

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

**FİBROMİYALJİDE BİYOELEMENTLERİN HASTALIK  
AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ayşe Ukbe BAYKUT**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Arif GÜLKESEN**

**ELAZIĞ  
2017**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Arzu KAYA

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Arif GÜLKESEN

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve tamamlanması süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Arif GÜLKESEN'e, hasta takibindeki yaklaşımlarından ve eğitimime katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Arzu KAYA'ya ve Yrd. Doç. Dr. Gürkan AKGÖL'e, ihtisasımın ilk iki yılını geçirdiğim İnönü Üniversitesi FTR Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarım Prof. Dr. Yüksel ERSOY'a, Prof. Dr. Zühal ALTAY'a, Yrd. Doç. Dr. Tülay YILDIRIM'a ve fakülteden ayrılmış olan hocam Prof. Dr. Özlem BAYSAL'a,

İhtisasımın ilk yıllarında hastaya yaklaşımı öğrendiğim değerli uzman arkadaşlarım Uzm. Dr. Egemen KIZILAY, Uzm. Dr. Derya YAĞAR, Uzm. Dr. Saffet ÖZDEMİR, Uzm. Dr. Didem KILINÇ SARI, Uzm. Dr. Bilengül ASLAN VURAL, Uzm. Dr. Sezgin Zontul, Uzm. Dr. Mustafa BALTACI, Uzm. Dr. Mustafa GÜR, Uzm. Dr. Zeynep SARICAN AYDEMİR, Uzm. Dr. Umut BAKAY'a

Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarım Dr. Ezgi Deniz ÇIPLAK, Dr. Emine KOLU, Dr. Ahmet KOCAER, Dr. Hakan APAYDIN, Dr. Selçuk ALTAY, Dr. Ali GÜRBÜZ, Dr. Engin APAYDIN, Dr. Canan DEMİRDAĞ GÜR, Dr. Gökçe BAŞKAN KÜÇÜKER, Dr. Mehmet KÜÇÜKER, Dr. Mahmut ÇAKILLI, Dr. Mustafa Cihan AKÇA'ya,

Berber çalıştığımız ve her konuda desteklerini esirgemeyen fizyoterapistlerimize, hemşirelerimize, personellerimize ve sekreterlerimize,

Her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri ve fedakârlıkları olan değerli annem Fazilet KARLIDAĞ'a, ablam Aslı YILMAZ'a, kardeşlerim Seniha Betül KARLIDAĞ ve Beyzanur KARLIDAĞ'a,

Sevgili eşim Murat BAYKUT'a teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı, fibromiyalji sendromu (FMS) tanısı alan hastalarda ve non-inflamatuar ağrısı olan kontrol grubunda serum biyoelementlerin düzeyini tespit ederek FMS'de biyoelementlerin hastalık aktivitesiyle ilişkili olup olmadıklarını araştırmak, aynı zamanda FMS ile birlikteliği düşünülen depresyon ve anksiyete durumunun serum biyoelement miktarıyla orantılı olup olmadığını belirlemektir.

Çalışmaya 50 FMS tanılı hasta ve 50 kontrol hastası alındı. Kontrol grubu osteoartrit, periartrit, bölgesel ağrı sendromu gibi non-inflamatuar ağrısı olan hastalardan oluşuyordu. Tüm hastalar ACR 2010 sınıflandırma kriterlerine göre değerlendirildi. Hastaların fonksiyonel, emosyonel ve genel sağlık değerlendirmeleri için fibromiyalji etki anketi (FIQ), hastane anksiyete ve depresyon ölçeği (HAD) ve nottingham sağlık profili (NHP) anketi uygulandı. Çalışmaya alınan tüm hastaların tam kan sayımı, biyokimya, kan sedimentasyon değerleri, serum CRP, RF, kalsiyum, fosfor, parathormon, TSH ve D vitamini, serum selenyum, magnezyum, mangan, demir, bakır, çinko değerleri kaydedildi.

Fibromiyalji sendromu hastalarının serumlarındaki selenyum, bakır ve çinko düzeyleri kontrol hastalarınınkine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.05$ ). İki grubun magnezyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Demir düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen FMS hastalarında daha yüksekti ( $p > 0.05$ ). Mangan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen FMS hastalarında daha düşüktü ( $p > 0.05$ ).

Çalışmamızda FMS hastalarında serum selenyum, bakır, demir, çinko, magnezyum ve mangan gibi eser element düzeylerinin değiştiği, bu hastalarda yaygın ağrının olması, hastaların fiziksel aktivite düzeylerinin ve yaşam kalitelerinin düşmesi gibi şikayet ve bulguların bu değişikliklerle ilişkili olmadığı, değişikliklerin daha çok hastalığa sıklıkla eşlik eden depresyon ve anksiyete ile ilişkili olduğu görüldü. FMS hastalarında depresyon ve anksiyete gözden kaçırılmamalı, gerekli medikal tedavi ve eser element takviyeleri yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Fibromiyalji sendromu, eser elementler, çinko, magnezyum, depresyon

## ABSTRACT

### EFFECTS ON DISEASE ACTIVITIES IN FIBROMYALGIA BIOELEMENTS

The purpose of this study is to investigate whether bioelements in FMS are related to disease activity in patients with fibromyalgia syndrome (FMS) and in the control group with noninflammatory pain by determining the level of serum bioelements, at the same time, whether the depression and anxiety state associated with FMS is proportional to the amount of serum bioelement.

50 FMS patients and 50 control patients were included in the study. The control group consisted of patients with non-inflammatory pain such as osteoarthritis, peri-arthritis, regional pain syndrome. All patients were evaluated according to ACR 2010 classification criteria. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), hospital anxiety and depression scale (HAD) and nottingham health profile (NHP) questionnaires were administered for functional, emotional and general health evaluations of the patients. Values of whole blood count, biochemistry, blood sedimentation values, serum CRP, RF, calcium, phosphorus, parathormone, TSH and D vitamins, serum selenium, magnesium, manganese, iron, copper and zinc values were recorded in all the study subjects.

Selenium, copper and zinc levels in serum of FMS patients were statistically higher than control patients ( $p < 0.05$ ). There was no statistically significant difference between magnesium levels of two groups ( $p > 0.05$ ). Although there was no statistically significant difference between iron levels, it was higher in FMS patients ( $p > 0.05$ ). Although there was no statistically significant difference between the manganese levels, it was lower in FMS patients ( $p > 0.05$ ).

In our study, it was seen, in FMS patients, there is changes in trace element levels such as serum selenium, copper, iron, zinc, magnesium and manganese, widespread pain in these patients, and complaints and findings such as the decrease of physical activity levels and quality of life of the patients are not related to these changes, changes were more often associated with depression and anxiety, often associated with illness. Depression and anxiety should not be missed in FMS patients, necessary medical treatment and trace element reinforcements should be done.

**Keywords:** Fibromyalgia syndrome, trace elements, zinc, magnesium, depression

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Fibromiyalji sendromu	1
1.1.1. Tarihçe	1
1.1.2. Tanım	2
1.1.3. Epidemiyoloji	2
1.1.4. Etyopatogenez	3
1.1.4.1. Ağrının işlenmesinde değişiklik	3
1.1.4.2. Kas hasarı ve kas işlevlerinde bozukluklar	3
1.1.4.3. Genetik yatkınlık	4
1.1.4.4. Dopaminerjik yollar	4
1.1.4.5. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ve morfometrik analizler	4
1.1.4.6. Uyku bozuklukları	5
1.1.4.7. Psikolojik stres, psikiyatrik morbidite	5
1.1.4.8. Merkezi Sinir Sistemindeki Değişiklikler	6
1.1.4.9. Nöroendokrin bozukluklar	6
1.1.4.10. Otonom sinir sistemi disfonksiyonu	7
1.1.4.11. İmmün sistem değişiklikleri	7
1.1.4.12. Enfeksiyonlarla FMS ilişkisi	8
1.1.5. Klinik özellikler	8
1.1.5.1. Ağrı	9
1.1.5.2. Yorgunluk-halsizlik	9
1.1.5.3. Sabah yorgunluğu	9
1.1.5.4. Tutukluk	9

1.1.5.5. Yumuşak dokularda öznel şişlik hissi	9
1.1.5.6. Uyku bozukluğu	10
1.1.5.7. Parestezi	10
1.1.5.8. Baş ağrısı	10
1.1.5.9. Psikolojik bulgular	10
1.1.5.10. İrritabl bağırsak sendromu	10
1.1.5.11. Dismenore	10
1.1.5.12. Raynaud fenomeni	10
1.1.5.13. Ağız ve göz kuruluğu	11
1.1.5.14. Huzursuz bacak sendromu	11
1.1.5.15. Kadın üretral sendromu	11
1.1.5.16. Dispne	11
1.1.5.17. FMS ile birlikte olabilen hastalıklar	11
1.1.6. Fizik muayene ve laboratuvar bulguları	11
1.1.7. Tanı	12
1.1.7.1. ACR 2010 FMS sınıflandırma kriterleri	13
1.1.8. Ayırıcı tanı	14
1.1.8.1. Miyofasyal ağrı sendromu (MAS)	14
1.1.8.2. Kronik yorgunluk sendromu (KYS)	14
1.1.8.3. Depresyon	15
1.1.8.4. Diğer klinik durumlar	15
1.1.9. Tedavi	16
1.1.9.1. Nonfarmakolojik tedavi	16
1.1.9.1.1. Eğitim	16
1.1.9.1.2. Bilişsel davranış tedavisi (BDT)	16
1.1.9.1.3. Egzersiz	17
1.1.9.1.4. Fizik tedavi yöntemleri	17
1.1.9.1.5. Diğer tedaviler	18
1.1.9.2. Farmakolojik tedavi	18
1.1.9.2.1. Anti-inflamatuar ilaçlar	18
1.1.9.2.2. Analjezik ilaçlar	18
1.1.9.2.3. Trisiklik antidepresanlar	18

1.1.9.2.4. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)	19
1.1.9.2.5. Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI)	19
1.1.9.2.6. Antikonvülzanlar	19
1.1.10. Prognoz	20
1.2. Biyoelementler	20
1.2.1. Demir (Fe)	21
1.2.2. Çinko (Zn)	22
1.2.3. Bakır (Cu)	23
1.2.4. Manganez (Mn)	24
1.2.5. Selenyum (Se)	25
1.2.6. Magnezyum (Mg)	25
1.3. Makro ve Mikro Elementlerin Fibromiyalji ile İlişkisi	26
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>32</b>
2.1. Hasta ve kontrol grubu	32
2.2. Çalışma protokolü	32
2.2.1. Demografik özellikler	32
2.2.2. Visual Analog Skala (VAS)	32
2.2.3. Fibromiyalji etki anketi (FIQ)	33
2.2.4. ACR 2010 sınıflandırma kriterlerinin uygulanması	34
2.2.5. Nottingham sağlık profili (NHP)	34
2.2.6. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği (HAD)	35
2.3. Laboratuvar değerlendirmeleri	35
2.4. İstatistiksel Analizler	35
<b>3. BULGULAR</b>	<b>37</b>
3.1. Grupların korelasyonu	47
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>50</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>57</b>
<b>6. EKLER</b>	<b>76</b>
<b>7.ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>87</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> FMS ve kontrol grubunda yaş, boy, kilo ve VKİ dağılımı	37
<b>Tablo 2.</b> FMS ve kontrol grubu çalışma durumu	37
<b>Tablo 3.</b> FMS ve kontrol grubu eğitim durumu	37
<b>Tablo 4.</b> FMS ve kontrol grubu medeni durum	38
<b>Tablo 5.</b> FMS ve kontrol grubu menapoz durumu	38
<b>Tablo 6.</b> FMS ve kontrol grubunda sigara kullanımı	38
<b>Tablo 7.</b> Rutin olarak bakılan laboratuvar değerleri	39
<b>Tablo 8.</b> Ca, P, vitamin D ve PTH düzeyleri	39
<b>Tablo 9.</b> TSH ve kreatinin düzeyleri	40
<b>Tablo 10.</b> Eser element değerleri	40
<b>Tablo 11.</b> Ağrı süreleri ve ağrı VAS skoru	40
<b>Tablo 12.</b> FIQ skoru	41
<b>Tablo 13.</b> Nottingham sağlık profili (NHP)	41
<b>Tablo 14.</b> NHP uyku skoru	41
<b>Tablo 15.</b> NHP uyku skoru parametreleri	42
<b>Tablo 16.</b> Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği (HAD)	42
<b>Tablo 17.</b> HAD anksiyete ve HAD depresyon skoru	43
<b>Tablo 18.</b> HAD depresyon skoru	43
<b>Tablo 19.</b> HAD depresyon skoru parametreleri	44
<b>Tablo 20.</b> HAD anksiyete skoru	44
<b>Tablo 21.</b> HAD anksiyete skoru parametreleri	45
<b>Tablo 22.</b> FMS grubunda HAD ölçeğinin değerlendirmesi	46
<b>Tablo 23.</b> Kontrol grubunda HAD ölçeğinin değerlendirmesi	47
<b>Tablo 24.</b> FMS grubunun korelasyonları	48
<b>Tablo 25.</b> Kontrol grubunun korelasyonları	49

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACR</b>	: American College of Rheumatology
<b>ANA</b>	: Antinükleer antijen
<b>AS</b>	: Ankilozan spondilit
<b>BDT</b>	: Bilişsel davranış tedavisi
<b>BDÖ</b>	: Beck depresyon ölçeği
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DEA</b>	: Demir eksikliği anemisi
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>EMG</b>	: Elektromyografi
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>FIQ</b>	: Fibromiyalji etki anketi
<b>FMS</b>	: Fibromiyalji sendromu
<b>HBS</b>	: Huzursuz bacak sendromu
<b>HGB</b>	: Hemoglobin
<b>HHA</b>	: Hipotalamo-hipofizer aks
<b>HN</b>	: Hassas nokta
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IDEA</b>	: Anemi olmadan demir eksikliği
<b>IGF-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü -1
<b>KYS</b>	: Kronik yorgunluk sendromu
<b>MAS</b>	: Miyofasyal ağrı sendromu
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>PTH</b>	: Parathormon
<b>RA</b>	: Romatoid artrit
<b>RF</b>	: Romatoid faktör
<b>ROS</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematosus
<b>SOAİ</b>	: Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç
<b>SNRI</b>	: Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü

<b>SS</b>	: Semptom ciddiyeti
<b>SSRI</b>	: Selektif serotonin geri alım inhibitörü
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi
<b>TENS</b>	: Transkütan elektriksel sinir uyarımı
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>VAS</b>	: Visüel analog skala
<b>WPI</b>	: Yaygın ağrı indeksi



## 1. GİRİŞ

Fibromiyalji Sendromu (FMS), hassas noktaların varlığı, yaygın ağrı ve kaslarda hassasiyet, yorgunluk ile karakterize, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, kas-iskelet sisteminin kronik ağrılı bir durumudur (1). Baş ağrısı, baş dönmesi, sabah sertliği, irritable mesane ve bağırsak sendromu, çene ağrısı, karın ve göğüs ağrıları, sikka semptomları, Raynaud fenomeni, retiküler deri renk değişikliği, deri duyarlılığı, hipermobilitate sendromu, dismenore, huzursuz bacak sendromu, ellerde subjektif şişlik hissi, mitral valv prolapsusu, paresteziler gibi bulgular hastalığa eşlik edebilmektedir (2, 3).

Fibromiyalji sendromu diğer fonksiyonel somatik sendromlar gibi tartışmalı bir hastalıktır (4-7). FMS, Symthe ve Moldofsky'nin tanımladığı kriterlerden sonra ilk defa ayrı bir klinik antite olarak ele alınmıştır (8). Daha sonra 1990'da American College of Rheumatology (ACR) FMS'yi sınıflandırmada yeni kriter grubu oluşturdu. Bu kriter grubuna göre FMS tanısı için, yaygın ağrı varlığı ve belirlenen 18 noktanın en az 11'inde hassasiyet olmalıdır (9). Zamanla FMS'nin daha fazla tanınması ile 1990 ACR sınıflandırma kriterlerine itirazlar oluşmaya başladı (10).

Öte yandan FMS hastaları, ağrı ve lokalize vücut hassasiyetinden daha geniş bir semptom kompleksine sahiplerdir. Hastalığa sıklıkla eşlik eden somatik semptomlar ve kognitif değişiklikler ACR 1990 sınıflandırma kriterlerinde bulunmamaktadır (11-13).

Bu eksiklikleri tamamlamak için 2010 yılında Wolfe ve ark. (10) hassas nokta muayenesini içermeyen yeni bir kriter grubu oluşturdular. FMS ön tanı kriteri diye adlandırılan bu kriter FMS tanısında alternatif bir yöntemi temsil etmektedir.

Bu çalışmanın amacı, kadın FMS hastalarında biyoelement düzeylerinin hastalık aktivitesi, depresyon ve anksiyete arasındaki ilişkisini incelemektir

### 1.1. Fibromiyalji sendromu

#### 1.1.1. Tarihçe

18.yüzyılda Avrupalı doktorlar, yumuşak doku ağrısını eklem romatizmalarından ayırmışlar ve bunu kas romatizması kategorisine sokmuşlardır.

Hastalığın romatizmal bir durum ve kasta ağrılı noktalarla beraber olduğunu ilk kez 1843'te Froriep tarif etmiştir (14).

1904 yılında Gowers "fibrozit" terimini kullanmış, 1920'lerde "müsküler romatizma", "nonartiküler romatizma", 1950-60'larda "psikojenik romatizma" gibi tanımlar kullanılmıştır (3, 15). 1981'de Yunus ve ark. (13) biyopsilerde gerçek bir enflamasyon olmaması nedeniyle "fibrozit" yerine "fibromiyalji" teriminin kullanılmasının daha uygun olacağını belirtmişlerdir.

1987'de Amerikan Tıp Birliği fibromiyalji'yi özürüllüğe yol açan gerçek bir hastalık olarak kabul etmiş ve aynı yıl Goldenberg FMS terimini önermiştir (6).

Fibromiyalji sendromu önceleri primer ve sekonder olarak sınıflandırılırken tanı ve tedavi açısından farklılık göstermediği için son yıllarda bu ayırım kaldırılmış ve beraberinde başka hastalık olsun veya olmasın tüm olgular fibromiyalji sendromu olarak isimlendirilmiştir. Bu ayırım sadece araştırmalarda kullanılmaktadır (16).

### **1.1.2. Tanım**

Fibromiyalji sendromu; spesifik laboratuvar bulgusu olmayan, kas iskelet sisteminde yaygın ağrı ve katılıkla birlikte fizik muayenede palpasyonla ağrılı hassas noktalar (HN) saptanan, klinik bir tablodur. FMS'li hastalarda aynı zamanda dirençli yorgunluk, fonksiyonel ve kognitif bozukluklar, uyku düzensizlikleri, paresteziler, irritabl bağırsak sendromu ve duyu durum bozuklukları da tabloya eşlik edebilmektedir (9, 17).

### **1.1.3. Epidemiyoloji**

Fibromiyalji sendromu, toplumda prevalansı yüzde 1 ile 5 arasında olan bir sendromdur. Tüm etnik gruplarda, her yaş ve cinsiyette görülebilmekle beraber hastaların %85-90'ını 40-60 yaş grubu kadınlar oluşturmaktadır. Çocuklardaki ve yaşlılardaki klinik özelliklerin erişkinlerle benzer olduğu görülmüştür (18, 19).

Hastalık prevalansı yaşla artış göstermektedir. En dramatik artış 5-6. dekat arasındadır ve bu yaş grubunda görülme sıklığı %7.5-10'dur. Toplum çalışmalarında, eğitim ve sosyo-ekonomik düzeyi düşük olanlarda daha sık FMS geliştiği gösterilmiştir (20).

Erkek FMS'li hastalarda kadınlara oranla hassas noktaların sayısı ve eşlik eden semptomlar daha az görülmüştür (21).

Fibromiyalji sendromu demografik ve sosyal durumlardan etkilenebilmektedir. Bunlar kadın cinsiyet, boşanmış olmak, eğitim seviyesinin düşük olması, gelir düzeyinin düşük olması gibi faktörler olabilir. Bu sendromla ilişkili psikososyal faktörler somatizasyon bozuklukları, anksiyete, ailesel ve kişisel depresyon öyküsü gibi durumlardır (22).

#### **1.1.4. Etyopatogenez**

Fibromiyalji sendromunun etyolojisi ve patofizyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Hastalığa yol açan tek bir neden yoktur. Elde edilen bilgilere göre nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi başta olmak üzere birçok sistemde bozukluk, psikososyal değişkenler, çevresel stres faktörleri ve genetik faktörler patofizyolojide rol oynamaktadır. Genetik yatkınlık zemininde, travmatik, enflamatuvar, hormonal ve immünolojik faktörlerin, stresin, depresyon ve kaygı durumlarının bu sendromu tetiklediği düşünülmektedir. Hipotalamo-hipofizier-adrenal aks bozukluğu da hastalığın patofizyolojisinde göze çarpan konulardan biridir.

Temel problem olan ağrının genellikle yumuşak dokularda ve kaslarda hissedilmesinden dolayı uzunca bir süre hastalığın kaslarla ilgili olduğu düşünülmüş, ancak kaslarda patolojik herhangi bir bulgu saptanamamıştır. Hastalıkta görülen değişikliklerin, ağrı ve ağrı sonucu ortaya çıkan düşük fiziksel aktiviteye ikincil geliştiği düşünülmektedir (23-27).

##### **1.1.4.1. Ağrının işlenmesinde değişiklik**

Fibromiyalji sendromlu hastaların santral sinir sisteminde duyuların ve ağrının işlenmesinde farklılıklar tespit edilmiş; normal kişilerde ağrıya yol açmayan uyaranların ağrıya neden olduğu, hastaların sağlıklı kontrollere göre elektrik akımı, ısı, basınç gibi uyaranları daha düşük düzeylerde ağrılı olarak algıladıkları saptanmıştır (28, 29).

##### **1.1.4.2. Kas hasarı ve kas işlevlerinde bozukluklar**

Birçok araştırmacı FMS'deki ağrının nedenini açıklamak için bu hastaların kas dokularındaki olası anormallikleri araştırmıştır. Pek çok çalışmada kasların ultrastrüktürel yapısı ve fonksiyonlarında bozulma olduğu ileri sürülmüştür.

Yunus ve ark. (30) FMS'li hastaların kas biyopsilerini elektron mikroskop ile değerlendirdiklerinde subsarkolemmal glikojen ve interfibriller lipit depolanması tespit etmişlerdir. Bengtsson ve ark. (27) FMS' li hastaların trapezius kasındaki hassas bölgede, ATP ve fosfokreatin düzeyinde azalma ve 'ragged red 'olarak tanımlanan güve yeniği benzeri hasarlı kas bölgeleri belirlemiştir.

Bazı kas hastalıklarının değerlendirilmesinde yararlı bulunan P-31 manyetik rezonans spektroskopisi ile fibromiyalji sendromunda yapılan çalışmalarda istirahat ve egzersiz sırasında kas ve inorganik fosfat oranları değerlendirilmiş ve hastalarda istirahatta daha düşük ATP ayrıca daha düşük fosfokreatin/ inorganik fosfat oranı belirlenmiştir. Anormal kas enerji metabolizmasına ait bir bulgu saptanmamıştır (31).

Bennett ve ark. (32) egzersiz esnasında fibromiyalji hastalarının kaslarında kontrol grubuna kıyasla düşük kan akımının olduğunu saptamışlar.

#### **1.1.4.3. Genetik yatkınlık**

Kanıtlanmamış olmakla birlikte bazı çalışmalar FMS'de genetik bir temelin olduğunu düşündürmektedir (33).

Genetik çalışmalarda sağlıklı kontrollerde %30, FMS hastalarında %64 oranında DR4 antijeni saptanmış (34). Genetik zemini olduğu düşünülen bu hastalığın aydınlatılabilmesi için daha çok çalışma gerekmektedir.

#### **1.1.4.4. Dopaminerjik yollar**

Fibromiyalji sendromunda dopaminerjik ağrı yolları ile ilgili bazı hipotezler de öne sürülmüştür. Akut stres sonrası analjezi gelişmesinin aksine kronik stresin rat çalışmalarında hiperaljeziye yol açtığı gösterilmiştir. Bu hiperaljezinin nukleus accumbens'te dopamini azaltmasına bağlı olduğu belirtilmiştir (35).

#### **1.1.4.5. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ve morfolojik analizler**

Fibromiyalji sendromlu hastalarda yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında talamusta tek veya çift taraflı bölgesel kan akımında azalma gösterilmiştir. Beyinde de ağrıyla ilişkili yapılarda çeşitli değişiklikler olduğu saptanmıştır (36).

#### **1.1.4.6. Uyku bozuklukları**

Fibromiyalji sendromlu hastalarda uykunun siklik alternan paterninde artış ve bunun da mevcut semptomlarla ilişkisi gösterilmiştir (37).

İlk kez Moldofsky ve ark. (38) normal kontrollerde dinlendirici olmayan uykuyu deneysel olarak oluşturduktan sonra, ortaya çıkan FMS semptomlarını gözlemlerler. Fibromiyaljide ilk bulunan objektif anormalite, EEG’de alfa dalgaları ve non- REM uyku fazında görülen alfa-delta dalgalarıdır. Normalde uykunun non-REM denilen 4. periyodunda, saniyede 1-2 dalganın görülmesi gerekmektedir. FMS’li hastalarda ise bu dönemin, saniyede 10-12 dalgalık bir alfa dalgaları akımıyla bölündüğü saptanmıştır. Uyku bozukluğunun sadece tek bir endojen bozukluğa mı bağlı yoksa anksiyete, depresyon veya FMS’nin gece ağrısına sekonder olarak mı geliştiği, yani uyku bozukluğunun mu FMS’yi yoksa FMS’nin mi uyku bozukluğu oluşturduğu kesin olarak bilinmemektedir (39).

Gece sık uyanma ve huzursuz bacak hareketleri de uyku bozukluğunun bir parçasıdır. Bozulmuş uyku paterninin ağrının oluşmasına yol açtığı ve ağrı ile birlikte depresif semptomlarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (40).

Uyku bozukluğunun, kas-iskelet sistemi ağrısı ile birlikte tutukluğa sebep olduğu da belirtilmiştir (41).

Uyku kalitesi ertesi gün içerisindeki ağrı şiddeti için iyi bir belirteçtir (42). Tüm bu faktörlerin hastalık şiddetine katkısı kişiden kişiye farklılık göstermektedir.

#### **1.1.4.7. Psikolojik stres, psikiyatrik morbidite**

Yapılan çalışmalarda spesifik bir patofizyoloji ve laboratuvar bulgusunun tespit edilememesi bazı araştırmacılarda hastalığın psikolojik kökenli olduğu yönünde bir kanaat gelişmesine neden olmuştur. Uzun yıllardır FMS ile psikojenik ağrılar, psikonevrozlar ve kişilik bozuklukları arasında sıkı bir ilişki olduğuna inanılmıştır (43).

Fibromiyalji sendromlu hastalarında anksiyete, depresyon ve somatizasyona kronik ağrılı diğer durumlar ve sağlıklı kontrollere göre daha sık rastlanmaktadır. Bu durum kronik ağrıya gösterilen bir tepki olabilir. Maruz kalınan stres faktörleri kişiyi hem FMS’ye hem de duygu durum ve anksiyete bozukluklarına yatkın kılabilir (44).

Fibromiyalji sendromlu hastalarda çeşitli araştırmalarda affektif bozukluk gösterilmiştir. Sendroma eşlik eden migren, irritabl barsak sendromu, kronik yorgunluk gibi bulguların bu bozukluklarla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (45).

Fibromiyalji sendromlu hastaların hem kendilerinde hem de ailelerinde depresyon öyküsü yüksektir. FMS'li hastaların psikolojik skorları ile RA'lı hastaların skorları arasında yapılan bir çalışmada FMS'li hastalarda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (46). Yunus ve ark. (47) fibromiyaljide psikolojik durum ve klinik özellikler arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada psikolojik durum ile ağrılı bölge ve hassas nokta sayısı, uyku bozukluğu, yorgunluk gibi klinik özellikler arasında bir korelasyon olmadığını fakat ağrı şiddetinin psikolojik faktörlerden etkilenebileceğini bildirmişlerdir.

#### **1.1.4.8. Merkezi Sinir Sistemindeki Değişiklikler**

Serotonin triptofan aminoasidinden sentezlenir. Non- REM uykusu, ağrı ve ruh halinin düzenlenmesinde rol alan serotonin ayrıca P maddesinin (substans P) işlevlerini de değiştiren bir nörotransmitterdir. Azalması halinde non-REM uykusunda, somatik yakınmalarda, depresyon ve ağrıda artış olmaktadır. Ağrı şiddeti ve subjektif sabah ağrısı ile serum triptofan düzeyi arasında ters bir orantı vardır. FMS'li hastalarda serotonin prekürsörü olan triptofan mekanizmaları anormaldir. FMS'li hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında serum serotonin konsantrasyonu azalmış, plateletlerde serotonin reuptake reseptör sayısı artmıştır. Serotonin, hipotalamo hipofizer aksın (HHA) sirkadiyen ritmini etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda serotoninin HHA'yı ve hipotalamustan kortikotropin serbestleştirici hormon salınımını stimüle ettiği gösterilmiştir (16, 48).

Nöropeptit olan P maddesi primer nosiseptif afferent modülatuardır ve immün fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynar. FMS'li hastalarda substans P düzeyleri plazmada normal bulunurken beyin omurilik sıvısında normal kontrollerden 3 kat yüksek bulunmuştur (49).

#### **1.1.4.9. Nöroendokrin bozukluklar**

Bazı çalışmalarda FMS'li hastalardaki bazal kortizol düzeyleri normal veya hafif düşük olarak saptanmış, ağrı ile kortizol düzeylerinin arasında ilişki olduğu

gösterilmiştir. Bu da hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksın ritminde sapmaların olduğunu düşündürmektedir (50).

Yapılan çalışmalarda hipoglisemiye hipotalamo-hipofizer ve sempatoadrenal yanıt yetersiz bulunmuştur (51). FMS'li hastalarda bazal tiroid seviyesi normal olmakla birlikte tiroid salgılatıcı hormon ve tiroid stümüle edici hormon sekresyonu azalmıştır. FMS'li hastalarda total ve serbest kalsiyum ve kalsitonin seviyeleri düşük, paratiroid hormon seviyeleri ise normal sınırlarda bulunmuştur (52).

Bagge ve ark.'nın (53) yaptıkları bir çalışma sonucunda büyüme hormonu seviyeleri FMS'li hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyelerinde ise anlamlı fark bulunamamıştır. Fibromiyaljili hastaların çoğunluğunu kadınların oluşturması FMS ile seks hormonları arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Östrojen seviyeleri ile substans P ve serotonin arasında ilişki olduğu ve östrojenin bu iki hormonu beyinde modüle ettiği gösterilmiştir (54).

#### **1.1.4.10. Otonom sinir sistemi disfonksiyonu**

Fibromiyalji sendromlu hastalarda otonom sinir sisteminin işleyişinde değişiklikler olduğu gözlenmektedir. Tilt masası testinde ağrı artışı ve ortostatik hipotansiyon gözlenmiş, ayrıca supin pozisyonda kalp hızı değişkenliğinde azalma ve istirahat kalp hızında artış tespit edilmiştir (55).

Otonom sinir sistemi disfonksiyonunu gösteren presenkop epizotları, soğuk intoleransı, denge zorlukları ve Raynaud fenomeni benzeri semptomlar FMS ile ilişkili durumlardır (56).

Fibromiyaljili hastalarda sempatik aktivite bozukluğunu düşündüren bir bulgu egzersiz sonrası norepinefrin düzeylerinin kontrollerden düşük bulunmasıdır. Yüksek nöropeptid Y düzeyi, ağır fiziksel egzersiz ya da güçlü sempatik aktivasyona yol açan durumlarda görülür. Fibromiyaljili hastalarda plazma nöropeptid Y düzeyi kontrol deneklerinden anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ve sempatik aktivite bozukluğu lehine değerlendirilmiştir (3).

#### **1.1.4.11. İmmün sistem değişiklikleri**

Bir FMS subgrubunda 68/48 kD proteinine karşı affinitesi olan otoantikolar saptanmıştır (57).

İnterlökin-2 tedavisi alan kanser hastalarında FMS'ye benzer semptomların ortaya çıkması sonucu Wallace ve ark. (58) tarafından FMS'nin sitokinlerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Sitokinlerin bazı fizyolojik etkileri FMS'nin semptomları ile ilişkilendirilmiştir. Bu sitokinlerden bazıları; İL-1 Ra, İLβ-1, IFN-γ, TNF-α, İL-2, İL-6, İL-8, İL-10 olarak belirtilmiştir.

Bu alanda yapılan birçok çalışmada kullanılan yöntemlerin farklı, hasta sayılarının yetersiz olması ve birbirleri ile çelişen sonuçlar çıkması nedeni ile FMS'li hastalarda etyopatogeneze sorumlu olabilecek sitokinlerin salınımı ve fonksiyonları ile ilişkili bozukluktan söz etmek mümkün değildir (59).

Ağrının ön planda olduğu bu hastalıktan bahsederken sempatik sisteminde aktive olduğu ve sitokinlerin değerlerinde değişkenlik gözlenebileceği düşünülmelidir.

Bir çalışmada Caro fibromiyalji hastalarının %76 sında dermoepidermal bileşkede Ig G depositlerinin varlığını göstermiştir. Ayrıca diğer çalışmalarda doğal öldürücü hücre aktivitesinde azalma, periferik T helper ve/veya supresör hücre sayısında artış ve serum interlökin-2 yolunda bir hata varlığı gibi bazı immünolojik anormallikler gösterilmiştir. Düşük titrede anti nükleer antikorlar, raynaud fenomeni ve bazı hastalarda sikka semptomlarının olması fibromiyalji sendromunda immünolojik bozukluk kavramını güçlendirmektedir (16, 60).

#### **1.1.4.12. Enfeksiyonlarla FMS ilişkisi**

Çalışmalarda FMS ile ilişkilendirilmiş 40'dan fazla mikroorganizma gösterilmiştir. En sık adı geçen mikroorganizmalar; *Epstein-Barr virusu*, *Parvovirus*, *Borrelia burgdorferi* (Lyme hastalığı etkeni), Hepatit C virusu ve HIV 2'dir (61, 62).

#### **1.1.5. Klinik özellikler**

Fibromiyalji sendromunda kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, sabahları yorgun uyanma, dinlenememe, halsizlik, yumuşak dokularda öznel şişlik hissi, sabah tutukluğu, aşırı terleme, titreme, karıncalanma, soğuk ekstremiteler, Raynaud fenomeni, temporamandibüler eklem ağrısı, kronik baş ağrısı (migren), premenstrüel sendrom, dismenore, dizüri (kadın üretral sendromu), fonksiyonel solunum sistemi semptomları, irritabl kolon sendromu, fonksiyonel kardiyak semptomlar, anksiyete, sikka semptomları şeklinde farklı semptomlar vardır (63, 64).

#### **1.1.5.1. Ağrı**

Hastalığın en önemli bulgusu kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısıdır. Ağrının yaygınlığı aksiyal iskelette, alt ve üst vücut yarısında ve bedenın sağ ve sol tarafında (bir tarafta daha fazla olabilir) olarak tanımlanmaktadır. Kronik olması ise 3 aydan daha uzun süredir devam etmesini ifade etmektedir. Ağrının hissedildiği bölgeler; boyun, dirsek, çene, alt ekstremite, bel, sırt ve göğsün ön tarafıdır. Ağrının sınırları net olarak çizilemez ve geniş bir alandadır (65). Hastalar ağrılarının psikolojik stress, hava değişimleri, soğuk veya rutubet ile arttığını ifade ederler (14).

#### **1.1.5.2. Yorgunluk-halsizlik**

Fibromiyalji sendromlu hastaların yaklaşık olarak %75-90'ında halsizlik ve yorgunluk görülebilir (9, 66). FMS'li hasta popülasyonunda en sık rastlanan semptomlar arasındadır. Yorgunluk genellikle gün boyu sürer. Hastalar sürekli yorgun olduklarını ifade ederler. Günlük işlerini yaparken güçsüzlük ve halsizliğin belirginleştiğini belirtirler. Bu durum hastaların fiziksel aktivitesini etkiler (67).

#### **1.1.5.3. Sabah yorgunluğu**

Uyku kalitesinin önemli bir göstergesidir. Hastalar yataktan dayak yemiş gibi kalktıklarını veya kalkamadıklarını ifade ederler. Mevsim geçişlerinde daha belirgindir (68, 69).

#### **1.1.5.4. Tutukluk**

Fibromiyalji sendromlu hastalarda görülme sıklığı %75-85 arasında değişmektedir. Tüm vücutta hissedilir ve fonksiyonel kayıp yaratmaz. Sabahları daha belirgin olup tüm gün sürebilir (66, 68, 70).

#### **1.1.5.5. Yumuşak dokularda öznel şişlik hissi**

Hastaların yaklaşık % 50'sinde yumuşak doku şişliği hissi vardır. Objektif şişlik bulunmaz. Bu şişlik hissi genellikle ekstremitelerdedir. Artiküler ya da non-artiküler yerleşimli olabilir (66, 68).

#### **1.1.5.6. Uyku bozukluğu**

Fibromiyalji sendromlu hastalarda uyku bozukluğu oldukça siktir. Hastaların yaklaşık %75'inde görülür (67-69). Hastalar geceleri sık uyandıklarını, uykularının hafif olduğunu ve sabah yorgun uyandıklarını ifade ederler (6, 71).

#### **1.1.5.7. Parestezi**

Hastaların %40-60'ının ekstremitelerinde yaygın karıncalanma vardır. Sıklıkla st ekstremitede özellikle de parmaklarda ve gövdede görülür, ancak segmental bir dağılım söz konusu değildir (72).

#### **1.1.5.8. Baş ağrısı**

Fibromiyalji sendromlu hastaların %28-%58'inde migren ve migren dışı baş ağrıları bildirilmiştir (73).

#### **1.1.5.9. Psikolojik bulgular**

Fibromiyalji sendromlu hastaların %30- 40'ında vardır. Sıklıkla stres, anksiyete ve depresyonu içerir. Çalışmalarda FMS'li hastalardaki psikolojik problemler diğer romatolojik hastalıklardaki psikolojik problemlerle kıyaslandığında çeşit ve insidans açısından farklılık bulunamamıştır (67, 74).

#### **1.1.5.10. İrritabl bağırsak sendromu**

Fibromiyalji sendromlu hastalarda gastrointestinal problemler oldukça siktir ve %34-%60 arasında bildirilmiştir (17).

#### **1.1.5.11. Dismenore**

Fibromiyalji sendromlu hastaların %40-50'sinde görülmektedir (17).

#### **1.1.5.12. Raynaud fenomeni**

Fibromiyalji sendromlu hastaların % 30'unda Raynaud fenomeni bildirilmiştir (17).

#### **1.1.5.13. Ağız ve göz kuruluğu**

Sikka semptomlarındaki gibi kuruluk görülebilir. Bu semptomların anormal duyu algısı ile ilgili olduğu düşünölmektedir. Ağız kurumasının nedeni net olarak bilinmemekle birlikte, herhangi bir ilaç kullanımına bağlı gelişmez (75, 76).

#### **1.1.5.14. Huzursuz bacak sendromu**

Fibromiyalji sendromlu hastaların %30'unda görülür. Semptomlar daha çok uykudan önce ortaya çıkar. Kalça, uyluk ve ayakları da içine alacak şekilde tüm alt ekstremitede ağrı ve halsizlik ile seyreder (17).

#### **1.1.5.15. Kadın üretral sendromu**

Fibromiyalji sendromu hastalarında üriner yakınmalara da rastlanmaktadır. Dizüri, sık idrara çıkma ve suprapubik rahatsızlık hissinden oluşan bu tabloya kadın üretral sendromu denilmektedir. Bu hastalarda idrar sterildir (17).

#### **1.1.5.16. Dispne**

Fibromiyalji sendromlu hastalarda dispne şikayeti sıklıkla bulunmaktadır. Hafif efor sırasında bile ortaya çıkabilen dispne, bu hastalardaki genel fiziksel aktivite azlığına ve diyafram fonksiyon yetersizliğine bağlanmaktadır (17).

#### **1.1.5.17. FMS ile birlikte olabilen hastalıklar**

Fibromiyalji sendromu çeşitli konnektif doku hastalıkları (sistemik lupus eritematosus (SLE), raynaud sendromu, ankilozan spondilit (AS), sjögren sendromu, romatoid artrit (RA) gibi) ile birlikte görülebilir. Romatoid artrit ile % 25 sıklıkta, Sistemik lupus eritematozus ile % 30 sıklıkta, Sjögren sendromu ile % 22 sıklığında birlikte görüldüğünü rapor eden yayınlar mevcuttur (77, 78).

Fibromiyalji sendromlu hastalarda temporomandibular eklem disfonksiyonu, kostokondrit, mitral valv prolapsusu, hipotiroidi, bursit, tekrarlayan tendinit, seksüel disfonksiyon ve plantar fasit gibi patolojiler görülebilmektedir (9, 79, 80).

#### **1.1.6. Fizik muayene ve laboratuvar bulguları**

Fizik muayenede en önemli bulgu çok sayıda hassas nokta varlığıdır. Hassas noktalar el ile 4 kg'lık basınç uygulaması ile ortaya çıkarılabilir. Anormal nörolojik

bulgu, kas güçsüzlüğü ya da objektif eklem şişliği saptanmaz. Yaygın ağrı sebebiyle periferik eklemlerde hassasiyet bulunabilir (9, 17).

Bazı hastalarda ağrılı olmayan dokunmalar bile ağrıya yol açabilir. Bu duruma “allodini” denilmektedir. Fizik muayenede kutanöz hiperemi, deri katlama testi, retiküler diskolorasyon gibi bulgular olabilmekle birlikte tanı için gerekli değildir (9).

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

Romatoid faktör (RF), antinükleer antijen (ANA) ve Lyme antikoru gibi serolojik testler FMS’de anlamlı olmadığından ve sağlıklı kişilerde de pozitif olabileceğinden dolayı, Lyme hastalığı veya herhangi bir romatolojik hastalık düşünülmüyorsa bu gibi testlere rutin olarak başvurulmasına gerek yoktur (81, 82).

İnflamatuar veya metabolik miyopati düşündürülen klinik bulgu olmadıkça kas biyopsisine gerek yoktur. Uykuda çekilen elektroensefalografi (EEG)’de görülen patolojik bulgu ve nöroendokrin testler şu anda diagnostik test olarak kullanılmamaktadır (82).

### **1.1.7. Tanı**

Fibromiyalji sendromu klinik bir sendromdur. Kendi tanı kriterlerine göre hastalığın tanısı konulur. FMS tanısı koymak için benzer semptomlara yol açabilecek tüm hastalıkların ekarte edilmesi görüşü günümüzde geçerli değildir. Fibromiyalji sendromu %80-90 oranında primer fibromiyalji sendromu şeklinde başka bir hastalık olmadan görülür. Daha az oranda da başka bir hastalıkla (örn: RA, hipotiroidi, osteoartrit gibi) birlikte bulunabilir. Ancak bu hastalıklar FMS’ye yol açmaz, biri diğerinin sebebi değildir; sadece birlikte bulunurlar. Daha az sıklıkta, Lyme hastalığı ve bazı viral infeksiyon sırasında veya sonrasında görülebilir (83).

### 1.1.7.1. ACR 2010 FMS sınıflandırma kriterleri

1. Yaygın ağrı indeksi (WPI)  $\geq 7$  ve semptom ciddiyeti (SS) ölçek skoru  $\geq 5$  ya da WPI 3-6 ve SS ölçek skoru  $\geq 9$ .

2. Semptomlar benzer düzeyde en az 3 aydır mevcut olmalı.

3. Hasta ağrıyla açıklanan başka bir bozukluğa sahip olmamalı.

**WPI:** Hastanın son bir haftadır ağrı duyduğu alanların sayısıdır. Skorlar 0 ile 19 arasında olabilir (Omuz kuşağı, sol; Omuz kuşağı, sağ; Üst kol, sol; Üst kol, sağ; Ön kol, sol; Ön kol, sağ; Kalça (trokanter), sol; Kalça (trokanter), sağ; Uyluk, sol; Uyluk, sağ; Bacak, sol; Bacak, sağ; Çene, sol; Çene, sağ; Göğüs; Karın; Sırt; Bel; Boyun).

**SS ölçek skoru:** (Yorgunluk, dinlenmiş olarak uyanmama, bilişsel semptomlar)

Yukarıdaki her 3 semptom için son bir haftadaki ciddiyet düzeyi aşağıdaki ölçek kullanılarak belirlenir; 0: problem yok, 1: hafif ya da gelip geçici problemler, 2: orta düzey, hatırı sayılır problemler, sıklıkla mevcut ve/veya orta düzeyde, 3: ciddi, yaygın, devamlı, hayatı zorlaştıran problemler.

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

Genel olarak yukarıda sayılan somatik semptomlar değerlendirilir, hastada hangisi olduğu belirlenir; 0: semptom yok; 1: az sayıda semptom; 2: orta düzeyde semptomlar; 3: çok sayıda semptom.

SS ölçek skoru; 3 semptomun (yorgunluk, dinlenmiş olarak uyanmama, bilişsel semptomlar) ciddiyetinin toplamı ve genel olarak somatik semptomların kapsamının (ciddiyetinin) eklenmesiyle oluşur. Sonuç skoru 0 ile 12 arasındadır.

Yukarıdaki 3 kriteri karşılayan hasta FMS tanısını karşılar (10).

### **1.1.8. Ayırıcı tanı**

Ayırıcı tanıda, miyofasyal ağrı sendromu (MAS), psikojenik ağrı, kronik yorgunluk sendromu, depresyon, sjögren sendromu, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, miyozit, polimiyaljiya romatika gibi romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatiler düşünülmelidir. Hipotiroidi, nöropati ve romatizmal hastalıkların ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar incelemeler çok faydalıdır (84).

#### **1.1.8.1. Miyofasyal ağrı sendromu (MAS)**

Fibromiyalji sendromu ile en çok karışan tablo MAS'dır. MAS'da tetik nokta denilen palpasyonla ağrı yaratan odaklar vardır. Etkilenmiş kaslar palpasyonla bant halinde ele gelir. Tetik noktadaki ağrı lokal tedavilere cevap verir. MAS'da uyku bozukluğu da yoktur (84, 85).

#### **1.1.8.2. Kronik yorgunluk sendromu (KYS)**

Kronik yorgunluk sendromu ile FMS çok karışabilir. Kronik yorgunluk sendromunda yatak istirahati ile geçmeyen ağır bir yorgunluk hali vardır. Kesin sebebi bilinmemektedir. Tanı, tekrarlayıcı olarak en az 6 aydır devam ediyor olması ile konulur (86). Günlük çalışma yeteneğini en az %50 oranında azaltacak kadar etkilemektedir. Sosyal ve kişisel aktivitelerde azalmaya yol açar. Ayrıca kas veya eklem ağrısı, baş ağrısı, hafıza veya yoğunlaşma bozukluğu ve dinlendirmeyen uyku gibi semptomları da vardır (85). KYS, FMS deki gibi kadınlarda daha siktir, ancak ortalama görülme yaşı FMS'ye göre daha erkendir. Hastaların çoğunda ACR kriterlerine göre FMS'de tanımlanan 18 noktada hassasiyet vardır, ancak hassas noktaların sayısı FMS'den daha azdır. KYS'li hastalarda hafif bir ateş, boyunda ve koltuk altında lenf bezleri, farenjit hali dışında dikkat çeken fizik muayene bulgusu yoktur. FMS kriterlerinden farklı olarak, KYS'nin sınıflandırma kriterlerinde belirgin kronik yorgunluk yapan depresyon, psikotik bozukluklar, anksiyete, alkolizm, kafein, uyku bozuklukları, kalp-damar hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, bazı kan hastalıkları, hipotiroidizm gibi hormonal sistemle ilgili hastalıklar, uyku apnesi, malignite, hepatit, madde bağımlılığı gibi durumlar dışlanmalıdır (86).

Kronik yorgunluk sendromu ve FMS'de benzer nöroendokrin, psikiyatrik ve beyin görüntüleme bulguları gösterilmiştir. Magnetik rezonans görüntüleme

teknikleri ile, kontrol grubuna göre KYS'li hastalarda subkortikal beyaz madde anomalileri ve ventriküllerde genişleme tesbit edilmiştir (87).

Evengard ve ark. (88)'nin yaptıkları bir çalışmada ise KYS'li hastaların serebrospinal sıvılarındaki P maddesi oranı FMS'li hastalarda görülenin tersine (FMS'de yüksektir) normal bulunmuştur.

### **1.1.8.3. Depresyon**

Fibromiyalji sendromu ile depresyon birbirlerinden farklı durumlardır. Diğer kronik ağrı durumlarında olduğu gibi FMS'de de depresyon görülmektedir. Her ikisinde de uyku bozukluğu, normal aktivite düzeyinde azalma ve yorgunluk mevcuttur. Ayrıca antidepresan tedavisinin FMS'de etkili olması FMS'nin depresyon ile bağlantısını gösterebilir. Ayırıcı tanı ve tedavi için psikiyatristlerle ortak çalışılmalıdır (89). Yunus ve ark.'na (90) göre ise FMS psikolojik faktörlerden bağımsızdır, fakat psikolojik faktörler ağrı şiddetini arttırabilir.

### **1.1.8.4. Diğer klinik durumlar**

Fibromiyalji sendromu; enfeksiyonlar, kas hastalıkları, diskopati, çeşitli konnektif doku hastalıkları ve birçok durumla karışabilir. Laboratuvar ve radyolojik incelemeler ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (91).

Polimyaljia romatikada fibromiyalji semptomlarına benzer semptomlar görülebilir; fakat fibromiyaljideki hassas noktalar görülmez. Genellikle yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve düşük doz steroid tedavisine dramatik yanıt vardır.

Spondiloartropatilerde kas-iskelet ağrısı ve sabah tutukluluğu görülür. Fakat bu hastalıklardaki karakteristik radyolojik görüntüler (sakroileit v.b.) fibromiyaljide saptanmaz (60).

Hipotiroidisi olan hastalarda başlangıçtaki semptomlar FMS'yi taklit edebilir. FMS hastalarının çok azında tiroid fonksiyon testleri bozuk saptanır. FMS'li 40 hasta ve 40 kontrol grubunu içeren bir çalışmada tiroid fonksiyon testleri normal saptanmasına rağmen tiroid otoantikörleri kontrol grubuna göre FMS'de yüksek sıklıkta saptanmıştır (92).

Hiperparatiroidi yorgunluk, halsizlik, yaygın ağrı, sinirlilik, proksimal kas güçsüzlüğü yapabilir. Serum alkalin fosfataz ve serum kalsiyum değerleri yüksek ve serum fosforu ise düşük saptanır. Parathormon düzeyi de artar.

Miyozit ve metabolik miyopatilerde yaygın ağrı, yorgunluk ve kas güçsüzlüğü semptomları mevcuttur. FMS'de ağrıya rağmen kas güçsüzlüğü görülmez, kas enzimleri ve kas biopsi sonuçları normaldir.

Yaygın ağrı nedenleri arasında tümörler de hastanın yaşına göre düşünülmelidir. Lösemilerde yaygın infiltrasyona bağlı yaygın eklem ve eklem dışı ağrılar oluşabilir. Tümör metastazları da yaygın ağrıya neden olabilir (60).

### **1.1.9. Tedavi**

#### **1.1.9.1. Nonfarmakolojik tedavi**

Nonfarmakolojik tedavi yöntemleri, FMS'de genel sağlığın ve aktivitenin korunmasını ve iyileştirilmesini hedeflemektedir. En temel yöntem, hastanın aktif katılımını gerektiren fiziksel egzersiz, eğitim ve bilişsel-davranışsal programlardır (93, 94).

##### **1.1.9.1.1. Eğitim**

Fibromiyalji sendromu tedavisinde hasta eğitimi önemli bir yer tutmaktadır. Hastaya hastalığın seyri ve doğası hakkında bilgi verilmeli, güven sağlanmalıdır. Ayrıca hasta eğitimi ile anksiyeteyi azaltmak, başa çıkma davranışlarını geliştirmek, tedavi programlarına uyumu arttırmak, dikkati iyileşen işlevlere ve yaşam kalitesine çevirmek amaçlanmaktadır (95).

##### **1.1.9.1.2. Bilişsel davranış tedavisi (BDT)**

Bilişsel davranış tedavisi, bir hastanın deneyimlere verdiği reaksiyon ve maladaptif baş etme alışkanlıklarını onarma yollarını, etkin baş etme alışkanlıklarına dönüştürmeyi inceler. Ağrının felaket olarak kabul edilmesi yani olası en kötü sonuç olarak kabul edilmesinin ağrı algılamasını etkilediği, ağrıya ilişkili emosyonel yanıtları arttırdığı gösterilmiştir. Böylelikle FMS tedavisinde bilişsel-davranışsal tedavi yöntemleri ile olumsuz düşüncelerin daha olumlu ve daha etkin hale çevrilmesi, hastanın deneyimlere verdiği reaksiyon ve baş etme alışkanlıklarını onarma, sorun çözmeye yönelik düşüncelerin daha efektif hale getirilmesi, günlük yaşam aktivitelerinde kronik ağrı ile baş etme yolları, günlük aktivitelerin artırılması, gevşeme teknikleri, uyku ve dinlenme, atakları önleme yöntemlerini öğretme

amaçlanmalıdır (96). FMS’de BDT ile yapılan çalışmalarda düzelme tespit edilmiştir. BDT ile kendi hastalıklarını ve hastalık semptomlarını daha iyi kontrol edebildikleri öngörülmüştür. Ayrıca BDT’nin egzersiz programları gibi diğer tedavi yöntemlerine de katılımlarını arttırdığı vurgulanmıştır (97).

#### **1.1.9.1.3. Egzersiz**

Fibromiyalji sendromu tedavisinde egzersizin genel olarak dayanıklılık artırıcı, mikro travmalardan koruyucu etkilerinin yanı sıra ağrı modülasyonu ve gevşeme etkilerinden yararlanılmaktadır. Egzersiz kortizol ve adrenokortikotropik hormon düzeylerinde artışa yol açar ve bu yolla analjezi sağlanır. Kardiyovasküler kondüsyon egzersizlerinin hipoaljezi etkisi, kaslarda kan akımı artışının olması ve santral sinir sistemine (SSS) etki eden endojen opioidlerin aktivasyonu yolu ile sağlanmaktadır. Düşük yoğunluklu yürümek, yüzmek, bisiklete binmek ve su aeroibiği gibi aktiviteler de yararlıdır. Egzersizin tipi ve şiddeti kişiye göre ayarlanmalıdır (2).

#### **1.1.9.1.4. Fizik tedavi yöntemleri**

Fizik tedavi yöntemleri genellikle ağrının giderilmesine yönelik olmaktadır (98). Bu amaçla başta Transkutan Elektriksel Sinir Uyarımı (TENS) olmak üzere lazer, ultrason, diğer alçak frekanslı akımlar, lokal sıcak uygulamaları, buz masajı ve manipulasyonlar kullanılmaktadır (2, 99).

Bu tedavi yöntemlerinin etki mekanizması Melzack ve Wall tarafından ortaya atılan “ağrı kapısı” ve “kapı kontrol teorisi” ile açıklanabilir. Buna göre, A alfa, beta ve gama lifleri gibi kalın çaplı dokunma ve derin duyuyu taşıyan lifler seçici olarak uyarılarak omurilik düzeyinde inhibitör T hücrelerinin devreye girmesiyle ağrı duyusunu taşıyan liflere karşı geçişin kapatılmasını sağlar. Dolayısıyla, kalın çaplı sinir uçlarını uyaran birçok fizik tedavi ajanı ile (TENS, interferansiyel akım, manipülasyon, masaj, ısı, buz vs.) bu etki mekanizması devreye girecektir. Ayrıca talamusa ve serebral kortekse çıkan uyarıların, inen ağrı supresyon sistemindeki nöronlardan substansia jelatinozaya endojen opiyat niteliğinde bir madde salgılanmasına neden olduğu kabul edilmektedir. Bu maddenin nosiseptif sinapslardaki iletimi inhibe edici özellik gösterdiği ve bu yolla da analjezi sağlandığı düşünülmektedir (100, 101).

#### **1.1.9.1.5. Diğer tedaviler**

Hidroterapi, akupunktur, biofeedback, ılık su banyoları ve masaj etkili olabilir (95). FMS'li hastaların hipnoterapi ve meditasyon, EMG biofeedback yöntemlerinden de fayda gördükleri gösterilmiştir (2).

#### **1.1.9.2. Farmakolojik tedavi**

##### **1.1.9.2.1. Anti-inflamatuar ilaçlar**

Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (SOAI), FMS'de günlük pratikte oldukça yaygın kullanılmasına rağmen bu ilaçların etkinliğini değerlendiren objektif kanıtlar azdır (102).

##### **1.1.9.2.2. Analjezik ilaçlar**

Tramadol ve asetaminofen gibi analjezikler birlikte veya tek başlarına tedavide kullanılmışlardır. Tramadol,  $\mu$ -opioid reseptörlerine bağlanan, santral olarak etki eden sentetik bir opioid analjeziktir. Zayıf olarak norepinefrin ve serotonin geri alımını inhibe eder (103, 104). Tramadol ve asetaminofen kombinasyonunun diğer tedavileri kullanan ve başarısız olan hastalarda ne kadar etkili olduğu veya santral sinir sistemine etkili başka ilaç tedavisi kullananlarda nasıl kombine edileceği net değildir. İlimli ve şiddetli FMS hastalarında yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada tramadol/asetaminofen kombinasyonunun, aktif tedavi grubunda yaşam kalitesi ölçümlerinde daha belirgin bir iyileşme sağladığı gözlenmiştir (105).

##### **1.1.9.2.3. Trisiklik antidepresanlar**

Fibromiyalji sendromu tedavisinde amitriptilin veya siklobenzapirin etkilidir. Amitriptilin 25-50 mg dozlarda ve yatarken tek doz alınmasıyla ağrı, uyku, yorgunluk skorlamasında plasebo veya naproksene göre üstün bulunmuştur. Siklobenzapirin, 10-40 mg bölünmüş dozlarda verildiğinde ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve hassas nokta sayısında azalma durumlarında olumlu etkiye sahiptir. Trisikliklerin, özellikle siklobenzapirinin EMG'de kas spazmını azalttığı tespit edilmiştir. Yalnız bu etki direkt iskelet kası üzerinden değil daha çok beyin sapı yoluylaadır (2, 106).

#### **1.1.9.2.4. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)**

Selektif serotonin geri alım inhibitörlerin serotoninin sinaptik konsantrasyonlarını artırdıkları için teorik olarak faydalı olması beklenir. Fluoksetin ile yapılan ilk çalışmalarda ağrı yakınmalarında düzelme olmazken, takip eden çalışmalarda amitriptilin kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Fluoksetinin sabit dozuyla (20 mg/gün) ile yapılan bir çalışmada plaseboya üstünlüğü olmamakla birlikte, 20 mg/gün'den 80 mg/güne kadar doz yükselmesine izin veren başka bir çalışmada plaseboya göre daha etkili bulunmuştur (107, 108).

#### **1.1.9.2.5. Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI)**

Duloksetin hidroklorid ve milnacipran hidrokloridin FMS tedavisinde kullanılması Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Tedavide etkili olduklarına dair güçlü kanıtlar vardır (109). Duloksetinin analjezik etkisi antidepresan etkinliğinden bağımsızdır. 60-120 mg/gün duloksetinin plasebo ile karşılaştırıldığı 4 çift-kör randomize kontrollü çalışmanın derlemesinde duloksetin plaseboya üstün bulunmuştur (110). Milnacipranın 200 mg/ gün kullanımı yorgunluk, ağrı, uyku ve depresyonda anlamlı düzelme sağlamaktadır (111). En önemli yan etkiler: baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi, insomnia, konstipasyon ve kuru ağızdır (112). Tolerabiliteleri trisikliklerden daha yüksektir. Trisikliklerde gözlenen aritmi, ortostatik hipotansiyon, QT interval değişiklikleri gibi yan etkiler gözlenmez (113).

Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri grubundan venlafaksin FMS'deki etkinliği için sınırlı veri vardır. Değişken doz aralığında kullanıldığı ve venlafaksin son ortalama dozunun 167 mg/gün olduğu küçük bir çalışmada venlafaksin etkili olabileceği bildirilmiştir (114).

#### **1.1.9.2.6. Antikonvülzanlar**

Haziran 2007'de pregabalin FMS tedavisi için onay almıştır. Pregabalin, FMS'li hastalarda etkili olabilen, ikinci kuşak bir antikonvülzandır. Bu etki 529 hastanın plasebo veya 3 farklı dozda pregabalin grubuna (150, 300, 450 mg/gün) randomize edildiği 8 haftalık çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir (115).

Gabapentinin güvenliği ve etkinliği gabapentin (1200-2400 mg/gün, ortalama 1800 mg/gün) veya plasebo koluna 150 hastanın randomize edildiği 12 haftalık bir çalışmada değerlendirilmiştir. Tedaviye yanıt verenlerin %51'i gabapentin, %31'i plasebo kolunda saptanmıştır. Ağrı skorundaki azalma gabapentin grubunda anlamlı olarak daha belirgin bulunmuştur (116).

### **1.1.10. Prognoz**

Toplumda veya birinci basamak sağlık kuruluşunda saptanan FMS hastalarında prognoz oldukça iyi, üçüncü basamak sağlık kuruluşunda saptanan hastalarda ise oldukça kötüdür (117-119). Çalışmalarda FMS hastalarında fonksiyon kaybının %9-44 arasında değiştiği gösterilmiştir. Disabilite, fonksiyon ve iş durumu, duyu durum bozukluğu, ağrı, depresyon, baş edebilme yeteneği ve eğitim düzeyiyle güçlü ilişki göstermiştir (102, 118).

Birçok çalışmada FMS'nin sosyal aktiviteler ve günlük aktivitelerde kısıtlanmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu kısıtlılığın sebebi sıklıkla fonksiyon kaybı nedeniyledir. FMS'li hastalardaki kuvvet ve dayanıklılığın azalması aktiviteleri kısıtlar. Nöromusküler fonksiyon defisit olmaksızın ağrı tek başına hastanın sosyal yaşamını etkileyen faktör olabilir (120).

Fibromiyalji sendromu hastaları kronik inflamatuvar eklem hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, diabetes mellitus gibi kronik hastalıklarla karşılaştırıldığında daha düşük yaşam kalitesine sahip oldukları gösterilmiştir (121).

### **1.2. Biyoelementler**

Biyoelementler; makroelementler (g) (Na, K, Ca, Mg, P, Cl, S), mikro (eser, iz) elementler (mg, µg) (Fe, Cu, Co, Zn, Mn, Mo, Se, Cd, Cr, Br, F, I) olarak sınıflandırılır. Günde 100 mg'dan daha az miktarda gerekli olan, vücut sıvı veya dokularında konsantrasyonları çok düşük düzeylerde bulunan (mg/dl ve mg/kg) mikro elementler eser elementler olarak tanımlanmaktadır.

Eksik alındığı zaman fonksiyon bozukluğu oluşturan ve fizyolojik dozlarda bu bozukluğu önleyen element esansiyel kabul edilir. Çinko, iyot, selenyum, demir esansiyel eser elementlerdendir. Eser elementler, invivo işlemleri için özgüdürlük ve bunların yerine benzer kimyasallar geçemez (122).

### 1.2.1. Demir (Fe)

Demir yer kabuğunda en bol bulunan elementlerden birisidir. 70 kg'lık bir insanda ortalama 4-5 gr demir bulunur. Bunun %70'i hemoglobinde (~ 2,5 gr), %25'i ferritin ve denatüre olmuş ferritin yapısındaki hemosiderinde, %3-4'ü miyoglobinde, %0,1'i sitokromlarda, %0,1'i demir-enzim komplekslerinde, %2'si hücreler arası sıvıda, %0,1'i plazmada (~2,5 mg) transferrine bağlı olarak bulunur.

Hemoglobin yapısında yer alan  $Fe^{+2}$  ile dokulara oksijen taşınmasını sağlar. Miyoglobinin yapısında bulunan demir, kaslara taşınan oksijenin depolanmasında etkilidir. Redoks aktif bir element olan demir, organizmada proteinlere bağlı olarak fonksiyon yapar. Bu proteinler protoporfirin halka sistemi içinde demiri taşıyan hemoproteinlerdir (hemoglobin, miyoglobin, mitokondriyal ve mikrozomal sitokromlar, peroksidaz, katalaz, triptofan pirolaz, miyeloperoksidaz, prostaglandin sentaz, guanilat siklaz, nitrik oksit sentaz, ksantin oksidaz, laktat dehidrojenaz). Nonhem demir içeren ve aktif merkezlerinde demir taşıyan redoks enzimleri (flavoproteinler, Süksinat dehidrojenaz, NADH dehidrojenaz, yağ acil koA dehidrojenaz gibi flavinli enzimler) ve FeS proteinleridir (ferredoksinler). Vücutta fazla olan demir,  $Fe^{+3}$  şeklinde ferritin halinde depolanır. Plazma ferritin düzeyi, vücuttaki demir deposu miktarının göstergesidir.

Demir ihtiyacı yaşa ve fizyolojik koşullara göre değişir. Hızlı büyümenin olduğu 0-2 yaş döneminde ve adolesanda demir ihtiyacı en üst düzeydedir. Menstrüasyonlar sonrasında, gebelik ve laktasyon dönemlerinde normalden fazla demire ihtiyaç duyulur. Erişkinlerde günlük demir ihtiyacı erkeklerde 1mg/gün, kadınlarda 8 mg/gün'dür. Ortalama bir diyetle 10-20 mg/gün demir alınır; bu miktarın %10'u emilebilir.

Diyetteki demir, başlıca ferri demiridir ( $Fe^{+3}$ ) ve proteinlere, amino asitlere, organik asitlere, heme bağlı olarak bulunur. Midenin asidik ortamında, sitrik asit, askorbik asit ve amino asitlerin etkisiyle serbestleşen  $Fe^{+3}$ , sülfhidril (-SH) gruplu maddelerin ve askorbik asidin etkileri ile ferro demire ( $Fe^{+2}$ ) indirgenir. Çözünebilen ve kolay emilebilen ferrokelatlar oluşur. Mide öz suyunda serbestleşen ferro demir küçük bir mukoprotein olan gastroferrine bağlanarak taşınır. Demirin emilimi  $Fe^{+2}$  iyonu şeklinde, başlıca duodenum ve jejunumda olmaktadır (Aktif TranHPort). İnce

bağırsak mukozasında bulunan ferritin ve transferrinin demir Emilimini birlikte düzenlediklerine inanılmaktadır.

Demirin vücuttan atılımı, deskuame olan hücreler vasıtasıyla olur; bunun için herhangi bir kontrol mekanizması yoktur. Demir kaybının büyük çoğunluğu, olasılıkla bağırsak içine ve ciltten günde yaklaşık 1 mg kadardır; idrarla atılan demir, ihmal edilebilecek kadar az miktardadır. Kadınlar, menstrual kanama ile bazal kayba ek olarak günde ortalama 0,5-1 mg kadar demir kaybederler ki bu kayıp, menoraji halinde daha fazladır ve demir eksikliğine neden olabilir. Bu nedenle erkeklerde plazma demir konsantrasyonu kadınlardan daha yüksektir (122).

### 1.2.2. Çinko (Zn)

Demirden sonra en bol bulunan ikinci eser elementtir. Tüm organ, doku ve vücut sıvılarında yer alır. Çinko bakımından zengin olan dokular prostat (semende yüksek konsantrasyonda bulunur), karaciğer, saç, böbrek, retina, kemik ve kaptır. Vücuttaki toplam miktarı: 1.4-2.3 g dır. Günlük çinko gereksinimi günde 12-15 mg dır.

Çinko, yara iyileşmesinde rol oynar. Beyin damarlarında ve koronerlerde genişlemeler sağlayarak iskemik durumları iyileştirir. Karbonhidrat metabolizması için önemli bir hormon olan insülin molekülünün bir parçasıdır. Eritrosit karbonik anhidrazı, süperoksid dismutaz, alkol dehidrojenaz, glutamat dehidrojenaz, böbrek fosfatazı, karboksipeptidaz, ürikaz gibi enzimlerin yapısına katılır veya bu enzimlerin fonksiyon görmesi için gereklidir. Dolayısıyla çinko DNA ve RNA sentezi için gereklidir.

Besinlerle alınan çinkonun %15-30'u duodenumdan ve proksimal jejunumdan emilir. Emilim aktif, enerjiye bağımlı ve spesifik traNHPort (bağlayıcı) ligandlar yoluyla dır. Kalsiyum, fosfor, demir ve bakır içeriği yüksek besinler ve bitki ve tahılların yapısında bulunan fitatlar, selüloz ve diğer lifler çinko Emilimini azaltır. Protein içeriği zengin beslenme; histidin, lizin, sistein, glisin, kırmızı şarap ve laktoz çinko Emilimini arttırır. Dolaşımda: %60 albumine, %40  $\alpha_2$ -makroglobuline, çok az transferrin ve serbest aminoasitlere (histidin, sistein, glisin ve asparajin) bağlanır. Çinko metabolizmasında rol oynayan başlıca organ karaciğerdir. %70 oranında dışkı ile atılır. İdrar ve ter ile de bir miktar kayıp olur.

Günlük diyetle alınması gereken çinko miktarı, yenidoğanlar için 3-5mg/gün, erişkinler için 15mg/gün, gebelik ve laktasyon dönemindeki kadınlar için 20-25mg/gün olarak kabul edilmektedir. Erişkinlerde lökosit çinko düzeyi vücut çinko statüsünün iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (122).

### 1.2.3. Bakır (Cu)

Erişkin insan vücudu 80-150 mg Cu içerir. Doku konsantrasyonu 1.5-2.5 µg/g dır. Biyolojik sistemlerde hem +1 hem +2 değerlikli bulunur. % 50'si kas ve kemik dokusunda (büyük kütle nedeniyle) yer alır. Bakırın esas depo yeri karaciğerdir. Çok sayıda metalloproteinle ilişkilidir.

Demirin bağırsaklardan emilimi ve dokulardan plazmaya mobilizasyonunda etkilidir. Demirin hemoglobin oluşumunda kullanılabilmesi ve dolayısıyla eritrosit yapımı için gereklidir. Sitokrom a, katalaz, tirozinaz, monoaminooksidaz, askorbik asit oksidaz, ürikaz, süperoksit dismutaz, lizil oksidaz, dopamin hidroksilaz, serüloplazmin gibi çeşitli enzimlerin yapısına katılır veya bu enzimlerin aktiviteleri için gereklidir. Derinin keratinizasyonunda rol oynar. Farelerde deneysel ateroskleroz yapar.

Büyük bir kısmı duodenum, az bir kısmı mideden emilir. Cinsiyet, miktar, kimyasal form, diyetteki çinko, kadmiyum, sülfat, aminoasitler, lifli besinler ve fitat, intestinal diffüz hastalıklar (sprue, scl, lenfosarkoma...) emilimi etkileyen faktörlerdir. Kadmiyum ve çinko bakır emilimini inhibe ederler. Emilim, Cu-amino asit komplekslerinin difüzyonu ve aktif tranHPortu olmak üzere iki mekanizma ile olmaktadır. Emilen Cu plazmada hızla albümin, transküprein ve düşük molekül ağırlıklı ligandlara (histidin, treonin, glutamin) bağlanır. Özellikle karaciğer, böbrek ve bağırsak hücrelerinin sitozolünde metalloproteinine bağlanır. Metalloprotein sisteyince zengin bir proteindir ve Cu gibi Zn, Cd ve Hg metallerini de bağlar. Metalloproteinine bağlanma metalin toksik olmayan formda tutulmasını sağlar; Cu aracılı serbest radikal reaksiyonları kontrol altına alınır.

Serüloplazmin molekülü çok sıkı bağlı 6 atom Cu içerir. Karaciğerde sentezlenir. Akut faz reaktandır. Ferroooksidaz aktivitesi vardır ve antioksidan etkilidir. Plazmada mevcut olan Cu'nun %90'ını serüloplazmin içerir fakat dokular

dolaşımında albümin tarafından taşınan, albümine gevşek bağlı olan Cu'dan yararlanırlar.

Bakırın fazlası karaciğerden safraya atılır. Diyetle alınan, fakat emilmeyen Cu ile safra ve gastrointestinal sekresyonlardaki Cu feçesle atılır. Safra ile atılım 0.5-1.3 mg/gün; idrar ve terle atılım diyetle alınan miktarın %3'ü kadardır. Kadınlarda her menstrüel periyotta 0.1-0.8 mg Cu kaybedilmektedir (122).

#### **1.2.4. Manganez (Mn)**

Manganez, organizmada proteinlere bağlı olarak bulunan esansiyel bir elementtir ( $Mn^{+2}/ Mn^{+3}$ ). Normal erişkinde total 12-20 mg mangan vardır. Günlük gereksinim 3-8 mg dır. Vücut depolarının %25'i iskelette, geri kalanı doku ve sıvılarda geniş olarak yayılmıştır.

Hücrenin mitokondrisinde toplanır. En yoğun bulunduğu yer hepatosit mitokondrileridir. Dokulardan en çok kemik, karaciğer ve pankreasta bulunur. Bağ dokusu ve kemik dokusunun oluşumu, büyüme ve üreme ile ilişkili olup, karbonhidrat ve lipid metabolizmalarında enzim kofaktörü (arjinaz, fosfoglikomutaz, pirofosfataz, kolinesteraz, mitokondrial süperoksit dismutaz, çeşitli dekarboksilaz ve hidroksilazlar, fosfor transfer eden enzimlerin reaksiyonlarında) olarak rol oynar. Hemoglobinin, glikoprotein ve proteoglikan sentezinde de görevi vardır.

Manganez, ince bağırsaklar boyunca demir emilimine benzer bir mekanizma ile emilir. Manganez emilimi, demir ile inhibe edilir. Bağırsaklarda etanol bulunması manganez emilimini belirgin olarak artırabilir. Diyetin demir, kalsiyum, magnezyum, fosfat, lif, fitat, oksalat ve tanin içeriği mangan absorpsiyonunu inhibe etmektedir. Demir eksikliği ve alkol varlığı mangan absorpsiyonunu artırır. Portal kan ile albümine bağlı olarak karaciğere giren mangan, transferrin ve  $\alpha_2$ -makroglobüline bağlanarak sistemik dolaşıma katılır. Atılım safra ve feçes ile olur, az miktarda da idrarla atılır (122).

Hipomagnezemi kas güçsüzlüğü ve kramplar ile ilgilidir, nöromusküler fonksiyon değişikliklerine neden olur.  $1,25(OH)_2$  D vitamini sentezinin bozulmasına neden olabilir (123).

### 1.2.5. Selenyum (Se)

Selenyum (Se) bazı bölge topraklarında bol bulunur ve bu topraklarda yetişen bitkilerle hayvanlara ve insanlara geçer, son derece toksiktir; fakat vücutta önemli birçok fonksiyonu da vardır.

Selenyum, bir kez emildikten sonra hemoglobin ve myoglobin gibi çeşitli proteinlerle birlikte olmak için sülfür içeren aminoasitlerle (sistein ve methionin) reaksiyona girer. Selenosistein; aslında sistein amino asidinin bir sülfürünün yerine selenyum atomunun geçmesi ile meydana gelir. Biyolojik olarak selenyumun aktif formudur. Glutasyon peroksidaz, iyodotironin deiyodinaz, selenoprotein P, selenoprotein W, tiyoreduksin redüktaz yapısında yer alır. Mitokondride ATP biyosentezinde, koenzim biyosentezinde görevlidir. Fibroblast ve diğer doku hücrelerinin çoğalması için gereklidir. Temel özelliği antioksidan mekanizmalara yardımcı olmasıdır. E vitamini ile birlikte etkisini daha iyi göstermektedir.

Selenyum emilimi, sindirilen bileşiğin çözünürlüğüne ve günlük selenyum-sülfür oranına bağlıdır. Emilim için mevcut selenyum, gıda kaynaklarının cinsine (örneğin deniz besinleri selenyum bakımından zengindir ama çok az emilir) ve gıda proses metodları gibi birçok farklı faktöre bağlıdır. Örneğin; sigara selenyum emilimini azaltır.

Selenyumun fazlası idrarda atılır ve selenyum içeren dimetil selenid molekülü solunum sırasında dışarı çıkarılır (122).

Selenyum plazmaya göre eritrositlerde daha konsantredir. Ancak tam kan içindeki toplam selenyumun belirlenmesi yüksek veya düşük selenyum alımının iyi bir göstergesidir (124). Selenyum eksik alındığında; tırnak yatağında beyazlanma, kaslarda ağrı ve hassasiyet görülür (122).

### 1.2.6. Magnezyum (Mg)

Magnezyum insan vücudunda en yaygın dördüncü, intrasellüler alanda da potasyumdan sonra ikinci en önemli katyondur. Yetişkin bir insanda ~ 24 g Mg (~ 1 mol) vardır. Erişkin sağlıklı bir kişinin vücudunda mevcut toplam Mg 2+ miktarının %60'ı Mg<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> şeklinde kemikte, %20'si iskelet kasında, %19'u diğer hücrelerde %1'i de ekstrasellüler sıvılarda bulunur.

Enerji transferi, depolanımı ve kullanımı ile ilgili enzimatik reaksiyonların katalizinden sorumludur. Hücre solunumu, glikoliz, kalsiyum ve sodyum gibi diğer kationların membrandan taşınmasında önemli bir kofaktördür. Hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonunun dinlenme sırasında düşük tutulmasını sağlamaktadır. Sinir impulslarının iletilmesinde gerekli olan asetil kolinin sentezinde ve yıkılmasında rol oynar. Kas-sinir uyarı denkleminin payda kısmında yer alır; sinir sisteminin aşırı duyarlılığını azaltır. Kemik ve diş mineralizasyonu, protein, yağ ve nükleik asit sentezi, fosfat gruplarının hidrolizi ve taşınımı, kanın pıhtılaşmasını inhibe etme, immün sistem etkinliği gibi önemli görevleri vardır.

Gıdalarla alınan Mg bileşikleri, midede HCl yardımı ile iyonlara ayrılır. Alınan magnezyumun ~ %30'u emilir. Emilim ince bağırsaklardan olur. Besin maddesinin yüksek protein, (Ca<sup>+2</sup>) ve D<sub>3</sub> vitamini içeriği magnezyum emilimini etkiler. Alkol magnezyumun emilimini azaltır.

Başlıca atılım yolu böbreklerdir. Parathormon lümen üzerine etki ederek geri emilimini artırır. Glukagon, kalsitonin ve antidiüretik hormon henle kulpunda taşınımı etkiler. Yüksek Ca ve Na üriner kaybı arttırır. Ayrıca feçesle de atılım olmaktadır. Hemoliz ve ağır egzersizler serum düzeyini düşürür (122).

### **1.3. Makro ve Mikro Elementlerin Fibromiyalji ile İlişkisi**

Reaktif oksijen türleri (ROS) demir, bakır, manganez veya benzeri katalize geçiş metalleri tarafından oluşturulan ve son derece reaktif kimyasal bir çiftlenmemiş elektron türleridir (125). ROS, hücre ve dokularda oksidatif işlemlerde nispeten düşük seviyede oluşturulur. Normal şartlar altında, ROS konsantrasyonu enzim ve enzimatik olmayan türler de dahil olmak üzere karmaşık bir savunma sistemi aktivitesi ile sıkı kontrol altında tutulur. Buna karşılık, yüksek dozda veya yetersiz uzaklaştırılan ROS biyolojik makromoleküllerin ciddi metabolik arızalarına ve hasarına neden olabilecek, oksidatif stres ile sonuçlanır (126, 127).

Toksik ROS da artış ve antioksidan savunma mekanizmasında azalma ateroskleroz ve nörodejeneratif hastalıklar, karsinogenez, inflamasyon dahil olmak üzere pek çok hastalığa ve organ disfonksiyonuna, lokal doku hasarına katkıda bulunan oksidatif stres olarak tanımlanmıştır (127).

Son yıllarda, çalışmalarda romatoid artrit, ankilozan spondilit ve kronik yorgunluk sendromu olmak üzere çeşitli romatizmal hastalıkların etyopatogenezinde oksidatif stresin ve serbest radikal oksidatif hasarın olası rolü araştırılmıştır (128-130). FMS hassas noktalarında lokal hipoksi bildirilmiştir (131). Kas yüzeyindeki hassas noktalarda anormal oksijen basıncı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada hassas noktalarda mikrosirkulasyon bozuklukları gösterilmiştir (132).

Oksidatif stres ve/veya eser element durumunda bir dengesizlik FMS patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabilir (20, 133, 134). Bir çalışmada, serum selenyum, magnezyum, çinko, vitamin B1, B2, vitamin A ve E analiz edilmiştir; FMS'de lökositlerdeki magnezyum yükselmiş, ancak diğer mineraller arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (135). Bir çalışmada, FMS'li hastalarında ve kontrollerde eser elementler incelenmiştir (136). FMS'li hastalarında magnezyum ve çinkonun kontrollere göre daha düşük olduğu, ancak selenyumun kayda değer farklı olmadığı belirtilmiştir.

Son yıllarda, serum Mg düzeyleri FMS hastalarının etyopatogenezini ortaya çıkarmak için araştırılmıştır (136,137). FMS hastalarında Mg eksikliğinin rolü tartışmalıdır. Geçmiş yıllarda bu konuda benzer çalışmalar vardır (137,138). Bu çalışmaların sonucunda FMS hastalarının serum Mg düzeyinin normal olduğunu bildirmişlerdir. Tersine Sendur ve ark. (136) FMS hastalarının plazmasında Mg düzeylerinin kontrollerden daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada Eisinger ve ark. (135) eritrosit Mg düzeylerinin FMS'li hastalarda biraz daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Abraham ve Flechas (134) Mg eksikliğinin FMS ağrı mekanizmasında olası bir rol oynadığını bulmuşlardır. Onlar bunu ATP nin üretiminde Mg rolüne ilişkin düşünmüşlerdir. Magnezyum düzeyi düştükçe, enerji seviyeleri aynı anda azalır. Bu durumun bir sonucu olarak, yorgunluk oluşabilir (139). Öte yandan, yorgunluk, kas zayıflığı, iritabl barsak ve parestezi gibi çeşitli FMS belirtileri magnezyum eksikliği belirtileri ile benzerdir (134). Serum Mg düzeyi ile klinik parametreler arasındaki ilişki sadece Sendur ve ark. (136) araştırmıştır. Onlar Mg düzeyleri ve klinik parametreler (ağrı, hassas nokta sayısı, fonksiyonel kapasite, hastalık süresi, sabah tutukluğu) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamışlardır.

Kronik yorgunluğu olan bazı bireylerde magnezyum eksikliği görülmüştür (140). Magnezyum takviyesi kronik yorgunluk tedavisinde yararlı olabilir (139, 141). Kronik uyku yoksunluğunda da eritrositlerde düşük magnezyum konsantrasyonu bildirilmiştir (142). Bir çift-kör çalışmada fibromiyalji tedavisinde malik asit ve magnezyum takviyesinin etki ve güvenilirliği test edilmiştir (143).

Literatürde, FMS hastalarında plazma enzimatik antioksidan kapasite (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, adenozin deaminaz) çalışmaları vardır (133, 144, 145). Altındağ ve Çelik plazma antioksidan kapasitesinin fibromiyalji hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir (144). Başka bir çalışmada kontrollere kıyasla 30 kadın FMS hastası incelenmiştir. Bu çalışma süperoksit dismutaz, ksantin oksidaz, adenozin deaminaz enzim aktivitesini, tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren maddeler ve nitrik oksit seviyesini değerlendirmiş; fibromiyaljide tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren maddelerin yüksek ve nitrik oksitin düşük seviyede olduğu belirlenmiştir (146). Bu kolektif veriler reaktif oksijen türlerinin yutma kapasitesinin FMS'de azaldığını göstermektedir. Buna ek olarak, son çalışmalar antioksidan enzimlerin dengesizliğinin FMS patogenezinde rol oynadığını göstermiştir (125, 147).

İnsanlarda, süperoksit dismutazın üç formu mevcuttur. Bunlar, bakır, çinko ve manganez gibi bazı mineraller içerir. Manganez, özellikle mitokondride antioksidan savunmada fonksiyon gören süperoksit dismutaz 2 için gerekli bir elementtir (148). Oksidan/antioksidan dengelerin FMS'de değişmiş olduğu göz önüne alındığında, manganez yetersizliği FMS patofizyolojisi ile ilişkili olabilir. Bir çalışmada, FMS'li kadın hastaların saçlarında kalsiyum, magnezyum, demir ve manganez konsantrasyonları kontrollerden daha düşük bulunmuştur (149).

Anemili yada anemisiz demir eksikliği dünya nüfusunun% 30'unu etkileyen en yaygın besin eksikliğidir (150). Çocuk doğurma çağındaki kadınlarda anemi olmadan demir eksikliği (IDEA) prevalansı demir eksikliği anemisinden (DEA) çok daha yüksektir. Aslında, doğurgan kadınların onda birinden fazlası IDEA olabilir (151). Yapılan bir çalışmada demir eksikliği anemisinde FMS prevalansının arttığı bildirilmiştir, öyle ki DEA'lı hastaların yaklaşık yüzde 25 inde FMS olduğu gösterilmiştir (152). FMS'nin IDEA ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir.

Demir sitokrom oksidaz enzim sistemi tarafından enerji üretiminde kullanılmaktadır. Demir eksikliği yorgunluk, dayanıksızlık ve hatta kas ağrısı neden olur (153). Demir desteğinin FMS ile ilişkili genel sağlık, yorgunluk, bilişsel işlevler ve fiziksel performans gibi bazı klinik belirtileri iyileştirdiği gösterilmiştir (154-156). Son zamanlarda demirin serotonin ve dopamin üretiminde bir kofaktör olarak, FMS etyolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (157). Ağrı eşiği ve birkaç nörotransmitterlerin fonksiyonu üzerinde demirin rolü tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Demir nörotransmitter sentezine katılan bir dizi enzim için gereklidir (triptofan hidroksilaz (serotonin) ve tirozin hidroksilaz (norepinefrin ve dopamin) da dahil olmak üzere). Demir eksikliği, ağrı eşiğinde azalmaya, kognitif ve davranışsal değişikliklere ve nöronal disfonksiyona yol açabilir (158, 159).

Yakın tarihli bir çalışmada anemik olmayan FMS hastalarında serum ferritin düzeylerinin ilişkisine bakılmıştır (157). Bu çalışmada, serum ferritin düzeyi, FMS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Serum ferritin düzeyleri <50 ng/ml olan hastalarda FMS riskinde 6,5 kat artış olacağı bildirilmiştir. Bunlar da FMS semptomlarını iyileştirebilmek için demir takviyesi olabileceğini ve FMS etyolojisinde demirin kuvvetli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (160).

Demir eksikliği anemisinde depresif bireylerin belirtilerine benzer birden çok ruh hali ve davranış değişiklikleri bulunuyor. Shariatpanahi ve ark. (161) hemoglobin düzeyi <12g/dl olanlar hariç depresyonu olan veya olmayan kız tıp öğrencilerinde ferritin düzeylerinin araştırmışlardır. Ortalama ferritin düzeyleri her iki grupta da normal sınırlarda olmasına rağmen, depresyon öğrencilerinin ferritin düzeylerinin kontrollere göre daha düşük olduğu bildirilmiş ve beyin fonksiyonlarında demirin olası rolü, depresif duygudurum gelişimine bağlanmıştır. Onlar kendi çalışmalarında anemi oluşmadan önce ferritin düzeyinin azaldığı ve depresyon ile aralarında mümkün bir ilişki olduğu sonucuna varmışlardır. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda demir takviyesi ile kırmızı kan hücre sayımı veya endekslerinde herhangi bir iyileşme olmadan önce depresyon belirtilerinin birçoğu çözülebilir. Bu hemoglobin konsantrasyonundan bağımsız demir bağımlı nörotransmitterlerin ve enzim düzeylerinin iyileşmesinden kaynaklanabilir (162).

Serotonerjik nöronal fonksiyonun eksikliği FMS patofizyolojisi ile ilişkili olabilir (163-165). FMS patofizyolojisinde dopaminerjik nörotransmisyonun bir düzensizliği de ileri sürülmüştür (166). Serotonin ve dopaminin ağrı modülasyonunda bir işleve sahip olduğu rapor edilmiştir (167, 168). FMS hastalarında beyin omurilik sıvısında dopamin, norepinefrin ve serotonin dahil olmak üzere, biyojenik amin metabolitlerinin konsantrasyonunda bir azalma gösterilmiştir (169-171). Ayrıca, FMS'li hastaların hücre zarları üzerinde daha az serotonin taşıyıcısı gösterilmiştir (169). Serotonin taşıyıcı yoğunluğu demir eksikliği olan farelerin beyinlerinde de anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (172). Böylece, demir eksikliği serotonin taşıyıcı yoğunluğunda bir azalmaya yol açarak FM patofizyolojisinde katkıda bulunabilir.

Huzursuz bacak sendromu (HBS), dopaminerjik sistemin dahil olduğu bir hastalıktır (173). Demir ve dopaminin HBS belirtileri ile bağlantılı olduğuna inanılmaktadır (140). Bir çalışmada HBS ile 'düşük normal' ferritin düzeylerinin ilişkisi bildirilmiştir (173-175). İki ayrı çalışma şiddetli HBS ile serum ferritin düzeylerinin ilişkili olduğunu göstermiştir (160, 176). Bu çalışmalardan birinde, oral demir takviyeleri başlangıç serum ferritin düzeyi <45 mg/l yaşlı hastalarda HBS belirtilerini azalttığı gösterilmiştir (176). Öte yandan, Sun ve ark. (160), normal sınırlar içinde olmasına rağmen serum ferritin düzeyleri <50 ng/ml artan hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Fibromiyalji sendromu hastalarında düşük serum çinko düzeyi bulunmuştur. Antioksidan stres yanıtı için çinkonun önemi iyi belgelenmiştir (147, 177). Birçok çalışmada bildirildiği gibi, selenyum ve çinko kofaktör olarak birçok antioksidan enzim için önemli bir rol oynar (178, 179). Serum çinko düzeylerinin kronik yorgunluk sendromu olan hastalarda, kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, kronik yorgunluk sendromunun tedavisinde temel çinko takviyesi ihtiyacı vurgulanmıştır (180). FMS tanısı olan hastalarda, kronik yorgunluk sendromunun sıklığı % 20-70 aralığındadır (181). Öte yandan, bu iki hastalığın belirtilerinde önemli benzerlikler vardır. Son zamanlarda, bir raporda, her iki hastalıkta ağrı mekanizmasının aynı olduğu belirtilmektedir (182).

Selenyum glutatyon peroksidaz enziminin önemli bir bileşenidir. Glutatyon peroksidaz oksidatif hasardan organizmayı korumada asıl biyolojik rol alan

peroksidaz enzim ailesinin genel adıdır (183). FMS hastalarında serum selenyum düzeyini araştıran çeşitli çalışmalar vardır. Ancak bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır (135, 184). Reinhard ve ark. (184) fibromiyalji sendromu hastalarında kontrollere göre düşük serum selenyum konsantrasyonları bulmuşlardır. Eisinger ve ark. (135) FMS ve kontrol hastalarında serum selenyum düzeyi açısından fark bulamamışlardır. Geçmiş yıllarda yayımlanan bazı çalışmalarda, kas ağrısının selenyum eksikliği ile anlamlı ilişkide olduğu bildirilmektedir (185). Ancak Sendur ve ark.'nın (136) yaptığı çalışmada VAS ağrı ve selenyum düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Fibromiyalji sendromu, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı ve hassas noktalarla karakterize kronik, idiopatik bir ağrı sendromudur. FMS'ye yorgunluk, uyku bozukluğu, depresyon, anksiyete, sabahları yorgun kalkma gibi semptomlar sıklıkla eşlik etmektedir. Bu alışmada, FMS tanısı alan hastalarda ve osteoartrit, periartrit, bölgesel ağrı sendromu gibi non-inflamatuvar ağrısı olan kontrol grubunda serum selenyum, magnezyum, demir, bakır, manganez ve çinko düzeyini tespit ederek aralarında fark olup olmadığını belirlemek, fark varsa FMS'de eser elementlerin hastalık aktivitesiyle ilişkili olup olmadıklarını araştırmak, aynı zamanda FMS ile birlikteliği olabilen depresyon ve anksiyete durumunun serum eser element miktarıyla orantılı olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Hasta ve kontrol grubu

Bu çalışmaya; Fırat Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim dalına bağlı polikliniğimize başvuran 100 hasta alındı. Bu hastaların 50'si uzman tanısı altın standart kabul edilerek FMS tanısı alan grubu oluştururken, 50'si osteoartrit, periartrit, bölgesel ağrı sendromu gibi non-inflamatuvar ağrısı olan kontrol grubundan oluşuyordu. Erkek hastalar, 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük hastalar, sistemik inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlar, sosyokültürel açıdan iletişim kurulamayacak hastalar, çalışma zamanında akut ya da bilinen klinik açıdan karışıklığa yol açacak hastalığı olanlar (malignite, fraktür vs. ) ve gebe hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma öncesi, her hastaya, bu çalışmanın amacı ve uygulanacak prosedür konusunda bilgi verilerek, çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların hasta bilgilendirilmiş onay formunu dikkatlice okumaları sağlandı. Okuryazar olmayanlara yüksek sesle okunarak detaylar anlatıldı ve imzalı müsaadeleri alındı.

Çalışmaya alınan tüm olgular, öncelikle hastalıkları konusunda bilgilendirildi. Daha sonra çalışma amacımız sözlü ve yazılı olarak anlatılıp, çalışmaya katılmaya razı olan hastalara aydınlatılmış bir onay formu imzalatıldı (Ek-1).

Çalışmamız Fırat Üniversitesi etik kurulu tarafından etik açıdan uygun bulundu ve onaylandı.

### 2.2. Çalışma protokolü

#### 2.2.1. Demografik özellikler

Hastaların yaş, boy, vücut ağırlığı, medeni durumu, çalışma durumları, eğitim durumları, ek hastalıkları, sigara ve alkol alışkanlıkları, menapoz ve osteoporoz varlığı standart formda (FMS tarama formu) sorgulandı ( Ek-2). Hastaların boy ve kilo ölçümünden vücut kitle indeksi (VKİ: Ağırlık (kg)/Boy (m)<sup>2</sup>) hesaplandı.

#### 2.2.2. Visual Analog Skala (VAS)

Hastaların ağrı düzeyini belirlemek için VAS ağrı skoru ölçüldü. 0-10 cm'lik çizelgede hastaya, hiç ağrı olmaması 0, hayatta hissedilen en şiddetli ağrı 100 olarak

açıklandı ve ağrı şiddetini işaretlemesi istendi. Daha sonra milimetrik cetvelle işaretlenen nokta ölçülüp kaydedildi (Ek-2) (186, 187).

### **2.2.3. Fibromiyalji etki anketi (FIQ)**

Fibromiyalji sendromu hasta grubunda fonksiyonel durumu değerlendirmek amacıyla FIQ kullanıldı.

Hastalara uygulanan fiziksel etki ölçeği Burchardt ve ark. (188) tarafından FMS hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiş ve ülkemize özgü geçerlik güvenilirlik uyarlaması Sarmer ve ark. (189) tarafından yapılmıştır. Bu ölçek fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı özelliği ölçer. Kendini iyi hissetme özelliği hariç, düşük skorlar iyileşmeyi veya hastalıktan daha az etkilenildiğini gösterir. FIQ hasta tarafından doldurulur ve tamamlanması yaklaşık 5 dk sürer. Her alt başlığın maksimum olabilecek skoru 10'dur. Böylece toplam maksimum skor 100'dür. Ortalama bir FMS hastası 50 puan alırken, daha şiddetli etkilenmiş FMS hastaları genellikle 70 ve 70'in üzerinde puan alır.

İlk başlık 11 soru içerir ve fiziksel fonksiyon skalasını oluşturur. On bir soru skorlanır ve 1 fiziksel engellilik toplam skoru elde edilir. Her alt başlık 4'lü Likert tipi skala ile puanlanır. Her alt başlık 0 (her zaman) - 3 (hiçbir zaman) arası puanlanır ve maksimum puan 33 olabilir. Hasta tarafından işaretlenen soruların puanları toplanır, soru sayısına bölünür ve 0-3 arası bir ortalama sonuç elde edilir. İkinci başlık ters olarak skorlanır böylece daha yüksek skor engellilik anlamına gelmiş olur(örnek: 0=7, 1=6, 2=5, 3=4, 4=3, 5=2, 6=1, 7=0). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. Üçüncü başlık direkt olarak puanlanır (örnek: 7=7, 0=0). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. 4-10 arası sorular hasta tarafından 10 aşamalı puanlanır, skor her soru için 0-10 arasında puan alır. Hasta bir soruda eğer 2 rakam arasını işaretlerse 0,5 puan anlamına gelir. Her sorudan elde edilen cevaplar toplanıp toplam sonuç elde edilebilmesi için bir normalizasyon prosedürü gereklidir. Normalize edilmiş skorlar 0-10 arası puanlanmış olur ve 0= engellilik yok ve 10 = maksimum engellilik anlamına gelir.

Eğer hasta tüm soruları yanıtlamamışsa elde edilen toplam sonuç 10'la çarpılıp işaretlenen soru sayısına bölünür (Ek-3).

#### **2.2.4. ACR 2010 sınıflandırma kriterlerinin uygulanması**

Hastalara, geçen hafta boyunca ACR 2010 sınıflandırma kriterlerinin belirlediği 19 noktada ağrı olup olmadığı sorgulandı ve ağrıyan bölgeler kaydedildi. WPI'yı (yaygın ağrı indeksi) hesaplamak için ağrıyan bölgelerin sayısı kaydedildi.

Hastalar, geçen hafta boyunca 3 ana semptom (yorgunluk, sabahları dinlenmiş olarak uyanmama, bilişsel semptomlar) açısından sorgulandı. Problemi olmayanlar 0; hafif ya da gelip geçici problemleri olanlar 1; orta düzey, hatırı sayılır problemleri olanlar 2; ciddi, yaygın, devamlı, hayatı zorlaştıran problemleri olanlar 3 puan verilerek skorlandı. Hastalar, geçen 3 ay boyunca 39 somatik semptom açısından sorgulandı. Somatik semptom sayısı 0 olan hastalar, semptom yok 0; somatik semptom sayısı 1-13 olan hastalar, az sayıda semptom 1; somatik semptom sayısı 14-26 olan hastalar, orta düzeyde semptomlar 2; somatik semptom sayısı 27-39 olan hastalar, çok sayıda semptom 3 puan verilerek skorlandı. 3 ana semptomdan elde edilen skorlar ve somatik semptomlardan elde edilen skorlar toplanarak SS (semptom ciddiyeti) ölçek skoru hesaplandı (Ek-4).

Benzer düzeyde en az 3 aydır semptomları olan, yaygın ağrı indeksi (WPI)  $\geq 7$  ve semptom ciddiyeti (SS) ölçek skoru  $\geq 5$  ya da WPI 3-6 ve SS ölçek skoru  $\geq 9$  olan hastalar ACR 2010 sınıflandırma kriterlerini karşıladılar.

#### **2.2.5. Nottingham sağlık profili (NHP)**

Nottingham Sağlık Profili (NHP) ile olguların yaşam kalite düzeyleri araştırıldı. NHP, 6 ana başlık içeren 38 maddelik bir ankettir. Enerji seviyesi (3 madde), ağrı (8 madde), emosyonel reaksiyonlar (9 madde), uyku (5 madde), fiziksel mobilite (8 madde) ve sosyal izolasyon (5 madde) ile ilgili konulara evet ya da hayır şeklinde cevap verildi. Her bir parametreden alınabilecek puan 0-100 arasında değişmektedir. Anketten alınabilecek maksimum total puan 600'dür. 6 ana başlık altında toplanan parametrelerden alınan puanlar birbirleri ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir (Ek-5) (190, 191).

### **2.2.6. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği (HAD)**

Hastada anksiyete ve depresyon yönünden riski belirlemek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla kullanılan, kendini değerlendirme ölçeğidir.

Toplam 14 soru içermekte ve bunların yedisi (tek sayılar) anksiyeteyi ve diğer yedisi (çift sayılar) depresyonu içermektedir. Dörtlü likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Kısa ve anlaşılabilir olması nedeniyle uygulanması kolaydır ve hastalar kendi başlarına doldururlar. Yönergesi ölçeğin başında vardır ve hastalara doldururken kendi durumlarına en çok uyan maddeyi işaretlemeleri belirtilir. Türkiye’de yapılan çalışma sonucunda anksiyete alt ölçeği için kesme puanı 10/11, depresyon alt ölçeği için 7/8 bulunmuştur. Buna göre bu puanların üzerinde alanlar risk altında olarak değerlendirilirler (Ek-6) (192, 193).

### **2.3. Laboratuvar değerlendirmeleri**

Hastaların rutin kontrolleri için bakılan biyokimya, tam kan sayımı, kan sedimantasyon değerleri, C reaktif protein (CRP), RF, TSH, parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor, D vitamini seviyeleri kaydedildi. Ayrıca makro ve mikro (eser) elementleri araştırmak için hasta ve kontrol grubundan 2-3 cc periferik kan alındı. Serum ayrıştırıldıktan sonra protokole uygun şekilde element tayini yapıldı. Bu element tayininde reaktif olarak nitric asit çözeltisi kullanıldı. 5.34 mL derişik nitrik asit alındı ve 500 mL’ ye distile su ile tamamlandı, böylece % 1 (v/v)’ lik nitrik asit çözeltisi hazırlanmış oldu. Bu çözelti, örnekleri dilüe etmede kullanıldı. Önce tüm reaktifler oda ısısına getirildi, hasta sayısına göre gerekli miktarda reaktif hesaplanarak, gerekli dilüsyonlar yapıldı. Serum örnekleri için; otosampler viyali içerisinde (10ml idrar tüpü) 500 µL numune üzerine 4,5 ml % 1 (v/v)’ lik nitrik asit çözeltisi eklendi ve 2-3 sn vortexlendi.

### **2.4. İstatistiksel analizler**

Tüm istatistiksel değerlendirmeler ‘Statistical Packages for Social Sciences Version 22.0 for MS Windows’ programı ile yapıldı. Veriler parametrik veya nonparametrik istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı değerler sayı, yüzde, ortalama±standart sapma belirtildi. Gruplar arası karşılaştırmada kategorik değişkenler için ki kare testi, sürekli değişkenler için T testi kullanıldı.

Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında T testi yerine Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için Spearman korelasyon testi uygulandı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



### 3. BULGULAR

Çalışmamıza 50'si FMS grubu, 50'si kontrol grubu olmak üzere toplam 100 hasta alınmıştır. FMS grubunun yaş ortalaması  $44,4 \pm 8,4$  iken kontrol grubunun yaş ortalaması  $44,5 \pm 9,9$  idi. FMS grubunda VKİ ortalaması  $29,7 \pm 5,0$  iken kontrol grubunda  $27,0 \pm 4,9$  idi. FMS hastalarının kilo ve VKİ değerleri kontrol hastalarından daha yüksek bulundu ve anlamlı bir fark vardı (Tablo 1).

**Tablo 1.** FMS ve kontrol grubunda yaş, boy, kilo ve VKİ dağılımı

	FMS grubu	Kontrol grubu	P
Yaş (yıl)	$44,4 \pm 8,4$	$44,5 \pm 9,9$	0,966
Boy (cm)	$161,1 \pm 6,8$	$161,9 \pm 6,2$	0,552
Kilo (kg)	$77,3 \pm 13,6$	$70,8 \pm 11,9$	<b>0.012</b>
VKİ	$29,7 \pm 5,0$	$27,0 \pm 4,9$	<b>0.008</b>

**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

Fibromiyalji sendromu grubunda çalışan oranı %4 iken kontrol grubunda %28 bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 2).

**Tablo 2.** FMS ve kontrol grubu çalışma durumu

	FMS grubu	Kontrol grubu	P
Çalışma durumu			<b>0.001</b>
Çalışan	2 (%4)	14 (%28)	
Çalışmayan	48 (%96)	36 (%72)	

Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubu arasında eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

**Tablo 3.** FMS ve kontrol grubu eğitim durumu

	FMS grubu	Kontrol grubu	P
Eğitim durumu			0.485
Okur-yazar değil	7 (%14)	5 (%10)	
İlköğretim mezunu	31(%62)	26 (%52)	
Lise mezunu	7 (%14)	10 (%20)	
Üniversite mezunu	5 (%10)	9 (%18)	

Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubu arasında medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 4).

**Tablo 4.** FMS ve kontrol grubu medeni durum

	<b>FMS grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
Medeni durum			<b>0,017</b>
Bekar	4 (%8)	13 (%26)	
Evli	46 (%92)	37 (%74)	

Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubu arasında menapoz durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5).

**Tablo 5.** FMS ve kontrol grubu menapoz durumu

	<b>FMS grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
Menapoz durumu			0,539
Premenapozal	32 (%64)	29 (%58)	
Postmenapozal	18 (%36)	21 (%42)	

Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubu arasında sigara alışkanlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 6).

**Tablo 6.** FMS ve kontrol grubunda sigara kullanımı

	<b>FMS grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
Sigara kullanımı			0,812
Sigara kullanan	12 (%24)	11 (%22)	
Sigara kullanmayan	38 (%76)	39 (%78)	

Rutin olarak bakılan kan hemoglobin, hematokrit, beyaz küre (WBC), platelet, sedimantasyon değerleri, CRP, RF, CK, AST, ALT, ALP ve üre değerlerinde FMS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 7).

**Tablo 7.** Rutin olarak bakılan laboratuvar değerleri

	<b>FMS grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
Hemoglobin (g/dl)	12,7±1,1	12,8±1,1	0,433
Hematokrit (%)	39,4±3,4	39,6±3,2	0,703
Beyaz küre (WBC) (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	6,4±1,3	6,5±1,5	0,703
Platelet (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	312,2±87,4	291,8±67,2	0,193
Sedimentasyon (mm/saat)	15,3±9,7	17,2±12,9	0,405
CRP (mg/L)	4,5±3,5	3,5±1,2	0,61
RF (IU/ml)	11,5±1,8	11,3±0,2	0,406
CK (U/L)	80,9±28,2	82,6±33,5	0,790
AST (U/L)	19,7±5,5	20,7±4,9	0,319
ALT (U/L)	18,6±7,8	18,8±8,1	0,872
ALP (U/L)	68,9±16,9	70,2±17,3	0,706
Üre (mg/dl)	27,3±7,7	26,5±6,7	0,602

Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubu arasında, kalsiyum, fosfor, PTH ve vitamin D değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Ca, P, vitamin D ve PTH düzeyleri

	<b>FMS grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
Ca (mg/dl)	9,4±0,5	9,3±0,4	0,464
P (mg/dl)	3,5±0,5	3,3±0,5	0,99
D vitamini (ng/mL)	18,5±14,1	16,7±21,6	0,616
PTH (ng/L)	61,4±26,8	72,2±41,3	0,125

Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubu arasında TSH ve kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. TSH normal aralıklarda olmasına rağmen FMS grubunda istatistiksel olarak daha düşüktü. Kreatinin normal aralıklarda olmasına rağmen kontrol grubunda istatistiksel olarak daha düşüktü (Tablo 9).

**Tablo 9.** TSH ve kreatinin düzeyleri

	<b>FMS grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
TSH (mU/L)	1,7±0,9	2,1±1,2	<b>0,038</b>
Kreatinin (mg/dl)	0,6±0,1	0,5±0,09	<b>0,013</b>

Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubu arasında selenyum, bakır ve çinko düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Selenyum ve bakır her iki grupta da normal aralıklarda olmasına rağmen FMS grubunda istatistiksel olarak daha yüksekti. Çinko, ise FMS grubunda istatistiksel olarak daha yüksekti (Tablo 10).

**Tablo 10.** Eser element değerleri

	<b>FMS grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
Selenyum (ug/L)	95,6±17,8	87,6±18,5	<b>0,029</b>
Magnezyum (mg/dl)	2,0±0,1	2,0±0,1	0,060
Demir (ug/dL)	73,9±35,1	66,0±32,5	0,249
Bakır (ug/dL)	126,5±20,1	114,1±20,2	<b>0,003</b>
Çinko (ug/dL)	120,8±33,1	89,1±16,1	<b>0,000</b>
Manganez (ug/L)	1,5±1,2	2,0±1,6	0,098

Fibromiyalji sendromu grubunda ağrı süresi ortalama 4,43±2,90 iken kontrol grubunda 0,00±0,00 idi. FMS grubunda ağrı VAS skoru ortalama 70,8±14,7 iken kontrol grubunda 0,00±0,00 idi. FMS ve kontrol grubu arasında ağrı süreleri ve ağrı VAS skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 11).

**Tablo 11.** Ağrı süreleri ve ağrı VAS skoru

	<b>FMS grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
Ağrı süresi (yıl)	4,4±2,9	0,0±0,0	<b>0,029</b>
Ağrı VAS skoru (cm)	70,8±14,7	0,0±0,0	<b>0,000</b>

Fibromiyalji sendromu grubunda FIQ skoru ortalama 61,3±12,7 iken kontrol grubunda 16,3±12,2 idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. FMS grubundaki hastaların 3 (%6)'sinde FIQ skoru 40'ın altında, 47 (%94)'ünde FIQ skoru 40'ın üstündeydi (Tablo 12).

**Tablo 12.** FIQ skoru

	<b>FMS grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
FIQ skoru	61,3±12,7	16,3±12,2	<b>0,000</b>

Nottingham sağlık profili (NHP) ağrı, NHP fiziksel aktivite, NHP yorgunluk, NHP uyku ve NHP emosyonel reaksiyon skorları FMS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 13).

**Tablo 13.** Nottingham sağlık profili (NHP)

	<b>FMS grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
NHP ağrı	77,6±24,0	5,3±11,3	<b>0,000</b>
NHP fiziksel aktivite	35,1±14,5	7,5±11,9	<b>0,000</b>
NHP yorgunluk	80,6±22,8	7,3±21,3	<b>0,000</b>
NHP uyku	47,1±29,2	18,7±19,1	<b>0,000</b>
NHP sosyal izolasyon	19,4±24,5	11,5±16,9	0,063
NHP emosyonel reaksiyon	39,7±22,6	17,6±16,8	<b>0,000</b>

Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubu arasında NHP uyku skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 14).

**Tablo 14.** NHP uyku skoru

	<b>FMS grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
NHP uyku skoru			<b>0,000</b>
NHP uyku <25	14 (%28)	37 (%74)	
NHP uyku >25	36 (%72)	13 (%26)	

Fibromiyalji sendromu grubunda; NHP ağrı ve NHP fiziksel aktivite skorları, uyku skoru>25 in üstünde olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Kontrol grubunda; NHP sosyal izolasyon, NHP emosyonel reaksiyon, HAD anksiyete ve HAD depresyon skorları uyku skoru>25 in üstünde olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 15).

**Tablo 15.** NHP uyku skoru parametreleri

	FMS grubu			Kontrol grubu		
	<25	>25	P	<25	>25	P
FIQ	60,3±15,0	61,6±12,0	0,752	15,0±11,4	20,3±13,9	0,179
NHP ağrı	66,1±27,6	82,1±21,2	<b>0,033</b>	4,2±10,9	8,6±12,5	0,230
NHP fiziksel aktivite	28,0±17,5	37,9±12,4	<b>0,029</b>	6,1±11,5	11,3±12,6	0,178
NHP yorgunluk	74,6±30,4	82,9±19,1	0,258	4,4±15,6	15,5±32,1	0,108
NHP sosyal izolasyon	18,0±23,0	20,0±25,4	0,803	7,9±16,4	21,5±14,7	<b>0,012</b>
NHP emosyonel reaksiyon	36,0±23,6	41,1±22,3	0,480	14,6±15,5	26,2±18,1	<b>0,032</b>
HAD anksiyete	8,6±4,0	8,9±4,6	0,847	4,1±2,9	6,3±4,1	<b>0,043</b>
HAD depresyon	6,1±4,2	7,3±4,0	0,370	3,4±2,9	6,5±2,9	<b>0,002</b>
D vitamini	20,4±21,3	17,8±10,3	0,564	17,0±21,7	15,7±22,0	0,856
Selenyum	97,0±11,9	95,1±19,8	0,747	89,7±19,1	81,6±15,6	0,181
Magnezyum	2,0±0,1	2,0±0,1	0,953	2,0±0,1	2,0±0,2	0,430
Demir	66,8±24,4	76,7±38,4	0,377	64,1±35,1	71,4±24,0	0,491
Bakır	123,4±16,9	127,7±21,3	0,508	115,5±20,6	109,9±19,2	0,393
Çinko	114,2±27,8	123,3±34,9	0,388	89,4±15,4	88,5±18,7	0,866
Manganez	1,7±1,5	1,4±1,1	0,533	2,2±1,6	1,6±1,2	0,252

Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubu arasında HAD toplam skorlaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 16).

**Tablo 16.** Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği (HAD)

	FMS grubu	Kontrol grubu	P
HAD toplam			<b>0.000</b>
Anksiyete	6 (%12)	1 (%2)	
Depresyon	9 (%18)	10 (%20)	
Anksiyete ve Depresyon	18 (%36)	3 (%6)	
Sağlıklı	17 (%34)	36 (%72)	

Fibromiyalji sendromu ve kontrol grubu arasında HAD anksiyete ve HAD depresyon skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 17).

**Tablo 17.** HAD anksiyete ve HAD depresyon skoru

	<b>FMS grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
HAD anksiyete skoru	8,8±4,4	4,7±3,4	<b>0,000</b>
HAD depresyon skoru	6,9±4,0	4,2±3,2	<b>0,000</b>

Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği depresyon skoru kesme değeri 6 olarak alındığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 18).

**Tablo 18.** HAD depresyon skoru

	<b>FMS grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
HAD depresyon skoru			<b>0,004</b>
HAD depresyon skoru ≤6	23 (%46)	37 (%74)	
HAD depresyon skoru >6	27 (%54)	13 (%26)	

Fibromiyalji sendromu grubunda; NHP sosyal izolasyon, NHP emosyonel reaksiyon ve HAD anksiyete skorları, HAD depresyon skoru skoru>6 nın üstünde olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Kontrol grubunda; FIQ, NHP ağrı, NHP yorgunluk, NHP uyku, NHP sosyal izolasyon, NHP emosyonel reaksiyon ve HAD anksiyete skorları, HAD depresyon skoru skoru>6 nın üstünde olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 19).

**Tablo 19.** HAD depresyon skoru parametreleri

	FMS grubu			Kontrol grubu		
	≤6	>6	P	≤6	>6	P
FIQ	57,7±10,5	64,3±13,9	0,064	12,9±6,1	26,3±18,7	<b>0,000</b>
NHP ağrı	76,1±25,6	79,0±22,9	0,678	3,0±5,8	11,9±19,1	<b>0,014</b>
NHP fiziksel aktivite	32,9±16,1	37,1±13,1	0,319	6,1±10,2	11,5±15,6	0,163
NHP yorgunluk	75,7±25,8	84,7±19,5	0,172	2,7±12,0	20,4±34,2	<b>0,009</b>
NHP uyku	44,2±29,5	49,4±29,4	0,537	14,1±16,7	31,5±20,4	<b>0,004</b>
NHP sosyal izolasyon	5,7±12,0	31,1±26,6	<b>0,000</b>	6,5±11,2	25,8±22,3	<b>0,000</b>
NHP emosyonel reaksiyon	24,6±17,0	52,5±18,5	<b>0,000</b>	14,2±14,4	27,2±19,9	<b>0,016</b>
HAD anksiyete	6,3±3,9	10,9±3,7	<b>0,000</b>	3,8±2,7	7,1±4,1	<b>0,002</b>
D vitamini	19,6±17,3	17,6±10,8	0,614	16,6±21,8	16,8±22,0	0,979
Selenyum	99,6±18,7	92,3±16,7	0,151	89,6±18,5	81,7±17,8	0,189
Magnezyum	2,1±0,1	2,0±0,1	0,388	2,0±0,1	1,9±0,1	0,106
Demir	75,7±41,1	72,3±29,8	0,738	63,3±33,2	73,9±30,3	0,315
Bakır	126,1±15,3	126,9±23,7	0,886	114,6±16,3	112,6±29,5	0,765
Çinko	129,0±36,1	113,8±29,2	0,108	89,8±15,4	87,2±18,7	0,615
Manganez	1,6±1,2	1,4±1,3	0,523	2,0±1,6	2,0±1,5	0,918

Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği anksiyete skoru kesme değeri 10 olarak alındığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 20).

**Tablo 20.** HAD anksiyete skoru

	FMS grubu	Kontrol grubu	P
HAD anksiyete skoru			<b>0,000</b>
HAD anksiyete skoru <10	26 (%52)	46 (%92)	
HAD anksiyete skoru ≥10	24 (%48)	4 (%8)	

Fibromiyalji sendromu grubunda; NHP sosyal izolasyon, NHP emosyonel reaksiyon ve HAD depresyon skorları, HAD anksiyete skoru skoru≥10 un üstünde olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 21).

**Tablo 21.** HAD anksiyete skoru parametreleri

	FMS grubu		
	<10	≥10	P
FIQ	58,2±12,9	64,6±11,9	0,077
NHP ağrı	76,2±23,4	79,2±25,0	0,672
NHP fiziksel aktivite	34,6±11,9	35,8±17,2	0,776
NHP yorgunluk	76,3±18,7	85,2±26,2	0,172
NHP uyku	43,5±25,5	50,9±32,9	0,377
NHP sosyal izolasyon	5,6±11,2	34,4±26,4	<b>0,000</b>
NHP emosyonel reaksiyon	31,1±19,4	49,0±22,4	<b>0,004</b>
HAD depresyon	5,1±3,1	9,0±4,0	<b>0,000</b>
D vitamini	20,3±16,3	16,6±11,2	0,350
Selenyum	98,4±19,0	92,6±16,4	0,251
Magnezyum	2,0±0,1	2,1±0,1	0,245
Demir	73,7±38,9	74,1±31,4	0,972
Bakır	128,7±23,2	124,1±16,2	0,430
Çinko	127,2±34,3	113,8±30,8	0,156
Manganez	1,4±1,1	1,7±1,4	0,409

Fibromiyalji sendromu grubunda anksiyetesi olan kişilerle sağlıklı kişiler karşılaştırıldığında; NHP sosyal izolasyon ve HAD anksiyete skorları, anksiyetesi olan kişilerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 22).

Fibromiyalji sendromu grubunda depresyonu olan kişilerle sağlıklı kişiler karşılaştırıldığında; NHP emosyonel reaksiyon, HAD anksiyete ve HAD depresyon skorları, depresyonu olan kişilerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, magnezyum değerleri ise depresyonu olan kişilerde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 22).

Fibromiyalji sendromu grubunda hem anksiyetesi hemde depresyonu olan kişilerle sağlıklı kişiler karşılaştırıldığında; FIQ, NHP yorgunluk, NHP sosyal izolasyon, NHP emosyonel reaksiyon, HAD anksiyete ve HAD depresyon skorları, hem anksiyetesi hemde depresyonu olan kişilerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 22).

**Tablo 22.** FMS grubunda HAD ölçeğinin değerlendirilmesi

	Anksiyete	Depresyon	Anksiyete ve depresyon	Sağlıklı	P1	P2	P3
FIQ	56,8±12,9	58,5±18,1	67,2±10,7	58,0±9,9	0,944	0,872	<b>0,009</b>
NHP ağrı	61,4±31,9	66,8±24,5	85,1±20,0	81,3±21,8	0,139	0,117	0,657
NHP fiziksel aktivite	25,4±21,0	32,7±7,8	39,2±14,8	35,5±13,7	0,398	0,496	0,399
NHP yorgunluk	65,2±38,9	70,3±16,3	91,9±17,1	79,5±19,6	0,584	0,387	<b>0,031</b>
NHP uyku	45,5±38,9	42,9±24,4	52,7±31,7	43,8±26,9	0,944	0,935	0,369
NHP sosyal izolasyon	14,8±18,1	11,4±15,1	41,0±25,8	2,5±7,3	<b>0,037</b>	0,079	<b>0,000</b>
NHP emosyonel	27,1±17,9	45,1±16,0	56,3±18,9	23,6±17,1	0,698	<b>0,006</b>	<b>0,000</b>
HAD anksiyete	11,8±2,3	6,6±2,0	13,0±2,2	4,4±2,1	<b>0,000</b>	<b>0,018</b>	<b>0,000</b>
HAD depresyon	3,6±2,5	8,8±1,5	10,7±2,6	3,1±1,3	0,644	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
D vitamini	15,0±11,4	18,6±10,2	17,1±11,4	21,3±19,0	0,529	0,979	0,488
Selenyum	98,9±18,8	95,8±19,3	90,5±15,5	99,8±19,2	0,944	0,627	0,165
Magnezyum	2,1±0,1	2,0±0,0	2,1±0,1	2,1±0,0	0,400	<b>0,018</b>	0,488
Demir	89,0±43,6	78,8±37,4	69,1±25,9	71,0±40,5	0,327	0,535	0,644
Bakır	128,5±12,6	135,3±32,8	122,7±17,3	125,2±16,4	0,441	0,571	0,741
Çinko	120,9±37,4	118,5±30,3	111,5±29,2	131,8±36,3	0,674	0,293	0,080
Manganez	2,0±1,4	1,1±0,9	1,6±1,4	1,5±1,1	0,401	0,269	0,729

P1: Anksiyete ile sağlıklılar P2: Depresyon ile sağlıklılar P3: Anksiyete ve depresyon ile sağlıklılar

Kontrol grubunda anksiyetesi olan kişilerle sağlıklı kişiler karşılaştırıldığında; NHP sosyal izolasyon skoru anksiyetesi olan kişilerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 23).

Kontrol grubunda depresyonu olan kişilerle sağlıklı kişiler karşılaştırıldığında; NHP uyku, NHP sosyal izolasyon, NHP emosyonel reaksiyon ve HAD depresyon skorları, depresyonu olan kişilerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, magnezyum değerleri ise depresyonu olan kişilerde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 23).

Kontrol grubunda hem anksiyetesi hemde depresyonu olan kişilerle sağlıklı kişiler karşılaştırıldığında; FIQ, NHP yorgunluk, HAD anksiyete ve HAD depresyon

skorları, hem anksiyetesi hemde depresyonu olan kişilerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 23).

**Tablo 23.** Kontrol grubunda HAD ölçeğinin değerlendirilmesi

	Anksiyete	Depresyon	Anksiyete ve depresyon	Sağlıklı	P1	P2	P3
FIQ	19,5±	21,6±17,5	41,9±15,6	12,7±6,1	0,223	0,113	<b>0,005</b>
NHP ağrı	11,2±	11,7±19,6	12,3±21,4	2,8±5,7	0,082	0,185	0,536
NHP fiziksel aktivite	0,0±	10,9±16,3	13,5±16,0	6,2±10,3	0,498	0,500	0,296
NHP yorgunluk	0,0±	12,6±26,6	46,4±50,3	2,8±12,2	0,811	0,141	<b>0,001</b>
NHP uyku	65,0±	33,6±22,5	24,7±11,0	12,7±14,6	0,073	<b>0,002</b>	0,062
NHP sosyal izolasyon	41,3±	29,4±21,8	13,7±23,8	5,5±9,7	<b>0,030</b>	<b>0,000</b>	0,535
NHP emosyonel	46,1±	25,1±17,2	34,2±30,8	13,4±13,6	0,080	<b>0,043</b>	0,126
HAD anksiyete	11,0±	5,3±2,5	13,3±0,5	3,6±2,4	0,089	0,062	<b>0,004</b>
HAD depresyon	5,0±	8,2±1,3	11,0±2,6	2,5±1,5	0,164	<b>0,000</b>	<b>0,004</b>
D vitamini	16,3±	18,5±24,6	11,3±10,7	16,6±22,1	0,512	0,497	0,937
Selenyum	91,4±	80,9±18,8	84,6±17,1	89,6±18,7	0,925	0,174	0,580
Magnezyum	2,1±	1,9±0,1	2,1±0,1	2,0±0,1	0,779	<b>0,014</b>	0,291
Demir	79,8±	82,0±27,1	47,0±28,0	62,8±33,5	0,512	0,066	0,461
Bakır	117,2±	114,1±32,2	107,5±22,4	114,5±16,5	0,640	0,558	0,461
Çinko	103,7±	87,3±19,5	86,7±19,3	89,4±15,4	0,399	0,926	0,635
Manganez	1,0±	2,1±1,4	2,0±2,2	2,0±1,6	0,963	0,979	0,732

P1: Anksiyete ile sağlıklılar P2:Depresyon ile sağlıklılar P3:Anksiyete ve depresyon ile sağlıklılar

### 3.1. Grupların korelasyonu

Fibromiyalji sendromu grubunda; NHP sosyal izolasyon skorları ile çinko değeri arasında negatif korelasyon gözlemlendi. Hemoglobün düzeyi ile demir düzeyi arasında da pozitif korelasyon mevcuttu. Diğer parametreler arasında belirgin bir korelasyon saptanmadı (Tablo 24).

**Tablo 24.** FMS grubunun korelasyonları

		D vitamini	Selenyum	Magnezyum	Demir	Bakır	Çinko	Manganez
Ağrı düzeyi	r	-0,070	-0,183	-0,121	-0,110	0,181	0,127	0,123
VAS	p	0,629	0,203	0,403	0,447	0,207	0,378	0,396
FIQ	r	-0,145	-0,017	-0,132	0,002	0,254	-0,044	0,045
	p	0,315	0,906	0,361	0,991	0,075	0,759	0,757
NHP ağrı	r	-0,031	-0,117	-0,011	0,027	0,121	0,130	0,011
	p	0,829	0,420	0,942	0,853	0,404	0,369	0,940
NHP fiziksel aktivite	r	-0,164	-0,164	-0,044	-0,026	0,124	0,174	-0,127
	p	0,256	0,257	0,760	0,857	0,392	0,228	0,379
NHP yorgunluk	r	0,019	-0,193	-0,068	0,078	-0,033	-0,002	-0,039
	p	0,897	0,179	0,638	0,592	0,823	0,990	0,790
NHP uyku	r	-0,016	-0,018	0,066	0,116	0,110	0,061	-0,068
	p	0,913	0,903	0,646	0,424	0,447	0,674	0,640
NHP sosyal izolasyon	r	-0,050	-0,131	-0,116	-0,031	0,135	-0,292	0,031
	p	0,731	0,364	0,422	0,832	0,350	<b>0,040</b>	0,829
NHP emosyonel reaksiyon	r	-0,093	-0,018	0,005	0,044	0,135	-0,027	-0,056
	p	0,520	0,904	0,972	0,759	0,350	0,851	0,699
HAD anksiyete	r	-0,089	-0,130	0,026	-0,092	-0,045	-0,097	0,189
	p	0,541	0,368	0,857	0,524	0,759	0,505	0,189
HAD depresyon	r	-0,171	-0,074	0,013	0,060	0,102	-0,128	-0,070
	p	0,235	0,610	0,929	0,679	0,480	0,375	0,630
Hgb	r	0,102	-0,131	-0,067	0,499	0,027	0,169	-0,151
	p	0,480	0,363	0,642	<b>0,000</b>	0,852	0,241	0,295

Kontrol grubunda; bakır değeri ile FIQ, NHP ağrı ve NHP yorgunluk skorları arasında negatif korelasyon gözlemlendi. Yine kontrol grubunda; çinko değeri ile NHP yorgunluk skoru arasında negatif korelasyon gözlemlendi. Hemoglobin düzeyi ile demir düzeyi arasında da pozitif korelasyon mevcuttu (Tablo 25).

**Tablo 25.** Kontrol grubunun korelasyonları

		D vitamini	Selenyum	Magnezyum	Demir	Bakır	Çinko	Manganez
FIQ	r	-0,010	-0,112	0,011	0,035	-0,369	-0,246	-0,141
	p	0,942	0,437	0,939	0,810	<b>0,008</b>	0,085	0,327
NHP ağrı	r	0,069	-0,139	-0,163	-0,001	-0,365	-0,238	-0,264
	p	0,636	0,335	0,259	0,993	<b>0,009</b>	0,096	0,064
NHP fiziksel aktivite	r	-0,126	-0,186	-0,098	0,054	-0,206	-0,115	-0,257
	p	0,385	0,195	0,498	0,708	0,151	0,425	0,071
NHP yorgunluk	r	-0,030	-0,120	-0,066	-0,099	-0,323	-0,287	-0,233
	p	0,839	0,405	0,650	0,495	<b>0,022</b>	<b>0,043</b>	0,103
NHP uyku	r	-0,048	-0,108	-0,165	0,143	0,112	-0,044	-0,142
	p	0,739	0,454	0,253	0,323	0,441	0,763	0,327
NHP sosyal izolasyon	r	0,049	-0,110	-0,247	0,203	0,028	-0,079	0,050
	p	0,737	0,445	0,083	0,158	0,846	0,585	0,732
NHP emosyonel reaksiyon	r	-0,096	-0,193	-0,084	0,074	-0,078	-0,021	0,029
	p	0,506	0,180	0,561	0,612	0,588	0,883	0,843
HAD anksiyete	r	0,095	-0,026	0,050	-0,043	-0,091	0,130	-0,032
	p	0,512	0,856	0,729	0,765	0,532	0,370	0,826
HAD depresyon	r	-0,055	-0,240	-0,120	0,056	-0,024	-0,144	0,007
	p	0,703	0,093	0,407	0,701	0,870	0,318	0,963
Hgb	r	0,232	0,148	-0,157	0,514	-0,192	-0,030	-0,188
	p	0,105	0,305	0,275	<b>0,000</b>	0,182	0,838	0,191

#### 4. TARTIŞMA

Fibromiyalji sendromu; etiyojisi belli olmayan yaygın vücut ağrıları, azalmış ağrı eşiği, belirli anatomik bölgelerde hassasiyet, uyku bozuklukları, yorgunluk ve sıklıkla psikolojik sıkıntı ile karakterize eklem dışı romatizmal bir hastalıktır (194). Yaygın romatolojik bir hastalık olan osteoartritten sonra toplumda en sık görülen ikinci romatolojik bozukluk olarak kabul edilebilir (96). FMS'in etiyojisi ve mekanizmaları tam olarak anlaşılammakla birlikte; ortaya çıkmasında nöroendokrin disfonksiyonlar, santral sensitizasyon ve santral ağrı mekanizmaları en önemli faktörler olarak görülmektedir. FMS'de genetik faktörler, mental stres, inflamasyon, travma, enfeksiyon gibi faktörler nöroendokrin anormallikleri tetikleyebilmekte yada değiştirebilmektedir (195). Etiyopatogenezi. tam olarak açıklanamadığından tüm hastalara etkili bir tedavi yöntemi de yoktur.

Fibromiyalji sendromunda depresyon, anksiyete ve somatoform bozukluklar gibi çeşitli psikiyatrik bozukluklar görülebilir. FMS'de gözlenen anksiyete, depresyon ve uyku problemleri kas metabolizmasını olumsuz olarak etkiler. Bunun sonucunda kas gücünün ve dayanıklılığın azalmasına yol açan ağrı, yorgunluk ve azalmış fiziksel aktivite ortaya çıkar.

Son yıllarda, yapılan çalışmalarda romatoid artrit, ankilozan spondilit ve kronik yorgunluk sendromu olmak üzere çeşitli romatizmal hastalıkların etyopatogenezinde oksidatif stresin ve serbest radikal oksidatif hasarın olası rolü araştırılmıştır (129-131). Oksidatif stres ve/veya eser element durumunda bir dengesizlik FMS patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabilir (20, 134 ,135). Bu çalışmada, FMS hastalarında serum selenyum, magnezyum, demir, bakır, manganez ve çinko düzeyleri tespit edilerek FMS'de hastalık aktivitesiyle ilgili olup olmadıkları, aynı zamanda FMS ile birlikteliği olabilen depresyon ve anksiyete durumunun serum eser element miktarıyla orantılı olup olmadığı araştırıldı.

Fibromiyalji sendromu, her yaş ve cinsiyette görülebilmekle birlikte en sık 40-60 yaş grubu kadınlarda görülmektedir (18,19). Bizim çalışmamıza da 50 kadın hasta alınmış olup yaş ortalaması 44,4±8,4 bulunmuştur.

Kılıç'ın (196) yaptığı çalışmada hastaların çalışma durumuna göre durumu incelendiğinde, hastaların %70'ini ev hanımları, %23.3'ünü çalışanlar ve %6.7'sini öğrenciler oluşturmaktadır. Güler ve ark. (197) yaptıkları çalışmada ise hastaların

%53'ünü ev hanımları, %42'sini çalışanlar ve %5'ini öğrenciler oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların %96'sı çalışmayanlardan, %4'ü de çalışanlardan oluşmaktadır.

Olama ve ark. (198) 50 FMS'liden oluşan hasta grubu ve 50 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunu vitamin D düzeyleri açısından karşılaştırmış, FMS grubunda vitamin D düzeyini anlamlı olarak daha düşük düzeyde bulmuştur. Köse'nin (199) yaptığı bir çalışmada fibromiyalji hastalarında kan vitamin D düzeyleri ve D vitamini tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Fibromiyalji hastalarında sıklıkla D vitamini eksikliğinin görüldüğü belirtilmiş ve sonuçta D vitamini tedavisi ile hastaların semptomlarında gerileme olduğu görülmüştür. Çidem ve ark.'nın (200) yaptığı bir çalışmada yaygın kas-iskelet ağrısı olan hastalarda D vitamini eksikliğinin prevalansı ve risk faktörleri araştırılmıştır. Bu çalışmada yaygın kas iskelet sistemi ağrısı olan hastalarda D vitamini eksikliğinin olabileceği ve yaz aylarında güneş banyosu yapmak gibi bazı önlemlerin alınmasının D vitamini eksikliğini önleyebileceği gösterilmiştir. Sarıfakıoğlu ve ark.'nın (201) yaptığı bir çalışmada, D vitamini ile ilişkili kas iskelet sistemi bulguları araştırılmış ve D vitamini eksikliğinin kas-iskelet problemleri şeklinde karşımıza çıkabileceği vurgulanmıştır. Bu nedenle, inatçı eklem-kas ağrıları, bölgesel ağrılar ve fibromiyalji varlığında bu durumun da dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir. Ulusoy ve ark. (202) yaptıkları çalışmada, 30 kişiden oluşan FMS grubu ve 30 kişiden oluşan kontrol grubunu vitamin D düzeyleri açısından karşılaştırmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulamamıştır. Tandeter ve ark. (203) 68 FMS'liden oluşan hasta grubu ve 82 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada gruplar arasında vitamin D düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Mateos ve ark. (204) 205 FMS'liden oluşan hasta grubu ve 205 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada gruplar arasında vitamin D düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. De Rezende Pena ve ark. (205) 87 hastadan oluşan FMS grubu ile 92 kişiden oluşan kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada her iki grup arasında vitamin D düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da FMS grubunda vitamin D düzeyi ortalama  $18,5 \pm 14,1$  iken, kontrol grubunda  $16,7 \pm 21,6$  olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen vitamin D düzeyinin FMS grubunda daha yüksek olması FMS

hastalarının hastanemize başvurana kadar vitamin D preparatı kullandıklarını düşündürebilir.

Bidari ve ark. (206) 168 kişiden oluşan FMS grubu ve 110 kişiden oluşan kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada FIQ skoru, FMS grubunda  $60.29 \pm 16.64$ , kontrol grubunda  $36.34 \pm 16.76$  olarak bulunmuş ve iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. Özcan ve ark. (207) yapmış olduğu bir çalışmada fibromiyalji hastalarının FIQ skorlarının ortalaması  $59,49 \pm 14,25$  olup, %26'sı ağır etkilenmişti. Hastaların FIQ skorları ile sosyo-demografik değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştı. FIQ skorları ile ağrı VAS'ı, uyku bozukluğu VAS ve Beck depresyon ölçeği (BDÖ) skorları arasındaki anlamlı bir ilişki bulunmuştu. Yapılan çoklu regresyon analizinde FIQ düzeylerine en fazla katkıda bulunan değişkenin ağrı olduğu, onu sırasıyla uyku bozukluğu ve depresyon skorlarının takip ettiği görüldü. Sonuç olarak depresyon ve uyku bozuklukları, fibromiyaljili hastalarda yüksek oranda görülmektedir ve yaşam kalitesinin bozulmasıyla sonuçlanmaktadır. Fibromiyalji tedavisinde nihai amacın yaşam kalitesini yükseltmek olduğu düşünüldüğünde, hastaların depresyon ve uyku bozuklukları açısından klinik değerlendirmesi, tedaviye yön vermesi bakımından önem taşımaktadır. Aktekin ve ark. (208) yaptığı çalışmada ise yaygın ağrı VAS'ı, uyku VAS'ı, FIQ ve Beck depresyon ölçeği skorları FMS hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuş, sonuç olarak FMS'de semptomların çeşitliliği nedeniyle sürekli tedavi arayışının hastaları ve yakın çevresini rahatsız edip sosyal uyumlarını bozduğu ileri sürülmüştür. Daha çok ağrı polikliniklerinde değerlendirilen FMS hastalarının gereğinde psikiyatrik destek almalarının faydalı olacağı düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da FMS grubunda FIQ skoru  $61,3 \pm 12,7$  iken kontrol grubunda  $16,3 \pm 12,2$  olarak bulundu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Aynı zamanda FMS, grubunda NHP ağrı, NHP fiziksel aktivite, NHP yorgunluk, NHP uyku, NHP emosyonel reaksiyon, HAD anksiyete, HAD depresyon skorlarının ve ağrı VAS'ının kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. FMS hastaları daha fazla ağrı hissediyorlardı, fiziksel aktiviteleri daha çok azalmıştı, uykuları bozuk olanlarda ağrı daha fazlaydı ve FMS hastalarına depresyon ve anksiyete eşlik ediyordu.

Eser elementlerle ilgili yapılan bir çalışmada, serum selenyum, magnezyum, çinko, vitamin B1, B2, vitamin A ve E analiz edilmiştir; FMS grubunda lökositlerdeki magnezyum yükselmiş, ancak diğer mineraller arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (135). Başka bir çalışmada, fibromiyalji hastalarında ve kontrollerde eser elementler incelenmiştir (136). FMS hastalarında magnezyum ve çinkonun kontrollere göre daha düşük olduğu, ancak selenyumun kayda değer farklı olmadığı belirtilmiştir. FMS de Mg eksikliğinin rolü tartışmalıdır. Geçmiş yıllarda bu konuda benzer çalışmalar vardır (137, 138). Bu çalışmaların sonucunda FMS hastalarının serum Mg düzeyinin normal olduğunu bildirmişlerdir. Tersine Sendur ve ark. (136) FMS hastalarının plazmasında Mg düzeylerinin kontrollerden daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada Eisinger ve ark. (135) eritrosit Mg düzeylerinin FMS'li hastalarda biraz daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Literatürde, FMS hastalarında plazma enzimatik antioksidan kapasite (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, adenozin deaminaz) çalışmaları vardır (133, 144, 145). Altındağ ve Çelik plazma antioksidan kapasitesinin FMS hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir (144). Başka bir çalışmada kontrollere kıyasla 30 kadın FMS hastası incelenmiştir. Bu çalışma süperoksit dismutaz, ksantin oksidaz, adenozin deaminaz enzim aktivitesini, tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren maddeler ve nitrik oksit seviyesini değerlendirmiş; FMS'de tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren maddelerin yüksek ve nitrik oksitin düşük seviyede olduğu belirlenmiştir (146). Bu kolektif veriler reaktif oksijen türlerinin yutma kapasitesinin fibromiyaljide azaldığını göstermektedir. Buna ek olarak, son çalışmalar antioksidan enzimlerin dengesizliğinin FMS patogenezinde rol oynadığını göstermiştir (125, 147). İnsanlarda, süperoksit dismutazın üç formu mevcuttur. Bunlar, bakır, çinko ve manganez gibi bazı mineraller içerir. Manganez, özellikle mitokondride antioksidan savunmada fonksiyon gören süperoksit dismutaz 2 için gerekli bir elementtir (148). Bu amaçla yapılan bir çalışmada fibromiyaljili kadın hastaların saçlarında kalsiyum, magnezyum, demir ve manganez konsantrasyonlarına bakılmış ve kontrollerden daha düşük bulunmuştur (149). Antioksidan stres yanıtı için çinkonun önemi iyi belgelenmiştir (177). FMS de selenyum ve çinkonun önemi için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda FMS hastalarında düşük serum çinko düzeyi bulunmuştur (147). FMS hastalarındaki

serum selenyum düzeyini de araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır (135, 184). Reinhard ve ark. (184) fibromiyalji sendromu hastalarında kontrollere göre düşük serum selenyum konsantrasyonları bulmuşlardır. Eisinger ve ark. (135) fibromiyalji sendromu ve kontrol hastalarında serum selenyum düzeyi açısından fark bulamamışlardır. Bizim alışmamızda FMS hastalarının serumlarındaki magnezyum düzeyleri ile kontrol grubunun serumlarındaki magnezyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Selenyum, bakır ve çinko düzeyleri kontrol hastalarınınkine göre FMS hastalarında istatistiksel olarak daha yüksekti. Demir düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen FMS hastalarında daha yüksekti. Manganez düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen FMS hastalarında daha düşüktü.

Abraham ve Flechas (134) Mg eksikliğinin FMS ağrı mekanizmasında olası bir rol oynadığını bulmuşlardır. Onlar bunu ATP nin retiminde Mg rolüne ilişkin düşünmüşlerdir. Magnezyum düzeyi dştke, enerji seviyeleri aynı anda azalır. Bu durumun bir sonucu olarak, yorgunluk oluşabilir (139). Kronik yorgunluğu olan bazı bireylerde magnezyum eksikliği görülmüştür (140). Magnezyum takviyesi kronik yorgunluk tedavisinde yararlı olabilir (139, 141). Fibromiyalji tanısı olan hastalarda, kronik yorgunluk sendromunun sıklığının % 20-70 aralığında olduğu düşünüldüğünde magnezyum seviyeleri ile yakından ilişkili olduğu görülmektedir (181). Serum Mg düzeyi ile klinik parametreler arasındaki ilişki sadece Sendur ve ark. (136) araştırmıştır. Onlar Mg düzeyleri ve klinik parametreler (ağrı, hassas nokta sayısı, fonksiyonel kapasite, hastalık süresi, sabah tutukluğu) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Geçmiş yıllarda yayımlanan bazı çalışmalarda, kas ağrısının selenyum eksikliği ile anlamlı ilişkide olduğu bildirilmektedir (185). Ancak Sendur ve ark.'nın (136) yaptığı çalışmada VAS ağrı ve selenyum düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bizim alışmamızda FMS hastalarında, VAS ağrı ve FIQ parametreleri ile magnezyum, selenyum, vitamin D, manganez, demir, çinko, bakır düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Birçok gözlem, Mg, Zn, Fe ve Zn seviyeleri ile depresif belirtilerin insidansı arasında olası bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Magnezyum, beyin biyokimyasında depresyonun gelişimiyle ilişkili çeşitli nörotransmisyon yollarını

etkileyen hayati bir düzenleyici rol oynuyor. Bu unsurun bir eksikliği olduğunda, apati, depresyon, ajitasyon, karışıklık, anksiyete ve deliryum gibi kişilik değişiklikleri gözlemlenir (209) Szkup ve ark. (210) yaş ortalamaları  $56.26 \pm 5.55$  olan 198 sağlıklı postmenopozal kadın ile yaptıkları çalışmada, Mg, Zn, Ca, Cu ve Fe düzeyleri ile depresif belirtilerin şiddetini değerlendirmişlerdir. Depresif semptomları olmayan kadınlarda serum bakır düzeylerini en düşük ( $1.07 \pm 0.22$  mg/l), depresif semptomları olan kadınlarda ise serum bakır düzeylerini en yüksek ( $1.19 \pm 0.17$  mg/l) bulmuşlardır. Aynı zamanda depresif belirtileri olan kadınlarda en düşük Mg düzeylerini ( $14.28 \pm 2.13$  mg/l), depresif belirtileri olmayan kadınlarda en yüksek Mg düzeylerini ( $16.30 \pm 3.51$  mg/l) gözlemlemişlerdir. Mg seviyesinin düşük ve Cu seviyesinin yüksek olduğu bir grup kadında depresyona karşı daha savunmasızlık olduğu sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda HAD ölçeğine göre depresyonu olanlar ile sağlıklılar karşılaştırıldığında; magnezyum düzeyleri hem FMS hem de kontrol grubunda depresyonu olan kişilerde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Bu durum depresyonu olan kişilerde magnezyum seviyesinin düşük olduğu görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda kontrol grubunda; FIQ, NHP ağrı ve NHP yorgunluk skorları HAD depresyon skoru skoru >6 nin üstünde olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Aynı zamanda kontrol grubunda bakır düzeyleri ile FIQ, NHP ağrı ve NHP yorgunluk skorları arasında negatif korelasyon mevcuttu. Bu durum depresyonu olan kişilerde bakır düzeylerinin arttığı görüşünü desteklememektedir. Kontrol grubumuzun %72'sinin sağlıklı olduğu düşünüldüğünde bakır düzeylerinin artmasının sağlıklı insanlarda ağrı ve yorgunluk skorlarını azalttığı düşünülebilir.

Styczen ve ark. (211) majör depresif bozuklukta çinko rolünü değerlendirmek için 69 kişiden oluşan depresif epizodu olan grup, 45 kişiden oluşan remisyonda olan grup ve 50 kişiden oluşan kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada, depresif fazdaki çinko konsantrasyonunun, sağlıklı gönüllülerden (sırasıyla 0.89 ve 1.06 mg/l) istatistiksel olarak düşük olduğunu, hastalarda çinko düzeyinin remisyona eriştikten sonra kontrollerden anlamlı olarak farklı olmadığını (sırasıyla 1.07 ve 1.06 mg/l) ortaya koydular. Bizim çalışmamızda FMS grubunda; NHP sosyal izolasyon skoru HAD depresyon skoru skoru >6 nin üstünde olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ve FMS grubunda çinko düzeyi ile NHP sosyal izolasyon skoru

arasında negatif korelasyon mevcuttu. Kontrol grubunda ise NHP yorgunluk skoru HAD depresyon skoru  $>6$  nin üstünde olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ve kontrol grubunda çinko değeri ile NHP yorgunluk skoru arasında negatif korelasyon vardı. Bu durum depresyonu olan kişilerde çinko düzeyinin düşük olduğu görüşünü desteklemektedir. Aynı zamanda FMS ile depresyonun birlikteliğinin fazla olduğu göz önüne alındığında; çinko düzeyleri azaldıkça depresyonun arttığı ve bunun sonucu olarak NHP sosyal izolasyon skorunun arttığı çıkarımı yapılabilir.

Islam ve ark. (212) anksiyete bozukluğu olan hastalarda serum eser elementlerin konsantrasyonunu belirlemek açısından yaptıkları çalışmada 50 genel anksiyete bozukluğu hastası grubu ve 51 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdılar. Genel anksiyete bozukluğu hastalarında serum Zn konsantrasyonunu kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulurken, serum Cu, Mn ve Fe düzeylerini anlamlı olarak yüksek buldular ancak Ca ve Mg konsantrasyonlarının hasta ve kontrol grupları arasındaki farkı anlamlı derecede değildi. Bizim çalışmamızda FMS grubunda; NHP sosyal izolasyon skoru HAD anksiyete skoru  $\geq 10$  un üstünde olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ve FMS grubunda çinko düzeyi ile NHP sosyal izolasyon skoru arasında negatif korelasyon mevcuttu. FMS ile anksiyetenin birlikteliğinin fazla olduğu göz önüne alındığında; çinko düzeyleri azaldıkça anksiyetenin arttığı ve bunun sonucu olarak NHP sosyal izolasyon skorunun arttığı çıkarımı yapılabilir. Bu durum anksiyetesi olan kişilerde çinko düzeyinin düşük olduğu görüşünü desteklemektedir.

Sonuç olarak FMS hastalarında selenyum, bakır, demir, çinko, magnezyum ve manganez gibi eser element düzeylerinin değiştiği, bu hastalarda yaygın ağrının olması, hastaların fiziksel aktivite düzeylerinin ve yaşam kalitelerinin düşmesi gibi şikayet ve bulguların eser element değişiklikleri ile ilişkili olmadığı, bu eser element değişikliklerinin daha çok hastalığa sıklıkla eşlik eden depresyon ve anksiyete ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bu çalışmada depresyonu olan hastalarda magnezyum ve çinko düzeyinin düştüğünü, anksiyetesi olan hastalarda da yine çinko düzeyinin düştüğünü gözlemledik. Bu bulgulara dayanarak FMS hastalarında depresyon ve anksiyetenin gözden kaçırılmaması, gerekli medikal tedavi ve eser element takviyelerinin yapılması önerilir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Wilke WS. New developments in the diagnosis of fibromiyalgiya syndrome: say goodbye to tender points? *Cleve Clin J Med* 2009; 76: 345-352.
2. Şendur ÖF. Ağrılı Kas Sendromları. Oğuz H, Dursun E, Dursun N (eds). *Tıbbı Rehabilitasyon*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 1221-1238.
3. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji Sendromu: etiyopatogenez. *Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1998; 4: 219-225.
4. Shir Y, Fitzcharles MA. Should rheumatologists retain ownership of fibromiyalgiya? *J Rheumatol* 2009; 36: 667-670.
5. Fitzcharles MA. Is fibromiyalgiya a distinct clinical entity? The approving rheumatologist's evidence. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999; 13: 437-443.
6. Goldenberg DL. Fibromiyalgiya syndrome. An emerging but controversial condition. *JAMA* 1987; 257: 2782-2787.
7. Goldenberg DL. Fibromiyalgiya syndrome a decade later: what have we learned? *Arch Intern Med* 1999; 159: 777-785.
8. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bull Rheum Dis* 1977; 28: 928-931.
9. 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 fibromiyalgiya. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-172.
10. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromiyalgiya and measurement of symptom severity. *Arthr Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 600-610.
11. Mease P, Arnold LM, Bennett R, Boonen A, Buskila D, Carville S, et al. Fibromiyalgiya syndrome. *J Rheumatol* 2007; 34: 1415-1425.

12. Yunus MB. Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 481–497.
13. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36: 339–356.
14. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, restless legs syndrome, periodic limb, movement disorder and psychogenic pain; arthritis and allied Condition, 12th Edition. Mc Carty DJ, Kopman WJ. *Lea & Febiger*, 1992: 1383.
15. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. *Arthritis and allied conditions*. 13th edition Baltimore: *Williams & Wilkins*, 1996; 1619-1640.
16. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. *Rheumatology* second edition. Klippel JH, Dieppe PA (Ed), 2000; 15: 1–12.
17. Yunus MB, İnanıcı F. Fibromyalgia syndrome: clinical features, diagnoses, and biopathophysiologic mechanisms. Rachlin ES, Rachlin IS (Eds). *Myofascial Pain and Fibromyalgia. Trigger Point Management*. St. Louis: *Mosby*, 2002: 3-31.
18. Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 1985; 28: 139-144.
19. Yunus MB, Holt GS, Masi AT. Fibromyalgia syndrome among the elderly: comparison with younger patients. *J Am Geriatr Soc* 1988; 35: 987-995.
20. 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.
21. Yunus MB, İnanıcı F, Aldag JC, Mangold RF. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. *J Rheumatol* 2000; 27: 485-490.
22. White KP, Harth M. Classification, epidemiology, and natural history of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5: 320–329.
23. Wysesbeek AJ, Shapira Y, Leibovici L. Primary fibromyalgia and the chronic fatigue syndrome. *Rheumatol Int* 1991; 10: 227-229.

24. Simms RW, Roy SH, Hrovat M, Anderson JJ, Skrinar G, LePoole SR, et al. Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 794-800.
25. Hakkinen A, Hakkinen K, Hannonen P, Alen M. Force production capacity and acute neuromuscular responses to fatiguing loading in women with fibromyalgia are not different from those of healthy women. *J Rheumatol* 2000; 27: 1277-1282.
26. Lund E, Kendall SA, Janoret-Sjoberg B, Bengtsson A. Muscle metabolism in fibromyalgia studied by P-31 magnetic resonance spectroscopy during aerobic anaerobic exercise. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 138-145.
27. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia. Light microscopical and histochemical findings. *Scandinavian J Rheumatol* 1986; 15: 1-6.
28. Gupta A, Silman AJ, Ray D, Morriss R, Dickens C, MacFarlane GJ, et al. The role of psychosocial factors in predicting the onset of chronic widespread pain: results from a prospective population-based study. *Rheumatology* 2007; 46: 666-671.
29. Carli G, Suman AL, Biasi G, Marcolongo R. Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain* 2002; 100: 259-269.
30. Yunus MB, Kalyan Raman UP, Masi AT. Electron microscopic studies of muscle biopsy in primary fibromyalgia syndrome: A controlled and blinded study. *J Rheumatol* 1989; 16: 97-101.
31. Park JH, Phothisat P, Oates CT, Hernanz-Schulman M, Olsen NJ. Use of p-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 406-413.
32. Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RP, Porter J, Specht D. Aerobic fitness in patients with fibrositis: A controlled study of respiratory gas exchange and xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 454-460.
33. Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1577-1584.

34. Burda CD, Cox FR, Osborne P. Histocompatibility antigens in the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1986; 4: 355-358.
35. Su SY, Chen JJ, Lai CC, Chen CM, Tsai FJ. The association between fibromyalgia and polymorphism of monoaminoxidase a and interleukin 4. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 12-16.
36. Seeman P, Ko F, Tallerico T. Dopamine receptor contribution to the action of PCP, LSD and ketamine psychotomimetics. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 877-883.
37. 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: 4004-4007.
38. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R et al. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with 'Fibroztitis Syndrome' and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975; 37: 341-351.
39. Gür A. Fibromiyaljide Etiyopatogenez. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2008; 54: 4-11.
40. Horne JA, Shackell BS. Alpha-like EEG activity in non-REM sleep and the fibromyalgia (fibrositis) syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79: 271-276.
41. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976: 35-44.
42. Affleck G, Urrows S, Tennen H. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain* 1996; 68: 363-368.
43. Reynolds MD. Clinical diagnosis of psychogenic rheumatism. *West J Med* 1978; 128: 285.
44. White K, Nielson W, Hart M. Chronic widespeared musculoskeletal pain with or without fibromyalgia: Psychological distres in a representative community adult sample. *J Rheumatol* 2002; 29: 588-594.
45. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. arthritis and allied conditions. Kopman WJ (ed). Philadelphia: Lippncott Williams & Wilkins, 2001: 1812-1844.

46. Şenerdem N, Akay H. Comparative evaluation of both disability and psychological well being of patients with fibromyalgia and early rheumatoid arthritis. *J Rheum Med Rehab* 1999; 10: 110-113.
47. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, Masi AT. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 15-21.
48. Roizenblatt S , Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatism* 2001; 44: 222-230.
49. Russell IJ, Orr MD, Littman B. Elevated cerebro spinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1593–1601.
50. McLean SA, Williams DA, Haris RE, et al. Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3660-3669.
51. Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Prins AP, van der Korst JK, de Kloet ER. Function of the hypothalamic- pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol* 1998; 25: 1374-1381.
52. Neeck G, Riede W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1992:1120–1122.
53. Bagge E, Bengsston BA, Carlsson L, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia –A preliminary report on 10 patients and controls. *J Rheumatol* 1998;25: 145-148.
54. Bethea CL, Pecins –Thompson M, Shutzer WE. Ovarian steroids and serotonin neural function. *Mol Neurobid* 1998; 18: 87-123.
55. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 217- 227.
56. Bradley LA, Alarcon GS. *Fibromyalgia. Arthritis and Allied Conditions*. 15th edition. Williams & Wilkins, 2005: 1869-1910.

57. Kadetoff D, Kosek E. The effects of static muscleder 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.
58. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 17-22.
59. Menzies V, Lyon DE. Integrated review of the association of cytokines with fibromyalgia and fibromyalgia core symptoms. *Biol Res Nurs* 2010; 11: 387-394.
60. Koçanoğulları H. Fibromyalji sendromu. Ed Gümüşdiş G, Doğanavşargil E, Klinik Romatoloji. İstanbul: Deniz Matbaası, 1999: 549–554.
61. Menzies V, Lyon DE. Integrated review of the association of cytokines with fibromyalgia and fibromyalgia core symptoms. *Biol Res Nurs* 2010; 11: 387-394.
62. Buskila D, Shnaider A, Neumann L, Lorber M, Zilberman D, Hilzenrat N, et al. Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virüs infected Israeli patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 107-113.
63. Helmann DB, Stone HJ. Fibromyalgia. *Current Consult* 2006; 1: 2110-2119.
64. Hammond A, Freeman K. Community patient education and exercise for people with fibromyalgia: a parallel group randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 2006; 20: 835-846.
65. Özcan O, İrdesel J, Sivrioğlu K. Kas iskelet sistemi ağrıları. Bölgesel ağrı sendromu. Fibromiyalji. Sivrioğlu K. İstanbul: Nobel & Güneş, 2005: 187-196.
66. Yunus MB, Masi AT, Aldağ JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol* 1989; 19: 62-71.
67. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC. Fibromyalgia in men: Comparison of clinical features primary fibromyalgia syndrome: A controlled and blinded study. *J Rheumatol* 1989; 16: 97-101.
68. Yunus MB, Masi AT Calabro JJ. Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981; 11: 151-171.

69. Bengtsson A, KG, Jorfeldt L. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol* 1986; 15: 340-347.
70. Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia syndrome and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol* 1997; 24: 941-994.
71. Campbell SM, Clark S, Tindall EA. Clinical characteristics of fibrositis I.A “blinded” controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 817-824.
72. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1988; 15: 1271-1273.
73. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74: 385-398.
74. Hawley DJ, Wolfe F. Effect of light and season on pain and depression in subjects with rheumatic disorders. *Pain* 1994; 59: 227-234.
75. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JC. Antinuclear antibodies and “connective tissue disease features” in fibromyalgia syndrome: A controlled study. *J Rheumatol.* 1993; 20: 1557-1560.
76. Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM. Fibrositis/fibromyalgia in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1984; 11: 814-818.
77. Middleton GD, McFarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1181-1188.
78. Ostuni P, Botsios C, Sfriso P, Punzi L, Chieco-Bianchi F, Semerano L, et al. Fibromyalgia in Italian patients with primary Sjögren’s syndrome. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 51-57.
79. Wolfe F. Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 681-698.
80. Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998; 104: 227-231.
81. Goldenberg DL. Fibromyalgia. Klippel JH, Dieppe PA, (editors). *Rheumatology*. London: Mosby, 1994; 5: 16. 1-12.

82. Kayhan Ö. Ağrı serisi Fibromiyalji. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1995.
83. Yunus MB. Fibromyalgia syndrome: current concepts of biophysiological mechanisms and management. 16.Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi Konferans Kitabı. Romatol Tıp Rehab 1997; 8: 120-122.
84. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes: Rheumatology Ed by Klippel JH, Dieppe PA. 2 nd edition. Philadelphia: Mosby, 1998; 15: 1-12.
85. Göksoy T. Romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi: Akkuş S. Fibromiyalji. Yüce Dağıtım Ltd 2002; 66: 778-789.
86. Buskia D. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and miyofasial pain syndrome. Curr Opin Rheumatol 2001; 13: 117-127.
87. Jain SS, DeLisa JA. Chronic fatigue syndrome: a literature review from a psychiatric perspective. Am J Phys Med Rehabil 1998; 77: 160-167.
88. Evengard B, Nilsson CG, Lindh G, Lindquist L, Eneroth P, Terenius L, et al. Chronic fatigue syndrome differs from fibromyalgia. No evidence for elevated P levels in cerebrospinal fluid of patients with chronic fatigue syndrome. Pain 1998; 78: 153-155.
89. Yunus MB. Psychological aspects of fibromyalgia syndrome-a component of the dysfunction spectrum syndrome. Baillieres Clin Rheumatol 1994; 8: 811-837.
90. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, Masi AT. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. Arthritis Rheum 1991; 34: 15-21.
91. Ahles TA, Khan S, Yunus MB. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis and subjects without pain: a blind comparison of DSM-III diagnosis. Am J Psychiatry 1991; 148: 1721-1726.
92. Cohen H, Neumann L, Alhoshle A, Kotler M, Abu-Shakra M, Buskila D. Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. J Rheumatol 2001; 28: 581-589.
93. Mannerkorpi K, Henriksson C. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007; 21: 513-534.
94. WHO. International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF Short version. Geneva, 2001.

95. Zinnuroğlu M. Fibromiyalji Tedavisi: Rehabilitatif Yaklaşım. Romatizma Dergisi 2007; 22: 104-109.
96. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. Brain 2004; 127: 835-843.
97. Ünlü E. Fibromiyalji: bir kronik ağrı sendromu. Harris DE, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB (Eds). (Çev. Ed: Arasıl T) Kelley Romatoloji. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd Şti, 2006; 36: 522-536.
98. Oltulu H, Cantürk F. Primer Fibromiyalji Sendromunda Ultrason ve Lazer Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 1998; 1: 25-29.
99. Koçanaoğulları H, Fibromiyalji Sendromu. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (eds). Klinik Romatoloji. İstanbul: Deniz Matbaası, 1999; 10: 549-554.
100. Karaoğlan B, Özel S. Bel Ağrısında Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Yöntemleri. Gökçe KY (ed), Modern Tıp Seminerleri Dizisi; Bel Ağrısı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000; 11: 108-121.
101. Akyüz G. Transkutan Elektrik Sinir Stimulasyonu. Tuna N (eds), Elektroterapi, 2. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2001: 163-176.
102. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennet RM, Caro XJ, Goldenberg DL, et al. Health status and disease severity in fibromyalgia: results of a six-center longitudinal study. Arthritis Rheum 1997; 40: 1571-1579.
103. Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. Int J Clin Pharmacol Res 1998; 18: 13-19.
104. 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: 537-545.

105. Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, Hewitt DJ, Jordan DM, Rosenthal NR. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 519-527.
106. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji Sendromu: Tanı ve Tedavi. *Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1999; 5: 73-82.
107. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A doubleblind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 255-259.
108. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002; 112: 191-197.
109. 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: 536-541.
110. Arnold LM, Clauw DJ, Wohlreich MM, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, et al. Efficacy of duloxetine in patients with fibromyalgia: pooled analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009; 11: 237-244.
111. Vitton O, Gendreau M, Gendreau J, Kranzler J, Rao SG. A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 27-35.
112. Chappell AS, Littlejohn G, Kajdasz DK, Scheinberg M, D'Souza DN, Moldofsky H. A 1-year safety and efficacy study of duloxetine in patients with fibromyalgia. *Clin J Pain* 2009; 25: 365-375.
113. 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: 437-455.
114. Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF, Kranzler JD, Ribeiro S, Gracely RH, et al. Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2005; 32: 1975-1985.

115. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1264-1273.
116. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1336-1344.
117. Clauw DJ. Fibromyalgia. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds), *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2008: 701-711.
118. Macfarlane GJ, Thomas E, Papageorgiou AC, Schollum J, Croft PR, Silman AJ. The natural history of chronic pain in the community: a better prognosis than in the clinic? *J Rheumatol* 1996; 23: 1617-1620.
119. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, et al. Work and disability status of persons with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997; 24: 1171-1178.
120. Gürer G, Ömer Faruk Şendur ÖF. Fibromiyaljili Hastalarımızın Klinik Özellikleri ile Bulgular Arasındaki Korelasyonlar; *Türk Romatoloji Dergisi* 2006; 21: 41-44.
121. Buckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. Fibromyalgia and quality of life: a comparative analysis. *J Rheumatol*. 1993; 20: 475-479.
122. Ferrier H. Lippincott Biyokimya 5. Baskı, (Çev: Ulukaya E), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2014.
123. Jameson JL. Endocrinology and metabolism. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2008: 2372-2373.
124. Magos L, Berg L, Magos GG, Berg TW, Clarkson L, Friberg GF, et al. Biological monitoring of toxic metals, Rochester series of environmental toxicity, Plenum Press, New York 1988: 383-405.
125. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role oxidative stress and nitric oxide. *Rheumatol Int* 2006; 26: 585-597.

126. Halliwell B, Gutteridge JM (eds). Free radicals, ageing, and disease. Free Radicals in Biology and Medicine. Clarendon Press, Oxford, UK, 1996: 417–506.
127. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44–84.
128. Akyol O, Işci N, Temel I, Ozgocmen S, Uz E, Murat M, Buyukberber S. The relationship between plasma and erythrocyte antioxidant enzymes and lipid peroxidation in patients with rheumatoid enzymes and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2001; 68: 311–317.
129. Vecchiet J, Capillone F, Falasca K, Mezzetti A, Pizzigallo E, Bucciarelli T, et al. Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. *Neurosci Lett* 2004; 335: 151–154.
130. Fassbender HG, Wegner K. Morphology and pathogenesis of soft tissue rheumatism. *Z Rheumaforsch* 1973; 32: 355–374.
131. Lund N, Bengtsson A, Thorborg P. Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1986; 15: 165–173.
132. Jeschonneck M, Grohmann G, Hein G, Sprott H. Abnormal microcirculation and temperature in skin above tender points in patients with fibromyalgia. *Rheumatology* 2000; 39: 917–921.
133. Bağış S, Tamer L, Sahin G, Bilgin R, Guler H, Ercan B, Erdogan C. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? *Rheumatol Int.* 2005; 25: 188–190.
134. Abraham GE, Flechas JD. Management of fibromyalgia: rationale for the use of magnesium and malic acid. *J Nutr Med* 1992; 3: 49–59.
135. Eisinger J, Plantamura A, Marie PA, Ayavou T. Selenium and magnesium status in fibromyalgia. *Magnes Res* 1994; 7: 285–288.
136. Sendur OF, Tastaban E, Turan Y, Ulman C. The relationship between serum trace element levels and clinical parameters in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int* 2008; 28: 1117–1121.

137. Rosborg I, Hyellen E, Lidbeck J, Nihlgard B, Gerhardsson L. Trace element pattern in patients with fibromyalgia. *Sci Total Environ* 2007; 385: 20–27.
138. Prescott E, Norregard J, Pedersen LR, Danneskiold SB, Bülow P. Red blood cell magnesium and fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1992; 94: 154-155.
139. Keenoy BM, Moorkens G, Vertommen J, Noe M, Neve J, De Leeuw I. Magnesium status and parameters of the oxidant–antioxidant balance in patients with chronic fatigue: effects of supplementation with magnesium. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 374–382.
140. Moorkens G, Manuel Y, Keenoy B, Vertommen J, Meludu S, Noe M, De Leeuw I. Magnesium deficit in a sample of the Belgian population presenting with chronic fatigue. *Magnes Res* 1997; 10: 329–337.
141. Clague JE, Edwards RHT, Jackson MJ. Intravenous magnesium loading in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1992; 340: 124–125.
142. Tanabe K, Osada N, Suzuki N, Nakayama M, Yokoyama Y, Yamamoto A, et al. Erythrocyte magnesium and prostaglandin dynamics in chronic sleep deprivation. *Clin Cardiol* 1997; 20: 265–268.
143. Russell IJ, Michalek JE, Flechas JD, Abraham GE. Treatment of fibromyalgia syndrome with Super Malic: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover pilot study. *J Rheumatol.* 1995; 22: 953–958.
144. Altındag O, Celik H. Total antioxidant capacity and severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox Rep* 2006; 3: 131–135.
145. Sendur OF, Turan Y, Tastaban E, Yenisey C, Serter M. Serum antioxidants and nitric oxide levels in fibromyalgia: a controlled study. *Rheumatol Int* 2009; 29: 629–633.
146. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O, Ardicoglu O, Yildizhan H. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int.* 2006; 26: 598–603.
147. Eisinger J. Reactive oxygen species, antioxidant status and fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain* 1998; 5: 5–15.

148. Bendich A. Antioxidant micronutrients and immune responses. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 587: 168–180.
149. Kim YS, Kim KM, Lee DJ. Women with fibromyalgia have lower levels of calcium, magnesium, iron and manganese in hair mineral analysis. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 1253-1257.
150. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world. *World Health Stat Q* 1985; 38: 302–316.
151. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277: 973–976.
152. Pamuk GE, On P, Set T, Harmandar O, Yesil N. An increased prevalence of fibromyalgia in iron deficiency and thalassemia minor and associated factors. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1103–1108.
153. Gerwin R. A review of myofascial pain and fibromyalgia—factors that promote their persistence. *Acupunct Med* 2005; 23: 121–134.
154. Patterson AJ, Brown WJ, Roberts DCK. Dietary and supplement treatment of iron deficiency results in improvements in general health and fatigue in Austrian women of childbearing age. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 337–342.
155. Agarwal R. Nonhematological benefits of iron. *Am J Nephrol* 27: 565–571.
156. Verdon F, Burnand B, Fallab Stubi CL, Bonard C, Graff M, Michaud A, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2007; 326: 1124.
157. Ortancil O, Sanli A, Eryuksel R, Basaran A, Ankarali H. Association between serum ferritin level and fibromyalgia syndrome. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 308–312.
158. Beard JL, Connor JR, Jones BC. Iron in the brain. *Nutr Rev* 1993; 51: 157–170.
159. Dowling P, Klinker F, Amaya F, Paulus W, Liebetanz D. Iron deficiency sensitizes mice to acute pain stimuli and formalin induced nociception. *J Nutr* 2009; 139: 2087–2092.

160. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 21: 371–377.
161. Shariatpanaahi VM, Shariatpanaahi VZ, Moshtaaghi M, Shahbaazi SH, Abadi A. The relationship between depression and serum ferritin level. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 532–535
162. Kathleen ML, Escott-Stump S. *Krauses Food Nutrition and Diet Therapy*, 10th edn Philadelphia, PA Chapman and Hall, 2004.
163. Moldofsky H, Warsh JJ. Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in non-articular rheumatism (fibrositis syndrome). *Pain* 1978; 5: 65–71
164. Neeck G. Pathogenic mechanisms of fibromyalgia. *Ageing Res Rev* 2002; 1: 243–255.
165. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol* 1992; 19: 90–94
166. Wood PB, Patterson II JC, Sunderland JJ, Tainter KH, Glabus MF, Lilien DL. Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. *J Pain* 2007; 8: 51–58.
167. Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, Dagher A, Hakyemez H, Rabiner EA, et al. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci* 2007; 25: 3576–3582.
168. Otto M, Bach FW, Jensen TS, Broesen K, Sindrup SH. Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain* 2008; 139: 275–283.
169. 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: 99-100.
170. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 550–556.

171. Legangneux E, Mora JJ, Spreux-Varoquaux O, Thorin I, Herrou M, Alvado G, et al. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites, plasma-rich platelet serotonin and [3H]imipramine reuptake in the primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 290–296.
172. Morse AC, Beard JL, Jones BC. A genetic developmental model of iron deficiency: biological aspects. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 220: 147–152.
173. Gamaldo CE, Earley CJ. Restless legs syndrome: a clinical update. *Chest* 2006; 130: 1596–1604.
174. Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004; 5: 385–391.
175. Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res* 2005; 14: 43–47.
176. O’Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994; 23: 200–203.
177. Mocchegiani E. Zinc and ageing: third zinc age conference. *Immun Ageing* 2007; 4: 5-6.
178. Bray TM, Bettger WJ. The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1990; 8: 281–291.
179. Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr* 2000; 130: 1447–1454.
180. Maes M, Mihaylova I, De Ruyter M. Lower serum zinc in chronic fatigue syndrome (CFS): relationships to immune dysfunctions and relevance for the oxidative stress status in CFS. *J Affect Disord* 2006; 90: 141–147.
181. Hickie I, Lloyd A, Wakefield D, Parker G. The psychiatric status of patients with the chronic fatigue syndrome. *Br J Psychol* 1990; 156: 534–540.
182. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 465–473.

183. Rea HM, Thomson CD, Campbell DR, Robinson MF. Relation between erythrocyte selenium concentrations and glutathione peroxidase (EC 1.11.1.9) activities of New Zealand residents and visitors to New Zealand. *Br J Nutr* 1979; 42: 201–208.
184. Reinhard P, Schweinsberg F, Wernet D, Kotter I. Selenium status in fibromyalgia. *Toxicol Lett* 1998; 96: 177–180.
185. Flodin NW. *Pharmacology of micronutrients*. New York: Alan Liss, 1988.
186. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983; 17: 45-56.
187. Huskisson EC, Jones J, Scott PJ. Application of visual–analogue scales to the measurement of functional capacity. *Rheumatol Rehabil* 1976; 15: 185-187.
188. Burckhardt CS, Clark SR, Bennet RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 1991; 18: 728-733.
189. 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.
190. Küçükdeveci AA, McKenna SP, Kutlay Ş. The development and psychometric assesment of the Turkish version of the Nottingham health profile. *Clin Rehab* 2000; 23: 31-38.
191. Aksu S, Asli K, Tülin D, Öksüz Ç, Cezmi T, Tunç B, Tülay K. Are results of the SF-36 health survey and the Nottingham health profile similar in migraine patients? *The Pain Clinic* 2003; 8: 1-5.
192. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeğinin Türkçe formunun geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1997; 8: 280-287.
193. Chandarana PC, Eals M, Steingart AB, Bellamy N, Allen S. The detection of psychiatric morbidity and associated factors in patients with rheumatoid arthritis. *Can J Psychiatry* 1987; 32: 356-361.

194. Cantürk F. Fibromiyalji ve diğer eklem dışı romatizmal hastalıklar. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Editör). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ankara: Güneş Kitabevi Ltd Şti 2000: 1654-1681.
195. İnanıcı F. Fibromiyalji ve Miyofasial Ağrı Sendromları. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2005; 10: 11-18.
196. Kılıç AM, Fibromiyalji Sendromlu hastalarda TENS ve Egzersiz Tedavilerinin Etkinliğinin Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi: Kayseri; Erciyes Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, 1999.
197. Güler M, Kırnap M, Bekaroğlu M, Uremek G, Önder Ç. Clinical characteristics of patients with fibromyalgia. Isr J Med Sci 1992; 28: 20-23.
198. Olama SM, Senna MK, Elarman MM, Elhawary G. Rheumatol Int 2013; 33: 185-192.
199. Köse N. Blood vitamin D levels in patients with fibromyalgia and the effectiveness of vitamin D treatment. Dicle Tıp Dergisi 2013; 40: 585-588.
200. Çidem M, Kara S, Sarı H, Özkaya M, Karacan Ö. Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency in patients with widespread musculoskeletal pain. J Clin Exp Investig 2013; 4: 488-491.
201. Sarıfakıoğlu B, Yalbuздаğ ŞA, Güzelant AY, Afşar Sİ. Vitamin D related musculoskeletal system findings. Turk J Osteoporos 2015; 21: 113-117.
202. Ulusoy H, Sarica N, Arslan S, Ozyurt H, Cetin I, Birgul Ozer E, Yildirim N. Serum vitamin D status and bone mineral density in fibromyalgia. Bratisl Lek Listy 2010; 111: 604-609.
203. Tandeter H, Grynbaum M, Zuili I, Shany S, Shvartzman P. Isr Med Assoc J 2009; 11: 339-342.
204. Mateos F, Valero C, Olmos JM, Casanueva B, Castillo J, Martínez J, et al. Bone mass and vitamin D levels in women with a diagnosis of fibromyalgia Osteoporos Int 2014; 25: 525-533.
205. De Rezende Pena C, Grillo LP, das Chagas Medeiros MM. Evaluation of 25-hydroxyvitamin D serum levels in patients with fibromyalgia. J Clin Rheumatol 2010; 16: 365-369.

206. Bidari A, Hassanzadeh M, Ghavidel PB, Kianmehr N, Kabir A, Pirhadi S, et al. Validation of the 2010 American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia in an Iranian population. *Rheumatol Int* 2013; 33: 2999-3007.
207. Özcan DS, Aras M, Köseoğlu BF, Güven ŞŞ. Quality of life and associated conditions in women with fibromyalgia syndrome *Türk Osteoporoz Dergisi* 2013; 19: 42-47.
208. Aktekin LA, Çınar NK, Sivas FA, Başkan BM. Assessment of depression, sleep disorders and quality of life in patients with fibromyalgia. *Turk J Phys Med Rehab* 2009; 55: 8-12.
209. Serefko A, Szopa A, Poleszak E. Magnesium and depression. *Magnes Res* 2016; 29: 112-119.
210. Szkup M, Jurczak A, Brodowska A, Brodowska A, Nocoń I, Chlubek D, et al. Analysis of Relations Between the Level of Mg, Zn, Ca, Cu, and Fe and Depressiveness in Postmenopausal Women. *Biol Trace Elem Res* 2017; 176: 56-63.
211. Styczen K, Sowa-Kucma M, Siwek M, Dudek D, Reczynski W, Szewczyk B, et al. The serum zinc concentration as a potential biological marker in patients with major depressive disorder. *Metab Brain Dis* 2017; 32: 97-103.
212. Islam MR, Ahmed MU, Mitu SA, Islam MS, Rahman GK, Qusar MM, Hasnat A. Comparative analysis of serum zinc, copper, manganese, iron, calcium, and magnesium level and complexity of interelement relations in generalized anxiety disorder patients. *Biol Trace Elem Res* 2013; 154: 21-27.

## 6. EKLER

### **Ek 1. Aydınlatılmış onam formu örneği (Araştırmacının/Hekimin Açıklaması)**

Fibromiyalji sendromu özellikle sırt, boyun, omuz ve kalçalarda belirgin olmak üzere yaygın kas eklem ağrısı, yorgunluk, sabah tutukluğu ile karakterize kronik (süreğen) bir kas iskelet sistemi hastalığıdır. Her yaşta ve her iki cinsten görülebilmekle birlikte en sık 30-60 yaşlar arasında ve kadınlarda erkeklerden fazla görülmektedir.

Biz bu çalışmamızda biyoelementlerin fibromiyalji hastalık aktivitesi ve hastalardaki anksiyete ve depresyon arasındaki ilişkiyi araştırmaktayız.

Araştırmayı kabul eden hastalar Dr. Ayşe Ukbe Baykut tarafından muayene edilecek, ağrılarının bölgesi, süresi ve ağrılarına eşlik eden diğer şikayetler açısından sorgulanacaktır. Tüm hastalara fibromiyalji etki anketi (FIQ) yapılacaktır.

Her bir hastaya rutin poliklinik testleri olan tam kan sayımı, biyokimya, serum kan sedimentasyon değerleri, serum CRP, RF, kalsiyum, fosfor, parathormon, vitamin D ve TSH tetkikleri yapılacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz.

#### **Araştırmanın katılımcılar açısından taşıdığı olası riskler ve zararlar:**

Kan alınması sırasında iğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyulabilir. Az bir ihtimal dahi olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

#### **Olası riskler ve zararlara karşı alınacak önlemler:**

Kan alınması sırasında az da olsa oluşabilecek kanama ve enfeksiyon riskine karşın, dezenfeksiyon kurallarına ve kanama kontrolüne azami gayret gösterilecektir.

#### **(Katılımcının/Hastanın Beyanı)**

Sayın Dr. Ayşe Ukbe Baykut tarafından Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı

belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra bu araştırmaya katılımcı olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam bu araştırma sırasında da hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine özenle dikkat edileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin dikkatle korunacağına dair bana yeterli güven verildi.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırmadaki uygulamalardan kaynaklanan herhangi bir sağlık sorunu olduğu takdirde her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu olursa herhangi bir saatte Dr. Ayşe Ukbe Baykut'u 0424333555/2021 nolu Fırat Üniversitesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı servisinden veya 05367355246 nolu cep telefonundan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda olmadığımı, istemezsem katılmayabileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Katılmayı reddettiğim takdirde, bu durumun tıbbi bakımına ve hekimimle olan ilişkiye herhangi bir zararetirmeyeceğini biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılı olarak anladım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer almaya karar verdim. Bu konuda yapılan daveti gönüllü olarak kabul ediyorum.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza:



## Ek 2. Fibromiyalji sendromu tarama formu

Dosya No:

Hasta Adı Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet: E() K()

Adres:

Tlf Cep:

Tlf Ev:

Mesleği:

Şu Anda Çalıştığı İş

Çalışma süresi(yıl):

Boy (cm):

Vücut Ağırlığı (kg):

Bel Çevresi (cm):

BKI (kg/m<sup>2</sup>)

Eğitim Durumu:

Medeni Durumu:

Çocuk sayısı:

Menapoz:

Özgeçmiş:

Ek hastalıklar:

Alışkanlıklar:

Ağrı süresi:

Ağrı düzeyi (VAS 100mm) :

### 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 şikkını işaretleyin.

Her zaman(0)      Sık sık(1)      Nadiren(2)      Hiç(3)

Alışveriş yapmak

Yemek yapmak

Elde bulaşık yıkamak

Makineyle halı süpür

Yatak toplamak

Orta mesafe yürümek

Misafirlığe gitmek

Bahçe işi yapmak

Araba sürmek

Merdiven çıkmak

Çamaşır yıkamak

**Soru 2.**Geçtiğimiz haftanın kaç günü kendiniz 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.** Çalışmalarınızı (ağır işler dahil) ağır ve diğer fibromiyalji şikayetleriniz ne ölçüde etkiledi? (4-10 arasındaki her soruyu geçtiğimiz hafta yaşadıklarınıza ve hissettiklerinize göre cevaplayın)

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

**Soru 5.**Ağrınız ne derecede şiddetliydi?

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

**Soru 6.**Ne kadar yorgundunuz?

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

**Soru 7.**Sabah katlığınızda kendinizi nasıl hissettiniz?

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

**Soru 8.**Sabah sertliğiniz ne kadar Şiddetliydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

**Soru 9.**Sinirliliđiniz ya da anksiyeteniz ne dűzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

**Soru 10.**Depresyonunuz veya moral bozukluđunuz ne dűzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



#### Ek 4. ACR 2010 sınıflandırma kriterleri

Omuz kuşağı, sol; Omuz kuşağı, sağ; Üst kol, sol; Üst kol, sağ; Ön kol, sol; Ön kol, sağ; Kalça (trokanter), sol; Kalça (trokanter), sağ; Uyluk, sol; Uyluk, sağ; Bacak, sol; Bacak, sağ; Çene, sol; Çene, sağ; Göğüs; Karın; Sırt; Bel; Boyun

#### WPI:

Yorgunluk yok(0) hafif(1) orta(2) ciddi(3)

Sabahları dinlenmemiş olarak uyanma yok(0) hafif(1) orta(2) ciddi(3)

Bilişsel semptomlar yok(0) hafif(1) orta(2) ciddi(3)

Kas ağrısı, irritabl bağırsak sendromu, yorgunluk, problemi düşünmek ya da hatırlamak, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karında ağrı/kramp, uyuşma/karınçalanma, 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

Yok: 0, Az miktarda sayıda: 1, Orta miktarda sayıda: 2, Çok miktarda sayıda: 3

#### SS ölçek skoru:

## Ek 5. Nottingham sağlık profili (NHP)

NHP-AĞRI-1. Gece ağrım var	1:E 2:H
NHP-AĞRI-2.Dayanılmaz ağrılarım var	1:E 2:H
NHP-AĞRI-3.Hareket ederken ağrılarım var	1:E 2:H
NHP-AĞRI-4. Yürürken ağrım var	1:E 2:H
NHP-AĞRI-5.Ayakta ağrım var	1:E 2:H
NHP-AĞRI-6.Devamlı ağrı içindeyim	1:E 2:H
NHP-AĞRI-7.Merdiven inip çıkarken ağrım var	1:E 2:H
NHP-AĞRI- 8.Otururken ağrım var	1:E 2:H

### 1. NHP-AĞRI-TOTAL SUBSKOR

NHP-FİZİKSEL AKTİVİTE-9. Yalnız ev içinde yürüyebiliyorum	1:E 2:H
NHP-FİZİKSEL AKTİVİTE-10.Eğilmek çok zor	1:E 2:H
NHP-FİZİKSEL AKTİVİTE-11.Hiç yürüyemiyorum	1:E 2:H
NHP-FİZİKSEL AKTİVİTE-12.Merdiven inip çıkmakta zorlanıyorum	1:E 2:H
NHP-FİZİKSEL AKTİVİTE-13.Bir yere uzanmakta güçlük çekiyorum	1:E 2:H
NHP-FİZİKSEL AKTİVİTE-14.Giyinmede güçlüğüm var	1:E 2:H
NHP-FİZİKSEL AKTİVİTE-15.Uzun süre ayakta duramıyorum	1:E 2:H
NHP-FİZİKSEL AKTİVİTE-16.Sokakta yürümek için yardım gerekiyor	1:E 2:H

### 2. NHP-FİZİKSEL AKTİVİTE-TOTAL SUBSKOR

NHP-YORGUNLUK-17.Her zaman yorgunum	1:E 2:H
NHP-YORGUNLUK-18.Her şey gayret gerektiriyor	1:E 2:H
NHP-YORGUNLUK-19 Hiç enerjim yok	1:E 2:H

### 3. NHP-YORGUNLUK-TOTAL SUBSKOR

NHP-UYKU-20.Uyku ilacı alıyorum	1:E 2:H
NHP-UYKU-21.Sabah erken saatte uyanıyorum	1:E 2:H
NHP-UYKU 22.Gece uykum kaçıyor	1:E 2:H
NHP-UYKU-23.Uyumakta güçlük çekiyorum	1:E 2:H
NHP-UYKU-24.Gece uykum çok kötü	1:E 2:H

### 4. NHP-UYKU-TOTAL SUBSKOR

NHP-SOSYAL İZOLASYON-25 kendimi yalnız. hissediyorum	1:E 2:H
NHP-SOS İZOLASYON-26. insanlarla ilişki kurmakta güçlük çekiyorum	1:E 2:H
NHP-SOS İZOLASYON-27.kendimi hiç kimseye yakın hissetmiyorum	1:E 2:H
NHP-SOS İZOLASYON-28.insanlara ayak bağı olduğumu düşünüyorum	1:E 2:H
NHP-SOS İZOLASYON-29.İnsanlarla geçinemiyorum	1:E 2:H

### 5. NHP-SOSYAL İZOLASYON-TOTAL SUBSKOR

NHP-EMOSYONEL REAKS.-30.0laylar beni zorluyor	1:E 2:H
NHP-EMOS.REAKS.-31 beni neyin neşelendirdiğini bile unuttum	1:E 2:H
NHP- EMOS.REAKS.-32.kendimi uçurumun kanarında hissediyorum	1:E 2:H

NHP- EMOS.REAKS.-33 günler zor geçiyor	1:E 2:H
NHP- EMOS.REAKS.-34-bugünlerde sık sık hiddetleniyorum	1:E 2:H
NHP- EMOS.REAKS.-35.Kendimi kontrol edemeyeceğimi hissediyorum	1:E 2:H
NHP- EMOS.REAKS.-36.Endişelerim gece uyumama engel oluyor	1:E 2:H
NHP- EMOS.REAKS.-37.hayatın çekilmez olduğunu düşünüyorum	1:E 2:H
NHP- EMOS.REAKS.-38 uyanınca kendimi depresyonda hissediyorum	1:E 2:H

**6. NHP-EMOSYONEL REAKS.-TOTAL SUBSKOR**



## Ek 6. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği (HAD)

- 1) Kendimi gergin, 'patlayacak gibi' hissediyorum.
  - Çoğu zaman
  - Birçok zaman
  - Zaman zaman, bazen
  - Hiçbir zaman
- 2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.
  - Aynı eskisi kadar
  - Pek eskisi kadar değil
  - Yalnızca biraz eskisi kadar
  - Neredeyse hiç eskisi kadar değil
- 3) Sanki kötü birşey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.
  - Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
  - Evet, ama çok da şiddetli değil
  - Biraz, ama beni endişelendirmiyor.
  - Hayır, hiç öyle değil
- 4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum .
  - Her zaman olduğu kadar
  - Şimdi pek o kadar değil
  - Şimdi kesinlikle o kadar değil
  - Artık hiç değil
- 5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.
  - Çoğu zaman
  - Birçok zaman
  - Zaman zaman, ama çok sık değil
  - Yalnızca bazen
- 6) Kendimi neşeli hissediyorum.
  - Hiçbir zaman
  - Sık değil
  - Bazen
  - Çoğu zaman
- 7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.
  - Kesinlikle
  - Genellikle
  - Sık değil
  - Hiçbir zaman
- 8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.
  - Hemen hemen her zaman
  - Çok sık
  - Bazen
  - Hiçbir zaman
- 9) Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

- Hiçbir zaman  
Bazen  
Oldukça sık  
Çok sık
- 10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.  
Kesinlikle  
Gerektiği kadar özen göstermiyorum  
Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum  
Her zamanki kadar özen gösteriyorum
- 11) Kendimi sanki hep birşey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.  
Gerçekten de çok fazla  
Oldukça fazla  
Çok fazla değil  
Hiç değil
- 12) Olacakları zevkle bekliyorum.  
Her zaman olduğu kadar  
Her zamankinden biraz daha az  
Her zamankinden kesinlikle daha az  
Hemen hemen hiç
- 13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum.  
Gerçekten de çok sık  
Oldukça sık  
Çok sık değil  
Hiçbir zaman
- 14) İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.  
Sıklıkla  
Bazen  
Pek sık değil  
Çok seyrek

**Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği toplam skor:**

## 7. ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Elazığ'da doğdum. İlköğrenimimi ve ortaöğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2012 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2013 yılında Nisan TUS sınavı sonrası İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimine başladım. 2015 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı'na geçiş yaptım. Halen aynı görevime devam etmekteyim.

