serotonin : 5HTT beyin sapındaki nöronlarda üretilir. Bu nöronların korteks, limbik sistem ve talamusta bağlantıları vardır, birçok ağrı yolu üzerinde de inhibitör rol oynamaktadır. Beyinde serotonin artışı spinal korda substans P salınımını azaltarak ağrı sinyaline karşı duyarlılığı azaltır. FM hastalarında merkezi sinir sistemi ve serum serotonin düzeylerinin ölçümünde çelişkili sonuçlar mevcuttur (31). Başka çalışmalar FM hastalarının serotonin taşıyıcı genlerde yakın zamanda keşfedilen polimorfizmi (sırası ile S ve L kısa ve uzun için) gösterip göstermediğini incelemişlerdir. S alleli anksiyete bozukluğunda ve duygu durum bozukluğunda ve obsesif kompulsif bozuklukta yüksek sıklıkta bulunmuştur. Offenbacher ve ark. sağlıklı kontrollere kıyasla FM hastalarında S/S genotipi sıklığının artmış olduğunu bulmuşlardır. S/S alt grubu yüksek psikolojik stres ve depresyon düzeyleri göstermişlerdir (29). Seratonin

prekürsörü triptofan aminoasidi ile ilgili olarak da çalışmalar yapılmış, FM hastalarının serumlarında normal kontrollere göre azalmış olarak bulunmuştur. Bu nedenle tedavide triptofan denenmiş ancak sadece uyku semptomlarında düzelme olmuş, kas ağrıları ise artmıştır (32).

c- Dopamin : FM olan kadınlar ile sağlıklı kontrollerin buspirona yanıtını karşılaştıran bir çalışmada FM grubunda artmış prolaktin yanıtı gösterilmiştir. Araştırmacılar bunu FM hastalarında değişen dopamin duyarlılığına bağlamışlardır (31,33).

d- Substans P : Spinal dorsal boynuzdan aşırı substans P salınımı, santral sensitizasyon gelişimine ve anormal ağrı duyarlılığını oluşturan spinal glial hücrelerin aktivasyonuna neden olmaktadır. FM hastalarının BOS'larında yüksek substans P seviyeleri gösterilmiştir (24, 34, 35).

e- Kalsitonin Gen İlişkili Peptit ve Sinir Büyüme Faktörü : FM hastalarının BOS'larında sinir büyüme faktörü (NGF) metabolitleri gibi eksitator aminoasit dynorphin A ve kalsitonin gen ilişkili peptit seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (24).

f- Endorfinler : Endorfinler, ağrı duyusunu vücudun bir çok bölgesinde modüle ederler. FM'li hastaların beyin omirilik sıvısı (BOS)'larında endorfin düzeylerinin sağlıklı kontrollerle aynı düzeyde olduğunu göstermiştir (32, 36).

g- Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Aks (HPA): FM akut ve kronik streslerden sonra geliştiğinden “stres ilişkili sendromlar” diye tanımlanan bir grup içerisinde. Semptomlarda fiziksel ve emosyonel stres periyotları esnasında artma gözlenmektedir. FM'li hastalar majör stres cevap sisteminde, HPA aks ve sempatik sinir sisteminde karışıklık göstermektedirler (37). Crofford ve ark. bazal kortizol testlerine ilaveten koyun corticotropin salgılayıcı hormon (CRH) ile stimülasyon testleri yapmışlar ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol seviyelerinde hızlı bir artış

gözlemlemişlerdir. Ancak kortizol seviyelerindeki değişim kontrollere göre anlamlı şekilde düşmüştür. Dışarıdan uyarılan ACTH salgısına adrenal bezin göreceli olarak düşük cevabı görülmüştür. Bu durum adrenal bezin, uzun süreli olarak olması gerekenden daha az uyarıya (normalden az CRH ve ACTH pulsaları gibi) maruz kalması nedeni ile atrofisine bağlı olabilir (38). HPA aks fonksiyonları için hem CRH hem de insülin ile oluşturulan hipoglisemi uyarısı yapılmış ve FM hastalarında her iki uyarıya karşı artmış ACTH ve artmış ACTH seviyelerine göreceli olarak düşük kortizol yanıtı bulunmuştur (39). Sonraki bir çalışmada FM'li ve bel ağrılı hastalarda HPA aks fonksiyonları araştırılmış ve FM'li hastalarda CRH uyarısına kontrollerle karşılaştırıldığında hiperaktif ACTH salınım cevabı ve dexametazon ile yapılan süpresyona direnç gözlenmiştir. Ayrıca FM'li ve bel ağrılı hastalarda sağlıklı kontrollerden daha düşük 24 saatlik idrar serbest kortizol seviyeleri bulunmuştur (40).

Yüksek depresyon skorlu, yorgunluğu ve uyku bozukluğu olan hastalarda kortizol seviyelerinin kontrollerden belirgin olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu düşük kortizol seviyelerinin FM'deki depresif semptomlara yardım eden biyolojik bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür. Bütün hastalarda hassas nokta sayıları ile kortizol seviyeleri arasında da bir korelasyon bildirilmiştir (41,42). Kas ağrısı ve hassasiyeti, yorgunluk, azalmış egzersiz kapasitesi, soğuk intoleransı gibi FM benzeri semptomlar hipotiroidi, adrenal ve büyüme hormon yetmezliği gibi endokrin disfonksiyonlarla da ilişkilidir. FM'de semptomlar ile nöroendokrin değişiklikler arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmamıştır. Bu değişikliklerin uyku ve egzersizdeki davranışsal değişikliklere sekonder veya primer olup olmadığı açık değildir (43,44). Değişen hormonal cevaplar nosisepsiyonu etkileyebilir, ağrının diğer dermatomlara yayılmasını sağlayarak veya derin ağrı dağılımlarını etkileyerek ağrıya olan cevabın bozulmasına yol açarlar (45).

h- Hipotalamik-Pitüiter-Gonadal Aks : FM'in menapoz dönemi kadınlarda sık görülmesi FM gelişiminde gonadal steroidlerin etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (46). Bununla birlikte uyku bozukluğu ve düşük depresyon skorlu olan FM'li hastalarda kontrollere göre yüksek Luteinize Hormon (LH) seviyeleri dışında Folikül stimüle edici hormon (FSH), LH, Östradiol, Prolaktin ve Progesteron seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (41,42).

ı- Hipotalamik-Pitüiter-Tiroid Aks : FM'li hastalarda tiroid salgılatıcı hormona (TRH) cevap olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve tiroid hormon sekresyonunda zayıf pitüiter cevabı gösterir şekilde bir azalma görülmüştür (47).

i- Paratiroid Hormon, Kalsitonin, Kalsiyum ve D Vitamini : FM'li hastalarda total ve serbest kalsiyum ve kalsitonin seviyeleri düşük, paratiroid hormon seviyeleri ise normal sınırlarda bulunmuştur (47). El Maghraoui A ve ark. FM'li hastalar ve kontrol grubu arasında Ca düzeyi açısından bir fark bulamazken FM'li hasta grubunda düşük parathormon düzeyleri bildirmişlerdir (48).

Akkuş ve ark. FM'li hastalarda serum parathormon düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada D vitamini düzeyleri ise düşük bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (49).

j- Büyüme Hormonu (GH) ve İnsülin Benzeri büyüme Faktörü-1 (IGF-1) : FM'li hastalarda dolaşımda en önemli büyüme hormonu aracısı olan somatomedin C ve IGF-1 düzeylerinde azalma bulunmuştur. IGF-1 ve büyüme hormonu kas homeostasisinde önemli olduğundan bu azalmanın bazı FM semptomlarını açıklayabileceği düşünülmüştür (50). İnsanlarda strese yanıt sırasında büyüme hormonlarında ani bir yükselme görülmesine rağmen, stres sistemlerinin uzamış aktivasyonu, hedef dokulardaki etkilerinde azalmaya yol açacak şekilde, büyüme hormonu ve IGF-1

salgılanmasını baskılar. FM’de düşük hipotalamik CRH ve/veya adrenal glukokortikoidler düşük büyüme hormonu ve IGF-1 seviyelerine yol açabilir. GH REM uykunun 4. evresinde pik yapar ve kas kanlanması devamının sağlanması ile alakalıdır. Bu nedenle FM’de uyku bozukluğunun GH sekresyonunda azalma ve kas mikrotravmalarında iyileşme gecikmesi, nosiseptif transmisyonda uzama geliştiğini ileri sürmüşlerdir (24, 38,50). Bunu destekler nitelikte FM’li hastalar GH enjeksiyonuna, plasebo ile karşılaştırıldığında fonksiyonel kapasite ve hassas nokta skorunda belirgin iyileşme şeklinde cevap vermişlerdir (51).

k-FM’de Santral Sinir Sistemi Anormal Fonksiyonel Aktivitesi : FM hastaları, merkezi sinir sistemi (MSS)’de ağrı sürecindeki bozukluk nedeni ile farklı bir ağrı deneyimine sahiptir. Ağrının farklı işlenmesi kronik ağrı ile sonuçlanabilir ve santral sensitizasyon, ağrının inhibitör yollarının küntleşmesi, nörotransmitterlerdeki değişimler ve eşlik eden psikiyatrik durumlar da dahil karşılıklı etkileşen bir çok mekanizmanın sonucu olabilir. İn en inhibitör yolların ağrıyı nasıl etkilediği tam olarak anlaşılmamakla beraber ağrı algısını güçlü bir şekilde etkilediği bilinmektedir.

Beyin görüntüleme çalışmaları FM’si olan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında ağrıya yanıt açısından objektif farklar göstermiştir. Fonksiyonel MR görüntüleme ile FM hastalarının sadece ağrılı veya ağrısız taktil uyaranlar sırasında değil istirahat halinde iken de ağrı ile ilişkili alanlarda artmış beyin aktivitesi yaşadıklarını göstermiştir (52). Ayrıca FM olan hastaların Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) taramaları ağrılı uyaran olmayan durumlarda dahi bazal talamus metabolik aktivitesinde tonik azalma olduğunu göstermiştir ki; bu da başlangıç ağrı sinyali işleme süreçlerinde intrinsik anormallik olduğunu düşündürmektedir (53). Özet olarak FM’li hastalarının ağrılı uyarılara karşı eşikleri düşüktür (54).

I-Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu :

FM hastalarında otonom sinir sistemi anormallikleri bildirilmiştir (55). Bu bozukluklar, kan basıncında anormal postüral değişiklikler, kalp hızı, presenkop epizotları, soğuk intoleransı, denge zorlukları ve Raynaud fenomeni benzeri semptomlar gibi FM ile ilişkili durumlardır (24). Sempatik blokaj ile FM'deki istirahat ağrısı ve hassas nokta sayısında azalma bildirilmiştir (56).

2.1.3.3.İmmünolojik Bozukluk : Son yıllarda FM'nin, immün sistemdeki bozukluklara bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca FM'nin Lyme hastalığı, Coxsackie, Parvovirus ve HIV enfeksiyonlarını takiben gelişebileceğini bildiren yayınlar da vardır (24). Bu nedenle FM'de aktif enfeksiyonun doğrudan etkisinden ziyade enfeksiyonun immün veya inflamatuvar bir süreci tetikleyebileceği görüşü hakimdir (32). Deri biyopsilerinde, dermoepidermal bileşkede IgG depolanması saptanmıştır (32). Ayrıca antinükleer antikor ve Raynaud fenomeni pozitifliği gösterilmiştir (57).

2.1.3.4.Uyku Bozukluğu :

FM'li hastalar sıklıkla rahatlatmayan ve dinlendirmeyen uykudan söz etmektedirler. Bu hastalarda uykunun en derin fazında, delta dalga uykusunda anormallik vardır. EEG'de kaydedilen düşük frekanslı, yüksek amplitüdlü delta dalga uykusunun yerini, uyanma sırasında ve hızlı göz hareketi (REM) sırasında görülen yüksek frekanslı düşük amplitüdlü alfa dalgaları alır (58). Alfa dalgaları rahatlatmayan uykuya sebep olmaktadır (59). Ayrıca FM'li hastalarda uyku apnesi bildirilmiştir (60). Ağrı ve uyku ile ilişkili serotonin, endorfinler ve substans P, FM'de değişmektedir. Serotonin metaboliti olan melatonin de uyku ile ilişkili olup FM'li hastalarda uyku saatlerinde kontrollere göre daha az salgılanmaktadır (45).

2.1.3.5.Psikolojik Bozukluklar :

Major depresyon ve depresyon öyküsü FM'lilerde saptanmıştır. Ayrıca antidepresan tedavisinin FM'de etkili olması FM'nin depresyon ile bağlantısını gösterebilir. Yunus ve arkadaşlarına göre ise FM psikolojik faktörlerden bağımsızdır, fakat psikolojik faktörler ağrı şiddetini arttırabilir (61).

FM'de kronik yaygın ağrının öncesinde belirli psikiyatrik özelliklerin geliştiğine işaret eden çalışmada hastalar başlangıçta detaylı bir ağrı anketi doldurmuşlar; 12 aylık takip sonrasında tekrar ağrı durumları ile ilgili bildirimde bulunmuşlardır. Çalışmanın başlangıcında ağrısı olmayan ama psikososyal testleri somatizasyon eğilimi sergileyenler, takip eden 12 ay içinde anlamlı biçimde kronik yaygın ağrı gelişen kişiler olmuşlardır (62). Hassas noktaların varlığının hastaların o anki anksiyete durumları ile yakından ilişkili olduğu gözlenmiştir. Anksiyetenin eşlik ettiği, çocukluk çağı travması veya cinsel taciz gibi psikolojik travma öyküsü olan hastalarda hassas noktaların sayısı arttığı görülmüştür (31).

2.1.3.6.Fibromiyalji Sendromunda Kas Sistemi

Kas biyopsi çalışmalarında, FM'de nonspesifik değişiklikler gözlenmektedir. Bu değişiklikler farklı tip kas hasarları ile ilişkilidir ve iskemiden basit kondisyonsuzluğa kadar uzanmaktadır.Bu anormallikler yapısal, metabolik yapıda olabilir. Ancak tipik olarak inflamatuvar özellik taşımamaktadır. FM'li hastalarda kuvvet ve endurans azalır. Kas oksijen gerimi ve yüksek enerjili fosfat bileşikler düzeyleri FM'li hastalarda kontrollere göre düşük bulunmuştur. FM'de kontraksiyonlar arasında gevşeme zorluğu olduğu da saptanmıştır (45).

2.1.4.Fibromiyalji Sendromunun Sınıflandırılması

a- Primer FM : Neden olabilecek başka bir hastalığın olmaması halidir.

b- Sekonder FM : Bilinen bir nedene veya hastalığa bağlı olarak ortaya çıkar.

c- Reaktif FM : Ani başlangıçlı ve koşullara bağımlı olarak stresli durumlarda görülür. Stresin azalması ile rahatlar.

d- Yaşlılarda FM : Primer ve/veya sekonder FM özelliklerini taşır. Ancak osteoporoz, kronik yorgunluk sendromu, polimiyaljia romatika, dejeneratif sinir sistemi hastalıklarıyla ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

e- Lokalize Bölgesel FM : Miyofasyal ağrı sendromuna benzerlik gösterir ve kas zorlanması sonucu ortaya çıkar.

f- Juvenil FM : 16 yaşın altında ortaya çıkar ve primer FM'ye benzer. FM'in primer ve sekonder şeklinde sınıflandırılması bugün için kabul görmemektedir. Çünkü eşlik eden diğer hastalığın uygun ve yeterli tedavisi ile FM semptom ve bulguları düzelmemektedir (63).

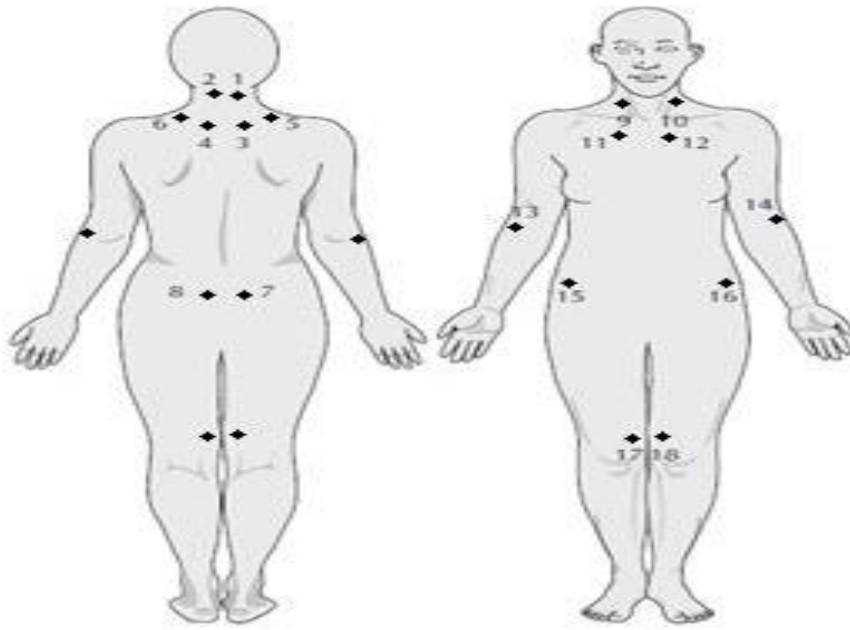
2.1.5. Fibromiyalji Sendromunun Tanısında Uluslararası ve Ulusal Ölçütler

Patolojik süreçleri hakkındaki bilgilerimizin sürekli artmasına rağmen özgün bir tanısal laboratuvar testine veya bir biyo-belirtece sahip olunmaması nedeniyle FM'nin tanısı çeşitli zorluklar içerir. Yaklaşık son 20 yıldır FM'nin klinik tanısında kullanılabilecek güvenilir ölçütler saptanmaya çalışılmış ve çeşitli anketler oluşturulmuştur(64-68). FM tanısına yardımcı ilk ölçütler ACR tarafından önerilmiştir (69). Bu tanısal test, FM'nin saptanabilen en önemli özelliği olan KYA ve hassas noktaların ölçülmesine dayandırılmıştır. Parmağı kullanarak yapılan ve büyüklüğü 4

kg/cm² olan basınç uygulamasının ağrı duyumu algılanmasına neden olduğu özel vücut bölgeleri hassas noktalar olarak adlandırılmaktadır. Hassas noktaları dikkate alan bu tanısal işlem, ACR tarafından tanımlanan iki temel ölçüte dayandırılmaktadır. Bunlardan birincisi, yaygın kas-iskelet sistemi ağrılarının en az 3 aydır devam ediyor olmasıdır. İkinci ölçüt ise 18 hassas noktanın 11 tanesinde hassasiyet ile karşılaşılmıştır. Ağrının vücudun iki yanını da etkilemesi, belin altı ile üstündeki bölgeleri kapsaması, eksensel yerleşime sahip olması ve yer değiştirerek şiddetinin artması ve azalması FM'den şüphelenmek için yeterli nedenleri oluşturmaktadır FM sadece ağrı ile ilişkilendirilebilecek tek boyutlu bir fonksiyonel bozukluk değildir ve yukarıda da ifade edildiği gibi *yorgunluk, uyku bozukluğu, depresyon, anksiyete, kognitif bozukluklar, sabah yorgunluğu* ve *fiziksel fonksiyon bozuklukları* bu rahatsızlığın diğer boyutları olarak sıralanabilir (67). Bu nedenle, ACR' nin 1990 ölçütleri zaman içinde geliştirilmiş ve FM semptomlarının önemliliğini de dikkate alan yeni bir ölçek olarak ACR 2010 ölçütleri (65) belirlenmiştir. Bu ölçütlere göre, FM'li hastalar ile diğer bozukluklara sahip hastalar arasında ayırımı sağlayan 2 faktör çok belirgin bir biçimde öne çıkmaktadır. Bunlardan biri ağırlı vücut bölgelerinin sayısını saymaya dayalı olarak belirlenen *yaygın ağrı indisi* (widespread pain index, WPI) diğeri ise kognitif semptomların, uyku, yorgunluk ve ek somatik semptomların önemlilik derecesini belirleyen *semptom önemlilik ölçeğidir* (Symptom Severity, SS, scale). Bu iki ölçeğin kullanılması ile FM tanısı koyabilmek için $WPI \geq 7$ ve $SS \geq 5$ veya $WPI 3-6$ ve $SS \geq 9$ olması gerektiği önerisinde bulunulmuştur (65).

ACR 2010 ölçütleri de yeniden gözden geçirilerek SS ölçeği değiştirilmiş, ilk ölçütlerin belirlenmesinde kullanılan WPI verilerinin değiştirilen SS ölçeğine eklenmesiyle 0-31 FM semptom ölçeği (FMSÖ) oluşturulmuştur. (70). Çeşitli ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de ACR tarafından önerilen FM etki anketini dilimize çevirerek

insanlarımızın yaşam biçimine uyarlama çabaları gösterilmiş ve ilgili FM etki anketleri oluşturulmuştur (71,72). Tüm bu çabalara rağmen FM için mutlak ve kesin sonuçları olan bir tanısal ölçüt yoktur ve çok sayıda potansiyel tanı olabileceğini düşünmek hatalı tanı koyma olasılığını azaltacaktır.



Resim 1: FM tanısı koymada kullanılan ve ağrı açısından hassas olan bölgeler

2.1.6.FM’de Klinik Belirtiler

FM’de kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, bitkinlik, sabahları yorgun uyanma, dinlenememe, sabah tutukluğu, yumuşak dokularda öznel şişlik hissi, karıncalanma, titreme, aşırı terleme, soğuk ekstremiteler, kronik baş ağrısı (migren), temporamandibüler eklem ağrısı, dismenore, premenstrüel sendrom, irritabl kolon sendromu, dizüri (kadın üretral sendromu), fonksiyonel solunum sistemi semptomları, fonksiyonel kardiyak semptomlar, (semptomların hava şartları ile değişmesi,

semptomların stres ve anksiyete ile artması), anksiyete, Raynaud fenomeni, sika semptomları şeklinde çok farklı semptomlar vardır(73,74).

2.1.6.1. Ağrı

Hastalığın en önemli bulgusu kronik yaygın kas- iskelet sistemi ağrısıdır. Ağrının yaygınlığı; vücudun hem solunda hem sağında (bir tarafta daha fazla olabilir), hem alt hem üst vücut yarısında ve aksiyal iskelette ağrı olması, kronik olması ise 3 aydan daha uzun süredir devam etmesini ifade etmektedir. Ağrının hissedildiği bölgeler; boyun, bel, alt ekstremiteler, sırt, dirsek, göğsün ön tarafı, çenedir. Ağrı geniş bir alandadır ve hasta sınırlarını net olarak çizemez. Ağrı şiddetinin RA hastalarından yaklaşık iki kat fazla olduğu bildirilmiştir(75).

2.1.6.2. Tutukluk

FM hastalarında tutukluk yaygındır. Sabahları daha belirgin olup tüm gün sürebilmektedir. Yalnız ellerde değil tüm vücutta hissedilir ve fonksiyonel kayıp yaratmaz. FM’de görülme sıklığı %75-85 arasında değişmektedir(76,77).

2.1.6.3. Yumuşak dokularda öznel şişlik hissi

Hastaların yaklaşık yarısında yumuşak doku şişliği hissi vardır. Şişlik hissi genellikle ekstremitelerdedir. Artiküler ya da non-artiküler yerleşimli olabilir. FM’de objektif şişlik bulunmaz. FM’de görülme sıklığı %50’dir(7,76).

2.1.6.4. Yorgunluk - halsizlik

FM’li hastaların yaklaşık olarak %75- 90’ında orta ve ciddi düzeyde yorgunluk, halsizlik, bitkinlik görülebilir(7,69). Yorgunluk, sabah yataktan kalkarken ve günün ileri

saatlerinde en fazladır. FM’li hastalarda en sık rastlanan semptomlar arasındadır. Genellikle gün boyu sürer. Hastalar tipik olarak daima yorgun olduklarını ifade ederler. Hastaların fiziksel aktivitesini etkiler, günlük işlerini yaparken güçsüzlük ve halsizliğin belirginleştiği belirtilmektedir(78).

2.1.6.5. Sabah yorgunluğu

Uyku kalitesinin önemli bir göstergesidir. Mevsim dönümlerinde daha belirgindir. Hastalar yataktan kalkamadıklarını veya dayak yemiş gibi kalktıklarını ifade ederler(7,79).

2.1.6.6. Uyku bozukluğu

FM hastalarında uyku bozukluğu yaygındır. Hastaların yaklaşık %75’inde görülür (76,78,79). Hastalar uykularının hafif olduğunu, geceleri sık uyandıklarını ve sabah yorgun kalktıklarını ifade ederler(80,81).

2.1.6.7. Karıncalanma

Alt ekstremiteden çok üst ekstremitede özellikle parmaklarda ve gövdede rastlanır, ancak segmental bir dağılım söz konusu değildir. Ekstremitelerde yaygın karıncalanma hastaların %40-60’ında vardır(82).

2.1.6.8. Psikolojik bulgular

FM’li hastalarının yaklaşık olarak %30- 40’ında vardır. Bunlar anksiyete, stres ve depresyonu içerir. Çalışmalarda FM’li hastalardaki psikolojik problemler diğer romatolojik hastalıklardaki psikolojik problemlerden benzerlik ve insidans açısından farklılık göstermemektedir(78,83).

2.1.6.9. Baş ağrısı

Migren ve migren dışı baş ağrıları FM'li hastalarda %28-%58 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir(84).

2.1.6.10. Dismenore

Dismenore %40 - 50 hastada görülmektedir(85).

2.1.6.11. İrritabl kolon sendromu

FM'li hastalarda gastrointestinal problemler çok sıktır ve % 34-%60 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir(85).

2.1.6.12. Raynaud fenomeni

FM'li hastaların % 30'unda Raynaud fenomeni bildirilmiştir(85).

2.1.6.13. Ağız ve göz kuruluğu

Sikka semptomlarına benzer kuruluk bulguları görülebilir. Ağız kurumasının nedeni bilinmemekle birlikte, herhangi bir ilaç kullanımına bağlı olmaksızın gelişen bir durumdur. Bu semptomların anormal duyu algısı ile ilgili olduğu düşünülmektedir(86,87).

2.1.6.14. Huzursuz bacak sendromu (Restless leg sendromu)

FM'lilerin %30'unda görülür. Semptomlar daha çok uyku öncesinde ortaya çıkar. Baldırda bazen kalça, uyluk ve ayakları da içerecek şekilde tüm alt ekstremitede ağrı ve halsizlik ile seyreden bir tablodur(85).

2.1.6.15. Kadın üretral sendromu (FUS)

FM hastalarında üriner yakınmalara da rastlanmaktadır ve bu yakınmalar sık idrara çıkma, dizüri ve suprapubik rahatsızlık hissinden oluşmakta, kadın üretral sendromu adını almaktadır. Bu hastalarda idrar sterilidir(85).

2.1.6.16. Dispne

FM’li olgularda, yerel ya da yaygın kas fonksiyonu bozuklukları ve dispne şikayetleri sıklıkla bulunmaktadır. Hafif fiziksel aktivite sırasında bile ortaya çıkabilen dispne, diyafram fonksiyon yetersizliğine ve bu hastalardaki genel fiziksel aktivite azlığına bağlanmaktadır, (85).

2.1.7.FM ile eşlik edebilen hastalıklar

FM çeşitli konnektif doku hastalıkları (Raynaud sendromu, Sjögren sendromu, ankilozan spondilit, RA, sistemik lupus eritematosus gibi) ile birlikte görülebilir. FM’lilerde mitral valv prolapsusu, temporomandibular eklem disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, hipotiroidi, tekrarlayan tendinit, plantar fasiit, kostokondrit, bursit gibi patolojiler görülebilmektedir(69,51,88). Hassas nokta muayenesinde veya deri katlama testi sırasında görülen reaktif hiperemi FM’deki bulgulardandır ve sağlıklı kontrollere göre FM’lilerde daha siktir. Deride orta veya ciddi derecelerde retiküler renk değişikliği, %15-24 oranında bulunabilmektedir(51,89).

2.1.8.AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda, miyofasyal ağrı sendromu (MAS), kronik yorgunluk sendromu, psikojenik ağrı, depresyon, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, polimiyaljiya romatika, miyozitis gibi romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatiler

düşünülmelidir. Romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatilerin ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar incelemeleri oldukça faydalıdır (15,17).

2.1.8.1.Miyofasyal Ağrı Sendromu:

FM ile en çok karışan tablo MAS.dur. Bu sendromdaki ağrı, lokalize ve hassasiyetle karakterizedir. Aynı zamanda palpasyonla yansıyan ağrı yaratan odaklar (tetik nokta) vardır. Etkilenmiş kaslar palpasyonla şerit halinde ele gelir. MAS.da tetik noktada görülen ağrı lokal tedavilere cevap verir ve MAS.da uyku bozukluğu yoktur (90). MAS oldukça yaygındır ve özellikle hassas nokta-tetik nokta ayırımının iyi yapılamayaşı karışıklığa neden olmaktadır. Yansıyan ağrı bölgelerinde lokal vazokonstriksiyon, terleme, lakrimasyon, salivasyon ve pilomotor aktivite gibi otonom bulgular, dengesizlik, baş dönmesi, tinnitus ve motor koordinasyon bozukluğu gibi proprioseptif bozukluklar MAS.da görülmektedirler (17). Aktif bir tetik noktaya parmakla bastırıldığında hastanın zıplamasına zıplama belirtisi (Jump sign) denir (91). Ayrıca lokal seğirme yanıtı ve dermografizm bulguları da görülebilir (15,17).

2.1.8.2.Kronik yorgunluk sendromu:

FM, kronik yorgunluk sendromu (KYS) ile çok karışabilir. KYS altta yatan nedeni belli olmayan, popülasyonda orta sıklıkta görülen bir hastalıktır. KYS, günlük yaşam aktivitelerini engelleyen süregen ve ağır yorgunluk olarak tanımlanır. Bunun yanı sıra kas veya eklem ağrısı, hafıza veya konsantrasyon bozukluğu, yeni baş ağrıları ve dinlendirmeyen uyku gibi semptomları da kapsar (92). KYS da kadınlarda daha sıktır, ancak ortalama görülme yaşı FM.ye göre daha erkendir (93). Hastaların büyük kısmında ACR kriterlerine göre FM.de tanımlanan 18 HN.nin çoğunda duyarlılık gözlenir ancak duyarlı noktaların sayısı FM.den daha azdır. FM kriterlerinden farklı

olarak, KYS.nin sınıflandırma kriterlerinde bilinen belirgin kronik yorgunluğa neden olan hipotiroidizm, malignite, uyku apnesi, hepatit, madde bağımlılığı ve psikotik psikiyatrik hastalıklar gibi durumlar dşlanmalıdır (94).

2.1.8.3. Psikojenik Ağrı

FM. nun fizik muayene bulguları arasında HN dışında bulgu olmaması ve hastaların tüm laboratuvar ve radyolojik tetkiklerinin normal oluşu bu sendromu yeteri kadar iyi tanımayan doktorları psikolojik bozukluk düşüncesine yöneltir (17). Psikojenik ağrıdaki ağrı sinir ve kas sistemlerinin anatomisi ile uyumlu değildir. Psikojenik kökenli ağrısı olan hastalar depresyon, nöroz ve sosyal uyum bozuklukları gibi ilave ruhsal problemlere sahiptirler. Ağrının yeri belirsiz ve gezicidir, zaman içinde değişir. Hastalar her türlü dokunmaya ani ve egzajere geri çekmelerle cevap verirler ve belirtileri analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlardan etkilenmez. FM ağrıları psikojenik ağrıyla da karışabilir, ancak psikojenik ağrıda semptomlar değişkendir, belirgin hassas nokta yoktur. FM.de ise ağrı lokalizasyonları bellidir. Belirtiler iklim şartlarına göre değişim gösterir. Hafif palpasyona dayanıklıdır (17).

2.1.8.4. Depresyon:

FM ile depresyon daha önce de bahsedildiği gibi birbirlerinden farklı durumlardır. FM.de depresyon, diğer kronik ağrı durumlarında olduğu gibi daha fazla görülmektedir. Her ikisinde de uyku bozukluğu, yorgunluk ve normal aktivite düzeyinde azalma mevcuttur. Ayırım ve tedavi için psikiyatristlerle ortak çalışılmalıdır (17).

2.1.8.5.Diğer klinik durumlar:

FM enfeksiyon, diskopati, kas hastalıkları, çeşitli konnektif doku hastalıkları ve bir çok durumla karışabilir. Radyolojik ve laboratuvar incelemeler ile ayırıcı tanı yapılır (14,95).

2.1.9.PROGNOZ:

FM genelde selim bir hastalık olmasına rağmen, RA.lılarla karşılaştırmalı yapılan çeşitli çalışmalarda yaşam kalitesinin, fiziksel özürlülük dışında her iki hastalıkta da aynı düzeyde etkilendiği saptanmıştır (94). Wolfe ve arkadaşlarının çok merkezli 1604 FM.li hastada yaptıkları çalışmalarda %64 oranında işe devam saptamışlar, yüksek oranda özürlülük ve iş kaybı saptanmıştır (96). Birçok çalışma FM kliniğinin kronik ve rekürren olduğunu desteklemektedir (96,97,98). Amerika.da FM.lilerin %33.ü hastalıkları nedeni ile işlerini değiştirmekte ve %22.si hastalık nedeni ile emekli olmaktadır (99).

Prognoz açısından araştırmacılar arasında 3 konuda görüş birliği vardır:

1. Bir kez ortaya çıktıktan sonra yakınmalar hastanın yaşamı boyunca aralıklı olsa da gözlenmektedir.
2. Çok ağrılı ve rahatsız edici olmakla birlikte eklemlerde kısıtlılık ve deformitelere yol açmaz.
3. Hastalarda belirgin yorgunluk, tutukluk, paresteziler ve subjektif kas gerginliği geçici değildir ve kronikleşir (16,17).

Yunus ise remitan-intermitan (semptomlar kaybolabilir ama sık olmayarak tekrarlar), fluktuasyon gösteren (semptomlar devamlıdır, zaman zaman hafifler) ve progresif

(semptomlar zaman içerisinde artar) olmak üzere üç sonuç önermektedir (17). FM.de özürllük ve yaşam kalitesinin saptanması ve takibi için son durum olarak çeşitli fonksiyonel skalalar kullanılmaktadır. AIMS (Arthritis Impact Measurement Scale: Artrit Yaşam Etki Skalası) ve FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire: Fibromiyalji Sendromu Etki Sorgulaması Formu) bunlardan iki tanesidir. Bu skalalar hastanın tek yönlü değil, çok yönlü takibi, tedavi ekibine hastanın da dahil edilmesi, başarıyı veya başarısızlığı fonksiyonel değerlendirme, yaşam kalitesi ölçümleri, hastanın ruhsal durumu, hasta memnuniyeti ile belirlenmesi açılarından oldukça önemlidir (17).

2.1.10. TEDAVİ

2.1.10.1. Fibromiyalji Sendromunun Tedavisinde Genel İlkeler

Fibromiyaljide tedavinin amacı hastanın ağrılarını, gerginlik, yorgunluk, uykusuzluk ve ruhsal bozukluk gibi sorunlarını azaltmak, mümkünse ortadan kaldırmaktır (64,100,101 102). Öncelik sırası çeşitli merkezler arasında farklılık göstermekle birlikte, ilaç tedavisi, fiziksel egzersiz, kognitif-davranışsal tedavi ve hastanın eğitimi FM için kullanılan tedavi yöntemleri arasındadır. Diğer bir deyişle, FM'nin tedavisinde çok disiplinli yaklaşımın gerekli olduğu ve birden çok tedavi yönteminin eş-zamanlı uygulanmasının yararlı olacağı düşüncesi genel kabul görmektedir (103,104).

2.1.10.2. İlaç Tedavisi

Tarihsel olarak çok sayıda semptom FM ile ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, FM popülasyonunda oldukça homojen bir dağılım gösteren ve en çok sıkıntı oluşturan semptomlar ağrı, uyku bozukluğu ve yorgunluk şeklinde sıralanabilir. Depresyon, anksiyete ve kognitif bozukluk gibi semptomların FM popülasyonundaki dağılımı ise

oldukça heterojendir. Bu nedenle, klinik olarak başarılı bir ilaç tedavisi ağrıyı ortadan kaldırmanın yanısıra diğer semptomlar üzerinde de etkili olmayı amaçlamalıdır.

Trisiklik antidepresanlar, serotonin, noradrenalin geri alım inhibitörleri ve α_2 - δ ligandları ile bazı analjeziklerin kullanımının FM'nin tedavisinde etkili olduğu ifade edilmektedir. Trisiklik antidepresanlar ağrı, yorgunluk ve uyku üzerinde pozitif etkiye sahip ilaç grubu olarak görülmektedir (105). Bu ilaçlar, serotonin ve norepinefrin geri alımını inhibe ederek inen inhibitör ağrı yolağındaki nöronal iletimi güçlendirirler ve ağrının azalmasına katkıda bulunurlar (106). Diğer ilaçlar da ağrı üzerinde benzer bir etkiye sahiptirler. Örneğin, yine serotonin ve norepinefrinin geri alımını inhibe eden bir antidepresan olan milnacipram ile duloxetine noradrenerjik ağrı baskılayıcı yolların aktivitesini artırarak ağrıyı azaltır ve bu nedenle FM tedavisinde etkilidir (107). Bir α_2 - δ ligand olan pregabalin ise sinir son uçlarındaki voltaj kapılı kalsiyum kanalları üzerine etki ederek içeri kalsiyum akısını küçültür. Bu küçülmenin glutamat, noradrenalin ve P maddesi gibi bir dizi nöro-kimyasalın serbestleşmesinde azalmaya neden olduğu ve böylece pregabalin'in analjezik, antikonvülsan ve anksiyolitik-benzeri bir etkinlik gösterdiği ifade edilmektedir (108). Atipik bir ağrı giderici olan tramadolün de serotonin ve norepinefrinin geri alımını etkilemesi nedeni ile MSS üzerindeki etkisinin diğer narkotiklerden farklı ve FM üzerinde yararlı olduğu ifade edilmektedir (106,108).

Günümüzde, FM tedavisinde kullanılması Amerikan Food and Drug Administration (FDA) kurumunca kabul edilmiş olan başlıca ilaçlar duloxetine, milnacipram ve pregabalin olmakla birlikte, bu ilaçların FM'nin tüm boyutları ve/veya tüm FM'li hastalar üzerinde etkili olduğu söylenemez. Örneğin, bir trisiklik antidepresan olan amitriptyline ile pregabalinin FM'de görülen depressif duygu durumu, duloxetine'in yorgunluk, milnacipram'ın ise uyku üzerinde etkili olmadığı belirtilmektedir (102,105). Birden fazla ilacın birlikte kullanımı ve etkinliği konusunda

ise yeterli çalışma yoktur (101,102, 105). FM tanısında evrensel bir standardın olmaması yüzünden bu ilaçların FM tedavisindeki etkinlikleri de kısmen tartışmalıdır. Bununla birlikte, FM'nin ilaçla tedavisindeki etkinliğin bu sendromun fizyopatolojisini anlamamıza paralel olarak geliştiği söylenebilir.

2.1.10.3. Fiziksel Egzersiz

FM'de tedavinin sadece ana sorun olan ağrıya odaklanmaması ve sendromun diğer boyutlarını da dikkate alması gerektiği açıktır. Örneğin, FM'li hastaların çoğu günlük yaşamlarındaki aktivitelerini yerine getirmekte sıkıntı yaşadıklarından ve fiziksel egzersize karşı dayanıksız olduklarından yakınır. Bu nedenle, egzersiz tedavisi fiziksel kondisyonları yetersiz olan bu kişilerin tedavilerinde mutlaka yer almalıdır. Ağrı üzerinde de olumlu etkileri olmakla birlikte, FM'li hastalara uygulanan fiziksel egzersiz tedavilerinin temelde bu hastaların ağrılarını gidermeye değil, hareket fonksiyonlarını iyileştirmeye odaklanması gerektiği belirtilmektedir (109). Aerobik fiziksel aktivitenin en az 10'ar dakikalık bölümler halinde olması, haftada 2 gün ve ya daha fazla günde majör kas gruplarını içine alan güçlendirme çalışmalarının da yapılması gerektiği ifade edilmektedir. (110,111). Bu noktada, fiziksel egzersiz kavramının, egzersizin türü, süresi, uygulanma sıklığı ve dozu/şiddeti gibi özellikleri açısından değerlendirilmesi gerektiği, bu yönleri ile farmakolojik tedaviden farkının olmadığını da belirtmekte yarar vardır. Egzersizin FM'nin tedavisindeki yararı konusunda çok az kuşku vardır. Aerobik egzersiz, dayanıklılık ve esneklik artırıcı egzersizler ile denge egzersizleri gibi çeşitli aktivitelerin kronik hastalıkların gelişme riskini ve fonksiyonel kısıtlılık ile yetersizlikleri azaltıcı etkiye sahip olduğu bilimsel olarak da kanıtlanmıştır (108,112).

2.2. S100 PROTEİNLERİ

S100 omurgalılarda bulunan kalsiyum-modüle proteinlerden, EF-el tipi, multijenik bir ailedir. İntraselüler ve ekstraselüler birçok düzenleyici aktivitesi vardır (113). Bu ailenin S100 diye isimlendirilmesinin sebebi, %100 doygun Amonyum Sülfat solusyonunda eritilebilir olmasıdır (114). Bu protein ailesine ait olan üyeler birçok efektör proteinle etkileşime girerek enzim aktivitelerini düzenler, sitoiskeletin yapısal dinamiklerini etkiler, hücre büyümesini, farklılaşmasını düzenler ve kalsiyum hemostazını sağlar. Yapısal olarak S100 proteinlerinin çoğu antiparalel olarak paketlenmiş homodimer yapıdadır (bazıları heterodimer olabilir), fonksiyonel olarak kalsiyuma bağlı (bazen kalsiyum bağımsız) iki homolog ya da heterolog hedef protein ile çapraz bağlanır. S100 proteinleri ekstraselüler olarak da birçok aktiviteye sahiptir, sekresyon da (bilinmeyen bir mekanizmayla) az bir kısmı için bildirilmiştir. Ekstraselüler S100 proteinleri inflamatuvar hücrelerde, nöronlarda, astrositlerde, mikrogliada, endotalyal ve epitelyal hücrelerde regulatuar etkilidir ve bir hücre yüzey reseptörü olan RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products), S100B ve S100A12 proteinlerinin inflamatuvar hücrelerde ve nöronlardaki etkisini arttırıcı potansiyel bir reseptör olarak tanımlanmıştır. S100 proteinleri ile etkileşebilen başka hücre yüzey molekülleri de bulunmuştur. Bu da RAGE'in S100 proteinlerinin üniversal bir reseptörü olmadığını ve tek bir S100 proteininin birden fazla reseptör ile etkileşebileceğini düşündürmüştür. Sonuç olarak S100 proteini ailesi üyeleri çeşitli hücrel aktivitenin düzenlenmesinde rolü olan multifonksiyonel proteinlerdir(113).

Bizim çalışmamızda S100 protein ailesinden S100A1 ve S100B içeriyordu. Kognitif disfonksiyonla ilişkisi gösterilen S100 β proteiniydi. S100 β (S100 β) %100 amonyum

sulfatta çözünür olmaları nedeni ile kalsiyum-aracılı proteinlerin multigenik ailesine ait olan düşük moleküler ağırlıklı glial bir proteindir (yaklaşık 10 kDa) (115). Alt ünitelerle değişik kombinasyonlar S100 protein ailesini oluşturmaktadır, bu da α - α , α - β ve β - β alt ünitelerin hetero ve homodimer formlarına farklılaşır ve S100 β ; β - β ve α - β formlarını kapsar ve sinir sistemine oldukça spesifik olup serebral astroglial kompartman, periferik Schwann hücreleri ve ekstanöronal olan melanosit, adiposit ve kondrositlerde bol miktarda bulunur (116). S100 β değişik hücrelerde bolca bulunması nedeni ile spesifik glial hasardan ziyade genel olarak kan-beyin bariyerinin disfonksiyonunun bir belirtici olduğu hipotez edilmektedir (117). S100 β BOS'a nöronal hücelere yapısal hasar olduktan sonra salınmaktadır ama kan-beyin bariyeri aracılığı ile olan pasajın altta yatan mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. S100 β 'nin konsantrasyonu BOS'da serumdan 40 kat daha fazladır. Bu biyobelirteç hemolizden etkilenmez ve oldukça stabildir (118), bu sayede klinik biyobelirteç olarak kullanılabilir. Serum örnekleri hormon tüpünde santrifüj edildikten sonra bekletilmeden elektrokemilüminesans immünassay (ECLIA, Roche Diagnostics) yöntemiyle Cobas E 601 otoanalizör (Hitachi High Technology Co. , Tokyo, Japan) kullanılarak ölçüldü. Test 18 dakikada tamamlandı.

1. inkübasyon: 20 μ L numune, S100'e spesifik biyotinli monoklonal antikor ve rutenyum kompleksia ile işaretlenmiş S100'e spesifik monoklonal antikor bir sandviç kompleksi oluşturmak için reaksiyona girer.
 2. inkübasyon: Streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanmış hale gelir.
- Reaksiyonkarışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış maddeler

ProCell ile uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonuna neden olup, bu bir foton sayıcı (photomultiplier) ile ölçülür.

Sonuçlar, 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Grupları

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon (FTR) polikliniğine Kasım 2013-Mart 2014 tarihleri arasında müracaat eden ve American College of Rheumatology (ACR)1990 FM Sınıflandırma kriterlerine göre fibromyalji tanısı alan 50 bayan hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu aynı yaş karşılaştırmalı olarak FTR polikliniğine FM ve diğer inflamatuvar romatizmal patolojiler dışında nedenlerle müracaat etmiş sağlıklı bayan bireylerden seçildi.

3.2.Çalışmaya alınma kriterleri:

1. 18-70 yaş aralığında olmak
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmek
3. ACR 1990 kriterlerine göre Fibromiyalji tanısı almış olmak

3.3.Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Çalışmaya katılmak istemeyen kişiler
2. Başka herhangi bir romatizmal hastalığı olanlar

3. Enfeksiyon varlığı veya malignite öyküsü olanlar
4. Herhangi bir sistemik hastalığı olanlar
5. Sigara içenler
6. Gebelik ve emzirme dönemindekiler
7. Major depresyon tanısı almış olanlar
8. Son üç ay içinde antidepresan ilaç kullananlar
9. 18 yaşından küçük ve 70 yaşından büyük olan kişiler
10. Serebrovasküler hastalık öyküsü bulunanlar
11. Kronik yorgunluk sendromu olan bireyler

Tüm katılımcıların demografik verileri ve lökomotor sistem muayeneleri yapıldıktan sonra hasta ve kontrol grubunda hassas nokta belirlemesi palpasyonla belirlenip not edildi. . Hastalarda ve kontrol grubunda yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla Short-Form Health Survey (SF-36), psikolojik durumu değerlendirmek amacıyla Beck Depresyon Ölçeği ve Stait Trait Anxiety Index (STAI) I,II kullanıldı. Hastaların fonksiyonel durumlarının değerlendirilmesinde ve hastalık şiddetinin tespitinde fibromyalji etki anketi (FIQ) kullanıldı. . Kognitif disfonksiyonu araştırmaya yönelik mini mental test ve saat çizme testi uygulandı. .

3.4.S100 ANALİZİ

Tüm katılımcılarda serum S100 düzeylerine Eclia yöntemiyle bakıldı S100, ELISA (Enzim ilintili immun test) ve ECLIA yöntemleri ile serum veya BOS'da tespit edilebilir. ECLIA yöntemi ELISA yöntemine benzer şekilde çalışır. Sadece oluşan immünkomplekslerin belirlenme şekilleri farklılık göstermektedir. ELISA'da renk oluşumu dikkate alınırken, ECLIA'da kimyasal reaksiyonun ürettiği ışığın ölçümü değerlendirilmektedir. Kemilüminessans işaretleme metodu halen en hassas metottur.

S100 ölçümü için referans değerleri 0,005- 39 µg/L olarak bildirilmiştir.Bizim kullandığımız S100 kiti S100B ve S100A1 alt tiplerini içeriyordu.

3.5.Demografik özellikler :

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

3.6.SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği :

Genel yaşam kalitesi olarak SF-36 (the MOS 36-item short-form health survey) formu kullanıldı. SF-36 formu hasta tarafından da doldurulabilen toplam 36 maddeden oluşan kas iskelet sistemi rahatsızlığı olan hastalarda kullanılan bir ölçüttür. SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği Ware ve ark. (119,120) tarafından geliştirilmiş ve türkçeye Koçyiğit ve ark. tarafından uyarlanıp, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (121).

Sağlıkla ilgili 8 ayrı parametreyi kapsamaktadır. Fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde) , mental sağlık (5 madde), zindelik (4 madde), ağrı 2 (madde), genel sağlık [(genel bakış açısı (5 madde)+ sağlıkta değişiklik (1 madde)] şeklindedir. SF-36'da maddeler sağlık durumu ile ilgili pozitifin yanı sıra negatif durumları da sorgular. Her boyut için maddelerin skorları kodlanmakta ve 0'dan (en kötü sağlık durumu) 100'e (en iyi sağlık durumu) kadar puanlı bir skala haline dönüştürülmektedir.

3.7.Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ):

Hastalarımıza uygulanan Beck depresyon ölçeği 1961 yılında Beck ve ark. tarafından geliştirilmiştir (122). Depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel, motivasyonel belirtileri ölçmektedir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenirlik çalışması, Hisli tarafından 1988 yılında yapılmıştır (123). Bu ölçek toplam olarak 21 sorudan oluşur. Anket şeklinde düzenlenen bu ölçekte, hastalardan kendilerine en uygun olan cümleyi seçmeleri istenir. Her madde 4 cümleden oluşur. Bu cümleler sabit durumdan (0 puan), en ağır duruma (3 puan) göre sıralanmıştır. Bu ölçeği oluşturan cümleler tedaviye alınan depresyon hastalarının ifadelerinden oluşturulmuştur. En yüksek puan 63'tür. 0-13 puan arası depresyon yok, 14-24 puan arası orta derecede depresyon, 25 puanın üzeri ciddi depresyon olarak değerlendirilir.

3.8.Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) :

Hastalara uygulanan fiziksel etki ölçeği Burchardt ve ark. tarafından FM hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiş ve ülkemize özgü geçerlilik güvenirlik uyarlaması Sarmer ve ark. tarafından yapılmıştır (124-125).

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

İlk başlık 11 soru içerir ve fiziksel fonksiyon skalasını oluşturur. 11 soru skorlanır ve fiziksel engellik toplam skoru elde edilir. Her alt başlık 4'lü Likert tipi skala ile

puanlanır. Her alt başlık 0 (her zaman) - 3 (hiçbir zaman) arası puanlanır ve maksimum puan 33 olabilir. Hasta tarafından işaretlenen soruların puanları toplanır, soru sayısına bölünür ve 0-3 arası bir ortalama sonuç elde edilir. 2. başlık ters olarak skorlanır böylece daha yüksek skor engellilik anlamına gelmiş olur(örnek: 0=7 , 1=6, 2=5, 3=4, 4=3, 5=2, 6=1, 7=0). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. Üçüncü başlık direkt olarak puanlanır (örnek: 7=7, 0=0). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. 4-10 arası sorular hasta tarafından 10 aşamalı puanlanır, skor her soru için 0-10 arasında puan alır. Hasta bir soruda eğer 2 rakam arasını işaretlerse 0,5 puan anlamına gelir. Her sorudan elde edilen cevaplar toplanıp toplam sonuç elde edilebilmesi için bir normalizasyon prosedürü gereklidir. Normalize edilmiş skorlar 0-10 arası puanlanmış olur ve 0= engellilik yok ve 10 = maksimum engellilik anlamına gelir (124,125).

Fibromiyalji Sendromu Etki Sorgulaması Toplam Puan Hesaplaması

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

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

3.9.Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği (STAI TX- 1, STAI TX- 2):

1-)Durumluk Kaygı Ölçeği: Bireyin belirli bir alanda ve belirli bir koşulda kendini nasıl hissettiğini belirler.

2-)Sürekli Kaygı Ölçeği: Bireyin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak kendini nasıl hissettiğini belirler. Spielberg ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş (1970), Öner ve Le Compte tarafından Türkçe'ye uyarlanmış,(126) Likert formatında, 20'si durumluluk, 20'si de sürekli kaygı ölçmeye yönelik toplam 40 maddeden oluşan bir ölçektir. Ölçeğin uygulandığı bireylerin işaretleyeceği bölümde 4 ayrı seçenek bulunmaktadır. Bu seçenekler ifade edilen davranışların ve duyguların yoğunluğunu belirlemek amacı ile “hiç” “biraz” “çok” “tamamiyle” seçeneklerinden oluşmaktadır. Her iki ölçekten elde edilen toplam puan değeri değişir. Büyük puan yüksek kaygı seviyesini, küçük puan ise düşük kaygı seviyesini belirtir.

3.10.Saat çizme testi:

Bilişsel işlevlerin planlama bölümünü değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Hastaya çapı 8 cm'den aşağı olmayan kaba bir daire çizip vererek bunu büyük bir saat olarak kabul edip rakamlarını da kendisinin yerleştirmesi ve saatin örneğin 11:20'yi göstermesi istenir. Puanlamada 10=en iyi, 1=en kötü olmak üzere 10-6 arası puanlarda saat kadranı ve numaraları genellikle doğru çizilmiş, 5-1 arası puanlarda saat numarası ve kadrancı yanlış çizilmiştir. (127)

3.11.Mini Mental Durum Testi – MMSE:

Muhtemelen en yaygın kullanılan kognitif tarama aracıdır. Orijinal olarak depresyonu demanstan ayırmak için geliştirilmiş (128), kognitif bozukluğun ağırlığının ve zaman içinde değişikliğin nicel bir ölçütü olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Günümüze kadar duyarlılık ve güvenilirliğini arttırmak amaçlı çok sayıda değişiklik önerisi geliştirilmiştir (örn. standardize MMSE (129) [SMMSE], modifiye MMSE (130) [MMMSE veya 3MSE]. SMMSE, isminden de anlaşılacağı gibi yönergenin ifade

edilmesi ve puanlama için standart kurallar koyar. Cerrahpaşa Geriatrik Psikiyatri ekibi (Güngen ve arkadaşları) tarafından Türkçe standizasyonu da yapılmış (131), aynı ekip tarafından önerilen okur-yazar olmayanlar için de bir modifikasyon mevcuttur. En yüksek puanın 30 olduğu MMSE, 10 puanlık zaman ve mekan oryantasyonu, 3 kayıt ve 3 hatırlama olmak üzere 6 puanlık bellek, 5 puanlık dikkat, 8 puanlık dil ve 1 puanlık görsel-mekansal işlevleri ölçen maddelerden oluşur. 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu kısa tarama testi kognitif disfonksiyon için en sık kullanılan testtir.(128) On bir sorudan oluşur ve 30 puan üzerinden değerlendirilir. Yirmi dört-otuz puan arası normal, 18-23 puan arası hafif kognitif disfonksiyon , 17 puan ve altı ciddi kognitif disfonksiyon uyumludur.

3.12.İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 18 Windows yazılım programı kullanıldı. Veriler, ortalama±standart deviasyon (mean ± SD) olarak gösterildi. Normal dağılım gösteren ve ortalamaları alınabilen verilerde gruplar arası karşılaştırmalar için independent student- t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann Whitney –U testi kullanıldı ; grup içi karşılaştırmalarda iki eş arasındaki farkın önemlilik testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Chi-Square testi; parametreler arasındaki ilişkileri belirlemede normal dağılım gösteren verilerde Pearson , normal dağılım göstermeyen verilerde Spearman korelasyon testi uygulandı. $p < 0,05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun yaş, boy, kilo, BMİ ve pozitif hassas nokta sayısı ortalamaları tablo 1’ de görülmektedir. Her iki grup ortalamaları arasında yaş, boy, kilo,

BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Pozitif hassas nokta sayısı FM hastalarında belirgin olarak yüksek bulundu. ($p<0,001$).

Tablo 1:Hasta ve kontrol gruplarının klinik ve demografik bulguları

	HASTA n=50	KONTROL n=40	p
	Ortalama$\pm$SD	Ortalama$\pm$SD	
Yaş	33,18 $\pm$ 6,65	35,97 $\pm$ 8,37	0,081
Boy	163,10 $\pm$ 5,29	162,67 $\pm$ 5,05	0,700
Kilo	64,20 $\pm$ 11,14	69,17 $\pm$ 15,36	0,079
VKi	24,13 $\pm$ 3,94	26,07 $\pm$ 5,39	0,053
Pozitif hassas nokta sayısı(PHNS)	14,84 $\pm$ 2,22	3,92 $\pm$ 2,00	<0.001

Hasta ve kontrol grubunun yaşam kalitesi ortalamaları tablo 2’de görülmektedir. .FM hastalarında SF-36 fiziksel ve mental parametreler dahil tüm alt komponentlerinde yaşam kalitesinin etkilendiği görüldü. Hasta ve kontrol grubunda SF-36’nın GH, PF, RP, BP,VT,SF, RE, MH,PCS, MCS parametreleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık bulundu($p<0,001$).FİQ ortalamalarında FM hastalarında anlamlı derecede yüksek bulundu($p<0,001$).

Tablo 2:Hasta ve kontrol grubunun yaşam kalitesi

		Hasta n=50	Kontrol n=40	p
		Ortalama±SD	Ortalama±SD	
SF-36 KOMPONENTLERİ	1.)PF(fiziksel fonksiyon)	61,08±24,76	92,00±15,47	<0.001
	2.)RP(rol problemleri)	21,56±32,35	80,62±36,46	<0.001
	3.)BP(vücut ağrısı)	35,90±16,83	73,92±25,72	<0.001
	4.)GH(genel sağlık)	46,28±19,96	68,05±15,72	<0.001
	5.)VT(vitalite)	39,83±14,37	59,62±12,62	<0.001
	6.)SF(sosyal fonksiyon)	47,01±17,40	73,93±19,98	<0.001
	7.)RE(emosyonel rol kısıtlılıkları)	22,00±37,26	82,50±36,19	<0.001

	8.)MH(mental sağlık)	52,36±10,82	59,70±9,38	0.001
	9.)PCS(fiziksel komponent özet skalası)	36,84±8,18	52,39±8,56	<0.001
	10.)MCS(mental komponent özet skalası)	36,56±8,74	44,21±6,72	<0.001
FIQ		58,22±13,59	22,43±15,31	<0.001

Hasta ve kontrol grubu beck depresyon anketi skoru ortalamaları ve durumluluk ve sürekli kaygı ölçeği (STAI-1,STAI-2) tablo 3'te gösterilmiştir. Buna göre FM'li bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek BDI skorları kaydedilmiştir. ($p<0,05$). STAI-I ve STAI-2 skor ortalamalarının FM'li hasta grubunda anlamlı düzeyde artmış olduğu görülmektedir ($p<0,05$).

Tablo 3:Hasta ve kontrol grubunun psikolojik durum skorları

	Hasta n=50	Kontrol n=40	p
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
STAI-1	48,60±8,50	36,62±7,18	<0,001
STAI-2	48,72±7,16	38,40±6,47	<0,001
BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ	18,36±7,92	4,35±5,53	<0,001

Hasta ve kontrol grubu mini mental test ve saat çizme testi ortalamaları tablo 4’te gösterilmiştir. Hasta ve kontrol gurubu arasında saat çizme ve mini mental test skorları arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 4:Hasta ve Kontrol gurubu kognitif durum skorları

	Hasta n=50	Kontrol n=40	p
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Mini Mental Test	24,42±4,41	25,27±3,98	0,376
Saat Çizme Testi	4,72±1,79	4,55±1,75	0,474

Hasta ve kontrol grubunun serum S100 düzeyleri tablo 5’te gösterilmiştir.Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum S100 düzeyleri FM grubunda daha yüksek düzeyde tespit edilmesine karşılık bu düzey istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$).

Tablo 5:Hasta ve kontrol grubu serum S100 düzeyleri

	HASTA n=50	KONTROL n=40	p
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
S100	0,068±0,073	0,054±0,033	0,459

FMS hastalarında serum S100 düzeyleri ile hastalık parametreleri arasındaki korelasyonlar tablo 6’de gösterilmektedir.Serum S100 düzeyleri ile hastalık

parametreleri,yaşam kalitesi, psikolojik ve kognitif durum arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadı($p>0,05$).

Tablo 6:FMS hastalarında Serum S100 düzeyi ile Hastalık parametreleri,yaşam kalitesi, psikolojik ve kognitif durum arasındaki ilişki(spearman)

	p	r
Yaş	0,315	0,145
PHNS	0,209	-0,181
PCS	0,420	0,117
MCS	0,868	-0,024
Beck depresyon	0,669	-0,062
STAI-1	0,197	-0,185
STAI-2	0,093	-0,240
Saat Çizme Testi	0,851	-0,027
Mini Mental Test	0,536	-0,090
FIQ	0,232	-0,172

Hastalık süresi	0,64	0,06
------------------------	------	------

5.TARTIŞMA

Fibromyalji, kronik, yaygın ağrı ve yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif fonksiyon bozukluğu ve depresif ataklar gibi birçok semptomun yer aldığı bir klinik tablodur (1). FM sıklıkla 30-50 yaş arası kadınları etkiler. Yapılan çalışmalarda prevalans tüm popülasyonun %1-4'u arasında saptanmış olup, erkeklerde %0-4, kadınlarda ise %2.5-10.5 arasında değişmektedir (3,132,133). Yaygın vucut ağrıları (hiperaljezi ve/veya allodini), belirli anatomik bölgelerde hassasiyet (hassas noktalar), kronik yorgunluk, uyku bozukluğu, tutukluk, subjektif şişlik gibi semptomların eşlik ettiği hastalık hem fiziksel hem psikolojik bozukluğa yol açması nedeni ile de kişinin yaşam kalitesini bozar (134). FM'in etiyolojisi ve mekanizmaları tam olarak anlaşılamamakla birlikte; ortaya çıkmasında nöroendokrin disfonksiyonlar yanı sıra santral ağrı mekanizmaları ve santral sensitizasyon en önemli faktörler olarak gözükmemektedir. FM'de genetik faktörler, travma, inflamasyon, mental stres, enfeksiyon gibi faktörler nöroendokrin anormallikleri tetikleyebilmekte veya modüle edebilmektedir (63). Etiyopatogenezi tam olarak açıklanamadığından bütün hastalara etkili bir tedavi yöntemi de yoktur.

Çalışmada yer alan FM'li hastaların ve kontrol grubu hastaların yaş ortalaması ACR 1990 çalışmasında değerlendirilen hastaların yaş ortalamalarıyla benzerlik göstermektedir (69). Daha önceki çalışmalarda hastaların büyük bölümünü kadın hastaların oluşturduğu saptanmıştır (7,80,88). Bu nedenle biz de çalışmamıza sadece

kadın hastaları dahil ettik. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu yaş, boy, kilo, BMI ortalamaları açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Türkiyede 20-64 yaş arasındaki bayanlarda FM prevalansı %3,6 bulunmuştur. Daha önceki bir çalışmada eğitim düzeyi düşük olanlarda fibromyalji sendromunun daha sık olduğu (% 10,7) bildirilmiştir.(4) Bizim çalışmamızda ise FM hastalarında eğitim düzeyi istatistiksel olarak normal sağlıklı kontrollere göre daha yüksek tespit edildi. Bu durum alınan örneklemin büyüklüğü ile ilişkili olabilir.

Bu çalışmada kognitif disfonksiyon, depresyon ve stres gibi durumlarla ilişkisi saptanan serum S100 protein düzeylerinin FM patogenezinde rolünün olup olmadığının araştırılması amaçlandı. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda serum S100 düzeyleri ile psikolojik durum, mental sağlık, yaşam kalitesi ölçekleri arasındaki bağlantı araştırıldı. Bu çalışma FM’de serum S100 düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Daha önce yapılmış çalışmalarda S100’ün kognitif fonksiyonlardaki bozulmayla olan ilişkisi de belirlenmiştir. Neil R Grubb ve arkadaşları 2007 yılında hastane dışında kardiyak arrest geçiren 143 hasta üzerinde yaptıkları bir prospektif çalışmada kardiyak arrest sonrası resusitasyon yapılanlarda serum S100 düzeylerinin kognitif disfonksiyon için belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.(136) Baranyi A ve arkadaşlarının 2013 yılında 34 hastada yaptıkları bir çalışmada kardiyopulmoner bypass geçiren hastalarda kognitif performansla S100 ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda serum S100 yüksekliğinin kognitif disfonksiyonla ilişkili olduğu saptanmıştır.(137) Li ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada yaşlı hastalarda total kalça protezi sonrası interlökin-6 ve S-100 seviyelerinin arttığı tespit edilmiş ve bu durum sözü edilen hastalarda operasyon sonrası gelişen kognitif disfonksiyonla

ilişkilendirilmiştir.(138) Levada ve arkadaşlarının son zamanlarda yaptıkları bir çalışmada serum S-100 proteininin subkortikal vasküler demansta anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir.(139) . Bunun aksine Ehrlich S ve ark.larının anoreksiya nervozalı hastalarda yaptıkları bir çalışmada S100 protein düzeylerinin kognitif disfonksiyonla ilişkisi olmadığı ortaya koyulmuştur. (143)

Biz ise mevcut çalışmada FM hastalarında serum S100 protein düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulamadık. Bununla birlikte S100 protein düzeyleriyle yaşam kalitesi, psikolojik ve kognitif durum skorları ile klinik pametreler arasında da bir ilişki saptayamadık.

Fibromyalji hastalarında temel bulgu ağrı olmakla birlikte yorgunluk (%96), uyku bozukluğu (%83), gerilim tipi baş ağrısı, migren (%70), kognitif bozukluk (%46), irritabl barsak sendromu (%60), irritabl mesane sendromu (%12-35), temporomandibuler disfonksiyon (%60) gibi bulgular da gözlenmektedir. Soğuk hava, nem, dinlendirmeyen uyku, fiziksel ve mental yorgunluk, stres gibi faktörler de semptomların oluşumunu tetikleyebilmektedir. Kognitif işlev, bireysel bilgi edinmeyi, sorunları çözmeyi ve geleceği planlamayı sağlayan bellek ve algının mental sürecidir.(135) Kognitif fonksiyon bozukluğu ise bu süreçlerde azalma olarak adlandırılır. FM’de kognitif fonksiyonların etkilendiğini gösteren yayınlar mevcuttur. Gracely ve ark. Fibromiyaljili hastalarda kronik ağrılı uyaranların, santral sinir sisteminde ağrı oluşturan yollarda nöroplastisite ve disfonksiyona yol açtığı sağlıklı kontrollere göre beyin ağrıya cevabının farklı olduğu göstermişlerdir.(140) Glenoch ve ark. Fibromyaljide kognitif disfonksiyonla ağrının şiddeti arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir.(141) Bayazit ve ark. Fibromyaljide kognitif fonksiyonların etkilendiğinin göstermiştir.(142)

Bu çalışmada hasta grubunda saat çizme testi ve mini mental test sonuçlarına göre hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edemedik. Bu durum bizim hasta popülasyonumuzda kognitif ve bilişsel fonksiyonların anlamlı düzeyde etkilenmemiş olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca FM grubunda kognitif disfonksiyon değerlendirme testleriyle S100 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösteremedik.

Alınan hasta sayısının az olması ve bizim hasta popülasyonumuzda kognitif fonksiyonların etkilenmemiş olması bu sonuçla ilişkili olabilir. Çalışmamızda S100 düzeyinin sadece kilo ve BMI ile ilişkisini saptadık. FM hastalarında S100 ile kilo arasında pozitif korelasyon tespit edilirken ($p=0.039$), S100 ile BMI arasında zayıf pozitif korelasyon tespit ettik($p=0.056$). Daha önce yapılan çalışmalardan birinde Steiner ve ark. S100 düzeyleri ve nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkisini araştırmışlar ve S100 düzeylerini BMI ile doğrusal bir ilişkisi olduğunu ortaya koymuşlardır. (144). Yine Gross ve ark'larının renal transplantlı hastalarda yaptıkları bir çalışmada S100 B düzeylerinin BMI ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve hatta S100B'nin yeni bir adipokin olabileceği öne sürülmüştür(145)

Hassas nokta sayısı FM'nin diğer bir karakteristik özelliğidir. FM tanısı için belirli anatomik bölgelerdeki 18 hassas noktanın 11'inde palpasyonla ağrı olmalıdır. Yapılan çalışmalarda hassas nokta sayısı ortalaması 14.84 ± 2.2 arasında değişmektedir.(146,147,148) Bizim çalışmamızda hassas nokta sayısı ortalaması 14.76 ± 2.2 olup literatürlerle uyum göstermektedir. Çalışmamızda hassas nokta sayısı ile S100 düzeyleri arasında ilişki saptayamadık.

FM sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkiler gösterir. Fibromiyaljili hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmede çeşitli ölçekler kullanılmakta ve bu ölçeklerinin kullanımı, hastaların ihtiyaçlarının tanımlanması, tedavi etkinliğinin

değerlendirilmesi ve takip edilmesi açısından önem taşımaktadır. En sık kullanılanları fibromyalji etki anketi (FIQ) ve SF-36 olup, çeşitli çalışmalarda birlikte kullanımları da mevcuttur. Çalışmamızda yaşam kalitesi ölçeklerinde hasta grubunda, sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit ettik ($p<0.05$). Bu sonuçlarla bizim çalışmamızda da FM hastalarında yaşam kalitesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Yaşam kalitesi ile S100 düzeyleri arasında ise anlamlı ilişki saptayamadık.

Neumann ve ark, 90 FM'li hasta, 96 yaygın ağrılı hasta ve 50 sağlıklı kişide sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde Medikal Outcomes Study Short Form-36 (MOS SF-36)'nın yararlılığını değerlendirmişler ve MOS SF-36'nın fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, ağrı, genel sağlık, vitalite ve sosyal fonksiyon alt gruplarının FM hastalarında en düşük; yaygın ağrılı hastalarda orta ve sağlıklı kişilerde en yüksek skoru verdiğini bulmuşlardır (149). Birtane ve ark. SF-36 kullanarak FM'nin yaşam kalitesi üzerine olan etkisini romatoid artrit (RA) ve kontrol grubu ile karşılaştırarak değerlendirmiştir. Tüm alt grup skorları RA ve FM hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. (150)

Bircan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada FM'li hastaların bütün SF-36 alt grup skorları, kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derece düşük bulunmuştur. (151) Picavet ve arkadaşlarının yine SF-36 skalası kullanarak yaptıkları bir çalışmada FM'li hastaların tüm bileşenleriyle kontrollere göre daha düşük bir yaşam kalitesi düzeyi gösterdiklerini bildirmişlerdir. (152) Son yıllarda, kısa olması, uygulama ve skollama kolaylığı ve sensitivitesi nedeniyle FIQ, FM hastalarında en yaygın kullanılan ölçek durumuna gelmiştir (120,157). Pagano ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada FIQ'nın FM'yi tanımlamada SF-36'dan daha etkili bir ölçüm metodu olduğu ve bu nedenle sadece

FM'li popölasyonların değerlendirildiği durumlarda tercih edilebileceği belirtilmiştir(156).

Fibromiyaljili hastaların farklı şikayetleri olmasına rağmen laboratuvar tetkiklerinin normal olması hekimlerde semptomların psikolojik kaynaklı olabileceği dūřüncesini uyandırmaktadır. Çalışmalarda BDÖ ve anksiyete ölçekleri genellikle kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda eşlik eden farklı psikiyatrik bozukluklar farklı semptomları şiddetlendirmektedir (153). Daha önce yapılan çalışmalarda FM' nin depresif hastalıklar ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Hastaların %14-70'inde FM' ye eşlik eden depresyon bulunur (154). Depresyon tanısında kullanılan metotların ve kriterlerin farklı olması ve seçilen hasta popölasyonun farklılığı depresyon oranındaki geniş dağılımı açıklayabilir. Hudson ve ark. nın çalışmasında FM' li hastalarda majör affektif hastalık oranı %71, majör depresyon oranı ise %26 olarak tespit edilmiştir.(154) Bilgici ve ark. yaptıkları çalışmada FM' li hastalarda depresyon oranını %32 olarak tespit etmişlerdir . Araştırma sonuçları FM' de sıklıkla psikiyatrik ek tanıların (özellikle depresyon ve anksiyete) bulunduğunu göstermiştir.(155). Bizim alışmamızda da benzer şekilde hastalarda kullandığımız beck depresyon ölçeği ve durumluluk ve sürekli kaygı ölçeği(STAI-1, STAI-2) skorları hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur($p<0.05$).alışmamızda FM'de kognitif disfonksiyon ile S100 arasında ilişki saptayamadık. Kullandığımız S100 kitinde S100B ve S100A1 bulunmaktaydı.çeşitli hastalıklarda kognitif disfonksiyonla ilişkisi saptanan sadece S100B idi.çalışmamızda sadece S100B'yı kullanmamız çalışmamızdaki kısıtlılıklardan biriydi. Bir diğeri ise hasta sayısının yeterli olmaması olabilir.

6.SONUÇ

Sonuç olarak; fibromiyalji etyopatogenezi tam olarak netleştirilememiş bir hastalık olmakla birlikte, bu mekanizmaların aydınlatılması hastalığın daha iyi tanınmasına ve FM hastalarının daha efektif tedavi edilmesine olanak sağlayacaktır. Biz her ne kadar çalışmamızın başlangıcında etyopatogenezen immünolojik faktörlerin sorumlu olabileceği noktasından yola çıkarak kognitif disfonksiyonlarda S100 düzeylerini araştırmayı amaçlamış olsak da FM’de bu proteinin yeriyle ilgili anlamlı sonuçlara ulaşamadık. Bu durumun en önemli sebebi bizim FM’li hastalarımızda belirgin kognitif disfonksiyon saptamamış olmamız olabilir. Bununla birlikte biz kendi çalışmamızda S100 proteinini kullandık. Bizim kullandığımız S100 proteini s100A1 ve S100 β ’yı içeriyordu. Kognitif disfonksiyonla ilişkili olan ve sadece S100 β proteinini içeren çalışmaların yapılması fibrinyoljide bu proteinin rolünün belirlenmesinde daha aydınlatıcı bilgilere ulaşılmasına olanak sağlayabilir. Daha fazla hasta katılımlı yeni çalışmalar yapılması farklı sonuçların elde edilmesine katkıda bulunabilir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Bennet RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2007;8:27.
- 2) Clauw DJ, Katz P. The overlap between fibromyalgia and inflammatory rheumatic disease: when and why does it occur? *J. Clin Rheumatol* 1995;1:335-41.
- 3) Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. The prevalence and Characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis rheum* 1995;38 (1): 19-28.
- 4) Topbaş M, Çakırbay H, Güleç H, Akgöl E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*, 2005;34: 140-144.
- 5) Clark SR, Burckhardt CS, O’Rielly C, Bennett RM. Fitness characteristics and perceived exertion in women with fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain* 1993;1(3/4):191-197.
- 6) Spath M. Current experience with 5-HT₃ receptor antagonist in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28(2):319-28
- 7) Yunus BM, Masi AT, Aldağ JC. A Controlled study of primary fibromyalgia syndrome: features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol* 1989; 16(19):62-71.
- 8) Wolfe F, Smythe H, Yunus M, Bennet RM. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33(2) 160-72.
- 9) Bennet RM. Fibromyalgia and the facts. Sense or nonsense. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:45-59.
- 10) Bennet RM. The fibromyalgia syndrome. *Textbook of Rheumatology*. 5th edition. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, Eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1997:511-9.
- 11) Giesecke T, Williams DA, Harris RE; Cupps TR, Tian TX. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum* 2003;48:2916-2922.
- 12) Richards SC, Scott DL. Prescribed exercise in people with fibromyalgia: parallel group randomized controlled trial. *BMJ* 2005;325:185-7.

- 13) Karjalainen K, Malmivaara A, VAN Tulder M, Roine R, Jauhiainen M. Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults. By the cochrane Collaboration and published in the cochrane Library 2006;2:1-18
- 14) Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder and psychogenic pain. In Arthritis and allied conditions. 12th. Ed., Lea and Febiger edited by DJ. McCarty and WJ Kopman, 1992:1383
- 15) Goldenberg DL. Fibromyalgia, In Klippel JH, Dieppe PA, Eds. Rheumatology, 2 Ed, London: Mosb, 1998;4:15,1-2
- 16) Boissevan MD, McCain GA. Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, I. Medical and pathophysiological aspects. Pain. 1991;45:227-38
- 17) Kayhan Ö. Fibromyalji. Ağrı Serisi. Ankara: Hekim Yayın Birliği. 1995:5-10
- 18) Bruce C. Gilliland. Fibromyalgia, arthritis associated with systemic disease, and other arthritides. *Harrison's Principles of Medicine* 16nd. Ed. 2005;315:2055-2061
- 19) Bush AJ, Barber K, Overend TJ, Peloso PMJ, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. By the cochrane Collaboration and published in the Cochrane Library 2006;2:1-35
- 20) Carette S. Fibromyalgia 20 years later: What have we really accomplished; *J.Rheumatol.* 1995;22(4):590-92
- 21) Verde RD. The best way to treat fibromyalgia. *Harvard Women's Health Watch.* 2004;4-6.
- 22) Marcus DA. A Primary Care Guide to Practical Management Dawn A. Marcus, MD Pain Institute, University of Pittsburgh Pittsburgh, *Chronic Pain.* 2005. PA Human Press 15-30.
- 23) Zanni GR. Diagnosing and treating fibromyalgia. Consult Pharm. 2009 Aug;24(8):572-8, 583-4, 587-9.
- 24) Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. Arthritis and Allied Conditions. 15th edition Williams&Wilkins, 2005; 1869-1910.
- 25) Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1999; 26 (2): 408-1.
- 26) Yunus MB. Genetic factors in fibromyalgia syndrome. *Z. Rheumatol.* 57: Suppl 2 61-62 (1998).
- 27) Buskila D, Sarzi-Puttini P. Genetic aspect of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research&Therapy* 2006, 8: 218.

- 28) Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2003; 23: 104-7.
- 29) Offenbaecher M, Bondy B, Jonge S. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis and Rheumatism* Vol.42, No.11, November 1999: 2482-2488.
- 30) Gençosmanoğlu E. B, Eryavuz M. Fibromiyalji Sendromu. *Sendrom Dergisi* 1999; 4: 98-106.
- 31) Abeles M. A, Pillinger M. H, Solitar M. B, Abeles M. Narrative Review: Pathophysiology of Fibromyalgia. *Annals Internal Med.* 2007 May 15; 146 (10): 726-34.
- 32) Cantürk F. Fibromiyalji ve Diğer Eklem Dışı Romatizmal Hastalıklar. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Editör). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara: 2000. Cilt 2, 7 (12): 1654-61.
- 33) Patrick B. Wood. Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain. *Med Hypotheses*. 2004; 62: 420-4.
- 34) Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain*. 1988; 32: 21-6.
- 35) Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, MacKillip F. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994 Nov; 37 (11): 1593-601.
- 36) Vaeroy H, Helle R, Førre O, Kåss E, Terenius L. Cerebrospinal fluid levels of beta-endorphin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol*. 1988; 15: 1804-6.
- 37) Crofford LJ, Engleberg NC, Demitrack MA. Neurohormonal perturbations in fibromyalgia. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1996; 10: 365-78
- 38) Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, Sternberg EM, Gold PW, Chrousos GP, Wilder RL. Hypothalamic-pituitary- adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1994; 37:1583-92.
- 39) Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitaryadrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1993; 20: 469-74.
- 40) Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol*. 1998; 25: 1374-81.
- 41) Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. Hypothalamic-pituitary- gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis*. 2004 Nov; 63 (11): 1504-6.

- 42) Gur A, Cevik R, Nas K, Colpan L, Sarac S. Cortisol and hypothalamic-pituitarygonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. *Arthritis Res Ther.* 2004; 6 (3): R232-8. Epub 2004 Mar 15.
- 43) Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002; 28: 389-404.
- 44) Parker AJ, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med.* 2001; 31: 1331-45.
- 45) Ünlü E. Fibromiyalji: Bir Kronik Ağrı Sendromu. In: Harris D. E, Budd R. C, Genovese M. C, Firestein G. S, Sargent J. S, Sledge Clement. B (Eds). Çeviri Ed: Arasıl T. Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara: 2006. Cilt 1, 36: 522-536.
- 46) Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji Sendromu: Etiyopatogenez. *Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1998; 4 (3): 219-225.
- 47) Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1992 Jul; 19: 1120-2.
- 48) El Maghraoui A, Tellal S, Achemlal L, Nouijai A, Ghazi M, Mounach A, Bezza A, Derouiche el M. Bone turnover and hormonal perturbations in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Jul-Aug;24(4):428-31.
- 49) Yener M, Akkuş S. Fibromiyaljili hastalarda serum25-hidroksi D vitamini ve parathormon düzeyleri. *S. D. Ü. Tıp Fak. Derg.*2006: 13 (2)/26-30.
- 50) Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 1113-6.
- 51) Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med.* 1998; 104: 227-31.
- 52) Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002 May; 46 (5): 1333-43.
- 53) Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, Pile K. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum.* 2000 Dec; 43 (12): 2823- 33.
- 54) Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, Dayer P, Vischer TL. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2003 May; 48 (5): 1420-9.

- 55) Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Mendoza C, Ortiz R, Cajigas JC, Pineda C, Nava A, Vallejo M. Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1997 Apr; 24 (4): 714-8.
- 56) Bengtsson A, Bengtsson M. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain*. 1988 May; 33 (2): 161-7.
- 57) Dinerman H, Goldenberg DL, Felson DT. A prospective evaluation of 118 patients with the fibromyalgia syndrome: prevalence of Raynaud's phenomenon, sicca symptoms, ANA, low complement, and Ig deposition at the dermal-epidermal junction. *J Rheumatol*. 1986 Apr; 13 (2): 368-73.
- 58) Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2001 Jan; 44 (1): 222-30.
- 59) Anch AM, Lue FA, MacLean AW, Moldofsky H. Sleep physiology and psychological aspects of the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Can J Psychol*. 1991 Jun; 45 (2): 179-84.
- 60) May KP, West SG, Baker MR, Everett DW. Sleep apnea in male patients with the fibromyalgia syndrome. *Am J Med*. 1993 May; 94 (5): 505-8.
- 61) Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, Masi AT. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1991 Jan; 34 (1): 15-21.
- 62) McBeth J, Macfarlane GJ, Benjamin S, Silman AJ. Features of somatization predict the onset of chronic widespread pain: results of a large population- based study. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 940-6.
- 63) İnancıcı F. Fibromiyalji ve Miyofasial Ağrı Sendromları. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2005; 10: 11-18
- 64) Marcus DA. 2009. Fibromyalgia: Diagnosis and treatment options. *Gender Med*, 6:139-151.
- 65) Wolfe F. 2010. New American College of Rheumatology Criteria for fibromyalgia: a twenty-year journey. *Arthritis Care and Res.*, 62(5):583-584.
- 66) Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH. 2011. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.*, 86(5):457-464.
- 67) Williams DA, Arnold LM. 2011. Measures of fibromyalgia *Arthritis Care and Res.*, 63(S11):S86-S97.
- 68) Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Lorenzo M, Bonasia DE, Blonna D. 2012. Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pain Res Treatment*, 426130:1-17.
- 69) Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB. 1990. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of

the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.*, 33(2):160-172.

70) Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RS, Mease P, Russel AS, Russel IJ. 2011. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical epidemiological studies: a modification of ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol.*, 38(6):1113-1122.

71) Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. 2000. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int*, 20:9-12.

72) Ediz L, Hiz O, Toprak M, Tekeoğlu İ, Ercan S. 2011. The validity and reliability of the Turkish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire *Clin Rheumatol*, 30(3):339-346.

73) Helmann DB, Stone HJ. *Fibromyalgia.Current Consult.*2006;1:2110-19.

74) Hammond A, Freeman K. Community patient education and exercise for people with fibromyalgia: a parallel group randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation* 2006;20:835- 846

75) Özcan O, İrdesel J, Sivrioğlu K. Kas iskelet sistemi ağrıları. Nobel & Güneş. Bölgesel ağrı sendromu. *Fibromiyalji*. Konçuy sivrioğlu 2005:187-196

76) Yunus MB, Masi AT Calabro JJ. Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum.* 1981; 11:151-171

77) Buskila D, Neumann L. fibromyalgia syndrome and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol*, 1997;24:941-994.

78) Yunus MB, Inanici F, Aldag JC. Fibromyalgia in men: Comparison of clinical features primary fibromyalgia syndrome: A controlled and blinded study. *J Rheumatol.* 1989;16:97-101.

79) Bengtsson A, KG, Jorfeldt L. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol.* 1986; 15:340-347,

80) Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome: an emerging but controversial condition. *JAMA.* 1987; 257:2782-2787

81) Campbell SM, Clark S, Tindall EA. Clinical characteristics of fibrositis I.A “blinded” controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum.* 1983, 26:817-824

82) Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1988; 15: 1271-1273.

83) Hawley DJ, Wofe F. Effect of light and season on pain and depression in subjects with rheumatic disorders. *Pain.* 1994; 59:227-234.

- 84) Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74:385-398
- 85) İnanıcı F, Yunus MB, Edward S Rachlin MD. Fibromyalgia Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Biopathophysiologic Mechanisms. In: Rachlin ES, Rachlin IS. Eds. *Myofascial Pain and Fibromyalgia Trigger Point Management*. 2nd.Ed., New York: Mosby Co; 2002.; 3-32.
- 86) Yunus MB, Hussey FX, Aldag JC. Antinuclear antibodies and “connective tissue disease features” in fibromyalgia syndrome: A controlled study. *J Rheumatol.* 1993; 20: 1557-1560.
- 87) Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM. Fibrositis /fibromyalgia in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1984;11:814-818.
- 88) Wolfe F. Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16:681-698,
- 89) Simms RW, Zerbini CA, Ferrante N, Anthony J, Felson DT, Craven DE. fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston City Hospital Clinical AIDS Team. *Am J Med*, **1992**;92:368-374.
- 90) Yunus M.B; Research in Fibromyalgia and Myofascial Pain Syndromes: Current Status, Problems and Future Directions; *Journal of Musculoskeletal Pain* 1993, (1), 23-47.
- 91) Berker E. Myofasyal ağrı sendromu ve tedavisi. *Romatoloji ve Tıbbi Rehabilitasyon Dergisi.* 1997;8(2):121-124.
- 92) Fukuda K, Straus SE, Hickie I. : The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Case Definition Study Group. *Ann Intern Med.* 1994;121:953-959.
- 93) Goldenberg D, Masko M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia, *Arthritis Rheum.* 1996;39(11): 1852-9.
- 94) Martinez JE., Febrar MB., Sato EL., Atra E.: Fibromyalgia versus Rheumatoid Arthritis, a longitudinal comparison of the quality of life; *J.Rheumatol*, 1995,22:2; 270 4.
- 95) Brücke W., Lautenschlager J., Müller W.: The course and topography of pain in fibromyalgia; *EULAR Bulletin* 1992, 1: 12-18.
- 96) Wolfe F., Anderson J., Harkness D.: Disability status of persons with fibromyalgia *J. Rheumatol*, 1997 24:1171-8.
- 97) Wolfe F. and The Vancouver Fibromyalgia Consensus Group: The fibromyalgia syndrome, a consensus report on fibromyalgia and disability; *J.Rheumatol*, 1996, 23,3: 534-39.

- 98) Lendigham J., Doherty S., Doherty M.; Primary fibromyalgia a syndrome- an outcome study; *British J. Of Rheumatology* 1993; 32, 139-142.
- 99) Henriksson C.M.: Longterm effects of fibromiyalgia on everyday life; *Scand.J. Rheumatol.* 1994, 23:36-41.
- 100) Arnold LM. 2009. Strategies for managing fibromyalgia. *Am J Med*, 122(12):S31-S43.
- 101) Han C, Lee S-J, Lee S-Y, Seo H-J, Wang S-M, Park M-H, Patkar AA, Koh J, Masand PS, Pae C-U. 2011. Available therapies and current management of fibromyalgia: focusing on pharmacological agents. *Drugs Today*, 47(7):539- 557.
- 102) Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Lorenzo M, Bonasia DE, Blonna D. 2012. Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pain Res Treatment*, 426130:1-17.
- 103) Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskilla D, Silva J APDa, Danneskiold-Samsøe B, Dinçer F, Henriksson C, Henriksson K, Kosek K, Longley K, McCarthy GM, Perrot S, Puszczewicz MJ, Sarzi-Puttini P, Silman A, Späth M, Choy EH. 2007. EULAR evidence based recommendations fort he management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* DOI: 10.1136/ard.2007.071522.
- 104) Gauffin J, Hankama T, Hannonen P, Kautiainen H, Pohjolainen T, Haanpää M. 2013. Do fibromyalgia patients use active pain management strategies? A cohort study. *J Rehabil Med*, 45:00-00.
- 105) Calandre EP, Villademoros FR, Rodrigues-Lopez CM. 2012. Monotherapy or combination therapy for fibromyalgia treatment? *Curr Rheumatol Rep*, DOI 10.1007/s11926-012-0278-y.
- 106) Goldenberg DL. 2007. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 21(3):499-511
- 107) Mease PJ, Dundon K, Sarzi-Puttini P. 2011. Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheum*, 25:285-297.
- 108) Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Salaffi F, Cazzola M, Benucci M, Mease PJ. 2011. Multidisciplinary approach to fibromyalgia: what is the teaching? *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 25:311-319.
- 109) Wennemer HK, Borg-Stein J, Gomba L, Delaney B, Rothmund A, Barlow D, Breeze G, Thompson A. 2006. Functionally oriented rehabilitation program for patients with fibromyalgia. *Am J Phys Med Rehabil*, 85:659-666.
- 110) Haskell WL, Lee JM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. 2007. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci*

Sports Exerc, 39(8):1423-1434.

111) Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AJ, Macera CA, Castaneda-Sceppa C. 2007. Physical activity and public health in older adults. Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 116:1094-1105

112) Hassett AL, Williams DA. 2011. Non-pharmacological treatment of chronic widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheum*, 25:299-309.

113) Rosaria Donato. Intracellular and Extracellular Roles of s100 proteins *Microscopy Research and Technique* 2003; 60: 540-551)

114) Rothermundt M, Peters M, Preehn JH, Arolt O, S100B in Brain Damage and neurodegeneration *Microsc Res. Tech* 2003; 60 (6): 614-32

115). Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1965;19:739–44.

116). Donato R. S100: a multigenic family of calciummodulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:637–68.

117). Kapural M, Krizanac-Bengez L, Barnett G, Perl J, Masaryk T, Apollo D, et al. Serum S-100beta as a possible marker of blood–brain barrier disruption. *Brain Res* 2002;940:102–4.

118). Kanner AA, Marchi N, Fazio V, Mayberg MR, Koltz MT, Siomin V, et al. Serum S100beta: a noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. *Cancer* 2003;97:2806– 13.

119) Ware JE, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Med Care*. 1995;33(4 Suppl):AS264-79.

120) Rugiene R, Dadoniene J, Venalis A. Adaptation of health-related quality of life ("SF-36") questionnaire, its validation and assessment of performance for control group and patients with rheumatoid arthritis. *Medicina Kaunas*. 2005;41(3):232-9.

121) Koçyiğit H. Aydemir Ö, Fişek G. Kısa form-36(KF-36)’nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*.1999;12:102-106.

- 122) Beck AT, Ward CH, Mendelson M. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry, 1961; 4: 561-571
- 123) Hisli N. Beck Depresyon envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma. Türk Psikoloji Dergisi 1989;22:118-126.
- 124) Burckhardt CS, Clark Sr, Bennet RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. J Rheumatol.1991;18(5):728-33.
- 125) Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and realibility of the Turkish version of the Fibromyalgia impact questionnaire Rheumatol Int. 2000; 20:9-12.
- 126) Oner N, Le Compte A. 15. *Durumluluk ve surekli kaygı envanteri el kitabı* [Handbook of state and trait anxiety inventory]. Istanbul, Turkey, Boğaziçi University Press, 1983.
- 127) . Brodaty H, Moore C. The clock drawing test dementia of the Alzheimer's type: a comparison of three scoring methods in a memory disorder clinic. Int Geriatr J Psychiatry 1997;12:619-627.)
- 128) Folstein MF; Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatric Res 1975; 12: 189-98.
- 129) Molloy DW, Alemanelin E, Robert R. Reliability of a standardized Mini-Mental State Examination compared with the traditional Mini-Mental State Examination. Am J Psychiatry 1991; 148: 102-5.
- 130) Teng EL, Chang Chui H, Schneider LS et al. Alzheimer's dementia: performance on the Mini-Mental State Examination. J Consulting Clin Psychology 1987; 55: 96-100
- 131) Güngen C, Ertan T, Eker E et al. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2002; 13: 273-281
- 132) Forseth KO, Gran JT, Husby G. A population study of the incidence of fibromyalgia among women aged 26-55 years. Br J Rheumatol 1997;36:1318-23.
- 133) White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: comparing the demographic and clinical characteristics in 100 random community cases of fibromyalgia versus controls. J Rheumatol 1999;26:1577-85.
- 134) Clauw DJ. Fibromyalgia: An overview. Am J Med 2009; 122(12 Suppl):S3-S13.

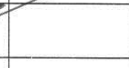
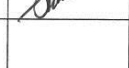
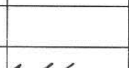
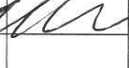
- 135) Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2005;95:82-7.
- 136) Neil R Grubb, Catriona Simpson, Roy A Sherwood et al. *Heart* 2007;93:1268–1273. Prediction of cognitive dysfunction after resuscitation from outof-hospital cardiac arrest using serum neuron-specific enolase and protein S-100
- 137) 2 Andreas Baranyi & Hans-Bernd Rothenhausler. *Brain Injury*, April 2013; 27(4): 417–424. The impact of S100b and persistent high levels of neuron-specific enolase on cognitive performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass.
- 138) Y-C. Li*, C-H. Xi*, Y-F. An, W-H. Dong and M. Zhou *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 595–600 Perioperative inflammatory response and protein S-100b concentrations – relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients
- 139) Levada OA, Traïlin AV Lik Sprava. 2012 Apr-Jun;(3-4):53-9 Serum level of S100B as a marker of progression of vascular mild cognitive impairment into subcortical vascular dementia and therapy effectiveness
- 140) . Gracely RH. A pain psychologist's view of tenderness in fibromyalgia. *J Rheumatol* 2007; 34: 912-3.
- 141) Gelonch O1, Garolera M, Rosselló L, Pifarré J.cognitive dysfunction in fibromyalgia *Rev Neurol*. 2013 Jun 1;56(11):573-88.
- 142) Bayazit YA, Gürsoy S, Özer E, et al. Neurologic manifestations of fibromyalgia syndrome. *J Neurol Sci*. 2002; 196: 77-80.
- 143) Ehrlich S1, Salbach-Andrae H, Weiss D,et al S100B in underweight and weight-recovered patients with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 2008 ;33(6):782-8
- 144) Steiner J, Schiltz K, Walter M et al S100B serum levels are closely correlated with body mass index: an important caveat in neuropsychiatric research. *Psychoneuroendocrinology*. 2010 ;35(2):321-4
- 145) Gross S¹, Homan van der Heide JJ, van Son WJ et al. Body mass index and creatinine clearance are associated with steady-state serum concentrations of the cell damage marker S100B in renal transplant recipients. *Med Sci Monit*. 2010 ;16(7):318-24
- 146) Cindaş A.Tüzün Ç.Fibromiyalji sendromlu kadın hastaların klinik özellikleri.*J Rheum Med Rehab* 2002;13:90-93
- 147) Nas K.Gür A.Karakoç ve ark.Genç fibromiyalji olgularımızınklinik ve sosyodemografik özellikleri.*Ege Fiz Tıp Reh Der* 2001;7:29-33.

- 148) Bulskia D, Neumann L, Alhoashle A, et al. Fibromyalgia syndrome in men. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:47-51.
- 149) Neumann L, Berzak A, Buskila D. Measuring health status in Israeli patients with fibromyalgia syndrome and widespread pain and healthy individuals: utility of short form 36 item health survey (SF-36). *Pain Res Manag* 2009;14: 239-45.
- 150) (Birtane M, Uzunca K, Taştekin N, Tuna H. The evaluation of quality of life in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis by using SF-36 Health Survey. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 679–684
- 151) (Bircan Ç, Akkoç Y, Kirazlı Y. Primer fibromiyalji sendromlu hastalarda yaşam kalitesi. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1999; 5: 241.).
- 152) Picavet HS, Hoeymans N. Health related quality of life in multiple musculoskeletal diseases: SF-36 and EQ-5D in the DMC3 study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 723–729
- 153) Oran Ö, Dönmez A, Erdoğan N, et al, Psychiatric Co-morbidity affects of symptoms of fibromyalgia. *Phys Med Rehab Kuror* 2002;12:284-287.)
- 154) Hudson JI, Goldenberg DL, Pope HG, Keck PE, Schlesinger L. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med* 1992; 92: 363-7.
- 155) Bilgici A, Akdeniz O, Güz H, Ulusoy H. Fibromiyalji Sendromunda Depresyon ve Sosyal Uyumun Rolü. *Turk J Phys Med Rehab* 2005; 5: 98-102
- 156) -Pagano T, Matsutani LA, Ferreira EAG, Marques AP, Pereira CA dB. Assessment of anxiety and quality of life in fibromyalgia patients. *Sao Paulo Medical Journal* 2004;122:252-8.
- 157) Ubago Linares Mdel C, Ruiz-Perez I, Bermejo Perez MJ, Olry de Labry-Lima A, Hernandez-Torres E, Plazaola-Castano J. Analysis of the impact of fibromyalgia on quality of life: associated factors. *Clinical Rheumatology* 2008;27:613-9.

8. EKLER

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR
NONINTERVENTIONAL STUDIES**

211

KARAR					
Prof. Dr. Kemal NAS, Arş. Gör. Dr. Hüsamettin ÇAVAŞ, Doç. Dr. Osman EVLİYAOĞLU araştırmacılar tarafından planlanan "Fibromyalji hastalarında serum S-100 düzeylerinin araştırılması" başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
DECISION					
The project titled as "Investigation of serum S100 levels in patients with fibromyalgia" planned Kemal NAS, Hüsamettin ÇAVAŞ, Osman EVLİYAOĞLU has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No (Meeting number) :		Tarih (Date): 11.11.2013		Saat (Hour): 13:00-15:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof.Dr.Aydın ECE			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Aydın ECE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Çocuk Sağlığı ve Hst.	
2	Prof. Dr.	Nuriye METE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Süleyman GÖREN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Adli Tıp	
4	Prof.Dr.	Osman GÖKALP	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç.Dr.	A. Çetin Tanrıku	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Göğüs Hast.	
6	Doç. Dr.	Abdullah BÖYÜK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
7	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
8	Doç. Dr.	Uğur FIRAT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
9	Doç. Dr.	Abdurrahim EMHAN	Dicle Üniversitesi Mühendislik Fakültesi	İktisadi Bilimler	
10	Yrd. Doç. Dr.	Mehmet Uğur ÇEVİK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Nöroloji	
11	Avukat	Recep ÖTER	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Avukat	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DİYARBAKIR
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletkidiyar@gmail.com

