



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA SERUM LEPTİN VE İRİSİN
DÜZEYLERİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ VE İNFLAMASYON
BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ KORELASYONUN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. RUMEYSA SAMANCI**

DÜZCE-2015



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA SERUM LEPTİN VE İRİSİN
DÜZEYLERİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ VE İNFLAMASYON
BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ KORELASYONUN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. RUMEYSA SAMANCI**

**Prof. Dr. SAFİNAZ ATAĞLU
Doç. Dr. MUSTAFA ÖZŞAHİN**

DÜZCE-2015

ÖNSÖZ

Tüm asistanlık eğitimim sürecinde ve tezimin hazırlanmasında bana her zaman destek olan, değerli bilgi ve tecrübelerini, hoşgörüsünü benden esirgemeyen, Dekanımız ve Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Profesör Doktor Safinaz ATAÖĞLU'na,

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde değerli katkılarını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sayın hocam Doçent Doktor Mustafa ÖZŞAHİN'e,

Birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarım ve anabilim dalı personelimize, rotasyonlarım boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan Ortopedi, Nöroloji, Dahiliye, Radyoloji, Göğüs Hastalıkları ve Kardiyoloji AD öğretim üyelerine ve asistanlarına,

2014.04.03.230 numaralı projemizi destekleyen Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri yönetim birimine,

Attığım her adımda yanımda olan, bütün sıkıntılarımı paylaşan, varlıkları ile bana güç veren fedakâr aileme,

Bu zorlu sürecin her aşamasında bana yardımcı olan, büyük bir sabırla destekleyip, bana olan inancını hiçbir zaman yitirmeyen canım eşim Doktor Volkan Murat SAMANCI'ya,

Ve bu çalışma süresince sıkça zamanından çalmak zorunda kaldığım, minicik elleriyle bana güç veren, canımdan çok sevdiğim, birtanecik oğlum Furkan Emir'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Rumeysa SAMANCI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı; fibromiyalji sendromu (FMS) tanılı hastalarda serum leptin ve irisin düzeylerinin değerlendirilmesi ayrıca bu parametrelerle hastalık aktivitesi ve inflamasyon belirteçleri arasında korelasyon olup olmadığının araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya, 1990 Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) kriterlerine göre FMS tanısı konmuş 48 hasta ve 36 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 84 kadın gönüllü alındı. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri kaydedildi. Ağrı bozukluğu için 10 ölçekli vizüel analog skala (VAS), hastaların fiziksel fonksiyonunun değerlendirilmesi için fibromiyalji etki anketi (FIQ), yaşam kalitesini değerlendirmek için kısa form-36 (SF-36) ve eşlik eden depresyonun değerlendirilmesi için Beck depresyon ölçeği (BDS) kullanıldı. Leptin, irisin ve inflamatuvar belirteçlerden ESH, CRP, hsCRP ve nötrofil/lenfosit oranı (NLO) analizleri için kan örnekleri alındı. Serum leptin ve irisin düzeyleri ELİSA yöntemi ile değerlendirildi.

Bulgular: FMS'li hastaların serum leptin seviyeleri, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti. Hastaların BDS, FIQ ve SF-36 komponentleri ile leptin arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. FMS'li hastaların serum irisin seviyeleri ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Serum leptin seviyeleri ile irisin arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. FMS'li hastaların ESH, CRP, hsCRP ve NLO değerleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Serum leptin ve irisin seviyeleri ile inflamatuvar belirteçler arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Sonuç: FMS'li hastalarda saptanan yüksek serum leptin seviyeleri, bu hastalığın etyopatogenezinde leptinin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Leptin ile BDS, FIQ ve SF-36 komponentleri arasında herhangi bir ilişki olmaması da, leptinin FMS'de hastalık aktivitesini gösteren bir belirteç olmadığına işaret etmektedir. Ayrıca, FMS'li hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum irisin seviyeleri açısından belirgin fark bulunmadı. Bundan dolayı, ilk defa bizim yaptığımız çalışmamız bir miyokin olan irisinin FMS patogenezinde belirgin bir rolünün

olmadığını göstermiştir. Ancak, daha homojen ve geniş hasta gruplarıyla yeni araştırmalara ihtiyaç olduğu kanatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji sendromu, leptin, irisin, inflamasyon



ABSTRACT

Aim: The purpose of this study is to evaluate levels of serum leptin and irisin in patients diagnosed with fibromyalgia syndrome (FMS), and also is to investigate whether the correlation between these parameters with disease activity and markers of inflammation.

Patients and methods: Total of 84 volunteers women, including 48 patients with FMS diagnosed according to the 1990 American College of Rheumatology (ACR) criteria and 36 healthy controls were included into the study. The demographic characteristics of the patient and control group were recorded. Visual analog scale (VAS) with 10-scale for pain disorder and the fibromyalgia impact questionnaire for the assessment of physical function of the patients (FIQ), short form to assess the quality of life-36 (SF-36) and accompanying Beck Depression Inventory (BDS) to assess depression was used. Blood samples were taken for analysis that Leptin, irisin, and inflammatory markers of ESR, CRP, hsCRP and neutrophil / lymphocyte ratio (NLO). Serum leptin and irisin levels were determined by ELISA method.

Results: Serum leptin levels in patients with FMS were significantly higher when compared with the healthy control group. No relationship was found between leptin and BDS, FIQ and SF-36 components of patients. Serum irisin levels of patients with FMS had no significant differences compared with healthy control group. There was no significant relationship between the irisin and serum leptin levels. When compared the values of ESR, CRP, hsCRP, NLO with FMS patients and healthy controls, there were no significant difference found between them. There were no significant correlation between inflammatory markers and levels of serum leptin and irisin.

Discussion: Higher serum leptin levels in patients with FMS which were determined, suggesting that leptin may play a role in the pathogenesis of this disease. There was no relationship between leptin and BDS, FIQ, SF-36 components, suggesting that leptin is not an indicator of disease activity in FMS. Also, there was not found significant differences between FMS patients and healthy controls in serum levels of irisin. Therefore, this study which we made the first time showed that irisin which is

a myokine, has no significant role in the pathogenesis of FMS. However, we suggest that new researches should be done with more homogen and large groups of patients.

Key words: Fibromyalgia syndrome, leptin, irisin, inflammation



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER VE TABLOLAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji.....	4
2.4. Etyopatogenez.....	5
2.5. Klinik.....	12
2.6. Fizik muayene bulguları.....	14
2.7. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri	16
2.8. Fibromiyalji Tanı Kriterleri.....	16
2.9. Ayırıcı Tanı	21
2.10. Tedavi.....	27
2.11. Leptin	35
2.12. İrisin	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR	75
7. KAYNAKLAR	77
8. EKLER.....	103

KISALTMALAR VE SİMGELER

- ACR: Amerikan Romatoloji Koleji
ANA: Antinükleer antikor
APS: Amerikan Ağrı Derneği
AS: Ankilozan spondilit
AYS: Ağrı yerleşim skoru
BDS: Beck Depresyon Ölçeği
BH: Büyüme hormonu
BMI: Vücut kitle indeksi
BOS: Beyin omurilik sıvısı
CCP: Sitrik sitrullin peptid
CDC: Hastalık Koruma ve Kontrol Merkezi
COMT: Katekolamin-O-metil transferaz
CRP: C-reaktif protein
DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat
EEG: Elektroensefalografi
ELISA: The enzyme-linked immunosorbent assay
EKG: Elektrokardiyografi
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR: Avrupa Romatizma ile Savaş Birliği
FIQ: Fibromiyalji Etki Anketi
FMF: Ailevi akdeniz ateşi
FMS: Fibromiyalji sendromu
FNDC5: Fibronektin tip III domain içeren protein 5
GABA: Gama amino bütirik asit
ICD: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
IFN-y: İnterferon-gama
IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL: İnterlökin

HHA: Hipotalamo-hipofizer-adrenal
HLA: İnsan Lökosit Antijeni
HRV-BF: Heart Rate Variability Biofeedback
HsCRP: Hassas C-reaktif protein
KDT: Kognitif-davranışsal tedavi
KYS: Kronik yorgunluk sendromu
MAS: Miyofasiyal ağrı sendromu
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
NADH: Nikotinamid adenin dinükleotid-H
NLO: Nötrofil lenfosit oranı
NMDA: N-metil-d-aspartat
NSAİD: Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç
PET: Pozitron emisyon tomografisi
PGC1- α : Peroksizom proliferatör aktive reseptör gama koaktivatör- 1 alfa
PMR: Polimiyaljiya romatika
RA: Romatoid artrit
RF: Romatoid faktör
SAME: S-adenozin metiyonin
SES: Semptom etkilenme sorgulaması
SF-36: Kısa Form-36
SLE: Sistemik lupus eritematozus
SSS: Santral sinir sistemi
SNRI: Serotonin-nerepinefrin gerilim inhibitörü
SPECT: Tek foton emisyon tomografi
SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
TENS: Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu
TNF: Tümör nekrozis faktör
TRH: Tirotropin salgılayıcı hormon
TSA: Trisiklik antidepresanlar
TSH: Tiroid stimüle edici hormon
UCP: Eşleşme bozucu proteinler
VAS: Vizüel Analog Skala

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

Tablo 1: ACR 1990 Fibromiyalji Sendromu Sınıflandırma Kriterleri

Tablo 2: Fibromiyalji 2010 ACR Ön Tanı Kriterleri

Tablo 3: 2013 Fibromiyalji Alternatif Tanı Kriterleri

Tablo 4: Fibromiyalji tedavisi için APS ve EULAR önerileri

Tablo 5: Hasta ve Kontrol grubunun yaş ve BMI ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 6: Hastaların şikayet süresi, VAS ve hassas nokta ortalamaları

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun meslek, eğitim durumu ve medeni durum ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunda SF-36 komponentleri ve BDS ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 9: Hasta grubunda SF-36 komponentleri ile FIQ, BDS, VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, ESH, NLO, serum leptin ve irisin seviyeleri arasındaki korelasyon analizi

Tablo 10: Hasta grubunda BDS skorları ile FIQ, VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, ESH ve NLO arasındaki korelasyon analizi

Tablo 11: Hasta grubun BDS skorlarına göre incelenmesi

Tablo 12: Hasta grubunda ortalama FIQ skorları ile VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, ESH ve NLO arasındaki korelasyon analizi

Tablo 13: Hastalarda görülen karakteristik bulguların görülme oranları

Tablo 14: FMS semptomları ile leptin ve irisin arasındaki ilişkinin incelenmesi

Tablo 15: Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 16: Hastaların tedavi alan ve almayan grubunda ortalama serum leptin ve irisin değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 17: Hasta grupta BDS değerlerine göre depresyonu olmayanlar ile hafif ve ciddi depresyonu olanların serum leptin ve irisin değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 18: Hasta grubun ortalama serum leptin seviyeleri ile FIQ, BDS, VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, NLO, ESH ve irisin arasındaki korelasyon analizi

Tablo 19: Hasta grubunda ortalama serum irisin seviyeleri ile FIQ, BDS, VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, ESH ve NLO arasındaki korelasyon analizi

Tablo 20: Hastaların BMI değerleri ile serum irisin ve leptin seviyeleri arasındaki ilişkinin korelasyon analizi

Tablo 21: Hasta ve kontrol grubunun egzersiz yapma alışkanlıklarına göre karşılaştırılması

Tablo 22: Egzersiz yapma alışkanlığı ile ortalama serum irisin değerleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Şekil 1: ACR tarafından 1990 yılında belirlenen hassas noktaların yerleşimi

Şekil 2: Leptinin yağ hücresinden salgılandıktan sonra etki yeri

Şekil 3: VAS Ağrı Skoru



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS), yaygın vücut ağrısı ile seyreden beraberinde birçok semptomun eşlik edebildiği kompleks klinik bir tablodur (1). FMS'nin toplumdaki prevalansı %2-8 arasında değişmektedir (2). Klinikte oldukça sık karşılaşılan FMS'nin önemi; yüksek iş gücü kaybına sebep olması, kişinin yaşam kalitesini bozması ve artan tedavi giderleri nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olmasından kaynaklanmaktadır (3).

FMS'nin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, genetik ve çevresel faktörler ile periferik ve santral mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir (4, 5). Santral hipotezlerin başında santral sensitizasyon ve santral sinir sistemi (SSS)'nin fonksiyonel aktivitesindeki bozukluklar, nöropeptid düzeyindeki değişiklikler, nöroendokrin disfonksiyon, uyku bozuklukları gelirken; periferik hipotezlerin başında ise otonomik disfonksiyon, immünolojik ve inflamatuvar bozukluklar, kas dokusu ve işlevinde bozukluklar gelmektedir (6). Ancak FMS'de görülen kronik ağrının sebebinin inflamasyon yada inflamasyona verilen yanıt sonucu olabileceği teorisi, günümüzde nöroimmunoendokrin sistemdeki değişikliklerin eşlik ettiği inflamatuvar bozuklukların araştırılmasına sebep olmuştur (7-11). FMS'de inflamatuvar belirteçleri kanda yüksek gösteren bazı çalışmalar mevcut olmakla birlikte yeterli sayıda bulunmamaktadır (12-15).

Leptin, başlıca farklılaşmış adipositler tarafından üretilen multifonksiyonel bir hormon olup etkisini SSS üzerinden yiyecek alımını baskılayarak, enerji harcanmasını artırarak gösterir (16, 17). Yapılan çalışmalar, leptinin vücuttaki birçok fonksiyonunun yanı sıra inflamasyonda ve ağrı patogenezinde de rolü olduğuna işaret etmektedir (18, 19). Literatürde, leptin ve FMS arasındaki ilişkiyi araştıran dört çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları birbirleriyle çelişmekte olup leptin seviyelerini yüksek, normal hatta düşük olarak tespit etmişlerdir (20-23).

Çok eski zamanlardan beri, FMS'de kas dokusu ve fonksiyonunda bozukluk olduğu ileri sürülmüş ancak yapılan çalışmalar sonucunda, nonspesifik değişiklikler olduğu saptanmıştır (24). Bazı çalışmalar, interlökin (IL)-6 gibi miyokinlerin FMS'de rolü olabileceğini düşündürmektedir (13, 14). Ancak, ilk kez farelerde yağ dokusunun kahverengileşmesini sağlayan, kas kaynaklı bir faktör olarak tanımlanan

ve egzersizin yararlı etkilerine aracılık ettiği öne sürölen yeni bir miyokin olan irisin ise yaygın kas ağrısı ile seyreden FMS hastalarında daha önce bakılmamıştır (25).

Bizde bu çalışmamızda, vücuttaki ağrı süreçleriyle ve inflamasyonla bağlantısı tespit edilmiş olan leptinin FMS ile olan ilişkisini ve daha önce FMS ile ilişkisi araştırılmamış yeni bir miyokin olan irisinin bu hastalıktaki yeri ile bu parametrelerin hastalık aktivitesi ve inflamatuvar belirteçlerle olan ilişkisini araştırmayı hedefledik.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji Sendromu

2.1.1. Tanım

Fibromiyalji, fibre: lif, myos: kas, algos: ağrı, ia: durum anlamına gelen Latince kaynaklı bir kelimedir. FMS, en az 3 ay süren yaygın vücut ağrısıyla seyreden beraberinde yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, kognitif ve somatik semptomlar gibi kas-iskelet dışı birçok semptomun eşlik edebildiği sebebi tam açıklanamayan bir yumuşak doku romatizmasıdır (1). Yaygın kronik ağrının en sık görülen nedenleri arasında yer alan FMS'deki ağrıya enerji yoksunluğu, sabah katılığı, uyku problemleri, vücutta dokunmaya karşı hassasiyet, denge problemleri, yüksek ses, parlak ışığa, koku ve soğuğa karşı duyarlılık, depresyon ve anksiyete gibi semptom ve yakınmalar sıklıkla eşlik edebilmektedir (26).

FMS, primer ve sekonder olarak iki ana grupta incelenmektedir. Primer FMS'de hastalığa neden olan veya eşlik eden bir durum yoktur. Sekonder FMS'de ise bu durumu açıklayacak başka bir neden mevcuttur. Fakat Amerikan Romatoloji Koleji (ACR), bu ayrımın tanı amacı ile kullanılmasını önermemektedir (27). Bu sınıflama daha çok araştırmacılar tarafından tercih edilmektedir.

2.1.2. Tarihçe

Belirli bir organik nedene bağlı olmayan kas iskelet sisteminin ağrıları Hipokrat zamanından beri bilinmektedir. Sir Williams Gowers, 1904 yılında 'lumbago' adlı makalesinde bu hastalığı tanımlamak için ilk kez fibrozit terimini kullanmış, dokunmayla olan hassasiyeti, yorgunluğu ve uyku bozukluğunu tariflemiştir (28). Fibrozit terimi, uzun yıllar organik bir patolojinin bulunmadığı durumlarda hem lokal hem de genel kas-iskelet sistemi ağrılarını tanımlamakta kullanılmıştır. Bazı değişik kaynaklarda psikojenik romatizma, non-artikuler romatizma, muskuler romatizma, yumuşak doku romatizması, miyofibrozitis terimleri de bu sendromun tanımlanmasında tercih edilebilen diğer tanımlamalardır (29, 30). Simons tarafından yapılan kas biyopsileri ile bu hastalıkta enflamatuar ve dejeneratif değişiklikler olduğu ileri sürülmüş, ancak bu bulgular daha sonraki yıllarda özellikle Yunus ve arkadaşları tarafından kabul görmemiştir (31). Bu

gelişmelerin ışığında, kasdaki enflamasyonu vurgulayan fibrozit terimi yerine 1976 yılında Hench tarafından ilk defa fibromiyalji terimi kullanılmıştır (32).

Spesifik olmayan klinik bulguların zaman zaman normal sağlıklı bireylerde de görülmesi, tanı koydurucu fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik bulgusu olmaması nedeniyle bazı klinisyenler tarafından FMS'nin varlığı kuşkuyla karşılanmıştır. Bundan dolayı, FMS'nin yaygın olarak benimsenmesi ve klasik kitaplarda yer alması ancak 1980'li yıllardan sonra kontrol grupları ile yapılan çalışmalarla mümkün olmuştur (33). 1990 yılında, ACR çok merkezli ağrı kriter komitesi tarafından yaygın ağrı ve hassas noktaların ayrıntılı olarak tanımlandığı FMS sınıflama kriterleri yayınlanmıştır (34). Bu kriterler genel kabul görmüş, kısa süre sonra da Dünya Sağlık Örgütü FMS'yi tanıyarak ICD (Uluslararası Hastalık Sınıflandırması) kodları arasında yer vermiştir (35).

1990 tanı kriterlerinin; FMS'de ağrı dışı yakınma ve semptomların ön planda olduğu durumlarda ve tedavinin bireyselleştirmesinde yeterli olmadığı düşüncesiyle, 2010 yılında ACR tarafından klinik pratikte uygulaması daha kolay, hassas noktaların olmadığı yaygın ağrı indeksi ve semptom şiddet skalası skorunu içeren yeni tanı kriterleri belirlenmiştir (1). Bununla birlikte 2010 ACR kriterlerinin öznel bir doğası olması nedeniyle tanıda belirsizliğe yol açtığı iddia edilmiş (36) ve 2011 yılında 2010 ACR kriterleri modifiye edilmiştir (37). Son olarak, 2013 yılında Bennett ve arkadaşları tarafından modifiye 2011 kriterleri daha basitleştirilerek sadece ağrı lokalizasyon skoru ve semptom etki sorgulamasını içeren yeni alternatif tanı kriterleri geliştirilmiştir (26).

2.1.3. Epidemiyoloji

FMS, romatoloji kliniklerinde osteoartritten sonra en sık görülen ikinci romatizmal hastalıktır. Hastalarda kronik yaygın ağrının ve FMS semptomlarının başlangıç zamanı tam olarak bilinemediğinden dolayı insidansının belirlenmesi oldukça güçtür. Bu yüzden, prevalansının bildirilmesinin daha uygun olduğu düşünülmektedir. Hastalığın birçok belirti ve bulgularının olması nedeniyle FMS'li hastalar farklı tanıları alabildiğinden, hesaplanan prevalansının tahminlerin altında kaldığı düşünülmektedir. Prevalansı, kullanılan tanı kriterlerine göre değişmekte olup %2-8 arasında seyretmektedir (2). Amerika Wichita Kansas'teki yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, ACR kriterlerine göre FMS'nin erişkin toplumdaki

prevalansı %2 (kadınlarda %3,5 erkeklerde %0,5) olarak bulunmuştur (38). En yüksek prevalans Norveç'te (%10,5) ve en düşük prevalanslar ise Finlandiya (%0,8) ve Danimarka'da (%0,7) bildirilmiştir (39, 40). Ülkemizdeki epidemiyolojik çalışmalar oldukça yetersiz olup Trabzon'da 20-64 yaş 1930 kadında yapılan bir çalışmada, FMS prevalansı %3,6 olarak bulunmuştur (41). Türkiye'de her yıl yaklaşık olarak 100.000 kişiye FMS tanısı konduğu ve bu sayının her geçen yıl giderek daha da arttığı bildirilmiştir (42).

Eskiden kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 9-10 kat daha sık olduğu ifade edilirken yeni tanı kriterleriyle erkeklerde de sık görüldüğü vurgulanmıştır (26; 43). Daha çok 30-50 yaş arasında tanı alan FMS'nin 70 yaşına kadar yaşla birlikte prevalansı artmaktadır (38). Beyaz ırkta daha fazla görülen FMS'nin coğrafi dağılımla arasında ise bir bağlantı görülmemiştir (31).

2.1.4. Etyopatogenez

Son yıllarda FMS'nin etyopatogenezi ile ilgili birçok çalışma yapılmasına ve önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen hala etiyojoloji ve patofizyolojik mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. FMS etyopatogenezinde, genetik ve çevresel faktörler ile periferik ve santral mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir (4, 5). FMS patogenezi açıklayabilmek amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda santral sensitizasyon ve ağrı işlenmesinde değişiklik, genetik yatkınlık, nöropeptid düzeyindeki değişiklikler, nöroendokrin disfonksiyon, uyku bozuklukları, kas işlevindeki bozukluklar, otonomik disfonksiyon, inflamasyon, immunolojik fonksiyon bozukluğu, infeksiyonlar ve psikolojik bozukluklar ile FMS patogenezi aydınlatılmaya çalışılmaktadır (6).

FMS'nin esas olarak inflamatuvar bir hastalık olmadığı yönünde düşünceler baskın olmasına rağmen kronik ağrının sebebinin inflamasyon ve bu inflamasyona verilen yanıt sonucu olma ihtimali, FMS'de hala inflamatuvar hipotezin araştırılmasına neden olmaktadır (7, 8). FMS'de Simon ve arkadaşlarının bahsettiği gibi kas dokusunda inflamatuvar değişikliklerin olmadığı sonraki yıllarda kanıtlanırsa da bazı çalışmalar ile kas işlevinde bir takım bozukluklar olduğu ve hafif inflamatuvar değişikliklerin varlığı saptanmıştır (24).

2.1.4.1. Santral sensitizasyon ve ağrının işlenme sürecindeki değişiklik

Santral sensitizasyon ve ağrının işlenmesi konusu son yıllarda FMS etyopatogenezinde en çok araştırılan konuların başında gelmektedir. FMS'li hastalarda normal kişilerde ağrı oluşturmayacak yoğunluktaki ağrılı uyaranların ağrıya sebep olduğu ve sağlıklı bireylere göre ısı, elektrik akımı, basınç gibi uyaranları ise daha düşük seviyelerde ağrılı olarak algıladıkları görülmüştür. Bu hastalarda santral sensitizasyon mekanizmaları ile ağrı ve duyuların algılanma sürecinde bazı değişiklikler meydana gelmekte ve kas hasarı, travma, metabolik anormallikler yada otonomik bozukluklar ile santral sensitizasyon tetiklenmektedir (44, 45). Tıpkı nöropatik ağrı da olduğu gibi, FMS'li hastalarda santral sensitizasyon mekanizmaları ile spontan sinir aktivitesinin artarak yorumlandığı ve inhibitör mekanizmaların etkinliğinin azalmasıyla aşırı bir reaktivite olduğu yönünde gittikçe artan kanıtlar mevcut olup nöropatik ağrıda nörolojik hasar gibi bilinen bir girdi kaynağı varken FMS'de ise bu kaynak bilinmemektedir (46, 47).

FMS'li hastalarda ağrılı uyaranların ve tekrarlayıcı ağrısız uyaranı takiben ağrılı uyaranın inhibisyonunda yetersizlik olduğu gösterilmiştir (48). Ayrıca hızlı, kısa süreli, yineleyen nosiseptif ağrılı uyaranlar verildiğinde algılanan ağrının şiddetinde beklenenden fazla artış yani temporal sumasyonda bozulma yada 'wind-up' sonucu ağrı duyusunun uzadığı görülmüştür (24, 49). Yine, FMS hastalarında santral veya periferik kaynaklı allodini ve hiperaljezi gibi anormal ağrı mekanizmaları da görülebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, normal kişilerde ağrıya yol açan uyaran şiddetinin sadece yarısı kadarının FMS'de ağrı oluşturmak için yeterli olduğu görülmüştür (50).

Nöroplastisite de FMS'li hastalarda araştırılan bir diğer konu olup SSS'de yoğun ve devamlı uyarıların buradaki nöral elemanlarda yapısal, kimyasal yada fonksiyonel bazı değişikliklere yol açabileceği düşünülmüştür (51). Yani, primer duyusal ve arka kök nöronlarındaki plastisite 'aktivasyon-modülasyon-modifikasyon' işlemleri ile ağrıyı arttırıp ağrı hipersensitivitesine neden olabilmektedir (24).

Afektif ve kognitif faktörler, SSS'de ağrının yorumlanmasında etkili olup afektif ağrı cevabında önemli olan amigdala ve anterior insula gibi serebral alanlarda FMS'li hastalarda kan akımında artış olduğu gösterilmiştir, ancak aynı durumun depresyonu olan hastalarda da olduğu görülmüştür (52).

2.1.4.2. Genetik yatkınlık

FMS'li hastaların yakınlarını inceleyen çalışmalar FMS'de ailesel yatkınlık olduğunu bildirmiştir (53). Yapılan bir çalışmada, FMS'li hastanın birinci derece akrabalarında %26 gibi oldukça yüksek oranda FMS tespit edilmiştir (54). Başka bir araştırmada ise ailesel eğilimin olduğu vurgulanmış ve FMS ile İnsan Lökosit Antijeni (HLA) doku grupları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (55).

Bazı antidepresan ilaçların semptomları düzeltebilmesi nedeniyle serotonin ve/veya katekolaminlerin metabolik veya sinyal yollarında yer alan genlerin bahsedilen yatkınlığı açıklayabileceğini akla getirmiştir. Afektif bozukluğu olan hastalarda insan serotonin taşıyıcı geninde, artmış ağrı duyarlılığı ile ilişkili olabilecek kalıtsal delesyonlar tespit edilmiş, ancak depresyon veya anksiyete bozukluğu olmayan FMS'li hastalarda aynı durum saptanmamıştır (56, 57). Katekolamin-O-metil transferaz (COMT) geninde tek nükleotid polimorfizmi ile Val-158-Met genotipi görülmüş ve bu durum serotonin taşıyıcısının yoğunluğu ile aktivitesinin kinetiğinde değişikliklere yol açarak ağrı ve depresyona yatkınlıkla ilişkili olabileceği FMS'li hastalarda gösterilmiştir (47, 58). Yapılan bir çalışmada da, FMS de COMT geninin 'yüksek ağrı hassasiyeti' ile ilişkili olan haplotipi daha sık saptanmıştır (59).

Tüm bu gelişmeler ışığında serotoninergik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerdeki gen polimorfizminin FMS patogenezinde rolü olduğunu göstermekte ve kalıtım türü bilinmemekle birlikte yüksek ihtimalle poligenik olduğu düşünülmektedir (53, 54).

2.1.4.3. Uyku bozuklukları

FMS'li hastalarda uyuyamama, gece sık uyanma, dinlendirmeyen uyku sık karşılaşılan yakınmalardır. Ayrıca, bozulmuş uyku paterninin yaygın vücut ağrısıyla birlikte tutukluğa yol açtığı, depresif semptomlarla ilişkili olduğu öne sürülmektedir (60).

FMS'li hastaların elektroensefalografilerinde (EEG), uykuda anormal değişiklikler olduğunu ilk kez Moldofsky ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (61). Sağlıklı bir kişi uykuya dalınca; yaklaşık 60-90 dakika süren non-REM uyku dönemi başlar, sonrasında REM ve non-REM uyku siklusları birbirini izler (62). FMS'de uykunun sikluslar halinde dalgalanma paterninde artış ve bunun semptomlarla ilişkisi

gösterilmiştir (63). Normalde uykunun 4. periyodu olan non-REM döneminde, saniyede 1-2 dalganın görülmesi gerekirken; FMS'li hastalarda ise bu dönemin, saniyede 10-12 dalgalık bir alfa dalga akımıyla bölündüğü saptanmıştır. Bu anormal siklus alfa EEG non-REM anomalisi olarak isimlendirilir ve göreceli olarak hızlı alfa dalgalarının daha yavaş olan delta dalgaları üzerine çakışması ile karakterizedir. FMS'ye eşlik eden uyku bozukluğuna alfa-delta uykusu denir (61). Bununla birlikte sadece FMS'de değil aynı zamanda bazı psikiyatrik sendromlar, emosyonel stresler, fiziksel travma sonrası, romatoid artrit (RA), kronik yorgunluk sendromu (KYS) ve uyku apnelerinde de alfa-delta uyku paterni görülebilmektedir (64).

FMS'de büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) üretiminin azalmasında delta dalga uykusunun alfa dalgaları ile bölünmesi nedeniyle olduğu bilinmektedir (47). Bu hormonlar kastaki mikrotravma tamirine katılırlar ve eksiklikleri sonucu dokuların iyileşmesi bozulacağından ağrı ortaya çıkmasında etkili olabilirler (60).

2.1.4.4. Kas işlevindeki bozukluklar

Çok eski zamanlardan beri hastalığın etyopatogenezinde kas dokusu ve fonksiyonunda bozukluk olduğu öne sürülmüştür. Hastaların ağrıyan bölgeyi lokalize etmeleri, egzersizden tipik olarak 24 saat sonra ağrının artması, epidural blok ve tetik nokta enjeksiyonu gibi yöntemlerle ağrının azalması, duyarlı nokta bölgelerinde iğne EMG aktivitesinde artış saptanması FMS'de ağrının kasla ilişkili olabileceğini akla getirmiştir (65).

FMS'li hastaların trapezius ve brakioradialis kaslarında düşük oksijenizasyon varlığını gösteren araştırmacılar, uzun süreli kas gerginliği ve iskeminin FMS'deki ağrılı semptomları izah edebileceğini ileri sürmüşlerdir (6). FMS'de yapılan yüzeysel EMG çalışmalarının sonuçları birbiriyle çelişkili olup Svebak ve arkadaşları bir farklılık saptamazken, Elert ve arkadaşları kontraksiyonlar arasında kontrollerden daha yüksek seviyede elektromiyografik kas gerilimi saptamışlardır (66, 67).

Kaslarda hafif inflamatuvar değişiklikler, mukopolisakkarid birikimi, lokalize hipoksi ve ATP azalması, schwann hücreleri ve miyelinsiz sinir liflerinde bozukluklar, sarkolemmal membran hasarı, mitokondrial disfonksiyon ve koenzim Q eksikliği gibi çeşitli anormallikler gösterilmiş ancak kaslardaki bu bozuklukların ağrının

nedeni mi yoksa, aslında ağrı ve inaktivitenin bir sonucu mu olduğu tartışılmaktadır (24).

2.1.4.5. Nöroendokrin/ Nörokimyasal bozukluklar

Birçok çalışma FMS'de hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aksın fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı gelişen nöroendokrin değişikliklerin hastalık etyopatogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir. FMS'de bazal kortizol düzeyleri normal yada hafif düşük olarak saptanmış, provatif testler sonucu artmış HHA aks yanıtı gözlenmiş ve kortizol düzeylerinin ağrı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68, 69). Ataoğlu ve arkadaşları, FMS ve depresyon arasındaki nörobiyolojik ilişkiyi araştırmışlar ve HHA aksı ile ilişkisi olan deksametazon supresyon testi ile FMS ve depresyon arasında nörobiyolojik bir ilişki olmadığı sonucunu elde etmişlerdir (70).

Aynı zamanda serotonin ve substans P maddesi ile ilgili çalışmalar, FMS'li hastalarda klinik semptomların anlaşılmasına ve bu hastalardaki düşük ağrı eşiğinin açıklanmasına yardımcı olabilir. Serotonin, SSS'de non-REM uykusunun düzenleyicisi, ağrı ve ruh hali düzenlenmesinde görev yapan bir kimyasal mediatördür ve sensoriyal uyarılar P maddesi düzeyindeki değişimleri düzenler. Çeşitli çalışmalar serotonin ve serotonin agonistlerinin hipofizer-adrenal sistemi ve olasılıkla hipotalamustan CRH salınımını stimüle ettiğini, HHA aktivitesinin serotonin düzeyleri ve serotonin reseptörleri yoğunluğuyla paralel olduğunu göstermiştir (71). Serotonin seviyesi azlığında somatik yakınmalar, depresyon, non-REM uykusunda azalma ve ağrı hissinde artma olmaktadır (35).

FMS'nin çoğunlukla kadınlarda görülmesi nedeniyle FMS ile seks hormonları arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarla östrojen ile P maddesi ve serotonin arasında bir ilişkinin var olduğu, bu iki nörotransmitterin beyinde östrojen tarafından modüle edildiği gösterilmiştir (72).

Bazı çalışmalarda, BH düzeylerinde anormallik ya da uyarıya azalmış yanıt gösterilmiştir (73). Prolaktinin de gece sekresyonu, BH gibi kısmen uykuya bağımlı olduğu için FMS'de potansiyel olarak önemli olabileceği düşünülmüş ve kadın FMS hastalarında serum prolaktin düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarda prolaktin düzeyleri bazı çalışmalarda düşük, bazı çalışmalarda ise yüksek bulunmuştur (74, 75).

FMS'li hastalarda aynı zamanda hipotalamo-hipofizer-tiroid aksının da bozulduğu saptanmıştır. Bu hastalarda tirotropin salgılayıcı hormona (TRH) yanıt olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve tiroid hormonlarının sekresyonunun beklenenden az artması, TRH'ya hipofizer yanıtın azaldığını düşündürmektedir (76).

2.1.4.6. Otonom sinir sistemi disfonksiyonu

Birçok çalışma ile FMS'de otonom sinir sistemi disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir. FMS'de otonomik disfonksiyonun varlığı bu hastalığın multisistem bulgularını teorik olarak açıklayabilir. Yaygın ağrı, yorgunluk, sabah tutukluğu, uyku bozuklukları, anksiyete, Raynaud benzeri fenomen, sikkalike semptomları ve barsak irritabilitesi gibi semptomların sempatik aktivite artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (6, 77).

Otonom sinir sistemini değerlendirmek amacıyla yapılan akustik stimülasyon ya da soğuk basınç testine FMS'li hastaların azalmış sempatetik sinir sistemi cevabı gösterdiği görülmüştür (77). Stellar ganglion blokajı ve bölgesel sempatik blokaj ile yapılan başka bir çalışmada ise hassas nokta sayısının ve ağrının azaldığı gözlenmiştir (78).

2.1.4.7. İmmün sistem değişiklikleri

Araştırmacılar, FMS ile ilgili olabilecek immünolojik bozuklukları saptamak için bir takım çalışmalar yapmışlardır ancak FMS'nin immün sistemle ilişkili bir hastalık olabileceğine dair kesin bir bulgu yoktur. FMS hastalarının bazılarında 68/48 kD proteinine karşı afinitesi olan otoantikorlar saptanmıştır (79). Yunus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, antinükleer antikor (ANA) pozitifliği FMS'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre farklı saptanmamış ancak subjektif ağız kuruluğu FMS'li hastalarda daha yaygın olarak tespit edilmiştir (80).

2.1.4.8. İnflamasyonla ilişkisi

FMS, yaygın görüşe göre inflamatuvar olmayan bir durum olarak kabul edilsede yapılan çalışmalarla, ağrının indüksiyonunda inflamasyonun etkili olabileceği sonucu çıkarılmıştır (7, 8, 14).

FMS'nin inflamatuvar sitokinlerle ilişkili olabileceği, ilk olarak, IL-2 tedavisi alan kanser hastalarında FMS'ye benzer semptomların ortaya çıkması neticesinde Wallace ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür. Aynı zamanda, sitokinlerin bazı fizyolojik etkileri FMS'nin semptomları ile ilişkilendirilmiştir (81). IL-1 beta, IL-6,

IL-8 ve tümör nekrozis faktör (TNF)- α gibi sitokinlerin doğrudan santral ve periferik nöropatik ağrının oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (14, 82). İnflamasyon ve/veya stres durumunda proinflamatuvar sitokinler sempatik sinir sistemini ve HHA aksı etkiler (11). IL-1 reseptör antikoru ve IL-6, FMS'li hastaların periferik makrofajlarında artmış olarak saptanmıştır (83). FMS'li hastaların cilt biyopsilerinde IL-1 beta, IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler gösterilmiştir (14). Gür ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, FMS'li hastaların serum IL-2r ve IL-8 düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuş ve IL-8 düzeyleri ile ağrı şiddeti arasında pozitif bir korelasyon tespit etmişlerdir (82).

Yapılan bir çalışmada, FMS patogenezinde inflamatuvar bir bileşenin rol oynayabileceğini savunmuşlar, FMS'li hastaların serum hassas CRP (hsCRP) ve ESH düzeylerine bakmışlar ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (12). Fakat yapılan birçok çalışmada, FMS'de ESH ve CRP değerlerinin sağlıklı kontrollere göre benzer olduğu vurgulanmıştır. FMS'li hastaların lenfosit subgrup analizinin yapıldığı bir çalışmada ise sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında CD8+ T lenfosit sayısının daha düşük olduğu saptanmıştır (84).

Sonuç olarak, inflamasyonun ve sitokinlerin hem etiyolojide hem de semptomların şiddetinde rolü olduğu teorisinden dolayı FMS etyopatogenezinde can alıcı güncelliğini korumaktadır.

2.1.4.9. Enfeksiyonlarla FMS ilişkisi

Enfeksiyöz ajanların ve aşılamanın sitokinleri aktive ederek ve nöroendokrin disfonksiyona yol açarak FMS oluşumunda etkili olabileceği düşünülmekte ancak bu teoriyi destekleyebilecek kesin kanıtlar bulunmamaktadır. FMS'li hastaların yaklaşık yarısı şikayetlerinin grip benzeri ateşli bir hastalıktan sonra ani olarak başladığını söylemektedir (6).

Kronik viral enfeksiyonlarda FMS prevalansı %30'lara kadar çıkmaktadır (47). FMS; hepatit B enfeksiyonu olanlarda % 26-38, hepatit C enfeksiyonu olanlarda %5-16, HIV enfeksiyonu olanlarda %11-29, akut viral enfeksiyonu olanlarda %19 ve Lyme hastalığı olanlarda %8 oranında tespit edilmiştir (47, 85, 86).

Patogenezi tam açıklamamakla birlikte enfeksiyonun doğrudan etkisinden ziyade immun veya inflamatuvar bir süreci tetikleyerek artralji, miyalji gibi kas-iskelet

sistemi yakınmalarını ortaya çıkararak FMS ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir (47, 87).

2.1.4.10. Psikolojik faktörler

Birçok FMS'li hastanın şikayetlerinde davranışsal ve psikolojik faktörler önemli bir rol oynar. Psikiyatrik durumların prevalansı, FMS'li hastalarda diğer romatolojik hastalıklara nazaran daha yüksek olduğu görülmüştür. Yunus ve arkadaşlarına göre ise FMS psikolojik faktörlerden bağımsızdır ancak ağrının şiddeti ile ilişkili olabilir (88). FMS ile ilişkili en çok karşılaşılan psikiyatrik bozukluklar anksiyete, somatizasyon, panik bozukluklar, travma sonrası stres bozukluk ve tüm depresyon alt tipleri olarak sıralanabilir. Ancak özellikle depresyon, FMS ile diğer kas-iskelet sistemi hastalıklarına göre daha sık beraberlik gösterir (89).

Çocukluk döneminde seksüel şiddete maruz kalan bireylerin, kalmayanlara göre daha fazla oranda kronik ağrı şikayetlerinin olduğu ve seksüel şiddet derecesi ile semptomların sayısının direk korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (6). Yapılan bir çalışmada, kronik yaygın ağrı gelişimi için riski artıran faktörlerin başında somatizasyon, sağlık arayışı davranışı ve kötü uyku gelmektedir (47). Ancak, FMS'de görülen psikolojik bulguların ağrılarının sebebi mi olduğu, yoksa sonucu mu ortaya çıktığı henüz aydınlatılamamıştır.

2.1.5. Klinik Belirtiler

Hastalığın kardinal belirtisi kronik ve inatçı kas-iskelet sistemi ağrısıdır. Orta şiddette veya şiddetli olarak hissedilen ağrı; hastalar tarafından yanıcı, yakıcı, keskin, zonklayıcı, derinden gelen, karıncalanma tarzında veya bunların kombinasyonu şeklinde tarif edilebilir (29). Ağrı geniş bir bölgededir ve hasta sınırlarını genellikle tam olarak çizemez (28). Soğuk, nem, stres, gürültü, travma, aşırı yorgunluk gibi faktörlerle ağrı provake olabilmektedir (31).

Halsizlik, FMS'li hastalarda ağrıdan sonra en sık rastlanan semptomdur. Fiziksel aktivite ile artar ve zamanla hastanın günlük yaşam aktivitelerini etkileyerek fonksiyonel yetersizliğe neden olabilir. Hastalarda oldukça sık görülen tutukluk, tüm vücutta hissedilir. Sabahları daha belirgin olmakla birlikte tüm gün boyunca devam edebilir ancak fonksiyonel kısıtlılığa yol açmaz (34).

Uykuya dalmada güçlük, gece sık uyanma gibi çeşitli uyku bozuklukları da sık görülen belirtilerdendir. Hastalar, uzun süre uyusalar bile sabahları dinlenmemiş

olarak uyandıklarından bahsederler. Sabah yorgunluğu da uyku kalitesinin en önemli göstergelerindendir. Dinlendirmeyen kalitesiz uyku, ağrının şiddetini arttırabilmekte ve artan ağrı da uykusuzluğu agreve edebilmektedir (31, 86).

Hastaların yaklaşık yarısı yumuşak dokularda şişlik hissinden yakınır. Şişlik hissi genellikle ekstremitelerde olup artiküler ya da non-artiküler yerleşimli olabilir ancak FMS'de RA gibi diğer romatolojik hastalıklardan farklı olarak objektif şişlik (sinovit) bulunmaz (33).

Bazı hastalar, tüm ekstremitelerde gözlenebilse de alt ekstremiteden ziyade üst ekstremitede ve gövdede rastlanan ancak segmental bir dağılımın söz konusu olmadığı paretezik şikayetlerden yakınabilirler (90).

FMS'li hastalar genellikle mükemmeliyetçi, sinirli, ajite ve ifade güçlüğü içinde bir karakter sergilemektedirler (91). FMS'li hastalarda özellikle depresyon, anksiyete ve somatoform bozukluklar başta olmak üzere birçok psikiyatrik belirtiler görülebilmektedir (89). Bu psikiyatrik belirtiler ve akut veya kronik mental stres FMS'li hastaların şikayetlerini daha çok arttırabilmektedir. FMS'li hastaların yaklaşık %25-30'unda tanı aldıkları dönemde majör depresyon varlığı gözlenmiştir (92).

Konfüzyon, unutkanlık, konsantrasyon ve konuşma zorluğu, yakın geçmişi ve kelimeleri hatırlamada zorluk FMS'li hastalarda sık görülen kognitif bozukluklardır. Bu durumlar için kullanılan fibrofog terimi, kognitif fonksiyonların bir sis perdesi altında olmasını ifade etmektedir (93).

FMS'de özellikle gerilim tipi baş ağrısı olarak isimlendirilen frontooksipital baş ağrısı sık görülmektedir (29). Migren ve migren dışı baş ağrıları, FMS'li hastalarda %28-58 arasında değişen oranlarda tespit edilmiştir (94).

FMS'li hastalarda gastrointestinal problemler çok sık olup irritabl barsak sendromlu hastaların %30'unda FMS tespit edilmiştir. Başlıca semptomları konstipasyon, diyare, abdominal distansiyon ve karın ağrısı olan bu durum, motilitedeki substance P ve seratoninin etkisinden kaynaklanabilir (86).

Sık idrara çıkma, dizüri ve suprapubik rahatsızlık hissinden oluşan üriner şikayetler kadın üretral sendromu olarak adlandırılmakta ve FMS'li

hastalarda görülebilen yakınmalardır. Bu hastalarda yapılan idrar kültürleri genellikle negatif çıkmaktadır (95). Premenstrüel sendrom ve dismenore de kadınlarda sık görülen yakınmalardan bazılarıdır (27).

FMS'li hastalarda sikka semptomlarına benzer ağız ve gözde kuruluk bulguları görülebilir. Ağız kuruluğu herhangi bir ilaç kullanımına bağlı olmayıp anormal duyu algısı ile ilgili olduğu düşünülmektedir (80).

Huzursuz bacak sendromuna ait semptomlar daha çok uyku öncesinde ortaya çıkar. Sıklıkla baldır kaslarında bazen kalça, uyluk ve ayakları da içerecek şekilde tüm alt ekstremitede ağrı ve halsizlik ile seyreder (28).

FMS'li hastalarda soğukta Raynaud fenomenine benzer el ve ayaklarda renk değişikliği gibi şikayetler de görülebilmektedir.

Bunların dışında daha az sıklıkla tinnutus, temporomandibular eklem disfonksiyonu, mitral valv prolapsusu, seksüel disfonksiyon, hipotiroidi, tekrarlayan tendinit, plantar fasiit, kostokondrit ve bursitte görülebilmektedir (86).

2.1.6. Fizik muayene bulguları

FMS, klinik bir sendromdur ve objektif fizik muayene bulgusu yoktur. Kas-iskelet sistemi muayenesi ve nörolojik muayene normaldir. Ancak benzer semptomlara ait diğer hastalıkların dışlanması için hastaların tam bir kas-iskelet sistemi ve nörolojik muayenesi yapılmalıdır. FMS'nin en tipik fizik muayene bulgusu, ACR tarafından 1990 yılında belirlenmiş palpasyonla saptanan hassas nokta varlığıdır (28). Ancak, 2010 ve 2013 yılında yeni tanı kriterleriyle birlikte hassas noktaların önemi azalmıştır.

Hassas nokta muayenesi yapmak için hasta, tercihen muayene masasına yatırılmalıdır. Şekil 1'de gösterilen belli anatomik bölgelere baş ya da işaret parmağı ile yaklaşık 4 kg/cm² basınç birkaç saniye süreyle uygulanmalıdır. Bu basıncın dolorimetre kullanılarak değerlendirilmesi pratikte oldukça zordur. Bu yüzden, alın ortasına bastırılınca tırnak yatağında beyazlaşmaya yol açacak kadar uygulanan bası yaklaşık 4 kg kabul edilmektedir (47). Hastanın basınç ve ağrı farkını öğrenebilmesi için, kontrol noktaları olan alın ya da önkol gibi bir bölgeye bası ile başlanmalı ve hastanın hissettiği şeyin basınç mı ağrı mı olduğu sorulmalıdır; hasta presyonun ağrılı olduğunu vurgulamalıdır, duyarlılık ağrı olarak algılanmamalıdır.

FMS de hassas noktaların lokalize oldukları anatomik bölgeler;

Oksiput: Bilateral suboksipital kas insersiyolarında

Alt servikal: Bilateral C5-C7 intertransvers aralığın önünde

Trapez: Bilateral üst sınırın orta noktasında

Supraspinatus: Bilateral spina skapula üzerinde

İkinci Kosta: Bilateral kostakondral bileşkede ve bileşkenin üst yüzeyinin lateralinde

Lateral Epikondil: Bilateral epikondillerin 2 cm distalinde

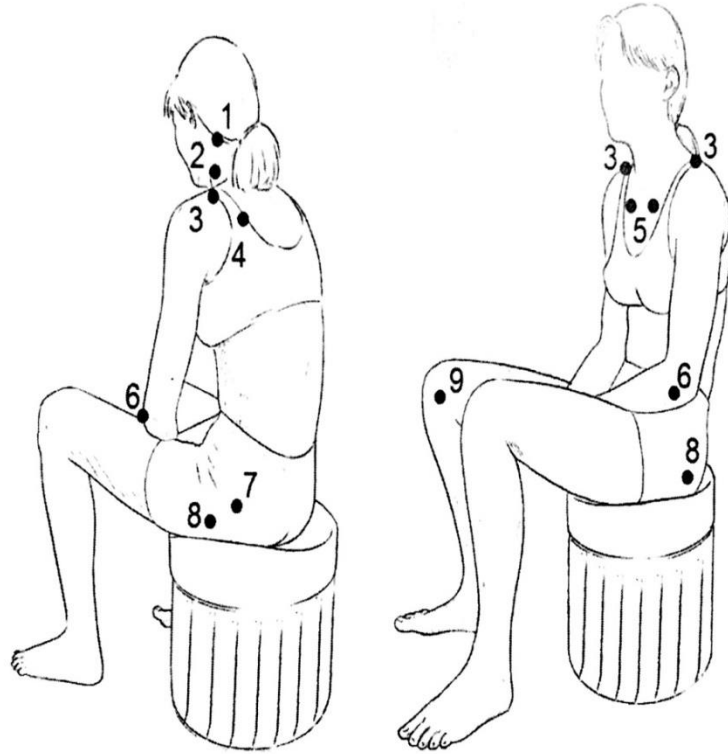
Gluteal: Bilateral kalça üst-dış kadranında

Büyük Trokanter: Bilateral trokanterik çıkıntının posteriorunda

Diz: Bilateral medial yağ yastıkçıklarında, eklem çizgisinin proksimalinde

Bazı hastalarda, ağrılı olmayan dokunmaların bile ağrıya neden olduğu görülür. Bu yüzden bilateral tırnak yatağı, ön kolun orta noktası, deltoidin orta noktası gibi kontrol noktalarında da aynı şekilde basınç uygulanmalıdır. Bu noktalarda hassasiyetin varlığı ise tanıdan uzaklaştırılmaz ancak şüphe uyandırmalıdır (28).

Fizik muayenede deri kıvrım hassasiyeti, kutanöz hiperemi ve deride retiküler renk değişikliği tespit edilebilir ancak tanı için gerekli değildir. Ayrıca, FMS ile birlikte eşlik eden başka hastalık varsa ona ait fizik muayene bulguları saptanabilir.



Şekil 1: ACR tarafından 1990 yılında belirlenen hassas noktaların yerleşimi (27)

2.1.7. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri

FMS’de tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve kas enzimleri de dahil olmak üzere tüm kan biyokimyası normal sınırlarda tespit edilmiştir. Histolojik ve elektromyografik incelemeler ile konvansiyonel radyolojik çalışmalar da genel olarak normaldir. Özetle, FMS’de tanıyı destekleyecek spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur (27). Ancak yapılacak tüm testler ayırıcı tanıda akla gelen hastalıkları ekarte etmek amacıyla kullanılır. FMS için önerilen tetkikleri sıralayacak olursak,

- İnflamatuvar romatizmal hastalıklardan ayırt edebilmek için ESH, CRP, tam kan sayımı ilk değerlendirmede bakılabilir.
- Kas hastalıkları şüphesi varsa kreatin kinaz istenebilir ancak inflamatuvar veya metabolik miyopati düşündüren klinik bulgu yoksa biyopsi yapmaya gerek yoktur (35).
- Kas krampları ve uyuşmanın eşlik ettiği durumlarda magnezyum ve kalsiyum, hipotiroidizm ayırıcı tanısı için ise TSH istenebilir.
- Romatoid faktör (RF), ANA ve Lyme antikoru gibi serolojik testler sağlıklı kişilerde de pozitif olabileceğinden, öykü ve fizik muayene bulgularıyla birlikte herhangi bir inflamatuvar romatolojik hastalık veya Lyme hastalığı düşünülüyorsa ise bu gibi testler rutin olarak istenmemelidir (29, 35).
- FMS’de derin uykuda EEG anormallikleri saptanmış olmasına rağmen rutin tetkikler arasında EEG yoktur. Ancak periyodik bacak hareket bozukluğu ve huzursuz bacak sendromu bulunan hastalarda istenebilir (27).
- Geçmeyen ve şüphe uyandıran atipik göğüs yada sırt ağrısı şikayetlerinin değerlendirilmesinde daha ileri tetkiklere başvurulabilir ve elektrokardiyografi (EKG), holter monitorizasyonu, tilt table testi yapılabilir.
- Etiyolojiyi açıklamaya yönelik yapılan araştırmalarda, nöroendokrin ve immün anormallikler saptanmıştır ancak bunların hiç birisi FMS tanısında rutin kullanılacak uygun duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir (86).

2.1.8. Fibromiyalji Tanı Kriterleri

FMS'nin, spesifik laboratuvar bulgusu ve görüntüleme yöntemi olmadığı için esas olarak benzer semptomlara yol açabilecek diğer hastalıkların dışlanması ile tanı konulmaktadır. Hastanın anamnezi dikkatli bir şekilde alınmalı, ayrıntılı bir fizik muayene ile değerlendirilmelidir. Hastanın anamnezi ağrının sorgulanmasını (yeri, yayılımı, özellikleri, vb.), genel semptomların sorgulanmasını (yorgunluk, güçsüzlük, vb.), fiziksel yakınmaların varlığını (bağırsak hareketlerinde düzensizlik, karın ağrısı, dispepsi, üriner semptomlar, sıkka semptomları, irritabilite), psikolojik yakınmaların varlığını (uyku ve bellek sorunları, isteksizlik), varsa eşlik eden hastalıkları ve kullandığı ilaçları, hastanın günlük yaşamındaki kısıtlanmalar ile psikososyal stres faktörlerin sorgulanmasını içermelidir. Bu şekilde doğru tanıya en kısa zamanda, pahalı ve yorucu tetkiklere ihtiyaç duyulmadan varılacaktır (47).

İdeal tanı kriterlerini geliştirme çabaları devam ederken FMS tanısında, günümüzde hala en çok kabul gören ve en yaygın kullanılanı, 1990 yılında ACR tarafından geliştirilen sınıflandırma kriterleridir (34) (Tablo 1).

Tablo 1: ACR 1990 Fibromiyalji Sendromu Sınıflandırma Kriterleri (34)

1. En az üç aydır devam eden yaygın vücut ağrısı: Ağrının yaygın kabul edilebilmesi için; vücudun sağ ve/veya sol yarısında, belin alt ve/veya üst tarafında ağrının olması ve ek olarak aksiyel iskelet (servikal omurga veya göğüs kafesi veya torasik omurga veya bel) ağrısının olması
2. 18 hassas noktanın en az 11'inde palpasyon ile ağrının olması

Yukarıdaki iki kriteri taşıyan olgu, FMS olarak kabul edilmektedir. Bu sınıflandırma kriterlerine göre, başka bir hastalık varlığı FMS tanısını dışlamaz. Birçok yazara göre, klinik özellikleri FMS ile paralellik gösteren ancak 11 hassas nokta saptanmayan veya hastanın yaygın ağrısı 1990 ACR kriterleri tanımına uymayan hastada da inkomplet FMS tanısı konulmalı ve FMS için önerilen tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır (27).

Yapılan bir çalışmada 6'dan fazla hassas noktanın tespit edilmesi tanı açısından sensitivitesinin %80, spesifitesinin %87 olduğu gösterilmiştir; hassas nokta sayısının 11'den fazla olması ile sensitivite %50, spesifite %95 olmaktadır (96).

1990 ACR kriterleri; FMS'ye eşlik eden yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif ve ruhsal bozuklukları içermemekle birlikte FMS hastalarının yaklaşık %25'inde

hassas nokta bulunmadığı için 1990 ACR kriterlerini karşılayamamaktadır. Aynı zamanda hassas nokta muayenesi sırasında hastaya açıklanacak bilgi, bu noktalara uygulanacak basıncın şiddeti ve süresi standardize edilmemiş olup ‘hassasiyet’ terimi yeterince tanımlanmamıştır. Ayrıca, 1990 ACR kriterlerinde hastalık şiddetini gösteren bir belirtecin olmaması ve hastalık takibinde kullanılmaması da diğer dezavantajlarıdır (97). Bundan dolayı, kriterler tekrar revize edilerek 2010 yılında ACR tarafından hassas noktaların olmadığı, yaygın ağrı indeksi ve semptom şiddet skala skorunu içeren klinik pratikte alternatif metot olabilecek yeni kriterler yayınlamıştır (1) (Tablo 2).

Tablo 2: Fibromiyalji 2010 ACR Ön Tanı Kriterleri (1)

Aşağıdaki 3 kriter karşılanıyorsa FMS tanısı konur; 1. Yaygın ağrı indeksi ≥ 7 ve semptom şiddet skala skoru ≥ 5 veya Yaygın ağrı indeksi: 3-6 ve semptom şiddet skala skoru ≥ 9 2. Semptomların en az 3 aydır devam ediyor olması 3. Ağrıyı açıklayacak başka bir hastalık olmaması
I. Yaygın ağrı indeksi: Son bir haftada 19 bölgede olan ağrı değerlendirilir. Böylelikle yaygın ağrı indeksi skoru 0 ile 19 arasında puanlanır. Sağ omuz kuşağı - Sol omuz kuşağı Sağ üst kol - Sol üst kol Sağ ön kol - Sol ön kol Sağ kalça (kaba et, trokanter) - Sol kalça (kaba et, trokanter) Sağ uyluk - Sol uyluk Sağ alt bacak - Sol alt bacak Sağ çene - Sol çene Göğüs Karın Sırt Bel Boyun
II. Semptom şiddet skala skoru: A.

Yorgunluk,

Dinlenmiş olarak uyanmama,

Kognitif semptomlar değerlendirilir.

Her biri için son bir haftada semptomların şiddeti aşağıdaki gibi puanlanır.

0= şikayet yok

1= hafif (genellikle hafif veya gelip geçici)

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

3= ciddi (devamlı, yaygın, hayatı zorlaştıran)

Toplam puan: 0 ile 9 arasında değişir.

B. Somatik belirtiler

Kas ağrısı, irritabl barsak sendromu, yorgunluk, problemi düşünmek veya hatırlamak, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karında ağrı/kramp, uyuşma/karıncaalanma, baş dönmesi, insomnia, depresyon, kabızlık, üst karında ağrı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, Raynaud fenomeni, kurdeşen/şerit, kulak çınlaması, kusma, mide yanması, oral ülserler, tat duyusunda kayıp/azalma, nöbetler, göz kuruluğu, nefes darlığı, iştah kaybı, döküntü, güneşe duyarlılık, işitme güçlükleri, kolay morarma, saç kaybı, sık işeme, ağrılı işeme ve mesane spazmları.

Somatik belirtilere 0 ile 3 arasında puanlanma yapılır.

Semptom şiddet skala skorunun nihai değeri 0 ile 12 arasında puanlanır.

Yapılan çalışmalarda, 1990 kriterleriyle sınıflandırılan hastaların %80'inin 2010 kriterleriyle de FMS olarak sınıflandırılması yeni kriterlerin yaklaşık olarak eski kriterler kadar iyi olduğunu göstermiştir (1, 36). FMS'nin belirleyici özelliği olarak ağrının yaygın dağılımı ve kronikliğini, 2010 ACR kriterlerinde de görmekteyiz.

Yeni kriterlerde 'semptom şiddet skala skoru' ile semptomlar ve hastalığın şiddeti değerlendirilmekte ancak öznel bir doğası olması sebebiyle tanı koyarken belirsizliğe yol açtığı düşünülmektedir (36). Ayrıca, yalancı pozitiflik oranı ACR 1990 kriterlerine göre yüksek olması ve çok daha fazla hastaya FMS tanısı konulması nedeniyle klinik ve epidemiyolojik araştırmalarda kullanılmak üzere 2010 ACR kriterlerinin geliştirilip değiştirilmesi gündeme gelmiştir (37). Modifiye edilmiş

2010 kriterlerinde Wolfe ve arkadaşları, yaygın ağrı indeksindeki 19 bölgeyi ve semptom şiddet skalasındaki yorgunluk, dinlenmiş olarak uyanmama ve kognitif semptomları korumuş, semptom şiddet skalasındaki somatik semptomları revize etmiştir. Birçok somatik semptom yerine, hastalarda görülebilecek son 6 aydaki baş ağrısı, karın alt bölgesinde ağrı ve depresyonu evet/hayır şeklinde yanıtlamalarını istemiştir (37). Modifiye kriterlerde, somatik semptom şiddetinin klinisyen tarafından 'hafif, orta, şiddetli' olarak değerlendirilmesi kaldırılmış, hastanın yanıtladığı 'evet/hayır' şekline çevrilmiştir. Evet '1 puan', hayır '0 puan' olarak değerlendirilmiş, sorgulanan 3 somatik semptomdan (baş ağrısı, karın alt bölgesinde ağrı, depresyon) alınabilecek azami puan 3 olarak kaydedilmiştir. Bu durumda, somatik semptom şiddet skala skoru ile elde edilen maksimum puan değişmemiş olup 2010 kriterlerinde olduğu gibi maksimum puan 12 olarak hesaplanmıştır.

2011 tanı kriterlerinin yalancı pozitiflik oranının yüksek olması, ölçek spesifitesindeki düşüklük ve FMS'nin dışlama tanısı olarak kullanılması nedeniyle yeni tanı arayışlarına gidilmiştir (97). En son 2013 yılında, Bennett ve arkadaşları tarafından ağrı yerleşim skoru ve semptom etkilenme sorgulamasını içeren alternatif tanı kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 3) (26).

Tablo 3: 2013 Fibromiyalji Alternatif Tanı Kriterleri (26)

Ağrı yerleşim skoru (AYS):

Aşağıda belirtilen 28 alanın her biri için geçtiğimiz 7 gün içinde devamlı ağrı hissettiklerinizi işaretleyiniz. Toplam skor 0 ile 28 arasında olacaktır.

- | | | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--|--|
| <input type="checkbox"/> Boyun | <input type="checkbox"/> Sol sırt | <input type="checkbox"/> Sağ el bileği | <input type="checkbox"/> Sol uyluk |
| <input type="checkbox"/> Sağ çene | <input type="checkbox"/> Sağ bel | <input type="checkbox"/> Sol el bileği | <input type="checkbox"/> Sağ diz |
| <input type="checkbox"/> Sol çene | <input type="checkbox"/> Sol bel | <input type="checkbox"/> Sağ el | <input type="checkbox"/> Sol diz |
| <input type="checkbox"/> Orta- sırt | <input type="checkbox"/> Sağ omuz | <input type="checkbox"/> Sol el | <input type="checkbox"/> Sağ ayak bileği |
| <input type="checkbox"/> Göğüs- ön | <input type="checkbox"/> Sol omuz | <input type="checkbox"/> Sağ kalça | <input type="checkbox"/> Sol ayak bileği |
| <input type="checkbox"/> Orta- bel | <input type="checkbox"/> Sağ kol | <input type="checkbox"/> Sol kalça | <input type="checkbox"/> Sağ ayak |
| <input type="checkbox"/> Sağ sırt | <input type="checkbox"/> Sol kol | <input type="checkbox"/> Sağ uyluk | <input type="checkbox"/> Sol ayak |

10 maddeli semptom etkilenme sorgulaması (SES):

Aşağıdaki 10 sorunun her biri için son 7 günde sıkça hissettiğiniz belirtilerin yoğunluğunu en iyi ifade eden tek kutucuğu işaretleyiniz.

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1. Ağrı	Ağrı yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dayanılmaz ağrı
2. Enerji	Çok fazla enerji	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Enerji yok
3. Tutukluk	Tutukluk yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Şiddetli tutukluk
4. Uyku	Dinlenmiş uyanma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Çok yorgun uyanma
5. Depresyon	Depresyon yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Şiddetli depresyon
6. Hafıza problemleri	İyi hafıza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Çok kötü hafıza
7. Anksiyete (Endişe)	Anksiyete yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Çok anksiyete
8. Dokunmaya duyarlılık	Duyarlılık yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Çok duyarlı
9. Denge problemleri	Denge bozukluğu yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ciddi denge bozukluğu
10. Yüksek ses, parlak ışık, koku ve soğuğa duyarlılık	Duyarlılık yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Aşırı duyarlılık

Not: 10 ayrı skor toplanır. Toplam skor 0 ile 100 arasında olacaktır. SES skorunu elde etmek için bu toplam skor 2'ye bölünür.

Aşağıdaki durumları karşılayan bir hasta büyük ihtimalle fibromiyaljidir: *

1. Semptomlar ve ağrı yerleşimi en az son 3 aydır devam ediyorsa

2. AYS \geq 17 ise

3. SES skoru \geq 21 ise

*1. Fibromiyalji hastalarında semptomlar süreklilik arz eder. Sadece sayısal değerlere dayanan bir tanı yanlış olabilir.

*2. Diğer ağrılı hastalıklar ya da bununla ilişkili semptomlar fibromiyalji tanısını ekarte ettirmez.

*3. Hastanın bütün semptomlarına açıklık getiren ve/veya semptomların ciddiyetine katkıda bulunan her bir durumun ortaya konulması için dikkatli bir klinik değerlendirme her zaman gereklidir.

Yeni tanı kriterlerinde hassas nokta değerlendirilmesi yapılmaması, olduğundan fazla ve yanlış tanı oranları, klinik pratikte kullanımının zorluğu gibi faktörler FMS tanısında yeni kriterlerin oluşturulması yönünde çalışmaların devam etmesine neden olmaktadır (97).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Eşlik eden semptomlar açısından geniş bir yelpazede seyreden FMS, çok çeşitli hastalıkları taklit edebilir. FMS ile en fazla karışan hastalıklar, miyofasiyal ağrı sendromu (MAS) ve KYS'dir (98).

2.1.9.1. Musküloskeletal Hastalıklar

MAS, kas ve/veya fasiyalarda tetik nokta (trigger point) ve gergin bantların (taut band) varlığı ve bu noktaların uyarılması ile yansıyan ağrı, duyuşal değişiklikler ve lokal seğirme yanıtının (local twitch response) ortaya çıkmasıyla karakterize bir yumuşak doku romatizması (nonartiküler romatizma) veya bölgesel ağrı sendromudur (99). MAS'ın, FMS'de olduğu gibi kesin tanısı için tek başına yeterli bir belirti, bulgu veya laboratuvar bulgusu yoktur ancak hastanın öyküsü ve fizik muayenesi bize yardımcı olmaktadır. MAS olan hastalar daha çok vücudun üst yarısında olmak üzere boyun ve omzun sol tarafı gibi bir bölgede olan ağrıdan ve o bölgede lokalize hassasiyetten şikayet ederler. FMS'de görülen ağrı ise yaygın olup belli anatomik bölgelerde yer alan hassas noktalar ile karakterizedir. MAS'ta ise fizik muayenede tetik nokta ve gergin bantların varlığı önemlidir. Tek bir iskelet kasında olabileceği gibi birkaç kas grubunda da bulunabilen tetik noktalar, parmakla palpe edilirse sıçrama belirtisi ve lokal seğirme yanıtı alınır (99). Ancak, tetik nokta muayenesinin güvenilirliği ile ilgili veriler çelişkili olup yapılan sistematik bir derlemede, fizik muayenenin tetik nokta tanısı için güvenilir bir test olmadığı sonucuna varılmıştır (100).

Gergin bantlar, kısalmış ve kasılmış bir grup kas lifinden oluşmakta olup yapılan EMG çalışmaları sonucu, elektriksel olarak sessiz olduğunu, ancak gergin bantlardaki tetik noktanın tipik spontan elektriksel aktiviteye (yüksek frekanslı ve yüksek amplitüdümlü motor son plak benzeri potansiyeller) sahip olduğunu göstermiştir (101). FMS'de görülen yorgunluk, uyku bozukluğu ve depresyon gibi yakınmalar ise MAS'lı hastalarda genellikle görülmez (86). MAS, gerilim tipi baş ağrısı, idiyopatik servikal ve lomber strainler, tekrarlayan gerilme sendromları, mesleki aşırı kullanım sendromu ve kas-iskelet bozuklukları, kümülatif travma bozuklukları ve temporamandibular eklem sendromu gibi diğer benzer bölgesel ağrı bozukluklarını içerebilir (102). FMS'de görülen kadın üretral sendromu olarakta isimlendirilen sebebi tam aydınlatılamamış kronik pelvik ve üretral ağrının MAS'ın bir varyasyonu olduğu düşünölmektedir. FMS'de daha çok multidisipliner tedavi yaklaşımı

gerekirken MAS’da ise ana prensip tetik noktanın inaktive edilmesi ve olabiliyorsa latent hale getirilmesidir. Bundan dolayı, genellikle lokal tedaviler tercih edilir. Soğuk sprey, pasif germe egzersizleri, tetik nokta enjeksiyonları, kuru iğneleme, serum fizyolojik, %5 prokain ve son dönemde botulinum toksin enjeksiyonlarının etkin olduğu gösterilmiştir (102, 101).

Daha çok 40 yaşından sonra görülen osteoartrit; sıklıkla omurga, kalça, diz ve el eklemlerini tutmaktadır. Poliartiküler seyretmesi durumunda FMS ile daha çok karışabileceğini unutmamak gerekir. Osteoartritin hasta popülasyonu, FMS’ye göre daha yaşlı olup FMS’de eklemlerde herhangi bir objektif bulguya rastlanmazken osteoartritte ise eklem şişliği ve deformiteler olabileceği gibi radyyografik olarak tipik dejeneratif değişiklikler de görülebilir. Tedavide hasta eğitimi, farmakolojik tedaviler (nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar-NSAİD, analjezikler, vb.), tutulan eklemeye yönelik invaziv girişim yapılabilir (86).

Diskojenik ve radiküler ağrıda, ağrının hem omurgada olması hem de ekstremitelere doğru yayılması nedeniyle yaygın ağrı ile karışabilmektedir. Disk patolojisine bağlı ağrılar genellikle daha akut ve şiddetlidir. Radiküler ağrının olması sinir kökü basısını göstereceği için, nörolojik muayene bulgusu tespit edilebilir. FMS’ye göre parestetik şikayetler daha ön planda olup ilgili dermatom alanıyla ilişkilidir. FMS ile ayırıcı tanıda fizik muayene bulguları ve görüntüleme yöntemleri yardımcı olacaktır (86).

2.1.9.2. Romatizmal Hastalıklar

FMS’li hastalarda görülen semptomlardan başta eklem ağrısı ve subjektif eklem şişliği olmak üzere Raynaud fenomeni, sikka benzeri semptomlar, fotosensitivite, mukozal ülserasyonlar, temporomandibuler ağrı, karın ağrısı, deride reaktif hiperemi gibi semptomlar farklı romatizmal hastalıklarda da görülmesi ayırıcı tanıda bir çok romatizmal hastalığı akla getirmektedir. Aslında, çoğu vakada hastanın öyküsü ile FMS’yi ayırmak mümkündür ancak romatizmal hastalıklarla birlikte olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

PMR; 50 yaş üstü bireylerde özellikle omuz ve pelvik kuşakta ağrı, sabah tutukluğu ile karakterize, ekstraartiküler sinoviyal dokularda ve proksimal eklemlerde sinovitlerin eşlik edebildiği inflamatuvar bir hastalıktır. FMS’ye göre daha ileri yaşta görülen ve tutukluğun daha ön planda olduğu PMR’de hassas noktalar

bulunmaz. FMS'de, ESH'nin normal olması PMR'den en önemli farkıdır (103). PMR'de ESH genellikle 40 mm/saat üzerindedir. PMR'de düşük doz steroid tedavisine dramatik yanıt alınırken, FMS'de böyle bir durum görülmez.

RA, sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu gibi romatizmal hastalıklar FMS gibi sıklıkla genç yaş grubunda görülürler ve yaygın kas ağrısı, artralji ve yorgunluk ile presente olarak FMS ile karışabilirler. Ancak, RA'da görülen objektif çoklu eklem tutulumu veya SLE'deki gibi fasial rash, multisistemik inflamasyon bulguları FMS'de görülmez. Geniş bir romatizmal hastalık veri tabanı araştırmasında; SLE'li hastaların %22'sinde, RA ve diğer artritli olan hastaların ise %17'sinde FMS tespit edilmiştir (104). RA'lı hastalarda, FMS görülme sıklığının normal popülasyona göre artmış olduğu bildirilmektedir (105). RA ve FMS'li hastaları içeren gözlemsel bir çalışmada, FMS'nin olması RA değerlendirmesini zorlaştırdığı ve aynı zamanda DAS 28 skoru ile ölçülen hastalık aktivitesinin de daha yüksek görünmesine yol açtığı görülmüştür (106).

Dikkatlice alınacak anamnez ve yapılan fizik muayene ile bağ doku hastalıklarını FMS'den kolaylıkla ayırt etmek mümkündür. ANA ve RF gibi normal sağlıklı bireylerde yada birçok hastalık durumunda da pozitif çıkan bu gibi serolojik testler eğer sistemik romatolojik hastalık için kuvvetli şüphe yoksa rutin olarak başvurmaya gerek yoktur. SLE'de çift sarmal DNA antikor ve antikardiyolipin antikor pozitifliği, sitopeni, ESH yüksekliği ve idrarda protein saptanması; RA'lı hastalarda ESH ve CRP yüksekliği, %80-90 oranında RF pozitifliği, erken RA'da anti sitrik sitrullin peptid (anti CCP) yüksekliği (107); Sjögren sendromu için ise anti Ro ve anti La antikorların pozitifliği, tükürük bezi biyopsisi ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Bu testlerin hepsinin FMS'de negatif çıkması beklenir.

Enflamatuvar miyozit ve metabolik miyopatiler FMS gibi yaygın vücut ağrısına neden olabilirler, ancak burda FMS'den farklı olarak kas güçsüzlüğü ön plandadır. Laboratuvarda akut faz reaktanları ve kas enzimlerinde artış olması, EMG ve kas biyopsisinde görülen patolojik bulgular FMS'de görülmez.

Seronegatif spondiloartropatiler; aksiyal ağrı ve sabah tutukluğu gösterdikleri için yanlışlıkla FMS tanısı alabilirler (108). Beraberinde inflamatuvar barsak hastalığı, üveit, psöriazis, asimetrik oligoartrit şeklinde artrit tablosu görülebilmesi, akut faz

reaktanlarının yüksekliği ve HLA B27 pozitifliği gibi laboratuvar ve sakroiliit ve omurga tutulumuna ait radyolojik bulgularının varlığı ile FMS'den ayrılabilir.

2.1.9.3. Psikiyatrik Hastalıklar

FMS'de görülen uyku bozuklukları, yorgunluk, depresyon, anksiyete gibi semptomlar ile hassas nokta dışında fizik muayene ve laboratuvar bulgularının normal oluşu bu sendromu yeteri kadar tanımayan hekimleri psikiyatrik hastalıklara yönlendirebilmektedir. Ancak, FMS'li hastalarda psikiyatrik bozuklukların birlikteliği sıktır ve günümüzdeki yaklaşım FMS'nin psikiyatrik bir rahatsızlık olmadığı, beraberinde görülen duygudurum değişikliklerinin ise hastalığın ortaya çıkışında ve sonucunda önemli yere sahip olduğu yönündedir. FMS hastalarında %37 oranında depresyon, %60 oranında anksiyete bozukluğu bildirilmiştir (27). Yaşam boyu anksiyete bozuklukları özellikle de obsesif kompulsif bozukluk görülme sıklığı, FMS'li kadınlarda olmayanlara göre 5 kat daha fazla artmış olarak tahmin edilmiştir (109). Ayırıcı tanıda, gerekirse psikiyatristlerin de görüşü alınarak karar verilmelidir.

KYS; en az 6 aydır devam eden, organik veya ciddi psikiyatrik hastalık gibi nedenler olmaksızın gelişen, yatak istirahati ile düzelmeyen bir yorgunlukla birlikte, kas-iskelet ağrısı, uyku bozukluğu, konsantrasyonda bozulma ve baş ağrısının eşlik ettiği, kişide özür lülüğe yol açan, multisitemik, doğumsal olmayan ve tedavisi zor bir hastalıktır. Tanımından da anlaşılacağı üzere, KYS ile FMS birçok açıdan benzerlik göstermektedir (110). FMS gibi kadınlarda daha sık görülen KYS'nin ortalama görülme yaşı ise FMS'ye göre daha erkendir (18). FMS'li hastaların %20-70'inde KYS, KYS olanların da %35-75'inde FMS olduğu saptanmıştır (111).

KYS'nin tedavisi multidisipliner olup amaç, immün sistem regülasyonu ve nutrisyonel destek sağlamaktır. Trisiklik antidepresanlar ve diğer antidepresanlar ağrı ve uykunun düzenlenmesinde kullanılmaktadır. NSAİD; kas, eklem ve baş ağrısında fayda sağlamaktadırlar. Besin desteği olarak magnezyum, folik asit, esansiyel yağ asitleri, karnitin ve özel diyetler verilebilmektedir (90, 110).

2.1.9.4. Metabolik Hastalıklar

Hipotiroidi ile FMS ayrımını yapmak bazen güç olmaktadır, çünkü hipotiroidili hastalar da FMS gibi yaygın vücut ağrısı, uyku bozuklukları ve yorgunluktan şikayet edebilirler. O yüzden, FMS'li bir hastaya yaklaşırken

hipotiroidizmden ekarte etmek için laboratuvar testi olarak TSH gibi tiroid fonksiyon testleri istenebilir.

FMS gibi yakınmalara yol açan hiperparatiroidizm ve Cushing sendromu gibi diğer endokrin hastalıklarında ayırıcı tanıda unutmamak gerekir. Hiperparatiroidizmde tipik olarak hiperkalsemi görülürken, Cushing sendromunda ise karakteristik yüz ve deri bulguları görülür ve ağrıdan daha ziyade kas güçsüzlüğü ön plandadır.

Mineralizasyon eksikliğine bağlı zayıf kemik oluşumu ile karakterize olan osteomalazi, yaygın kemik ağrısı ve hassasiyeti şikayetleriyle FMS ile karışabilir. Laboratuvarında D vitamini ve fosfat düzeylerinde düşüklük saptanarak FMS ile ayırıcı tanısı yapılabilir. Yapılan bazı çalışmalarda, D vitamini eksikliği saptanan hastalarda, osteomalazi bulgusu olmadan da kronik kas-iskelet ağrısı görülebileceği ileri sürülmüştür (112).

2.1.9.5. Enfeksiyöz Hastalıklar

Yapılan çalışmalar, KYS gibi FMS'nin de HIV, HTLV, hepatit B ve C, Lyme hastalığı gibi enfeksiyöz ajanları takiben ortaya çıkabileceğini göstermiştir (87). Aynı zamanda, bu enfeksiyöz ajanlar diğer hastalık bulguları ortaya çıkmadan kas ağrısı ile seyredip FMS ile karışabilirler. Ancak, klinik ve serolojik değerlendirme ile kolaylıkla FMS'den ayırmak mümkündür (86).

2.1.9.6. Maligniteler

Hastanın yaşı ve cinsiyeti ile uygun kanser ihtimalini de yaygın vücut ağrısı yapan sebepler arasında düşünmek gerekir. Örneğin, lösemilerde olduğu gibi yaygın tümör infiltrasyonuna bağlı olarak yaygın eklem ve eklem dışı ağrılar olabilir (113).

2.1.9.7. Nörolojik Hastalıklar

FMS'li hastalarda görülen uyuşma, karıncalanma, unutkanlık gibi kognitif fonksiyon kaybına ait yakınmalar olması hastada nörolojik hastalık varlığını akla getirebilir ancak dikkatli yapılacak nörolojik muayene ile gereksiz tetkik yapılması önlenir.

Multipl skleroz ve miyastenia graviste yorgunluk ve egzersiz sonrası kas yorgunluğu nedeniyle FMS ile karışabilir, ancak her iki hastalıkta da yaygın vücut ağrısı nadiren olur (47).

2.1.9.8. Diğer

H2 reseptör antagonistleri, statinler ve fibratlar gibi ilaç grupları da yaygın kas ağrısı yapabilmektedir. Yine, alkol ya da madde bağımlılığı ya da çekilmesi de kas ağrısı şikayetlerine sebep olabilmektedir. Demir ve B12 eksikliğine bağlı anemiler, sarkoidoz, enflamatuvar barsak hastalıkları da FMS benzeri semptom veren diğer hastalıklar olarak unutmamak gerekir (86, 113).

2.1.10. Tedavi

FMS ile ilgili bilgiler giderek artmakla birlikte, yaygın görüşe göre hastalığın hala kesin ve tek bir tedavisi yoktur. FMS'nin tedavisi güçtür ve sıklıkla çok yönlü yaklaşımı ve farklı tedavi metodlarının beraber kullanılmasını gerektirir. Hastalıkta patofizyolojik temeller tam olarak anlaşılmadığı için hastalıktan çok, hastaya özgü tedavi programı oluşturmak en etkili tedavi yöntemidir (114). Tedavi olabildiğince multidisipliner yürütülmelidir. Bu ekipte; fiziyatristin yanı sıra psikolog, fizyoterapist, sosyal hizmet uzmanı, uğraşı terapisti, endokrinolog ve diyetisyen de olmalıdır (115). FMS'de tedavi amaçları; hastanın eğitimi ve endişelerinin yok edilmesi, semptomları artıran unsurların tanımlanması ve giderilmesi, bireysel tedavi planı çizilmesi, uykunun düzenlenip kalitesinin artırılması, fiziksel aktivitenin kademeli artırılması, ilaç tedavisi ve ilaç dışı tedavi yaklaşımlarını içermelidir (27).

Amerikan Ağrı Derneği (APS - The American Pain Society) ve Avrupa Romatizma ile Savaş Birliği (EULAR) tarafından FMS tedavisi ile ilgili, sistematik derlemelerin ve metaanalizlerin doğrultusunda kanıt düzeylerine göre hastaya en uygun tedavileri başlayabilmek gayesiyle düzenlenen kılavuzlar mevcuttur (116, 117). Her iki derlemenin sonuçları Tablo 4'te açıklanmaktadır (47). Her iki tedavi kılavuzunda kabul edilen kanıt düzeyi ve derecesini belirleme yöntemi farklıdır. Bu yüzden, sunulan tedavi yaklaşımlarında bazı farklılıklar olabilmektedir. Bu kılavuzlarda, bir tedavi yöntemi yeterli sayıda araştırmayla desteklenmediyse, kanıt düzeyi düşük olarak değerlendirilir ve kılavuzda ilk olarak önerilen tedaviler arasında yer alamamaktadır.

Tablo 4: Fibromiyalji tedavisi için APS ve EULAR önerileri (47)

	İlaç dışı tedaviler	İlaç tedavileri
APS	Güçlü kanıt: Hasta eğitimi KDT Aerobik egzersiz	Güçlü kanıt: Amitriptilin 25-50 mg/g Siklobenzaprin 10-30 mg/g

	Multidisipliner tedavi Orta düzeyde kanıt: Kuvvetlendirme eğitimi Akupunktur Hipnoterapi Biofeedback Balneoterapi	Orta düzeyde kanıt: SNRI (milnasipran, duloksetin, venlafaksin) SSRI (fluoksetin 20-80 mg/g) Tramadol 200-300 mg/g Antikonvulzan (pregabalin 300-450 mg/g)
EULAR	Balneoterapi (Düzyey B) Kişiyeye özgü planlanmış aerobik ve kuvvetlendirme egzersizlerini kapsayan egzersiz eğitimi (Düzyey C) KDT (Düzyey D) Diğerleri; relaksasyon, rehabilitasyon, fizyoterapi ve/veya psikolojik destek (Düzyey C)	Tramadol (Düzyey A) Analjezik (parasetamol/asetaminofen, zayıf opioidler) (Düzyey D) Antidepresanlar (amitriptilin, fluoksetin, duloksetin, milnasipran, moklobemid, pirlindol) (Düzyey A) Tropisetron, pramipeksol, pregabalin (Düzyey A)

*KDT: kognitif-davranışsal terapi, SNRI: serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü, SSRI: selektif serotonin geri alım inhibitörü

FMS’de farmakolojik tedavide yeri olan başlıca ilaçlar antidepresan ilaçlar, antiepileptik/antikonvulzan ilaçlar, analjezikler, narkotik ilaçlar, kas gevşeticiler, 5-hidroksitriptamin 3 reseptör antagonistleri, N-metil-D-aspartat reseptör antagonistleri, dopamin agonistleridir. İlaç dışı tedavi yöntemleri ise hasta eğitimi, egzersiz, kognitif-davranışsal terapi gibi psikolojik yaklaşımlar, akupunktur ile tamamlayıcı veya alternatif tedavi metodlarını kapsamaktadır.

2.1.10.1. Hasta Eğitimi

FMS tanısı konulduktan sonra tedavide ilk basamak, hasta eğitimidir. FMS’nin tedavi edilebilir olduğu ve yaşamı tehdit eden bir hastalık olmadığı, deformasyon ve kozmetik bir problem oluşturmadığı açıklanmalıdır. Eğitim farklı şekillerde verilebileceği gibi bu sırada hasta yakınları da yer alabilir. Teorik eğitim

hastalık semptomları, stres, ağrı üzerine psikososyal unsurların etkisi, egzersiz ve fiziksel aktivite ile başa çıkma yöntemlerinin faydaları, ilaç ve ilaç dışı tedavilerle ilgili güncel bilgilerin aktarılmasını içerir. Tedaviye yanıtta hastanın hastalığını bilmesi ve kooperasyonu oldukça önemlidir (118). Yapılan çalışmalar, hasta eğitiminin tedaviye olumlu katkısının olduğunu göstermiştir.

2.1.10.2. Kognitif-Davranışsal Terapi

FMS tedavisinde, Kognitif-Davranışsal Terapi (KDT) yöntemi kullanıldığında multidisipliner tedavi yaklaşımlarının etkinliği daha çok artmaktadır (119). Akut ağrı sırasında ortaya çıkan davranışsal reaksiyonlar (kaçınma davranışı), bilişsel reaksiyonlar (katastrofizim, bedensel duyumlara karşı dikkat artışı) ve fizyolojik reaksiyonlar (otonom cevabın ve kas gerginliğinin artması) koruyucu rol oynar. Ancak bu reaksiyonlar, kronik ağrıda olduğu gibi uzun süre devam ederse devre dışı kalır ve yarardan çok zarar vermeye başlar (120).

KDT, esasında hastaların hastalıklarıyla alakalı düşünme tarzlarını ve mücadele etme metodlarını iyileştirmeyi amaçlar. KDT'nin üç bileşeni olup eğitim bileşeni; daha realistik düşünce sistemi yerleştirilmeye çalışılarak hastaların düşünce, inanış, beklenti ve davranışlarının şikayetleri üzerine sonucunu anlamalarına yardımcı olur. Beceri eğitimi bileşeninde, ağrıyla mücadele etmek için bilişsel ve davranışsal taktiklerin geliştirilmesi vurgulanır. Uygulama bileşeninde ise düşünce ve duygudurum arka plana atılarak, hastalar bilişsel ve davranışsal becerileri gerçek hayat tarzlarına uygulamayı öğrenir (47).

2.1.10.3. Farmakolojik Tedaviler

Hastaya birinci adımda hastalığı konusunda bilgi ve eğitim verip tedavi seçenekleri birlikte tartışıldıktan sonra ikinci adım olarak, ilaç tedavisine karar verilmelidir. İlaç tedavisinde de dikkat edilecek ana nokta tanıyı doğrulayıp depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu gibi komorbiditeleri tespit etmektir (86). FMS tedavisinde kullanılan farmakolojik ilaçlar, SSS üzerinden etkili olup (27); ilaç tercihi, hastanın semptom ve bulgularına göre yapılmalıdır (121).

Serotonin-Norepinefrin Gerilim İnhibitörleri: FDA tarafından duloksetin 2008'de, milnasipran ise 2009 yılında FMS tedavisi için onay alan serotonin-norepinefrin gerilim inhibitörü (SNRI) grubu ilaçlar olup tedavide de birinci sırada önerilmektedirler (122). SNRI'lar uyku, konsantrasyon, bilişsel fonksiyon, anksiyete

ve inen ağrı inhibisyonu üzerinde etkili olan hem serotonin hem de norepinefrinin geri alımını bloke etmektedirler.

Duloksetin, ağrı üzerindeki etkinliğini duygudurum üzerindeki etkinliğinden bağımsız olarak gerçekleştirmektedir. Duloksetini günlük bölünmüş dozlarda uygulama ile tek doz uygulama arasında etkinlik açısından belirgin bir fark yoktur ve iyi tolere edebilmek için genellikle 30 mg'lık dozla başlanıp, 60 mg/gün idame dozlarında kullanımı önerilmektedir (123). İki ayrı duloksetin ile yapılan çalışmada, fonksiyonel iyilik halinin kazanılmasında ilacın etkin olduğu gösterilmiş olup aynı zamanda bu çalışmaların birinde ağrı şiddetinin azaltılmasında da belirgin rolü olduğu saptanmıştır (124, 125).

Milnasipran adrenerjik etkisi en fazla olan SNRI olup önerilen tedavi doz aralığı ise 100-200 mg/gün'dür ve uygulamaya düşük doz ile başlanıp bir hafta sonunda 100 mg/gün'e çıkarılması önerilmektedir (123). Milnasipran ile yapılan çalışmalar, ağrının azaltılmasında ve fiziksel fonksiyonların arttırılmasında etkili olduğunu göstermiştir (126). Bir diğer SNRI olan venlafaksin ile yapılan bir çalışmada ise plaseboya göre ağrıyı belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir (127).

Trisiklik antidepresanlar (TSA)'da gözlenen ortostatik hipotansiyon, aritmiler, QT interval değişiklikleri gibi yan etkiler SNRI'larda gözlenmediği için tolere edilebilmeleri TSA'lara göre daha kolaydır (128).

FMS'de ağrılı semptomların azaltılmasında SNRI'lar SSRI'lara göre daha üstün bulunmuştur ancak yan etki insidansları daha fazla olup bulantı, ağız kuruluğu, terleme, baş dönmesi, baş ağrısı, uyuyamama, konstipasyon ve yorgunluk gibi yan etkilerinden dolayı hastaların %21'nin ilacı tolere edemedikleri için bıraktığı bildirilmektedir (129).

Trisiklik Antidepresanlar: TSA'lar FMS'de başlangıç tedavilerinde sıklıkla tercih edilmekte olup FMS'deki ilk farmakolojik araştırmalar ise amitriptilin ve siklobenzapirin ile yapılmıştır. Farklı randomize kontrollü çalışmalar, bu ilaçları kullanan FMS'li hastaların %25 ila %45'inde klinik olarak belirgin düzelme olduğunu göstermiştir (130, 131). Yapılan çalışmalarda, amitriptilin ağrının azaltılmasında plaseboya veya naproksene üstün olduğu desteklenmiş olup 25-50 mg/gün dozlarında kullanımı önerilmektedir (132, 133). Siklobenzaprin farmakolojik, yan etki ve etkinlik açısından amitriptiline benzer etki gösteren

esasinda kas gevsetici bir ilac olup 10-30 mg dozlarında kullanılmaktadır. Siklobenzapirinin EMG’de kas spazmını azalttığı gösterilmiş olup, bu etkisini de iskelet kası üzerine direk olarak değil, daha çok beyin sapı yoluyla yapmaktadır (134).

O’Malley ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde; TSA’nın ağrı, uyku kalitesi ve genel iyilik hali üzerine etkili olduğu ancak yorgunluk ve hassas nokta üzerine ise zayıf etkili olduğu gösterilmiştir (135).

Bununla birlikte TSA’ların ağız kuruluğu, uyku hali, konsantrasyon güçlüğü, kilo alımı, halsizlik ve sersemlik gibi birçok yan etkilerinin olması hastaların bu grup ilacı kullanımını zorlaştırmaktadır (133).

Serotonin Geri Alım İnhibitörleri: FMS tedavisinde yeri olan bir diğer ilaç grubu, selektif serotonin geri alım inhibitörleridir (SSRI) (136). Ancak, SSRI ile yapılan çalışmalar eski ve hasta sayısı az olan çalışmalardır. Semptomların azaltılmasında TSA’ların SSRI’lardan daha potent olduğu gösterilmiş fakat; SSRI’ların, pregabalin ve SNRI’lar ile yapılan karşılaştırmalı çalışmaları yeterli değildir (137). Bundan dolayı, FMS tedavisinde SNRI’lar, TSA ve antikonvulzanlardan sonra alternatif olmalıdır.

Antikonvülzan İlaçlar: Pregabalin, 2007 yılında FMS’de kullanım için FDA onayı alan ve tedavide ilk sırada önerilen bir antikonvülzan ilaçtır. Pregabalin ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda yaygın ağrı ve yorgunluk şikayetini azalttığı, uyku bozukluğunu düzelttiği ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (123). Pregabalin etkisini voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının $\alpha 2$ - δ alt ünitesine bağlanıp depolarizasyon anında kalsiyum akımını, glutamat, noradrenalin ve P maddesi salınımını azaltarak gösterir (126). Straube ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, FMS’de 450 mg/gün pregabalin kullanımının ağrı şiddetini azaltmada 150 mg/gün ve 300 mg/gün uygulamaya göre daha etkili olduğu bulunmuş ayrıca 300 mg/gün ve 450 mg/gün dozların ise uyku bozukluğu, yorgunluk ve genel değerlendirme parametreleri üzerinde daha etkili olduğu saptanmıştır (138). Pregabalinin analjezik etkisi 300-600 mg/gün doz aralığında ortaya çıkmakta olup etkisi bir hafta içerisinde görülmektedir. Yapılan çalışmalar ışığında, günümüzde FMS için önerilen etkin doz 450 mg’dır (139). Sersemlik ve somnolans en sık

rastlanan yan etkileri olup altı aylık süreyle yapılan çalışmalarda bu yan etkilerinin giderek azaldığı bildirilmiştir.

Gabapentin, FMS tedavisinde kullanılan bir diğer antikonvülzan ilaçtır. SSS'nin inhibitör bir nörotransmitteri olan gama amino bütirik asit (GABA) konsantrasyonunu sinaptik aralıkta artırır ve non veziküler GABA salınımını artırarak etkisini N tipi ve kalsiyum kanalları aracılığıyla yapar. Yapılan bir çalışmada, FMS tanısı alan 75 hastaya 12 hafta boyunca gabapentin 1200- 2400 mg/gün dozunda verilmiş ve ağrı şiddeti skorunda anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür (140). Başka bir çalışmada ise FMS'de 1800 mg/gün dozunda plaseboya göre daha etkili olduğu vurgulanmıştır (141).

Analjezikler ve Antiinflamatuvar ilaçlar: Parasetamol gibi basit analjeziklerin veya NSAİD'lerin tek başına etkili olduğunu gösteren yeterli veri olmamasına rağmen klinikte sıklıkla bu tarz ilaçlar reçete edilmektedir (142). NSAİD'ler analjezik amaçlı başlanabilir ve TSA'larla kombinasyonları analjezik etkinliklerini daha çok arttırılabilir ancak uzun vadede FMS ile ilintili semptomlara etkisizdirler (131). Kortikosteroidlerin FMS tedavisinde yeri olmayıp yapılan çalışmalarda plaseboya göre etkisiz bulunmuştur (143). Kronik ağrılı durumda suistimal riski ve opiyatla indüklenen hiperaljeziye sebep olabilmesi nedeni ile FMS'de opiyat kullanımı riskli olmasına rağmen, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir anket çalışmasında FMS'li hastaların %14'ünde opiyat kullanımı olduğu saptanmıştır (47, 144). Opiatlara bağlı görülen en sık yan etkiler bulantı, baş dönmesi, somnolans ve konstipasyondur (145). Mental durum değişikliği, otonomik hiperaktivite ve nöromüsküler anomaliler ile karakterize serotonin sendromu, tramadol ile serotonin geri alımını etkileyen antidepresanların birlikte kullanımında görülebileceği gibi ayrıca antipsikotik, antidepresan ve diğer nöbet eşğini düşüren ilaçlarla birlikte kullanıldığında ise nöbet riskinin artabileceğini unutmamak gerekir (27). Yapılan çalışmalar, parasetamol-tramadol kombinasyonlarının etkili olduğunu göstermektedir (145, 146). Sonuç olarak, FMS'de parasetamol ve tramadol gibi basit analjezik ve zayıf opioidlerin tedavide kullanımı önerilirken, güçlü opioidlerin kullanımı önerilmemektedir (147).

Gelecekte Kullanılabilecek Diğer Farmakolojik Tedaviler: Huzursuz bacak sendromu ve parkinson hastalığı için geliştirilmiş bir dopamin agonisti olan

pramipexole ile yapılan 14 haftalık bir çalışmada FMS'li hastalarda ağrı, yorgunluk, fonksiyon ve genel durumunda plaseboya göre anlamlı düzelme görülmüş olup yan etki olarak kilo kaybı, anksiyete, somnolans ve ishal bildirilmiştir (148). Gelecekte tedaviye dirençli hasta popülasyonunda uygulanabileceği düşünülmekle birlikte etkinlik ve güvenilirlik açısından yeterli sayıda çalışma yoktur (132).

Bir GABA prekürsörü olan gamma hidroksibütirat (sodyum oksibat) ile Russell ve arkadaşlarının yaptığı 118 hastayı içeren randomize kontrollü çalışmalarında, tedavi gruplarına sekiz hafta her gece 4,5 ve 6 gr uygulamışlar ve her iki tedavi grubunda da uyku kalitesi, ağrı ve fonksiyonel skalalarda belirgin iyileşme saptamışlardır (149). 24 hasta ile yapılan bir başka çalışmada ise gece 6 gr sodyum oksibat uygulama sonrasında hassas nokta sayısı, ağrı ve yorgunluk değerlendirmelerinde anlamlı iyileşme görülmüştür (123). Ancak suistimal riski ve doz aşımının tehlikeli olması sebebiyle sodyum oksibat kullanımı sınırlı olup şimdilik FMS tedavisinde alternatif seçenek gibi durmamaktadır (47).

Benzodiazepin grubu olmayan sedatifler (zolpidem, zopiklon) ile yapılan çalışmalarda uyku kalitesini artırdığı ancak ağrı ve fonksiyonlar üzerinde ise etkisiz olduğu görülmüştür (150).

Antipsikotik etkisinin yanı sıra anksiyolitik, sedatif ve analjezik etkinlik de gösterdiği bilinen levopromazin ile yapılan bir çalışmada, uyku üzerinde etkili olduğu ancak ağrı ve yorgunluk gibi hastalığın ana semptomlarında ise herhangi bir değişim sağlamadığı görülmüştür (151).

Hastalığın etyopatogenezinde de araştırılan BH'nun düşük doz uygulandığı bir çalışmada, FMS'li hastalarda yaşam kalitesini artırdığı ve ağrının şiddetini azalttığı görülmüştür (152).

Antiemetik etkili bir ilaç olan tropisetron, 5- hidroksitriptamin-3 reseptör antagonisti olup serotonin seviyesi düşük olan FMS'li vakalarda etkili bulunmuştur (153).

Yapılan küçük randomize kontrollü çalışmalar vitaminler ve diyet düzenlenmesinin FMS semptomlarının kontrolünde orta düzeyde etkili olduğunu göstermektedir (147).

Botanik yağlar, melatonin, magnezyum, S-adenozin metiyonin (SAME), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), nikotinamid adenin dinükleotid-H (NADH),

chlorella, 5-hidroksitriptofanın etkinliğini gösteren çalışmalar yeterli sayıda olmayıp pratikte önerilmemektedirler (154, 155).

2.1.10.4. Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Egzersiz: FMS'de egzersizin ana hedefi stresin azaltılması, kas gücü ve dayanıklılığın artırılması, bozulmuş postürün düzeltilmesi ve kardiyovasküler endüransın restorasyonudur (156). FMS'de egzersiz programları kişiye özgü düzenlenmeli, hastanın egzersiz kapasitesinin altında başlanıp yavaş yavaş artırılarak hastanın tolerans durumuna göre revize edilmelidir (154). Egzersiz serum β -endorfin düzeylerini artırarak analjezik etkiye katkı sağlayabilir. Aynı zamanda, kasa giden kan akımını, serum ACTH ve kortizol düzeylerini artırabilir (157).

Aerobik, güçlendirici, germe ve havuz içi egzersizler olmak üzere FMS'de farklı egzersiz tipleri denenebilir. FMS'de en çok önerilen bisiklete binme, yüzmeye, yürüyüş ve dans gibi aerobik egzersiz programlarının araştırıldığı çalışmalar aerobik kapasitenin artırılmasında, ağrı şiddetinin ve genel iyilik halinin düzeltilmesinde etkili olduğunu göstermiştir (158). Yine, FMS'li hastalarda kas gücü ve dayanıklılığının azaldığı, aerobik ve gevşeme egzersizlerinin hastalığın tedavisinde başarılı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (159). Valim ve arkadaşları germe ve aerobik egzersizlerin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, her iki egzersiz grubunda da aerobik kapasite, ağrı ve fiziksel fonksiyonlarda düzelme saptamışlar ancak germe egzersizlerinin depresyonu azaltmada etkisiz olduğunu ve aerobik egzersiz grubunun etkinlik açısından daha üstün olduğunu tespit etmişler (160). Su içinde egzersiz ile suyun kaldırma kuvvetinden yararlanılarak hareket performansı artmakta ve egzersiz esnasında direnç sağlamaktadır (161). Ancak egzersiz olsun yada olmasın sıcak havuzların FMS tedavisinde faydalı olduğu, ağrı ve tutukluğu azalttığı bilinmektedir (93, 132).

Günümüzde FMS tedavisinde, düşük yoğunluklu aerobik egzersizler ve diğer tedavi metodlarıyla birlikte yapılabilen egzersiz programları tercih edilmektedir (158). Egzersiz programları evde de yapılabilir ancak gözetim altında yapılırsa hastanın tedaviye uyumu artmakta ve daha yüz güldürücü sonuçlar olmaktadır (47).

Fizik Tedavi Modaliteleri: FMS tedavisinde sıcak, soğuk ve elektroterapi yöntemleri ağrıyı modifiye ederek hastaların egzersiz programına uyumunu arttırırlar. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ağrı kontrolünde

%25-95 arasında etkili olup, FMS’de genellikle lokalize ağrının giderilmesinde önerilmektedir (154). Yapılan çalışmalar, masajın uyku kalitesini arttırdığı ve anksiyeteyi azalttığını göstermektedir ancak manipülasyonda ise ağrıyı azalttığına dair sınırlı düzeyde veriler mevcuttur. Hidroterapi ve balneoterapi, çok eski zamanlardan beri sıkça tercih edilen tedavi yöntemleri olup FMS semptomlarının azaltılmasında da etkilidirler (162). FMS’de kullanılabilir diğer bir tedavi yöntemi Heart Rate Variability Biofeedback (HRV-BF)’dir ve uyku bozukluğu, ağrı şiddeti ve yorgunluğu azalttığı, fiziksel fonksiyonları ise arttırdığı gözlenmiştir (155). Akupunktur tedavisinin ise FMS’de etkinliği, yapılan çalışmaların az ve sonuçlarının farklı olmasından dolayı çelişkili olup daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır (162).

FMS’de oluşabilen aktif tetik noktalar, periferik ağrıyı ortaya çıkartıp santral sensitizasyonu indükleyerek FMS’de ağrı şiddetini arttırabilmektedir. Bundan dolayı, tetik noktaların tedavisi için kuru iğneleme, lidokain, steroid veya botoks enjeksiyonu yapılabilmektedir (102).

Diğer Tedavi Yöntemleri: Yukarıda bahsi geçen tedavilere ek olarak meditasyon, stafilokokkal toxoid terapisi, müzik vibrasyon terapisi, magnetik alan terapisi, T’ai Chi egzersizleri ve Qigong hareket tedavileri yer almaktadır (162-164). Ancak, bu tedavilerin hiçbirisi tek başına kullanılmamaktadır.

2.1.11. Leptin

2.1.11.1. Tanım ve Tarihçe

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen leptin, sitokinlere benzeyen yapısıyla 16 kilodalton ağırlığında, 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormon olup adını Yunanca ince anlamına gelen leptos kelimesinden almıştır (165).

IL-2, IL-4, granülosit koloni stimüle edici faktör, monosit koloni stimüle edici faktör ve BH’nun da bulunduğu helikal sitokin ailesinin bir üyesi olan leptinin sarmal proteini en çok IL-2’ye benzemektedir (17). İlk kez ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak saptanan leptin, insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmaktadır (166).

2.1.11.2. Leptin Reseptörleri

Klass I sitokin reseptör familyasına ait olan leptin reseptörlerinin kısa ve uzun olmak üzere iki farklı formu vardır. Leptin reseptörlerinin uzun olan formu özellikle

hipotalamus, korteks, hipokampus ve amigdala gibi beyin bölgelerinde baskındır, kısa form ise vücutta yaygın olarak bulunur ve leptinin periferik etkilerinden sorumludur (166).

2.1.11.3. Sentezlenmesi ve Salınımı

Esas olarak adipoz dokuda sentezlenen leptinin, daha az miktarda plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (17).

Leptin, kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki farklı formda bulunur ve esas aktivitesinden serbest form sorumludur (167). Yapılan çalışmalar, obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğunu göstermektedir (168). Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık olarak 30 dakika olan leptin, pulsatif olarak yemekten 2-3 saat sonra salgılanır (17). Gün içerisinde diurnal bir ritim gösteren leptinin kan düzeyleri gece saatlerinde (02:00) pik yaparken, öğleden sonra en alt seviyelere iner (17).

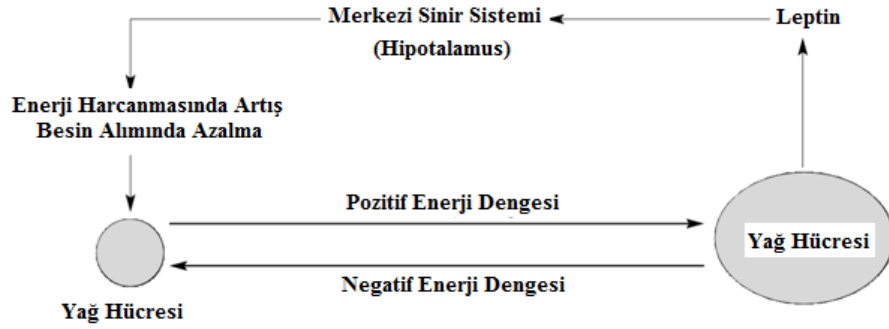
Vücut yağ oranı ile serum leptin konsantrasyonu arasında güçlü korelasyon vardır (169). Ancak leptin seviyesini birçok faktör değiştirebilir, bunlardan obezite, aşırı beslenme, bozulmuş böbrek fonksiyonları, insulin, glukoz, glukokortikoidler, TNF-alfa, östrojen, prolaktin, endotoksin, IL-1 ve alkol artırırken; androjenler, katekolaminler, açlık, büyüme hormonu, soğuğa maruz kalma, egzersiz, somatostatin, sigara ve serbest yağ asitleri ise azaltır (17).

Sempatik sinir sistemi ve HHA aksı leptin sekresyonunu düzenleyen iki sistem olup sempatik sinir sistemi leptin sekresyonunu inhibe ederken HHA aksı ise aktive etmektedir (170). Leptin seviyelerini etkileyen en önemli faktörlerden biri de cinsiyet olup kadınlarda yağ dokusu ve deri altı/visseral yağ oranının daha fazla olması sebebiyle serum leptin düzeyleri, kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir (17). Yaş ve etnik farklılık ise serum leptin konsantrasyonunu etkilememektedir (167).

2.1.11.4. Fonksiyonları ve Fizyolojik Etkileri

Leptinin metabolik hemostazdaki ana rolü, yiyecek alımı ve enerji harcanmasının düzenlenmesidir ki bu etkisini birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin arkuat nükleusdan salınımı ve ekspresyonunu baskılayarak yapar (16). Böylece beyin

üzerine negatif feedback etki ile besin alımını azaltır, enerji harcanmasını artırır ve obezite gelişmesini engeller (171) (şekil 2).



Şekil 2: Leptinin yağ hücresinden salgılandıktan sonra etki yeri (171)

Leptin, SSS'de nöronal gelişimi modüle etmek, aktivite bağımlı sinaptik plastisite, öğrenme ve hafıza performansı gibi yaygın biyolojik etkilere de sahiptir (172). Yapılan çalışmalar, bu etkilerinin dışında diğer birtakım mediatörler ile kompleks bir iletişim ağı olduğunu; aynı zamanda metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiyogenez ve osteogenezisde de etkili olduğunu göstermektedir (17).

Anksiyolitik etkisi olan nöropeptid-Y'nin bazı etkilerinin leptin tarafından antagonize edilmesi ve leptinin sebep olduğu iştah ve kilo kaybının depresyonun önemli semptomlarından birisi olması nedeniyle leptinin duygudurum üzerinde de rol aldığı düşünülmektedir (173). Aynı zamanda, psikiyatrik bozukluk ve psikotropik ilaç kullanımında leptin seviyelerine odaklanmış çok sayıda çalışma vardır (174, 175). SSS'de leptinerjik ve serotonerjik sistemler arasında bir etkileşim olduğu rapor edilmiştir (176). Bu da leptinin ağrının algılanma ve işlenmesi sürecinde bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Leptin ağrı algılama sürecinde önemli bir transmitter olan serotonin metabolizmasını arttırırken (177), sitalopram (SSRI) ile tedavi leptin seviyelerinde düşüşe neden olmaktadır (178). Rat ve fare deneylerinde, leptinin ağrı eşiğini düşürdüğü gösterilmiştir (19). Leptin ayrıca hiperaljeziye neden olduğu bilinen IL-1 seviyelerinde artışa neden olmaktadır (179).

2.1.11.5. Leptinin İnflamasyon ve İmmun Sistemle İlişkisi

Birçok kanıt, leptinin immun sistemde ve inflamasyonda rolü olduğuna işaret etmektedir (18). Deney hayvanlarında leptin seviyelerinin, TNF- α ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin uygulanmasıyla ve endotoksin (lipopolisakkarid) gibi inflamatuvar uyarıyla akut olarak yükseldiği saptanmıştır (180). Farelerde bakteriyel peritonit esnasında görülen leptin üretimi up-regülasyonuna endojen TNF- α 'nın katkı sağladığı görülmüştür (181). Hayvan deneylerinden elde edilen bu sonuçlar, infeksiyon veya inflamasyon sırasında leptinin akut olarak up-regülasyona uğradığını göstermektedir (18). Ancak, insanlarla yapılan çalışmalar sonucu elde edilen veriler hayvanlardan elde edilen sonuçlarla her zaman bağdaşmamaktadır. Sağlıklı gönüllülere IL-1 veya TNF- α uygulanmasıyla serum leptin seviyelerinin arttığı gözlenmesine rağmen (182, 183), insanlara lipopolisakkarid enjeksiyonu sonrası fareler ve hamsterlarda yaptığı gibi leptin seviyelerinde bir artış tespit edilememiştir (184). Ayrıca septik hastalar üzerinde yürütülen çalışmaların sonuçları da çelişkili olup sepsis sırasında leptin seviyelerinde artış (185) tespit edilen çalışmalar olduğu gibi, herhangi bir değişiklik olmadığı (186) saptanan çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca inflamatuvar barsak hastalığı olanlar, RA tanılı hastalar ve HIV enfekte bireylerde serum leptin seviyelerinde herhangi bir artış ve leptin ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki bulunmamıştır (187, 188).

Leptin düzeylerinin deneklerde enfeksiyon ve inflamasyon varlığında yükselmesi ve leptinin besin alımını azaltması, leptinin inflamasyonda görülen anoreksiyaya aracılık edeceği hipotezini akla getirmiştir. Ayrıca, leptinin indüklediği anoreksiya ile sitokin sistem arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir (18).

Gerek leptin defekti, gerekse leptin reseptör defekti olan farelerde immün fonksiyonların esas olarak da hücre aracılı immün yanıtın bozulduğu saptanmıştır. Bu durum, özellikle viral ve bakteriyel infeksiyonlara karşı verilen yanıtta azalma ve azalmış makrofaj fonksiyonları olarak ortaya çıkmaktadır (17). Leptin, mikst lenfosit reaksiyonu sırasında IL-4 seviyelerini düşürürken IL-2 ve interferon-gama (IFN- γ) üretimini arttırmıştır. Bu nedenle leptin, T helper (Th) Th1/Th2 dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynayabilir (18). Yapılan bir çalışmada, T hücresi kaynaklı sitokin modülasyonunda leptinin büyük bir rolü olduğu gösterilmiştir (189).

Leptin, aynı bakteriler gibi makrofajları uyararak fagositozu güçlendirir ve onlardan pro ve anti-inflamatuar sitokin sekresyonunu stimüle eder (190). Ayrıca, leptin lökosit sentezini de aktive eder (189).

2.1.12. İrisin

2.1.12.1. Tanım ve Tarihçe

İsmi Yunan tanrısı İris'ten alan yeni bir miyokin ve adipokin olan irisin, 2012 yılında Bruce M. Spiegelman tarafından keşfedilmiştir (25, 191). Egzersize cevap olarak kastan sentezlenerek kana karışan irisin, protein yapısında bir molekül olup 112 aminoasitten oluşmaktadır (25).

2.1.12.2. Sentezlenmesi ve Salınımı

İrisin, iskelet kasında esasen transmembran protein olan fibronektin tip III domain içeren protein 5 (FNDC5)'in bir parçalanma ürünüdür (192). Proteinin amino-terminal kısmı, şimdiye kadar bilinmeyen bir proteaz tarafından dolaşıma irisin olarak proteolizis yoluyla serbest bırakılır (25). FNDC5, egzersize yanıt olarak peroksizom proliferatör aktive reseptör gama koaktivatör- 1 alfa (PGC1- α) tarafından indüklenir (25, 193). İrisinin bölünmesi ve serbestleşmesi epidermal büyüme faktörü ve alfa dönüştürücü büyüme faktörü gibi transmembran polipeptidler ile benzerlik göstermektedir (25).

Klinik çalışmalar, irisinin serum seviyeleri ve kas kütlesi arasındaki ilişkiden dolayı ağırlıklı olarak kas kaynaklı olduğunu göstereceği aynı zamanda kalp, tükürük bezleri, beyin ve yağ dokusundan da eksprese edilmektedir (194). İrisin seviyelerinin obez bireylerde yüksek olduğu ve kilo kaybı ile azaldığı görülmüş olup (195, 196) irisinin kas ve yağ dokusu arasında köprü potansiyeline sahip önemli bir miyokin olarak araştırılmasına sebep olmuştur (25).

Yapılan bir çalışmada yetişkin serum irisin seviyeleri cinsiyet, yaş, obezite ve kas kütlesinden etkilenirken, yemek ve diurnal ritmin irisin seviyelerindeki değişime katkıda bulunmadığı gösterilmiştir (194).

2.1.12.3. İrisin Reseptörleri

İrisinin dolaşımdaki etkileri hakkında giderek artan bilgilere rağmen bu etkilere aracılık eden reseptör/reseptörler hala keşfedilmeyi beklemektedir. Yapılan ilk çalışmada, irisinin bir hücre yüzey reseptörü aracılığıyla fizyolojik etkilerini ortaya çıkardığı öne sürülmüştür (25). Ancak, başka bir çalışmada ise ligand-reseptör

etkileşimi için önemli olabilen irisin dimerleri gösterilmiştir (197). İrisinin etki ettiği reseptör veya reseptörlerin hangi dokularda bulunduğu ve ekspresyon yerlerinin tanımlanması için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.12.4. Fonksiyonları ve Fizyolojik Etkileri

Mitokondriyal zar proteinlerinden olan eşleşme bozucu proteinler (UCP) hücrel enerji oluşumunda anahtar rol oynarlar. İrisin, beyaz yağ dokuda özellikle UCP1 ifadesini arttırarak mitokondriyal fonksiyonları düzenleyebilen bir miyokindir (25). İrisin, subkutanöz yağ dokusunun kahverengileşmesinden sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Böylece enerji deposu olarak isimlendirilen beyaz yağ doku düzeyi azalır ve depolanan enerji açığa çıkar. Bu özelliğiyle antidiyabetik ve antiobezite etkilerden sorumlu olabilir (25).

İrisinin egzersizden etkilendiği düşünülmektedir. İrisin seviyelerinin egzersizden sonra yükseldiğini (198, 199) bildiren çalışmalar olduğu gibi değişmediğini (200-202) bildiren çalışmalarda mevcuttur. Ayrıca, başka bir çalışmada ise , kronik egzersiz sonrası serum irisin seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (193). Sonuç olarak, irisin ve egzersiz ilişkisini araştıran çalışmalar birbiriyle çelişkilidir.

FNDC5 ve irisinin iskelet kası ile adipoz doku arasındaki sinyal iletiminin yanı sıra, yapılan çalışmalar SSS'inde de bir takım rollere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Aslında PGC1- α 'nın FNDC5 üzerine olan etkisi yapılan çalışmalar ile kısmen aydınlatılmış olsa da, beyin gibi önemli dokularda bu moleküllerin nasıl etki yaptığı açık değildir (203, 204). Yapılan rat çalışması sonucu araştırmacılar, purkinje hücrelerinin irisin eksprese ettiğini göstermişler ve beyincikte üretilen irisinin SSS'de birçok aracı sinaps ile adipoz metabolizmasını düzenleyen bir faktör olabileceği hipotezini ortaya atmışlardır (205). Başka bir çalışmada ise FNDC5'in fare embriyonik kök hücrelerinde sinir diferansiasyonu için gerekli olduğunu saptamışlar ve hem nöronal progenitör oluşumu hem de onların farklılaşması sırasında fare embriyonik kök hücrelerindeki FNDC5'in azaldığını belirlemiştir (206). Yapılan diğer bir çalışmada ise irisinin fizyolojik konsantrasyonları, farelerde hipokampal nörogenezi etkilemezken daha yüksek farmakolojik dozları ise hücre çoğalmasını artırdığı saptanmıştır (207). Yapılan bu

çalışmalar, irisinin SSS’de bir takım rolleri olabileceğini düşündürmektedir ancak SSS üzerine etkilerini belirten çalışma sayısı oldukça azdır.

İrisinin çocuklardaki fizyolojisi ise çok az bilinmektedir (194).

Araştırmacıların ilgisini üzerinde toplamayı başaran bir hormon olan irisin ilerleyen dönemde obezite ile tip 2 diyabet başta olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde umut ışığı olarak öngörülmekte ve bu hastalıklar ile ilişkisi yapılan araştırmalar ile açıklanmaya çalışılmaktadır (208). Ayrıca merak uyandıran diğer bir konu ise egzersizin sağlık üzerine bilinen faydalarına irisinin ne gibi bir katkısının olduğu ve SSS’nde ne gibi roller üstlendiğidir. Henüz yeni tanımlanmış olan bu molekülün, hangi fizyolojik yollar ile etkileşimde olduğu aydınlatıldıkça regülasyonu hakkındaki bilgilerde kesinlik kazanacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1. Vaka Seçimi:

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine Şubat 2014 ile Şubat 2015 tarihleri arasında başvuran, 1990 ACR FMS sınıflandırma kriterlerini karşılayan 48 kadın hasta ile 36 sağlıklı kadın birey alındı. Hasta ve kontrol grubu 18-60 yaş arası çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden oluşturuldu. Tüm hastalara araştırma ile ilgili bilgi verildi ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı. Bu çalışma, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi 'Etik Kurul' onayını takiben Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri desteği ile yürütüldü (proje no: 2014.04.03.230).

Her iki grup için çalışmanın başlangıcında yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (Body Mass Index-BMI) kaydedildi. Eğitim düzeyleri, cerrahi operasyon öyküsü, ilaç kullanım durumu, egzersiz alışkanlığı, sigara ve alkol kullanım öyküleri sorgulandı. Hasta grubuna yakınmalarının başladığı süre, hastalık süresi, yaygın ağrı değerlendirilmesi, FMS için tedavi durumu, FMS semptomları ve beraberinde eşlik eden diğer hastalıkları sorgulandı. Şikayet süresi ay olarak kaydedildi. FMS hastaları tedavi alan ve almayan olmak üzere iki grupta incelendi. Depresyon düzeyini belirlemek için Beck Depresyon Ölçeği (Beck Depression Scale-BDS), yaşam kalitesini değerlendirme açısından Kısa Form-36 (Short Form 36 - SF-36), ağrı bozukluğu için 10 ölçekli vizüel analog skalası (Vizüel Analog Skala-VAS) ve hastalık şiddetinin tespiti açısından Fibromiyalji Etki Anketi (Fibromyalgia Impact Questionnaire- FIQ) dolduruldu.

1990 ACR sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı almış olan hastalar çalışmamıza dahil edildi. Bu kriterlere göre; spesifik 18 noktadaki hassasiyet, baş parmakla yaklaşık 4 kg'lık basınç uygulanarak değerlendirilerek yaygın ağrısı olan hastada, 18 noktadan 11'inde hassasiyet ve ağrı olması durumunda FMS tanısı konuldu.

Çalışmaya alınmama kriterleri ise şunlardır:

1. Antidepresan ilaç (amitriptilin, SSRI gibi) kullanım öyküsü olan hastalar,
2. Malignite öyküsü olanlar,

3. Akut veya subakut viral/bakteriyel enfeksiyonu olanlar,
4. Major psikiyatrik hastalığı olanlar,
5. Ek enflamatuar kronik hastalığı olanlar,
6. Diğer romatizmal hastalıklar (sekonder FMS nedeni olabilen RA, SLE vb.),
7. Erkek cinsiyet,
8. 18 yaş altı ve 60 yaş üstü bireyler,
9. Diyabetes mellitus,
10. BMI>30 kg/cm² olanlar,
11. Gebeler ve emzirenler.

3.2. Rutin Tetkikler:

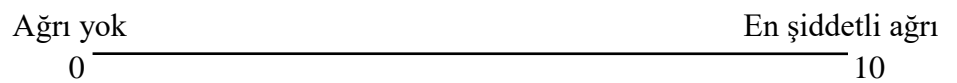
Çalışmaya alınan tüm bireylerden 12 saat açlık sonrası; diğer yaygın kronik ağrı nedenlerini ekarte etmek amacıyla hemogram, ESH, CRP düzeyi, hsCRP, RF, tiroid fonksiyon testleri (sT3, sT4 ve TSH), 25 hidroksi vitamin D, vitamin B12, rutin biyokimyasal tetkikler (glukoz, üre, BUN, kreatinin, AST, ALT, ALP, kalsiyum, potasyum düzeyleri) için kan örnekleri alındı.

3.3. Kullanılan Ölçekler

3.3.1. Vizüel Analog Skala (VAS) Ağrı Skoru

VAS, sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek amacıyla kullanılır. Çalışmamızda, hastaların ağrı şiddetini belirlemek için kullanıldı.

10 cm'lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Örneğin ağrı için bir uca hiç ağrı yok, diğer uca da çok şiddetli ağrı yazılır ve hasta kendi o anki durumunu bu çizgi üzerinde işaretler. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir. Çalışmamızda VAS'da işaretlenen noktadaki sayısal değer, hastaların genel olarak hissettikleri ağrı şiddeti olarak not edildi.



Şekil 3: VAS Ağrı Skoru

3.3.2. Beck Depresyon Ölçeği (BDS):

1961 yılında Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu ölçeğin (209); Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, 1988 yılında Hisli ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (210). Hastada depresyon yönünden riski belirlemek, depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel, motivasyonel belirtileri ölçmek amacıyla kullanılan ve hasta tarafından doldurulan kendi kendini değerlendirme ölçeğidir. Toplam 21 sorudan oluşmakta ve depresyon puanı 0 ile 63 arasında değişmektedir. Hastadan her bir maddedeki dört seçenektan kendisine en uygun olanı işaretlemesi istenir. Eğer birden fazla seçenek işaretlenmişse, yüksek olan puan hesaba dahil edilir. Her madde 0-3 arasında giderek artan puan almakta ve toplam puan tüm maddelerin toplanması ile elde edilmektedir. En yüksek puan 63 olup 0-13 puan arası depresyon yok, 14-24 puan arası orta derecede depresyon, 25 puanın üzeri ciddi depresyon olarak değerlendirilmektedir.

3.3.3. Kısa Form-36 (SF-36):

Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık, vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık olmak üzere sekiz alt skala ve toplam 36 sorudan oluşan, yaşam kalitesini değerlendirmek için klinik pratikte ve araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilen bir ölçektir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, 1999 yılında Koçyiğit ve arkadaşları (211) tarafından yapılan SF-36'da maddeler sağlık durumu ile ilgili pozitif durumları yanı sıra negatif durumları da sorgulamaktadır. Her alt başlık için maddelerin skorları hesaplanır ve 0-100 puan skalasında hastalar değerlendirilerek; 0 en kötü sağlık durumunu, 100 ise en iyi sağlık durumunu göstermektedir.

3.3.4. Fibromiyalji Etki Sorgulaması (FIQ):

FMS hastalarında, fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla 1991 yılında Burchardt ve arkadaşları (212) tarafından geliştirilen bu ölçek, 2005 yılında Bennett (213) tarafından revize edilmiştir. Bu ölçeğin ülkemize özgü geçerlilik ve güvenilirlik uyarlaması ise 2000 yılında Sarmer ve arkadaşları (214) tarafından yapılmıştır. Fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, iş günü kaybı, iş yapabilme, ağrı, yorgunluk, uyku sonrası dinlenmişlik, sabah tutukluğu, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı özelliği ölçmektedir. Kendini iyi hissetme özelliği hariç, düşük skorlar iyileşmeyi veya hastalıktan daha az etkilenmeyi göstermektedir.

Hasta tarafından doldurulan FIQ'nun toplam maksimum skoru 100 olup, yüksek skorlar düşük fonksiyonellik düzeyini göstermektedir.

1- 1.FIQ: FIQ'nin birinci bölümünde yer alan alışveriş yapmak, çamaşır yıkamak, yemek yapmak, yatak düzeltmek gibi 11 adet günlük yaşam aktivitesi, likert skalasıyla 0-3 üzerinden değerlendirildi. Elde edilen toplam puan, hastaların yanıt verdiği madde sayısına bölünerek ortalama puan elde edildi. Bu ortalama puan, normalizasyon sağlamak amacıyla 3.33 ile çarpıldı.

2- 2.FIQ: Hastalara geçen hafta boyunca kendilerini iyi hissettikleri gün sayısı (0-7) soruldu. Hastanın kendisini iyi hissettiği gün sayısı hastalıktan etkilenme şiddeti ile ters orantılı olduğu için 0=7, 7=0 olarak puanlandı. Skor, normalizasyon sağlamak amacıyla 1.43 ile çarpıldı.

3- 3.FIQ: Hastaların geçen hafta boyunca ağrı ve diğer şikayetlerinden dolayı kaç gün işe gidemediği, ev işlerini yapamadığı soruldu. Belirtilen gün sayısı normalizasyon sağlamak için 1.43 ile çarpıldı.

4- 4.ve 10. FIQ arası: VAS üzerinde belirtilen sayı olarak değerlendirildi.

$Toplam\ FIQ\ skoru = 1.FIQ + 2.FIQ + 3.FIQ + 4.FIQ + 5.FIQ + 6.FIQ + 7.FIQ + 8.FIQ + 9.FIQ + 10.FIQ$ olarak kaydedildi.

3.3.4. Laboratuvar:

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan tüm olgulardan venöz kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben sabah 8.00-9.00 saatlerinde jelli vakumlu biyokimya tüplerine alındı. Rutin tetkikler dışında serum leptin ve irisin düzeyleri için de fazladan iki ayrı tüpe daha kan alındı. Hemolizli örnekler ölçüm sonucunu etkileyebileceği için bu bireylerden tekrar kan alındı. 3500 rpm'de 4 dakika santrifüj edilen hasta kanları, serumlarına ayrılarak iki porsiyon halinde eppendorf tüplere bölünüp -20 derecede soğutan derin dondurucuda çalışma zamanına kadar saklandı. Ölçüm öncesi tüm örnekler oda ısısında erimeye bırakıldı. Serum leptin ve irisin için tüm hastalardan her biri için ayrı olmak üzere tüm örnekler tek oturumda ELISA (The enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle ticari kit kullanılarak çalışıldı. Leptin düzeyleri için DRG isimli ticari kiti, irisin düzeyleri içinde SunRed isimli ticari kiti kullanıldı. Sonuçlar ng/ml cinsinden verildi.

3.3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, Windows için SPSS 18.0 paket programı ile yapıldı. Niceliksel değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi ile, gruplar arasında niceliksel değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı Mann Whitney U testi ile incelendi. Niceliksel değişkenlerin birbirleri ile aralarında ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile araştırıldı. Gruplar arasında karakteristik bulguların görülme oranları ve kategoriksel değişkenler bakımından karşılaştırmalarında Pearson ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanıldı. Sonuçlar ortalama±SD olarak verildi. İstatistiksel analizler $p<0.05$ ise anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya, 1990 ACR kriterlerine göre FMS tanısı konmuş 48 hasta ve 36 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 84 gönüllü dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubundakilerin tümü kadındı. Çalışmaya alınan FMS'li hastaların yaş ortalaması $38,58 \pm 7,62$ yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $37,86 \pm 9,46$ yıl idi. BMI ortalaması hasta grubunda $25,02 \pm 3,24$ kg/cm², kontrol grubunda $24,44 \pm 2,86$ kg/cm² idi. Gruplar arasında yaş ve BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$)

Tablo 5: Hasta ve Kontrol grubunun yaş ve BMI ortalamalarının karşılaştırılması

		N	Ortalama	Standart sapma	p
Yaş	Hasta	48	38,58	7,62	0,700
	Kontrol	36	37,86	9,46	
BMI	Hasta	48	25,02	3,24	0,395
	Kontrol	36	24,44	2,86	

FMS'li hastalarda şikayet süresi 3 ile 360 ay arasında değişmekteydi ve ortalama şikayet süresi $46,93 \pm 61,69$ ay idi.

FMS'li hastalarda VAS ağrı skoru 4 ile 10 arasında değişmekteydi ve ortalama VAS ağrı skoru $6,12 \pm 1,57$ idi.

FMS grubunun mevcut hassas nokta sayısı 11- 18 arasında değişmekte olup ortalama hassas nokta sayısı 14,31'dü.

Tablo 6: Hastaların şikayet süresi, VAS ve hassas nokta ortalamaları

Hasta	Ortalama	medyan	Standart sapma
Şikayet süresi (ay)	46,93	24	61,69
VAS (kg/m ²)	6,12	5,50	1,57
Hassas nokta	14,31	14	3,66

FMS'li hastaların eğitim durumu değerlendirildiğinde; 35'i ilk-ortaokul mezunu, 8'i lise mezunu, 3'ü yüksekokul-üniversite-lisansüstü mezunuydu. Kontrol

grubunda ise 2'si okuma yazma bilmiyordu, 17'si ilk-ortaokul mezunu, 7'si lise mezunu, 5'i yüksekokul-üniversite-lisansüstü mezunuydu. FMS'li hastaların mesleki durumu değerlendirildiğinde; 30'u ev hanımı, 3'ü masa başı iş, 15'i beden işçisiydi. Kontrol grubunda ise 10'u ev hanımı, 3'ü masa başı iş, 22'si beden işçisi, 1'i emekliydi. Gruplar arasında meslek ve eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptandı ($p<0,05$). Hastalarda ev hanımı olma oranı anlamlı derecede yüksek iken, beden işçisi olma oranı anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,009$). Hastaların eğitim durumunun ilköğretim ve ortaokul olma oranı anlamlı derecede yüksek iken, yüksekokul ve üniversite olma oranı anlamlı derecede düşük çıkmıştır ($p=0,038$).

FMS'li hastaların medeni durumu değerlendirildiğinde; 2'si hiç evlenmemiş, 42'si evli, 2'si boşanmış, 1'inin eşi ölmüş, 1'i ise eşinden ayrı yaşıyordu. Kontrol grubunda ise 5'i hiç evlenmemiş, 28'i evli, 2'si boşanmış, 1'inin eşi ölmüştü, eşinden ayrı yaşayan ise yoktu. Gruplar arasında medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun meslek, eğitim durumu ve medeni durum ortalamalarının karşılaştırılması

			Hasta (n=48)	Kontrol (n=36)	p
			Meslek	Ev hanımı	
%	62,5	27,8			
Beden işçisi	Sayı	15		22	
	%	31,3		61,1	
Masa başı işçisi	Sayı	3		3	
	%	6,3		8,3	
Emekli	Sayı	0	1		
	%	0	2,8		
Eğitim	Okur yazar değil	Sayı	0	2	0,038
		%	0	5,6	
	İlk ve orta	Sayı	35	17	
		%	72,9	47,2	
	Lise	Sayı	8	7	
		%	16,7	19,4	
Yüksek okul ve üniversite	Sayı	5	10		
	%	10,4	27,8		
Medeni durum	Hiç evlenmemiş	Sayı	2	5	0,432
		%	4,2	13,9	

Evli	Sayı	42	28
	%	87,5	77,8
Boşanmış	Sayı	2	2
	%	4,2	5,6
Eşi ölmüş	Sayı	1	1
	%	2,1	2,8
Ayrı yaşıyor	Sayı	1	0
	%	2,1	0

Hasta ve kontrol grubunun SF-36 komponentleri, ve BDS skorlarının ortalama değerleri ve bunların karşılaştırılması sonucunda elde edilen p değerleri tablo 8’de yer almaktadır. Gruplar arasında tüm SF-36 komponentlerinin ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptandı (her biri için $p < 0.05$). Kontrol grubun SF-36 komponentleri olan fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık, vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık skor değerleri hasta gruba göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.

BDS skoru kontrol grubunda ortalama 9,36 iken hasta grupta 20,14 idi. Gruplar arasında ortalama BDS skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.01$). Hasta grubun ortalama BDS skor değeri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunda SF-36 komponentleri ve BDS ortalamalarının karşılaştırılması

SF-36 KOMPONENTLERİ		Ortalama	Standart sapma	p
Fiziksel fonksiyon	Hasta	18,87	4,45	<0,001
	Kontrol	24,15	3,82	
Fiziksel rol güçlüğü	Hasta	5,12	1,29	0,004
	Kontrol	6,18	1,68	
Ağrı	Hasta	5,61	1,76	<0,001
	Kontrol	8,28	1,83	
Genel sağlık	Hasta	12,72	4,05	<0,001
	Kontrol	16,44	3,70	
Vitalite	Hasta	10,58	3,53	<0,001

	Kontrol	14,39	2,80	
Sosyal fonksiyon	Hasta	6,31	1,82	<0,001
	Kontrol	7,93	1,88	
Emosyonel rol güçlüğü	Hasta	4,16	1,20	0,046
	Kontrol	4,75	1,27	
Mental sağlık	Hasta	16,66	5,10	<0,001
	Kontrol	20,87	3,25	
BDS	Hasta	20,14	10,52	<0,001
	Kontrol	9,36	4,52	

Hasta grubunda SF-36 komponentleri ile FIQ, BDS, VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, ESH, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), serum leptin ve irisin seviyeleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi sonucunda elde edilen korelasyon katsayısı (r) ve korelasyon katsayıların anlamlılığı test etmede kullanılan p değerleri tablo 9’da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde,

fiziksel fonksiyon ile BDS arasında orta düzeyde (-) yönde bir ilişki vardır ($r=-0,456$, $p=0,001$).

ağrı ile FIQ arasında orta düzeyde (-) yönde bir ilişki vardır ($r=-0,535$, $p=0,000$).

genel sağlık ile FIQ arasında orta düzeyde (-) yönde bir ilişki vardır ($r=-0,536$, $p=0,000$).

genel sağlık ile BDS arasında orta düzeyde (-) yönde bir ilişki vardır ($r=-0,592$, $p=0,000$).

vitalite ile BDS arasında orta düzeyde (-) yönde bir ilişki vardır ($r=-0,521$, $p=0,000$).

sosyal fonksiyon ile FIQ arasında orta düzeyde (-) yönde bir ilişki vardır ($r=-0,448$, $p=0,001$).

sosyal fonksiyon ile BDS arasında orta düzeyde (-) yönde bir ilişki vardır ($r=-0,449$, $p=0,001$).

mental sağlık ile FIQ arasında orta düzeyde (-) yönde bir ilişki vardır ($r=-0,477$, $p=0,001$).

mental sağlık ile BDS arasında güçlü (-) yönde bir ilişki vardır ($r=-0,730$, $p=0,000$).

Diğer değişkenler içinde p ve r değerlerine bakılarak benzer yorumlamalar yapılabilir.

Tablo 9: Hasta grubunda SF-36 komponentleri ile FIQ, BDS, VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, ESH, NLO, serum leptin ve irisin seviyeleri arasındaki korelasyon analizi

Hasta	Sf-36 komponentleri		FIQ	BDS	VAS	HN	CRP	HsCRP	ESH	NLO	Leptin	İrisin
		Fiziksel fonksiyon	r	-,397	-,456	-,235	-,396	,104	,094	,094	,159	,139
	p	,005	,001	,108	,005	,481	,543	,525	,279	,352	,007	
Fiziksel rol güçlüğü	r	-,054	-,224	-,122	-,277	,201	,146	,051	,064	,139	-	,384
	p	,718	,126	,410	,057	,172	,343	,729	,667	,352	,007	
Ağrı	r	-	-	-	-	-	,015	-	,137	-,047	,023	
	p	,535	,386	,173	,265	,117	,921	,954	,352	,752	,878	
Genel sağlık	r	-	-	-	-	,118	,168	,005	,034	-,089	-	,069
	p	,536	,592	,181	,278	,423	,275	,972	,820	,554	,642	
Vitalite	r	-	-	-	-	,155	,135	-	,137	-,118	,068	
	p	,338	,521	,044	,180	,294	,382	,772	,354	,429	,646	
Sosyal fonksiyon	r	-	-	-	-	,137	,235	,082	,038	-,101	-	,137
	p	,448	,449	,061	,260	,354	,125	,580	,798	,499	,353	
Emosyonel rol güçlüğü	r	-	-	-	-	,240	,267	,372	,091	,074	-	,008
	p	,182	,266	,150	,288	,100	,079	,009	,536	,619	,958	
Mental sağlık	r	-	-	-	-	,077	,142	-	,062	,014	,020	
	p	,477	,730	,059	,121	,601	,359	,941	,673	,925	,891	

*HN:hassas nokta

Hasta grubunun BDS skorları ile FIQ, VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, NLO ve ESH arasındaki ilişkilerin incelenmesi sonucunda elde edilen korelasyon katsayısı

(r) ve korelasyon katsayıların anlamlılığı test etmede kullanılan p değerleri tablo 10'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde hastaların BDS skorları ile VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, NLO, ESH arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,005$). Ancak, hastaların BDS skorları ile FIQ skorları arasında orta düzeyde (+) yönde anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,000$).

Tablo 10: Hasta grubunda BDS skorları ile FIQ, VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, ESH ve NLO arasındaki korelasyon analizi

Değişkenler	r	p
FIQ	0,583	0,000
VAS	0,187	0,202
Hassas nokta	0,084	0,571
CRP	-0,037	0,802
HsCRP	-0,198	0,198
ESH	-0,035	0,816
NLO	-0,164	0,266

Hasta grubun BDS skorlarına göre dağılımı tablo 11'de görülmektedir. Tablo incelendiğinde hastaların %29,2'i (n=14) depresyon da değilken %41,7'si (n=20) hafif depresyonda, % 29,2'si (n=14) ise ciddi depresyonda olduğu görülmektedir.

Tablo 11: Hasta grubun BDS skorlarına göre incelenmesi

	N	%	
BDS	Depresyon yok	14	29,2
	Hafif depresyon	20	41,7
	Ciddi depresyon	14	29,2

Ortalama FIQ skoru hasta grubunda $56,23\pm 18,06$ idi.

Hasta grubunun FIQ skorları ile VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, NLO ve ESH arasındaki ilişkilerin incelenmesi sonucunda elde edilen korelasyon katsayısı (r) ve korelasyon katsayıların anlamlılığı test etmede kullanılan p değerleri tablo 12'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde hastaların ortalama FIQ skorları ile hassas nokta, CRP, hsCRP, NLO, ESH arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır

($p>0,005$). Ancak, hastaların FIQ skorları ile VAS arasında zayıf orta düzeyde (+) yönde anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,028$).

Tablo 12: Hasta grubunda ortalama FIQ skorları ile VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, ESH ve NLO arasındaki korelasyon analizi

Değişkenler	r	p
VAS	0,318	0,028
Hassas nokta	0,181	0,218
CRP	0,104	0,480
HsCRP	0,016	0,916
ESH	0,068	0,648
NLO	0,020	0,894

Hastalarda görülen karakteristik bulguların görülme oranları tablo 13’de yer almaktadır. Hastaların %85,4’ü bitkinlik, %70,8’si dinlendirmeyen uyku, % 72,9’u sabah tutukluğu, %85,4’ü baş ağrısı, %85,4’ü irritabl barsak sendromu, %29,2’si Raynaud benzeri sendrom, %83,3’ü parestezi, %62,5’i sikka-like semptomlar, %50’si depresyon, %87,5’i anksiyete, %54,2’si irritabl mesane, %83,3 konsantrasyon ve bellek bozukluğu, %43,8 dismenore tariflemektedir.

Tablo 13: Hastalarda görülen karakteristik bulguların görülme oranları

Hastalarda görülen karakteristik bulgular	N	%	
Bitkinlik	Yok	7	14,6
	Var	41	85,4
Dinlendirmeyen uyku	Yok	14	29,2
	Var	34	70,8
Sabah tutukluğu	Yok	13	27,1
	Var	35	72,9
Baş ağrısı	Yok	7	14,6
	Var	41	85,4
İrritabl barsak sendromu	Yok	7	14,6
	Var	41	85,4
Raynaud benzeri sendrom	Yok	34	70,8
	Var	14	29,2
Parestezi	Yok	8	16,7
	Var	40	83,3
Sikka-like semptomlar	Yok	18	37,5
	Var	30	62,5
Depresyon	Yok	24	50,0

	Var	24	50,0
Anksiyete	Yok	6	12,5
	Var	42	87,5
İrritabl mesane	Yok	22	45,8
	Var	26	54,2
Konsantrasyon ve bellek bozukluğu	Yok	8	16,7
	Var	40	83,3
Dismenore	Yok	27	56,3
	Var	21	43,8

FMS semptomları ile leptin ve irisin arasındaki ilişki değerlendirildi. Tablo 14 incelendiğinde, FMS semptomu olan ve olmayan hastaların serum irisin ve leptin seviyeleri benzer olarak bulunmuştur (her biri için $p>0,05$).

Tablo 14: FMS semptomları ile leptin ve irisin arasındaki ilişkinin incelenmesi

FMS semptomları		Leptin			İrisin		
		Ort	SS	p	Ort	SS	P
Bitkinlik	Yok	77,98	113,47	0,510	58,28	50,64	0,909
	Var	21,98	37,50		68,59	65,83	
Dinlendirmeyen uyku	Yok	50,06	83,00	0,235	66,00	66,58	0,717
	Var	21,95	40,87		67,53	63,18	
Sabah tutukluğu	Yok	50,41	86,24	0,366	63,94	58,58	0,799
	Var	22,64	40,55		68,25	65,98	
Baş ağrısı	Yok	16,35	19,62	0,339	104,30	81,30	0,249
	Var	32,77	61,36		60,73	58,81	
İrritabl barsak sendromu	Yok	46,83	102,88	0,256	41,29	38,77	0,287
	Var	27,43	46,69		71,49	66,12	
Raynaud benzeri sendrom	Yok	32,09	60,40	0,530	66,32	68,57	0,229
	Var	26,15	50,89		68,93	51,23	
Parestezi	Yok	19,49	10,80	0,395	81,64	81,69	0,860
	Var	32,55	62,58		64,17	60,04	
Sikka-like semptomlar	Yok	46,45	78,77	0,060	78,77	76,41	0,360
	Var	20,31	36,70		60,07	54,51	
Depresyon	Yok	29,07	55,24	0,686	54,65	55,71	0,170
	Var	31,63	60,49		79,51	69,33	

Anksiyete	Yok	87,63	121,06	0,544	57,45	45,43	0,939
	Var	21,94	37,05		68,46	65,96	
İrritabl mesane	Yok	40,23	69,43	0,315	57,34	58,96	0,169
	Var	22,32	45,00		75,33	67,08	
Konsantrasyon ve bellek bozukluğu	Yok	13,49	6,66	0,461	54,72	48,97	0,881
	Var	33,77	62,35		69,56	66,24	
Dismenore	Yok	44,07	74,24	0,095	64,53	61,58	0,868
	Var	13,31	10,01		70,37	67,22	

*ort: ortalama, SS: standart sapma

Tablo 15'te hasta ve kontrol gruplarının ESH, CRP, hsCRP, irisin, leptin ve NLO ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda elde edilen p değerleri ve tanımlayıcı istatistikler yer almaktadır. Tablo incelendiğinde, hasta ve kontrollerin ESH, CRP, hsCRP, irisin ve NLO ortalamaları arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir (her biri için $p > 0,05$). Ancak, hastaların ortalama serum leptin seviyeleri anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ($p = 0,045$).

Tablo 15: Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

		N	Ort	Medyan	SS	P
ESH (mm/saat)	hasta	48	14,10	9,00	11,80	0,199
	kontrol	36	15,33	12,50	10,59	
CRP (mg/L)	hasta	48	0,26	0,13	0,49	0,520
	kontrol	36	0,14	0,10	0,11	
hsCRP (mg/L)	hasta	44	3,20	1,30	6,27	0,923
	kontrol	36	6,06	1,22	17,85	
İrisin (ng/ml)	hasta	48	67,08	34,24	63,47	0,986
	kontrol	36	67,92	39,32	57,58	
Leptin (ng/ml)	hasta	47	30,32	15,72	57,25	0,045
	kontrol	35	11,15	10,94	7,06	
NLO	hasta	48	2,01	1,81	0,84	0,406
	kontrol	36	1,81	1,72	0,56	

*ort: ortalama, ss: standart sapma

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 23'ü tedavi alırken, 25'i ise yeni tanı almış hastaydı. Tablo 16'da, hastaların tedavi alan ve almayan gruplarının ortalama serum leptin ve irisin değerlerinin karşılaştırılması sonucunda elde edilen p değerleri ve tanımlayıcı istatistikler yer almaktadır. Tablo incelendiğinde, tedavi alan ve almayan gruplarında ortalama serum leptin ve irisin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir (her biri için $p>0,05$).

Tablo 16: Hastaların tedavi alan ve almayan grubunda ortalama serum leptin ve irisin değerlerinin karşılaştırılması

		N	Ort	Medyan	SS	P
İrisin (ng/ml)	Tedavi almıyor	25	60,06	33,00	65,25	0,235
	Tedavi alıyor	23	74,72	42,32	62,01	
Leptin (ng/ml)	Tedavi almıyor	24	15,01	15,71	10,53	0,328
	Tedavi alıyor	23	46,30	20,78	78,83	

*ort: ortalama, ss: standart sapma

Hasta grupta BDS değerlerine göre depresyonu olmayanlar ile hafif ve ciddi depresyonu olanların serum leptin ve irisin değerlerinin karşılaştırılması tablo 17'de görülmektedir. Depresyonu olan (hafif ve ciddi) hastalar ile depresyonu olmayan hastalar arasında serum leptin ve irisin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($p>0,005$).

Tablo 17: Hasta grupta BDS değerlerine göre depresyonu olmayanlar ile hafif ve ciddi depresyonu olanların serum leptin ve irisin değerlerinin karşılaştırılması

Hasta		N	ortalama	standart sapma	P
İrisin (ng/ml)	Depresyon yok	14	62,14	63,22	0,733
	Depresyon var	34	69,12	64,41	
Leptin (ng/ml)	Depresyon yok	14	24,00	15,70	0,627
	Depresyon var	33	33,01	67,72	

Hasta grubunun ortalama serum leptin seviyeleri ile FIQ, BDS, VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, NLO, ESH arasındaki ilişkilerin incelenmesi sonucunda elde

edilen korelasyon katsayısı (r) ve korelasyon katsayıların anlamlılığı test etmede kullanılan p değerleri tablo 18’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde serum leptin seviyeleri ile FIQ, BDS, VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, NLO, ESH ve irisin arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,005$).

Tablo 18: Hasta grubun ortalama serum leptin seviyeleri ile FIQ, BDS, VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, NLO, ESH ve irisin arasındaki korelasyon analizi

Değişkenler	r	p
FIQ	-0,003	0,986
BDS	-0,095	0,527
VAS	-0,203	0,172
Hassas nokta	0,020	0,893
CRP	0,261	0,076
HsCRP	0,255	0,099
ESH	-0,070	0,638
NLO	-0,074	0,622
İrisin	0,145	0,332

Hasta grubun ortalama serum irisin seviyeleri ile FIQ, BDS, VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, NLO, ESH arasındaki ilişkilerin incelenmesi sonucunda elde edilen korelasyon katsayısı (r) ve korelasyon katsayıların anlamlılığı test etmede kullanılan p değerleri tablo 19’da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; serum irisin seviyeleri ile FIQ, BDS, VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, NLO, ESH arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,005$).

Tablo 19: Hasta grubunda ortalama serum irisin seviyeleri ile FIQ, BDS, VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, ESH ve NLO arasındaki korelasyon analizi

Değişkenler	r	p
FIQ	0,111	0,454
BDS	0,163	0,269
VAS	-0,035	0,814
Hassas nokta	0,223	0,127
CRP	0,127	0,905

HsCRP	0,000	1,000
ESH	-0,062	0,675
NLO	-0,037	0,801

Hasta grubun BMI değerleri ile serum irisin ve leptin seviyeleri arasındaki ilişkinin incelenmesi sonucunda elde edilen korelasyon katsayısı (r) ve korelasyon katsayıların anlamlılığı test etmede kullanılan p değerleri tablo 20’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde BMI ile serum irisin ve leptin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,005$).

Tablo 20: Hastaların BMI değerleri ile serum irisin ve leptin seviyeleri arasındaki ilişkinin korelasyon analizi

Değişkenler	r	p
İrisin	0,242	0,097
Leptin	-0,082	0,582

Hasta ve kontrol grubunun egzersiz yapma alışkanlıklarına göre karşılaştırılması tablo 21’de görölmektedir. Hastaların % 62,5’i egzersiz yaparken (n=30), kontrol grubunun % 63,9’u (n=23) egzersiz yapmaktaydı. Hastaların % 37,5’i hiç egzersiz yapmazken (n=18), kontrol grubunun ise %36,1’i (n=13) hiç egzersiz yapmamaktaydı. Hasta ve kontrollerde egzersiz yapma alışkanlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 21: Hasta ve kontrol grubunun egzersiz yapma alışkanlıklarına göre karşılaştırılması

Egzersiz yapma alışkanlığı	Hasta (n=48)		Kontrol (n=36)		P
	%	N	%	n	
Egzersiz yapıyor	62,5	30	63,9	23	0,896
Egzersiz hiç yapmıyor	37,5	18	36,1	13	

Tablo 22’de egzersiz yapma alışkanlıklarına göre ortalama serum irisin seviyelerinin karşılaştırılması sonucunda elde edilen p değeri ve tanımlayıcı istatistikler yer almaktadır. Tablo incelendiğinde, egzersiz yapanlar ile hiç egzersiz

yapmayanların serum irisin seviyeleri bakımından anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 22: Egzersiz yapma alışkanlığı ile ortalama serum irisin değerleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Egzersiz alışkanlığı		N	ortalama	Medyan	Standart sapma	P
İrisin (ng/ml)	Egzersiz yapıyor	53	71,86	42,32	57,49	0,986
	Egzersiz hiç yapmıyor	31	59,89	24,11	66,01	



5. TARTIŞMA

Kompleks ve çok boyutlu bir klinik sendrom olan FMS'nin etyopatogenezi, tam olarak aydınlatılamamış olup günümüzde bunun için çalışmalar devam etmektedir. Etiyolojisinde başta santral sensitizasyon olmak üzere birçok faktörün rolü olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, FMS'nin esas olarak inflamatuvar bir hastalık olmadığı yönünde düşünceler baskın olmasına rağmen, FMS'deki kronik ağrının sebebinin inflamasyon ve/veya bu inflamasyona verilen yanıt sonucu olduğunu savunan inflamatuvar hipotezler de hala güncelliğini korumaktadır (7, 8). Vücuttaki ağrı süreçleriyle ve inflamasyonla bağlantısı tespit edilmiş olan leptinin FMS ile olan ilişkisini ve daha önce FMS ile ilişkisi araştırılmamış yeni bir myokin ve adipokin olan irisinin bu hastalıktaki yeri ile bu parametrelerin hastalık aktivitesi ve inflamatuvar belirteçlerle olan ilişkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda, bu inflamatuvar hipotezin geçerliliğini de araştırdık.

Multifonksiyonel bir hormon olan leptin, immun sistemde ve inflamasyonda da rol oynamaktadır (18). Leptinin inflamasyon ile ilişkisini araştıran çalışmalar özellikle kronik inflamatuvar romatizmal hastalıklarda yoğunlaşmıştır. Literatürde leptin ile RA, ankilozan spondilit (AS), sistemik skleroz, SLE gibi romatizmal hastalıkların arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır (215-218). Ancak bu çalışmalara rağmen, günümüzde leptinin inflamasyondaki rolü hala tam olarak anlaşılamamıştır.

RA'lı hastalarda leptin düzeyini araştıran çalışmaların sonuçları birbiriyle çelişkili olup serum leptin seviyesini normal veya artmış olarak bulan çalışmalar mevcuttur (187, 219, 220). Popa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, RA'lı hastalarda serum leptin seviyelerinin kontrol hastalarıyla benzer düzeyde olduğunu bununla birlikte, serum leptin seviyeleri ile CRP, IL-6 gibi inflamasyon belirteçleri arasında negatif bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir (215). Bu araştırmacılara göre, RA'da kronik inflamasyona bağlı artan proinflamatuvar sitokinlerin plazma leptin seviyeleri üzerine inhibitör etkisi olduğunu düşündürmektedir. Anders ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada, RA'lı hastalarda serum leptin seviyesini normal bulmuşlardır (187). Bununla birlikte, RA'lı hastalarda serum leptin seviyesini yüksek bulan çalışmalar da bulunmaktadır (191, 220). Bokarewa'nın çalışmasında; eklem seviyesinde de leptin seviyeleri ölçülmüş olup serum leptin seviyesiyle

kıyaslandığında sinovyumdaki leptin seviyeleri daha düşük bulunmuş ve bu sonucu non-eroziv süreç ile ilişkilendirmişlerdir. Bu çalışmada RA'lı hastalarda serum leptin seviyeleri, sinovyal sıvı leptin seviyelerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (220). Ayrıca, bu sonuç eroziv olmayan süreç ile ilişkilendirilmiş ve yazarlar leptinin RA'da koruyucu etkisi olabileceği sonucuna varmışlardır.

AS hastalarında serum leptin seviyelerini değerlendiren çalışmalarda, Sarı ve arkadaşları AS hastalarında leptin seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulmuşlar ve hastalık aktivitesini gösteren parametreler ile leptin arasında negatif bir korelasyon saptamışlardır. Bundan dolayı, leptinin AS'de hastalık aktivitesini gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmüşlerdir (221). Ayrıca AS'de görülen kronik inflamasyonun, vücut yağ komponentinde azalmaya yol açarak düşük serum leptin düzeyine neden olabileceğini vurgulamışlardır (221). Yine, Toussiro ve arkadaşlarının 53 hastada yaptıkları bir çalışmada, serum leptin seviyelerinin kontrol grubuna göre özellikle erkek hastalarda daha belirgin olmak üzere anlamlı olarak azaldığını tespit etmişler. Fakat bu çalışmada, AS hastalık aktivitesini gösteren parametreler ile leptin arasında korelasyon saptamamışlardır (216). AS'de leptinin azaldığını belirten bu çalışmaların aksine, Park ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada AS'de serum leptin seviyelerinin arttığını saptamışlardır (222). Leptindeki bu artışın IL-6 seviyeleri ve hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğunu tespit ettikleri çalışmada, leptinin AS'deki inflamatuvar süreçte rol oynayabileceği düşünmüşlerdir (222).

SLE ile yapılan çalışmaların sonuçları, AS ve RA'da yapılan çalışmaların sonuçlarında olduğu gibi birbiriyle çelişkilidir. Ma ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, SLE'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek serum leptin seviyelerinin olduğu saptamışlar ve leptinin otoimmün disfonksiyona yol açarak SLE patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (223). Wisłowska ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise serum leptin seviyeleri kontrol grup ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir. Ancak, SSS tutulumu ve artritli olan hastalarda, bu tutulumların olmadığı SLE hastalarına göre serum leptin seviyelerini anlamlı derecede düşük olarak saptamışlardır (217).

Budulgan ve arkadaşlarının sistemik sklerozlu hastalarda yaptıkları çalışmada, sistemik skleroz hastaları ile kontrol grubu arasında serum leptin düzeyi

açısından anlamlı fark saptamamalarına rağmen aktif hastalarda, leptin seviyelerini inaktif hastalara göre anlamlı derecede düşük tespit etmişler ve bundan dolayı, leptinin hastalık aktivite belirteci olarak kullanılabileceğini düşünmüşlerdir (218). Kotulska ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, sistemik skleroz hastalarında kontrol grubundaki vakalara kıyasla daha düşük serum leptin düzeyleri tespit etmişlerdir (224). Fakat, Pehlivan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise sistemik skleroz hastalarında serum leptin seviyelerinin daha yüksek olduğunu ayrıca leptinin hastalık aktivitesi ve süresiyle herhangi bir ilişkisinin olmadığını bulmuşlardır (225).

Behçet hastalığında serum leptin seviyesinin değerlendirildiği çalışmalarda, Evereklioğlu ve arkadaşları 35 Behçet hastasında serum leptin seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptamışlar (226), ancak Kavuncu ve arkadaşları göz tutulumu olan Behçet hastalarında serum leptin düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir (227).

Yaptığımız literatür taramasına göre, leptin ve FMS arasındaki ilişkiyi araştıran dört çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları birbiriyle çelişmekte olup leptin seviyeleri yüksek, normal hatta düşük olarak bildirilmiştir (20-23). Bizim çalışmamızda ise hastaların ortalama serum leptin seviyeleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek çıkmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,045$).

FMS'li hastalarda leptin düzeyi Fietta ve arkadaşları tarafından; 10 erkek ve 20 postmenapozal FMS'li hastada yaş, cinsiyet ve BMI'leri eşleştirilerek çalışılmıştır. Yapılan bu çalışmada, FMS'li hastalarda leptin düzeyi sağlıklı kontrollere göre bizde de olduğu gibi anlamlı olarak yüksek bulunurken ayrıca serum kortizol seviyeleri azalma göstermiş ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (20). Çalışmanın sonucunda, FMS etyopatogenezinde leptin ve HHA aks etkileşimi olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Leptinin kronik strese adaptasyon sağlamak için HHA aksında negatif feedback inhibisyonuna neden olabileceği ve bu mekanizma bozulduğunda da psikopatoloji ile sonuçlanabileceğini vurgulamışlardır. Homann ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada, FMS'li hastalarda enerji homeostazından sorumlu iki hormon olan leptin ve ghrelinin seviyeleri ile obezite belirteçleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmaya, 17 FMS'li kadın ile hasta grubunun BMI ve yaşına göre eşleştirilmiş 15 sağlıklı kadın alınmıştır. FMS'li hastalarda, sağlıklı kontrollere göre bizde de olduğu gibi yüksek serum leptin seviyesi

bulmuşlardır. Ayrıca bizden farklı olarak ghrelin seviyesine de bakmışlar ve düşük olarak saptamışlardır. Bu çalışmada; kadın FMS'li hastalarında vücut yağ dokusundan bağımsız olarak saptanan yüksek leptin seviyeleri, hastalardaki patolojik ağrı mekanizmasının leptin reseptörleri ve leptinin up regülasyonuna yol açabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, FMS'li kadın hastalarda vücut yağ dokusundan bağımsız olarak görülen yüksek leptin düzeylerinin bu sendromun klinik durumu ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (23). Bu çalışmanın en önemli kusuru, küçük örnek boyutu ile sınırlı olmasıdır. Ek olarak, yağ dokusunun değerlendirilmesi ile daha kesin bir şekilde vücut kompozisyonunun kontrol edilmesi yerine bu çalışmada yağ dokusunun güçlü göstergesi olan BMI ve bel çevresi kullanılmıştır.

Yapılan bir diğer çalışmada, Olama ve arkadaşları 50 Mısırlı kadın FMS'li hastada yaş, cinsiyet ve BMI'leri eşleştirdikleri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak leptin seviyesine bakmışlardır. Bu çalışmada, FMS'li hastalarda leptin seviyelerini bizim çalışmamız aksine, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak bulmuşlardır. Bundan dolayı, FMS hastalarında leptinin disregüle olabileceğini ve hastalık patogenezinde rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir (22).

Ablin ve arkadaşları ise 16 kadın FMS'li hastada leptin düzeylerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırmışlar ve iki grup arasında leptin düzeyi açısından anlamlı fark saptamamışlardır. Bu çalışmanın sonuçları, FMS patogenezi ile leptin arasındaki anlamlı ilişkinin varlığını destekleyen çalışmalarla çelişmektedir (21). Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı, araştırmacıların da kabul ettiği gibi oldukça küçük bir örnekleminin olmasıdır.

Literatürde serum leptin seviyeleri ile uyku bozuklukları ve yorgunluk arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda vardır. Laposky ve arkadaşları, leptin yetersizliği oluşturdukları farelerde leptin eksikliğinin uykunun kalitesini ve diüurnal ritmini bozduğunu göstermişlerdir (228). Taheri ve arkadaşları da uyku bozukluğu ve leptin üzerine 1024 gönüllüde yaptıkları çalışmada, azalmış leptin seviyeleri ile uyku sürelerindeki kısalma arasında ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (229). Ancak, leptin ve uyku bozukluğu ile ilgili yapılan çalışmaların birçoğunda obez hastalar veya obeziteyle ilişkili uyku bozuklukları incelenmiştir (230, 231). Piche ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kronik hepatit C'li hastalarda yorgunluk ve leptin arasındaki

ilişkiyi incelemişlerdir. Bu çalışmada, yorgunluk etki ölçeği skoru ile leptin seviyelerinin korele olduğunu ve yorgunluğun artmış leptin düzeyi ile alakalı olduğunu ileri sürmüşlerdir (232). Yine başka bir çalışmada ise irritabl barsak sendromu olan hastalarda, yorgunluk ile leptin düzeyi arasındaki ilişki incelenmiş ve leptin düzeyi yüksek olan hastalarda daha çok yorgunluk şikayeti olduğunu görmüşlerdir (233). Olama ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, egzersiz sonrası ağrı, konfüzyon, baş dönmesi, anksiyete, yakın hafıza bozuklukları, duygu durum bozuklukları, temporomandibular eklem bozuklukları, çarpıntı, huzursuz bacak sendromu, uyku bozukluğu ve irritabl barsak sendromu olan FMS hastalarında, olmayanlara göre ortalama serum leptin seviyelerini daha düşük bulmuşlardır (22). Bizim çalışmamızda ise hasta grupta, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, başağrısı, sabah sertliği ve diğer FMS semptomları ile leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

FMS'li hastalarda leptinin klinik semptom şiddetiyle, hastaların fonksiyonel yeterliliğiyle ve sağlıklı yaşam kalitesiyle ilişkisi de değerlendirilmiştir. Olama ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, leptinin klinik semptom şiddetiyle, hastaların fonksiyonel yeterliliğiyle ve sağlıklı yaşam kalitesiyle negatif bir korelasyon içerisinde olduğunu bulmuşlardır (22). Ablin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise serum leptin seviyeleri ile FMS şiddetini yansıtan klinik parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (21). Bizim çalışmamızda da hastaların serum leptin seviyeleri ile FIQ, BDS ve SF-36 komponentleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Yapılan bazı çalışmalarda, kronik strese maruz kalmış ratlarda düşük seviyede leptin seviyesi ölçülmüştür ve bir kısım depresyon benzeri davranışlar leptin uygulanmasıyla azalmıştır (234, 235). Bununla birlikte, insanlarda leptinin rolüyle alakalı bilgiler şüphelidir ve çalışmalarda depresyona sahip insanlarda leptin seviyelerinin artmış, azalmış ya da değişmemiş şeklinde sonuçlar rapor edilmiştir (174, 236-239). Leptinin anksiyolitik aktivitesi olan nöropeptid-Y'nin bazı aktivitelerini antagonize ederek anksiyojenik etkiye sebep olduğu ileri sürülmektedir (173). Liao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, leptini hipervijilan durumlarda geçerli bir nöroendokrinolojik markır olarak önermişlerdir (240). Bizim çalışmamızda ise depresif olan ve olmayan FMS'li hastaların leptin düzeyleri

arasında anlamlı farklılık bulunamadı ve ayrıca BDS ile serum leptin seviyeleri arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi. Bizim çalışmamız haricinde, FMS'li hastalarda depresyon ile leptin seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir tek çalışma vardır. Bu çalışmada, Olama ve arkadaşları FMS'li hastalarda serum leptin seviyesinin BDS ile negatif bir korelasyon içerisinde olduğunu bulmuşlardır (22). Ayrıca yaptıkları bu çalışmada, leptinin kronik strese adaptasyon sağlamak için HHA aksında negatif feedback inhibisyonuna neden olabileceğini ve eğer bu mekanizma bozulursa psikopatoloji ile sonuçlanabileceğini savunmuşlardır (22).

Çalışmaya aldığımız FMS'li hastalarda tedavi alan grubun ortalama serum leptin seviyelerini, tedavi almayan gruba göre belirgin yüksek saptadık. Ancak bu durum, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bokarewa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, bizde de olduğu gibi FMS'li hastalarda tedavi alan grupta serum leptin seviyelerini hiç tedavi almayan gruba göre yüksek bulmuşlar ancak bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (241). Ablin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, FMS'li hastalarında 3 aylık tedavi sonrasında da leptin seviyelerinde anlamlı bir değişim olmadığını gözlemlemişlerdir (21). Bununla birlikte, Eser ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, depresyon tedavisinde çeşitli antidepresan tedaviler uygulamışlar ve tedaviye cevabın leptin seviyelerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Kısa vadede en azından ilaç tedavisine verilen terapötik cevap ile leptin seviyelerinde belirgin bir artış bulmuşlardır (242). Ancak, leptin düzeylerinde mirtazapin ile hafif bir artışın olduğunu (243), kısa dönem fluoksetin ile bir düşüş olduğunu (244), venlafaksin, paroksetin ya da trisiklik maddeler (243, 245) ile herhangi bir değişim olmadığı bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Leptin ve CRP arasındaki ilişkiyi inceleyen, Shamsuzzaman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, hem kadın hem de erkeklerde leptin ve CRP arasında bağımsız pozitif bir korelasyon saptamışlardır (246). Leptin ve CRP arasındaki bu ilişkiyi, yağ dokusunun hem leptin hem de inflamatuvar sitokinlerin kaynağı olarak CRP sentezine katkıda bulunması açıklayabilir (246). Ancak, leptin ve CRP arasındaki bu kuvvetli ilişkinin BMI, bel-kalça oranı gibi yağ dokusuyla alakalı parametrelerden bağımsız olması, leptinin immun sistemi direkt veya indirekt olarak etkileyerek CRP düzeylerini arttırabileceğini düşündürmüştür (246). Bir diğer olasılıkta, leptin reseptörünün, IL-6 tipi sitokin reseptörlerinin sinyal özelliklerine sahip olmasından

dolayı leptinin IL-6 da dahil sitokinleri indükleyerek sekonder olarak CRP'yi artırabileceğidir (246). Fietta ve Homann'ın çalışmasından farklı olarak biz çalışmamızda ayrıca leptin ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiye de baktık. Yaptığımız çalışmada, hastaların ortalama serum leptin seviyeleri ile CRP, hsCRP, ESH ve NLO arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda, leptin ile inflamatuvar belirteçler arasında anlamlı farklılık bulamasakta bu bizim çalışmamızı diğerlerinden ayıran bir özellik olup literatür tarandığında FMS'de leptin seviyeleri ile inflamatuvar belirteçler arasında ilişkiyi inceleyen çalışma henüz yoktur.

Vücutta birçok fonksiyonu bulunan leptin ayrıca ağrı regülasyonunda da önemli bir role sahiptir (17, 19). FMS'de kortizol ile leptin seviyeleri arasında zıtlık tanımlanmasına rağmen leptin, ağrı regülasyonu ve strese HHA aksın yanıtı da dahil strese verilen cevabın düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (21). Leptine bağlı ağrı modülasyonunun talamusta nöropeptid-Y bağımlı mekanizma aracılığıyla olduğunu öne süren çalışmalar vardır (247, 248). Leptin enjeksiyonu, postsinaptik nöropeptid-Y salınımını inhibe etmekte ve ağrı duyarlılığını artırmaktadır (249). Ayrıca, leptin hiperalejiye neden olduğu bilinen IL-1 seviyelerinde artışa neden olmaktadır (179). Calapai ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, ağrı algılama sürecinde önemli bir nörotransmitter olan serotonin metabolizmasının leptin tarafından arttığı belirtilmiştir (177). Başka bir çalışmada ise sitalopram (SSRI) ile tedavi sonrasında leptin seviyelerinde düşüşe neden olduğu vurgulanmıştır (178). Kronik ağrısı olan hastalarda yapılan çalışmalarda ise sağlıklı bireylere kıyasla yüksek leptin düzeyleri saptanmıştır (250, 251). Leptinin spinal yaralanma, akut koroner sendrom ve diz osteoartriti olan hastalardaki ağrıyla korele olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (252-254). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, leptinin hem santral ve hem de periferal etkileri ile nosiseptif ağrıda rol oynayabileceğini göstermiştir (255, 256).

Bokarewa ve arkadaşları sigaranın, FMS hastalarında düşük leptin ve nöropeptid-Y seviyeleri ile yüksek ağrı deneyimi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada, 62 kadın FMS hastasının ağrı parametreleri ile adipokinler üzerine sigaranın etkisi değerlendirilmiştir. FMS hastalarını sigara içen, içmeyen ve sigarayı bırakanlar olmak üzere 3 ayrı grupta değerlendirmişler. Sigara içmeyen ve sigarayı bırakmış FMS'li hastalarda serum leptin seviyesini sigara içenlere göre daha yüksek

bulmuşlardır. Bu çalışmada, FMS hastalarında düşük leptin seviyelerine rağmen sigara içimiyle nöropeptid-Y seviyelerinde beklenen artışın olmadığı gösterilmiştir. Leptin ve nöropeptid-Y arasındaki dengenin düzensizleşmesi FMS’de görülen kronik ağrıyı açıklayabilecek mekanizmalardan biri olabileceğini savunmuşlardır (241). Bizim çalışmamızda da FMS’li hastalarda saptadığımız yüksek leptin seviyeleri, leptinin FMS’de görülen anormal kronik ağrı patofizyolojisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Leptin başlıca yağ dokusundan sentezlenen bir adipokindir. Leptin ve BMI arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonucu, her ikisi arasında pozitif bir korelasyon olduğu yönündedir (241, 257, 258). Bizim çalışmamızda ise leptin ile BMI arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Son yıllarda, inflamatuvar sitokinlerin de FMS patogeneğinde etkili olabileceği öne sürülmektedir. FMS’li hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) inflamatuvar bir transmitter olan substans P’nin yüksek olduğunu bilinmektedir (259, 260). Sitokinlerin FMS’de etkili olduğunu öne süren hipotezin temeli, substans P tarafından sekresyonları stimüle edilen IL-6’nın ağrıya karşı aşırı duyarlılık oluşturarak ve IL-8’in ise sempatik ağrıyı arttırarak FMS semptomlarında etkili olabileceğine dayanmaktadır (15). Ayrıca IL-1, TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin stres, uyku bozukluğu, yorgunluk ve depresyon gibi FMS’nin diğer karakteristik semptomlarını tetikleyebileceğine inanılmaktadır (12, 83, 261).

Literatürde, FMS patogeneğinde inflamasyonun rolünün incelenmesi amacıyla yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Xiao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, FMS’li hastalarda hsCRP, ESH, IL-6 ve IL-8 seviyelerinin artıp artmadığını araştırmışlar ve hastaların ortalama hsCRP seviyelerini, sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek bulurken ESH, IL-6 ve IL-8 seviyelerinin ise kontrollerle benzer olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, FMS’de hsCRP seviyeleri ile BMI, IL-8 ve IL-6 seviyelerinin korele olduğunu belirtmişlerdir. HsCRP ile yaş, cinsiyet, etnik köken ya da diğer klinik ölçümlerle aralarında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Bundan dolayı, inflamasyonun özellikle obez olan bazı FMS’li hastalarda semptomlara katkıda bulunabileceğini ve inflamasyona karşı kilo kaybı ve tedavilerinin yüksek hsCRP’li FMS hastalarının tedavisinde faydalı olabileceğini düşünmüşlerdir (13). Toker ve arkadaşları, 52 FMS’li hasta ve hasta grubu ile yaş ve

cinsiyet uyumlu olan 32 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada inflamatuvar süreçlerde düzeyi artan serum sialik asit seviyeleri ile hsCRP ve ESH değerlerine bakmışlar ve bu çalışmanın sonucunda FMS hastalarında, kontrollere göre kıyaslandığında anlamlı derecede daha yüksek sialik asit, hsCRP ve ESH değerleri bulmuşlardır. Ayrıca FMS patogenezinde, inflamatuvar bir bileşenin rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (12).

Ortega ve arkadaşlarının egzersizin FMS üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada, FMS'li hastaların serum kortizol, noradrenalin, IL-8, IFN- γ ve CRP düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Ayrıca, 4 ay süren egzersiz programı sonrası tüm bu inflamatuvar belirteçlerin seviyelerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bu sonuçları, egzersizin anti-inflamatuvar etkisinin olması ve sitokinlerin HHA aks regülasyonu üzerindeki etkilerinin bir sonucu olarak yorumlamışlardır (15). Salemi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, FMS'li hastaların deri örneklerinde nörojenik inflamasyonu araştırarak IL-1 β , IL-6 ve TNF- α seviyelerini ölçmüşlerdir. FMS'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek IL-1 β , IL-6 ve TNF- α seviyeleri bulmuşlardır. Araştırmacılar bu bulgulara dayanarak, ağrının indüksiyonunda inflamasyonun etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (14). Bizim çalışmamızda, FMS'li hastalar ile sağlıklı kontroller arasında CRP, hsCRP ve ESH seviyeleri bakımından anlamlı farklılık saptanmadı.

NLO, son zamanlarda kardiovasküler hastalıklar, maligniteler, diyabet gibi bir takım hastalıklarda inflamasyon şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılmaya başlamıştır. Sistemik inflamasyonun ucuz ve kolay bir göstergesi olan NLO (262), daha önce FMS'de bakılmamıştır ancak literatür tarandığında, bazı romatolojik hastalıklarda daha önce çalışıldığını görmekteyiz. Ailevi akdeniz ateşi (FMF)'li hastalarda yapılan çalışmalarda, NLO'nun sağlıklı kontrollere göre FMF'li hastalarda arttığı bildirilmiştir (263, 264). AS'li hastalarda yapılan çalışmalarda, NLO düzeylerinin AS hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak yüksek olmadığı saptanmıştır (265, 266). Behçet hastalarında yapılan çalışmalarda, NLO'nun sağlıklı kontrollere göre Behçet hastalarında arttığı bildirilmiştir (262, 267). Bizim çalışmamızda FMS'li hastalar ile sağlıklı kontroller arasında NLO bakımından anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca, NLO ile BDS, SF-36 komponentleri ve FIQ arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonuçlar, FMS'de öne sürülen inflamatuvar hipotezin varlığını desteklememektedir.

FMS'nin etyopatogenezinde çok eski zamanlardan beri kas dokusu ve işlevinde bozukluk olduğu öne sürülmüştür. FMS'li hastaların kaslarında bir takım nonspesifik değişiklikler gözlenmiştir (24). Bazı çalışmalar, IL-6 gibi miyokinlerin FMS patogenezinde yerinin olabileceğini vurgulamıştır (13, 14). İrisin, yeni keşfedilen yeni bir miyokin olup literatür tarandığında, bizim çalışmamızın FMS ile serum irisin seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran tek çalışma olduğunu görmekteyiz. Çalışmamızda, FMS'li hastaların serum irisin seviyeleri kontrollerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca, tedavi alan FMS hastaları ile yeni tanı FMS'li hastalar kıyaslandığında da serum irisin seviyeleri bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Bizim çalışmamız, irisinin ve miyokinlerin FMS etyopatogenezinde bir rolü olduğunu desteklememektedir.

Mao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, diz osteoartritinin radyografik şiddeti ile serum irisin seviyeleri arasındaki ilişkiye bakmışlardır. Çalışmaya aldıkları 215 diz osteoartritli hastanın ortalama serum irisin seviyelerini, sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuşlardır. Ayrıca, diz osteoartrit hastalarının sinovyal ve serum irisin seviyelerinin, hastalık şiddeti ile negatif bir korelasyon içinde olduğunu belirtmişlerdir (268). Bizim çalışmamızda ise FMS'li hastaların BDS, FIQ ve SF-36 komponentleri ile irisin seviyeleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

İrisin ile yapılan araştırmaların çoğu metabolik hastalıklar ve egzersiz ile olan ilişkisine yoğunlaşmıştır. İrisin fiziksel egzersizin yararlı etkilerine yardımcı olası bir mediatör olarak kabul edilmektedir (201, 269). Yapılan bir çalışmada, egzersiz sonrası ilk birkaç saat içerisinde dolaşımdaki irisin seviyelerinin geçici olarak yükseldiği görülmüştür (199). Yine başka bir çalışmada ise akut egzersiz ile dolaşımdaki irisin seviyelerinin yaklaşık %20 oranında arttığı gösterilmiştir (198). Buna rağmen yapılan diğer birkaç çalışma, dolaşımdaki irisin seviyelerinin ne kronik ne de akut egzersiz sonrası değişmediğini vurgulamaktadır (200-202). Ayrıca, kronik egzersiz sonrası PGC1- α ve FNDC5 sekresyonunda artış olmasına rağmen dolaşımdaki irisin seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (193). Sonuç olarak, irisin ve egzersiz ilişkisini araştıran çalışmalar birbiriyle çelişkili olup bu durum, yapılan çalışmalardaki irisin düzeyini belirlemeye yönelik kullanılan analiz metotlarının

farklılığından (ELISA ve Western Blot gibi) kaynaklanabilir. Bizim çalışmamızda, tüm gruplar egzersiz yapma alışkanlıklarına göre değerlendirildiğinde serum irisin seviyeleri bakımından egzersiz yapanlar ve hiç egzersiz yapmayanların arasında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Bir başka ifadeyle, bizim çalışmamızın sonuçlarına göre kişinin egzersiz alışkanlığının irisin üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı söylenebilir.

İrisin seviyeleri ile BMI arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda mevcuttur. Moreno-Navarrete arkadaşları yaptıkları çalışmada insanlarda, serum irisin seviyeleri ile BMI arasında negatif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (192). Yine, Gutierrez-Repiso ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, obez olmayanların serum irisin seviyelerini, bariatrik operasyon öncesi ve sonrasında morbid obezlere göre daha yüksek tespit etmişlerdir. Ayrıca, serum irisin seviyeleri ile bel-kalça oranı arasında negatif bir ilişki bulmuşlardır (270). Ancak Crujeiras ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, obez grubun irisin seviyelerini normal kilolulara göre daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca plazma irisin seviyelerini kilo, BMI, bel çevresi ve yağ kütlesi gibi yağ dokusunun direk ve indirek belirteçleriyle de belirgin korele olduğunu saptamışlardır (195). İrisin seviyelerinin 8 haftalık diyet tedavisinden sonra kilo kaybıyla paralel seyrettiğini, 24 haftada bu kaybedilen kilolar geri kazanıldığında ise başlangıç seviyelerine geri döndüğünü tespit etmişlerdir (195). Palacios-González ve arkadaşları da irisin ile BMI arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğunu belirtmiştir (271). Yine, Stengel ve arkadaşları anoreksia nervosa bireyleri ile obez bireyleri de kapsayan çalışmalarında, BMI ile irisin düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğunu saptamışlardır (196). Ancak, Sanchis-Gomar ve arkadaşları obez ve diyabetik hastalarda yaptıkları çalışmada; dolaşımdaki irisin seviyelerinin BMI, yaş ve diğer biyolojik parametreler ile arasında herhangi bir ilişki olmadığını göstermişlerdir (272). Bizim çalışmamızda da, hastaların serum irisin seviyeleri ile BMI arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

İrisin ile BMI arasında anlamlı ilişki saptayan araştırmacıların aklına başlıca yağ dokusundan sentezlenen leptin ile de aralarında bir ilişki var mı sorusunu getirmiştir. Palacios-González ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 85 okul çağı çocuklarında 8 aylık fiziksel aktivite programının hem öncesinde hem de sonrasında leptin ve irisin seviyeleri arasında güçlü pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulmuşlardır

(271). Yine, Park ve arkadaşları da, leptin ve irisin arasında pozitif yönde bir korelasyon tespit etmişlerdir (258). Gutierrez-Repiso ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, subkutan yağ dokusunda FNDC5 ekspresyon seviyelerinin morbid obezlere göre obez olmayanlarda daha yüksek olduğunu tespit etmişler ve FNDC5 ekspresyonunun leptin tarafından regüle edilebileceğinden bahsetmişlerdir (270). Buna karşın, Crujeiras ve arkadaşları yaptıkları çalışmada leptin ile irisin arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır (195). Bizim çalışmamızda ise FMS'li hastaların leptin ve irisin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

İrisin, iskelet kasında esasen bir transmembran protein olan FNDC5'in proteolitik bir ürünüdür (192). Matsuo ve arkadaşları yaptıkları rat çalışmasında, TNF- α , IL-1b veya TNF- α /IL-1b aracılığıyla miyotüplerin oluşumu FNDC5 protein ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ek olarak, dolaşımdaki TNF- α ile irisin arasında negatif bir korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir (273). Mao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, serum irisin seviyeleri ile CRP arasındaki ilişkiye bakmışlar ve ikisi arasında negatif yönde bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Bundan dolayı, irisinin indirek inflamasyonu inhibe ederek diz osteoartritin patogeneziyle ilişkili olabileceği hipotezini kurmuşlardır (268). Park ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, CRP ve irisin arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptarken (258), Stengel ve arkadaşları ise herhangi bir ilişki bulamamıştır (196). İrisinin inflamasyon ile ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda ise serum irisin seviyeleri ile CRP ve diğer inflamatuvar belirteçler (ESH, hsCRP, NLO) arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Çalışmaya alınan FMS'li hastaların yaş ortalaması $38,58 \pm 7,62$ yıl olup literatürle uyumludur (2, 34).

Her ne kadar yeni tanı kriterleriyle birlikte erkek hastalarda da tanı alma oranı artsa da FMS, kadınlarda erkeklere nazaran oldukça sık görülmektedir (26, 43). Çalışmamızda; cinsiyete bağlı olası tanımlanmamış hormonal, klinik ve etyolojik faktörlerin dışlanması ve gruplar içinde homojenite sağlanması amacıyla hasta ve kontrol grubunun tamamı kadın olgulardan seçildi.

1994 yılında Caretta ve arkadaşlarının 208 FMS'li hastalarda yaptıkları çalışmada, hastaların %94'nün kadın, %73'nün evli, %53'nün çalışmadığı ve ortalama eğitim süresinin de 13 yıl olduğunu saptamışlardır (133). Güler ve

arkadaşları ise FMS'li hastaların %53'nün ev hanımı, %18'nin memur, %15'inin öğrenci ve %9'unun diğer işlerde çalıştığını tespit etmişlerdir (274). Başka bir çalışmada da, FMS hastalarının meslek gruplarına göre dağılımı incelenmiş ve hastaların %70'nin ev hanımı, %23,3'ünün aktif çalışan, %6,7'sinin ise öğrencilerden oluştuğunu bildirmişlerdir (275). Topbaş ve arkadaşlarının Türkiye'de 20-64 yaş arası kadınlarda yaptıkları çalışmada FMS prevalansını %3,6 olarak saptamışlar ve en yüksek prevalansı eğitim düzeyi düşük olanlarda olduğunu rapor etmişlerdir (41). Bizim çalışmaya aldığımız hastaların eğitim durumu değerlendirildiğinde ise daha çok evli, eğitim düzeyi düşük ev hanımlarından oluştuğunu görmekteyiz. Bu durum ise literatür ile uyumludur.

FMS'li hastaların BMI ortalaması $25,02 \pm 3,24$ kg/cm² olup leptin ve irisin değerlerinin obezite faktöründen etkilenmemesi için BMI değeri >30 kg/cm² olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

FMS'li hastalarda ortalama şikayet süresi $46,93 \pm 61,69$ ay idi ve literatür ile uyumluydu (276).

FMS'li hastalarda ortalama VAS ağrı skoru $6,12 \pm 1,57$ idi. Bu değer, daha önce yapılmış olan çalışmalarla uyumludur (277, 278).

Hassas nokta, FMS'nin en tipik fizik muayene bulgusu olup 1990 yılında ACR tarafından belirlenmiştir (28). Bizim çalışmamızda hassas nokta sayısı ortalaması 14,31 olup literatürlerle uyum göstermektedir. Yapılan çalışmalarda hassas nokta sayısı ortalaması 12.9-15.4 arasında seyretmektedir (279-281).

FIQ ve SF-36, FMS'de yaşam kalitesini değerlendirmede en sık kullanılan ölçeklerdir. FIQ, kısa olması, uygulama ve skora kolaylığı ve sensitivitesi nedeniyle, FMS'de daha yaygın kullanılsada (212, 282) biz çalışmamızda her iki ölçekte kullanmayı tercih ettik. FIQ, FMS'li hastalar için geliştirilmiş, fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, iş günü kaybı, iş yapabilme, ağrı, yorgunluk, uyku sonrası dinlenmişlik, sabah tutukluğu, anksiyete ve depresyon gibi durumların değerlendirildiği bir anket formudur. FMS hastalarında ortalama puan 50 civarındadır. 70 ve üzeri puanlar kişinin hastalıktan daha çok etkilenmiş olduğunu gösterir. Bizim çalışmamızda, hastaların ortalama FIQ skoru $56,23 \pm 18,06$ idi. Bu bulgumuz, daha önce yapılan çalışmalar ile uyumluydu (276, 283). Linares ve arkadaşları, FIQ'nin hayat kalitesini ölçmek için faydalı bir test olduğunu ve tedavi stratejilerinin

belirlenmesinde yararlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (282). Sivas ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, FIQ puanı ile BDS arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır (284). Gür ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde depresyon puanı ile FIQ puanının korele olduğu görülmüştür (42). Bizim çalışmamızda da hastaların FIQ ile BDS arasında orta düzeyde pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Burdan yola çıkarak, depresif semptom şiddeti artışının yaşam kalitesini negatif yönde etkilediğini söyleyebiliriz. Depresyon, hastaların ağrı algılaması ve fonksiyonel özürüllüğünü artırarak, hayat enerjisini düşürerek, boş zaman aktivitelerine ilgiyi, motivasyonu azaltarak ve kişiler arası diyalogu bozarak yaşam kalitesini etkilemektedir (277, 285). Özcan ve arkadaşlarının FMS'li kadın hastalarda yaşam kalitesi ve yaşam kalitesi ile sosyo-demografik özellikler, depresyon ve uyku bozukluğu arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada FIQ ile VAS arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlardır (276). Bizim çalışmamızda da FIQ ile VAS arasında zayıf orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

FMS'li hastaların sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı birçok çalışmada depresif semptom görülme oranı FMS hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (285, 286). Bizim çalışmamızda ise hasta grubun ortalama BDS skoru, sağlıklı kontrollerde belirgin daha yüksek saptanmış olup literatür ile uyumludur (284, 287). Ayrıca, çalışmamıza katılan hastaların ise %50'sinde depresyon şikayeti mevcuttu. Depresyon, FMS'li hastalarda sık görülen psikiyatrik bozukluktan biridir ve vakaların %20-80'ninde bildirilmiştir (109). Bizim hastalarımız BDS skorlarına göre analiz edildiğinde %29,2'sinin depresyon olmadığı, %41,7'sinin hafif depresyonda ve %29,2'sinin ciddi depresyonda olduğu görülmüştür.

FMS yaygın kas-iskelet ağrısı dışında birçok semptom eşlik edebilmektedir. Dinlendirmeyen uyku, bitkinlik ve sabah tutukluğu gibi semptomlar %70'ten daha yüksek oranlarda bildirilmiştir (27). Bizim çalışmamızda ise hastaların %85,4'ü bitkinlik, %70,8'si dinlendirmeyen uyku, %72,9'u sabah tutukluğu tariflemekteydi. Ayrıca, hastalarımızda %85,4'ü baş ağrısı, %85,4'ü irritabl barsak sendromu, %83,3'ü parestezi, %62,5'i sikka-like semptomlar, %87,5'i anksiyete, %54,2'si irritabl mesane, %83,3 konsantrasyon ve bellek bozukluğu tespit ettik. Bu oranlar literatürden bildirilen oranlardan daha fazladır (27). Bu farklılığın oluşmasında,

hastaların tamamının kadın hastalardan seçilmesi ve hasta grubumuzun küçük olması etkili olmuş olabilir. FMS’de, hastaların yaklaşık %40-50 hastada dismenore, %30’unda Raynaud fenomeni görülmektedir (28, 94). Bizim hastalarımızda da benzer oranlarda olup %43,8 dismenore, %29,2’si Raynoud benzeri sendrom vardı.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. En önemlisi, çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubun ikisinde de postmenazol bireylerin de olmasıdır. Pamuk ve arkadaşları (288), premenopozal ve postmenapozal FMS’li hastalarda yaptıkları bir çalışmada postmenapozal hastaların daha ciddi ağrı tariflediğini, hastaların bir kısmı semptomların menapozla aynı dönemde başladığını ya da menapoz ile semptomların şiddetinin alevlendiğini bildirmişlerdir. Leptin, kontrol edilmesi zor olan eksojen ve endojen kaynaklar ile arttırılabilir; bu da çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Detaylı antropometrik ölçümler kullanmak yerine sadece BMI kullanarak leptin ve irisin ile ilişkisini araştırmamız da çalışmamızın bir diğer kısıtlamasıdır. Ayrıca, çalışmaya aldığımız bazı hastaların şikayetleri kısa süre önce başlamış ve yeni tanı FMS iken, bir kısmı ise uzun süredir şikayetleri olan ve eski tanı FMS hastalarıydı, bu açıdan daha homojen bir gruplandırma yapılabilirdi.

Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz bulgular göz önüne alındığında, leptinin FMS etyopatogenezinde bir rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, leptin ile FIQ ve SF-36 komponentleri arasında herhangi bir ilişki saptayamamamız leptinin FMS’de hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılabilecek bir parametre olmadığını göstermektedir. Ayrıca bizim çalışmamız, miyokinler ve özellikle irisin ile FMS arasında bir ilişkinin olmadığını ortaya koymuştur. Hastalar ile kontrol grubu arasında ESH, CRP, hsCRP ve NLO bakımından anlamlı farklılık olmaması da FMS’de öne sürülen inflamatuvar hipotezin varlığını şüpheye düşürmektedir.

FMS ile ilişkisini araştırdığımız leptin ve irisin için daha homojen yapıda, daha geniş hasta grupları ile oluşturulan yeni yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu kanatindeyiz.

6. SONUÇLAR

Yaygın vücut ağrısı ile seyreden FMS'nin etyopatogenezini açıklamaya yönelik yaptığımız bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçları sıralayacak olursak;

1. Majör bulgumuz sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında FMS'li hastalarda serum leptin seviyelerindeki anlamlı yüksekliktir.

2. Hastaların BDS, FIQ ve SF-36 komponentleri ile leptin arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

3. Serum leptin seviyeleri ile VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, NLO ve ESH arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

4. FMS'li hastaların serum irisin seviyeleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında aralarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

5. Serum irisin seviyeleri ile leptin arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

6. Hastaların BMI değerleri ile serum irisin ve leptin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

7. Serum irisin seviyeleri ile FIQ, BDS, SF-36 komponentleri, VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, NLO ve ESH değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

8. FMS'li hastaların ESH, CRP, hsCRP ve NLO değerleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında aralarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

9. Egzersiz yapanlar ile hiç egzersiz yapmayanlar arasında serum irisin seviyeleri bakımından aralarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

10. Depresyonu olan hastalar ile depresyonu olmayan hastalar arasında serum leptin ve irisin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

11. FMS'de sık görülen uyku bozukluğu, bitkinlik, baş ağrısı gibi semptomları olan ve olmayan hastaların serum irisin ve leptin seviyeleri benzer olarak bulunmuştur.

12. Hastaların tedavi alan ve almayan alt gruplarında serum leptin ve irisin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

13. Hasta grubun ortalama BDS skor değeri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.

14. Kontrol grubun SF-36 komponentleri, hasta gruba göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.

15. Hastaların BDS skorları ile FIQ skorları arasında orta düzeyde pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

16. Hastaların BDS skorları ile VAS, hassas nokta, CRP, hsCRP, NLO ve ESH arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

17. Hastaların FIQ skorları ile VAS arasında zayıf orta düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

18. Hastaların ortalama FIQ skorları ile hassas nokta, CRP, hsCRP, NLO ve ESH arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Bu sonuçlar ışığında; FMS'li hastalarda saptadığımız yüksek leptin seviyeleri, bu hastalığın etyopatogenezinde leptinin bir rolü olabileceğine işaret etmektedir. Ancak, leptin ile BDS, FIQ ve SF-36 komponentleri arasında herhangi bir ilişki olmaması da leptinin FMS hastalık aktivitesinde kullanılabilecek bir belirteç olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca bizim çalışmamız, FMS ile yeni bir miyokin olan irisinin ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışma olup irisinin FMS patogenezinde belirgin bir rolü olmadığını göstermektedir. Ancak, daha homojen ve geniş hasta gruplarıyla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American Collage of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research*. 2010;62:600-10.
2. Queiroz LP. Worldwide Epidemiology of Fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:356.
3. Palacio A, Uribe CL, Li H, Hanna J, Deminski M, Alvir J, et al. Financial and clinical characteristics of fibromyalgia: a case-control comparison. *Am J Manag Care*. 2010;16:118-25.
4. Cetin N. Factors affecting the quality of life in patients with fibromyalgia. *Turk J Rheumatol*. 2009;24:77-81.
5. Dadabhoy D, Clauw DJ. Therapy insight: fibromyalgia-a different type of pain needing a different type of treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:364-72.
6. Gur A. Fibromiyaljide etiyopatogenezi. *Turk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2008;54:4-11.
7. Omoigui S. The biochemical origin of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3 – A unifying law of pain. *Med Hypotheses*. 2007;69:70-82.
8. Omoigui S. The biochemical origin of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3 – Inflammatory profile of pain syndrome. *Med Hypotheses*. 2007;69:1169-78.
9. Amel Kashipaz MR, Swinden D, Todd I, Powell J. Normal production of inflammatory cytokines in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes determined by intracellular cytokine staining in short-term cultured blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol*. 2003;132:360–5.
10. Müller W, Schneider EM, Stratz T. The classification of fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2007;27:1005-10.
11. Van West D, Maes M. Neuroendocrine and immune aspects of Fibromyalgia, *BioDrugs*. 2001;15:521-31.
12. Toker A, Çiçekler H, Yerlikaya FH, Küçükşen S, Küçük A. Fibromiyalji Hastalarında Serum Sialik Asit Düzeyleri ve İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki Korelasyonun Araştırılması. *Eur J Basic Med Sci*. 2013;3:24-8.

13. Xiao Y, Haynes WL, Michalek JE, Russell IJ. Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. *Rheumatol Int.* 2013;33:1259-64.
14. Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S, et al. Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2003;30:146-50.
15. Ortega E, García JJ, Bote ME, Martín-Cordero L, Escalante Y, Saavedra JM, et al. Exercise in fibromyalgia and related inflammatory disorders: known effects and unknown chances. *Exerc Immunol Rev.* 2009;15:42-65.
16. Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol.* 1997;136:590-1.
17. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil AH. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2004;30:113-8.
18. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *Journal of Leukocyte Biology.* 2000;68:437-46.
19. Kutlu S, Canpolat S, Sandal S, Ozcan M, Sarsilmaz M, Kelestimur H. Effects of central and peripheral administration of leptin on pain threshold in rats and mice. *Neuro Endocrinol Lett.* 2003;24:193-6.
20. Fietta P. Counterbalance between leptin and cortisol may be associated with fibromyalgia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;60:529.
21. Ablin JN, Aronov N, Shimon I, Kanety H, Pariente C, Aloush V, et al. Evaluation of leptin levels among fibromyalgia patients before and after three months of treatment, in comparison with healthy controls. *Pain Res Manag.* 2012;17:89-92.
22. Olama SM, Elsaid TO, El-Arman M. Serum Leptin in Egyptian patients with fibromyalgia syndrome: relation to disease severity. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2013;16:583-9.
23. Homann D, Carvalho HM, Stefanello JM, Góes SM, Lopes AL, de Oliveira AR, et al. Hyperleptinemia independent of body adiposity in women with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2014;34:1593-8.

24. Akıncı Tan A. Fibromiyalji. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2010;3:101-6.
25. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481:463–8.
26. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R et al. Criteria for the Diagnosis of Fibromyalgia: Validation of the Modified 2010 Preliminary ACR Criteria and the Development of Alternative Criteria. *Arthritis Care & Research*. 2014;66:1364-73.
27. İnancı F. Fibromiyalji Sendromu. Beyazova M, Kutsal YG, editörler. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Güncellenmiş 2. Baskı*. Ankara: Güneş Kitabevleri; 2011. p2365-77.
28. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 14 th edition Philadelphia. Lippincott & Williams & Wilkins. 2001. p1811-44. .
29. Goldenberg DL. Fibromyalgia in rheumatology. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. Chapter 16. London Mosby; 1994. p1-12.
30. McCain G, Scudds RA. The concept of primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical value, relation and significance to other chronic musculoskeletal pain syndromes. *Pain*. 1988;33:273-87.
31. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder and psychogenic pain. In: McCarty DJ, Koopman WJ, eds. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 12th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993. p138.
32. Hench PK. Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum*. 1976;19:1081-9.
33. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched clinical controls. *Semin Arthritis Rheum*. 1981;24:151-71.
34. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of

Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-72.

35. Kayhan Ö. Ağrı serisi, Fibromiyalji. Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 1995.

36. K Toda. Preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia should be partially revised: comment on the article by Wolfe et al. *Arthritis Care and Research.* 2011;63:308-9.

37. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *Journal of Rheumatology.* 2011;38:1113-22.

38. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995;38:19-28.

39. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:403-25.

40. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, Spaeth M et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:448-53.

41. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20–64 in Turkey. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:140–4.

42. Gur A, Cevik R, Nas K, Sarac AJ, Ozen S. Quality of life in young fibromyalgia patients and effect of depression. *Aplar journal of Rheumatology.* 2006;9:70-8.

43. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population sex, pain threshold and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol.* 1995;22:151-6.

44. Dadabhoy D, Crofford LJ, Spaeth M., Russell IJ, Clauw DJ. Biology and therapy of fibromyalgia. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:211.

45. Staud R, Sapeth M. Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS Spectr.* 2008;13:12-7.

46. Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. *Journal of Rheumatology*. 1992;19:846-50.
47. Kurtaiş Y. Fibromiyalji sendromu. In: Ataman S, Yalcın P, ed. Ankara. Romatoloji. Medikal Network Kitapevi. 2012;755-75.
48. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*. 2005;114:295-302.
49. Staud R, Craggs JG, Perlstein WM, Robinson ME, Price DD. Brain activity as associated with slow temporal summation of C-fiber evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *Eur J Pain*. 2008;12:1078-89.
50. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1420-9.
51. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288:1765-9.
52. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci*. 2007;27:10000-6.
53. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:218.
54. Buskila D. Genetics of chronic pain states. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:535-47.
55. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1999;26:408-41.
56. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol*. 1997;54:555-9.
57. Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebsstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum*. 2002;46:845-7.

58. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşhırlı B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2003;23:104-7.
59. Bazzichi L, Giannaccini G, Betti L, Mascia G, Fabbrini L, Italiani P, et al. Alteration of serotonin transporter density and activity in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R99.
60. 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.
61. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with 'fibrositis syndrome' and healthy subjects. *Psychosom Med.* 1975;37:341-51.
62. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Medicine.* 2001;5:387-8.
63. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci.* 2007;27:4004-7.
64. Bradley LA, Alarcon GS, Aaron LA, Martin MY, Alberts KR, Sotolongo A. Abnormal pain perception in patients with fibromyalgia: comment on the article by Bendtson et al (letter). *Arthritis Rheum.* 1997;40:2275-7.
65. Bennett RM, The fibromyalgia syndrome. *Textbook of Rheumatology.* In: Kelley WN, Haris ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. Philadelphia: WB Saunders Company. 1997. p511-9.
66. Svebak S, Anjia R, Karstad SI. Task-induced electromyographic activation in fibromyalgia subjects and controls. *Scand J Rheumatol.* 1993;22:124-30.
67. Elert J, Dalhqvist SR, Alamy B, Eisemann B. Muscle endurance, muscle tension and personality traits in patients with muscle or joint pain: a pilot study *J Rheumatol.* 1993;20:1550-6.
68. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med.* 1976;38:35-44.
69. McLean SA, Williams DA, Harris RE, Kop WJ, Groner KH, Ambrose K, et al. Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3660-9.

70. Ataoglu S, Ozcetin A, Yildiz O, Ataoglu A. Evaluation of dexamethasone suppression test in fibromyalgia patients with or without depression. *Swiss Med Wkly*. 2003;133:241-4.
71. Crofford LJ, Demitrack MA. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996;22:267-84.
72. Bethea CL, Pecins-Thompson M, Schutzer WE, Gundlach C, Lu ZN. Ovarian steroids and serotonin neural function. *Mol Neurobiol*. 1998;18:87-123.
73. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1994;37:1583-92.
74. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Riffle SC, Chapman D, Buchwald D, et al. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1672-8.
75. Buskila D, Fefer P, Harman –Boehm I. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *J Rheumatol*. 1993;20:2112-5.
76. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1992;19:1120-2.
77. Akkoç Y. Fibromiyalji Sendromunda etyopatogenez, nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi. 4. RASD Geleneksel sempozyumu özet kitabı. Elazığ. 2001.
78. Bengtsson A, Bengtsson M. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain*. 1988;33:161-7.
79. Kadetoff D, Kosek E. The effects of static muscular contraction on blood pressure, heart rate, pain ratings and pressure pain thresholds in healthy individuals and patients with fibromyalgia. *Eur J Pain*. 2007;11:39-47.
80. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JL. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *J Rheumatol*. 1993;20:1557-60.
81. Bazzichi L, Rossi A, Massimetti G, Giannaccini G, Giuliano T, De Feo F, et al. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:225-30.

82. Gür A, Karakoç M, Nas K, Remzi C , Denli A, Saraç J. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2002;29:358-61.
83. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology.* 2001;40:743-9.
84. Kaufmann I, Eisner C, Richter P, Hüge V, Beyer A, Chouker A, et al. Lymphocyte subsets and the role of TH1/TH2 balance in stressed chronic pain patients. *Neuroimmunomodulation.* 2007;14:272-80.
85. Ozsahin M, Gonen I, Ermis F, Oktay M, Besir FH, Kutlucan A, et al. The prevalence of fibromyalgia among patients with hepatitis B virus infection. *Int J Clin Exp Med.* 2013;6:804-8.
86. Uğurlu H, Arasıl T. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar, Fibromyalji. Güneş Kitabevi. 2012.
87. Goldenberg D. Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum.* 1993;36:1489-92.
88. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, Masi AT. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1991;34:15-21.
89. McBeth J and Silman AJ. The role of psychiatric disorders in fibromyalgia. *Current Rheumatology Reports.* 2001;3:157-64.
90. Simms RW, Goldenberg DL; Symptoms Mimmicking Neurologic Disorders in Fibromyalgia Syndrome, *J Rheumatol.* 1988;15:1271-3.
91. Cantürk F. Fibromiyalji ve Diğer Eklem Dışı Romatizmal Hastalıklar. In: Beyazova M, Kutsal YG, ed. Ankara. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevi. 2000. p1654-61.
92. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol Suppl.* 1989;19:62-71.
93. Mannerkorpi K, Iversen M. Physical exercise in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17:629-47.
94. Boissevain MD, McCain GA. Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, I. Medical and pathophysiological aspects. *Pain.* 1991;45, 227-38.

95. Wallace DJ. Genitourinary manifestations of fibrositis: An increased association with female urethral syndrome. *J Rheumatol.* 1990;17:238–9.
96. Robinson RL, Birnbaum HG, Morley MA, Sisitsky T, Greenberg PE, Wolfe F. Depression and fibromyalgia: treatment and cost when diagnosed separately or concurrently. *J Rheumatol.* 2004;31:1621-9.
97. Çakır T. Fibromiyalji sendromunda tanı kriterleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics.* 2015;8:22-7.
98. Akkuş S. Fibromyalji. In: Göksoy T, ed. İstanbul. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. Yüce reklam/yayım/dağıtım A.Ş. 2002. p777-89.
99. Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K. Primer fibromyalgia syndrome and myofascial pain syndrome: Clinical features and muscle pathology. *Arch Phys Med Rehabil.* 1988;69:451–4.
100. Lucas N, Macaskill P, Irwig L, Moran R, Bogduk N. Reliability of physical examination for diagnosis of myofascial trigger points: a systematic review of the literature. *Clin J Pain.* 2009;25:80-9. .
101. Jackson C. Trigger point therapy, *Physical medicine and rehabilitation practical book.* 1st ed. London: Mosby-Year. 2008. p441-2.
102. Borg-Stein J. Treatment of fibromyalgia, myofascial pain and related disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2006;17:491-510. .
103. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica. *Best practice & research.* 2004;18:705-22.
104. Wolfe F, Petri M, Alarcon GS, Goldman J, Chakravarty EF, Katz RS, et al. Fibromyalgia, systemic lupus erythematosus (SLE), and evaluation of SLE activity. *J Rheumatol.* 2009;36:82-8.
105. Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM. Fibrositis (Fibromyalgia) in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1984;11:814-8.
106. Coury F, Rossat A, Tebib A, Letroublon MC, Gagnard A, Fantino B, et al. Rheumatoid arthritis and fibromyalgia: a frequent unrelated association complicating disease management. *J Rheumatol.* 2009;36:58-62.
107. Matsui T, Shimada K, Ozawa N, Hayakawa H, Hagiwara F, Nakayama H, et al. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33:2390-7.

108. Fitzcharles MA, Boulos P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:263-7.
109. Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed*. 2007;78:88-95.
110. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994;121:953-9.
111. Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med*. 1994;154:2049-53.
112. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1463-70.
113. Ateş A. Fibromiyalji Sendromu: Tanısı, Çakışan Hastalıklar ve Ayırıcı Tanısı. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics*. 2009;2:16-23.
114. İnancı F, Yunus MB. Management of Fibromyalgia Syndrome. In: Rachlin SR, Rachlin IS, (Eds). *Myofascial pain and fibromyalgia: Trigger point management*. 2nd edition. Mosby. St. Louis. 2002. p33-58.
115. Bennett RM. Multidisciplinary group programs to treat fibromyalgia patients. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996;22:351-67.
116. Burckhardt CS, Goldenberg D, Crofford L, Gerwin R, Gowens S, Jackson K, et al. Guideline for the management of fibromyalgia syndrome. Pain in adults and children. APS Clinical Practice Guideline Series No. 4. Glenview, IL: American Pain Society. 2005.
117. Hurtig IM, Raak RI, Kendall SA, Gerdle B, Wahren LK. Quantitative sensory testing in fibromyalgia patients and in healthy subjects: identification of subgroups. *Clin J Pain*. 2001;17:316-22.
118. Kasper S. The psychiatrist confronted with a fibromyalgia patient. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:25-30.
119. Hauser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain*. 2010;14:5-10.

120. Van Koulil S, Effting M, Kraaimaat FW, van Lankveld W, van Helmond T, Cats H, et al. Cognitive-behavioural therapies and exercise programmes for patients with fibromyalgia: state of the art and future directions. *Ann Rheum Dis.* 2007;571-81.
121. Di Franco M, Iannuccelli C, Atzeni F, Cazzola M, Salaffi F, Valesini G, et al. Pharmacological treatment of fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:110-6.
122. Fitzcharles MA, Yunus MB. The clinical concept of fibromyalgia as a changing paradigm in the past 20 years. *Pain Res Treat.* 2012;10:1155.
123. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:499-511.
124. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2974-8.
125. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain.* 2005;119:5-15.
126. Clauw DJ, Mease P, Palmer RH, Gendreau RM, Wang Y. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clin Ther.* 2008;30:1988-2004.
127. Nørregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsøe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain.* 1995;61:445-9.
128. Wernicke J, Lledó A, Raskin J, Kajdasz DK, Wang F. An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebocontrolled studies. *Drug Saf.* 2007;30:437-55.
129. Malesud CJ. Focus on pain mechanisms and pharmacotherapy in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:86-91.
130. Mease P, Arnold LM, Bennett R, Boonen A, Buskila D, Carville S, et al. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 2007;34:1415-25.

131. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1986;29:1371-7.
132. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:536-41.
133. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1994;37:32-40.
134. Şendur ÖF. Ağrılı Kas Sendromları. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N (eds.). *Tıbbi Rehabilitasyon, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004. p1221-38.*
135. O'Malley PG, Balden E, Tamkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2000;659-66.
136. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE Jr. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med.* 2002;112:191-7.
137. Nüesch E, Häuser W, Bernardy K, Barth J, Jüni P. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:955-62.
138. Straube S, Derry S, Moore RA, Paine J, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia-responder analysis from individual patient data. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:150.
139. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. *JAMA.* 2014;312:182-3.
140. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain:evidence from randomized,placebo-controlled clinical trials(review). *Clin Ther.* 2003;25:81-104.
141. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE Jr, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1336-44.

142. Goldenberg DL, Bruckhardt C, Crofford L. Management of Fibromyalgia syndrome. *JAMA*. 2004;292:2388-95.
143. Arnold LM. Strategies for managing fibromyalgia. *Am J Med*. 2009;122:31-43.
144. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young JP, Martin SA, Haig GM, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain*. 2008;136:419-31.
145. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*. 2003;114:537-45.
146. Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol*. 2000;6:250-7.
147. Schneider M, Vernon H, Ko G, Lawson G, Perera J. Chiropractic management of fibromyalgia syndrome: a systematic review of the literature. *J Manipulative Physiol Ther*. 2009;32:25-40.
148. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2495-505.
149. Russell IJ, Perkins AT, Michalek JE; Oxybate SXB-26 Fibromyalgia Syndrome Study Group. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60:299-309.
150. Moldofsky H, Inhaber NH, Guinta DR, Alvarez-Horine SB. Effects of sodium oxybate on sleep physiology and sleep/wake-related symptoms in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2010;37:2156-66.
151. Rico-Villademoros F, Hidalgo J, Morillas-Arques P, Vilchez JS, DelgadoRodriguez A, Calandre EP. An open-label study of levopromazine (methotrimeprazine) as an add-on therapy in fibromyalgia management. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:16-20.

152. Cuatrecasas G, Alegre C, Fernandez-Solà J, Gonzalez MJ, Garcia-Fructuoso F, Poca-Dias V, et al. Growth hormone treatment for sustained pain reduction and improvement in quality of life in severe fibromyalgia. *Pain*. 2012;153:1382-9.
153. Stratz T, Fiebich B, Haus U, Müller W. Influence of tropisetron on the serum substance P levels in fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2004;119:41-3.
154. İu M. Nonpharmacological and multidisciplinary treatment of fibromyalgia syndrome. *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics*. 2009;2:59-66.
155. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35:393-407.
156. Vierck CJ. A mechanism-based approach to prevention of and therapy for fibromyalgia. *Pain Res Treat*. 2012;2012:951354.
157. Hill EE, Zack E, Battaglini C, Viru M, Viru A, Hackney AC. Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:587-91.
158. Mannerkorpi K, Henriksson C. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:513-34.
159. deHueck A. Effectiveness of exercise in management of fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:138-42.
160. Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva L, de Assis M, Barros Neto T, et al. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2003;30:1060-9.
161. Zinnuroğlu M. Fibromiyalji tedavisi: Rehabilitatif Yaklaşım. *Romatizma*. 2007;22:104-9.
162. Kibar S. Fibromiyalji sendromu tedavisinde tamamlayıcı tıp yöntemleri. *Turkiye Klinikleri. J PM&R-Special Topics*. 2015;8:50-6.
163. Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M, Jonsson M, Kron M, Gottfries CG. Treatment with staphylococcus toxoid in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome-a randomised controlled trial. *Eur J Pain*. 2002;6:455-66. .
164. Sonel Tur B. Fibromiyalji sendromunda egzersiz tedavisi. *J PM&R-Special Topics*. 2015;8:45-9.

165. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-32.
166. Campfield LA, Smith FJ, Guisch Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995;269:546-9.
167. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem*. 2004;50:1511-25.
168. Brabant G, Horn R, Mayr M, Wurster U, Schnabel D, Heidenreich F. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia*. 2000;43:438-42.
169. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334:292-5.
170. Sandoval DA, Davis SN. Leptin: metabolic control and regulation. *J Diabetes Complications*. 2003;17:108-13.
171. Ahmet Ergün. Yağ Hücrelerinden Salgılanan Maddeler, Rezistin Ve İnsülin Direnci. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2003;56.
172. Harvey J. Leptin: a diverse regulation of neuronal function. *J Neurochem*. 2007;100:307-13.
173. Suomalainen M, Männistö PT. Lack of effect of leptin on the behaviour of mice predicting the level of anxiety and depression. *Pharmacol Toxicol*. 1998;83:139-42.
174. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Pollmacher T. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression and schizophrenia. *Neuroendocrinology*. 2001;73:243-7.
175. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O, Ustundag B. Serum cholesterol and leptin levels in patients with borderline personality disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;45:167-71.
176. Liebowitz SF, Alexander JT. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biol Psychiatry*. 1998;44:851-64.

177. Calapai G, Corica F, Corsonello A, et al. Leptin increases serotonin turnover by inhibition of brain nitric oxide synthesis. *J Clin Invest.* 1999;104:975-82.
178. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B, Semercioz A. Serum leptin levels in patients with premature ejaculation before and after citalopram treatment. *BJU Int.* 2003;91:252-4.
179. Hosoi T, Okuma Y, Nomura Y. Leptin regulates interleukin-1beta expression in the brain via the STAT3-independent mechanisms. *Brain Res Molec Brain Res.* 2002;13:139-46.
180. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Friedman J, et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest.* 1996;97:2152-7.
181. Moshlyedi AK, Josephs MD, Abdalla EK, Mackay SL, Edwards CK 3rd, Copeland EM 3rd, et al. Increased leptin expression in mice with bacterial peritonitis is partially regulated by tumor necrosis factor alpha. *Infect Immun.* 1998;66:1800-2.
182. Janick JE, Curti BD, Considine RV, Rager HC, Powers GC, Alvord W, et al. Interleukin 1 alpha increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol.* 1997;82:3084-6.
183. Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth PP. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4080-2.
184. Granowitz EV, Porat R, Dinarello CA. Circulating leptin during experimental endotoxemia in humans. *J Infect Dis.* 1999;179:1313-14.
185. Arnalich F, Lopez J, Codoceo R, Jimenez M, Madero R, Montiel C. Relationship of plasma leptin to plasma cytokines and human survival in sepsis and septic shock. *J Infect Dis.* 1999;180:908-11.
186. Carlson GL, Saeed M, Little RA, Irving MH. Serum leptin concentrations and their relation to metabolic abnormalities in human sepsis. *Am. J. Physiol.* 1999;276:E658-E662.
187. Anders HJ, Rihl M, Heufelder A, Loch O, Schattenkirchner M. Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism.* 1999;48:745-48.

188. Grunfeld C, Pang M, Shigenaga JK, Jensen P, Lallone R, Friedman J, et al. Serum leptin levels in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4342-46.
189. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature.* 1998;394:897–901.
190. Lee FYJ, Li Y, Yang EK. Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient obese mice. *Am J Physiol.* 1999;276:386-94.
191. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Crujeiras AB, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One.* 2013;8:e60563.
192. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E769–78.
193. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effect so facute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBSJ.* 2014;281:739– 49.
194. Löffler D, Müller U, Scheuermann K, Friebe D, Gesing J, Bielitz J, et al. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1289-99.
195. Crujeiras AB, Pardo M, Arturo R, Navas-Carretero S, Zulet MA, Martínez JA, et al. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am J Hum.Biol.* 2014;26:198–2.
196. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity–correlation with body mass index. *Peptides.* 2013;39:125–30.
197. Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T, Shah RS, Erickson HP. The structure of irisin reveals a novel intersubunit beta-sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation, *J Biol Chem.* 2013;288:33738-44.

198. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metab. Clin. Exp.* 2012;61:1725–38.
199. Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, Shah U, Castracane VD. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women, *Horm Metab Res.* 2014;46:150-4.
200. Moraes C, Leal VO, Marinho SM, Barroso SG, Rocha GS, Boaventura GT, et al. Resistance exercise training does not affect plasma irisin levels of hemodialysis patients, *Horm Metab Res.* 2013;45:900-4.
201. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pollanen E, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol.* 2013;591:5393-400.
202. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch, A, Ruppenthal S, et al. Irisin and exercise training in humans - results from a randomized controlled training trial, *BMC Med.* 2013;11:235.
203. Castillo-Quan JI. Parkin' control: regulation of PGC-1alpha through PARIS in Parkinson's disease, *Dis Model Mech.* 2011;4:427-9.
204. Cui L, Jeong, H, Borovecki F, Parkhurst CN, Tanese N, Krainc D. Transcriptional repression of PGC-1alpha by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Cell.* 2006;127:59-69.
205. Siok L. Dun, Rong-Ming Lyu, Yi-Hung Chen, Jaw-Kang Chang, Jin J. Luo, Nae J. Dun. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience.* 2013;240:155–62.
206. Hashemi MS, Ghaedi K, Salamian A, Karbalaie K, Emadi-Baygi M, Tanhaei S, et al. Fndc5 knockdown significantly decreased neural differentiation rate of mouse embryonic stem cells. *Neuroscience,* 2013;231:296-304.
207. Moon HS, Dincer F, Mantzoros CS. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines, *Metabolism.* 2013;62:1131-6.

208. Yan B, Shi X, Zhang H, Pan L, Ma Z, Liu S, et al. Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults, PLoS One, 2014;9:e94235.
209. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961;4:561-71.
210. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği. Psikoloji Dergisi. 1989;7:3-13.
211. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. İlaç ve Tedavi Dergisi. 1999;12:102-6.
212. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. J Rheumatol. 1991;18:728-33.
213. Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): A review of its development, current version, operating characteristics and uses. Clin Exp Rheumatol. 2005;23:154-62.
214. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. Rheumatol Int. 2000;20:9-12.
215. Popa C, Netea MG, Radstake TR, Van der Meer JW, Stalenhoef AF, van Riel PL, et al. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2005;64:1195-8.
216. Toussiroot E, Streit G, Nguyen NU, Dumoulin G, Le Huédé G, Saas P, et al. Adipose tissue, serum adipokines, and ghrelin in patients with ankylosing spondylitis. Metabolism. 2007;56:1383-9.
217. Wisłowska M, Rok M, Stepień K, Kuklo-Kowalska A. Serum leptin in systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int. 2008;28:467-73.
218. Budulgan M, Dilek B, Dağ ŞB, Batmaz I, Yıldız İ, Sarıyıldız MA, et al. Relationship between serum leptin level and disease activity in patients with systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 2014;33:335-9.
219. Gunaydin R, Kaya T, Atay A, Olmez N, Hur A, Koseoglu M. Serum leptin levels in rheumatoid arthritis and relationship with disease activity. South Med J. 2006;99:1078-83.
220. Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2003;62:952-6.

221. Sari I, Demir T, Kozaci LD, Akar S, Kavak T, Birlik M, et al. Body composition, insulin, and leptin levels in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1427-32.
222. Park MC, Lee SW, Choi ST, Park YB, Lee SK. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2007;36:101-6.
223. Ma L, Li D, Sookha MR, Fang M, Guan Y, Sun X, et al. Elevated serum leptin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Pharmazie*. 2015;70:720-3.
224. Kotulska A, Kucharz EJ, Brzezińska-Wcisło L, Wadas U. A decreased serum leptin level in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2001;20:300-2.
225. Pehlivan Y, Onat AM, Ceylan N, Turkbeyler IH, Buyukhatipoglu H, Comez G, et al. Serum leptin, resistin and TNF- α levels in patients with systemic sclerosis: the role of adipokines in scleroderma. *Int J Rheum Dis*. 2012;15:374-9.
226. Evereklioglu C, Inalöz HS, Kirtak N, Doganay S, Bülbül M, Ozerol E, et al. Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol*. 2002;147:331-6.
227. Kavuncu S, Koç F, Kurt M, Eryüksel B, Ortaç S, Ozdal P, et al. Evaluation of serum leptin concentration in Behçet's disease with ocular involvement. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243:1158-60.
228. Laposky AD, Shelton J, Bass J, Dugovic C, Perrino N, Turek FW. Altered sleep regulation in leptin-deficient mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;290:894-903.
229. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*. 2004;1:e62.
230. Ulukavak Ciftci T, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration*. 2005;72:395-401. .
231. Phipps PR, Starritt E, Caterson I, Grunstein RR. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax*. 2002;57:75-6.
232. Piche T, Gelsi E, Schneider SM, Hebuterne X, Giudicelli J, Ferrua B, et al. Fatigue is associated with high circulating leptin levels in chronic hepatitis C. *Gut*. 2002;51:434-9.

233. Piche T, Huet PM, Gelsi E, Barjoan EM, Cherick F, Caroli-Bosc FX, et al. Fatigue in irritable bowel syndrome: characterization and putative role of leptin. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:237-43.
234. Lu XY, Kim CS, Fraser A, Zhang W. Leptin: a potential novel antidepressant. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:1593-8.
235. Kim CS, Huang TY, Garza J, Ramos F, Frazer A, Liu F, et al. Leptin induces antidepressant-like behavioral effects and activates specific signal transduction pathways in the hippocampus and amygdala of mice. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:237-38.
236. Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, Horn R, Brabant G, Steiger A. Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. *J Psychiatric Res*. 1998;32:403-10.
237. Rubin RT, Rhodes ME, Czambel RK. Sexual diergism of baseline plasma leptin and leptin suppression by arginine vasopressin in major depressives and matched controls. *Psychiatry Res*. 2002;113:255-68.
238. Jow GM, Yang TT, Chen CL. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *J Affect Disord*. 2006;90:21-7.
239. Deuschle M, Blum WF, Englaro P, Schweiger U, Weber B, Pflaum CD, et al. Plasma leptin in depressed patients and healthy controls. *Horm Metab Res*. 1996;28:714-7.
240. Liao SC, Lee MB, Lee YJ, Huang TS. Hyperleptinemia in the subjects with persistent partial post-traumatic stress disorder after a major earthquake. *Psychosom Med*. 2004;66:23-8.
241. Bokarewa MI, Erlandsson MC, Bjersing J, Dehlin M, Mannerkorpi K. Smoking is associated with reduced leptin and neuropeptide Y levels and higher pain experience in patients with fibromyalgia. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:627041.
242. Esel E, Ozsoy S, Tutus A, Sofuoglu S, Kartalci S, Bayram F et al. Effects of antidepressant treatment and of gender on serum leptin levels in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29:565-70.
243. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Koethe D, Pollmacher T. Body weight, tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35:220-5.

244. Dryden S, Brown M, King P, Williams G, Decreased plasma leptin levels in lean and obese Zucker rats after treatment with the serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Horm Metab Res.* 1999;31:363–6.
245. Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, Kuhn M, Uhr M, Haack M, Pollmacher T. Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: a longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology.* 2000;23:13–19.
246. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Wolk R, Svatikova A, Phillips BG, Davison DE, et al. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans, *Circulation.* 2004;109:2181-5.
247. Elmquist JK, Coppari R, Balthasar N, Ichinose M, Lowell BB. Identifying hypothalamic pathways controlling food intake, body weight, and glucose homeostasis. *J Comp Neurol.* 2005;493:63-71.
248. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest.* 1996;98:1101-6.
249. Lim G, Wang S, Zhang Y, Tian Y, Mao J. Spinal leptin contributes to the pathogenesis of neuropathic pain in rodents. *J Clin Invest.* 2009;119:295-304.
250. Bedaiwy MA, Falcone T, Goldberg JM, Sharma RK, Nelson DR, Agarwal A. Peritoneal fluid leptin is associated with chronic pelvic pain but not infertility in endometriosis patients. *Hum Reprod* 2006;21:788–91.
251. Doupis J, Lyons TE, Wu S, Gnardellis C, Dinh T, Veves A. Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2157–63.
252. Fern´andez-Martos CM, Gonz´alez P, Rodriguez FJ. Acute leptin treatment enhances functional recovery after spinal cord injury, *PLoS One.* 2012;7:e35594.
253. Karvonen-Gutierrez CA, Harlow SD, Jacobson J, Mancuso P, Jiang Y. The relationship between longitudinal serum leptin measures and measures of magnetic resonanceimaging-assessed knee joint damage in a population of mid-life women. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:883-9.
254. Perruccio AV, Mahomed NN, Chandran V, Gandhi R. Plasma adipokine levels and their association with overall burden of painful joints among individuals with hip and knee osteoarthritis. *The Journal of Rheumatology.* 2014;41:334-7.

255. Tian Y, Wang S, Ma Y, Lim G, Kim H, Mao J. Leptin enhances NMDA-induced spinal excitation in rats: a functional link between adipocytokine and neuropathic pain. *Pain*. 2011;152:1263–71.
256. Maeda T, Kiguchi N, Kobayashi Y, Ikuta T, Ozaki M, Kishioka S. Leptin derived from adipocytes in injured peripheral nerves facilitates development of neuropathic pain via macrophage stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:13076–81.
257. Tang KL, Wang BL, Yang L, Li LM, Zhou Y, Yang CH. Sexual function improvement in association with serum leptin level elevation in patients with premature ejaculation following sertraline treatment: a preliminary observation. *Bosn J Basic Med Sci*. 2013;13:248-52.
258. Park KH, Zaichenko L, Peter P, Davis CR, Crowell JA, Mantzoros CS. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism*. 2014;63:233-41.
259. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994;37:1593-601.
260. Vaerøy H, Helle R, Førre O, Kåss E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raunaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis, *Pain*. 1988;32:21-6.
261. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia? *Curr Pharm Des*. 2006;12:17-22.
262. Ozturk C, Balta S, Balta I, Demirkol S, Celik T, Turker T, et al. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Carotid-Intima Media Thickness in Patients With Behcet Disease Without Cardiovascular Involvement. *Angiology*. 2015;66:291-6.
263. Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, Aydin B, Senel S, Sancakdar E, Sencan M. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever? *Biomed Res Int*. 2013;2013:185317.
264. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, Acarturk G. As a New Inflammatory Marker for Familial Mediterranean Fever: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *Inflammation*. 2013;36:1357-62.

265. Özşahin M, Demirin H, Uçgun T, Ermiş F, Admış Ö, Ataoğlu S. Ankilozan spondilit hastalarında nötrofil-lenfosit oranı. *Abant Med J.* 2014;3:16-20.
266. Inal EE, Sunar I, Saratas S, Eroğlu P, İnal S, Yener M. May Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios Indicate Disease Activity in Ankylosing Spondylitis? *Arch Rheumatol.* 2015;30:130-7.
267. Akkurt ZM, Türkcü FM, Uçmak D, Yıldırım A, Yüksel H, Yüksel H, et al. Behçet Hastalığında Artmış Nötrofil / Lenfosit Oranı. *KÜ Tıp Fak Derg.* 2014;16:4-11.
268. Mao Y, Xu W, Xie Z, Dong Q. Association of Irisin and CRP Levels with the Radiographic Severity of Knee Osteoarthritis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2016;20:86-9.
269. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature.* 2012;488:E9-10;discussion E10-1.
270. Gutierrez-Repiso C, Garcia-Serrano S, Rodriguez-Pacheco F, Garcia-Escobar E, Haro-Mora JJ, Garcia-Arnes J, et al. FNDC5 could be regulated by leptin in adipose tissue. *Eur J Clin Invest.* 2014;44:918-25.
271. Palacios-González B, Vadillo-Ortega F, Polo-Oteyza E, Sánchez T, Ancira-Moreno M, Romero-Hidalgo S, et al. Irisin levels before and after physical activity among school-age children with different BMI: a direct relation with leptin. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23:729-32.
272. Sanchis-Gomar F, Alis R, Pareja-Galeano H, Sola E, Victor VM, Rocha M, et al. Circulating irisin levels are not correlated with BMI, age, and other biological parameters in obese and diabetic patients. *Endocrine.* 2014;46:674-7.
273. Matsuo Y, Gleitsmann K, Mangner N, Werner S, Fischer T, Bowen TS, et al. Fibronectin type III domain containing 5 expression in skeletal muscle in chronic heart failure-relevance of inflammatory cytokines. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015;6:62-72.
274. Guler M, Kirnap M, Bekaroglu M, Uremek G, Onder C. Clinical characteristics of patients with fibromyalgia. *Isr J Med Sci.* 1992;28:20-3.
275. Kılıç AM. Fibromiyalji sendromlu hastalarda TENS ve egzersiz tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması. Yüksek lisans tezi. Kayseri 1999.

276. Sezgin Özcan D, Aras M, Köseoğlu BM, Şentürk Güven Ş. Fibromiyalji Sendromlu Kadın Hastalarda Yaşam Kalitesi ve ilişkili Durumlar. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2013;19:42-7.
277. Consoli G, Marazziti D, Ciapparelli A, et al. The impact of mood, anxiety, and sleep disorders on fibromyalgia. *Comprehensive Psychiatry*. 2012;53:962-7.
278. Campos R, Vázquez M. Health-related quality of life in women with fibromyalgia: clinical and psychological factors associated. *Clinical Rheumatology*. 2012;31:347-55.
279. Cindaş A, Tüzün Ç. Fibromiyalji sendromlu kadın hastaların klinik özellikleri. *J Rheum Med Rehab*. 2002;13:90-3.
280. Nas K, Gür A, Karakoç M, Çevik R, Denli AA, Erdoğan F, et al. Genç fibromiyalji olgularımızın klinik ve sosyodemografik özellikleri. *Ege Fiz Tıp Reh Der*. 2001;7:29-33.
281. Bulskia D, Neumann L, Alhoashle A, Abu-Shakra M. Fibromyalgia syndrome in men. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;30:47-51.
282. 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.
283. Pérez-de-Heredia-Torres M, Huertas Hoyas E, Sánchez-Camarero C, Pérez-Corrales J, Fernández de-Las-Peñas C. The Occupational Profile of Women with Fibromyalgia Syndrome. *Occup Ther Int*. 2015. [Epub ahead of print].
284. Sivas FA, Başkan BM, Aktekin L, Çınar N, Yurdakul F, Özorun K, et al. Fibromiyalji Hastalarında Depresyon, Uyku Bozukluğu ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2009;55:8-12.
285. Homann D, Stefanello JM, Goes SM, Breda CA, Paiva Edos S, Leite N. Stress perception and depressive symptoms: functionality and impact on the quality of life of women with fibromyalgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2012;52:319-30.
286. Martinez JE, Ferraz MB, Fontana AM, Atra E. Psychological aspects of Brazilian women with fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*. 1995;39:167-74.
287. Güleç H, Sayar K, Topbaş M, Karkucak M, Ak İ. Fibromiyalji Sendromu Olan Kadınlarda Aleksitimi ve Öfke. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2004;15:191-8.

288. Pamuk ON, Cakir N. The variation in chronic widespread pain and other symptoms in fibromyalgia patients. The effects of menses and menopause. Clin Exp Rheumatol. 2005;23:778-82.



8. EKLER

Ek 1: BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Fibromiyalji hastalarında serum leptin ve irisin düzeyleri ile hastalık aktivitesi ve inflamasyon belirteçleri arasındaki korelasyonun araştırılması'dır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 1 yıl olup, çalışmada yer alacak hasta gönüllülerin sayısı 40, sağlıklı gönüllülerin sayısı ise 40'dır.

Bu çalışmada sizin için herhangi bir risk faktörü yoktur.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05453854656 no.lu telefonda Dr.Rumeysa KOLUKISA'ya başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu çalışma Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (DÜBAP) tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Çalışmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve çalışma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak çalışmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
--	--

Ek 2: Fibromiyalji Sendromu Tarama Formu

Tarih: _____

Hasta No : _____

Dosya No: _____

Hasta Adı soyadı:.....

Yaş :.....

Boy:.....

Vücut Ağırlığı:

Telefon:.....

Mesleği:

1-Ev Hanımı()

2-Beden İşçisi()

3-Masabaşı iş()

4-Emekli ()

Eğitim durumu:

1-Okur-yazar değil()

2-İlk ve orta()

3-Lise()

4-Okur-yazar fakat okul bitirmemiş()

5-Yüksekokul-Üniversite-Lisansüstü()

Medeni durumu:

1-Hiç evlenmemiş()

2-Evli()

3-Boşanmış()

4-Eşi ölmüş()

5-Ayrı yaşıyor()

Fibromiyalji hastalık süresi.....

Fibromiyalji tedavi öyküsü.....kullandığı ilaç.....süresi.....

Psikiyatrik hastalık/tedavi öyküsü.....

Antidepresan/Sedatif ilaç adı..... Kullanma süresi.....

Egzersiz alışkanlığı: 1-düzenli 2-düzensiz 3-hiç yapmıyor

Diyabetes mellitus.....

Hipertansiyon.....

Sigara.....

Kullandığı ilaçlar.....

Operasyon öyküsü.....

Başka bilinen hastalık öyküsü.....

Karakteristik bulgular

1. Bitkinlik (Sabahları ve ilerleyen saatlerinde yorgunluk)

2. Uyku bozukluğu (Dinlendirmeyen uyku)

3. Katılık (sabah tutukluğu)

4. Baş ağrısı (gerilim veya migren tipi baş ağrısı)

5. İrritabil barsak sendromu (Karın ağrısı, gaz, şişlik, ishal, kabızlık gibi mide-bağırsak şikâyetleri)

6. Raynoud benzeri sendrom (El ve ayaklarda soğuga tahammülsüzlük)
7. Paresteziler (El, kol, ayak, bacak veya yüzde hissizlik, uyuşma, karıncalanma)
8. Sikka-like symptoms (Ağız ve göz kuruluğu)
9. Depresyon
10. Anksiyete
11. İrritabl mesane (idrara sık çıkma)
12. Konsantrasyon ve bellek bozukluğu
13. Dismenore

KARDİNAL BULGULAR:

1. Kronik yaygın ağrı

Süresi:

2. Hassas noktalar

Sayısı:

Ağrı düzeyi (VAS):

Ağrı yok

En şiddetli ağrı

18 hassas nokta:

Suboksipital kas insersiyonu,

Trapezius kasının üst kenar orta noktası,

Supraspinatus kasının orjini, spina skapula üzerinde orta sınıra yakın

Sternokleidomastoid kasın alt bölümü,

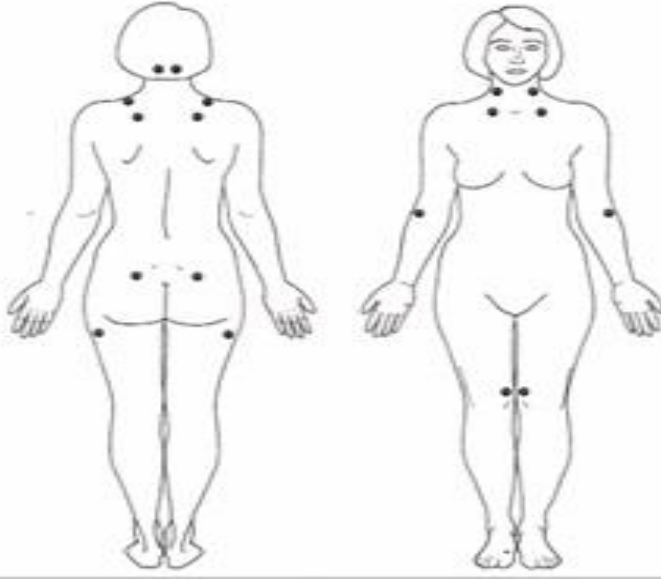
İkinci kostokondral bileşke,

Lateral epikondilin 2 cm distali,

Gluteal bölgenin üst dış kadranı,

Trokanterik çıkıntının posteriorunda

Eklem çizgisi proksimalinde, dizin medial yağ yastıkçığı



Ek 3: Beck Depresyon Ölçeği

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatle okuyunuz. BUGÜN DAHİL GEÇEN HAFTA İÇİNDE kendinizi nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Seçmiş olduğunuz cümlenin yanındaki numarayı daire içine alınız. Eğer bir gruptaki durumunuzu tarif eden birden fazla cümle varsa herbirini daire içine alarak işaretleyiniz.

Seçimi yapmadan önce her gruptaki cümlelerin hepsini dikkatle okuyunuz.

Ad- Soyad :.....

Tarih :.....

1-

- (0) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
- (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
- (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
- (3) O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

2-

- (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsara değilim.
- (1) Gelecek hakkında karamsarım.
- (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
- (3) Geleceğim hakkında umutsuzum ve bana sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş geliyor.

3-

- (0) Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
- (1) Çevremdeki bir çok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
- (2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
- (3) Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.

4-

- (0) Birçok şeyden eskisi kadar zevk almıyorum.
- (1) Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
- (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
- (3) Herşeyden sıkılıyorum.

5-

- (0) Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
- (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
- (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
- (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6-

- (0) Kendimden memnunum.
- (1) Kendi halimden pek memnun değilim.
- (2) Kendime çok kızıyorum.
- (3) Kendimden nefret ediyorum.

7-

- (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
- (1) Zayıf yanlarım ve hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
- (2) Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.
- (3) Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.

8-

- (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
- (1) Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
- (2) Kendimi öldürmek isterdim.
- (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

9-

- (0) Herzamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.

- (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
- (2) Çoğu zaman ağlıyorum.
- (3) Eskiden ağlayabilirdim, şimdi istesem de ağlayamıyorum.

10-

- 0 Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
- 1 Eskişine kıyasla daha kolay kızıyor yada sinirleniyorum.
- 2 Şimdi hep sinirliyim.
- 3 Bir zamanlar beni hep sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

11-

- (0) Başkaları ile görüşmek konuşmak isteğimi kaybetmedim.
- (1) Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak görüşmek istiyorum.
- (2) Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybettim.
- (3) Hiç kimseyle görüşüp, konuşmak istemiyorum.

12-

- (0) Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.
- (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
- (2) Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
- (3) Artık hiç karar veremiyorum.

13-

- (0) Aynada kendime baktığımda bir değişiklik görmüyorum.
- (1) Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
- (2) Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
- (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

14-

- (0) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
- (1) Birşeyler yapabilmek için gayret göstermek gerekiyor.
- (2) Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
- (3) Hiçbirşey yapamıyorum.

15-

- (0) Herzamanki gibi uyuyabiliyorum.
- (1) Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
- (2) Herzamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.

(3) Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.

16-

(0) Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.

(1) Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.

(2) Yaptığım her şey beni yoruyor.

(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

17-

(0) İştahım her zamanki gibi.

(1) İştahım eskisi kadar iyi değil.

(2) İştahım çok azaldı.

(3) Artık hiç iştahım yok.

18-

(0) Son zamanlarda kilo vermedim.

(1) İki kilodan fazla kilo verdim.

(2) Dört kilodan fazla kilo verdim.

(3) Altı kilodan fazla kilo verdim.

19-

(0) Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.

(1) Ağrı, sancı, mide bozukluğu ve kabızlık gibi

(2) Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.

(3) Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünmüyorum

20-

(0) Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.

(1) Cinsel konularda eskisinden daha iyiyim.

(2) Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.

(3) Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.

21-

(0) Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor.

(1) Cezalandırılabileceğimi seziyorum.

(2) Cezalandırılmayı bekliyorum.

(3) Cezalandırıldığımı hissediyorum.

Ek 3: Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ)

Soru 1. Geçtiğimiz hafta içinde aşağıdaki aktiviteleri ne sıklıkta gerçekleştirebildiğinizi belirtin. Bu aktivitelerden normal zamanlarda da yapmadıklarınız için yapmam sıklığını işaretleyin.

Her zaman	Sık sık	Nadiren	Hiç Yapmam
0	1	2	3

Alışveriş yapmak

Yemek yapmak

Elde bulaşık yıkamak

Makineyle halı süpürmek

Yatak toplamak

Orta mesafe yürümek

Misafirlığe gitmek

Bahçe işi yapmak

Araba sürmek

Merdiven çıkmak

Çamaşır makinesinde çamaşır yıkamak

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

0 1 2 3 4 5 6 7

Soru 3. Fibromiyalji rahatsızlığı yüzünden geçtiğimiz hafta kaç gün işlerinizden uzak kaldınız? (ev işleri dahil)

0 1 2 3 4 5 6 7

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

A. Çalışmalarınızı (ağır işler dahil) ağır ve diğer fibromiyalji şikayetleriniz ne ölçüde etkiledi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç etkilemedi												Çok etkiledi
B. Ağrınız ne derecede şiddetliydi?												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ağrım olmadı										Çok şiddetliydi		
C. Ne kadar yorgundunuz?												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Yorgun değildim										Çok yorgunum		
D. Sabah kalktığınızda kendinizi nasıl hissettiniz?												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
İyi dinlenmiş uyandım										Çok yorgun uyandım		
E. Sabah sertliğiniz ne kadar şiddetliydi?												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Hiç olmadı										Çok şiddetliydi		
F. Sinirliliğiniz ya da anksiyeteniz ne düzeydeydi?												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Hiç olmadı										Çok gergindim		
G. Depresyonunuz veya moral bozukluğunuz ne düzeydeydi?												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Hiç olmadı										Çok fazlaydı		

Ek 4:

SF-36 YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

YÖNERGE: Bu tarama formu size sağlığınıza ilgili görüşlerinizi sormaktadır. Bu bilgiler sizin nasıl hissettiğinizi ve her zamanki faaliyetlerinizi ne rahatlıkla yapabildiğinizi izlemekte yardımcı olacaktır.

Bütün soruları belirtildiği şekilde cevaplayın. Eğer bir soruyu ne şekilde cevaplayacağınızdan emin olmazsanız, lütfen en yakın cevabı işaretleyin

1. Genel olarak sağlığınıza nasıl değerlendirirsiniz?

(birinin etrafına daire çizin)

Mükemmel	1
Çok iyi	2

İyi	3
Fena değil	4
Kötü	5

2. Geçen seneye karşılaştırıldığında şimdi sağlığını nasıl değerlendirirsiniz?

(birinin etrafına daire çizin)

Bir yıl önceye göre çok daha iyi.....	1
Bir yıl önceye göre daha iyi.....	2
Hemen hemen aynı.....	3
Bir yıl önceye göre daha kötü.....	4
Bir yıl önceye göre çok daha kötü.....	5

3. Aşağıdakiler normal olarak gün içerisinde yapıyor olabileceğiniz bazı faaliyetlerdir. Şu sıralarda sağlığınıza sizi bu faaliyetler bakımından kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

(her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

FAALİYETLER	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a. Kuvvet gerektiren faaliyetler , örneğin ağır eşyalar kaldırmak, futbol gibi sporlarla uğraşmak	1	2	3
b. Orta zorlukta faaliyetler , örneğin masa kaldırmak, süpürmek, yürüyüş gibi hafif spor yapmak	1	2	3
c. Çarşı-Pazar torbalarını taşımak	1	2	3
d. Birkaç kat merdiven çıkmak	1	2	3
e. Bir kat merdiven çıkmak	1	2	3
f. Eğilmek, diz çökmek, yerden bir şey almak	1	2	3
g. Bir kilometreden fazla yürümek	1	2	3
h. Birkaç yüz metre yürümek	1	2	3
ı. Yüz metre yürümek	1	2	3
j. Yıkanmak yada giyinmek	1	2	3

4. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde bedensel sağlığınız nedeniyle aşağıdaki sorunların herhangi biriyle karşılaştınız mı?

(her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

	EVET	HAYIR
a. İş yada iş dışı uğraşılara verdiğiniz zamanı kıstmak zorunda kalmak	1	2
b. Yapmak istediğinizden daha azını yapabilmek (bitmeyen projeler, temizlenmeyen ev gibi.....)	1	2
c. Yapabildiğiniz iş türünde yada diğer faaliyetlerde kısıtlanmak	1	2
d. İş yada diğer uğraşları yapmakta zorlanmak	1	2

5. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde duygusal problemleriniz nedeniyle (üzüntülü yada kaygılı olmak gibi) aşağıdaki sorunların herhangi biriyle karşılaştınız mı?

(her satırda bir sayının etrafına daire çizin)

	EVET	HAYIR
a. İş yada iş dışı uğraşılara verdiğiniz zamanı kıstmak zorunda kalmak	1	2
b. Yapmak istediğinizden daha azını yapabilmek (bitmeyen projeler, temizlenmeyen ev gibi.....)	1	2
c. İş yada diğer uğraşları her zamanki gibi dikkatlice yapamamak	1	2

6. Son bir ay (4 hafta) içerisinde bedensel sağlığınız ya da duygusal problemleriniz aileniz, arkadaşlarınız, komşularınızla yada diğer gruplarla normal olarak yaptığınız sosyal faaliyetlere ne ölçüde engel oldu?

(birinin etrafına daire çizin)

Hiç	1
Biraz	2
Orta derecede	3
Epeyce	4

Çok fazla 5

7. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde ne kadar bedensel ağrılarınız oldu?

(birinin etrafına daire çizin)

Hiç 1

Çok hafif 2

Hafif 3

Orta hafiflikte 4

Aşırı derecede 5

Çok aşırı derecede 6

8. Son bir ay (4 hafta) içerisinde ağrı normal işinize (ev dışında ve ev işi) ne kadar engel oldu?

(birinin etrafına daire çizin)

Hiç olmadı 1

Biraz 2

Orta derecede 3

Epeyce 4

Çok fazla 5

9. Aşağıdaki sorular geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizle ve işlerin sizin için nasıl gittiğiyle ilgilidir. Lütfen, her soru için nasıl hissettiğinize en yakın olan cevabı verin.

Geçtiğimiz 4 hafta içindeki sürenin ne kadarında

(birinin etrafına daire çizin)

	Her zaman	Çoğu zaman	Epeyce	Arada sırada	Çok ender	Hiçbir zaman
Kendinizi hayat dolu hissettiğiniz?	1	2	3	4	5	6
Çok sinirli bir kişi olduğunuz?	1	2	3	4	5	6
Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu?	1	2	3	4	5	6

Sakin ve huzurlu hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
Çok enerjiniz oldu?	1	2	3	4	5	6
Mutsuz ve kederli oldunuz?	1	2	3	4	5	6
Kendinizi bitkin hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
Mutlu ve sevinçli oldunuz?	1	2	3	4	5	6
Yorgun hissettiniz?	1	2	3	4	5	6

10. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde bu sürenin ne kadarında bedensel sağlığınız ya da duygusal problemleriniz sosyal faaliyetlerinize (arkadaş, akraba ziyareti gibi) engel oldu?

(birinin etrafına daire çizin)

Her zaman	1
Çoğu zaman	2
Bazen.....	3
Çok ender	4
Hiçbir zaman	5

11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar DOĞRU ya da YANLIŞ ?

(birinin etrafına daire çizin)

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çok kere yanlış	Kesinlikle yanlış
Başkalarından biraz daha kolay hastalandığımı düşünüyorum	1	2	3	4	5
Ben de tanıdığım	1	2	3	4	5

herkes kadar sağlıklıyım					
Sağlığımın kötü gideceğini sanıyorum	1	2	3	4	5
Sağlığım mükemmeldir	1	2	3	4	5

