



**T.C.**

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**FİBROMYALJİ HASTALARINDA SERUM  
NÖRON SPESİFİK ENOLAZ DÜZEYLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**DR.SABAHATTİN VERİM**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**PROF.DR.REMZİ ÇEVİK**

**DİYARBAKIR**

**2014**



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

# **FİBROMYALJİ HASTALARINDA SERUM NÖRON SPESİFİK ENOLAZ DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR.SABAHATTİN VERİM

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR.REMZİ ÇEVİK

DİYARBAKIR

2014

# İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

|                                                       |         |
|-------------------------------------------------------|---------|
| İÇİNDEKİLER .....                                     | ii-iii  |
| ÖNSÖZ .....                                           | iv      |
| ÖZET.....                                             | v-vi    |
| SUMMARY.....                                          | vi-vii  |
| KISALTMALAR.....                                      | viii-xi |
| TABLolar VE ŞEKİLLER.....                             | xii     |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ.....                                  | 1-2     |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                                 | 3-26    |
| 2.1.FİBROMİYALJİ SENDROMU.....                        | 3       |
| 2.1.1.TANIM.....                                      | 3       |
| 2.1.2.TARİHÇE.....                                    | 3       |
| 2.1.3.EPİDEMİYOLOJİ.....                              | 4       |
| 2.1.4.ETİOPATOGENEZ.....                              | 4-11    |
| 2.1.5.FİBROMİYALJİ SENDROMUNUN SINIFLANDIRILMASI..... | 11      |
| 2.1.6.FİBROMİYALJİ SENDROMUNDA TANI KRİTERLERİ.....   | 11-13   |
| 2.1.7. KLİNİK BULGULAR.....                           | 13-16   |
| 2.1.8.FMS İLE BİRLİKTE OLABİLEN HASTALIKLAR.....      | 16-17   |
| 2.1.9.LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....      | 17      |
| 2.1.10.AYIRICI TANI.....                              | 17-19   |
| 2.1.11.PROGNOZ.....                                   | 19-20   |
| 2.1.12.PRİMER FMS'DE TEDAVİ.....                      | 20-24   |

|                                                                 |       |
|-----------------------------------------------------------------|-------|
| 2.2. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ (NSE).....                           | 24-26 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....                                       | 27-33 |
| 3.1.ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ.....                            | 27    |
| 3.2.ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ.....                         | 27    |
| 3.3.NSE ANALİZİ.....                                            | 27    |
| 3.4.DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....                                  | 28    |
| 3.5.SF-36 YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ.....                            | 28    |
| 3.6.BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (BDÖ).....                            | 29    |
| 3.7.FİBROMİYALJİ ETKİ ANKETİ (FIQ).....                         | 29-30 |
| 3.8.DURUMLUK-SÜREKLİ KAYGI ÖLÇEĞİ (STAI TX- 1, STAI TX- 2)..... | 30-31 |
| 3.9.PİTTSBURGH UYKU KALİTESİ İNDEKSİ (PUKİ).....                | 31-32 |
| 3.10.SAAT ÇİZME TESTİ.....                                      | 32    |
| 3.11.MİNİ MENTAL DURUM TESTİ – MMSE.....                        | 32    |
| 3.12.VERİLERİN ANALİZİ.....                                     | 33    |
| 4.BULGULAR.....                                                 | 34-39 |
| 5.TARTIŞMA.....                                                 | 40-45 |
| 6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....                                        | 46    |
| 7.KAYNAKLAR.....                                                | 47-64 |
| 8.EKLER.....                                                    | 65    |

# 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 değerli anabilim dalı başkanımız ve tez hocam Prof. Dr.Remzi ÇEVİK'e,

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

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve tezimin hazırlanmasında yardımları ve büyük emeği geçen değerli hocam Yrd.Doç.Dr.Pelin Oktayoğluna,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Uzm.Dr.Banu Dilek'e,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma (Hüsamettin, Seval, Osman, Leman, Maşallah, Mehmet Yıldız, Mehmet Okçu, Fatma, Turgut, Zeynel, Zübeyir, Erkam, Enver kliniğimiz sekreter, hemşire ve personeline ve şuan askerde olan değerli arkadaşım Hasan'a,

Tezim konusunda sürekli desteklerini esirgemeyen arkadaşım Güneş'e,

Ayrıca bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan, destek, ilgi ve sevgilerini benden esirgemeyen ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan çok sevdiğim AİLEME sonsuz teşekkürü bir borç bilirim...

Dr.Sabahattin Verim

# ÖZET

**Giriş:** Fibromyalji sendromu (FMS), yaygın vücut ağrıları ve halsizlikle kendini gösteren kronik ağrı sendromudur ve santral sensitizasyon sendromları arasında yer almaktadır. Nöron spesifik enolaz(NSE) yapılan çalışmalarda nöron hasarıyla ilişkili olduğu tespit edilen bir biyomarkır olup, FMS'nin patofizyolojisindeki rolü çalışılmamıştır.

**Amaç:** Bu çalışmada amacımız, FMS hastalarında serum NSE düzeylerinin etkilenip etkilenmediğini ve yaşam kalitesi, psikolojik durum ve kognitif fonksiyonlarla ilişkisi olup olmadığını değerlendirmektir.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya Amerikan Romatoloji Derneği (ACR)1990 FMS sınıflandırma kriterlerine göre fibromyalji tanısı konan 55 kadın hasta ve 40 sağlıklı gönüllü kadın alındı. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri, yaşam kalitesi ölçekleri( SF-36, fibromyalji etki anketi(FIQ)), psikolojik durum ( beck depresyon ölçeği, durumluluk ve sürekli kaygı ölçeği(STAI-1, STAI-2)) uyku kalitesi ölçeği(pittsburg uyku kalitesi anketi(PUKİ)), kognitif disfonksiyon (mini mental test, saat çizme testi ) ölçekleri çalışıldı. Serum NSE düzeyleri ECLIA yöntemi ile çalışıldı.

**Bulgular:** Serum NSE düzeylerinde FMS hastalarında anlamlı farklılık bulunmadı. . FMS hastalarında yaşam kalitesi, uyku ve psikolojik durum skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunurken, kognitif fonksiyonlarda anlamlı değişiklik bulunmadı. Serum NSE düzeyleri ile yaşam kalitesi, psikolojik durum ve kognitif fonksiyonlar arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

**Sonuç:** Bu çalışmada FMS hastalarında NSE düzeylerinde bir değişiklik saptanmadı. Bunun yanında NSE düzeyleriyle klinik parametreler, yaşam kalitesi, psikolojik ve kognitif durum arasında da bir ilişki bulunmadı. Çalışmaya alınan FMS hastalarında kognitif disfonksiyonun olmamasının bu sonuca katkısı olabilir. Daha geniş katımlı ve kognitif durumun etkilendiği hastaların dahil edildiği çalışmaların yapılması NSE ile FMS arasındaki ilişki konusuna açıklık getirecektir.

**Anahtar kelimeler:** Fibromiyalji sendromu, yaşam kalitesi, nöron spesifik enolaz, kognitif disfonksiyon, psikolojik durum, uyku kalitesi.

## SUMMARY

**Introduction:** Fibromyalgia syndrome(FSM) is a chronic pain syndrome which occur as generalized body pain and asthenia and FSM is included in central sensitization syndroms. According to studies, Neuron-specific enolase (NSE) is a biomarker which is related with neuron damage, its role in FMS's pathophysiology is not studied.

**Aim:** Our aim in this study is evaluated if there is a relation between quality of life, psychological state and cognitive functions and whether NSE levels are effected or not in FMS patients.

**Material and method:** 55 female patients that diagnosed with fibromyalgia according to the American College of Rheumatology (ACR) classification criterias and 40 healthy volunteers female are taken in the study. Patient's and control group's demographic features, life quality scales [(SF-36, Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ))], psychological state [(Beck Depression Scale, anxiety assessing state and trait anxiety scale (STAI-1, STAI-2))], sleep quality scale [(Pittsburg Sleep Quality questionnaire (PSQI))], cognitive dysfunction (mini mental test, clock drawing test ) scales are been studied. Serum NSE levels are been studied by ECLIA method.

**Findings:** Significant difference were not found in serum NSE levels of FMS patients. When difference found significantly in FMS patients' life quality, sleep and psychological state scores according to the control group, significant change did not found in cognitive functions. Significant relation were not found between Serum NSE levels and life quality, psychological state and cognitive functions.

**Conclusion:** In this study, a change in the levels of NSE in patients with FMS were not detected. As well as, association weren't found between NSE levels and clinic parameters, life quality, psychological and cognitive state. In the study patients with FMS not having cognitive dysfunction can make a contribution to the result. Making studies with broader participation and inclusion of patients

affected by cognitive state will clarify the relationship between NSE with FMS subject.

**Key Words:** fibromyalgia syndrome, quality of life, neuron-specific enolase, cognitive dysfunction, psychological state, quality of sleep.

# KISALTMALAR

|       |                                                                    |
|-------|--------------------------------------------------------------------|
| ACR   | American College of Rheumatology                                   |
| FMS   | Fibromyalji Sendromu                                               |
| NSE   | Nöron Spesifik Enolaz                                              |
| 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) |
| IBS   | İrritabil Barsak Sendromu                                          |
| HLA   | Human Leukocyte Antigen(İnsan Lökosit Antijeni)                    |
| 5-HTT | 5 Hidroksi Triptamin Triptophan(5 Hidroksi Triptamin Triptofan)    |
| BOS   | Beyin Omurilik Sıvısı                                              |
| NGF   | Neuronal Growth Factor(Nöronal Büyüme Faktörü)                     |
| HPA   | Hipotalamopitüiter Adrenal Aks                                     |
| CRH   | Corticotrophin Releasing Hormone                                   |
| ACTH  | Adrenocorticotrophic Hormone                                       |
| FSH   | Foliküler Stimülan Hormon                                          |

|       |                                                                                    |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|
| LH    | Luteinizan Hormon                                                                  |
| TRH   | Thyroid Releasing Hormone(Tiroid Salgılatıcı Hormon)                               |
| TSH   | Thyroid Stimulating Hormone(Tiroid Stimüle Edici Hormon)                           |
| IGF-1 | Insulin like Growth Factor-1(İnsülin ilişkili Büyüme Faktörü-1)                    |
| GH    | Growth Hormone(Büyüme Hormonu)                                                     |
| MSS   | Merkezi Sinir Sistemi                                                              |
| PET   | Pozitron Emisyon Tomografisi                                                       |
| MR    | Magnetic Resonance(Manyetik Rezonans)                                              |
| HIV   | Human İmmunodeficiency Virus(İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü)                         |
| EEG   | Electroencephalography(Elektroensefalografi)                                       |
| RA    | Rheumatoid Arthritis(Romatoid Artrit)                                              |
| BT    | Bilgisayarlı Tomografi                                                             |
| MRG   | Manyetik Rezonans Görüntüleme                                                      |
| EMG   | Electromyography(Elektromyografi)                                                  |
| RF    | Rheumatoid Factor(Romatoid Faktör)                                                 |
| ANA   | Anti Nükleer Antikor                                                               |
| MAS   | Miyofasyal Ağrı Sendromu                                                           |
| KYS   | Kronik Yorgunluk Sendromu                                                          |
| SSRI  | Selective Serotonin Reuptake İnhibitor(Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri) |

|       |                                                                                           |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| SAM   | S-Adenosil-Methionin                                                                      |
| BDT   | Bilişsel Davranış Tedavisi                                                                |
| SSS   | Santral Sinir Sistemi                                                                     |
| TENS  | Transkütanöz Electrical Nerve Stimulation(Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu)    |
| KBP   | Kardiyopulmoner Baypas                                                                    |
| ELİSA | Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay                                                         |
| ECLİA | Electrochemiluminescence İmmunoassay                                                      |
| BDÖ   | Beck Depresyon Ölçeği                                                                     |
| SMMSE | Standardized Mini Mental State Examination(Standardize Mini Mental Durum Değerlendirmesi) |
| MMSE  | Mini Mental State Examination(Mini Mental Durum Değerlendirmesi)                          |
| MMMSE | Modified Mini Mental State Examination(Modifiye Mini Mental Durum Değerlendirmesi)        |
| VKİ   | Vücut Kitle İndeksi                                                                       |
| SD    | Standard Deviation(Standart Sapma)                                                        |
| PF    | Physical Function(Fiziksel Fonksiyon)                                                     |
| RP    | Role Problems(Rol Problemleri)                                                            |
| BP    | Body Pain(Vücut Ağrısı)                                                                   |
| GH    | General Health(Genel Sağlık)                                                              |
| VT    | Vitality(Vitalite)                                                                        |
| SF    | Social Function(Sosyal Fonksiyon)                                                         |

|           |                                                                               |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------|
| RE        | Emotional Role(Emosyonel Rol)                                                 |
| MH        | Mental Health(Mental Sağlık)                                                  |
| PCS       | Physical Component Scale(Fiziksel Komponent Skalası)                          |
| MCS       | Mental Component Scale(Mental Komponent Skalası)                              |
| MOS SF-36 | Medical Outcomes Study Short Form-36(Medikal Çalışma Sonuçları Kısa Formu-36) |
| WPI       | Wide Pain Index                                                               |

## **TABLOLAR VE ŞEKİLLER**

Tablo 1: Amerikan Romatoloji Cemiyeti Fibromiyalji Tanı Kriterleri

Tablo 2: ACR 2010 FMS Sınıflandırma Kriterleri

Tablo 3: Fibromiyalji Sendromunda Tedavi Prensipleri

Tablo 4: Fibromiyalji Sendromunda Tedaviler

Tablo 5: Fibromiyalji Sendromu Etki Sorgulaması Toplam Puan Hesaplaması

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun sabah sertliği, sabah sertliğinin süresi ve pozitif hassas nokta sayıları

Tablo 8: Hasta ve Kontrol grubunun SF-36 komponentlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun psikolojik ve fonksiyonel durum ortalamaları

Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunun Pittsburg uyku kalite indeksi skor ortalamaları

Tablo 11: Hasta ve kontrol grubunun serum NSE düzeyleri

Tablo 12: FMS hastalarında Serum NSE düzeyi ile Hastalık parametreleri arasındaki korelasyonlar (spearman)

Şekil-1: 2-Fosfoglisaratın Fosfoenolpirüvata Enolaz Enzimi ile Dönüşüm Reaksiyonu

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

FMS; etiyojisi belli olmayan yaygın vücut ağrıları, belirli anatomik bölgelerde hassasiyet, azalmış ağrı eşiği, uyku bozuklukları, yorgunluk ve sıklıkla psikolojik sıkıntı ile karakterize eklem dışı romatizmal bir hastalıktır (1). Hastaların yaygın vücut ağrılarının yanı sıra halsizlik, yorgunluk, isteksizlik, uyku bozukluğu, sabah yorgun uyanma (nonrestoratif uyku) ve tutukluk şikayetleri mevcuttur. Mevsim değişikliklerinde özellikle soğuk hava ile şikayetlerde artış olurken, iş gücü kaybı ve yaşam kalitesinde de düşüş olmaktadır.(2)

Kadınlarda daha sık görülen fibromyalji sendromunun toplumdaki prevalansı dahiliye kliniklerinde %5,7 , romatoloji kliniklerinde %14-20 ,(3) aile hekimliği kliniklerinde ise % 2,1(4) olarak bulunmuştur. Her yaş grubunda (çocuklar dahil) (5) görülebilmesine rağmen, FMS'ye sıklıkla 30–50 yaş grubunda sedanter kadınlarda rastlanmaktadır (6). Bazı viral ve immünolojik hastalıklar ile anksiyete ve depresyonlu hastalarda FMS'ye daha sık rastlandığı bildirilmiştir (7). FMS etyopatogenezinde; kas oksijenizasyon değişiklikleri, psikolojik, biyokimyasal, hormonal ve immünolojik faktörlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir (8). FMS'de çeşitli psikolojik bozukluklar, özellikle de depresyon %30-40 oranında görülebilmektedir (9). Ayrıca irritabl kolon sendromu, gerilim tipi baş ağrıları, migren, mükemmelliyetçi kişilik, premenstrual sendrom, kadın üretral sendrom ile sikk ve raynaud benzeri semptomlar FMS'ye eşlik edebilir (10,11). Amerikan Romatoloji Derneği'nin 1990 sınıflandırma kriterlerine göre FMS 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. FMS'li hastalarda hassas noktaların olduğu bölgelerde hiperemi ve deride renk değişikliği saptanabilir( 10-12).

Fibromyalji etyolojisi net olarak aydınlatılmamış klinik bir sendrom olmakla birlikte, uyku bozukluğu açısından interlekin -6 , yaygın vücut ağrısı olanlarda tnf-alfa gibi belirteçlerle ilişkili gösterilmişse de bazı yayınlarda bu durum çelişki göstermektedir. NSE(neuron specific enolase) son zamanlarda kognitif disfonksiyonda sıkça araştırılmış bir protein olup, kardiyak arrest nedeniyle resusitasyon yapılan hastalarda ilk dönemlerde görülen kognitif disfonksiyonla ve migrenle ilişkilendirilmiştir(13,14-15 ). Deliryum, demans durumlarında NSE düzeylerinin sorumlu olduğuna ilişkin pek çok çalışma bulunmaktadır(16,17).

Fibromyaljide kognitif disfonksiyon hastalığın önemli komponentlerinden biri olduğundan fibromyaljili hastalarda NSE düzeyini ve serum NSE düzeylerinin yaşam kalitesi, psikolojik durum uyku düzensizliği ve kognitif disfonksiyonla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.FİBROMİYALJİ SENDROMU**

#### **2.1.1.TANIM**

Fibromiyalji sözcük olarak, Latince kaynaklıdır; fibre: lif, myos: kas, algos: ağrı, ia: durum anlamındadır. FMS, tendinomüsküloskeletal 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(1-10.)

FMS; etiyojisi belli olmayan yaygın vücut ağrıları, belirli anatomik bölgelerde hassasiyet, azalmış ağrı eşiği, uyku bozuklukları, yorgunluk ve sıklıkla psikolojik sıkıntı ile karakterize eklem dışı romatizmal bir hastalıktır. Sabah sertliği, baş ağrısı, baş dönmesi, irritabl bağırsak ve mesane sendromu, karın ve göğüs ağrıları, çene ağrısı, Raynaud fenomeni, sıkka semptomları, retiküler deri renk değişikliği, huzursuz bacak sendromu, hipermobilité sendromu, deri duyarlılığı, dismenore, ellerde subjektif şişlik hissi, pareteziler, mitral valv prolapsusu gibi bulgu ve yakınmalar hastalığa eşlik etmektedir (1,18,19,).

#### **2.1.2.TARİHÇE**

Belirli bir organik nedene dayandırılmayan kas iskelet sistemi ağrıları Hipokrat zamanından beri bilinmektedir. 1904’de Sir Williams Gowers ‘lumbago’ makalesinde fibrozit terimini ilk kez kullanmıştır. Gowers tanımladığı bu tabloda sistemik veya lokal enflamasyonun olmadığını ancak dokunmayla olan duyarlılığı, yorgunluğu, ve uyku bozukluğunu tariflemiştir.(20)

1981’de Yunus ve ark. “fibrozit “ yerine biyopsilerde gerçek bir enflamasyon saptanamaması nedeniyle “fibromiyalji” teriminin kullanılmasının daha uygun olacağını ileri sürmüşlerdir (19,21). 1990 yılında “çok merkezli ağrı kriter komitesi” tarafından fibromiyalji terimi benimsenmiş ve daha önce önerilen

tanı kriterleri gözden geçirilerek American College of Rheumatology (ACR) 1990 yılı kriterleri adı ile anılan ve halen geçerli olan tanı kriterlerinin kullanılması önerilmiştir (10).

### **2.1.3.EPIDEMİYOLOJİ**

FMS erişkinlerin yaklaşık %2'sinde görülür ve kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır(5). Geniş bir saha araştırmasında ACR sınıflandırmasına uygun FMS, kadınlarda %3,5 erkeklerde %0,5 arasında saptanmıştır(22). Ayrıca, fibromiyalji görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta, 60 yaş üzerindeki kadınlarda %7'ye ulaşmaktadır. Romatoloji kliniklerinde %20, dahiliye kliniklerinde %6, aile hekimliği kliniklerinde %2 arasında gözlendiği bildirilmektedir. Meksika, İspanya Avustralya'da bu hastalığın genel toplumda %10.2-14.9 arasında değişen oranda görüldüğü bildirilmiştir. Benzer şekilde, fibromiyalji hastaları arasında yapılan bir araştırmada kadın ve erkek hastalardaki ağrının şiddeti benzer bulunurken, aşırı yorgunluk,"tüm vücutta ağrı" ve IBS şikayetlerine kadın hastalarda daha sık rastlanmaktadır(22). FMS'in beyaz ırkta görülme oranı daha sıktır. Coğrafi dağılımla hastalık arasında bir bağlantı görülmemiştir. FMS en çok doğurganlık çağındaki veya çalışma hayatındaki kadınlarda görülmesine rağmen çocuktan yaşlıya her yaş grubunda görülebilir(22). Etnik yaygınlığı yoktur. Türkiye'de her yıl yaklaşık olarak 100.000 kişiye FMS tanısı konmakta ve bu sayının her geçen gün giderek artmakta olduğu bildirilmektedir(23). Türkiyede 20-64 yaş arasındaki bayanlarda FMS prevalansı %3,6 bulunmuştur. En yüksek prevalanslar ise 50-59 yaş aralığında % 10,1, eğitim düzeyi düşük olanlarda % 10,7 ve boşanan kadınlarda % 8,8 olarak saptanmıştır.(24)

### **2.1.4.ETYOPATOGENEZ**

FMS'in etiyolojisi 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 (25).

#### **2.1.4.1.Genetik:**

Klinisyenler FMS’li hastaların en az bir akrabasında ağrı semptomu veya romatolojik bir hastalık göstermişlerdir. FMS’li hasta ve onların yakın akrabası üzerinde yaptıkları çalışmada, akrabaların % 52’sinde FMS saptamışlardır. Kendi analizlerine dayanarak otozomal dominant geçebileceğini düşünmüşlerdir (26).

Yunus ve ark. FMS’de ailesel eğilimin olduğunu göstermişlerdir. FMS için human lökosit antijen (HLA) bölgesinde muhtemel gen varlığı tespit edilmiştir (27,28).

Yapılan son araştırmalar, serotonerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerdeki gen polimorfizminin FMS etiyolojisinde rol oynadığını göstermiştir. Ancak bu polimorfizm FMS için spesifik olmayıp diğer fonksiyonel somatik bozukluklar ve depresyon ile ilgili olduğu bildirilmiştir (29). Gürsoy ve ark. da katekolaminleri inaktive eden catechol-O-methyltransferaz enzimindeki spesifik polimorfizmleri tespit etmişler ve bunun FMS’in patogenezi ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (30).

Offenbaecher. FMS’de serotonin (5-HTT) eksikliğinden yola çıkarak, serotonin taşıyıcı geninin promoter bölgesinin genotiplerini analiz ettiğinde S/S genotipinin FMS ile anlamlı ilişkisi olduğunu saptamıştır (31).

#### **2.1.4.2.Santral Mekanizmalar:**

**a- Katekolaminler :** FMS’li hastalarda katekolamin salınımı ve metabolizması ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır (32).

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

FMS hastalarında merkezi sinir sistemi ve serum serotonin düzeylerinin ölçümünde çelişkili sonuçlar mevcuttur (33).

Başka çalışmalar FMS 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 obsesifkompulsif bozuklukta yüksek sıklıkta bulunmuştur.

Offenbacher ve ark. sağlıklı kontrollere kıyasla FMS hastalarında S/S genotipi sıklığının artmış olduğunu bulmuşlardır. S/S alt grubu yüksek psikolojik stres ve depresyon düzeyleri göstermişlerdir (31).

Serotonin prekürsörü triptofan aminoasidi ile ilgili olarak da çalışmalar yapılmış, FMS hastalarının serumlarında normal kontrollere göre azalmış olarak bulunmuştur. Bu nedenle tedavide triptofan denenmiş ancak sadece uyku semptomlarında düzelme olmuş, kas ağrıları ise artmıştır (1).

**c- Dopamin :** FMS olan kadınlar ile sağlıklı kontrollerin buspirona yanıtını karşılaştıran bir çalışmada FMS grubunda artmış prolaktin yanıtı gösterilmiştir. Araştırmacılar bunu FMS hastalarında değişen dopamin duyarlılığına bağlamışlardır (33,34).

**d- Substans P :** Spinal dorsal boynuzdan aşırı substans P salınımı, santral sensitizasyon gelişimine ve anormal ağrı duyarlılığını oluşturan spinal glial hücrelerin aktivasyonuna neden olmaktadır. FMS hastalarının BOS'larında yüksek substans P seviyeleri gösterilmiştir (26,35,36).

**e- Kalsitonin Gen İlişkili Peptit ve Sinir Büyüme Faktörü :** FMS hastalarının BOS'larında sinir büyüme faktörü (NGF) metabolitleri gibi eksitator aminoasit dynorphin A ve kalsitonin gen ilişkili peptit seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (26).

**f- Endorfinler :** Endorfinler, ağrı duyusunu vücudun bir çok bölgesinde modüle ederler. FMS'li hastaların beyin omirilik sıvısı (BOS)'larında endorfin düzeylerinin sağlıklı kontrollerle aynı düzeyde olduğunu göstermiştir (1,37).

**g- Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Aks (HPA ):** FMS akut ve kronik streslerden sonra geliştiğinden “stres ilişkili sendromlar” diye tanımlanan bir grup içerisinde yer almaktadır. Semptomlarda fiziksel ve emosyonel stres periyotları esnasında artma gözlenmektedir. FMS'li hastalar majör stres cevap sisteminde, HPA aks ve sempatik sinir sisteminde karışıklık göstermektedirler (38).

Crofford ve ark. bazal kortizol testlerine ilaveten koyun kortikotropin salgılayıcı hormon (CRH) ile stimülasyon testleri yapmışlar ve

adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol seviyelerinde hızlı bir artış gözlemlenmiştir. 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 (39).

HPA aks fonksiyonları için hem CRH hem de insülin ile oluşturulan hipoglisemi uyarısı yapılmış ve FMS hastalarında her iki uyarıya karşı artmış ACTH ve artmış ACTH seviyelerine göreceli olarak düşük kortizol yanıtı bulunmuştur (29). Sonraki bir çalışmada FMS'li ve bel ağrılı hastalarda HPA aks fonksiyonları araştırılmış ve FMS'li hastalarda CRH uyarısına kontrollerle karşılaştırıldığında hiperaktif ACTH salınım cevabı ve dexametazon ile yapılan süpresyona direnç gözlenmiştir. Ayrıca FMS'li ve bel ağrılı hastalarda sağlıklı kontrollerden daha düşük 24 saatlik idrar serbest kortizol seviyeleri bulunmuştur (40).

Yüksek depresyon skorlu, yorgunluğu ve uyku bozukluğu olan hastalarda kortizol seviyelerinin kontrollerden belirgin olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu düşük kortizol seviyelerinin FMS'deki depresif semptomlara yardım eden biyolojik bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür. Bütün hastalarda hassas nokta sayıları ile kortizol seviyeleri arasında da bir korelasyon bildirilmiştir (41, 42).

Kas ağrısı ve hassasiyeti, yorgunluk, azalmış egzersiz kapasitesi, soğuk intoleransı gibi FMS benzeri semptomlar hipotiroidi, adrenal ve büyüme hormon yetmezliği gibi endokrin disfonksiyonlarla da ilişkilidir. FMS'de semptomlar ile nöroendokrin değişiklikler arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmamıştır. Bu değişikliklerin uyku ve egzersizdeki davranışsal değişikliklere sekonder veya primer olup olmadığı açık değildir (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 :** FMS'in menapoz dönemi kadınlarda sık görülmesi FMS gelişiminde gonadal steroidlerin etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (19).

Bununla birlikte uyku bozukluğu ve düşük depresyon skorlu olan FMS'li hastalarda kontrollere göre yüksek Luteinize Hormon (LH) seviyeleri dışında Folikül stimüle edici hormon (FSH), LH, Östradiol, Prolaktin ve Progesteron seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (41,42).

**ı- Hipotalamik-Pitüiter-Tiroid Aks :** FMS'li hastalarda tiroid salgılatıcı hormona (TRH) cevap olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve tiroid hormon sekresyonunda zayıf pitüiter cevabı gösterir şekilde bir azalma görülmüştür (46).

**i-Paratiroid Hormon, Kalsitonin, Kalsiyum ve D Vitamini :** FMS'li hastalarda total ve serbest kalsiyum ve kalsitonin seviyeleri düşük, paratiroid hormon seviyeleri ise normal sınırlarda bulunmuştur (46). El Maghraoui A ve ark. FMS'li hastalar ve kontrol grubu arasında Ca düzeyi açısından bir fark bulamazken FMS'li hasta grubunda düşük parathormon düzeyleri bildirmişlerdir (47).

Akkuş ve ark. FMS'li hastalarda serum parathormon düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada D vitamini düzeyleri ise düşük bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (48).

**j- Büyüme Hormonu (GH) ve İnsülin Benzeri büyüme Faktörü-1 (IGF-1) :** FMS'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 FMS semptomlarını açıklayabileceği düşünülmüştür (49).

İnsanlarda strese yanıt sırasında büyüme hormonlarında ani bir yükselme görülmesine rağmen, stres sistemlerinin uzamış aktivasyonu, hedef dokulardaki etkilerinde azalmaya yol açacak şekilde, büyüme hormonu ve IGF-1 salgılanmasını baskılar. FMS'de düşük hipotalamik CRH ve/veya adrenal glukokortikoidler düşük büyüme hormonu ve IGF-1 seviyelerine yol açabilir. GH REM uykunun 4. evresinde pik yapar ve kas kanlanması devamının sağlanması

ile alakalıdır. Bu nedenle FMS’de uyku bozukluğunun GH sekresyonunda azalma ve kas mikrotravmalarında iyileşme gecikmesi, nosiseptif transmisyonunda uzama geliştiğini ileri sürmüşlerdir (26,39,49). Bunu destekler nitelikte FMS’li hastalar GH enjeksiyonuna, plasebo ile karşılaştırıldığında fonksiyonel kapasite ve hassas nokta skorunda belirgin iyileşme şeklinde cevap vermişlerdir (50).

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

Beyin görüntüleme çalışmaları FMS’si olan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında ağrıya yanıt açısından objektif farklar göstermiştir. Fonksiyonel MR görüntüleme ile FMS hastalarının sadece ağrılı veya ağrısız taktil uyaranlar sırasında değil istirahat halinde iken de ağrı ile ilişkili alanlarda artmış beyin aktivitesi yaşadıklarını göstermiştir (51). Ayrıca FMS 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 (52). Özet olarak FMS’li hastalarının ağrılı uyarılara karşı eşikleri düşüktür (53).

**I-Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu :** FMS hastalarında otonom sinir sistemi anormallikleri bildirilmiştir (54). Bu bozukluklar, kan basıncında anormal postüral değişiklikler, kalp hızı, presenkop epizotları, soğuk intoleransı, denge zorlukları ve Raynaud fenomeni benzeri semptomlar gibi FMS ile ilişkili durumlardır (26). Sempatik blokaj ile FMS’deki istirahat ağrısı ve hassas nokta sayısında azalma bildirilmiştir (55).

**2.1.4.3.İmmünolojik Bozukluk :** Son yıllarda FMS’nin, immün sistemdeki bozukluklara bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca FMS’nin Lyme hastalığı, Coxakie, Parvovirus ve HIV enfeksiyonlarını takiben gelişebileceğini bildiren

yayınlar da vardır (26). Bu nedenle FMS’de aktif enfeksiyonun doğrudan etkisinden ziyade enfeksiyonun immün veya inflamatuvar bir süreci tetikleyebileceği görüşü hakimdir (1).

Deri biyopsilerinde, dermoepidermal bileşkede IgG depolanması saptanmıştır (1).

Ayrıca antinükleer antikor ve Raynaud fenomeni pozitifliği gösterilmiştir (56).

**2.1.4.4.Uyku Bozukluğu :** FMS’li hastalar sıklıkla rahatlatmayan ve dinlendirmeyen uykudan söz etmektedirler. Bu hastalarda uykunun en derin fazında, delta dalga uykusunda anormallik vardır. EEG’de kaydedilen düşük frekanslı, yüksek amplitüdlü delta dalga uykusunun yerini, uyanma sırasında ve hızlı göz hareketi (REM) sırasında görülen yüksek frekanslı düşük amplitüdlü alfa dalgaları alır (57). Alfa dalgaları rahatlatmayan uykuya sebep olmaktadır (58). Ayrıca FMS’li hastalarda uyku apnesi bildirilmiştir (59).

Ağrı ve uyku ile ilişkili serotonin, endorfinler ve substans P, FMS’de değişmektedir. Serotonin metaboliti olan melatonin de uyku ile ilişkili olup FMS’li hastalarda uyku saatlerinde kontrollere göre daha az salgılanmaktadır (45).

**2.1.4.5.Psikolojik Bozukluklar :** Major depresyon ve depresyon öyküsü FMS’lilerde saptanmıştır. Ayrıca antidepresan tedavisinin FMS’de etkili olması FMS’nin depresyon ile bağlantısını gösterebilir. Yunus ve arkadaşlarına göre ise FMS psikolojik faktörlerden bağımsızdır, fakat psikolojik faktörler ağrı şiddetini arttırabilir (60).

FMS’de kronik yaygın ağrının öncesinde belirli psikiyatrik özelliklerin geliştiğine işaret eden çalışmada hastalar başlangıçta detaylı bir ağrı anketi doldurmuşlar; 12 aylık takip sonrasında tekrar ağrı durumları ile ilgili bildirimde bulunmuşlardır. Çalışmanın başlangıcında ağrısı olmayan ama psikososyal testleri somatizasyon eğilimi sergileyenler, takip eden 12 ay içinde anlamlı biçimde kronik yaygın ağrı gelişen kişiler olmuşlardır (61). 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 (33).

#### **2.1.5.FİBROMİYALJİ SENDROMUNUN SINIFLANDIRILMASI**

- a- Primer FMS :** Neden olabilecek başka bir hastalığın olmaması halidir.
- b- Sekonder FMS :** Bilinen bir nedene veya hastalığa bağlı olarak ortaya çıkar.
- c- Reaktif FMS :** Ani başlangıçlı ve koşullara bağımlı olarak stresli durumlarda görülür. Stresin azalması ile rahatlar.
- d- Yaşlılarda FMS :** Primer ve/veya sekonder FMS özelliklerini taşır. Ancak osteoporoz, kronik yorgunluk sendromu, polimiyalji romatika, dejeneratif sinir sistemi hastalıklarıyla ayırıcı tanısı yapılmalıdır.
- e- Lokalize Bölgesel FMS :** Miyofasyal ağrı sendromuna benzerlik gösterir ve kas zorlanması sonucu ortaya çıkar.
- f- Juvenil FMS :** 16 yaşın altında ortaya çıkar ve primer FMS'ye benzer.

FMS'in primer ve sekonder şeklinde sınıflandırılması bugün için kabul görmemektedir. Çünkü eşlik eden diğer hastalığın uygun ve yeterli tedavisi ile FMS semptom ve bulguları düzelmemektedir (25).

#### **2.1.6.FİBROMİYALJİ SENDROMUNDA TANI KRİTERLERİ**

FMS için tanı kriterleri 1977 yılında Smythe ve Moldofsky tarafından geliştirilmiş ve 1980 yılında Yunus ve ark. fibromiyalji terimini kullanarak tanı kriterlerini ve eşlik eden durumları tanımlamışlardır (32). 1990 yılında da Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) tarafından tanımlanan kriterler kabul görmüştür (10). (Tablo 1)

**Tablo 2.1.1: Amerikan Romatoloji Cemiyeti Fibromiyalji Tanı Kriterleri**

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

Yukarıdaki kriterlerden iki tanesini taşıyan olgu FMS olarak kabul edilir. Yaygın ağrı süresi en az 3 ay olmalıdır. İkinci bir klinik hastalığın varlığı FMS tanısını dışlamaz (62).

Duyarlı nokta muayenesi hastayı bilgilendirme ile başlar. Ağrı ile duyarlılığın ayırt edilmesi gerekir. Parmak ile palpasyon yaklaşık 4 kg'lık bir güçle uygulanmalıdır (Baş parmak tırnağında beyazlaşmaya yetecek kadar bası). Hassas noktanın ağrılı sayılması için hasta palpasyonun ağrılı olduğunu vurgulamalıdır, duyarlılık ağrı olarak algılanmamalıdır.

FMS'li olgular genelde daha duyarlıdır; yaygın duyarlılığı diğer nedenlerinden ayırmada 10 kontrol noktası kullanılır;

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

Üçten fazla kontrol noktasının bulunması durumunda FMS tanısına şüphe ile bakılmalıdır (62).

ACR tarafından FMS kriterleri 2010 yılında revize edildi (Tablo 2) (63).

Bu kriterler uygulanması zor olduğundan çalışmamızda eski kriterleri kullandık.

**Tablo 2.1.2:ACR 2010 FMS Sınıflandırma Kriterleri**

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

**A. WPI (“Wide Pain Index”)**

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

Sağ omuz kuşağı

Sol omuz kuşağı

Sağ üst kol

Sol üst kol

Sağ alt kol

Sol alt kol

Sağ kalça (kaba et, torakanter)

Sol kalça (kaba et, torakanter)

Sağ üst bacak Sol üst bacak

Sağ alt bacak Sol alt bacak

Sağ çene Sol çene Göğüs Karın

Üst sırt Alt sırt Boyun

**B. Semptom skala skoru**

Bitkinlik Dinlenmiş uyanmama Kognitif belirtiler’den her biri için

Son 1 haftada 0= şikayet yok

1= hafif şikayet (genellikle hafif ve tekrarlayan)

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

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

**Somatik belirtiler**

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

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

## 2.1.7. KLİNİK BULGULAR

FMS’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(64,65).

#### **2.1.7.1.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 ekstremité, 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(66.)

Ağrı doktora başvuru sebeplerinin en önemlisidir. Hastalar tarafından genel olarak yanıcı, kemirici ve sızlayıcı şeklinde ifade edilir. Sıklıkla bir bölgeden ve çoğunlukla da boyun ve omuzlardan başlar, fakat sonra generalize olur (67).

#### **2.1.7.2.Tutukluk**

FMS hastalarında tutukluk yaygındır. Sabahları daha belirgin olup tüm gün sürebilmektedir. Yalnız ellerde değil tüm vücutta hissedilir ve fonksiyonel kayıp yaratmaz. FMS’de görülme sıklığı %75-85 arasında değişmektedir(68-69).

#### **2.1.7.3.Yumuşak dokularda subjektif şişlik hissi**

Hastaların yaklaşık yarısında yumuşak doku şişliği hissi vardır. Şişlik hissi genellikle ekstremitelerdedir. Artiküler ya da non-artiküler yerleşimli olabilir. FS’de objektif şişlik bulunmaz. FMS’de görülme sıklığı %50’dir(68,9).

#### **2.1.7.4.Yorgunluk - halsizlik**

FMS’li hastaların yaklaşık olarak %75- 90’ında orta ve ciddi düzeyde yorgunluk, halsizlik, bitkinlik görülebilir(9,10). Yorgunluk, sabah yataktan kalkarken ve günün ileri saatlerinde en fazladır. FMS’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(70).

#### **2.1.7.5.Sabah yorgunluğu**

Uyku kalitesinin önemli bir göstergesidir. Mevsim dönümlerinde daha belirgindir. Hastalar yataktan kalkamadıklarını veya dayak yemiş gibi kalktıklarını ifade ederler(68,71).

#### **2.1.7.6.Uyku bozukluğu**

FMS hastalarında uyku bozukluğu yaygındır. Hastaların yaklaşık %75’inde görülür(68,70,71). Hastalar uykularının hafif olduğunu, geceleri sık uyandıklarını ve sabah yorgun kalktıklarını ifade ederler(72,73).

#### **2.1.7.7.Karıncaalanma**

Alt ekstremiteden çok üst ekstremitede özellikle parmaklarda ve gövdede rastlanır, ancak segmental bir dağılım söz konusu değildir. Ekstremitelerde yaygın karıncaalanma hastaların %40-60’ında vardır(74).

#### **2.1.7.8.Psikolojik bulgular**

FMS’li hastalarının yaklaşık olarak %30- 40’ında vardır. Bunlar anksiyete, stres ve depresyonu içerir. Çalışmalarda FMS’li hastalardaki psikolojik problemler diğer romatolojik hastalıklardaki psikolojik problemlerden benzerlik ve insidans açısından farklılık göstermemektedir(70,75).

#### **2.1.7.9.Baş ağrısı**

Migren ve migren dışı baş ağrıları FMS’li hastalarda %28-%58 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir(76).

#### **2.1.7.10.Dismenore**

Dismenore %40 - 50 hastada görülmektedir(77).

#### **2.1.7.11.İrritabl kolon sendromu**

FMS’li hastalarda gastrointestinal problemler çok sıktır ve % 34-%60 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir(77).

#### **2.1.7.12.Raynaud fenomeni**

FMS'li hastaların % 30'unda Raynaud fenomeni bildirilmiştir(77).

#### **2.1.7.13.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(78,79).

#### **2.1.7.14.Huzursuz bacak sendromu (Restless leg sendromu)**

FMS'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(77).

#### **2.1.7.15.Kadın üretral sendromu**

FMS 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 steril kalmaktadır ( 80, 81).

#### **2.1.7.16.Dispne**

FMS'li olgularda, yerel ya da yaygın kas fonksiyonu bozuklukları ve dispne şikayetleri sıklıkla bulunmaktadır (82,83). Hafif fiziksel aktivite sırasında bile ortaya çıkabilen dispne, diyafram fonksiyon yetersizliğine ve bu hastalardaki genel fiziksel aktivite azlığına bağlanmaktadır.

### **2.1.8.FMS İLE BİRLİKTE OLABİLEN HASTALIKLAR**

FMS çeşitli konnektif doku hastalıkları (Reyno, Sjögren, ankilozan spondilit, RA, sistemik lupus eritematosus gibi ) ile birlikte görülebilir (81,84).

FMS'lilerde mitral valv prolapsusu, temporomandibular eklem disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, hipotiroidi, tekrarlayan tendinit, plantar fasiit, kostokondrit, bursit görülebilir (85,86).

Hassas nokta muayenesinde veya deri katlama testi sırasında görülen reaktif hiperemi FMS'deki bulgulardan dör ve sağlıklı kontrollere göre FMS'lilerde daha siktır. Deride orta veya ciddi derecelerde retiküler renk değışikliğı, %15-24 oranında bulunabilir (80).

### **2.1.9.LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ**

FMS'de rutin laboratuvar testleri, serolojik testler, röntgen, bilgisayarlı tomografi (BT), MRG, sintigrafik yöntemler ve EMG incelemeleri normaldir. Temel değerlendirmede, minimal temel kan testleri veya gereğinde tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, standart kan biyokimyası ve tiroid hormonları incelenmelidir. Eşlik eden artrit, diskopati gibi bir durum yoksa veya başka bir hastalık düşünölmüyorsa radyografik incelemeler, BT, MRG ve sintigrafik yöntemlere gerek yoktur.

RF, ANA ve Lyme antikoru gibi serolojik testler sağlıklı kişilerde de pozitif olabileceğinden ve FMS'de anlamlı olmadığından, Lyme hastalığı veya herhangi bir romatolojik hastalık düşünölmüyor ise bu gibi testlere rutin olarak başvurulmamalıdır (67,87).

İnflamatuvar veya metabolik miyopati düşündüren klinik bulgu olmadıkça biyopsiye gerek yoktur (87).

Uykuda çekilen EEG'de görülen patolojik bulgu ve nöroendokrin testler şu anda diagnostik test olarak kullanılmamaktadır (87).

### **2.1.10.AYIRICI TANI**

Ayırıcı tanıda, miyofasyal ağrı sendromu (MAS), kronik yorgunluk sendromu, psikojenik ağrı, depresyon, romatoid artrit, sjögren sendromu, sistemik lupus eritematosus, polimiyaljiya romatika, miyozit gibi romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatiler düşünölmelidir. Romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatilerin ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar incelemeleri oldukça faydalıdır (88).

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

FMS ile en çok karışan tablo MAS'dır. Bu sendromdaki ağrı lokalize hassasiyetle karakterizedir. Aynı zamanda palpasyonla yansıyan ağrı yaratan odaklar (tetik nokta) vardır. Etkilenmiş kaslar palpasyonla bant halinde ele gelir.

MAS'da tetik noktada görülen ağrı lokal tedavilere cevap verir ve MAS'da uyku bozukluğu yoktur(88,89). MAS oldukça yaygındır ve özellikle hassas nokta-tetik nokta ayırımının iyi yapılamayışı karışıklığa neden olmaktadır. Yansıyan ağrı bölgelerinde lokal vazokonstriksiyon, salgı artışı ve pilomotor aktivite gibi otonom bulgular, dengesizlik, baş dönmesi, tinnitus ve motor eşgüdüm bozukluğu gibi proprioseptif bozukluklar MAS'da görülmektedirler(89). Aktif bir tetik noktaya parmakla bastırıldığında hastanın aniden sıçramasına sıçrama belirtisi (Jump sign) denir. Ayrıca lokal seyirme yanıtı ve dermografizm bulguları da görülebilir(90).

#### **2.1.10.2.Kronik yorgunluk sendromu**

FMS, kronik yorgunluk sendromu (KYS) ile çok karışabilir. KYS altta yatan nedeni belli olmayan, popülasyonda orta sıklıkta görülen bir hastalıktır. KYS, günlük yaşam aktivitelerini engelleyen süregen ve ağır yorgunluk olarak tanımlanır. Bunun yanı sıra kas veya eklem ağrısı, hafıza veya konsantrasyon bozukluğu, yeni baş ağrıları ve dinlendirmeyen uyku gibi semptomları da kapsar (91). KYS da kadınlarda daha sıktır, ancak ortalama görülme yaşı FMS'ye göre daha erkendir (92). Hastaların büyük kısmında ACR kriterlerine göre FMS'de tanımlanan 18 HN'nin çoğunda duyarlılık gözlenir ancak duyarlı noktaların sayısı FMS'den daha azdır. FMS kriterlerinden farklı olarak, KYS'nin sınıflandırma kriterlerinde bilinen belirgin kronik yorgunluğa neden olan hipotiroidizm, malignite, uyku apnesi, hepatit, madde bağımlılığı ve psikotik psikiyatrik hastalıklar gibi durumlar dışlanmalıdır (93).

KYS tanı kriterleri için major semptomlar(94):

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

Minör semptomlar:

- Hafif ateş, boğaz ağrısı, kaslarda güçsüzlük, kas ağrısı, eklem ağrısı, uyku bozukluğu, 24 saatin üzerinde yorgunluk(90,94)

Fiziksel bulgular:

- Düşük dereceli ateş, noneksudatif farenjit, lenfadenopati(94)

### **2.1.10.3.Psikojenik Ağrı**

FMS'in fizik muayene bulguları arasında hassas nokta dışında bulgu olmaması ve hastaların tüm laboratuvar ve radyolojik tetkiklerinin normal oluşu, hekimleri psikolojik bozukluk düşüncesine yöneltmiştir. Psikojenik ağrı sinir ve kas sistemlerinin anatomisi ile uyumlu değildir. Psikojenik kökenli ağrısı olan hastalar depresyon, nöroz ve sosyal uyum bozuklukları gibi ilave ruhsal problemlere sahiptirler(95). Ağrının yeri belirsiz ve gezicidir, zaman içinde değişir. Hastalar her türlü dokunmaya ani ve abartılı geri çekmelerle cevap verirler ve belirtileri analjezik ve antienflamatuar ilaçlardan etkilenmez. FMS ağrıları psikojenik ağrıyla da karışabilir, ancak psikojenik ağrıda semptomlar değişkendir, belirgin hassas nokta yoktur. FMS'de ise ağrı lokalizasyonları bellidir. Belirtiler iklim şartlarına göre değişim gösterir. Hafif palpasyona dayanıklıdır(96).

### **2.1.10.4.Depresyon**

FMS ile depresyon daha önce de bahsedildiği gibi birbirlerinden farklı durumlardır. FMS'de depresyon, diğer kronik ağrı durumlarında olduğu gibi daha fazla görülmektedir. Her ikisinde de uyku bozukluğu, yorgunluk ve normal aktivite düzeyinde azalma mevcuttur. Ayırıcı tanı ve tedavi için psikiyatristlerle ortak çalışılmalıdır(96).

### **2.1.10.5.Diğer klinik durumlar**

FMS; enfeksiyonlar, diskopati, kas hastalıkları, çeşitli konnektif doku hastalıkları ve birçok durumla karışabilir. Radyolojik ve laboratuvar incelemeler ile ayırıcı tanı yapılmaktadır (95).

### **2.1.11.PROGNOZ**

FMS kronik kas hastalıklarından olup alevlenme ve iyileşmelerle süren bir hastalıktır. Ayrıca ağrı ve yorgunluğa sebep olması nedeniyle büyük oranda hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve mesleki performansı düşüren bir hastalıktır. Bu nedenle fonksiyon kaybının yanı sıra önemli iş gücü kaybına

neden olur. Fonksiyon açısından FMS’li hastalarda çeşitli araştırmalarda disabilite oranının % 9 ile % 44 arasında olduğu bildirilmektedir (18).

#### **2.1.12.PRİMER FMS’DE TEDAVİ**

FMS’de sorunların hastadan hastaya farklılık göstermesi nedeni ile karmaşık bir spektrum vardır. Bu nedenle tüm hastalara etkili bir tedavi stratejisi yoktur. FMS’deki temel patofizyolojik anormallikler ve altta yatan mekanizmalar bilinmediğinden tedavi de varsayım düzeyindeki mekanizmalara dayanmaktadır (97). Tedavide mümkünse multidisipliner çalışılmalı ekte fiziyatristin yanı sıra psikolog, sosyal hizmet uzmanı, işğraşı terapisti, endokrinolog ve diyetisyen bulunmalıdır (18). FMS’de tedavi prensipleri tablo 3’de gösterilmiştir (25).

**Tablo 2.1.3: Fibromiyalji Sendromunda Tedavi Prensipleri**

|                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Hekimin pozitif empatik yaklaşımı                                           |
| 2. Doğru tanı konulması                                                        |
| 3. Eşlik eden hastalıkların tanı ve tedavisi                                   |
| 4. Hastanın eğitimi ve endişelerinin giderilmesi                               |
| 5. Semptomları şiddetlendiren faktörlerin tanımlanması ve ortadan kaldırılması |
| 6. Kişisel tedavi planı çizilmesi                                              |
| 7. Uygunun düzenlenmesi ve kalitesinin artırılması                             |
| 8. Fiziksel aktivitenin basamaklı artırılması                                  |
| 9. Farmakolojik tedavi                                                         |
| 10. Farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları                                   |
| 11. Multidisipliner yaklaşım                                                   |

FMS’de tedavi seçenekleri Tablo 4’de gösterilmiştir (45).

**Tablo 2.1.4: Fibromiyalji Sendromunda Tedaviler**

**Klinik Çalışmalarda Etkin Bulunmuş Olanlar**

Egzersiz

Trisiklik antideprasanlar, özellikle amitriptilin

Pregabalin ve gabapentin

Duloksetin

Bilişsel davranışsal tedavi

**Klinik Çalışmalarda Etkin Bulunmayanlar**

Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar

Glukokortikoidler

**Yetersiz Kanıt Bulunan Tedaviler**

Opiatlar

Alfa adrenerjik blokaj

Alternatif tıp

Selektif seratonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

FMS'li hastaların 1/3'ünde randomize klinik çalışmalarda, medikal ve nonmedikal yöntemlerle anlamlı düzelme bildirilmiştir (97).

**2.1.12.1 Medikal Tedavi Yöntemleri**

**1-Trisiklik Antideprasanlar:** Amitriptilin veya siklobenzapirinin FMS tedavisinde etkilidir. Amitriptilin 25-50 mg dozlarda ve yatarken tek doz alınmasıyla ağrı, uyku, yorgunluk skorlamasında plasebo veya naproksene göre üstün bulunmuştur. Siklobenzaprin, 10-40 mg bölünmüş dozlarda verildiğinde ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve hassas nokta sayısında olumlu etkiye sahiptir. Bu ilaçlar santral ve periferel mekanizmalarla etkili olurlar. Bu etkiler, seratoninin 5- Hidroksi indol Asetik Asit'in oksidatif metabolizmasını inhibe ederek beyinde seratonin veya öteki aminleri arttırmak, endojen opioidler, uykunun IV. fazına direk etki, santral sinir sisteminde motor aktivitenin ve dolayısıyla kas spazmının azaltılması, antikolinerjik etkiler ve depresyonun düzeltilmesi yoluyla olur. Trisiklikler, özellikle siklobenzapirinin EMG'de kas spazmını azalttığı gösterilmiştir. İlginç olarak bu etki iskelet kası üzerine direk olarak değil, daha çok beyin sapı yoluylaadır (18,97).

**2. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI):** Bu ilaçlar trisiklik antidepresanlardan daha az etkili bulunmuştur. FMS’de fluoksetin (SSRI), amitriptilin ve plasebo karşılaştırılmış ve hem amitriptilin hem de fluoksetinin FMS’li hastalarda semptomları azaltmada etkin olduğu ve aynı anda verildiğinde ayrı ayrı verilmesine oranla daha etkili olduğu görülmüştür.

**3. Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAID) ve Glukokortikoidler:** NSAID’lerin FMS’de sınırlı kullanımı mevcuttur. FMS’li hastaların tedavisinde ağrı yakınmaları için NSAID başlanmasına rağmen, uzun dönem tedavide FMS ile ilişkili ağrıda çok ümit vaat etmez. Benzer olarak glukokortikoidler de FMS tedavisinde etkisizdir (45).

**4. Duyarlı Nokta Enjeksiyonu:** Her bir duyarlı noktaya 0,5-1 ml prokain/metilprednizolon karışımı enjekte edilir. Başlangıç etkisi dramatiktir. Bu dönemde hasta egzersiz programını sorunsuz sürdürebilir. Ancak bu etki 1-2 hafta sürer. Enjeksiyonlar 2-3 ay geçmeden tekrarlanmamalıdır (62).

**5. Sempatik Blokaj:** FMS hastalarında bupivokainle stellat gangliyonun bölgesel sempatik blokajının tetik nokta ve etkilenen alanda istirahat ağrısını azalttığı gösterilmiştir. Guanetidinle intravenöz bölgesel sempatik blokaj ile tetik noktalar azalmıştır. Bununla birlikte pratik tedavi seçeneği değildir (45).

**6. Diğer Medikasyonlar:** S-adenozil-methionin (SAM) beyinde bazı metilasyon reaksiyonları için bir metil donörü olup antidepresan özellikleri de vardır. SAM FMS’li hastalarda plasebodan daha etkili bulunmuştur (97).

FMS tedavisinde büyüme hormonu da denenmiş ancak bu tedavi şekli pek kabul görmemiştir (45).

Santral analjezik etkili tramadol 200-300 mg/gün dozunda FMS tedavisinde kullanılmasıyla oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

İkinci jenerasyon antikonvülzan olan pregabalin FMS tedavisinde ümit verici görünmektedir (25).

**7. Diyet:** Vejeteryan diyet, L-triptofan ve fenilalanin olumlu sonuç vermemiştir.

## **2.1.12.2 Non-Medikal Tedavi Yöntemleri**

**1-Eğitim:** FMS tedavisinde hasta eğitimi önemli bir yer tutmaktadır. Hastaya hastalığın gidişatı ve doğası açıklanmalı ve güven verilmelidir. Ayrıca hasta eğitimi ile anksiyeteyi azaltmak, tedavi programlarına uyumu arttırmak, başa çıkma davranışlarını ve öz-yeterliliği geliştirmek, dikkati semptomlardan iyileşen işlevlere ve yaşam kalitesine çevirmek hedeflenmektedir (98).

**2- Bilişsel Davranış Tedavisi (BDT):** BDT, bir hastanın deneyimlere verdiği reaksiyon ve maladaptif baş etme alışkanlıklarını onarma yollarını, etkin baş etme alışkanlıklarına dönüştürmeyi inceler. FMS’de BDT ile yapılan çalışmalarda düzelme görülmüştür. BDT’nin semptomları ve kendi hastalıklarını daha iyi kontrol edebilmelerini sağladığı öne sürülmüştür. Egzersiz programları gibi diğer tedavi yöntemlerine de katılımlarını arttırdığı gösterilmiştir (45).

**3- Egzersiz:** FMS tedavisinde genel olarak mikro travmalardan koruyucu, kuvvet ve dayanıklılık artırıcı etkilerinin yanı sıra gevşeme ve ağrı modülasyonu etkilerinden yararlanılmaktadır. Kardiyovasküler kondüsyon egzersizlerinin olumlu etkileri kaslarda kan akımı artışına yol açması ve SSS ’e etki eden endojen opioidlerin aktivasyonu yolu ile hipoaljeziye yol açmasından kaynaklanır. Egzersiz aynı zamanda adrenokortikotropik hormon ve kortizol düzeylerinde artışa yol açar ve bu yolla yine analjezi sağlanır. Düşük yoğunluklu yürümek, bisiklete binmek, yüzmek ve su aerobiği gibi aktiviteler de yararlıdır. Egzersizin tipi ve şiddeti kişiye göre ayarlanmalıdır (18).

**4-Fizik Tedavi Yöntemleri:** Fizik tedavi genellikle ağrının giderilmesine yönelik olmaktadır (99). Bu amaçla başta Transkutan Elektriksel Sinir Uyarımı (TENS) olmak üzere ultrason, lazer, diğer alçak frekanslı akımlar, buz masajı, lokal sıcak uygulamaları, masaj ve manipulasyonlar kullanılmaktadır (18,62). Bu tedavi yöntemlerinin etki mekanizması Melzack ve Wall tarafından ortaya atılan “kapı kontrol teorisi” ile açıklanabilir. Buna göre, A alfa, beta ve gama lifleri gibi kalın çaplı dokunma ve derin duyuyu taşıyan lifler seçici olarak uyarılır. Omurilik düzeyinde inhibitör T hücreleri devreye girerek ağrı duyusunu taşıyan liflere karşı geçiş kapısının kapatılması sağlanır. Dolayısıyla, kalın çaplı sinir uçlarını uyaran birçok fizik tedavi ajanı ile bu etki mekanizması devreye girecektir. Ayrıca

talamusa ve serebral kortekse çıkan uyarıların, inen ağrı supresyon sistemindeki nöronlardan substansia jelatinozaya endojen opiyat niteliğinde bir madde salgılanmasına neden olduğu kabul edilmektedir. Bu maddenin nosiseptif sinapslardaki iletimi inhibe edici özellik gösterdiği ve bu yolla da analjezi sağlandığı düşünülmektedir (100,101).

**5- Diğer Tedaviler:** Akupunktur, hidroterapi, biofeedback, masaj ve ılık su banyoları etkili olabilir (98). FMS'li hastaların Elektromiyografi (EMG) biofeedback, hipnoterapi ve meditasyon yöntemlerinden de fayda gördükleri gösterilmiştir (18).

#### **2.1.12.3. Multimodal Tedavi Yaklaşımları**

Tedavi bileşenleri bilişsel-davranışsal tedavi ve diğer bilişsel psikoterapiler, eğitim ve egzersiz programlarına ek olarak özgül teknikler ve ilaç tedavilerinden oluşmaktadır (98).

## **2.2. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ (NSE)**

Enolaz, 2-fosfoglisaratın fosfoenolpirüvata çeviren sitoplazmatik glikolitik bir enzimdir (Şekil-1). Bu enzim dimer şeklinde olup  $\alpha, \beta, \gamma$  olmak üzere üç farklı alt ünitelerden oluşmaktadır. Ayrıca, bu enzimin  $\alpha\alpha, \beta\beta, \gamma\gamma, \alpha\beta$  ve  $\alpha\gamma$  olmak üzere beş tane izoenzimi vardır. Dimerik  $\alpha\alpha$  formu gliyal hücrelerde mevcut iken,  $\gamma$ -enolazın nöroektodermal doku ve nöronlarda lokalize olduğu gösterilmiştir. NSE terimi  $\gamma\gamma$  ve  $\alpha\gamma$  formlarını içerir. NSE'nin dimerik formunun molekül ağırlığı 78kDa'dır (102).

Kültüre edilmiş nöronların sitotoksik ajanlara maruz kaldıklarında, nöronlardan NSE salınımının olduğu in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun sonucunda artmış NSE düzeyleri, nöron hücre ölümünün miktarını belirlemede iyi bir belirteç olarak kabul edilmiştir. Hayvanlarda beyin omurilik sıvısında (BOS) artmış NSE düzeyleri travmatik ve iskemik beyin hasarı modellerinde rapor edilmiştir (102).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda, çeşitli SSS hasarlarında ve hastalıklarında (inme, travmatik beyin hasarı, multiple skleroz , Alzheimer hastalığı ve epileptik nöbetlerde) BOS'daki NSE seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (102).

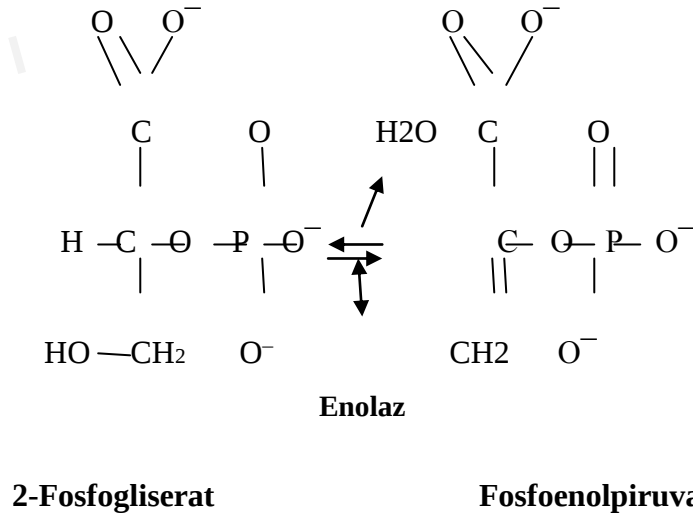
KPB sonrası periferik kanda NSE düzeyleri artmış olarak saptanmıştır (102,103,104,105,106). Bu artış ekstrakoperal dolaşım ile başlar ve post-op altıncı saatte maksimum seviyelere ulaşmaktadır (102,107). KPB sonrası 24. saatin sonunda NSE düzeyi %50 olarak azalmaktadır (105).

KPB'nin nörolojik fonksiyon bozukluğu olmayan hastalardaki etkisi henüz tam olarak açıklığa kavuşturulabilmiş değildir. KPB sonrası hastalarda görülen major fokal nörolojik olaylar (koma, inme) daha çok intraoperatif hipoperfüzyon veya embolik olaylar sonucu oluşan serebral hipoksiye dayandırılmaktadır. Ancak beyin entellektüel fonksiyonunda bozulma, hafıza kaybı ve konfüzyon gibi global bilinç düzeyindeki değişikliklerin etiyolojisi hala belirsizliğini korumaktadır. KPB sonrası bilinç durumunun patofizyolojisinin açıklığa kavuşturmak amacıyla beyin hasarlarında ortaya çıkan NSE son yıllarda araştırılmaya başlanmıştır. KPB sonrası hastanın bilinç fonksiyonlarını değerlendirmek için hastalara yapılan nörofizyolojik testlerle serum NSE değerleri arasında korelasyon olduğu ortaya konmuştur (103,104,105,107,108). Nöropsikiyatrik bozukluk gösteren hastaların serum NSE seviyelerinin operasyon bitiminden sonraki ilk otuz saatte anlamlı olarak yükseldiği rapor edilmiştir (107). Açık kalp ameliyatı olan hastalarda artmış serum NSE düzeyleri ile hastaların nörolojik klinik sonuçları arasında postoperatif ikinci günde dahi anlamlı değerler bulunmuştur (102).

NSE akciğer kanseri, nöroblastom, melanom ve seminomda klinik değeri olan bir belirteçtir. BOS ve serum NSE düzeyleri, santral sinir sisteminin çeşitli benign ve malign hastalıklarının tanısında kullanılabilir (109). NSE küçük hücreli bronşiyal karsinomun takip edilmesinde ilk seçenek belirteci olarak tanımlanır. Nöroblastomalı çocukların %62'sinde NSE serum değerleri artmış (30ng/ml) bulunur (110). Hastaların %58-73'ünde NSE değerlerinde klinik olarak belirgin bir yükselme görülür. Primer beyin tümörleri veya beyin metastazı , malign melanom ve feokromasitomda BOS'daki NSE değerlerinde yükselme görülür (110). Organla sınırlanmışların %14'ünde ve metastaz yapan renal karsinomların %46'sında bağımsız bir prognoz faktörü olarak NSE konsantrasyonlarında tümörün aşamasıyla korelasyonlu yükselme bildirilmiştir (110,111).

NSE, nöroendokrin doku ve nöronların dışında trombosit ve eritrositlerde de bulunur. Hemoliz ile açığa çıkabilir. Bu sebeple hastaların kan örneklerinde hemolizden kaçınılmaktadır.

NSE, ELISA (Enzim ilintili immün test) ve ECLIA yöntemleri ile serum veya BOS'da tespit edilebilir. ECLIA yöntemi ELISA yöntemine benzer şekilde çalışır. Sadece oluşan immükomplekslerin 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.



**Şekil-1 2-Fosfogliseratın Fosfoenolpirüvata Enolaz Enzimi ile Dönüşüm Reaksiyonu**

### **3.GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ve Romatoloji polikliniğine Kasım 2013- Mart 2014 tarihleri arasında başvuran American College of Rheumatology (ACR) 1990 FMS sınıflandırma kriterlerine göre fibromyalji tanısı almış olan 55 hasta çalışmaya alındı. Hasta grubu, polikliniğe FMS ve diğer romatolojik hastalıklar dışındaki başka bir sebepten başvuran aynı yaş grubu 40 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Her iki grubun serum nöron spesifik enolaz düzeylerine bakıldı.

#### **3.1.ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ:**

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

#### **3.2.ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ:**

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 kullanlar
9. 18 yaşından küçük ve 70 yaşından büyük olan kişiler
10. Serebrovasküler hastalık öyküsü bulunanlar
11. Kronik yorgunluk sendromu olan bireyler
12. D vitamini yetmezliği olan bireyler

Tüm katılımcıların demografik verileri ve lokomotor sistem muayeneleri yapıldıktan sonra hasta ve kontrol grubunda hassas nokta belirlemesi palpasyonla belirlenip not edildi. Tüm katılımcılara yönelik hastalık şiddetinin tespiti

açısından Fibromyalji etki anketi (FIQ), yaşam kalitesini değerlendirme açısından Short-Form Health Survey(SF-36), anksiyete ve depresyon düzeyini belirlemek için Stait Trait Anxiety Index (Stai form tx-1, Stai form tx-2) ve Beck depresyon leği (BDÖ) anketleri kullanıldı. Uyku kalite değerlendirilmesinde Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ) ile değerlendirme yapıldı. Kognitif disfonksiyonu araştırmaya yönelik mini mental test ve saat çizme testi uygulandı.

### **3.3.NSE ANALİZİ**

Standart numune alma tüpleri kullanılarak alınan serum örnekleri bekletilmeden 6000 devirde 4°C de 6 dakika santrifüj edildi. Örnekler santrifüj edildikten sonra alınan 1 ml serum elektrokemilüminesans immünassay (ECLİA, Roche Diagnostics) yöntemiyle Cobas E 601 otoanalizör (Hitachi High Technology Co. , Tokyo, Japan) kullanılarak ölçüldü. Elecsys NSE testi ile Almanya’da 3 klinik merkezde ve Roche dahilinde yapılan toplam 547 sağlıklı deneğin kapsandığı çalışmalar aşağıdaki sonuçları vermiştir:

16,3 ng/mL (95. persentil), 15,7-17,0 ng/mL (%95 güven aralığı).

Çalışmamızda serum NSE düzeyinin st sınırı 16.3 ng/ml alındı.

### **3.4.DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER :**

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

### **3.5.SF-36 YAşAM KALİTESİ LEğİ :**

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 leği Ware ve ark. (112,113) tarafından geliştirilmiş ve türkçeye Koçyiğit ve ark. tarafından uyarlanıp, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (114).

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.

### **3.6.BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (BDÖ):**

Hastalarımıza uygulanan Beck depresyon ölçeği 1961 yılında Beck ve ark. tarafından geliştirilmiştir (115). Depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel, motivasyonel belirtileri ölçmektedir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenirlik çalışması, Hisli tarafından 1988 yılında yapılmıştır (116). 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 depresif duygudurum, 25 puanın üzeri ciddi depresif duygudurum olarak değerlendirilir.

### **3.7.FİBROMİYALJİ ETKİ ANKETİ (FIQ) :**

Hastalara uygulanan fiziksel etki ölçeği Burchardt ve ark. tarafından FMS hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiş ve ülkemize özgü geçerlilik güvenirlik uyarlaması Sarmer ve ark. tarafından yapılmıştır (117,118).

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 FMS hastası 50 puan alırken, daha şiddetli etkilenmiş FMS hastaları genellikle 70’in üzerinde puan alır(117,118).

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 (117,118).

**Tablo 3.5: 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.

### **3.8.DURUMLUK-SÜREKLİ KAYGI ÖLÇEĞİ (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)(119), Öner ve Le Compte(120) tarafından Türkçe'ye uyarlanmış, 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.

### **3.9.PITTSBURGH UYKU KALİTESİ İNDEKSİ (PUKİ):**

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (The Pittsburgh Sleep Quality Index), 1989 yılında Buysse ve arkadaşları tarafından, psikiyatri uygulamaları ve klinik araştırmalarda, uyku kalitesinin değerlendirilebilmesi için geliştirilmiştir. PUKİ global skorunun 5'den büyük oluşu, kötü uyku kalitesini gösterir. Bu ölçeğin ülkemiz için geçerlik ve güvenirlik çalışmaları, 1996 yılında Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmış, ölçeğin Cronbach's alfa güvenirlik katsayısı 0,804 olarak bulunmuştur. PUKİ son bir ay içerisindeki uyku kalitesini değerlendirir. Puanlamaya katılan 18 madde (item), 7 bileşen (component) puanı şeklinde gruplandırılmıştır. Bileşenlerin bazıları tek bir madde ile belirtilmekte, diğer bazıları ise birkaç maddenin gruplandırılmasıyla elde dilmektedir. Her bir madde 0-3 puan üzerinden değerlendirilir. 7 bileşen puanının toplamı, toplam PUKİ puanını verir. Toplam puan 0-21 arasında bir değere sahiptir. Toplam puanın yüksek oluşu uyku kalitesinin kötü oluşunu işaret eder.

PUKİ'nin 7 bileşeni; uykusuzluk ya da aşırı uyuma yakınmaları olan hastalarla yapılan klinik görüşme sırasında en çok üzerinde durulan noktaların standardize edilmiş uyarlamalarıdır. Bu bileşenler; öznel uyku kalitesi (bileşen 1),

uyku latensi (bileşen 2), uyku süresi (bileşen 3), alışılmış uyku etkinliği (bileşen 4), uyku bozukluğu (bileşen 5), uyku ilacı kullanımı (bileşen 6), ve gündüz uyku işlev bozukluğu (bileşen 7)dur.

PUKİ, “iyi uykunun” ve “kötü uykunun” tanımlanmasına yarayan uyku kalitesinin niceliksel bir ölçümünü verir. PUKİ, psikiyatri ve genel tıp uygulamalarında hem klinik hem de araştırma amacıyla kolay ve yaygın olarak kullanılabilecek niteliktedir.(121,122)

### **3.10.SAAT ÇİZME TESTİ:**

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. (123)

### **3.11.MİNİ MENTAL DURUM TESTİ – MMSE:**

Muhtemelen en yaygın kullanılan kognitif tarama aracıdır. Orijinal olarak depresyonu demanstan ayırmak için geliştirilmiş (124), 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 (125) [SMMSE], modifiye MMSE (126) [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 (127), aynı ekip tarafından önerilen okur-yazar olmayanlar için de bir modifikasyon mevcuttur.

1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu kısa tarama testi kognitif disfonksiyon için en sık kullanılan testtir.(124) 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 disfonksiyonla uyumludur.

### **3.12.VERİLERİN ANALİZİ:**

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

## 4.BULGULAR

Çalışma Kasım 2013-Mart 2014 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran yaşları 18 ile 70 arasında, ACR 1990 tanı kriterlerine göre FMS tanısı konan 55 kadın olgu ve herhangi bir nedenle polikliniğe başvurmuş 40 sağlıklı kontrol üzerinde yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun her ikisine de hazırlanan standart form dolduruldu ve her iki grubun serum nöron spesifik enolaz düzeyleri ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo 5'te görülmektedir. Her iki grup ortalamaları arasında demografik özellikler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.6 :Hasta ve kontrol grubunun Demografik özellikleri**

|                      | <b>HASTA</b><br><b>n=55</b> |    | <b>KONTROL</b><br><b>n=40</b> | <b>p</b>     |
|----------------------|-----------------------------|----|-------------------------------|--------------|
|                      | <b>Ortalama±SD</b>          |    | <b>Ortalama±SD</b>            |              |
| <b>Yaş</b>           | 34,43±7,51                  |    | 35,97±8,37                    | <b>0,350</b> |
| <b>Boy</b>           | 162,50±5,69                 |    | 162,67±5,05                   | <b>0,883</b> |
| <b>Kilo</b>          | 64,40±10,97                 |    | 69,17±15,36                   | <b>0,080</b> |
| <b>VKİ</b>           | 24,40±4,04                  |    | 26,07±5,39                    | <b>0,090</b> |
| <b>Eğitim Durumu</b> | Okur yazar değil            | 11 | 15                            | <b>0,343</b> |
|                      | Okur yazar                  | 3  | 4                             |              |
|                      | İlkokul                     | 16 | 6                             |              |
|                      | Orta okul                   | 4  | 2                             |              |
|                      | Lise                        | 6  | 4                             |              |

|  |            |    |   |  |
|--|------------|----|---|--|
|  | Üniversite | 15 | 9 |  |
|--|------------|----|---|--|

Hasta ve kontrol grubunun sabah sertliği, sabah sertliğinin süresi ve pozitif hassas nokta sayısı açısından karşılaştırılması tablo 6’da gösterilmiştir. Hasta grubunda sabah tutkluğu, sabah tutklğunun süresi ve hassas nokta sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.7:Hasta ve kontrol grubunun sabah sertliği, sabah sertliğinin süresi ve pozitif hassas nokta sayıları**

| <b>Sabah sertliği(%)</b>                |                    | <b>Hasta</b>       | <b>Kontrol</b>   | <b>P</b>         |
|-----------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|
|                                         | <b>Evet</b>        | <b>85,45</b>       | <b>55</b>        | <b>0,001</b>     |
|                                         | <b>Hayır</b>       | <b>14,54</b>       | <b>45</b>        |                  |
| <b>Sabah sertliğinin süresi(dk)</b>     | <b>Sertlik yok</b> | <b>14,54</b>       | <b>45</b>        | <b>&lt;0,001</b> |
|                                         | <b>30 dk altı</b>  | <b>23,63</b>       | <b>32,5</b>      |                  |
|                                         | <b>30 dk üstü</b>  | <b>61,81</b>       | <b>22,5</b>      |                  |
| <b>PHNS(Ortalama±SD)</b>                |                    | <b>14,76±2,27</b>  | <b>3,92±2,00</b> | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Hastalık süresi(ay)(Ortalama±SD)</b> |                    | <b>52,63±45,27</b> | <b>-</b>         | <b>-</b>         |

Hasta ve kontrol grubunun SF-36 komponentlerinin ortalamaları tablo 7’de görölmektedir. Hasta grupta SF-36’nın bütün yaşam kalitesi parametrelerinin ortalamaları istatistiksel olarak düşük tespit edildi( $p<0,001$ ).

**Tablo 4.8:Hasta ve Kontrol grubunun SF-36 komponentlerinin ortalamalarının karşılaştırılması**

| SF-36<br>KOMPONENTLERİ               | Hasta<br>n=55 | Kontrol<br>n=40 | p      |
|--------------------------------------|---------------|-----------------|--------|
|                                      | Ortalama±SD   | Ortalama±SD     |        |
| PF(fiziksel fonksiyon)               | 60,25±24,13   | 92,00±15,47     | <0.001 |
| RP(rol problemleri)                  | 21,41±33,13   | 80,62±36,46     | <0.001 |
| BP(vücut ağrısı)                     | 35,70±16,30   | 73,92±25,72     | <0.001 |
| GH(genel sağlık)                     | 46,05±19,40   | 68,05±15,72     | <0.001 |
| VT(vitalite)                         | 40,03±14,76   | 59,62±12,62     | <0.001 |
| SF(sosyal fonksiyon)                 | 46,82±17,54   | 73,93±19,98     | <0.001 |
| RE(emosyonel rol kısıtlılıkları)     | 23,63±38,85   | 82,50±36,19     | <0.001 |
| MH(mental sağlık)                    | 51,60±10,78   | 59,70±9,38      | <0.001 |
| PCS(fiziksel komponent özet skalası) | 36,63±8,02    | 52,39±8,56      | <0.001 |
| MCS(mental komponent özet skalası)   | 36,59±8,72    | 44,21±6,72      | <0.001 |

Hasta ve kontrol gruplarının psikolojik ve fonksiyonel durum ortalamaları tablo 8'de görülmektedir. Hasta grubunda durumluluk ve sürekli kaygı ölçeği, fibromyalji etki anketi ve beck depresyon ölçeği skorları anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.9:Hasta ve kontrol grubunun psikolojik ve fonksiyonel durum ortalamaları**

|                                      | <b>Hasta<br/>n=55</b> | <b>Kontrol<br/>n=40</b> | <b>p</b>         |
|--------------------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------|
|                                      | <b>Ortalama±SD</b>    | <b>Ortalama±SD</b>      |                  |
| <b>STAI-1</b>                        | 48,96±8,29            | 36,62±7,18              | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>STAI-2</b>                        | 49,05±6,97            | 38,40±6,47              | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>FIQ</b>                           | 58,38±13,37           | 22,43±15,31             | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>BECK<br/>DEPRESYON<br/>ÖLÇEĞİ</b> | 18,89±8,04            | 4,35±5,53               | <b>&lt;0,001</b> |

Hasta ve kontrol grubu Pittsburg uyku kalite indeksi skorları ayrı ayrı ve total skorlar tablo 9’da gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubu genel skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olmakla beraber( $p<0,05$ ) bu fark skor 6’da belirgin değildi( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.10:Hasta ve kontrol grubunun Pittsburg uyku kalite indeksi skor ortalamaları**

|                                         | <b>HASTA<br/>n=55</b> | <b>KONTROL<br/>n=40</b> | <b>p</b>         |
|-----------------------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------|
|                                         | <b>Ortalama±SD</b>    | <b>Ortalama±SD</b>      |                  |
| <b>PUKİ-1(öznel uyku kalitesi)</b>      | 1,98±0,80             | 1,12±0,79               | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>PUKİ-2(uyku latensi)</b>             | 2,03±0,90             | 1,30±0,99               | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>PUKİ-3(uyku süresi)</b>              | 1,40±0,85             | 0,62±0,70               | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>PUKİ-4(alışılmış uyku etkinliği)</b> | 1,20±0,95             | 0,45±0,81               | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>PUKİ-5(uyku bozukluğu)</b>           | 1,94±0,70             | 0,82±0,63               | <b>&lt;0.001</b> |

|                                            |             |           |                  |
|--------------------------------------------|-------------|-----------|------------------|
| <b>PUKİ-6(uyku ilacı kullanımı)</b>        | 0,21±0,56   | 0,05±0,31 | <b>0,053</b>     |
| <b>PUKİ-7(gündüz uyku işlev bozukluğu)</b> | 1,52±0,93   | 0,35±0,48 | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>PUKİ TOTAL</b>                          | 11,94±12,58 | 4,72±3,11 | <b>&lt;0.001</b> |

Hasta ve kontrol grubunun serum NSE düzeyleri tablo 10’da gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum NSE düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.11:Hasta ve kontrol grubunun serum NSE düzeyleri**

|            | <b>HASTA<br/>n=55</b> | <b>KONTROL<br/>n=40</b> | <b>P</b>     |
|------------|-----------------------|-------------------------|--------------|
|            | <b>Ortalama±SD</b>    | <b>Ortalama±SD</b>      |              |
| <b>NSE</b> | 10,92±6,44            | 10,38±2,34              | <b>0,600</b> |

FMS hastalarında serum NSE düzeyleri ile hastalık parametreleri arasındaki korelasyonlar tablo 11’de gösterilmektedir.Serum NSE düzeyleri ile hastalık parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.12:FMS hastalarında Serum NSE düzeyi ile Hastalık parametreleri arasındaki korelasyonlar(spearman)**

|             | <b>p</b>     | <b>R</b> |
|-------------|--------------|----------|
| <b>Yaş</b>  | <b>0,815</b> | 0,032    |
| <b>PHNS</b> | <b>0,845</b> | 0,027    |
| <b>PCS</b>  | <b>0,377</b> | 0,122    |

|                         |              |        |
|-------------------------|--------------|--------|
| <b>MCS</b>              | <b>0,106</b> | 0,220  |
| <b>PUKI total</b>       | <b>0,625</b> | 0,067  |
| <b>Beck depresyon</b>   | <b>0,395</b> | -0,117 |
| <b>STAI-1</b>           | <b>0,275</b> | 0,150  |
| <b>STAI-2</b>           | <b>0,063</b> | -0,253 |
| <b>Saat Çizme Testi</b> | <b>0,563</b> | -0,080 |
| <b>Mini Mental Test</b> | <b>0,368</b> | 0,124  |
| <b>FIQ</b>              | <b>0,502</b> | -0,093 |
| <b>Hastalık süresi</b>  | <b>0,366</b> | -0,124 |

## 5.TARTIŞMA

FMS; etiyolojisi belli olmayan yaygın vücut ağrıları, belirli anatomik bölgelerde hassasiyet, azalmış ağrı eşiği, uyku bozuklukları, yorgunluk ve sıklıkla psikolojik sıkıntı ile karakterize eklem dışı romatizmal bir hastalıktır (1). Erişkin kadınlarda prevalans % 0.7 ile % 13 arasında, erişkin erkeklerde ise % 0.2 ile % 3.9 arasında değişmektedir (21). Toplumda yaygın romatolojik bir hastalık olan osteoartritten sonra en sık görülen ikinci romatolojik bozukluk olarak kabul edilebilir (45). FMS'in etiyolojisi ve mekanizmaları tam olarak anlaşılamamakla birlikte; ortaya çıkmasında nöroendokrin disfonksiyonlar yanı sıra santral ağrı mekanizmaları ve santral sensitizasyon en önemli faktörler olarak gözükmektedir. FMS'de genetik faktörler, travma, inflamasyon, mental stres, enfeksiyon gibi faktörler nöroendokrin anormallikleri tetikleyebilmekte veya modüle edebilmektedir (25). Etiyopatogenezi tam olarak açıklanamadığından bütün hastalara etkili bir tedavi yöntemi de yoktur.

Bu çalışmada FMS hastalarında; kognitif disfonksiyon ile ilişkisi saptanan serum NSE düzeylerinin (13,14,16,108) FMS patogenezinde rolünün olup olmadığının araştırılması hedeflendi. Bu amaçla hastalarda serum NSE düzeyleri ile psikolojik durum, mental sağlık, yaşam kalitesi ölçekleri değerlendirildi. Aynı ölçekler sağlıklı kontrol grubunda da çalışıldı. Daha sonra hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldı. Bu açıdan bu çalışma FMS'de serum NSE düzeylerinin araştırıldığı bildiğimiz kadarıyla ilk çalışmadır.

Türkiyede 20-64 yaş arasındaki bayanlarda FMS prevalansı %3,6 bulunmuştur. En yüksek prevalanslar ise 50-59 yaş aralığında % 10,1, eğitim düzeyi düşük olanlarda % 10,7 ve boşanan kadınlarda % 8,8 olarak saptanmıştır (24). Bizim çalışmamızda ise aksine FMS hastalarında eğitim düzeyi istatistiksel olarak normal sağlıklı kontrollere göre daha yüksek tespit edildi. Bu durum alınan örneklemin büyüklüğü ile alakalı olabilir.

FMS hastalarında görülen önemli bir semptom sabah tutukluğudur. Akkuş ve ark. yaptığı bir çalışmada sabah tutukluğu %85 oranında (128), Şencan ve ark. %81.7 sabah sertliği (129) tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda sabah tutukluğu %68.1 düzeyinde bulundu. Bu durum sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p<0,001$ ).

Hassas nokta sayısı FMS'nin diğer bir karakteristik özelliğidir. FMS tanısı için belirli anatomik bölgelerdeki 18 hassas noktanın 11'inde palpasyonla ağrı olmalıdır. Yapılan çalışmalarda hassas nokta sayısı ortalaması 12.9-15.4 arasında değişmektedir (130,131,132). Bizim çalışmamızda hassas nokta sayısı ortalaması 14.76 olup literatürlerle uyum göstermektedir. Ayrıca hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak belirgin fark tespit edildi. Bununla birlikte hastalarımızda hassas nokta sayısı ile serum NSE düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ).

NSE enziminin bir çok klinik tabloyla beraber kognitif bozuklukla karakterize durumlarda da bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağına ilişkin çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Örneğin 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 NSE düzeylerinin kognitif disfonksiyon için belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (13). Kardiyopulmoner baypas geçiren hastalarla ilgili yapılan diğer çalışmalarda; Baranyi A ve ark.(14) , Rasmussen LS ve ark.(108) serum NSE düzeylerinin kognitif disfonksiyonla ilişkili olarak arttığını saptarken; Erdem Özkısacık ve ark. (133) çalışmasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

Palumbo B ve arkadaşlarının 2008 yılında 159 hasta (76 Alzheimer hastası, 35 orta düzey kognitif bozukluğu olan hasta, 28 frontotemporal demansı olan ve 20 Lewy body hastalığı olan hasta) üzerinde yaptıkları bir çalışmada serebrospinal sıvıda NSE düzeylerine bakmışlardır. Çalışma sonunda Alzheimer olanlarda ve orta derecede kognitif disfonksiyonu olanlarda, frontotemporal demans ve Lewy body hastalığı olanlarda NSE düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (16).

Hall RJ ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları sistematik bir derlemede 8 çalışmanın yer aldığı toplam 235 hastanın alındığı derlemede serebrospinal sıvıda bakılan NSE düzeylerinin deliryum ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (17).

Fibromyalji hastalarında kognitif disfonksiyonun varlığına, özelliklerine ve ilişkili faktörlere dair çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Denise C. Park ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları FMS’de kognitif fonksiyon adlı çalışmasında FMS’de kognitif bozukluk olduğunu ve bozukluğun özellikle hafızada ve kelime eksikliğinde olduğunu belgelemişler ancak kognitif yetmezliğin global olmadığını göstermişlerdir (134). Jose Rodríguez-Andreu ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada 46 FMS hastası ve yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 92 nöropatik ağrı veya mikst ağrı tarifleyen hasta mini mental test ile karşılaştırılmış. FMS hastalarında mini mental test puanları diğer gruba göre hafif derecede anlamlı daha düşük bulunmuştur (135). Glass ve arkadaşları, 2008 yılında yaptığı çalışmada fibromyalji hastalarının kognitif problemlerden sıklıkla şikayetçi olduklarını, fakat kognitif semptomların depresyon, anksiyete, uyku sorunları, endokrin bozukluk ve ağrı gibi faktörlerle ilişkisinin tam açık olmadığını belirtmiştir (136).

O. Gelonch ve arkadaşlarının 2013 yılında 1995-2012 yılları arasında yayınlanan 64 çalışmayla yaptıkları bir metaanalizde, FMS hastalarında kognitif yetmezliğin çoğunlukla çalışma belleği ve karmaşık dikkat fonksiyonları üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Bozukluk uzun süreli bellek ve yürütücü işlemlerde de tespit edilmiş. Çalışma sırasında ağrının direkt olarak kognitif disfonksiyonla ilişkili olduğu konusunda fikir birliği varken, depresyon ve anksiyetenin kognitif fonksiyonları etkilediği yönünde tam bir fikir birliği olmadığı belirtilmektedir (137).

Fibromyalji hastalarında kognitif fonksiyonlarda bozulma bildirilmesine karşılık FMS’nin patogenezi ve ilişkili biyokimyasal markırların araştırılmasına yönelik çalışmalarda patogenezin hala açık olmadığı ve çok az sayıda markırın FMS ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan çoğu çalışmada NSE’nin kognitif disfonksiyonla ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla yapılan çalışmalarda NSE ile FMS ilişkisi hiç araştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda da bu kanıtların ışığında FMS hastalarında kognitif disfonksiyon olabileceği düşünüldü ve serum NSE düzeyleri ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişki değerlendirildi. Kognitif bozukluğu belirlemek için hastalarda ve sağlıklı kontrollerde bakılan mini mental test skorları normal aralıkta tespit edildi. Saat çizme testi ve mini mental test sonuçlarına göre hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Hasta grubunda bu test sonuçları ile NSE düzeyleri arasında yapılan korelasyonda istatistiksel olarak anlamlı

ilişki tespit edilmedi. Yapılan çalışmalarda görülüyor ki NSE düzeyleri kardiyopulmoner baypas ve kardiyak arrest gibi nöron hasarına neden olabilecek majör durumlarda yükselmektedir. FMS hastalarında kognitif bozukluk daha ılımlı olduğundan (çalışmalarda bu bozukluğun kısmi olduğu global bir bozukluğun olmadığı belirtilmektedir) ve hasta grubumuzda kognitif bozukluk tespit edilmediğinden serum NSE düzeyleri etkilenmemiş olabilir. Ayrıca bir diğer handikap da hasta sayımızın az olması olabilir. Hasta grubumuzda kognitif bozukluk tespit edilmiş olsaydı bu konuya açıklık getirme olasılığı daha çok artabilirdi. Yine de kognitif disfonksiyonlu hastaların dahil edildiği daha ileri çalışmaların yapılması gerekliliğine inanmaktayız.

FMS sağlıklı ilgili yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkiler gösterir. FMS’de yaşam kalitesine etkisi olan faktörlerin belirlenmesi takip ve tedavi açısından önemlidir. Çalışmamızda tüm SF-36 alt grup skorları ile PCS ve MCS özet skorları, hastalar tarafından bildirilen yaşam kalitesi düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu tespit ettik ( $p<0.05$ ). Ayrıca hasta ile kontrol grubu arasında hassas nokta sayısı ile SF-36 özet skorlarından PCS (fiziksel komponent skalası) ile ve alt grup skorlarından BP (vücut ağrısı) ile negatif yönde zayıf korelasyon tespit ettik (sırasıyla  $r = -0.317$   $p=0,018$ ,  $r = -0,284$   $p=0,036$ ). Yani hassas nokta sayısı arttıkça fiziksel fonksiyonda azalma ve vücut ağrısında artma olmaktadır.

Neumann ve ark, 90 FMS’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 FMS hastalarında en düşük; yaygın ağrılı hastalarda orta ve sağlıklı kişilerde en yüksek skoru verdiğini bulmuşlardır (138). Birtane ve ark. SF-36 kullanarak FMS’nin yaşam kalitesi üzerine olan etkisini romatoid artrit (RA) ve kontrol grubu ile karşılaştırarak değerlendirmiştir. Tüm alt grup skorları RA ve FMS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (139).

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. Son yıllarda, kısa olması, uygulama ve skora kolaylığı ve sensitivitesi nedeniyle FIQ, FMS hastalarında en yaygın kullanılan ölçek durumuna gelmiştir (117, 140). Pagano ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada FIQ'nın FMS'yi tanımlamada SF-36'dan daha etkili bir ölçüm metodu olduğu ve bu nedenle sadece FMS'li popülasyonların değerlendirildiği durumlarda tercih edilebileceği belirtilmiştir (141). Biz çalışmamızda her iki ölçeği de kullandık. Çalışmamızda hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit ettik ( $p<0.05$ ). Bu sonuçlarla bizim çalışmamızda da FMS hastalarında yaşam kalitesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ölçekler ile serum NSE düzeyleri ilişkili tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

Fibromiyalji hastalarının farklı şikayetleri olmasına rağmen fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde önemli bir bozukluğun olmaması hekimlerde semptomların psikolojik kaynaklı olabileceği düşüncesini uyandırmaktadır. Gerçekten de çalışmalarda Beck Depresyon Ölçeği ve anksiyete ölçekleri genellikle kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda eşlik eden farklı psikiyatrik bozukluklar farklı semptomları şiddetlendirmektedir (142). Yapılan çalışmalar FMS' nin depresif hastalıklar ile birlikte olduğunu göstermiştir. Hastaların %14-70'inde FMS' ye eşlik eden depresyon bulunur. Depresyon tanısında kullanılan metotların ve kriterlerin farklı olması ve seçilen hasta popülasyonun farklılığı depresyon oranındaki geniş dağılımı açıklayabilir. Hudson ve ark. (143) çalışmasında FMS' li hastalarda majör affektif hastalık oranı %71, majör depresyon oranı ise %26 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde Bilgici ve ark.(144) yaptıkları çalışmada FMS' li hastalarda depresyon oranını %32 olarak tespit etmişlerdir. Araştırma sonuçları FMS' de sıklıkla psikiyatrik ek tanılarının (özellikle depresyon ve anksiyete) bulunduğunu göstermiş, ancak bu ilişkinin doğası ve yönü hep tartışma konusu olmuştur (145). Bizim çalışmamızda 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( $p<0.05$ ). Ancak depresyon ve anksiyete ölçekleri ile serum NSE düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ).

FMS'li hastalarının en çok yakındığı semptomlardan biri de uyku bozukluğudur. White ve ark. 100 FMS hastasını inceledikleri çalışmada uyku bozukluğunu %92 oranında bildirmişlerdir (146). Theadom ve ark. 110 FMS'li hastayı PUKİ kullanarak

değerlendirmişler, %99 oranında uyku bozukluğu saptamışlardır. Aynı çalışmada uyku bozukluğunun SF-36 ile değerlendirilen yaşam kalitesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (147). Bizim çalışmamızda da FMS hastalarında uyku bozukluğunu değerlendirmek için PUKİ kullanıldı. Hastalarda sağlıklı kontrollere göre PUKİ 6 (uyku ilacı kullanımı) skoru dışında( $p=0.53$ ) diğer PUKİ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı( $p<0.05$ ). Ayrıca hastalarda pozitif hassas nokta sayısı ile PUKİ6( $r=0,397$   $p=0,003$ ) ve PUKİ7( $r=0,295$ ,  $p=0,029$ ) skorları arasında anlamlı korelasyon tespit edildi. Bu durum hassas nokta sayısının uyku kalitesini olumsuz yönde etkilediğini desteklemektedir. Hastalarımızda PUKİ ile serum NSE düzeyleri arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı ( $r=,067$ ,  $p=,625$ ).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçlarına göre FMS hastalarında serum NSE düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Hastalarımızda yaşam kalitesi , psikolojik durum ve uyku kalitesi ölçekleri anlamlı olarak farklı bulundu. Hastalarda yaşam kalitesi düşük, anksiyete ve depresif duygudurum yüksek ve uyku kalitesi düşük tespit edildi. Bununla birlikte bu ölçekler ile serum NSE düzeyleri arasında ilişki bulunmadı.

Bu çalışma fibromiyalji hastalarında serum NSE düzeylerini inceleyen bildiğimiz ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda serum NSE düzeylerinin kognitif disfonksiyon tanısında kullanılabileceği belirtilmektedir. Fibromiyalji hastalarında yapılan birçok çalışmada kognitif disfonksiyonun olduğu tespit edilmiştir. Bu noktadan yola çıkarak fibromiyalji hastalarında kognitif disfonksiyon etyopatogenezinde etken olabileceği düşünülen serum NSE düzeylerinin incelenmesi hedeflendi. Ancak çalışmamızda anlamlı bir sonuca ulaşamadı. Bunun da temel sebebi çalışmaya katılan hasta sayısının azlığı ve fibromiyalji hastalarımızda kognitif disfonksiyonun belirgin olarak saptanmamış olması olabilir. Daha geniş hasta katılımlı ve kognitif disfonksiyonun belirgin olduğu ileri çalışmalar ile farklı sonuçların alınması mümkün olabilir.

## KAYNAKLAR

1. 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.
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. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. Fibromyalgia in Rheumatology practice: A Survey Canadian Rheumatologists. *J.Rheumatol.*1995;22:722-6.
4. Hartz A, Kirchdoerfer. Undetected fibrositis in primary care practice. *J Fam Pract* 1987;25:365-9.
5. **Degotardi PJ, Klas ES, Rosenberg BS.** Development and evaluation of a Cognitive-Behavioral intervention for juvenile fibromyalgia. *J. Pediatric Psych.* **2006**;24:1-10.
6. Clark SR, Burckhardt CS, O’RiellyC, Bennett RM. Fitness characteristics and perceived exertion in women with fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain* 1993;1(3/4):191-197.
7. **Hawley DJ, Wolfe F.** Pain, disability and pain/disability relationships in seven rheumatic disorders: a study of 1,522 patients. *J Rheumatol* **1991**;18(10):1552-1557.
8. **Spath M.** Current experience with 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* **2002**;28(2):319-28
9. **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.

10. 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.
  
11. Bennet RM. Fibromyalgia and the facts. Sense or nonsense. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:45-59.
  
12. **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.
  
13. Neil R Grubb, Catriona Simpson, Roy A Sherwood et all. Prediction of cognitive dysfunction after resuscitation from outof-hospital cardiac arrest using serum neuron-specific enolase and protein S-100. *Heart* 2007;93:1268–1273.
  
14. Andreas Baranyi & Hans-Bernd Rothenhausler. The impact of S100b and persistent high levels of neuron-specific enolase on cognitive performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass. *Brain Injury*, April 2013; 27(4): 417–424.
  
15. Nurgul Yılmaz , Kamil Karaali ,Sebahat Ozdem et all. Elevated S100B and Neuron Specific Enolase Levels in Patient with Migraine-without Aura: Evidence for Neurodegeneration? *Cell Mol Neurobiol* (2011) 31:579–585.
  
16. Palumbo B, Siepi D, Sabalich I et all. Cerebrospinal fluid neuron-specific enolase: a further marker of Alzheimer's disease? *Functional Neurology*. 2008 Apr-Jun;23(2):93-96.
  
17. Roanna J. Hall a, Susan D. Shenkin , Alasdair M.J. MacLullich. A systematic literature review of cerebrospinal fluid biomarkers in delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;32(2):79-93.

18. Şendur Ö. F. Ağrılı Kas Sendromları. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N (eds.). Tıbbi Rehabilitasyon, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004, 1221-1238.
19. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji Sendromu: Etiyopatogenez. Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 1998; 4 (3): 219-225.
20. Bradley L.A., Alarco G.S.:Fibromyalgia, In Arthritis and Allied Conditions Koopman W Lippincott Williams and Wilkins 2001;vol 2,90:1811-1835.
21. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. Arthritis and Allied Conditions.13th edition Williams&Wilkins, Baltimore: 1996.1619-40.
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 Pres 15-30.
23. **Gür A, Çevik R, Nas K, Saraç AJ, Özen Ş.** Quality of life in young fibromyalgia patients and effect of depression *Applar journal of Rheumatology*. **2006**; 9: 70-78.
24. Topbaş M, Çakırbay H, Gulec H.The Prevalance of Fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. Scand J Rheumatol 2005; 34: 140-144.
25. İnancı F. Fibromiyalji ve Miyofasial Ağrı Sendromları. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2005; 10: 11-18.
26. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. Arthritis and Allied Conditions. 15th edition Williams&Wilkins, 2005; 1869-1910.

27. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1999; 26 (2): 408-1.
28. Yunus MB. Genetic factors in fibromyalgia syndrome. *Z. Rheumatol.* 57: Suppl 2 61-62 (1998).
29. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Genetic aspect of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research&Therapy* 2006, 8: 218.
30. 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.
31. 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.
32. Gençosmanoğlu E. B, Eryavuz M. Fibromiyalji Sendromu. *Sendrom Dergisi* 1999;4: 98-106.
33. 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.
34. Patrick B. Wood. Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain. *Med Hypotheses.* 2004; 62: 420-4.
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. Crofford LJ, Engleberg NC, Demitrack MA. Neurohormonal perturbations in fibromyalgia. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1996; 10: 365-78.
39. 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.
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. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1992 Jul; 19: 1120-2.
47. 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.
48. Yener M, Akkuş S. Fibromiyaljili hastalarda serum 25-hidroksi D vitamini ve parathormon düzeyleri. *S. D. Ü. Tıp Fak. Derg.* 2006; 13 (2):26-30.
49. 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.
50. 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.

51. 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.
  
52. 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.
  
53. 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.
  
54. 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.
  
55. Bengtsson A, Bengtsson M. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain.* 1988 May; 33 (2): 161-7.
  
56. 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.
  
57. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2001 Jan; 44 (1): 222-30.

58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Koçanaoğulları H, Fibromiyalji Sendromu. Gümüüşdiş G, Doğanavşargil E (eds). *Klinik Romatoloji.* Deniz Matbaası, İstanbul: 1999; II-10: 549-554.
63. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 600-610.
64. Helmann DB, Stone HJ. Fibromyalgia. *Current Consult.* 2006;1:2110-19.
65. **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.
66. **Özcan O, İrdesel J, Sivrioğlu K.** Kas iskelet sistemi ağrıları. Nobel & Güneş. Bölgesel ağrı sendromu. *Fibromiyalji.* Konçuy sivrioğlu 2005:187-196.

67. Goldenberg DL. Fibromyalgia. In Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. London Mosby, 1994;5: 16. 1-12.
  
68. 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
  
69. **Buskila D, Neumann L.** fibromyalgia syndrome and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol*,**1997**;24:941-994.
  
70. **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.
  
71. **Bengtsson A, KG, Jorfeldt L.** Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol*. **1986**; 15:340-347.
  
72. **Goldenberg DL.** Fibromyalgia syndrome: an emerging but controversial condition. *JAMA*. **1987**;257:2782-2787.
  
73. **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.
  
74. **Simms RW, Goldenberg DL.** Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. **1988**; 15: 1271-1273.
  
75. **Hawley DJ. Wofe F.** Effect of light and season on pain and depression in subjects with rheumatic disorders. *Pain*.**1994**; 59:227-234.

76. **Bennett RM.** Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* **1999**; 74:385-398.
77. İnanıcı F, Yunus MB, Edward S Rachlin MD. Fibromyalgia Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Biopathophysiologic Mechanisms. İn: Rachlin ES, Rachlin IS. Eds. Myofascial Pain and Fibromyalgia Trigger Point Management. 2nd.Ed., New York: Mosby Co; 2002.; 3-32.
78. 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.
79. **Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM.** Fibrositis /fibromyalgia in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* **1984**; 11:814-818.
80. Yunus MB., Masi A.T.: Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb, Movement Disorder and Psychogenic Pain; In arthritis and allied Condition, 12th edition, Lea & Febiger edited by D.J. Mc Carty and WJ. Kopman, 1992, 1383.
81. Brückle W., Lautenschlager J., Müller W.: The course and topography of pain in fibromyalgia; *EULAR Bulletin* 1992, 1: 12-18.
82. Bronco J.C., Carno MM., Rendow AB.: Evaluation of pulmonary function and respiratory muscles in patients with primary fibromyalgia syndrome; *Journal of Musculoskeletal Pain*; 1995, (abstract) , suppl. 3:1 137.
83. Dinçer G., Yavuzer G., Dalyan M.: Primer fibromiyalji sendromlu olgularda solunum fonksiyonları; XV. Ulusal Fizik Tedavi ve Rehab. Kongresi özet kitabı, 1995, (Abstract) 66.

84. Bonafade R.P., Downey D.C., Bennet R. M., An association of fibromyalgia with primary Sjögren.s syndrome: A prospective study of 72 patiente, J. Rheumatology, 1995; 22: 133-6.
85. Waylonis GW, Heck W: Fibromyalgia syndrome: New associations, Am J Phys Med Rehabil. 71:343-348,1992.
86. Waylonis GW, Ronan PG, Gordon C,: A profile of fibromyalgia in occupational enviorements, Am J Phys Med Rehabil. 73:112-115,1994.
87. Kayhan Ö. Ağrı serisi Fibromiyalji. Ankara, Hekimler yayın birliği. 1995.
88. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes: Rheumatology Ed by Klippel JH, Dieppe PA.2 nd edition. Vol1,Mosby, Philadelphia, 1998,15.1-12.
89. **Göksoy T.** Romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi: Akkuş S. *Fibromiyalji*. Yüce dağıtım ltd. **2002**;66: 778-789.
90. **Dan Buskia.** Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and miyofasial pain syndrome. *Curr Opin Rheumatol* **2001**;13:117-127.
91. 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.
92. Goldenberg D, Maskıy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized double-blind crossover trial of fluoxetine and amytriptiline in the treatment of fibromyalgia, Arthritis Rheum. 1996;39(11): 1852-9.

93. Martinez JE., Febraz MB., Sato El., Atra E.: Fibromyalgia versus Rheumatoid Arthritis, a longitudinal comparison of the quality of life; J.Rheumatol, 1995,22:2; 270-4.
94. **Swenson TS.** Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Rehabilitation* .2000:36-42.
95. Ahles TA, Khan S, Yunus MB. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis and subjects without pain: a blind comparison of DSM-III diagnoses. Am J Psychiatry.1991; 148 (12); 1721-1726.
96. Yunus MB. Psychological aspects of fibromyalgia syndrome-a component of the dysfunction spectrum syndrome. Baillieres Clin Rheumatol 1994;8(4) ;811-837.
97. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji Sendromu: Tanı ve Tedavi. Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 1999; 5 (1): 73-82.
98. Zinnuroğlu M. Fibromiyalji Tedavisi: Rehabilitatif Yaklaşım. Romatizma Dergisi 2007;22 (3): 104-109.
99. Oltulu H, Cantürk F. Primer Fibromiyalji Sendromunda Ultrason ve Lazer Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 1998; 1 (1):25-29.
100. Karaoğlu B, Özel S: Bel Ağrısında Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Yöntemleri. GökçeKutsal Y (ed.), In: Modern Tıp Seminerleri Dizisi; Bel Ağrısı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2000, 11, 108-121.
101. Akyüz G: Transkutan Elektrik Sinir Stimulasyonu. In: Tuna N (eds.), Elektroterapi, 2. Baskı, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2001, 163-176.

102. Johnsson Per, Blomquist S, Lührs C et al. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation *Ann Thorac Surg* 2000; 69:750-4.
103. Isgro F, Schmidt Ch, Pohl P, Saggau W. A predictive parameter in patients with brain related complications after cardiac surgery? *European J of Cardio-thoracic Surg* 11 1997;640-644.
104. Ramlavi B, Rudolph JL, et al. Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass *Ann Surg* 2006;244:593-601.
105. Rasmussen LS, Christiansen M, et al. Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery – time profile and correlation with cognitive dysfunction. *Acta Anesthesiol Scand* 2002;46:547-551.
106. Liu Y et al. Comparison of S100B and NSE between cardiac surgery and interventional therapy for children, *Pediatr Cardiol* 2009 Oct;30(7):893-7.
107. Hermann M. Et al., Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery, *Stroke* 2000;31:645-650.
108. Rasmussen, Christiansen M, et al. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anesthesiology Scand* 1999;43:495-500.
109. Duman C, Yılmaz S. Travmatik beyin hasarı belirteçleri, *Türk Klinik Biokimya Derg* 2008;6(1):33-41.
110. Lamerz R. NSE (Neuronen-spezifische enolase), In: Thomas L (ed.) *Clinical Laboratory Diagnosis*, TH-Books, 1st Edition 1998;979-981.

111. Rasmussen T, Grankvist K, Ljungberg B. Serum gamma-enolase and prognosis of patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 1993;177(1):49-54.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. Beck AT, Ward CH, Mendelson M. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1961; 4: 561-571.
116. Hisli N. Beck Depresyon envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma. *Türk Psikoloji Dergisi* 1989;22:118-126.
117. Burckhardt CS, Clark Sr, Bennet RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol*.1991;18(5):728-33.
118. 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.

119. Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R.E.(1970), Manuel for the State-Trait Anxiety Inventory, Palo Alto, California: Consulting Psychologist Press.
120. Öner N., Le Compte A.(1985), Durumluluk-Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı, Boğaziçi Üniversitesi Yayınları No:333 İstanbul.
121. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Res.* 1989;2:193-213.
122. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin Geçerliliği ve Güvenirliği . *Türk Psikiyatri Dergisi.* 1996; 2: 107-115.
123. 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.
124. 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.
125. Molloy DW, Alemanin 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.
126. 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.

127. 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.
128. Akkuş S, Koşar A, Byazıt A. Fibromiyalji tanısı konanan 220 vakanın klinik özellikleri. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi.1998;11(1):41-45.
129. Şencan S. Fibromiyalji sendromunda aerobik egzersiz ve paroksetin tedavilerinin etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul .1997.
130. Cindaş A.Tüzün Ç.Fibromiyalji sendromlu kadın hastaların klinik özellikleri.J Rheum Med Rehab 2002;13:90-93.
131. Nas K.Gür A.Karakoç ve ark.Genç fibromiyalji olgularımızın klinik ve sosyodemografik özellikleri.Ege Fiz Tıp Reh Der 2001;7:29-33.
132. Bulskia D.Neumann L.Alhoashle A.et al.Fibromyalgia syndrome in men.Semin Arthritis Rheum 2000;30:47-51
133. Erdem A. Özkısacık, Çağatay Altun, Berent Difiçigil et all. Does cardiopulmonary bypass change serum neuron-specific enolase levels? **Anadolu Kardiyol Derg.** 2007 Dec; 7(4):411-4.

134. Denise C. Park, Jennifer M. Glass, Meredith Minear, and Leslie J. Crofford. Cognitive Function in Fibromyalgia Patients. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 44, No. 9, September 2001, pp 2125–2133.
135. Jose Rodríguez-Andreu, Rosario Ibáñez-Bosch, Amparo Portero-Vázquez et.al. Cognitive impairment in patients with Fibromyalgia syndrome as assessed by the Mini-Mental State Examination. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009, **10**:162 doi:10.1186/1471-2474-10-162.
136. Glass JM. Fibromyalgia and cognition. *J Clin Psychiatry*. 2008;69 Suppl 2:20-4.
137. O. Gelonch, M. Garolera, L. Rosselló, J. Pifarré. Cognitive dysfunction in fibromyalgia. *REV NEUROL* 2013;56:573-588.
138. Neumann L, Berzak A, Buskila D. Measuring health status in Israeli patients with fibromyalgia syndrome and widespread pain and healthy individuals: utility of shorth form 36 item health survey (SF-36). *Pain Res Manag* 2009;14: 239-45.
139. 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.
140. 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.

141. Pagano T, Matsutani LA, Ferreira EAG, Marques AP, Pereira CAdB. Assessment of anxiety and quality of life in fibromyalgia patients. Sao Paulo Medical Journal 2004;122:252-8.
142. Oran Ö, Dönmez A, Erdoğan N, et al, Psychiatric Co-morbidity affects of symptoms of fibromyalgia. Phys Med Rehab Kuror 2002;12:284-287.
143. 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.
144. Bilgici A, Akdeniz O, Güz H, Ulusoy H. Fibromiyalji Sendromunda Depresyon ve Sosyal Uyumun Rolü. Turk J Phys Med Rehab 2005; 5: 98-102.
145. Evren B, Evren C, Yapıcı A, Güler MH. Fibromyalji hastalarında ağrı şiddeti ile psikiyatrik belirtiler arasındaki ilişki. Anatolian Journal of Psychiatry 2005; 6: 69-74.
146. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario: the London Fibromyalgia Epidemiology Study. Arthritis Rheum 1999; 42: 76-83.
147. Theadom A, Cropley M, Humphrey KL. Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. J Psychosom Res 2007; 62: 145– 151.

## EKLER

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

210

### KARAR

Prof.Dr. Remzi ÇEVİK, Arş. Gör. Dr. Sabahattin VERİM, Doç. Dr. Osman EVLİAYOĞLU araştırmacılar tarafından planlanan “Fibromyalji hastalarında serum NSE (Neuron Specific Enolase) düzeylerinin araştırılması “ başlıklı araştırmaya *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u* 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 nse levels in fibromyalgia “ planned Remzi ÇEVİK, Sabahattin VERİM, Osman EVLİAYOĞLU 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 Tanrıkulu | 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 [kuruletikdiyar@gmail.com](mailto:kuruletikdiyar@gmail.com)

