

**T. C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FİBROMYALJİDE NETRİN 1 VE RESEPTÖRLERİNİN  
AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Alparslan KÖHLE**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA**

**ELAZIĞ  
2017**

## DEKANLIK ONAYI

Prof.Dr. Ahmet KAZEZ

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Emir Dönder

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

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

Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA \_\_\_\_\_ **Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Tezimin oluşumu ve tamamlanmasında desteği olan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA'ya, değerli hocalarım Prof. Dr. Emir DÖNDER'e ve Prof. Dr. Nevin İLHAN'a, çalışmamıza katkılarından dolayı Uzm. Dr. Ahmet KARATAŞ, Arş. Gör. Dr. Hüseyin Fatih GÜL ve Arş. Gör. Dr. Solmaz SUSAM'a,

Asistan arkadaşlarımdan Arş. Gör. Dr. Selçuk TURGUT, Arş. Gör. Dr. Seda TOPTAL, Arş. Gör. Dr. Kadriye YILDIRIM, Arş. Gör. Dr. Mesude Seda AYDOĞDU, Arş. Gör. Kevser Nihal AYKAÇ, Arş. Gör. Dr. Mahmut ÇAKILLI, Arş. Gör. Dr. Gökçe BAŞKAN ve Arş. Gör. Dr. Ayşe Ukbe KARLIDAĞ'a;

Bir arada çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve klinik personelimize;

Her daim desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşım Arş. Gör. Dr. Hülya YARDIMCI'ya;

Tüm yaşamımda sevgi ve destekleriyle yanımda olan, özveri ve sabırla beni yetiştirerek bugünlere gelmemi sağlayan anneme, babama ve ablam Yrd. Doç. Dr. Ülkü DEMİR'e, sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

## ÖZET

Bu çalışmada fibromyalji (FM) ve osteoartrit gibi non-inflamatuar romatizmal hastalıklarda serum Netrin 1 düzeyi ve netrin reseptörlerinin düzeylerinin belirlenmesi amaçlandı.

1990 ACR tanı kriterlerine göre tanı almış 50 FM'li kadın hasta ve 50 osteoartrit tanılı hasta alındı. İlâveten, 50 sağlıklı gönüllü ile kontrol grubu oluşturuldu. Katılımcıların serum örneklerinden; Netrin 1, netrin reseptörleri (DCC, UNC5B ve UNC5D), IL (interlökin)-6, IL-10 ve IL-17'nin düzeyleri ELISA yöntemiyle analiz edildi.

Serum Netrin 1 düzeyi FM grubunda hem kontrol hem de osteoartrit grubundan anlamlı düşüktü (sırasıyla;  $p<0.01$  ve  $p<0.001$ ). Ancak, osteoartritli hastalar ile sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Diğer taraftan, FM grubunda, netrin reseptörlerinin ve sitokinlerin serum düzeyleri artmamıştı ( $p>0.05$ ). Ancak, serum DCC ve UNC5D düzeyleri ile IL-6 ve IL10 düzeyleri osteoartrit grubunda yüksekti (sırasıyla;  $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.01$  ve  $p<0.001$ ).

Sonuç olarak, FM'de serum Netrin 1 düzeyi baskılanmaktadır. Bu bulgu, Netrin 1'in hastalık patogeneğinde etkin olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar kelime:** Netrin 1, fibromyalji, osteoartrit, sitokinler

## ABSTRACT

### EVALUATIONS OF NETRIN 1 AND RECEPTOR ACTIVITY IN FIBROMYALGIA

The aim of this study was to determine the serum levels of Netrin 1 and its receptors in patients with non-inflammatory diseases those are fibromyalgia (FM) and osteoarthritis.

The study included 50 female patients with FM fullfilling the 1990 ACR diagnostic criteria, and 50 patients with osteoarthritis. Moreover, control group consisted of 50 healthy female volunteers. In sera harvested from the participants, Netrin 1, netrin receptors (DCC, UNC5B and UNC5D), IL (interluekin)-6, IL-10 and IL-17 levels were analysed by ELISA method.

In the FM group, serum Netrin 1 level was decreased compared to the both control and osteoarthritis groups ( $p < 0.01$  and  $p < 0.001$  respectively). However, there was no significant difference between the control and osteoarthritis groups in terms of serum Netrin 1 level ( $p > 0.05$ ). On the other hand, serum netrin receptors levels and cytokines levels were similar in the FM and control groups ( $p > 0.05$ ). However, in the osteoarthritis group, serum DCC and UNC5D levels; moreover, serum IL-6 and IL10 levels were higher compared to the control group ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ , respectively).

In conclusin, serum Netrin 1 level is decreased in FM. This finding suggests that Netrin 1 may have prominet role in the disease pathogenesis

**Key words:** Netrin 1, fibromyalgia, osteoarthritis, cytokines

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>DEKANLIK ONAYI</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>TABLolar LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Fibromyaljinin Tanımı	1
1.1.1. Fibromyaljinin Tarihçesi	1
1.1.2. Epidemiyoloji	1
1.1.3. Etyopatogenez	2
1.1.3.1. Periferik teoriler	2
1.1.3.2. Santral teoriler	3
1.1.3.3. Diğer olası nedenler	5
1.1.4. Klinik Bulgular	6
1.1.4.1. Ağrı	6
1.1.4.2. Yorgunluk - halsizlik	7
1.1.4.3. Tutukluk	7
1.1.4.4. Uyku bozukluğu	7
1.1.4.5. Yumuşak dokularda ve eklemlerde sübjektif şişlik hissi	7
1.1.4.6. Psikolojik bulgular	7
1.1.4.7. Kadın üretral sendromu	7
1.1.4.8. Parestezik Semptomlar	8
1.1.4.9. Baş Ağrısı	8
1.1.4.10. Dismenore	8
1.1.4.11. Raynaud fenomeni	8
1.1.4.12. Ağız ve göz kuruluğu	8

1.1.4.13. İntestinal bozukluklar	8
1.1.5. Tanı	8
1.1.5.1. Yaygın ağrı öyküsü olması:	8
1.1.5.2. Palpasyonda ağrılı noktalar	9
1.1.5.3. Ayırıcı Tanı	12
1.1.6. Prognoz	12
1.1.7. Laboratuvar İncelemeleri ve Radyolojik Yöntemler	12
1.1.8. Tedavi	12
1.1.8.1. Fibromiyaljide Tedavi Prensipleri (78)	12
1.1.8.2. Medikal Tedavi Yöntemleri	13
1.1.8.3. Hassas nokta enjeksiyonları	14
1.1.8.4. Farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları	14
1.1.8.5. Multidisipliner Yaklaşım	15
1.2. Netrinler	15
1.2.1. Netrin Reseptörleri ve Sinyal İletimi	17
1.2.2. DCC Ailesi	18
1.2.3. İntegrinler	20
1.2.4. Netrin 1 Tarafından Aktive Edilen Sinyal Yolları	20
1.3. Sitokinler	21
1.3.1. Sitokinlerin işlevleri ve sınıflandırılması	22
1.3.1.1. Doğal immüniteye aracılık eden sitokinler.	22
1.3.1.2. Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve farklılaşmayı düzenleyen sitokinler.	22
1.3.1.3. Bağışıklık aracılığıyla inflamasyonu düzenleyen sitokinler	22
1.3.1.4. İmmatür lökositlerin büyüme ve farklılaşmasına neden olan sitokinler	22
1.3.2. İnterlökin-6	23
1.3.2.1. IL-6'nın Biyolojik Özellikleri	24
1.3.3. İnterlökin-10	25
1.3.4. İnterlökin-17	27
1.4. Osteoartrit	28

1.4.1. Epidemiyoloji	28
1.4.2. Etyopatogenez	29
1.4.3. Osteoartrit Risk Faktörleri	29
1.4.4. Osteoartrit Sınıflaması (111, 117)	29
1.4.5. Osteoartritin Semptomları	31
1.4.6. Laboratuvar bulguları	31
1.4.7. Radyolojik değerlendirme	31
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>32</b>
2.1. Çalışmanın Etik Yönü	32
2.2. Katılımcıların belirlenmesi	32
2.3. Kan örneklerin Alınması	32
2.4. Laboratuvar Analizleri	33
2.4.1. Netrin 1 Düzeylerinin Ölçümü	33
2.4.2. UNC5B Düzeylerinin Ölçümü	33
2.4.3. UNC5D Düzeylerinin Ölçümü	33
2.4.3. DCC Düzeylerinin Ölçümü	34
2.4.4. İnterlökin-6 Düzeylerinin Ölçümü	34
2.4.5. İnterlökin-10 Düzeylerinin Ölçümü	34
2.4.6. İnterlökin-17 Düzeylerinin Ölçümü	34
2.5. İstatistiksel Analizler	34
<b>3. BULGULAR</b>	<b>36</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>38</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>42</b>
<b>6. EKLER</b>	<b>55</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>58</b>

## TABLÖLAR LİSTESİ

**Tablo 1.** Çalışma gruplarının laboratuvar verileri

36



## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 1.** ACR kriterlerinde kullanılan 18 hassas nokta 10

**Şekil 2.** Netrin 1 ve Reseptörleri 18



## KISALTMALAR LİSTESİ

- ACR;** American College of Rheumatology  
**ANA;** Antinükleer antikorlar  
**ATP ;** Adonezintrifosfat  
**BT;** Bilgisayarlı Tomografi  
**BOS ;** Beyin omurilik sıvısı  
**Ca ;** Kalsiyum  
**CRP;** C-reaktif Protein  
**DCC;** Deleted in Colorectal Cancer  
**DM;** Diabetes mellitus  
**DISH ;** Diffüz idiopatik skeletal hiperostoz  
**DSCAM ;** Down Sendromu hücre adezyon molekülü  
**EEG ;** Elektroensefalografi  
**EMG ;** Elektromyografi  
**ELISA ;** Enzyme Linked Immunosorbent Assay  
**ESH ;** Eritrosit sedimantasyon hızı  
**FM ;** Fibromyalji  
**GM-CSF ;** Granulosit-makrofaj koloni stimülatör faktör  
**G-CSF ;** Granulosit koloni stimülatör faktör  
**5-HIAA ;** 5-Hidroksi indol asetik asitin  
**HPA ;** Hipotalamo-Ptuiter-Adrenal  
**IFN ;** İnterferonlar  
**IL ;** İnterlökin  
**LRRs ;** Leucine-rich  
**MRG ;** Manyetik Rezonans Görüntüleme  
**MMP ;** Matriks metalloproteinaz  
**MAOI ;** Monoamin oksidaz inhibitörleri  
**M-CSF ;** Monosit-makrofaj koloni uyaran faktör  
**NK ;** Natural killer  
**NLG-1;** Netrin G1 ligand  
**RA ;** Romatoid Artrit  
**REM ;** Hızlı göz hareketi

**ESH** ; Eritrosit Sedimentasyon Hızı  
**SSRI**; Selektif seratonin geri alım inhibitörleri  
**SNRI**; Seratonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri  
**SSS**; Santral sinir sistemi  
**SPECT** ; Single Photon Emission Computed Tomography  
**Th** ; T helper hücre  
**TSA** ; Trisiklik antidepresanlar  
**TRP** ; Tirotropin salgılatıcı hormon  
**TGF  $\beta$** ; Transforme edici büyüme faktörü beta  
**TNF- $\alpha$**  ; Tümör nekroz faktör-alfa  
**OA**; Osteoartrit  
**WPI**; Yaygın ağrı indeksi (Widespread pain index)

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Fibromyaljinin Tanımı

Fibromyalji (FM), altta yatan tanımlanmış bir organik hastalık ve inflamatuvar neden olmadan yorgunluk, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon, irritabl barsak sendromu, dismenore, baş ağrısı, parestezi, kognitif bozukluklar gibi sistemik semptomların eşlik ettiği, hassas noktalarda yaygın ağrı ve eklem katılığı ile katarakterize, kas-iskelet sistemini etkileyen kronik ağrı sendromudur (1-4). Fibromyalji kelimesi latince kökenlidir. Fibre (lif), mys (kas), algos (ağrı) ve ia (durum) eklerinin birleşmesi ile oluşmuştur (5).

### 1.1.1. Fibromyaljinin Tarihçesi

Organik bir nedene bağlı olmayan kas iskelet sistemi ağrıları Hipokrat zamanından beri bilinmektedir. 18. yüzyılda FM semptomlarının varlığı tanınmaya başlanmıştır. Yumuşak dokularda meydana gelen ağrılar eklem romatizmasından farklı olarak kas romatizması olarak bildirilmiştir. FM sendromu ilk olarak Froriep tarafından 18.yüzyılda tanımlanmıştır. Froriep hastaların kaslarına dokunmakla hassas olduğunu belirtmiştir (5). 1904 yılında Gowers kas-iskelet sistemindeki ağrıların ve hassasiyetin inflamasyondan kaynaklandığını düşündüğü için fibrozit terimini kullanmıştır (6). Smythe ve Moldofsky 1970'de yaptıkları çalışmalarda 'hassas noktalar' tanımını yapmıştır (7). 1981'de Yunus ve ark. ilk kontrollü çalışmayı yayınladı ve fibrozit yerine FM terimi kullanıldı (8). 1990'da Amerikan Romatoloji Birliği (American College of Rheumatology=ACR) bugün kullanılan yaygın ağrı ve hassas noktaların ayrıntılı tanımlandığı FM sınıflama kriterlerini yayınlamıştır (9, 10).

### 1.1.2. Epidemiyoloji

Fibromyalji tüm etnik gruplarda, her yaş ve cinsiyette görülebilmekle birlikte en sık 40-60 yaş grubu kadınlarda görülmektedir. Hastaların % 85-90'ını kadınlar oluşturmaktadır. Çocuklarda ve yaşlılarda klinik özelliklerin erişkin popülasyonla benzer olduğu saptanmıştır (11-13).

Geniş bir saha araştırmasında FM, kadınlarda % 3,5; erkeklerde % 0,5 arasında saptanmıştır (14). Ayrıca, FM görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta, 60 yaş üzerindeki kadınlarda % 7'ye ulaşmaktadır. Romatoloji kliniklerinde % 20, dahiliye kliniklerinde % 6, aile hekimliği kliniklerinde % 2 arasında gözlemlendiği bildirilmektedir. FM'nin

beyaz ırkta görülme oranı daha sıktır. Coğrafi dağılımla hastalık arasında bir bağlantı görülmemiştir. FM en çok doğurganlık çağındaki veya çalışma hayatındaki kadınlarda görülmesine rağmen çocuktan yaşlıya her yaş grubunda görülebilir. ACR'nin 1990 çalışmasında ortalama yaş 49 olarak belirtilmiş ve hastaların % 89'unun kadın olduğu bildirilmiştir (14, 15). Ülkemizde ise Topbaş ve arkadaşlarının 1930 kadın hastada yaptığı bir çalışmada, FM prevalansı 20-64 yaş arası kadınlarda % 3,6 ve 20-29 yaş arasında % 0,9 olarak saptanmıştır (16).

### **1.1.3. Etyopatogenez**

Fibromyalji için etiyoloji ve patofizyolojik mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, bu konuda son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Fibromyalji'nin etiyoloji ve patogenezinin multifaktöriyel olduğu ve farklı olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca, son yıllardaki çalışmaların ışığında santral sinir sistemi (SSS) sensitizasyonunun FM'nin major patofizyolojik mekanizması olduğu kabul edilmektedir (17, 18).

#### **1.1.3.1. Periferik teoriler**

##### **Kas ve kas işlevlerinde bozukluk**

Araştırmacılar FM'deki ağrının nedenini açıklamak için kas dokularındaki anormallikleri araştırmışlar ve ağrının musküler kaynaklı olduğunu düşünmüşlerdir. Pek çok çalışmada kasların yapı ve fonksiyonlarında bozulma olduğu ileri sürülmüştür (19). Bengtsson ve ark. FM hastalarının trapez kasındaki hassas bölgede Adonezintrifosfat (ATP) ve fosfokreatin düzeyinde azalma ile birlikte kırmızı fibrillerde yırtılmalar olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum, devamlı mikrotravmaya bağlı bir sekeli yansıtabilir ve bu hastalarda görülen egzersiz sonrası ağrı ve diğer ağrılı durumlara neden olabilir (20). Bennett ve ark. FM hastalarının kaslarında düşük kan akımı olduğunu göstermişlerdir (21). Bu pozitif bulguya rağmen, hastalarda kas gerilme düzeyleri ile ağrı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Yapılan araştırmalarda kas biyopsilerinde göze çarpan en önemli bulgu inflamasyon değil, lokal anoksi olduğu belirtilmektedir (2, 22-24).

##### **Otonomik Disfonksiyon**

Otonom sinir sistemini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda, FM hastalarının akustik stimülasyon ya da soğuk basınç testine azalmış sempatik sinir sistemi cevabı gösterdiği tespit edilmiştir (2). Kontrollü yapılan bir çalışmada stellar

ganglion blokajı ve bölgesel sempatik blokaj ile hassas nokta sayısının ve ağrının azaldığı gözlenmiştir (25).

### **1.1.3.2. Santral teoriler**

#### **Nöropeptit ve Nörohormonal Bozukluklar**

Son yıllarda en çok kabul gören santral teori olup, bu konuda pek çok araştırma yapılmış ve halen devam etmekte olan çalışmalar da mevcuttur. Özellikle Hipotalamo-Ptuiter-Adrenal (HPA) aksda bozukluk olduğu ileri sürülmektedir. Hastaların kan kortizol düzeyi kontrollere göre yüksek bulunmuş ve yüksekliğin deksametazon uygulanması ile baskılanmadığı görülmüştür (2).

Bennett ve ark. (26) hastalarda kontrol grubuna kıyasla dolaşımdaki somatomedin C seviyelerini daha düşük bulmuşlardır. Somatomedin C düzeylerinin kronik düşük seyretmesi büyüme hormonu salınımını azaltır. HPA aks cevabını bozar. Büyüme hormonunda azalma kas mikrotravmasına bağlı iyileşmesi sürecinin bozulmasına neden olur.

Bu araştırmalar arasında serotonin ve substans P düzeylerinin belirlenmesi de mevcuttur. Serotonin, derin uyku ve ağrının algılanmasından sorumlu bir kimyasal mediatördür ve sensoriyel uyarılarla substans P düzeyindeki değişimleri düzenler. Substans P ağrıya özgü olmayıp, davranışsal aktivasyonla ilgilidir ve immunolojik fonksiyonları düzenler. Russell ve ark. hastalarda serum serotonin düzeyi düşük, serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asitin (5-HIAA) beyin omurilik sıvısı (BOS)'ndaki düzeyinin de düşük olduğunu göstermişlerdir (27). Vaerøy ve ark. (28) FM'li hastaların BOS'da substans P düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Serotonin ve substans P çalışmaları hastalardaki klinik semptomların anlaşılmasına ve bu hastalardaki düşük ağrı eşiğinin açıklanmasına yardımcı olabilir. Plazma serotonin ve BOS'da 5-HIAA düzeylerinin düşük olması bu hastalardaki uyku bozukluğuna katkıda bulunabilir (29). Triptofan, serotonin prekürsoru olup kan-beyin bariyerini geçebilmektedir. Serum triptofan düzeyleri hastalarda kontrollere göre düşük bulunmuştur (30).

Prolaktinin gece sekresyonu, büyüme hormonu gibi kısmen uykuya bağlı olduğu için FM'de potansiyel olarak önemli olabileceği düşünülmüştür. Çalışmalarda FM'de

kan prolaktin düzeylerinde artma saptanmış ve hiperprolaktinemi olan kadınlarda kontrol noktalarındaki hassasiyet eşiği de anlamlı derecede düşük bulunmuştur (31).

Fibromiyalji hastalığının prevalansının kadınlarda daha fazla olması etyopatogeneizde seks hormonlarının rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda, östrojen ile substans P ve serotonin arasında bir ilişkinin var olduğu ve bu iki norotransmitterin beyinde östrojen tarafından modüle edildiği gösterilmiştir (32, 33).

Fibromyaljili hastalarda hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı ve büyüme hormonu aksının bozulduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda tiotropin salgılayıcı hormona cevap olarak tiroid stimule edici hormon ve tiroid hormonlarının sekresyonunun beklenenden az artması, Tiotropin salgılatıcı hormon (TRH)'ya hipofizer yanıtın bozulduğunu göstermektedir. Büyüme hormonu, hızlı göz hareketi (REM) uykusunun 4. evresinde maksimal olarak salınmakta ve büyüme hormonunun düşük olması FM'de kötü uyku kalitesiyle korele görünmektedir (2, 34, 35).

Melatonin, beyin ile çevredeki aydınlık-karanlık siklusu arasında bir aracı olarak aktivite göstererek sirkadian ritimlerin senkronizasyonu ile ilişkilidir. FM'li hastalarda plazma melatoninin gece düzeyleri kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (35).

### **Santral Sinir Sisteminin Fonksiyonel Aktivitesi**

Fibromyaljili hastaların ağrıyı algılaması ile ilişkili olarak noropeptit düzeylerindeki değişikliklerin yanı sıra beyin yapılarının fonksiyonel aktivitesinde bozukluklar olabileceği bildirilmiştir. Bu yapılardan en çok talamus ve kaudat nukleus üzerinde çalışılmıştır. Talamus, ağrının algılanmasında ve integrasyonunda önemli bir role sahip olduğu gibi HPA aksını regule eden uyarılar da talamustan orijin almaktadır (19, 36-38). Bradley ve ark. tarafından yapılan çalışmada istirahat durumundaki bölgesel serebral kan akımını ölçmek için Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) kullanılmış ve hastalarda kontrollere göre talamus ve kaudat nukleusta bölgesel serebral kan akım miktarının belirgin düzeyde azaldığı tespit edilmiştir ve bu bulgunun hastalardaki düşük ağrı eşiği ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (38).

### **Uyku Bozuklukları**

Fibromyaljili hastaların büyük bir kısmı uyuyamamaktan, sık sık uyanmaktan veya dinlendirmeyen uykudan şikayet ederler (39). Hastaların Elektroensefalografi

(EEG)'lerinde uyku sırasında anormal paternlerin olduğu ilk defa Moldofsky ve ark. tarafından bildirilmiştir (40). Normalde uykunun non-REM denilen 4. periyodunda, saniyede 1-2 dalganın görülmesi gerekmektedir. Hastalarda ise bu dönemin, saniyede 10-12 dalgalık bir alfa dalga akımıyla bölündüğü saptanmıştır. Bu anormal patern alfa EEG non-REM anomalisi olarak isimlendirilir ve göreceli olarak hızlı alfa dalgalarının daha yavaş olan delta dalgaları üzerine süperpoze olması ile karakterizedir. FM'ye eşlik eden uyku bozukluğuna alfa-delta uykusu denir (40). Ancak bu EEG bulgularının FM'ye spesifik olmadığını ve depresyon ve diğer kronik ağrı sendromlarında da ortaya çıkabileceğini bildiren çalışmalar çoğunluktadır (41). Uyku bozukluğunun sadece tek bir endojen bozukluğa mı bağlı olduğu, yoksa anksiyete, depresyon veya FM'nin gece ağrısına sekonder olarak mı geliştiği, yani uyku bozukluğunun mu FM'yi oluşturduğu, yoksa FM'nin mi uyku bozukluğu oluşturduğu kesin olarak bilinmemektedir (2).

### ***1.1.3.3. Diğer olası nedenler***

#### **Genetik Faktörler**

Fibromyalji de genetik yatkınlık araştırılmış ve FM olan bireylerin birinci derece akrabalarında daha yüksek oranda FM olduğu bulunmuştur (42). Annelerinde ACR kriterlerine göre FM olan 20 annenin 58 çocuğunun 16'sında (% 28'inde) FM olduğu tespit edilmiştir (43). Ayrıca, ailesel yatkınlığa yol açan bazı gen polimorfizmleri tanımlanmıştır. 5 hidroksi triptofan serotonin transporter geni araştırmalarında s/s genotipi oranı FM hastalarında daha yüksek bulunmuş ve bunun değişmiş serotonin metabolizmasına işaret ettiği bildirilmiştir (44).

#### **İmmünolojik Bozukluklar ve Sitokinlerin Rolü**

Son yıllarda FM'nin immün sistem regulasyon bozukluğuna bağlı olarak gelişebileceği yönünde fikirler ileri sürülmektedir (45, 46). Hastaların yaklaşık % 50'si şikayetlerinin grip benzeri ateşli bir hastalık geçirdikten sonra ani olarak başladığını belirtmiştir (47). Parvo virüs, koksaki virüs ve HIV enfeksiyonlarından sonra da FM vakaları bildirilmiştir (48-50). Lyme hastalığı geçiren bazı vakalar fibromyalji tanısı almıştır (51). FM'de aktif enfeksiyonun doğrudan etkisinden ziyade enfeksiyonun immün veya inflamatuvar bir süreci tetiklediği bildirilmiştir (52).

Sitokinler, son yirmi yıldır araştırmalarda yer almaktadır. Interlökin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi sitokinlerin doğrudan santral ve periferik nöropatik ağrının oluşumuna katkıda buldukları gösterilmiştir (53-55).

Wallace ve ark. (54) çalışmalarında FM'li hastalarda IL-8 düzeylerini yüksek tespit etmişlerdir.

### **Psikolojik bozukluk, posttravmatik stres ve fiziksel travma**

Yapılan çalışmalarda spesifik bir patofizyoloji ve laboratuvar bulgusunun tespit edilememesi hastalığın psikolojik orijinli olabileceği fikrini düşündürmüştür. FM semptomlarının başlaması, sıklıkla, bazı tetikleyici faktörlerle birliktelik göstermektedir. Stres kaynakları olarak tanımlanabilen fiziksel travma, enfeksiyonlar, emosyonel sıkıntılar, endokrin bozukluklar, immünite aktivasyonu ve otoimmün hastalıkların bazı dönemleri bu tetikleyici faktörler arasında sayılabilir (56, 57). Depresyon bulguları gösteren FM'li hastalarda diğer kronik ağrılı durumlarda olduğu gibi şiddetli kronik ağrıyı da içeren somatik semptomlar daha sık görülmektedir. Ancak, depresyonlu ve depresyonsuz FM'li hastalar karşılaştırıldığında hassas nokta sayısı ve psikolojik bozuklukların şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (58, 59). Yapılan bir başka çalışmada, FM'lilerin % 30'unda psikolojik bozukluk saptanmıştır (60). Bu bulgular; FM ile psikolojik bozukluklar arasındaki ilişkiye kuşkuyla bakılmasına yol açmıştır.

Fibromyaljili hastaların % 14-23'ünde semptomların fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası başladığını bildiren yayınlar vardır (61, 62). Bununla birlikte, bu hastalarda fiziksel travma ile kronik ağrı arasında doğrudan bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir.

#### **1.1.4. Klinik Bulgular**

Fibromyaljide kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, bitkinlik, dinlenememe, sabahları yorgun uyanma, sabah tutukluğu, yumuşak dokularda subjektif şişlik hissi, karıncalanma, aşırı terleme, soğuk ekstremiteler, kronik baş ağrısı, temporamandibüler eklem ağrısı, dismenore, premenstrüel sendrom, irritabl kolon sendromu, dizüri (kadın üretral sendromu), fonksiyonel solunum sistemi semptomları, fonksiyonel kardiyak semptomlar, anksiyete, Raynaud fenomeni, sicca semptomları şeklinde çeşitli semptomlar vardır (63, 64).

##### **1.1.4.1. Ağrı**

Hastalığın en önemli bulgusu kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısıdır. Ağrının hissedildiği bölgeler; boyun, bel, alt ekstremiteler, sırt, dirsek, göğsün ön tarafı ve çenedir. Ağrı geniş bir alandadır ve hasta sınırlarını net olarak çizemez. Ağrı sabahları artış

gösterebilir ve şiddetli sabah tutukluğu ile beraber olabilir. Ağrı soğuk, nem, stres, fiziksel çevre, travma ve aşırı yorgunluk gibi faktörlerle artabilir (30).

#### **1.1.4.2. Yorgunluk - halsizlik**

Fibromyaljili hastaların yaklaşık olarak % 75- 90'ında orta ve ciddi düzeyde yorgunluk, halsizlik, bitkinlik görülebilir. Yorgunluk, sabah yataktan kalkarken ve günün ileri saatlerinde en fazladır. FM'li hastalarda en sık rastlanan semptomlar arasındadır. Genellikle gün boyu sürer. Hastalar tipik olarak daima yorgun olduklarını ifade ederler. Hastaların fiziksel aktivitesini etkiler, günlük işlerini yaparken güçsüzlük ve halsizliğin belirginleştiği belirtilmektedir (9, 65, 66).

#### **1.1.4.3. Tutukluk**

Fibromyaljide diğer önemli bir yakınma da istirahatteki yaygın tutukluktur. % 75-85 arasında görülmektedir. Daha çok sabahları görülen tutukluk bazı hastalarda tüm gün sürebilmektedir. Romatoid Artrit (RA)'ten farklı olarak yalnız etkilenen eklemlerde değil tüm vücutta hissedilir ve fonksiyon kaybına neden olmaz (8, 65).

#### **1.1.4.4. Uyku bozukluğu**

Fibromyalji hastalarında uyku bozukluğu yaygındır. Hastaların yaklaşık % 75'inde görülür. Hastalar uykularının hafif olduğunu, geceleri sık uyandıklarını ve sabah yorgun kalktıklarını ifade ederler (8, 65, 67).

#### **1.1.4.5. Yumuşak dokularda ve eklemlerde subjektif şişlik hissi**

Hastaların yaklaşık yarısında yumuşak doku şişliği hissi vardır. Şişlik hissi genellikle ekstremitelerde. Artiküler ya da non-artiküler yerleşimli olabilir. FM'de objektif şişlik bulunmaz (8).

#### **1.1.4.6. Psikolojik bulgular**

Fibromyaljili hastalarla yapılan çalışmalarda, psikiyatrik bozukluk görülme oranı % 30-40 arasında değişmekle birlikte en sık depresyon ve anksiyete görülmektedir (65, 68).

#### **1.1.4.7. Kadın üretral sendromu**

Fibromyalji hastalarında üriner yakınmalara da rastlanmaktadır ve bu yakınmalar sık idrara çıkma, dizüri ve suprapubik rahatsızlık hissinden oluşmakta, kadın üretral sendromu adını almaktadır. Bu hastalarda idrar steril kalmaktadır (5).

#### **1.1.4.8. Paretezik Semptomlar**

Paretezik semptomlar da bu hastalarda sıkça saptanır. Alt ekstremiteden ziyade çoğunlukla üst ekstremitede bulunur. Ancak, EMG ile kanıtlanan bir semptom değildir (69).

#### **1.1.4.9. Baş Ağrısı**

Migren ve migren dışı baş ağrıları FM'li hastalarda % 28-58 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (70).

#### **1.1.4.10. Dismenore**

Premenstrüel sendrom ve dismenore sık görülen yakınmalardan biridir. % 40-50 hastada görülür (13).

#### **1.1.4.11. Raynaud fenomeni**

Fibromyaljili hastalar soğukta ekstremitelerinin renk değiştirip beyazlaştığını ifade ederler. ACR çok merkezli çalışmasında % 9 sıklığında saptanmıştır (13).

#### **1.1.4.12. Ağız ve göz kuruluğu**

Sikka semptomları % 12 oranında bulunmuştur. Bu belirtilere bağlı olarak da düşük titrede antinükleer antikorlar (ANA) ve deride immunglobülin depolanması görülmüştür (71).

#### **1.1.4.13. İntestinal bozukluklar**

İrritabl barsak sendromuna % 50'den fazla hastada rastlanabilir. Başlıca belirtileri konstipasyon, diyare, abdominal distansiyon ve karın ağrısıdır (72).

### **1.1.5. Tanı**

1990 yılından bu yana tüm dünyada tanı için ACR kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterlerde özellikle belirtildiği gibi FM tanısı diğer hastalıkların ekarte edilmesi ile değil, kendi karakteristik semptom ve bulguları ile konulmalıdır (9).

ACR'nin, 1990'da yayınlanan çok merkezli çalışmasına dayanarak saptadığı FM sınıflama kriterleri şunlardır;

#### **1.1.5.1. Yaygın ağrı öyküsü olması:**

Ağrının yaygın olarak kabul edilmesi için vücudun sağ ve sol tarafında, belin üzerinde ve altında olması gerekir. Ek olarak, aksiyel iskelet ağrısının da (boyun, göğsün ön duvarı, torakal omurga veya bel ağrısı şeklinde) olması gerekir. En az 3 ay süre ile ağrı devam etmelidir (9).

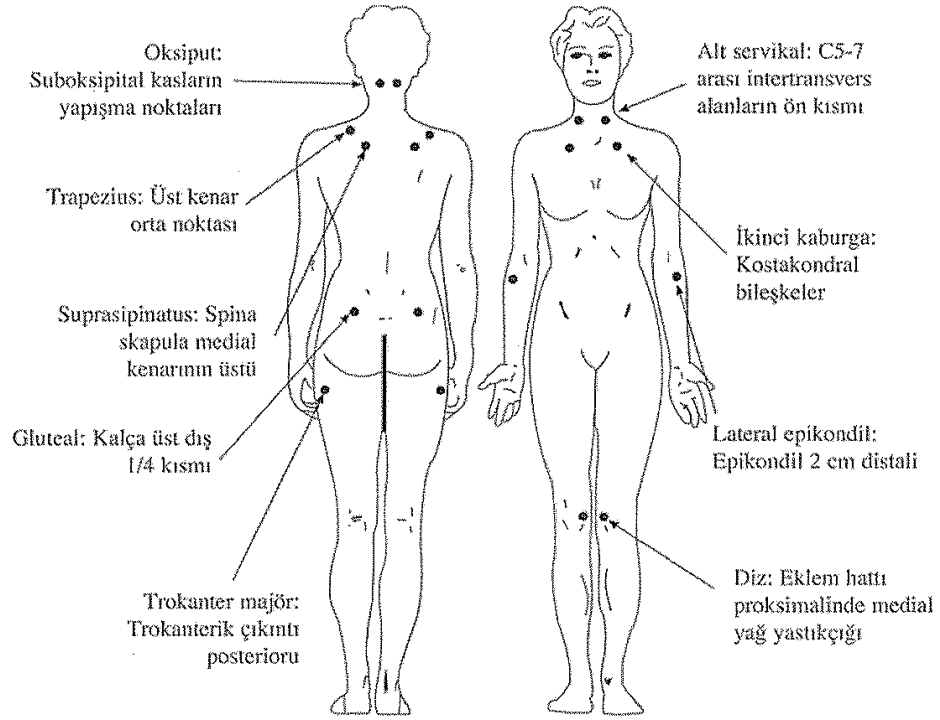
### **1.1.5.2. *Palpasyonda ağrılı noktalar***

Bir noktanın ağrılı kabul edilmesi için hasta palpasyonunun ağrılı olduğunu söylemelidir. Her bir anatomik bölge parmakla palpe edilerek ağrı olup olmadığı sorulmalıdır. Baş ya da işaret parmağı ile yaklaşık 4 kg'lık bir kuvvet uygulanarak yapılmalıdır (8, 9, 65, 73). Alın ortasına parmakla bastırılınca tırnak altında beyazlık oluşturan kuvvet yaklaşık olarak 4 kg'dır (74). Generalize hiperestezi den ayırt edebilmek için aynı zamanda kontrol noktaları da palpe edilmelidir. Bu noktalar ise; ön kol, ön kolun dorsal distal 1/3'lük kısmı, ayak dorsal 3. metatarsal bölge, el başparmağının tırnağı ve alnın ortasıdır (8, 9).

1990 ACR kriterlerine göre bu 18 noktanın (9 çift hassas noktanın) yerleşimi şöyledir (9).

- Oksiput: Bilateral suboksipital kas insersiyolarında
- Alt servikal: Bilateral, C5-7 intertransvers bölgelerin önünde
- Trapez: Bilateral, trapeziusun üst sınırın orta noktasında
- Supraspinatus: Bilateral, spina skapula üzerinde medial sınıra yakın olan kas orjin noktası
- İkinci kosta: Bilateral, ikinci kostokondral bileşkenin, üst dış kısmı
- Lateral epikondil: Bilateral, epikondillerin 2 cm distalinde
- Gluteal: Bilateral, kalçaların üst dış kadranında
- Büyük trokanter: Bilateral trokanterik çıkıntının arkası
- Diz: : Diz eklemin çizgisinde medial yağ yastığı'nın proksimali

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



**Şekil 1.** ACR kriterlerinde kullanılan 18 hassas nokta

1990 yılındaki ACR tanı kriterleri içerisinde yorgunluk ve bilişsel bozukluk gibi bulguların yer almaması ve semptom şiddeti hafifleyen hastalarda hassas nokta sayısının azalmasına bağlı olarak tanı koymada zorluklar görülmüştür. Bu nedenlerden dolayı ACR tarafından 2010 yılında, 1990 ACR tanı kriterlerinin yerini almayan ancak birinci basamak sağlık hekimi ve hassas nokta muayenesini bilmeyen klinisyenlere alternatif metot olabilecek hassas noktaların olmadığı, semptom şiddet skalası içeren yeni tanı kriterleri bildirilmiştir (75).

Fibromiyalji ACR 2010 tanı kriterleri;

**1) Yaygın ağrı indeksi (Widespread pain index-WPI):** Hastanın geçen haftaki ağrısının, aşağıdaki bölgeler dikkate alınarak kaç bölgede olduğunun skorlanması (0-19 arasında),

Sağ çene	Sağ üst kol	Sağ kalça	Sağ bacak	Karın
Sol çene	Sol üst kol	Sol kalça	Sol bacak	Sırt
Sağ omuz	Sağ ön kol	Sağ uyluk	Boyun	Bel
Sol omuz	Sol ön kol	Sol uyluk	Göğüs	

## 2) Semptom şiddeti ölçeği (Symptom severity scale)

- a) Yorgunluk
- b) Düşünme veya hatırlama ile ilgili sıkıntı
- c) Dinlenmeden uyanma

**A) Bu 3 yakınmanın her birinin son 1 haftaki şiddetinin aşağıdaki skala kullanılarak skorlanması**

**0 =hiç** sorun olmadı

**1= hafif** derecede sorun, genellikle hafif veya aralıklı

**2 =orta** önemli derecede sorun, sıklıkla mevcut ve/veya orta derecede

**3= ciddi** yaygın, sürekli, yaşamımı etkileyecek derecede bir sorun

## **B) Sahip olunan somatik semptomların puanlanması**

**0 =hiç** semptom yok

**1=** birkaç semptom var

**2=** semptomların yarısı/yarıya yakını mevcut

**3=** semptomların çoğu mevcut

**Somatik semptomlar:** Kas ağrısı, irritabl barsak sendromu, yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karın ağrısı/krampı, hissizlik/uyuşma, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, kabızlık, mide ağrısı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, güneşe hassasiyet, duyma problemi, çabuk morarma, saç dökülmesi, bulanık görme, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, Raynaud fenomeni, kulak çınlaması, kusma, mide yanması, ağız ülserleri, tat almada değişiklik/kayıp, nöbet, nefes darlığı, iştah kaybı, döküntü, sık idrara çıkma, mesane spazmları, idrar yaparken ağrı, ürtiker.

Semptom şiddeti ölçeği skoru: Her bölümde “0-3 puan” üzerinden olmak üzere, 4 bölüm toplamında “0-12 puan” üzerinden değerlendirilir.

Fibromiyalji tanısı için hasta aşağıdaki 3 kriteri karşılamalıdır:

- 1) WPI  $\geq 7$  ve Semptom şiddeti ölçeği skoru  $\geq 5$  veya WPI = 3-6 ve Semptom şiddeti ölçeği skoru  $\geq 9$
- 2) Semptomlar en az 3 aydır benzer düzeyde olmalı.
- 3) Hastada ağrıyı açıklayabilecek başka bir durum olmamalı.

### **1.1.5.3. Ayırıcı Tanı**

Myofasiyal ağrı sendromu, Kronik yorgunluk sendromu, psikojenik ağrı, depresyon, RA, Sjögren sendromu, Sistemik lupus eritematoz, Polimiyaljiya romatika, Miyozit gibi romatizmal hastalıklar, hipotiroidi, nöropatiler ve kronik enfeksiyonlar (Lyme, Hepatit C, HIV, Koksaki B) düşünülmelidir (7, 52).

### **1.1.6. Prognoz**

Fibromyalji kronik kas hastalıklarından olup, alevlenme ve iyileşmelerle süren bir hastalıktır. Ayrıca ağrı ve yorgunluğa sebep olması nedeniyle büyük oranda hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve mesleki performansı düşüren bir hastalıktır. Bu nedenle fonksiyon kaybının yanı sıra önemli iş gücü kaybına yol açar. Ancak, dejenerasyon ya da deformasyon oluşturmaz. Tanının erken koyulması, eğitim düzeyinin yüksekliği, yaşın genç olması ve egzersiz yapma alışkanlığının olması hastalığın prognozunu olumlu yönde etkilemektedir (76, 77).

### **1.1.7. Laboratuvar İncelemeleri ve Radyolojik Yöntemler**

Fibromyaljide laboratuvar ve radyolojik incelemeler tanıdan ziyade ayırıcı tanıya yardımcı olur. FM düşünülen hastalarda rutin laboratuvar tetkikleri, düz grafiler, bilgisayarlı tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), sintigrafik yöntemler ve elektromyografi (EMG) incelemeleri gerekebilir. Temel değerlendirmede hemogram, standart kan biyokimyası, kreatin kinaz, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve tiroid fonksiyon testleri incelenmelidir. Eğer eşlik eden artrit, servikal veya lomber radikülopati gibi bir hastalık düşünülüyorsa radyografik tetkikler, BT, MRG ve sintigrafik incelemelere gerek yoktur. FM'de ANA pozitifliği % 10 olarak belirlenmiştir. Kas biyopsisi metabolik bir hastalık veya miyopatiden şüpheleniliyorsa uygulanabilir (77).

### **1.1.8. Tedavi**

Fibromyaljide ortaya çıkan hastalığın temelindeki patofizyoloji netlik kazanmadığından, tedavi uygulamaları hastalıktan çok hastaya göre uygulanmaktadır.

#### **1.1.8.1. Fibromiyaljide Tedavi Prensipleri (78)**

1. Hekimin pozitif empatik yaklaşımı
2. Doğru tanı konulması
3. Eşlik eden hastalıkların tanı ve tedavisi
4. Hastanın eğitimi ve endişelerinin giderilmesi

5. Semptomları şiddetlendiren faktörlerin tanımlanması ve ortadan kaldırılması
6. Kişisel tedavi planı çizilmesi
7. Uykunun düzenlenmesi ve kalitesinin arttırılması
8. Fiziksel aktivitenin basamaklı artırılması
9. Farmakolojik tedavi
10. Farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları
11. Multidisipliner yaklaşım

#### **1.1.8.2. Medikal Tedavi Yöntemleri**

Medikal tedavide en sık; Trisiklik antidepresanlar (TSA), Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) gibi antidepresanlar kullanılmaktadır. Ek olarak antikonvülzanlar, analjezikler ile sedatif ve hipnotikler kullanılan diğer medikal tedavi ajanlarıdır. Bazı hastalarda hassas nokta enjeksiyonları gerekebilmektedir.

#### **Trisiklik Antidepresanlar**

Amitriptilin veya siklobenzapirinin FM tedavisinde etkilidir. Amitriptilin 25-50 mg dozlarda ve yatarken tek doz önerilir. Siklobenzaprin ise, bölünmüş dozlarda 10-40 mg önerilir. Bu ilaçlar santral ve periferel mekanizmalarla etkili olurlar. Bu etkiler, serotoninin 5- HIAA'nın oksidatif metabolizmasını inhibe ederek beyinde serotonin veya diğer aminleri arttırarak, endojen opioidler, uykunun IV. fazına direk etki, SSS'de motor aktivitenin ve dolayısıyla kas spazmının azaltılması, antikolinergik etkiler ve depresyonun düzeltilmesi yoluyla olur (76, 79).

#### **Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri**

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri randomize kontrollu çalışmalar sonucunda FM tedavisinde etkili bulunmuştur. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda ise semptom kontrolünde TSA'ların SSRI'lardan daha etkili olduğu saptanmıştır (80)

#### **Serotonin-Norepinefrin geri alım inhibitörü**

Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri uyku, dikkat, bilişsel fonksiyon, anksiyete ve ağrı inhibisyonu üzerinde etkili olan serotonin ve norepinefrinin geri alımını inhibe etmektedirler. Tolerans için 30 mg'lık dozla başlanması ve 60 mg/gün veya 120 mg/gün'lük dozlarda kullanımı önerilmektedir (79, 81).

### **Monoamin oksidaz inhibitörleri**

Monoamin oksidaz inhibitörleri, monoamin düzeylerini nörondan salınımdan sonra yıkımlarını bloke ederek arttırmaları. Yapılan bir çalışmada moclobemidin anlamlı faydası görülmemiştir ancak, pirlindolün uyku ve ağrı üzerine anlamlı faydası gösterilmiştir (82).

### **Antikonvulzanlar**

Tedavide birinci seçenek olarak önerilen pregabalin ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ağrı, yorgunluk ile uyku bozukluğunu düzelttiği ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (81).

### **Analjezikler**

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların tek başına etkinliğini gösteren veri bulunamamıştır. Ancak, santral etkili bir analjezik tramadol ile yapılan çalışmalar, yeterli olmamakla birlikte, bu ilacın faydalı olabileceğini göstermektedir (77).

### **Sedatif ve hipnotikler**

Çalışmalarda benzodiazepin olmayan sedatiflerin (zolpidem, zopiklon) uyku üzerine etkili olduğu ancak, ağrı ile fonksiyonlar üzerine etkisiz olduğu gösterilmiştir (80).

#### ***1.1.8.3. Hassas nokta enjeksiyonları***

Hastaların çok ağrılı hassas noktalarına yapılan lokal enjeksiyonların 2-3 ay ağrıyı giderdiği bildirilmektedir. Lokal anestezi tek başına veya kortikosteroid eklenerek hassas nokta enjeksiyonu yapılabilir (77).

#### ***1.1.8.4. Farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları***

Günlük 30 dakika tempolu yürüyüş ve yüzme FM'li hastalar için en uygun egzersizlerdir. FM'de egzersiz tedavisinin amacı mikro travmalara direnci, gücü ve fleksibilitiyi artırmaktır. Egzersizin ayrıca ağrıyı modüle edici etkisi olduğu ağrıya duyarlılığı azalttığı belirtilmektedir (77).

Fibromyaljide hastalara masaj, sıcak, soğuk uygulamalar, ultrason, elektrik stimülasyonu, elektromanyetik enerji gibi değişik fizik tedavi uygulamaları vardır. Fizik tedavi uygulamalarının kasları gevşetmekte, ağrı ve kas spazmını azaltmakta faydalı oldukları bildirilmektedir (3, 77, 80).

### **1.1.8.5. Multidisipliner Yaklaşım**

Fibromyaljide farmakolojik tedavi ve fizik tedavi ile hastalığın yeterince kontrol altına alınamaması nedeniyle psikososyal ve davranışsal tedavi yöntemleri ile eğitim uygulamalarının bir arada olduğu multidisipliner tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır (80).

### **1.2. Netrinler**

Sinir sisteminde akson rehberliği ilk olarak 19. yüzyılın sonlarında Santiago Ramon Y. Cajal (1892) tarafından periferik hücre rejenerasyonu üzerine yapılan deneylerde ortaya çıkmıştır. 1960 yılında Roger Sperry retinadan optik tectuma giden aksonların rejenerasyonunun üzerine yaptığı çalışmalarda kimyasal afinite hipotezini geliştirmiştir. 1980 yılında Lumsden ve Davies akson rehberliği üzerine çalışmalar yapmıştır. Vertebralılarda kimyasal çekici faktörleri izole etmişlerdir. Keynes civciv embriyosunda motor ve sensorial nöron aksonlarında itici moleküller üzerinde çalışmıştır. Tessier-Lavigne ve ark. 80 kDa moleküler ağırlığında Netrin 1 ve Netrin 2 olmak üzere iki gen tespit etmişlerdir (83, 84).

Netrinler, hücre dışı yerleşimli laminin ile ilgili proteinler olup, embriyogenez esnasında hücre ve akson migrasyonunu yönetmektedir (85).

Netrinler tüm hayvanların orta hattında ifade edilir. Bu nedenle Netrinler üzerinde yapılan çalışmalarda bilateral simetri ile çalışılmıştır. Bugüne kadar omurgasız hayvanlarda birkaç Netrin tanımlanmıştır. *Caenorhabditis Elegans*'da UNC-6, *Ciona* *Intestinalis* ve *Branchisotomaida* *Floridae* amphinetrin, *Drosophila*da Netrin A ve Netrin B bildirilmiştir. Omurgalılar daha fazla çeşitlilik gösterirler. Zebra balığı ve tavukta Netrin 1 ve Netrin 2 bildirilmiştir. Farelerde, insanlar ve sıçanlarda Netrin 1,3, 4 ve G-netrinler klonlanmıştır. Klasik netrinler ( Netrin 1, 2, 3) laminin gama zincirleri ile bu proteinin diğer zincirlerine göre daha yakından ilgilidir. Buna karşılık netrin 4 laminin  $\beta$  zincirleri ile daha fazla ilgilidir. Netrin 1, netrin ailesinin üzerinde en çok çalışma yapılan üyesidir. Netrin 1 tüm vertebralılarda gelişim esnasında spinal kordun ventral bölgesindeki nöroepitelyal hücrelerinde analiz edilmiştir. Netrin 1 aynı zamanda somatik mezoderm, meme bezi, pankreas, dorsal aorta ve kalp kasında, yetişkinlerde ise spinal kord nöronlarında oligodentrositlerde ve yumurtalıklarda yüksek oranda vardır. (83, 84).

Memelilerde üç adet sekrete edilen Netrin (Netrin 1, 3 ve 4) ve iki adet glikozilfosfatidilinositole bağılı membran proteinleri olan Netrin G1 ve G2 saptanmıştır. Sekrete edilen netrinler çift fonksiyonludur. Bazı hücreler için çekici, diğer bazı hücreler için iticidir.

Netrin reseptörleri; Deleted in Colorectal Cancer (DCC), Down Sendromu hücre adezyon molekülü (DSCAM) ve UNC 5 (UNC 5 A, B, C ve D) denilen üç ana reseptör ailesidir (83, 85). Netrin 1 ve reseptörlerinin memelilerde nöral dokular dışında memeli bezleri, pankreas, akciğerler, böbrekler, bağırsaklar, karaciğer ve dalakta etkinliği görülmüştür (83, 86).

Netrin 1 omurgalı ve omurgasızlarda farklı aksonlar için rehberlik görevi görerek orta hattın sınırını belirler. Netrin 1 aksonların orta hattı geçmemesi için barrier görevi görür. Orta hattaki fonksiyonları dışında thalamo kortikal akson, retinal ganglion hücre aksonları, korpus kallozum oluşumu ve kortikospinal traktın gelişiminde önemlidir. Striatum gelişiminde orta beyinde serebellar granül hücreleri ve hipotalamusta antidiüretik, oksitosin, luteinize edici hormon salgılayan nöronlarda ve dopaminerjik nöronların migrasyonunda çok önemli rol oynar. İnferior çekirdekdeki pre-serebellar nöronların migrasyonunu düzenler. Olfaktor epitelin gelişim ve rejenerasyonunda rol alır (83, 84, 87).

Netrin 1 embriyonik spinal korda oligodentrosit prekürsörleri için ilk dağılımlarında dorsal yönde yönlendirilmelerine yardım eder. Benzer şekilde optik sinir gelişiminde oligodentrosit prekürsörleri Netrin 1 tarafından 3. Ventrikül tabanına itilir. Netrin 1 yetişkin spinal kordda myelinize oligodentrositlerde ve multipl tip nöronlarında bulunur. Netrin 1 yetişkin spinal kordda UNC-5H reseptörleri ile sinyal iletir. Nöron dışı dokularda da bulunur. Netrin 1 semisirküler kanallar, koklea, dilin gelişimi esnasında yüzeyinde, gelişmekte olan boyun kaslarının bazılarında, osteoklastlar ve osteoblastlarda, meme bezleri, pankreas ve akciğer gibi çeşitli yapıların morfogenezinde rol alır (83, 85).

1997 de Van Raay diğer insan netrini keşfetti. Tavuklardaki Netrin 2'ye benzediği için NTN2L (netrin-2-like) olarak adlandırıldı. Netrin 3 klasik netrinlerden farklı UNC-6 ya benzer. Periferal sinir sistemi gelişirken Netrin 3 motor, sensorial ve sempatik nöronlar, mezenşimal ve kas hücrelerinde bulunur. Embriyonik SSS'de, ventral spinal kord ve embriyonel talamusta büyük oranda eksiktir. Netrin 3'ün aksonal

rehberliği hakkında çok az bilgi vardır. Netrin 3 DCC reseptörlerine diğer netrinlere göre daha az afinite gösterir. Bu nedenle, akson rehberliğinde etkinliği daha azdır (83).

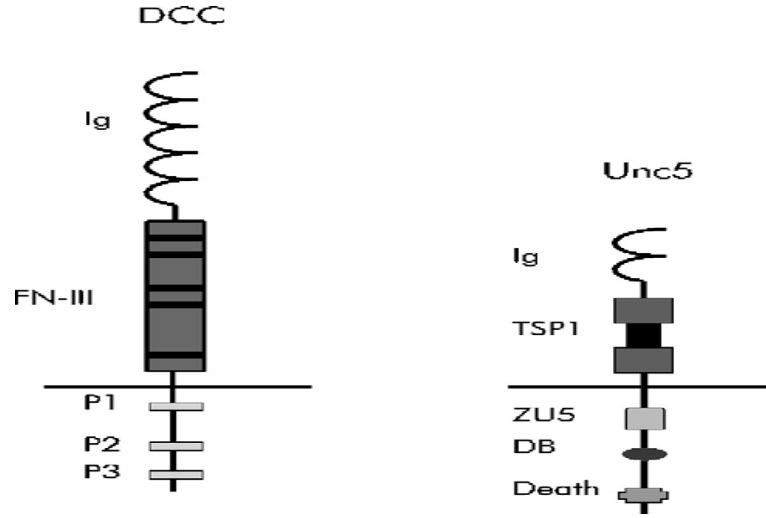
Netrin 4 memeli ve insanlarda klonlanmıştır. Netrin 4'un aminoasit dizilimi Laminin  $\beta$  zincirine benzer. Embriyonik SSS, retina, ventriküler bölgeler, embriyonik spinal kord (floor plate hücrelerinin dış sınırındaki hücrelerde özel üretilir) serebellar granül hücreleri, hipokampusun piramidal hücrelerinde postnatal beyinde gözlenmiştir. Lateral olfaktor trakt ve vomeronazal sinirde de bulunur. Netrin 4 kan damarlarının bazal membranında bulunur ve angiogenezde önemli rol oynar. Böbrek, yumurtalık ve kalp premisyumu bazal membranlarında da bulunmuştur (83).

Nakashiba ve ark. (88) Netrin G ailesini tanımlamıştır. Laminin proteini  $\gamma$  zinciri ile benzerlik gösterir. Netrin G' nin 2 alt ailesi tanımlanmıştır. Netrin G nin 6 izoformu (netrin G1 a-f) ve netrin G2' nin 3 izoformu (netrin G2a-c) tanımlanmıştır. Öncelikle SSS'de görölmüştür. Talamus, mitral hücreler ve serebellar derin hücrelerde varlığından bahsedilmiştir. Netrin G DCC ve UNC-5 reseptörlerine bağlanmaz. Son zamanlarda Lin ve ark. (83) insan netrin G1 ligand (NLG-1) adı verilen transmembran proteinini tanımlamışlardır. NLG-1 yüksek oranda striatum ve serebral kortekste ifade edilir. NGL-1 embriyonik talamik aksonların büyümesini stimüle eder.

### **1.2.1. Netrin Reseptörleri ve Sinyal İletimi**

Netrin reseptörleri hücre adezyonu ve sinyal iletimini yönlendiren geniş bir protein grubu tarafından kodlanan immunglobulin ailesine aittir. İlk tanımlanan netrin reseptörleri DCC alt grubuna aittir. DCC transmembran proteinleridir ve hücre dışı bölümleri 4 immunglobulin kısmı ve 6 fibronektin III kısmından oluşur. 4. ve 5. Fibronektin III Netrin 1'e bağlanır (Şekil 2). DCC reseptörüne hücre içinde tek yönlü bağlanan transmembran kısımları P1, P2 ve P3 molekülleridir. Bunların hücre içinde sitoplazmik sinyal iletiminde önemli rolleri olduğu düşünölmektedir (83-85, 87).

Vertebralılar 4 adet homolog Netrin 1 reseptörüne sahiptir. UNC5A-D olarak adlandırılır. UNC5 proteinleri transmembran proteinleridir. Ekstraselüler kısmı 2 immunglobulin ve onu izleyen 2 trombospondin tip-1 kısmından oluşur. İntraselüler kısmı ise ZU-5 kısmı, DCC bağlayan kısım ve ölü kısımdan oluşur. ZU-5 apoptotik sinyal ile ilişkili kısımdır. İmmunoglobulin kısmı netrin ile bağlanır (83-85, 87).



**Şekil 2.** Netrin 1 ve Reseptörleri

Diğer bir netrin reseptörü DSCAM'dir. Tip 1 transmembran reseptörü ekstraselüler immunglobulin kısmı ve fibronektin III kısmından oluşur. Netrin 1 DSCAM immunglobulin kısmına bağlanır. Gelişim esnasında netrin bağımlı akson rehberliğinde rol alır (83, 85).

Membrana bağlı Netrin G proteinleri netrin G'yi NGL-1 ve NGL-2'ye bağlar. Bunlar transmembran proteinleridir. Ekstraselüler kısımları Leucine-rich (LRRs) kısmından ve immunglobulin kısmından oluşur. Netrin G proteinleri nöronlarda da vardır (83, 85).

Netrin 1, 2, 3 akson rehberliği, doku morfolojisi, hücre-hücre adezyonunda görev alır. Netrin 4 anjiogenezde görev alır. Netrin G sinaptogenezde görevlidir (83, 85).

Netrin 1 itme ve çekme fonksiyonunu DCC ve UNC-5 reseptörleri ile yapar. Bu reseptörler immunoglobülin ailesine aittir. Membranı yalnızca bir kez geçerler. DCC reseptörleri temel olarak çekme görevi yapar ancak itme görevine de katılır. UNC-5 itme görevi görür. UNC-5 reseptörleri ligand konsantrasyonu düşük olduğunda ve netrin 1'in kaynağından uzakta etki gösterdiğinde DCC reseptörlerin co-reseptör olarak katılmasına ihtiyaç duyar. DCC/UNC-5 reseptör kompleksi uzun mesafe itme, UNC-5 reseptörleri ise kısa mesafe itmede görev alır (83).

### 1.2.2. DCC Ailesi

Deleted in colorectal cancer geni 18q kromozomdan klonlanmıştır. İnsanlarda metastatik kolorektal kanserlerde genellikle yoktur. DCC geni yüksek oranda SSS'de

bulunmuştur. Gastrointestinal sistem, deri, akciğer ve mesane epiteli bazal laminasında ayrıca prostatta da gözlenmiştir. DCC akson rehberliğine katılır. Caenorhadbitis Elegansın UNC-40 geni ve UNC-6 reseptörleri ile homoloji gösterir. DCC neogenin ve UNC-40 DCC ailesine aittir. DCC ve neogenin tip 1 transmembran reseptörleridir ve NCAM ile benzerlik gösterirler. DCC 4 immunoglobulin bölgesi, 6 tip III fibronektin bölgesinden oluşur ve diğer bilinen proteinlerle benzerlik göstermeyen sitoplazmik kısmı içerir. Sitoplazmik kısım P1, P2 ve P3 olarak adlandırılan 3 bölgeden oluşur (83, 85, 87).

UNC-40 C. Elegansta bulunan DCC ailesine ait mezodermal ve nöral hücelere rehberlik yapar. DCC'nin mRNA'sı gelişmekte olan SSS'de ve epitelde yüksek oranda ifade edilir. Neogenin mRNA'sı daha çok embriyonik dokular özellikle de mezoderm kökenli dokularda ifade edilir (83).

Zebra balığı, tavuk, fare ve insanda neogenin klonlanmıştır. Retinal ganglion hücre aksonlarında varlığından söz edilir. Neogenin sinir sistemindeki ifadesi gelişim esnasında artmaktadır. Yalnız farelerde yapılan deneylerde, neogenin eksikliğinde santral sinir sisteminde ciddi defektler oluşmamıştır. Bu reseptör meme bezlerinin gelişiminde gereklidir (83).

Deleted in colorectal cancer proteini, dış olfaktor trakt, internal kapsül, korpus kallozum, anterior komissur, fimbria/forniks kompleks, fasikulus retrofleksus ve estria medularis gibi spesifik akson gruplarında keşfedilmiştir. DCC eksikliği olan farelerde Netrin 1 eksikliğine benzer bulgular elde edilmiştir. DCC eksikliğinde farelerde spinal kord komissural liflerinde değişiklikler, korpus kallosum, hipokampal komissur, pontin çekirdeği eksikliği gözlenir ve orta beyin ve arka beyin arasında ara yüzeyde yeni ektopik komissur izlenir. Anterior komissur vardır ancak ciddi seviyede azalmıştır. Sağlam kalan habenular komissurda DCC yüksek bulunmuştur (83).

Deleted in colorectal cancer, visual ve olfaktor sistemlerde de ayrıca tespit edilmiştir. Periferal sinir sisteminde ise gelişmekte olan spinal segmental ve siyatik sinirlerde sensorial ganglionlarda ve bunlarla ilişkili aksonal projeksiyonlarda ve enterik sinir sisteminin erken gelişim evresinde rol alır (83).

Netrin 1 DCC'ye direk bağlanır. Plazma membranına yakın bölgede bulunan metaloproteazlar tarafından parçalanır. Bu nedenle metaloproteaz inhibitörleri Netrin 1'in etkinliğini artırır. Netrin 1 DCC'ye direk bağlanır ancak, bazı sistemlerde adenoazin

reseptör A2b co-reseptör olarak görev yapar. A2b reseptör aktivasyonu cAMP seviyesini artırır ve Netrin 1'e kimyasal çekici cevabı artırır. DCC aynı zamanda tümör süpresör gen olarak görev yapar. DCC apoptozu indükler. DCC apoptozu kaspaz 3 ve 9'a bağlı mekanizmalar ile gerçekleştirir. Netrin 1 gelişmekte olan sinir sisteminde hücre ölümünü de düzenler (83, 89).

Netrin reseptörlerinden, UNC-5 ailesinin reseptörleri UNC-5, UNC-5H1, UNC-5H2, UNC-5H3/RCM, UNC-5H4'yi içerir. Bu reseptörler membranı yalnızca bir kez geçer ve netrine yüksek afinitede bağlanır. Ekstraselüler kısım 2 Ig bölgesinden oluşur. İki tip I trombospondin bölgesinden oluşur. Sitoplazmik kısım 3 adet korunmuş bölgeden oluşur. Zu5 bölgesi (zonula okludens -1 içinde bulunur) DB motif ve ölü bölge olarak adlandırılan karboksiterminal bölgeden oluşur. DCC reseptörleri itme ve çekme fonksiyonu görürken, UNC-5 reseptörleri sadece itme görevi görür. DCC reseptörlerinde olduğu gibi UNC-5H1, UNC-5H2 veya UNC-5H3 reseptörleri Netrin 1 eksikliğinde apoptozu oluşturur. DCC reseptörleri gibi UNC-5H reseptörleri kaspazların substratıdır. Bölünmenin oluşması hücre ölümünün indüksiyonu için gereklidir (83, 85).

### **1.2.3. İntegrinler**

Vertebralılarda netrinler sinir sistemi dışında epitelyal dokularda da tespit edilmiştir. İntegrinlerin fonksiyonları büyük oranda bilinmemektedir ancak, Netrin 1 integrin etkileşiminin epitelyal dokularda gelişimsel süreci düzenlediği gözlenmiştir (83).

### **1.2.4. Netrin 1 Tarafından Aktive Edilen Sinyal Yolları**

Birkaç sinyal iletim yolu ve etkin molekülleri büyüme konusunun hareketi ve rehberliğini içermektedir.

#### **Küçük Rho GTP-azlar**

Rho GTPazlar Ras süper ailesinin bir alt ailesini oluşturur. Bilinen GTPazlar Cdc42, Rac 1, Rho A dır. Ekstraselüler uyarıyı aktin sitoskeleton ve nukleusa ileten anahtar moleküllerdir. Bağlı durumda Rho GTPazlar efektor proteinlerle etkileşir ve aktifleşir. Guanin nukleotid değişim faktörleri (GEF) GDP'yi GTP'ye çevirir ve GTPaz aktive edici proteinler endojen GTPaz aktivasyonunun artmasıyla Rho GTPazların inaktivasyonuna katkıda bulunurlar (83).

#### **Map-Kinazlar (mitogen-activated-protein kinases)**

Map-kinaz Netrin 1'in aktive ettiği sinyal yollarındandır (83).

## **İkincil Haberciler**

İkincil haberci olarak cAMP, Cyclic guanosine monophosphate (cGMP) ve kalsiyum (Ca) düzenleyici rol alırlar. Netrin 1'in sinyale cevabı hücre içi Ca miktarı ile ilgilidir. Ca, cAMP ve cGMP artış ve azalışı itme ve çekme fonksiyonunu düzenler (83, 84, 87).

## **Netrin 1'in Nöral Hücre Dışındaki Rolü**

Netrin 1 spesifik bazı durumlarda onkogen olarak davranır. İnflamasyon, anjiogenez ve apoptozun düzenlenmesindeki rolünden sonra, Netrin 1'in çeşitli hastalıklar veya kanserlerde biyobelirteç olarak kullanılabilceği fikri ortaya atılmıştır (86, 90). İnflamatuar hücrelerin enfeksiyon sahasına hareketi enfeksiyonun sınırlandırılmasında ve immün cevapta çok önemlidir. Ancak bu hücrelerin organlara uygun olmayan geçişlerinde doku yıkımı olabilmektedir. Bu durum birçok otoimmün hastalığın oluşum mekanizması içinde düşünülmektedir. Rehber molekül olan Netrin 1 inflamasyon esnasında dokuya lökosit göçünü düzenleyici role sahiptir. Netrin 1 inflamatuvar hücrelerin vasküler endotelden penetrasyonunda bariyer görevi yapmaktadır. Ancak enfeksiyonlarda bu bariyer azalmakta ve lökositlerin etkilenen dokuya penetrasyonuna izin vermektedir. Netrin 1 tekrar eski haline döndüğünde lökosit geçişi durmaktadır, bu durum da doku yıkımını önlemektedir. Netrin 1 düzenleyici etkisini reseptörleri sayesinde yapabilmektedir. Tüm lökosit alt tiplerinin yüzeyinde DCC reseptörlerine rastlanmamıştır. Lökosit yüzeylerinde UNC5b reseptörleri görülmüştür (90).

## **1.3. Sitokinler**

Sitokinler çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanan polipeptidlerdir. Sitokinler hormona benzemekle beraber özelleşmiş bir dokudan değil de çeşitli hücreler tarafından yapıldıkları için hormon kabul edilmezler ve etkilerini parakrin (belli bir hücre tarafından salgılanan sitokinin yakındaki komşu hücreye etkisi), otokrin (bir hücre tarafından salgılanan sitokinin aynı hücre üzerine etkisi) ve endokrin etki (gerçek hormonlarda olduğu gibi dolaşıma salgılanan sitokinler tarafından uyarılan uzaktaki bir hücreye etkisi) şeklinde gösterirler. Sitokinler çok aktif maddeler oldukları için çok küçük miktarları dahi etkili olabilmektedir. Hücre bölünmesi ve farklılaşmasının kontrolü, büyümesi, hematopoez, yaraların iyileşmesi, kemik formasyonu, bağışıklık sisteminin regülasyonu ve inflamatuvar olayları düzenlerler (91-93).

### **1.3.1. Sitokinlerin işlevleri ve sınıflandırılması**

Temel etkilerine göre sitokinler 4 gruba ayrılırlar (92).

#### ***1.3.1.1. Doğal immüniteye aracılık eden sitokinler.***

Tip I interferonlar (IFN)

Tümör nekrotizan faktör (TNF)

İnterlökin-1

İnterlökin-6

Kemokinler

#### ***1.3.1.2. Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve farklılaşmayı düzenleyen sitokinler.***

İnterlökin-2 ( T-hücre büyüme faktörü )

İnterlökin-4 ( IgE sentez regülatörü )

Transforming büyüme faktörü- $\beta$

#### ***1.3.1.3. Bağışıklık aracılığıyla inflamasyonu düzenleyen sitokinler***

Bu grup sitokinler antijenle uyarılmış CD4+(cluster of differentiation 4) ve CD8+ (cluster of differentiation 8) T lenfositlerden üretilen sitokinlerdir.

İnterferon  $-\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (Mononükleer fagositlerin birincil aktivatörü)

Lenfotoksin (LT) (Nötrofil aktivatörü)

İnterlökin 10 (IL-10) (Mononükleer fagositlerin negatif regülatörü)

İnterlökin-5 (IL-5) (Eosinofil aktivatörü)

İnterlökin-12 (IL-12) (Naturel Killer (NK) ve T hücre stimülatörü)

#### ***1.3.1.4. İmmatür lökositlerin büyüme ve farklılaşmasına neden olan sitokinler***

C-kit-ligand (stem cell factor)

İnterlökin-3 (Koloni stimüle eden faktör)

Granulosit-makrofaj koloni simulatör faktör (GM-CSF).

Monosit-makrofaj koloni uyaran faktör (M-CSF)

Granulosit koloni stimülatör faktör (G-CSF)

İnterlökin-7

İnterlökin-9

İnterlökin-11

### 1.3.2. İnterlökin-6

İnterlökin-6 hücre kültürlerinde Epstein Barr virüsüne transformasyona uğratılmış B lenfositler tarafından immunoglobulin salgılatan bir faktör olarak tanımlanmıştır. İlk olarak 1986 yılında klonlanan, molekül ağırlığı 21 kilodalton olan, dörtlü heliks yapıda, 212 aminoasitten oluşan küçük bir polipeptittir. Biyolojik olarak aktif hale gelebilmesi için 184 aminoasite indirgenmesi gerekmektedir. 7. kromozomun kısa kolunda bulunur. Başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücreler tarafından sentez edilir. Mesane ve akciğer kanser hücreleri, osteosarkom hücreleri, glioblastoma hücreleri, astrositoma hücreleri, kardiyak miksoma, myeloma ve hipernefroma hücrelerince de oluşturabilmektedir (94-97).

İnterlökin-6, B hücre stimulatör faktör II (BCSF II), İnterferon  $\beta$ 2 (IFN  $\beta$ 2), myeloma/plazmasitoma büyüme faktör, hibridoma büyüme faktör (HBF), Hepatosit stimüle edici faktör, B hücre farklılaştırıcı faktörü (BHFF) ve sitotoksik T hücre farklılaştırıcı faktör, monosit-granülasit indükleyici tip 2 (MGI-2) ile aynıdır (94).

İnterlökin-6 reseptörleri aktive B, aktive olmamış T hücreleri, B lenfoblastoid hücreler, myelom ve hepatom hücreleri, monosit, gibi değişik hücrelerin yapısında bulunurlar. En fazla reseptöre myelom hücreleri sahiptirler (94). IL-6 reseptörünün komplementer DNA'sı klonlanmıştır. Reseptör tek bir transmembran segmenti ile birlikte 468 aminoasitten oluşur. Sitoplazmik kısım 82 aminoasitten meydana gelir ve tirozin kinaz kısmı içermez. Aminoasit sırasının karşılaştırılması ile IL-6 reseptörünün Immünglobülinlerin C2 dizisine ait olduğu ve ilk 100 aminoasidin Immünglobülin benzeri segment oluşturduğu gösterilmiştir. IL-6 reseptörü 5 adet N glikolizasyon kısmına ve 80 kilodalton molekül ağırlığına sahiptir. 80 kilodalton moleküler ağırlıklı reseptör tek bir polipeptid zinciri ile IL-6'ya bağlanmaktadır. IL-6 ile 80 kilodalton molekül ağırlıklı reseptörün bağlanması 130 kilodalton molekül ağırlıklı ikinci spesifik olmayan polipeptid zinciriyle birleşmesini tetikler. IL-6 reseptörü intrastoplazmik kısmı sinyal iletmez. Sinyal iletiminden sorumlu olan 130 kilodalton ağırlığındaki spesifik olmayan polipeptid zinciridir. Kısaca IL-6 reseptörü spesifik olan ve spesifik olmayan iki adet polipeptid zinciri içermektedir. Sinyal iletiminden sorumlu olan spesifik olmayan polipeptid zinciridir (94).

### **1.3.2.1. IL-6'nın Biyolojik Özellikleri**

#### **İmmun Sistem Üzerindeki Etkileri**

İnterlökin-6, B lenfositlerin antikor yapabilmesi için gerekli temel faktörlerden biridir ve mitojen ile uyarılmış lenfositlerin IgG, IgM, IgA yapan plazma hücrelerine dönüşümünü artırır. IL-6 reseptörleri istirahat halindeki B lenfositlerinde bulunmazken istirahat halindeki T lenfositlerinde bulunmaktadır. IL-2 reseptör ekspresyonunu arttırarak timosit ve dalak T lenfositlerden sitotoksik T lenfosit oluşmasını indükler (93, 94).

#### **Hematopoez Üzerindeki Etkileri**

İnterlökin-6, hücre kültürlerinde IL-3 ile beraber sinerjistik etki gösterir. IL-6 hematopoetik kök hücrelerini Go fazında iken G1 fazına girmesi için aktive etmektedir. Ayrıca makrofajlarda C3d, Fc gamma reseptör belirginleşmesi ve fagositozu arttırıcı etki gösterir. IL-6 multipotent progenitorler üzerine etkilidir. Multipotent progenitörlerin IL-3'e olan eğilimini arttırarak multipotent kök hücre kolonilerinin oluşumunu hızlandırır. Diğer sitokinlerle birlikte kemik iliği kök hücre matürasyonunu destekler. M1 akut lösemi hücrelerinin makrofajara dönüşümünü sağladığı gösterilmiştir (94).

#### **Akut faz reaksiyonları üzerine etkileri**

Akut faz cevabı doku hasarı ve inflamasyona sistemik yanıt anlamına gelir. Akut faz proteinlerinde artış, lökositoz, ateş, damar geçirgenliğinde artış, plazma metal ve steroid konsantrasyonunda değişim oluşur. Hepatositler tarafından üretilen akut faz proteinleri IL-1, TNF ve HSF tarafından regüle edilir. IL-6 HSF gibi fonksiyon gösterir. IL-6 fibrinojen, alfa-1 antikimotripsin, alfa-1 asit glikoprotein, haptoglobulin, serum amiyloid A, C- reaktif protein gibi akut faz proteinlerinin yapımını indükler (94).

#### **İnflamatuvar Olaylar Üzerindeki Etkileri**

İnterlökin-6, enflamatuvar cevabın önemli bir mediatörüdür. Enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar ve onların ürünlerine karşı konak savunmasında yer alan hücrelerce ve hasar gören dokular tarafından salgılanır. Sepsis ve septik şokta IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bakteriyel menenjitlerde de BOS'ta ve kanda IL-6 konsantrasyonu yükselmiştir. HIV enfeksiyonunda da monositlerden IL-6 salındığı gösterilmiştir (94, 98).

### **Sinir Sistemi Üzerine Etkileri**

Glioblastom ve astrositom hücrelerinin IL-1 stimülasyonu ile IL-6 mRNA'sının oluşumu hızlanır. IL-6 neoplastik PC12 kromafin hücrelerinin sinir hücrelerine dönüşümünü sağlar. IL-6 Hipotalamo-pituiter -adrenal aks üzerine etkilidir. IL-6 ACTH sekresyonunu artırır. Glukokortikoidler ise çeşitli hücrelerde IL-6 oluşumu indüksiyonunun güçlü inhibitörüdür. Virüsle enfekte mikrogial hücreler ve astrositler IL-6 üretirler. IL-6 astrositlerde yapılan sinir hücresi büyüme faktörünün salgılanmasını arttırarak merkezi sinir sistemi onarım mekanizmasında rol alır (94).

### **Diğer Hastalıklar Üzerindeki Etkileri**

İnterlökin-6, myelom/plazmositom hücreleri için güçlü bir büyüme faktörüdür. Bu sebeple multipl myelom patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Castleman hastalığında (iyi huylu, büyük hiperplastik mediastinal lenf nodu, ateş, anemi, hiper gama globulinemi ve akut faz proteinlerinde artış ile karakterize hastalık) IL-6 salınımı artar. Lennert T hücreli Lenfoma Hastalığında (Lenfoma dokusunda masif makrofaj infiltrasyonu vardır) IL-6 salınımı artar. Kardiak miksoma hücrelerinin yüksek miktarlarda IL-6 ürettiği belirlenmiştir. RA'li hastalarda yüksek IL-6 düzeyleri sinovial sıvıda ve serumda saptanabilir. Mezengial proliferatif glomerulonefritli hastaların mezengial hücreleri tarafından IL-6 üretilmektedir (94, 95).

### **1.3.3. İnterlökin-10**

İnterlökin-10, insan immün yanıtında yer alan en önemli antiinflamatuvar sitokindir. Kromozomun uzun kolunda bulunur. IL-10, 18.5 kDa molekül ağırlığında 160 aminoasitten oluşan homodimerdir. Primer olarak T lenfositleri, monositler, makrofajlar, B lenfositleri ve notrofiller keratinositler ve birçok tümör hücrelerini de kapsayan geniş bir hücre grubu tarafından sentezlenir. Süpressif bir sitokindir. IL-10, ilk başta Th2 (Thelper 2) hücrelerinden salgılanan ve sitokin sentezini önleyen faktör (Cytokine Synthesis Inhibitory Factor, CSIF) olarak tanımlanmıştır (99-102).

İnterlökin-10'un biyolojik etkileri, IL-10 reseptör kompleksi aracılığı ile gerçekleşir. Bu kompleks, IL-10 reseptör 1 (IL-10R1, IL-10R $\alpha$ ) ve IL-10 reseptör 2 (IL-10R2, IL-10R $\beta$ ) olmak üzere iki alt birimden oluşmaktadır. Her iki zincir de ekstraselüler, transmembran ve intraselüler (sitoplazmik) bölgelerden oluşmuştur. IL-10R1, liganda bağlanan alt birimdir ve yüksek afinite ile viral IL-10'a bağlanır. Veriler IL-10R1'in moleküler ağırlığının 90–120 kDa olduğunu göstermiştir. IL-10R2 (IL-

10R $\beta$ ) reseptör kompleksinde sinyal iletimi için aksesuar bir alt birim olarak görev yapmaktadır. IL-10R2, IL-10'un bağlanma afinitesine çok az katkısı vardır. Sinyal iletimi Jak/stat sistemi, IL-10 sinyal iletiminde en iyi tanımlanmış olan yolaktır. IL-10/IL-10R etkileşimi, Jak tirozin kinazlar ailesinden olan Jak1 ve Tyk2'yi kullanır (100-102).

### **1.3.3.1. İnterlökin-10'un Biyolojik Etkileri**

İnterlökin 10'un T lenfositleri üzerine etkisi: İnsan T hücrelerinin yaşamı, sitokin üretimi ve proliferasyonu üzerine inhibitör etkisi mevcuttur. Monositlerin antijen sunum fonksiyonunu da değiştirmektedir. Böylece, indirek olarak T hücre inhibisyonuna yol açmaktadır. Ayrıca CD 8 T hücrelerinin sitotoksik fonksiyonlarını etkilemeden CD8 T hücrelerinden IFN $\delta$  sentezini inhibe etmektedir ve insan IL-10'u CD8 T lenfositlerin sitolitik aktivitesini, diferansiasyonunu, proliferasyonunu, kemotaksisini uyarıcı özellik göstermektedir (100). T helper hücre (Th2)'ye çok güçlü cevaplar allerjik reaksiyonlara neden olur. Çünkü, Th2'den oluşan IL-4 IgE'ye dönüşümü, IL-5'de eozinofillerin çoğalmasını ve farklılaşmasını artırır. IL-10 aktif mast hücreleri vasıtası ile inhibe edici etki de göstermektedir (91, 93, 99-101, 103).

İnterlökin 10'un makrofaj / monosit üzerine etkisi, monositlerin fenotip ve sitokin üretimi üzerine etkisi mevcuttur ve monosit üzerindeki MHC sınıf 2 ekspresyonunu inhibe etmektedir. IFN $\delta$ 'ya cevap olarak meydana gelen monositte B-7 ve ICAM-1 ekspresyonunu engelleyebilmektedir. Böylece T hücre monosit bağlantısını engellemektedir. Aktivasyonun takibinde monositte (mRNA seviyesinde) IL- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, TNF $\alpha$ , granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) üretimini engellemektedir. IFN gama tarafından oluşturulan makrofaj aktivasyonunu da inhibe etmektedir. Romatoid artrit ve septik şok gibi inflamatuvar olaylardan monosit ve makrofajlar IL-10'un kaynağıdır (100).

İnterlökin-10'un natural killer (NK) hücreleri üzerine etkisi: NK hücrelerinden monositin indüklediği IFN $\delta$  yapımını inhibe eder ve indirek olarak bu inhibisyon monositlerden IL-12 üretiminin baskılanmasına neden olur. Ayrıca IL-2 ile aktive olmuş NK hücrelerinden IFN $\delta$ , TNF $\alpha$  ve G-CSF'nin üretimini artırır ve NK direçli hedef tümör hücrelerine karşı NK sitotoksik aktivitesini uyarır (100, 103).

İnterlökin-10'un B lenfositleri üzerine etkisi: İstirahatteki B hücreleri üzerinde MHC sınıf 2 antijen ekspresyonunu indükler ve B hücrelerinin yaşayabilirliğinin artmasına yol açar. Ayrıca, B hücrelerinin antikor üreten B hücrelerine farklılaşmasını uyarır (100, 103).

Genel olarak IL-10; sitokin, kemokin ve PGE2 üretimini ve antijen prezantasyonunu önler. IL-10 makrofaj benzeri hücrelerin farklılaşmasına neden olarak immün cevap ve enflamasyonun devam etmesini sınırlandırır ve fagositozu arttırarak enfeksiyonun temizlenmesine katkıda bulunur (100).

#### **1.3.4. İnterlökin-17**

İnterlökin-17 ilk olarak 1993 yılında klonlanmıştır. 35 kilodalton molekül ağırlığında disülfit ile bağlanan homodimer glikoprotein yapıdadır ve 155 aminoasitten oluşur. Günümüze kadar IL-17 ailesine ait 6 sitokin (IL-17A, IL-17 B, IL-17 C, IL-17 D, IL-17 E (IL-25), IL-17 F) ve 5 reseptör (IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD, IL-17RE) tanımlanmıştır. IL-17A ve IL-17F 6. kromozom, IL-17B 5. kromozom, IL-17C 16. kromozom, IL-17D 13. kromozom, IL-17E 14. kromozom üzerinde lokalizedir. Başlangıçta, IL-17'nin sadece T lenfositlerden salındığı düşünülse de, yapılan çalışmalarda makrofajlar, dentritik hücreler ve doğal öldürücü hücrelerden de salınabildiği gösterilmiştir. IL-17 sitokini proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin, hücre adezyon moleküllerinin ve büyüme faktörlerinin üretimine neden olmaktadır (104-108).

İnterlökin-17A, IL-17F ile % 55 homoloji gösterir. IL-17A, fibroblastlar, CD8+ T hücreler, NK hücreler, nötrofiller, epitel hücreler, vasküler endoelyal hücreler, B ve T hücreler, monositlerden ve kemik iliği stromal hücrelerinden salgılanır. IL-17A, proinflamatuvar bir sitokin olup asıl işlevi mikrobiyal enfeksiyonlara karşı konak savunması olup otoimmün hastalıklar, kanser, metabolik bozukluklar gibi inflamatuvar olaylarda da rol alır. IL-17A ve IL-17F reseptörleri (IL-17R) bütün dokularda mevcuttur. IL-17AR aktivasyonu, monositlerden, stromal, epitel ve endotel hücrelerinden proinflamamutuar sitokinler olan IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin, koloni stimüle edici faktörlerin (GM-CSF ve G-CSF), kemokinlerin ve matriks metalloproteinazların (MMP) salınımını indükler. Böylece üretilen bu proinflamatuvar sitokinler inflamasyonun olduğu alana nötrofillerin hızla gelmesini sağlar. IL-17A ve IL-17F yüksek oranda benzer etkilere sahiptirler. IL-17F, IL-17AR

reseptörüne bağlanır. IL-17A ve IL-17F enfeksiyonların dışında romatoid artrit, multiple skleroz, sistemik lupus eritematoz, psöriazis, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, astım gibi otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol alırlar (104, 108, 109).

Interlökin-17B, IL-17A'nın aksine immün sistem hücrelerinden salgılanmaz. IL-17B spinal kord, testis, ince bağırsak, pankreas, mide prostat, over ve kolon mukozasında tespit edilmiştir. IL-17B, immün sistem hücrelerinden TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin salınımını stimüle eder. Bundan dolayı IL-17B'nin, IL-17A gibi inflamatuvar yanıtın bir parçası olduğunu kanıtlar (104, 109). IL-17C, CD4+ T hücrelerden, CD11B+ MHC class II+ makrofajlardan ve CD11C+ MHC sınıf II+ dendritik cell (DC)'lerden salgılanır. IL-17C'nin konak savunmasında rol aldığı gösterilmiştir. IL-17C'nin IL-17A'nın reseptörünün olmadığı dokularda IL-17A benzeri fonksiyon gösterdiği düşünülmektedir (110). IL-17D yüksek oranda iskelet kası, beyin, yağ dokusu, kalp, akciğer ve pankreastan salgılanır. CD4+ T hücreler, CD19+ B hücreler CD8+ T hücreler ve CD14+ monositlerden az miktarda salgılanır. IL-17D, IL-6, IL-8, ve GM-CSF'in salgılanmasını stimüle ederken, miyeloid progenitor hücrelerin proliferasyonunu ve hemotopoezi suprese eder (104, 109). IL-17E, IL-25 olarak da bilinir. IL-17E T hücreler, mast hücreler, epitelyal hücrelerden ve atopik kişilerde eozinofillerden salgılanır. IL-17E, IL-17 ailesinin diğer üyelerinin aksine antiinflamatuvar sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerin ve IgE ve IgG1 in salınımını arttırır (104, 108, 109).

#### **1.4. Osteoartrit**

Osteoartrit (OA), en sık görülen eklem hastalığıdır. Klasik olarak eklem kıkırdağı hastalığıdır ancak, subkondral kemik, meniskuslar, bağlar ve snovyumun da içinde bulunduğu tüm eklemi ilgilendiren, ilerleyici, inflamatuvar olmayan bir eklem hastalığıdır (111, 112).

##### **1.4.1. Epidemiyoloji**

Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre 65 yaş üzeri erişkinlerin % 25'inde bu hastalığa bağlı ağrı ve fonksiyon kaybı vardır. OA her yaş grubunda görülebildiği gibi prevalans erkeklerde 50, kadınlarda 40 yaş üstü artar. En sık diz OA görülmektedir (111, 113).

### **1.4.2. Etyopatogenez**

Mekanik, biyolojik, kimyasal, moleküler ve enzimatik sebeplerle kartilaj homeostazında yapım ve yıkım arasındaki dengenin bozulması sonucu, eklem ve eklem çevresinde birbirini tetikleyen olaylar zinciri ile birçok doku etkilenir. OA özellikle eklem kıkırdağının ilerleyici yıkımı ile karakterizedir (111). Eklem kıkırdağının yüzeyinde ortaya çıkan lokalize ayrılmalar osteoartritin en erken belirtisidir. Kıkırdaktaki çatlak ve yarıklar derinleştikçe kıkırdak yüzeyindeki uçlar yırtılır ve parça kopması sonucu kıkırdak kalınlığı azalır. Ayrıca, ortaya çıkan enzimatik matriks yıkımı sonucu kıkırdak giderek kaybolur ve kemik açığa çıkar. Hastalığın başlangıcında kondrosit proliferasyonu olur ve proteoglikan, kollajen sentezi artar ancak hastalık ilerledikçe eklem kıkırdağındaki apoptotik hücre ölümüne bağlı hiposellülarite gelişir proteoglikan sentezi azalır. Eklem kıkırdağındaki anabolik ve katabolik süreç arasındaki dinamik dengede enzimler (metalloproteinazlar), sitokinler (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6) ve büyüme faktörleri (insülin benzeri büyüme faktörü ve TGF $\beta$ ) önemli rol oynamaktadır (113-116).

### **1.4.3. Osteoartrit Risk Faktörleri**

Sistemik ve lokal risk faktörleri OA gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu risk faktörleri, sistemik olanlar; yaşlanma, cinsiyet, hormonlar, ırk, kalıtım, diyet ve çevresel faktörlerdir. Lokal risk faktörleri; obezite, yaralanma ve cerrahi, mesleki faktörler, sportif aktiviteler, eklemlerde ve ekstremitelerdeki anormallikler, mekanik faktörler ve hipermobilitedir. Tüm eklemler için en önemli risk faktörü yaştır (111).

### **1.4.4. Osteoartrit Sınıflaması (111, 117)**

#### **I) İdiyopatik (Primer)**

##### **A- Lokalize**

1. El: Heberden ve Bouchard nodülleri, erozif interfalangeal (nodal, non-nodal),
2. Ayak: Halluks valgus, halluks rigidus, çekiç parmak, talonaviküler
3. Diz: Medial kompartman, lateral kompartman, patellofemoral kompartman
4. Kalça: Eksentrik (superior), konsantrik (aksiyel ve medial), diffüz (koksa senilis)
5. Omurga: Apofizer eklemler, intervertebral disk, spondilozis (osteofitler)

6. Diğer bölgeler (tekil olarak): Akromiyoklaviküler, glenohumeral, tibiotalar, temporomandibular.

**B- Generalize:** 3 veya daha fazla alanı etkiler

**C- Herediter :** Eroziv inflamatuvar OA, Diffüz idiopatik hiperosklerozis (DISH) ve Kondromalazi patella örnekleridir.

## **II) Sekonder**

**A- Travma:** Majör eklem travması (intraartiküler kırık) akut travmatik OA, Eklem cerrahisi (menisektomi) sonrasında kronik OA gelişebilir.

**B- Konjenital veya gelişimsel hastalıklara sekonder:** Leg-Calve-Perthes, konjenital kalça çıkığı, epifiz kayması, asetabuler displazi ve protruzyo asetabuli gibi hastalıklar gelişebilir. Ekstremiteler arası uzunluk farkı, valgus/varus deformitesi ve hipermobilité sendromu mekanik yüke neden olarak OA yapılabilir. Epifizyal displazi, spondiloepifizyal displazi ve osteokondrodistrofi gibi displazilerde ve Stickler sendromu Blount hastalığı ve Morquio sendromu gibi bağ dokusunun hastalıklarında OA gelişebilir.

**C- Metabolik hastalıklar:** Okronoz (alkaptonuri), Hemokromatoz, Wilson hastalığı ve Gaucher hastalığı OA'ya yol açabilen metabolik hastalıklardır.

**D- Endokrin hastalıklar:** Akromegali, hiperparatiroidizm, diabetes mellitus (DM), obezite ve hipotiroidizm OA'ya neden olabilen endokrin hastalıklardır.

**E- Kalsiyum depo hastalıkları ve diğer kristal artropatileri:** Kalsiyum pirofosfat dihidrat depozisyonu (psödogut), hidroksiapatit artropatisi, oktakalsiyum fosfat, trikalsiyum fosfat artropatisi ve gut hastalığı OA'ya yol açacaktır.

**F- Diğer kemik ve eklem hastalıkları:** Kırık, avasküler nekroz (osteonekroz) ve enfeksiyon lokalize, RA, paget hastalığı, osteopetroz ve osteokondritdiffüz OA yapabilen diğer hastalıklardır.

## **G- Nöropatik artropati**

Tabes Dorsalis, DM, diğer nöropatiler, intraartiküler steroid aşırı kullanımı

**H-Endemik bozukluklar:** Kashin-Beck, mseleni, malmad hastalığı ve Handigodu hastalığı OA'ya neden olabilen endemik hastalıklardır.

#### **1.4.5. Osteoartritin Semptomları**

Ağrı, tutukluk, şişlik, hassasiyet, krepitasyon, hareket açıklığında azalma, fonksiyon kaybı, instabilite, eklem deformiteleri OA'nın en sık karşılaşılan semptomlarıdır (111, 112).

Kalça, diz ve el osteoartriti için ACR tarafından önerilen OA sınıflama kriterleri klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerin bir kombinasyonu şeklindedir (118).

#### **1.4.6. Laboratuvar bulguları**

Tanı temel olarak klinik değerlendirmeye dayanır. Primer OA'lı hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), tam kan sayımı, idrar tetkiki ve rutin kan biyokimyası normaldir. Bu testler ayrıca tanıda diğer artrit formlarını ve sekonder artrit ile ilişkili sistemik ve metabolik bozuklukların tanısında gereklidir. Snoviyal sıvıda tanı koydurucu spesifik bir özellik yoktur (113, 117).

#### **1.4.7. Radyolojik değerlendirme**

Direk grafi, BT, artrografi, ultrasonografi, sintigrafi, MRG, artroskopi tanı için kullanılabilir (113, 117). Direk grafi bulguları, kıkırdak kaybı ile beraber eklem aralığı daralması, subkondral skleroz, osteofit oluşumu, kıkırdak dejenerasyonudur (117).

**Ayırıcı tanı:** OA ayırıcı tanısında travma, RA ve seronegatif spondilartropatiler, kemik tümörleri, torasik çıkış sendromu gibi patolojiler ağrı ve sinir kökü basısı ile benzer bir klinik tabloya neden olabilir. Servikal spondilozda nörolojik muayene radikülo veya myelopati dışında normaldir (119). Lumbosakral omurgadaki OA ayırıcı tanısında spondilolistezis, kongenital omurga füzyonları, skolyoz, metabolik ve neoplastik ve enflamatuar hastalıklar, maigne sendromu, sakroiliak eklem disfonksiyonları ve bu bölge ile ilgili diğer sorunlar (sakroiliit) düşünülmelidir. Elde distal interfalangeal eklemler (DIF): Psöriazisli hastalarda, Reiter sendromunda, ülseratif kolitde, gut hastalığında DIF tutulumu sıktır. Elde proksimal interfalangeal eklemler (PIF): Primer enflamatuar poliartrit sıklıkla PIF tutulumu gösterir. Kalça eklemi: RA, periferik eklem tutulumlu ankilozan spondilit, osteonekroz, enfeksiyonlar, tümörler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Diz eklemi: Osteonekroz, pigmente villonodüler sinovit, enfeksiyonlar, tümörler, enflamatuar artritler, kristal depo hastalıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Metatarsafalangeal eklem (MTF): Kronik gut olgularında MTF eklemlerde kalınlaşma, büyüme izlenir (111).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Çalışmanın Etik Yönü

Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2016-17/08 no'lu onay kararı alındı (Ek-1). Çalışma için tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya davet edildi. Katılımcıların yazılı onamları alındı. (Ek-2)

### 2.2. Katılımcıların belirlenmesi

**Çalışma grubu:** Hastenemiz Romatoloji ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvurmuş 1990 ACR tanı kriterlerine göre tanı konulmuş FM'li 50 kadın hastadan oluşturuldu.

**Hasta kontrol grubu:** Hastenemiz Romatoloji ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvurmuş ACR kriterlerine göre tanı almış OA'lı 50 kadın hastadan oluşturuldu.

**Sağlıklı kontrol grubu:** Hastenemiz Romatoloji ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvurmuş herhangi bir hastalık tespit edilmeyen sağlıklı bireylerden oluşan, benzer yaş aralığındaki gönüllü 50 kadın sağlıklı kontrol grubu oluşturulmak üzere çalışmaya alındı.

#### **Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:**

18 yaşından küçükler,

Sistemik inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlar,

Sosyokültürel açıdan iletişim kurulamayacak hastalar,

Çalışma zamanında akut ya da bilinen klinik açıdan karışıklığa yol açacak hastalığı olanlar (malignite, tiroid ve endokrin hastalık, osteoporotik fraktür vb. )

Gebeler dahil edilmedi.

Tüm katılımcıların tıbbi öyküleri ile birlikte romatolojik fizik bakıları yapıldı. Hastalar hastalıklarına ilişkin tedavileri ve komplikasyonlar açısından sorgulandı. Tüm katılımcıların vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçüldü.

### 2.3. Kan örneklerin Alınması

Tüm hastalardan ve sağlıklı kişilerden gerekli laboratuvar incelemeleri için yaklaşık 12 saatlik açlık sonrası kan örnekleri alındı.

## **2.4. Laboratuvar Analizleri**

Hastaların rutin takipte bakılan tam kan sayımı, ESH, CRP, üre, kreatinin ve ALT değerleri dosyalarından kaydedildi. Olası otoimmün ve romatolojik hastalıkların dışlanması için CRP, romatoid faktör (RF), ANA, ürik asid ve tiroid hormon düzeyleri belirlendi, tam kan sayımı ve idrar tetkikleri yapıldı. İlâveten, hastalardan 5 ml kan alınacak 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örneği -20 °C’de laboratuvar analizlerine kadar saklandı. Bu serum örneklerinde Netrin 1, UNC-5 homolog ailesi ve DCC ailesi, IL-6, IL-10 ve IL-17 sitokin düzeyleri ELISA yöntemiyle analiz edildi.

### **2.4.1. Netrin 1 Düzeylerinin Ölçümü**

Netrin 1 düzeyleri, uygun ticari kit (Elabscience, katalog no; E-EL-H2328, Wuhan, Çin) kullanılarak ELISA yöntemiyle çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm’de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, ABD) kullanıldı. Sonuçlar pg/mL olarak belirtildi. Kitin ölçüm aralığı 31,25-2000 pg/mL ve sensitivitesi 18,75 pg/mL idi.

### **2.4.2. UNC5B Düzeylerinin Ölçümü**

Human UNC5B düzeyleri, uygun ticari kit (Elabscience, katalog no; E-EL-H2631, Wuhan, Çin) kullanılarak ELISA yöntemiyle çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm’de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, ABD) kullanıldı. Sonuçlar ng/mL olarak belirtildi. Kitin ölçüm aralığı 0,31-20 ng/mL ve sensitivitesi 0,19 ng/mL idi.

### **2.4.3. UNC5D Düzeylerinin Ölçümü**

Human UNC5D düzeyleri, uygun ticari kit (Elabscience, katalog no; E-EL-H2628, Wuhan, Çin) kullanılarak ELISA yöntemine uygun olarak, çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm’de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, ABD) kullanıldı. Sonuçlar ng/mL olarak belirtildi. Kitin ölçüm aralığı 0,31-20 ng/mL ve sensitivitesi 0,19 ng/mL idi.

### **2.4.3. DCC Düzeylerinin Ölçümü**

Human DCC düzeyleri, uygun ticari DCC ELISA kiti (Elabscience, katalog no; E-EL-H2639, Wuhan, Çin) kullanılarak, kit yöntemine uygun olarak, çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, ABD) kullanıldı. Sonuçlar pg/mL olarak belirtildi. Kitin ölçüm aralığı 46,88-3000 pg/mL ve sensitivitesi 28,13 pg/mL idi.

### **2.4.4. İnterlökin-6 Düzeylerinin Ölçümü**

İnterlökin-6 düzeyleri, uygun ticari IL-10 ELISA kiti (DIA Source, katalog no; KAP1261, Belçika) kullanılarak, kit yöntemine uygun olarak, çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, ABD) kullanıldı. Sonuçlar pg/mL olarak belirtildi. Kitin ölçüm aralığı 0-2560 pg/mL ve sensitivitesi 2 pg/mL idi.

### **2.4.5. İnterlökin-10 Düzeylerinin Ölçümü**

İnterlökin-10 düzeyleri, uygun ticari IL-10 ELISA kiti (DIA Source, katalog no; KAP1321, Belçika) kullanılarak, kit yöntemine uygun olarak, çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) kullanıldı. Sonuçlar pg/mL olarak belirtildi. Kitin ölçüm aralığı 0-1976 pg/mL ve sensitivitesi 1,6 pg/mL idi.

### **2.4.6. İnterlökin-17 Düzeylerinin Ölçümü**

İnterlökin-17 düzeyleri, uygun ticari IL-17 ELISA kiti (Elabscience, katalog no; E-EL-H0105, Wuhan, Çin) kullanılarak, kit yöntemine uygun olarak, çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, ABD) kullanıldı. Sonuçlar pg/mL olarak belirtildi. Kitin ölçüm aralığı 31,25-2000 pg/mL ve sensitivitesi 18,75 pg/mL idi.

## **2.5. İstatistiksel Analizler**

Verilerin istatistiksel analizlerinde SPSS 21 istatistik programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen veriler, ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Analizlerde sürekli değişkenlerin gruplar arasındaki farklılığı tek yönlü varyans analizi ile incelendi.

Çoklu karşılaştırmalar için Tukey HSD testi kullanıldı. Kategorik veriler Chi-Square testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı.  $p < 0.05$  olan değerler anlamlı kabul edildi.



### 3. BULGULAR

**Demografik veriler;** FM tanı 50 kadın hasta ile beraber 50 OA'sı olan kadın ve 50 sağlıklı kadın gönüllü çalışmaya dahil edilmişti. OA hastalarımız, hastalığın doğası itibari ile daha yaşlıydı ve ilerleyen yaşla beraber gelişen hastalıklar gereği sağlıklı gönüllü grubunun ortalama yaşı daha gençti.(Tablo 1)

**Tablo 2.** Çalışma gruplarının laboratuvar verileri

Değişkenler	Kontrol (n=50)	Osteoartrit (n=50)	Fibromiyalji (n=50)	P <sub>ANOVA</sub>
Yaş (yıl)	34.2±13.1	62.7±9.4 <sup>***</sup>	44.9±10.7 <sup>***/xxx</sup>	<0.001
AKŞ (mg/dL)	91.3±11.8	113.3±40.3 <sup>***</sup>	92.2±14.3 <sup>xxx</sup>	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.63±0.1	0.71±0.1 <sup>*</sup>	0.62±0.2 <sup>×</sup>	0.005
Hb (g/dL)	13.1±0.9	13.1±1.1	12.8±1.2	0.323
Lökosit (10 <sup>3</sup> /µL)	6.4±1.6	7.1±2.2	6.3±2.1	0.066
PLT (10 <sup>3</sup> /µL)	281.89.6	283.7±76.9	295.4±81.8	0.672
ESH (mm/saat)	13.2±11.2	24.4±14.6 <sup>*</sup>	16.2±10.6 <sup>xx</sup>	0.001
CRP (mm/dL)	4.7±3.6	6.6±6.3	4.3±2.5 <sup>×</sup>	0.047
IL-6 (pg/mL)	39.01±21.58	102.72±145.56 <sup>**</sup>	57.87±64.69 <sup>×</sup>	0.003
IL-17 (pg/mL)	156.95±124.41	158.5±81.61	180.52±109.57	0.468
IL-10 (pg/mL)	11.6±1.89	15.83±7.4 <sup>***</sup>	12.83±2.22 <sup>xx</sup>	<0.001
Netrin-1 (pg/mL)	134.69±23.54	138±14.09	121.67±26.2 <sup>**/xxx</sup>	0.001
DCC (pg/mL)	475.59±159.82	905.96±422.24 <sup>***</sup>	631.37±349.38 <sup>xxx</sup>	<0.001
UNC5B (ng/mL)	1.89±1.36	2.24±1.05	1.74±1.14	0.105
UNC5D (ng/mL)	5.29±1.02	5.67±0.6 <sup>*</sup>	5.53±0.71	0.023

AKŞ; açlık kan şekeri, Hb; hemoglobin, PLT; platelet, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, CRP; C-reaktif protein, IL; interlökin, DCC; Deleted in Colorectal Cancer, UNC; netrin reseptörü.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001.

Osteoartrit grubu ile karşılaştırıldığında; <sup>×</sup>p<0.05, <sup>xx</sup>p<0.01, <sup>xxx</sup>p<0.001.

**Rutin laboratuvar testleri;** OA grubunda, rutin laboratuvar sonuçlarından açlık kan şekeri ve kreatinin düzeyleri kontrol ve FM grubundan yüksekti (Tablo 1). Bu

değerler açısından FM ve kontrol grubu arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hematolojik testler açısından gruplar arasında anlamlı yoktu. Kontrol ve FM grubu ile karşılaştırıldığında, akut faz reaktanlarından ESH ve CRP düzeyi OA grubunda anlamlı olarak yüksekti (Tablo 1). FM ve kontrol grubu arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer şekilde, serum IL-6, IL-17 ve IL-10 düzeyleri açısından FM ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık yoktu. Ancak, IL-6 ve IL-10 düzeyleri osteoartrit grubunda hem kontrol hem de FM grubundakinden daha yüksekti.

**Serum Netrin 1 düzeyi;** Kontrol ve OA grupları ile karşılaştırıldığında serum Netrin 1 düzeyi FM grubunda anlamlı olarak düşüktü. Serum Netrin 1 düzeyi açısından kontrol ve OA grupları arasından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 1). Gruplar arasında ortalama yaş, ESH, CRP, kreatinin ve açlık kan şekeri düzeyi açısından anlamlı farklılıklar olması üzerine ANCOVA testi ile istatistiksel analizler yenilendi. Ortalama yaş, ESH, CRP, kreatinin ve açlık kan şekeri düzeyi açısından düzeltme yapılmış olsa dahi serum Netrin 1 düzeyi FM grubunda hala istatistiksel anlamlı olarak hem kontrol hem de OA grubundan düşüktü (her iki grup için ANCOVA  $p < 0.01$ ).

**Netrin reseptörleri serum düzeyi;** Netrin reseptörleri (DCC, UNC5B ve UNC5D) düzeyleri açısından FM ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık yoktu. Ancak, OA grubunda, DCC düzeyi kontrol ve FM grubundan daha yüksek; UNC5D düzeyi ise sadece kontrol grubundan yüksekti (Tablo 1). ANCOVA testi ile yaş ve açlık kan şekeri için düzeltilme yapıldıktan sonra dahi OA grubunda DCC düzeyi kontrol ve FM grubundan istatistiksel anlamlı yüksekti (ANCOVA p değerleri sırasıyla;  $p = 0.001$  ve  $p = 0.005$ ).

**Korelasyonlar;** Kontrol ve OA grubunda serum Netrin-1 düzeyi ile DCC düzeyi korele (sırasıyla;  $r = 0.285$ ,  $p = 0.045$  ve  $r = 0.388$ ,  $p = 0.005$ ), FM grubunda ise Netrin 1 düzeyi ile UC5B düzeyi ( $r = 0.332$ ,  $p = 0.018$ ) koreleydi. Ek olarak, kontrol grubunda serum Netrin 1 düzeyi ile IL-6 düzeyi koreleydi ( $r = 0.326$ ,  $p = 0.012$ ).

Kontrol grubunda serum UNC5B düzeyi açlık kan şekeri düzeyi ile negatif koreleydi ( $r = -0.347$ ,  $p = 0.015$ ). OA grubunda ise serum UNC5D düzeyi yaş ile negatif koreleydi ( $r = -0.282$ ,  $p = 0.049$ ).

#### 4. TARTIŞMA

Çalışmamızda, FM ve OA hastalarında Netrin 1 düzeyi ile nertin reseptörlerinin (DCC, UNC5B ve UNC5D) serum düzeyleri çalışılmıştır. Serum Netrin 1 düzeyi FM’de azalmış; serum DCC ve UNC5D düzeyleri ise OA grubunda artmıştır.

Netrin 1 spinal komissural nöronlar ve kortikal nöronların gelişiminde nöronal rehber moleküldür. Embriyonik gelişim esnasında Netrin 1’in çekici fonksiyonu DCC reseptörüne ihtiyaç duyar. UNC5H2 reseptörü ise Netrin 1’in itici görevi için gereklidir. DCC reseptörü yetişkin spinal kord nöronlarındaki ifadesi embriyonik spinal kord nöronlarına göre UNC5H2’den daha azdır. Netrin 1 salınımı spinal kord yaralanmalarından sonra artmaktadır. Yaralanmalardan sonra yara yerindeki inflamatuvar hücreler Netrin 1 mRNA ifadesinin artmasından sorumludur (120). Spinal dorsal boynuz nöronlarından (duyusal sinirleri alır) Netrin 1 salınımının baskılanması indüklenmiş mekanik alodiniyi artırdığı gösterilmiştir. Bu ağrı tipi FM’de sıklıkla görülmektedir. Çalışmamızda FM hastalarında serum Netrin 1 düzeyi düşük bulunmuştur.

Bennett ve ark. FM hastalarında dolaşımdaki somatomedin C seviyelerini düşük bulmuşlardır. Somatomedin C düzeylerinin kronik olarak düşük seyretmesi büyüme hormonu salınımını azaltır ve kas ağrılarında sorumlu tutulmaktadır (26). Diğer taraftan, Netrin 1’in büyüme konusundaki etkileri ortaya konulmuştur (83, 84, 87). FM’de düşük Netrin 1 düzeyinin büyüme hormonu üzerinden FM’nin patogenezi ve klinik şiddetini etkilemesi olasıdır.

Bengtsson ve ark. (20) FM hastalarında adonezintrifosfat (ATP) ve fosfokreatin düzeyinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum, hastalarda görülen egzersiz sonrası ağrı ve diğer ağrılı durumlara neden olabilir. Netrin 1 DCC’ye direk bağlanır ancak, bazı sistemlerde adenosin A2b reseptör (A2bR)’ü co-reseptör olarak görev yapar. A2bR aktivasyonu cAMP seviyesini artırır ve Netrin 1’e kimyasal çekici cevabı artırır (83, 89). Benzer bir çalışmada, Netrin 1’in, mukozada nötrofil birikimini sınırladığı ve bu etkisini A2bR’ye bağlanarak yapıp cAMP seviyesini artırttığı bulunmuştur (121). FM hastalarımızda tespit ettiğimiz düşük Netrin 1 cAMP seviyesinin azalmasına sebep olabilir. cAMP seviyesi düşüklüğün de

ATP miktarında oluşacak azalma miktarı göz önünde bulundurulduğunda, FM hastalarında ATP seviyesindeki düşüklüğün nedeni olarak karşımıza çıkabilir.

Netrin 1 nötrofil ve makrofajların inflamatuvar cevabını düzenler. Böbrekte iskemi nötrofillerden PGE2 üretimini, PGE2 ise IL-17 üretimini artırır. IL-17 üretimi de IFN $\gamma$  üretimini artırır. Netrin 1 PGE2'nin üretimini bloke ederek bu yolu baskılar. İskemi-reperfüzyon hasarından inflamasyonu, nötrofil infiltrasyonunu baskılayarak ve apoptozu önleyerek böbreği korur (90). Yapılan başka bir çalışmada, IL-17AR aktivasyonu, monositlerden, stromal, epitel ve endotel hücrelerinden proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin, koloni stimüle edici faktörlerin (GM-CSF ve G-CSF), kemokinlerin ve matriks metalloproteinaz (MMP)'lerin salınımını indüklediği tespit edilmiştir (104, 108, 109). Netrin 1 ise plazma membranına yakın bölgede bulunan MMP'ler tarafından parçalanır. Bu nedenle, MMP inhibitörleri Netrin 1'in etkinliğini artırır (83, 89). Çalışmamızda, FM hastalarında Netrin 1 düzeyinin düşmesinden MMP'ler sorumlu tutulabilir.

Netrin 1, sadece nöral gelişim için değil aynı zamanda, doku organizasyonu, hücre adezyonu, hareketlilik, proliferasyon, diferansiyasyon, hücre surveyi ve kanser üzerine önemli rol oynar (122). Netrin 1 yalnızca DCC'ye bağlandığı zaman akson çekiciliği görevi yapar. UNC5 reseptörü ile DCC reseptörü bir arada olduğunda ise UNC5 reseptörünü kapatır ve itici görevi görür (123). Yapılan bir başka çalışmada, osteoartritli ve romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvılarında UNC5B ve UNC5C düzeylerinin yüksek bulunmuştur (124). Çalışmamızda, osteoartritte serum Netrin 1 düzeyi artmamıştı ancak, netrin reseptörlerinden DCC ve UNC5D düzeyi artmıştı.

Fibromyaljinin etiopatogenezi bilinmemektedir. Genetik yatkınlığın (125), travmanın (126), psikopatolojik nedenlerin (53), viral enfeksiyonların (127) ve immünolojik mekanizmaların (19) patogeneizde etkili olduğu düşünülmektedir. FM nöroendokrin immün bir disfonksiyon olarak kabul edilmektedir (128). FM semptomlarının SSS (129, 130), HPA aks (131, 132) ve immün sistem (133) arasındaki etkileşimden kaynaklandığı bildirilmektedir. Çeşitli sitokinlerin patogeneizde rol oynadığından şüphelenilmesine karşın, sitokinlerin olası rolleri henüz yeterince aydınlatılamamıştır (53, 134, 135). IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin doğrudan santral ve periferik nöropatik ağrının oluşumuna katkıda

buldukları gösterilmiştir (53-55). Wallace ve ark. (54) çalışmalarında IL-8 düzeylerini FM'li hastalarda yüksek tespit etmişlerdir. Gür ve ark. (53) yaptıkları çalışmalarında serum IL-1 and IL-6 değerlerinde anlamlı fark bulamamışken, IL-8 ve IL-2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlar. Ek olarak FM'de ağrıda IL-8'in rolünün büyük olduğunu belirtmişlerdir.

İnflamasyonun en önemli semptomlarından birisi olan ağrı FM'de de en önemli semptomdur. Wallace ve ark. inflamasyonda rol alan IL-6 ve IL-8'in FM'li hastalarda hiperaljeziden sorumlu olduğunu bildirmişlerdir ancak, hastaların serumlarında proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve IL-8 düzeylerinin belirlendiğinde 2 yıldan az semptomları olan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında sitokin düzeyleri bakımından farklılık bulunmamıştır (54).

Sitokinlerin, FM'nin klinik bulguları ve patogenezinde rolleri olduğu düşünülmektedir. Bugün için özellikle TNF, IL-6 ve IL-1'in sempatik sinir sistemi ve hipotalamo-hipofizer aks için çok önemli olduğu bildirilmektedir (136). Bununla birlikte gerek kültür ortamlarında hücrelerden salınan, gerekse serumda saptanan sitokinlerdeki değerlendirmelerde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Kültür ortamlarında inflamatuvar hücrelerden salınan sitokin düzeylerine ilişkin farklı sonuçlar bildirilmiştir. Sitokin düzeylerinin yüksek (54, 137, 138), normal düzeylerde (131, 139, 140) olduğunu veya azalmadığını (141) gösteren çalışmalar vardır.

Fibromyaljili ve OA'lı hastalarda patogenezinde inflamatuvar hücrelerin ve çeşitli sitokinlerin rol oynamaları nedeni ile biz de bu çalışmada FM'li ve OA'lı hastalarda serum IL-6, IL-10 ve IL-17 seviyelerini tespit ederek hastalığın patofizyolojisindeki olası rolünü araştırdık. Çalışmamızda, FM grubunda serum sitokin düzeylerinde artış yoktu. Ancak, osteoartrit grubunda serum IL-6 ve IL-10 düzeyi yüksekti.

Yapılan bir çalışmada, OA'da IL-10 düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur (142). IL-6 ve IL-10 kırıkta hasarı ile ilgili olarak geniş çapta incelenmiştir. Lomber osteoartritli bireylerde kronik inflamatuvar süreç oluşur ve bu inflamatuvar süreç östrojen seviyeleri ile ilişkilidir. Östrojen eksikliği olan postmenopozal kadınlarda IL-6 / IL-10 plazma oranının yüksek oranda semptomatik lomber OA'ya neden olan en yüksek risk faktörü olduğunu teyit etmektedir (143). Çalışmamızda,

OA'da IL-6 ve IL-10 düzeyleri, tüm gruplara göre yüksek çıktı. Sonuç olarak, OA'lı hastalarda, kronik subklinik inflamasyon varlığı ve immün sistem aktivasyonu iddia edilebilir.

Fibromyalji tanısı alan hastalarda Netrin 1 ve reseptörlerinin düzeylerinin değerlendirildiği çalışmamızda, serum Netrin 1 düzeyinin düşük olduğu tespit edildi. Bu durum, Netrin 1'in FM patogenezi ve kliniğini etkilediğini düşündürülebilir. Bu konuda yapılacak daha geniş kapsamlı ve donanımlı çalışmalara gereksinim vardır.



## 5. KAYNAKLAR

1. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, ve ark. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Research and Treatment* 2012;2012:17.
2. Ali G. Fibromiyaljide Etiyopatogenez. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2008;54 Özel sayı 1:4-11.
3. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of Fibromyalgia Syndrome. *Jama* 2004;292(19):2388-2395.
4. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, Masi AT. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology* 1991;34(1):15-21.
5. Yunus M, Masi A. Fibromyalgia, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder, and psychogenic pain. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology* 1993;2:1396-1398.
6. Mease P, Buskila D, Sarzi-Puttini P. The fibromyalgia conundrum. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2009;27(56):S2-S4.
7. Goldenberg D. Fibromyalgia and Related Syndromes. In Klippel JH, Dieppe PA (eds) *Rheumatology* 1998;15:1-12.
8. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1981;11(1):151-171.
9. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, ve ark. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology* 1990;33(2):160-172.
10. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. *Current Pain Headache Reports journal* 2004;8(5):369-378.
11. Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis & Rheumatology* 1985;28(2):138-145.
12. Yunus MB, Holt GS, Masi AT, Aldag JC. Fibromyalgia syndrome among the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society* 1988;36(11):987-995.
13. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and

- characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis & Rheumatology* 1995;38(1):19-28.
14. DA. M. *Chronic Pain*. Pain Institute, University of Pittsburgh Pittsburgh, PA Human Press 2005:15-30
  15. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2007;21(3):403-425.
  16. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2005;34(2):140-144.
  17. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Mease PJ. Chronic widespread pain: from peripheral to central evolution. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2011;25(2):133-139.
  18. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nature Reviews Rheumatology* 2011;7(9):518-527.
  19. Gur A, Karakoc M, Erdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac A. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2002;20(6):753-760.
  20. Bengtsson A, Henriksson K-G, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia: Light-microscopical and histochemical findings. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1986;15(1):1-6.
  21. Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RP, Porter J, ve ark. Aerobic fitness in patients with fibrositis. A controlled study of respiratory gas exchange and <sup>133</sup>xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis & Rheumatology* 1989;32(4):454-460.
  22. Çapacı KH, S. . Fibromiyalji Sendromu, Etiyopatogenez. *Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1998;4:219- 226.
  23. Le Goff P. Is fibromyalgia a muscle disorder? *Joint Bone Spine* 2006;73(3):239-242.
  24. Jeschonneck M, Grohmann G, Hein G, Sprott H. Abnormal microcirculation and temperature in skin above tender points in patients with fibromyalgia. *Rheumatology* 2000;39(8):917-921.
  25. Bengtsson A, Bengtsson M. Regional sympathetic blockade in primary

- fibromyalgia. *Pain* 1988;33(2):161-167.
26. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis & Rheumatism* 1992;35(10):1113-1116.
  27. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, ve ark. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 1994;37(11):1593-1601.
  28. Vaerøy H, Helle R, Førre Ø, Kåss E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988;32(1):21-26.
  29. Wolfe F, Russell I, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *The Journal of Rheumatology* 1997;24(3):555-559.
  30. Yunus M, Dailey J, Aldag J, Masi AT, Jobe P. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *The Journal of Rheumatology* 1992;19(1):90-94.
  31. Buskila D, Fefer P, Harman-Boehm I, Press J, Neumann L, Lunenfeld E, ve ark. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *The Journal of Rheumatology* 1993;20(12):2112-2115.
  32. Bethea C, Pecins-Thompson M, Schutzer WE, Gundlach C, Lu Z. Ovarian steroids and serotonin neural function. *Molecular Neurobiology* 1998;18(2):87-123.
  33. Dufourny L, Warembourg M. Estrogen modulation of neuropeptides: somatostatin, neurotensin and substance P, in the ventrolateral and arcuate nuclei of the female guinea pig. *Neuroscience Research* 1999;33(3):223-228.
  34. Bagge E, Bengtsson B, Carlsson L, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia-a preliminary report on 10 patients and 10 controls. *The Journal of Rheumatology* 1998;25(1):145-148.
  35. Korszun A, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E, Brucksch C, Masterson L, Engelberg NC, ve ark. Melatonin levels in women with fibromyalgia and

- chronic fatigue syndrome. *The Journal of Rheumatology* 1999;26(12):2675-2680.
36. Mountz JM, Bradley LA, Alarc GS. Abnormal functional activity of the central nervous system in fibromyalgia syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences* 1998;315(6):385-396.
  37. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, ve ark. Fibromyalgia in women. *Arthritis & Rheumatism* 1995;38(7):926-938.
  38. Bradley LA, Sotolongo A, Alberts KR, Alarcón GS, Mountz JM, Liu H-G, ve ark. Abnormal regional cerebral blood flow in the caudate nucleus among fibromyalgia patients and non-patients is associated with insidious symptom onset. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1999;7(1-2):285-292.
  39. Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *The American Journal of the Medical Sciences* 1998;315(6):367-376.
  40. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with " fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosomatic Medicine* 1975;37(4):341-351.
  41. MacFarlane J, Shahal B, Mously C, Moldofsky H. Periodic K-alpha sleep EEG activity and periodic limb movements during sleep: comparisons of clinical features and sleep parameters. *Sleep* 1996;19(3):200-204.
  42. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, ve ark. Family study of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology* 2004;50(3):944-952.
  43. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1996;26(3):605-611.
  44. Offenbaecher M, Bondy B, De Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Shoeps P, ve ark. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis & Rheumatism* 1999;42(11):2482-2488.
  45. Hørven S, Stiles T, Holst A, Moen T. HLA antigens in primary fibromyalgia syndrome. *The Journal of Rheumatology* 1992;19(8):1269.
  46. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome.

- The Journal of Rheumatology 1992;19(7):1120-1122.
47. Buchwald D, Goldenberg DL, Sullivan JL, Komaroff AL. The “chronic, active epstein-barr virus infection” syndrome and primary fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology* 1987;30(10):1132-1136.
  48. Berg A, Naides S, Simms R. Established fibromyalgia syndrome and parvovirus B19 infection. *The Journal of Rheumatology* 1993;20(11):1941-1943.
  49. Leventhal LJ, Naides SJ, Freundlich B. Fibromyalgia and parvovirus infection. *Arthritis & Rheumatology* 1991;34(10):1319-1324.
  50. Simms RW, Zerbini CA, Ferrante N, Anthony J, Felson DT, Craven DE, ve ark. Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. *The American Journal of Medicine* 1992;92(4):368-374.
  51. Sigal LH. Persisting complaints attributed to chronic Lyme disease: possible mechanisms and implications for management. *The American Journal of Medicine* 1994;96(4):365-374.
  52. Goldenberg DL. Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis & Rheumatology* 1993;36(11):1489-1492.
  53. Gür A, Karakoç M, Nas K, Denli A, Saraç J. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology* 2002;29(2):358-361.
  54. Wallace D, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman M. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology* 2001;40(7):743-749.
  55. Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S, ve ark. Detection of interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, and tumor necrosis factor- $\alpha$  in skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003;30:146-150.
  56. Waylonis GW, Perkins RH. Post-Traumatic Fibromyalgia: A Long-Term Follow-Up. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 1994;73(6):403-412.
  57. Middleton GD, Mcfarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* 1994;37(8):1181-1188.
  58. Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? *The*

- Journal of Rheumatology 2000;27(1):212-219.
59. Sherman JJ, Turk DC, Okifuji A. Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *The Clinical Journal of Pain* 2000;16(2):127-134.
  60. Bennett R. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain. *Current Opinion in Rheumatology* 1998;10(2):95-103.
  61. Sukenik S, Abu-Shakra M, Flusser D. Physical trauma and fibromyalgia--is there a true association? *Harefuah* 2007;147(8-9):712-716, 749.
  62. Greenfield S, Fitzcharles MA, Esdaile JM. Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 1992;35(6):678-681.
  63. Hammond A, Freeman K. Community patient education and exercise for people with fibromyalgia: a parallel group randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 2006;20(10):835-846.
  64. Hayta E, Doğan ÖT, Doğan SC, Akdeniz T, Şencan D, Karakaşlı S, ve ark. Fibromiyalji tanısı konan 100 kadın olgunun klinik özellikleri. *Cumhuriyet Medical Journal* 2010;32(1):74-79.
  65. Yunus M, Masi AT, Aldag J. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *The Journal of Rheumatology Supplement* 1989;19:62-71.
  66. Friedberg F, Sohl S, Schmeizer B. Publication trends in chronic fatigue syndrome: Comparisons with fibromyalgia and fatigue: 1995–2004. *Journal of Psychosomatic Research* 2007;63(2):143-146.
  67. Bengtsson A, Henriksson K-G, Jorfeldt L, Kågedal B, Lennmarken C, Lindström F. Primary fibromyalgia: a clinical and laboratory study of 55 patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1986;15(3):340-347.
  68. Kasper S. The psychiatrist confronted with a fibromyalgia patient. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 2009;24(S1):S25-S30.
  69. Yunus MB MA. Fibromiyalgiya, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder and psychogenic pain. *Lea & Febiger* 1993:1383-1405
  70. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clinic Proceedings* 1999;74(4):385-398.

71. Yunus M, Hussey F, Aldag J. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *The Journal of Rheumatology* 1993;20(9):1557-1560.
72. Triadafilopoulos G, Simms RW, Goldenberg DL. Bowel dysfunction in fibromyalgia syndrome. *Digestive Diseases and Sciences* 1991;36(1):59-64.
73. Bradley LA, Alarcón GS, Aaron LA, Martin MY, Alberts KR, Sotolongo A. Abnormal pain perception in patients with fibromyalgia: comment on the article by Bendtsen et al. *Arthritis & Rheumatology* 1997;40(12):2275-2276.
74. The best way to treat fibromyalgia. It may require more than one strategy, but you can get some pain relief and feel a lot better about life. *Harv Womens Health Watch* 2004;11(5):4-5.
75. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, ve ark. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research* 2010;62(5):600-610.
76. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji sendromu: tani ve tedavi. *Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1999;5(1):73-82.
77. Çetin A KB. Fibromiyaljili Hastaya Yaklaşım. *Türkiye Tıp Dergisi* 2004;11:77-83.
78. İnancı F. Fibromiyalji ve Miyofasiyal Ağrı Sendromları. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 2005;1(10):11-18.
79. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Üçeyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome. *Central nervous system Drugs Journal* 2012;26(4):297-307.
80. Sindel D, Saral İ, Esmailzadeh S. Fibromiyalji Sendromunda Uygulanan Tedavi Yöntemleri. *Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi* 2012;15(2).
81. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2007;21(3):499-511.
82. Dedhia JD BM. Pain and Fibromyalgia. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care&PainCritical* 2009;9:162-166.

83. Barallobre MJ, Pascual M, Del Río JA, Soriano E. The Netrin family of guidance factors: emphasis on Netrin-1 signalling. *Brain Research Reviews* 2005;49(1):22-47.
84. Kennedy TE. Cellular mechanisms of netrin function: long-range and short-range actions. *Biochemistry and Cell Biology* 2000;78(5):569-575.
85. Rajasekharan S, Kennedy TE. The netrin protein family. *Genome Biology* 2009;10(9):239.
86. Han Y, Shao Y, Lin Z, Qu Y-L, Wang H, Zhou Y, ve ark. Netrin-1 simultaneously suppresses corneal inflammation and neovascularization. *Investigative Ophthalmology & Visual science* 2012;53(3):1285-1295.
87. Livesey F. Netrins and netrin receptorsRID="†" ID="†" Review. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS* 1999;56(1-2):62-68.
88. Nakashiba T, Ikeda T, Nishimura S, Tashiro K, Honjo T, Culotti JG, ve ark. Netrin-G1: a novel glycosyl phosphatidylinositol-linked mammalian netrin that is functionally divergent from classical netrins. *Journal of Neuroscience* 2000;20(17):6540-6550.
89. Forcet C, Ye X, Granger L, Corset V, Shin H, Bredesen DE, ve ark. The dependence receptor DCC (deleted in colorectal cancer) defines an alternative mechanism for caspase activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2001;98(6):3416-3421.
90. Ranganathan PV, Jayakumar C, Mohamed R, Dong Z, Ramesh G. Netrin-1 regulates the inflammatory response of neutrophils and macrophages, and suppresses ischemic acute kidney injury by inhibiting COX-2-mediated PGE2 production. *Kidney International* 2013;83(6):1087-1098.
91. Güneş H. Sitokinlerin hücre döngüsü üzerinde etkileri. *Turkish Journal of Biology* 1999;23:283-292.
92. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 1997;17(2):65-74.
93. Baykal Y KM, Kutlu M. İnterlökinler. *Turkish Journal of Medical Sciences* 1998;18:77-84.
94. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989;74(1):1-10.
95. Zhang X, Klein B, Bataille R. Interleukin-6 is a potent myeloma-cell growth

- factor in patients with aggressive multiple myeloma. *Blood* 1989;74(1):11-13.
- 96.** Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Therapeutic targeting of the interleukin-6 receptor. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2012;52:199-219.
- 97.** Şahin Y, Şahin DA. Yenidoğan sepsisinin erken tanısında C-reaktif protein ve interlökin-6'nın rolü. *Türk Pediatri Arşivi* 2004;39:171-177.
- 98.** Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma R, Nuijens JH, Van Schijndel RS, Eerenberg-Belmer A, ve ark. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis [see comments]. *Blood* 1989;74(5):1704-1710.
- 99.** Mege J-L, Meghari S, Honstettre A, Capo C, Raoult D. The two faces of interleukin 10 in human infectious diseases. *The Lancet Infectious Diseases* 2006;6(9):557-569.
- 100.** Van Deventer SJ, Van der Poll T. Interleukin-10: A Cytokine with Multiple Anti-Inflammatory and Some Proinflammatory Activities. *Cytokine Inhibitors* 2000:33.
- 101.** Hussein P, Zahran F, Ashour Wahba A, Ahmad A, Ibrahiem M, Shalaby S, ve ark. Interleukin 10 receptor alpha subunit (IL-10RA) gene polymorphism and IL-10 serum levels in Egyptian atopic patients. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 2010;20(1):20-26.
- 102.** Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and molecular immunology: Elsevier Health Sciences; 2014.*
- 103.** Le T, Leung L, Carroll WL, Schibler KR. Regulation of interleukin-10 gene expression: possible mechanisms accounting for its upregulation and for maturational differences in its expression by blood mononuclear cells. *Blood* 1997;89(11):4112-4119.
- 104.** Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004;21(4):467-476.
- 105.** Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, ve ark. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *The Journal of Immunology* 1995;155(12):5483-5486.
- 106.** Kawaguchi M, Adachi M, Oda N, Kokubu F, Huang S-K. IL-17 cytokine family. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004;114(6):1265-1273.
- 107.** Nalbandian A, Crispin J, Tsokos G. Interleukin-17 and systemic lupus

- erythematosus: current concepts. *Clinical & Experimental Immunology* 2009;157(2):209-215.
108. Moseley T, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2003;14(2):155-174.
  109. Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine* 2013;64(2):477-485.
  110. Yamaguchi Y, Fujio K, Shoda H, Okamoto A, Tsuno NH, Takahashi K, ve ark. IL-17B and IL-17C are associated with TNF- $\alpha$  production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. *The Journal of Immunology* 2007;179(10):7128-7136.
  111. Atalay SG, Alkan BM, Aytakin MN. Osteoartrite güncel yaklaşım. *Ankara Medical Journal* 2013;13(1).
  112. Sarıdoğan M. Osteoartritte eklemlere göre klinik bulgular. *Türk Geriatri Dergisi* 2011;14:31-36.
  113. Michael J, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(9):152-162.
  114. Tetlow LC, Adlam DJ, Woolley DE. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes. *Arthritis & Rheumatology* 2001;44(3):585-594.
  115. Aigner T, Söder S, Gebhard PM, McAlinden A, Haag J. Mechanisms of disease: role of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis structure, chaos and senescence. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007;3(7):391-399.
  116. Martel-Pelletier J, Pelletier J-P. Is osteoarthritis a disease involving only cartilage or other articular tissues. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi* 2010;21(1):2-14.
  117. Karataş M. Osteoartrit Varyantları ve Sekonder Osteoartrit. *Türk Geriatri Dergisi* 2011;14:19-30.
  118. Klippel JH, Stone JH, White PH. *Primer on the rheumatic diseases*: Springer Science & Business Media; 2008.
  119. Altman RD. Clinical features of osteoarthritis. *Rheumatology: Sixth Edition* 2014;2:1447-1453.

120. Wu C-H, Yuan X-C, Gao F, Li H-P, Cao J, Liu Y-S, ve ark. Netrin-1 Contributes to Myelinated Afferent Fiber Sprouting and Neuropathic Pain. *Molecular Neurobiology* 2016;53(8):5640-5651.
121. Aherne CM, Collins CB, Eltzschig HK. Netrin-1 guides inflammatory cell migration to control mucosal immune responses during intestinal inflammation. *Tissue Barriers* 2013;1(2):695-705.
122. Toda K, Nagasaka T, Umeda Y, Tanaka T, Kawai T, Fuji T, ve ark. Genetic and epigenetic alterations of netrin-1 receptors in gastric cancer with chromosomal instability. *Clinical Epigenetics* 2015;7(1):73.
123. Finci L, Zhang Y, Meijers R, Wang J-H. Signaling mechanism of the netrin-1 receptor DCC in axon guidance. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2015;118(3):153-160.
124. Schubert T, Denk A, Mägdefrau U, Kaufmann S, Bastone P, Lowin T, ve ark. Role of the netrin system of repellent factors on synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2009;22(3):715-722.
125. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *The Journal of Rheumatology* 1999;26(2):408-412.
126. Culclasure TF, Enzenauer RJ, West SG. Post-traumatic stress disorder presenting as fibromyalgia. *The American Journal of Medicine* 1993;94(5):548-549.
127. Goldenberg D. Fibromyalgia and its relation to chronic fatigue syndrome, viral illness and immune abnormalities. *The Journal of Rheumatology Supplement* 1989;19:91-93.
128. Caro XJ. Is there an immunologic component to the fibrositis syndrome? *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 1989;15(1):169-186.
129. Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation* 1997;4(3):134-153.
130. 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. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2000;29(4):217-227.

131. Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP, Pillemer SR. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6. *Arthritis & Rheumatology* 2000;43(4):872-880.
132. Scott LV, Teh J, Reznick R, Martin A, Sohaib A, Dinan TG. Small adrenal glands in chronic fatigue syndrome: a preliminary computer tomography study. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24(7):759-768.
133. Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S, ve ark. Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology* 2003;30(1):146-150.
134. Hader N, Rimon D, Kinarty A, Lahat N. Altered interleukin-2 secretion in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis & Rheumatology* 1991;34(7):866-872.
135. Wallace DJ, Bowman RL, Wormsley SB, Peter JB. Cytokines and immune regulation in patients with fibrositis. *Arthritis & Rheumatology* 1989;32(10):1334-1335.
136. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood* 1995;86(4):1243-1254.
137. Cannon JG, Angel JB, Ball RW, Abad LW, Fagioli L, Komaroff AL. Acute phase responses and cytokine secretion in chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical Immunology* 1999;19(6):414-421.
138. Chao CC, Janoff EN, Hu S, Thomas K, Gallagher M, Tsang M, ve ark. Altered cytokine release in peripheral blood mononuclear cell cultures from patients with the chronic fatigue syndrome. *Cytokine* 1991;3(4):292-298.
139. Amel Kashipaz M, Swinden D, Todd I, Powell R. Normal production of inflammatory cytokines in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes determined by intracellular cytokine staining in short-term cultured blood mononuclear cells. *Clinical & Experimental Immunology* 2003;132(2):360-365.
140. Lloyd A, Gandevia S, Brockman A, Hales J, Wakefield D. Cytokine production and fatigue in patients with chronic fatigue syndrome and healthy control

subjects in response to exercise. *Clinical Infectious Diseases* 1994;18(Supplement 1):142-146.

141. Swanink CM, Vercoulen JH, Galama JM, Roos MT, Meyaard L, van der Ven-Jongekrijg J, ve ark. Lymphocyte subsets, apoptosis, and cytokines in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Infectious Diseases* 1996;173(2):460-463.
142. Kaneda H, Waddell T, De Perrot M, Bai XH, Gutierrez C, Arenovich T, ve ark. Pre-Implantation Multiple Cytokine mRNA Expression Analysis of Donor Lung Grafts Predicts Survival After Lung Transplantation in Humans. *American Journal of Transplantation* 2006;6(3):544-551.
143. Suyasa IK, Kawiya IKS, Bakta IM, Widiana IGR. Interleukin-6 and ratio of plasma interleukin-6/interleukin-10 as risk factors of symptomatic lumbar osteoarthritis. *World Journal of Orthopedics* 2017;8(2):149.

## 6. EKLER

EK-1

T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

**ETİK KURUL KARARI**

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR NO	ÇALIŞMACININ ADI SOYADI
10.11.2016	17	08	Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA

**KARAR**

“Fibromyaljide Netrin-1 ve Reseptörlerinin Aktivitelerinin Değerlendirmesi” konulu çalışma etik kurulumuzda görüşülmüş olup; çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna oybirliğiyle karar verilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN (Başkan)			
Prof. Dr. Demet ÇİÇEK (Üye)	Bulunmadı	Prof. Dr. Figen DEVECİ (Üye)	İmza
Prof. Dr. Erdal TAŞKIN (Üye)	Bulunmadı	Prof. Dr. Nuri GÖMLEKSİZ (Üye)	İmza
Doç. Dr. Funda GÜLCÜ BULMUŞ (Üye)	İmza	Doç. Dr. Süleyman İLHAN (Üye)	İmza
Doç. Dr. İrfan EMRE (Üye)	İmza	Doç. Dr. Sebahattin DEVECİOĞLU (Üye)	İmza
Doç. Dr. Özge HANAY (Üye)	İmza	Yrd. Doç. Dr. Nurhan HALİSDEMİR (Üye)	İmza
Yrd. Doç. Dr. Taner YILDIRIM (Üye)	Bulunmadı	Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU (Üye)	İmza

EK-2

### **Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.**

**Sayın Bay veya Bayan;** Netrin 1 spesifik bazı durumlarda onkogen olarak davranır. İnflamasyon, anjiogenez ve apoptozun düzenlenmesindeki rolünden sonra, Netrin 1' in çeşitli hastalıklar veya kanserlerde biyobelirteç olarak kullanılabilceği fikri ortaya atılmıştır. Bu bilgilere dayanarak bu çalışmada fibromyalji tanısı alan hastalarda netrin 1 ve reseptörlerinin aktivitelerinin değerlendirilmesi planlandı. Tanısı sadece klinik bulgular ile koyulabilen fibromyalji hastalığında Netrin 1 ve reseptörlerinin biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin kanıtlanması ve Netrin 1'in hastalık patogenezi üzerine olası katkısının araştırılmasını amaçladık.

**Çalışmanın adı** "Fibromyaljide netrin 1 ve reseptörlerinin aktivitelerinin değerlendirilmesi"dir.

Sizin de bu çalışmaya hasta grubunu ( ) / sağlıklı grubunu ( ) temsilen katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu çalışmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Eğer yukarıdaki çalışmaya kabul ederseniz periferik bir damardan kan örneği alınması gerekmektedir. Bu yöntem sağlık açısından herhangi bir risk taşımamaktadır.

Gerektiğinde Dr. Alparslan KÖHLE' ye 0 507 9246988 numaralı telefonlardan 24 saat ulaşabileceksiniz. Araştırmaya bağlı göreceğiniz olası bir zararda sorumluluğunu üstleneceğimizi ve zararın giderilmesi için her türlü müdahalenin yapılacağını ve bu durum ile ilgili tüm harcamaları üstleneceğimizi bilmenizi isteriz. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Kayıtlar ve bilgiler kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel yayınlarda kullanılabilir. Kayıtlarınız bu amaçların dışında kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

### **Hastanın beyanı**

Sayın Dr. Alparslan KÖHLE, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile

ilgili yukarıdaki bilgileri bana aktardı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığında; herhangi bir saatte, hangi araştırıcıyı, hangi telefon ve adresten arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu formun bir kopyası bana verilecektir.

<b>Katılımcı</b>	<b>Görüşme tanığı</b>	<b>Katılımcı ile görüşen hekim</b>
Adı, soyadı:	Adı, soyadı:	Adı soyadı, ünvanı:
Adres:	Adres:	Adres:
Tel.	Tel.	Tel.
İmza	İmza:	İmza

## 7. ÖZGEÇMİŞ

1976 yılı Elazığ doğumluyum. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 1995-2001 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinde eğitimimi tamamladım. 2001-2007 yılları arasında Pratisyen hekim olarak Yozgat'ta çalıştım. 2007-2013 yılları arasında Elazığ'da Aile hekimliği yaptım. 2013 yılında Gaziosmanpaşa Üniversitesi İç Hastalıklar Anabilim Dalına uzmanlık eğitimim için başladım, 2016 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalına geçiş yaptım. Araştırma Görevlisi olarak halen devam etmektedir. Yabancı dilim İngilizcedir.