



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

**PRİMER FİBROMİYALJİ HASTALARINDA SERUM  
LEPTİN, BAZAL KORTİZOL, BAZAL  
DEHİDROEPIANDROSTERON SÜLFAT DÜZEYLERİ  
VE PSİKOLOJİK DURUM İLE YAŞAM KALİTESİ  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Özlem TUFAN**

**KAYSERİ-2012**



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

**PRİMER FİBROMİYALJİ HASTALARINDA SERUM  
LEPTİN, BAZAL KORTİZOL, BAZAL  
DEHİDROEPIANDROSTERON SÜLFAT DÜZEYLERİ  
VE PSİKOLOJİK DURUM İLE YAŞAM KALİTESİ  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Özlem TUFAN**

**Danışman**

**Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞ**

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi  
Tarafından TSU-11-3482 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.**

**KAYSERİ 2012**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet KIRNAP'a, Prof. Dr. Hüseyin DEMİR'e, Prof. Dr. Salih ÖZGÖÇMEN'e bana olan tüm katkıları ve destekleri için teşekkür ederim.

Tez süresince tüm aşamalarda yardımlarını esirgemeyen; sakin, hoşgörülü, anlayışlı ve güler yüzlü tavırları ile örnek aldığım, gösterdiği sabır ve emek için minnettar olduğum değerli hocam Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞ'a çok teşekkür ederim.

Biyokimyasal parametreleri çalışan Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU'na ve istatistiksel analizleri yapan sayın Ruşen EREZ'e teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığımız sevgili doktor arkadaşlarıma, hemşirelere, fizyoterapistlere, sekreterlere, postalara ve kliniğin diğer personeline teşekkür ederim.

Asistanlığımın ilk günlerinden itibaren desteklerini ve sıcak arkadaşlıklarını hissettiğim, benim için çok kıymetli olan ablalarım Uzm. Dr. Zuhal GÜLDESTE'ye, Uzm. Dr. Tuba YÜKSEL AYDINER'e ve sevgili arkadaşım Dr. Nimet BAHADIR'a çok teşekkür ederim.

Bugüne kadar attığım her adımda yanımda olan, maddi manevi desteklerini hiç esirgemeyen, bütün sıkıntılarımı paylaşan, bana güç veren fedakar anneme ve babama, canım kardeşlerime sonsuz teşekkürler ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ .....	vi
ŞEKİL LİSTESİ .....	vii
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. FİBROMİYALJİ SENDROMU .....	3
2.1.1 Tanım ve sınıflandırma .....	3
2.1.2 Tarihçe .....	4
2.1.3 Epidemiyoloji .....	5
2.1.4 Etyopatogenez .....	5
2.1.4.1 Genetik faktörler .....	5
2.1.4.2 Çevresel ve psikolojik faktörler .....	6
2.1.4.3 Obezite .....	6
2.1.5. Fibromiyalji sendromunda ağrı mekanizmaları .....	6
2.1.5.1 Santral teoriler .....	6
2.1.5.2 Periferik teoriler .....	10
2.1.6. Klinik Özellikler .....	11
2.1.6.1 Kas iskelet sistemine ait belirtiler .....	11
2.1.6.2 Kas-iskelet sistemi dışı belirtiler .....	12
2.1.6.3 Eşlik eden belirtiler .....	12
2.1.6.4. Klinik bulgular .....	13
2.1.7. Laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri .....	14

2.1.8. Tanı .....	14
2.1.9. Ayırıcı Tanı .....	16
2.1.10. Prognoz ve seyir .....	17
2.1.11. Tedavi yöntemleri .....	17
2.1.11.1. Hasta Eğitimi.....	18
2.1.11.2. Medikal Tedavi Yöntemleri .....	18
2.1.11.3. Non- medikal tedavi yöntemleri.....	20
2.2. LEPTİN .....	22
2.2.1. Tanım .....	22
2.2.2. Sentezlenmesi ve salınımı .....	22
2.2.3 Leptin reseptörleri .....	23
2.2.4 Fonksiyonları ve fizyolojik etkileri.....	23
2.3. KORTİZOL.....	24
2.3.1. Kortizolün etkileri .....	25
2.4. DEHİDROEPIANDROSTEDİON SÜLFAT .....	26
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM.....</b>	<b>28</b>
3.1 HASTA SEÇİMİ.....	28
3.2. KULLANILAN ÖLÇEKLER.....	29
3.3. LABORATUVAR DEĞERLENDİRME .....	32
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	33
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>34</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>46</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>61</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>63</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>78</b>
<b>TEZ ONAY SAYFASI.....</b>	<b>88</b>

## KISALTMALAR

<b>ACR</b>	: Amerikan Romatoloji Derneği
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik Hormon
<b>APS</b>	: Amerikan Ağrı Derneği
<b>AWMF</b>	: Almanya Bilimsel Tıp Dernekleri Birliği
<b>BDNF</b>	: Beyin Bağımlı Nörotrofik Faktör
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>CD8+ T</b>	: Sitotoksik T Hücresi
<b>CGRP</b>	: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
<b>CRH</b>	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
<b>CWP</b>	: Kronik Yaygın Ağrı
<b>DFV</b>	: Alman Fibromiyalji Birliği
<b>DHEAS</b>	: Dehidroepiandrostedion Sülfat
<b>EMG</b>	: Elektromiyografi
<b>EULAR</b>	: Avrupa Romatizma Savaş Derneği
<b>FES</b>	: Fibromiyalji Etki Sorgulaması
<b>FMS</b>	: Fibromiyalji Sendromu
<b>GH</b>	: Büyüme Hormonu
<b>HAM-A</b>	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
<b>HAM-D</b>	: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
<b>HIV</b>	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virusu
<b>HPA</b>	: Hipotalamo-pituituer-adrenal
<b>HLA</b>	: İnsan Lökosit Antijeni
<b>IGF-1</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

<b>IgG</b>	: İmmunglobulin G
<b>IL-6</b>	: İnterlökin 6
<b>IL-8</b>	: İnterlökin 8
<b>NGF</b>	: Sinir Büyüme Faktörü
<b>NMDA</b>	: N-Metil-D-Aspartat
<b>NFA</b>	: Ulusal Fibrinolytik Birliği
<b>NSAI</b>	: Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçla
<b>NSP</b>	: Nottingham Sağlık Profili
<b>OMERACT</b>	: Romatolojik Hastalıklarda Klinik Bulgular Değerlendirme Grubu
<b>Ob/ob gen</b>	: Obezite Gen
<b>Ob-Ra</b>	: Leptin Kısa Reseptörü
<b>Ob-Rb</b>	: Leptin Uzun Reseptörü
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>SP</b>	: P maddesi
<b>SPECT</b>	: Single Foton Emisyon Komputerize Tomografi
<b>SSRI</b>	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
<b>SNRI</b>	: Serotonin Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü
<b>TCA</b>	: Trisiklik Antidepresanlar
<b>Tc (99m)-ECD</b>	: Teknesyum 99 m Etilen Sistein Dimer
<b>5HT-2A Resp.</b>	: Serotonin 2A reseptörü
<b>5- HIAA</b>	: 5- Hidroksi İndol Asetik Asit
<b>VKI</b>	: Vücut Kitle İndeksi

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Primer FMS sınıflandırılması.....	4
<b>Tablo 2.</b> Müller ve arkadaşlarının FMS sınıflandırması .....	4
<b>Tablo 3.</b> Fibromiyalji sendromunda semptomların görülme sıklığı.....	13
<b>Tablo 4.</b> Fibromiyalji 1990 ACR tanı kriterleri.....	14
<b>Tablo 5.</b> Yaygın ağrı indeksi ve semptom şiddet skalası .....	15
<b>Tablo 6.</b> Fibromiyalji 2010 ACR tanı kriterleri.....	16
<b>Tablo 7.</b> Fibromiyaljide birinci düzey kanıta dayalı tedavi yöntemleri .....	18
<b>Tablo 8.</b> Hasta ve kontrol gruplarının temel özellikleri .....	34
<b>Tablo 9.</b> Hastaların hekime ilk başvuru şikayetleri ve yaygın ağrı değerlendirmesi .....	36
<b>Tablo 10.</b> Hasta ve kontrol grubunda FMS semptomlarını görülme sıklığı.....	38
<b>Tablo 11.</b> Hasta ve kontrol gruplarının FES, HAM-A ve HAM-D puanlarının Kıyaslanması.....	39
<b>Tablo 12.</b> Hasta ve kontrol gruplarının NSP alt boyutları ve total puanlarının kıyaslanması.....	39
<b>Tablo 13.</b> SCL90-R psikolojik belirti tarama testi ve modifiye yorgunluk etki skalası puanları.....	40
<b>Tablo 14.</b> Hasta ve kontrol grupları leptin, bazal kortizol, bazal DHEAS düzeyleri ve DHEAS/kortizol oranı.....	41
<b>Tablo 15.</b> HAM-A ve NSP alt boyutları puanları arasındaki korelasyon analizi.....	42
<b>Tablo 16.</b> Hasta grubunda leptin, kortizol, DHEAS düzeyleri ve DHEAS/kortizol oranı ile anksiyete ve depresyon ölçekleri arasında korelasyon analizi .....	44



## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Fibromiyalji hastalarında ağrı ile başa çıkma ölçeği alt grupları .....	40
<b>Şekil 2.</b> Fibromiyalji hastalarında leptin düzeyi ve DHEAS/kortizol oranı arasındaki ilişki.....	42
<b>Şekil 3.</b> Fibromiyalji hastalarında kortizol ile DHEAS düzeyleri arasındaki ilişki.....	42
<b>Şekil 4.</b> Dinlendirmeyen uyku, yorgunluk ve subjektif şişlik şikayeti olan ve olmayan fibromiyalji hastalarının DHEAS düzeyi.....	45

# PRİMER FİBROMİYALJİ HASTALARINDA SERUM LEPTİN, BAZAL KORTİZOL, BAZAL DEHİDROEPIANDROSTERON SÜLFAT DÜZEYLERİ VE PSİKOLOJİK DURUM İLE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

## ÖZET

**Giriş:** Fibromiyalji, kronik yaygın kas iskelet ağrısı ile karakterize bir hastalıktır. Etyopatogenezi açıklamaya yönelik çeşitli teoriler öne sürülmüş olmakla birlikte henüz aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada fibromiyalji etyopatogenezinde muhtemel rollerini araştırmak için fibromiyaljili kadın hastalarda leptin, bazal kortizol ve bazal dehidroepiandrostedion sülfat (DHEAS) düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca leptin, bazal kortizol, bazal DHEAS düzeyleri ile psikolojik durum ve yaşam kalitesi arasında ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

**Metodlar:** Çalışmaya 20-55 yaş arası 49 fibromiyalji hastası ve 35 sağlıklı kontrol alındı. Demografik özellikleri ve eşlik eden semptomları kaydedildi. Hasta ve kontrol gruplarının serum leptin, kortizol ve DHEAS düzeyleri karşılaştırıldı. Psikolojik durum değerlendirmesi için Hamilton Anksiyete ve Depresyon Değerlendirme Ölçeği ve SCL90-R (psikolojik belirti tarama) testi, fiziksel fonksiyonun değerlendirilmesi için Fibromiyalji Etki Sorgulama Ölçeği, yorgunluk şiddetini belirlemek için Modifiye Yorgunluk Etki Skalası, yaşam kalitesini değerlendirmek için Nottingham Sağlık Profili, ağrı davranışını belirlemek için Ağrı ile Başa Çıkma Ölçeği kullanıldı. 10 ölçekli vizuel ağrı skalası (VAS) kullanılarak değerlendirildi. Bu ölçeklerin serum leptin, kortizol ve DHEAS düzeyleri ile ilişkisine bakıldı.

**Bulgular:** Çalışmamız sonucunda hasta grubunda leptin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Bazal kortizol ve DHEAS düzeyleri açısından iki grup arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ). Leptin düzeyi ile anksiyete arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu ( $p<0.05$ ). Ancak diğer psikolojik durum ve yaşam kalitesi ölçekleri ile herhangi bir ilişki saptanmadı. Hasta grubunda dinlendirmeyen uyku ve yorgunluk şikayeti olanlarda DHEAS düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda leptin düzeyinin fibromiyalji hastalarında artmış olduğu ve anksiyete ile leptin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** DHEAS, fibromiyalji, kortizol, leptin, psikolojik durum, yaşam kalitesi

**EVALUATION OF SERUM LEPTIN, BASAL CORTISOL, BASAL  
DEHYDROEPIANDROSTERONE SULFATE LEVELS IN PRIMARY  
FIBROMYALGIA AND THEIR ASSOCIATION WITH PSYCHOLOGICAL  
STATUS AND QUALITY OF LIFE**

**ABSTRACT**

**Introduction:** Fibromyalgia is a common disease characterized by chronic widespread musculoskeletal pain. Several hypotheses have been developed to explain the etiopathogenesis of fibromyalgia, but the cause of fibromyalgia is currently unknown. We aimed to analyze and compare leptin, basal cortisol, basal dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels among female fibromyalgia patients and healthy controls for investigating the possible etiopathogenetic role in fibromyalgia. In addition, the other goal of this study was evaluate these hormones' association with psychological status and quality of life.

**Methods:** Forty nine patients with primary fibromyalgia and thirty five healthy controls aged 20 to 55 years were included in the study. Demographic characteristics and concomitant symptoms were recorded. Serum leptin, basal cortisol and basal DHEAS levels were compared between patient and control group. Hamilton Anxiety Rating Scale, Hamilton Depression Scale and SCL90-R (Symptom Check List) were used to evaluate psychological condition, Fibromyalgia Impact Questionnaire was used to evaluate physical function of cases. Fatigue severity was assessed using Modified Fatigue Impact Scale and quality of life status was assessed with Nottingham Health Profile. The coping strategies were assessed using Coping with Pain Questionnaire. Ten- point visual analog scale (VAS) was used to measure the severity of pain. The relationship of these scales with leptin, cortisol and DHEAS levels were investigated.

**Results:** Leptin levels were significantly higher in patients with primary fibromyalgia compared with healthy controls ( $p<0.05$ ). However there were no significant differences in mean levels of basal cortisol and DHEAS between the fibromiyalgia and control groups ( $p>0.05$ ). Leptin levels were positively associated with HAM-A scores in fibromyalgia group ( $p<0.05$ ). There was no relationship between leptin and other symptoms of psychological or quality of life. DHEAS

levels were significantly lower in fibromyalgia patients with fatigue and sleep disturbance

**Conclusions:** In our study, it has been shown that leptin levels were increased in fibromyalgia patients and there was a significant relationship between leptin levels and anxiety.

**Key words:** Cortisol, DHEAS, fibromyalgia, leptin, psychological status, quality of life

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı, hastayı hekime yönlendiren en sık yakınmalardan biridir. Kronik ağrı, yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi ve fonksiyon kaybına neden olması yönüyle önem taşımaktadır. Fibromiyalji Sendromu (FMS), kronik yaygın ağrı ile karakterize bir hastalıktır (1). Fibromiyaljide yaygın ağrıya eşlik eden yorgunluk, uyku bozukluğu, başağrısı, parestezi, tutukluk, depresyon, anksiyete ve bilişsel disfonksiyon gibi durumlar kişinin günlük hayatını olumsuz yönde etkileyip, yaşam kalitesini azaltarak çevre ile iletişimini bozmaktadır (2). Stresle ilişkili bir hastalık olması nedeniyle semptomlar stres ile alevlenmektedir (3). Eşlik eden semptomların çeşitliliği ve etyopatogenezin tam aydınlatılamaması tanı ve tedaviyi güçleştirmekte, bu durumda kişinin fiziksel işlevlerini bozarak iş gücü ve maddi kayba neden olmaktadır.

Etyopatogenezi açıklamaya yönelik periferik ve santral teoriler öne sürülmüş olmakla birlikte henüz aydınlatılamamıştır (4). Artmış stres aktivitesi, ağrı ve yorgunluk üçlüsü ile karakterize hipokortizolizm denen bir fenomen tanımlanmıştır (5). Bu durum FMS'de hipotalamo pituituer adrenal aks işlevinde düzensizlik ile alakalı olabilir.

Leptin başlangıçta tokluk faktörü olarak tanımlanmış olmakla birlikte, sonrasında enerji regülasyonu haricinde endokrin fonksiyonlar, üreme sistemi ve immun sistem üzerine de etkileri olduğu gösterilmiştir. Leptin-HPA aks-stres ilişkisi araştırılmış olup leptinin strese bağlı ACTH ve kortikosteron düzeylerindeki artışı azalttığı gösterilmiştir (6). Literatürde leptin ve FMS ile ilgili yapılan çalışma Fietta ve

arkadaşları tarafından 10 erkek ve 20 postmenapozal FMS'li kadın hastada yapılan çalışma olup serum leptin seviyeleri, yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksleri eşleştirilmiş kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve leptin ile ilgili ileri çalışmalar yapılması önerilmiştir (7).

Dehidroepiandrostedion; primer olarak adrenal bezden sekrete edilen steroid prekürsördür. Dehidroepiandrostedion doku sulfotransferaz/sülfataz aktivitesiyle hızlı bir şekilde klerensi daha düşük olan, daha uzun ömürlü olan dehidroepiandrostedion sülfata (DHEAS) dönüşür. Dehidroepiandrostedion sülfat nöroaktif bir steroiddir. Antiglukokortikoid etkisi yanında duygudurum ve enerji ile ilişkili bir stres hormonu olduğu ileri sürülmektedir (8, 9).

Fibromiyalji Etki Sorgulaması, fibromiyalji hastalarında fiziksel fonksiyonu değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. Hamilton Anksiyete ve Depresyon dDeğerlendirme Ölçeği; Hamilton tarafından geliştirilen, depresyon ve anksiyete düzeyini belirlemek için kullanılan ölçeklerdir. Nottingham Sağlık Profili yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılan bir ankettir. Ağrı ile Başa Çıkma Ölçeği; kronik ağrılı hastaların ağrı ile başa çıkma biçimlerini değerlendirmek için kullanılan bir değerlendirme aracıdır. SCL 90-R Psikolojik Belirti Tarama Testi; kişinin ruhsal ve genel psikopatolojik düzeyini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Modifiye Yorgunluk Etki Skalası; bireyin fiziksel, bilişsel ve psikososyal fonksiyonelliği üzerine yorgunluğun etkilerini değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin psikolojik durum ve yaşam kalite düzeylerinin bu ölçekler ile değerlendirilmesi planlandı.

Önceki çalışmalarda kronik yorgunluk sendromu, depresyon gibi stres ile ilişkili hastalıklarda kortizol, DHEAS ve leptin düzeyleri değerlendirilmiş olup bu çalışmada fibromyaljinin stres ile alevlenmesi ve eşlik eden psikiyatrik semptomların varlığı göz önünde bulundurularak bazal kortizol, DHEAS ve leptin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması planladı. Ayrıca bunların düzeyi ile FMS'li hastalarda yaşam kalitesi ve psikolojik durum arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. FİBROMİYALJİ SENDROMU

#### 2.1.1 Tanım ve sınıflandırma

Fibromiyalji sendromu; etiyolojisi belli olmayan yaygın vücut ağrıları, belirli anatomik bölgelerde hassasiyet, azalmış ağrı eşiği ile karakterize nonartiküler romatizmal bir hastalıktır. 1990 Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tanı kriterlerine göre FMS tanısı için en az üç aydır, vücudun dört kadranında (aksiyel iskelet de dahil) yaygın ağrı bulunması ve fizik muayenede 18 hassas noktadan 11'inde palpasyonla ağrı saptanması gerekmektedir (10). Sabah sertliği, baş ağrısı, baş dönmesi, irritabl bağırsak ve mesane sendromu, karın ve göğüs ağrıları, çene ağrısı, anksiyete, depresyon, Raynaud fenomeni, kuru göz ve ağız semptomları, retiküler deri renk değişikliği, huzursuz bacak sendromu, hipermobilité sendromu, deri duyarlılığı, dismenore, ellerde subjektif şişlik hissi ve parestezi gibi bulgu ve yakınmalar hastalığa eşlik etmektedir (11, 12).

Primer ve sekonder FMS olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Primer fibromiyalji sendromunda ağrıyı başlatabilecek kesin bir organik neden bulunmazken, sekonder fibromiyalji sendromunda ise altta yatan başka bir hastalık söz konusudur (13). Bazı araştırmacılar primer fibromiyalji sendromunu alt gruplara ayırmışlardır, Giesecke ve arkadaşları hastaların basınç ağrı eşik değerleri ile psikolojik etkenleri sınıflamaya dahil ederek dört alt grup, Thieme ve arkadaşları ise üç alt grup olarak sınıflandırmışlardır (13, 14). Bu sınıflandırmalar Tablo 1'de gösterilmiştir (14, 15).



**Tablo 1.** Primer FMS sınıflandırması

	<b>Thieme ve arkadaşları</b>	<b>Giesecke ve arkadaşları</b>
<b>Grup 1</b>	Anksiyetenin hakim olduğu disfonksiyonel fibromiyalji	Orta düzeyde duygudurum bozukluğu ve katastrofizim, düşük düzeyde hassas nokta hassasiyeti ile karakterize fibromiyalji
<b>Grup 2</b>	Psikiyatrik problemlerin eşlik ettiği fibromiyalji	Yüksek düzeyde duygudurum bozukluğu, katastrofizim ve hassas nokta hassasiyeti ile karakterize fibromiyalji
<b>Grup 3</b>	Psikiyatrik problemlerin eşlik etmediği fibromiyalji	Normal duygudurum ve düşük düzeyde katastrofizim saptanan ancak hassas nokta hassasiyetinin en yüksek olduğu fibromiyalji

Müller ve arkadaşları ise semptom ve bulguları temel alarak primer FMS' yi dört alt gruba ayırmıştır. Günümüzde daha yaygın olarak kullanılan bu sınıflandırma Tablo 2'de verilmiştir (13, 14).

**Tablo 2.** Müller ve arkadaşlarının FMS sınıflandırması

Grup 1	Ağrıya artmış hassasiyet ile karakterize fibromiyalji
Grup 2	Fibromiyalji ve kronik ağrıya bağlı depresyon birlikteliği
Grup 3	Fibromiyalji ve depresyon birlikteliği
Grup 4	Somatizasyon bozukluğuna bağlı oluşan fibromiyalji

### 2.1.2 Tarihçe

Gowers tarafından 1904 yılında ilk kez “fibrozit” terimi kullanılmış, 1920’lerde non-artiküler romatizma, müküler romatizma, 1950-60 yılları arasında, psikojenik romatizma şeklinde tarif edilmiştir. 1981’de Yunus ve arkadaşları biyopsilerde gerçek bir enflamasyon saptanamaması nedeniyle “fibrozit” yerine “fibromiyalji” teriminin daha uygun olacağını ileri sürmüşlerdir (12, 16). 1990 yılında ise Amerikan Romatoloji Derneğinin halen geçerli olan tanı kriterlerinin kullanılması önerilmiştir (10).

2010 yılında ACR tarafından yaygın ağrı indeksi ve semptom şiddet skalasını içeren ancak hassas noktaların değerlendirilmediği yeni kriterler yayınlamıştır (17).

### **2.1.3 Epidemiyoloji**

Fibromyalji sendromu birçok ülkede yaygın olarak görülen klinik antitedir. Amerikan Romatoloji Derneği' nin (ACR) 1990 çalışmasında ortalama yaş 49 olarak belirtilmiş ve hastaların %89'unun kadın olduğu bildirilmiştir. Genelde sosyoekonomik seviyesi orta ve yüksek kişilerde tanımlanmaktadır. Fibromiyalji sendromunun insidansı bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda FMS'nin tüm dünyada görülme prevalansının %0.5-5.8 arasında olduğu saptanmıştır (18). Genel polikliniklere başvuran hastaların %5-6'sının, romatoloji polikliniklerine başvuranların ise %10-20'sinin FMS'li hastalardan oluştuğunu belirtmişlerdir (19). Ülkemizde Topbaş ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, FMS prevalansı 20-64 yaş arası kadınlarda %3.6 ve 20-29 yaş arasında %0.9 olarak saptanmıştır (20) .

### **2.1.4 Etyopatogenez**

Fibromiyaljinin etyolojisi ve mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalığın oluşumunda periferik ve santral ağrı mekanizmaları üzerinde durulmaktadır. Fibromiyalji sendromunda genetik, travma, inflamasyon, stres ve enfeksiyon gibi faktörlerin nöroendokrin anormallikleri tetikleyerek hastalık patogenezinde rol aldıkları düşünülmektedir (21).

#### **2.1.4.1 Genetik faktörler**

Fibromiyalji sendromu için genetik yatkınlığın bulunduğu dair araştırmalar mevcuttur. Çevresel faktörler, genetik olarak yatkın kişilerde FMS gelişimini tetikleyebilir. Serotonin 5HT-2A reseptörü, serotonin transporter, dopamin 4 ve katekolamin-O-metil transferaz (COMT) genlerinde polimorfizmlerin yüksek oranda saptanması etyopatogenezde genetik faktörlerin varlığına işaret etmektedir (22). Fakat bu polimorfizmler diğer fonksiyonel somatik bozukluklar ile de ilgilidir. Katekolamin-O-metil transferaz yüksek ağrı duyarlılığı ile ilişkili haplotipi FMS'de yaygın olarak saptanmıştır (23). HLA Klas I ve Klas II'nin incelendiği bir çalışmada, FMS'li hastaların %67'sinde DR4 mutasyonu saptanırken, yapılan farklı çalışmalarda HLA A, B, DRB1 lokusları ile FMS arasında genetik bağlantı bulunmuştur (24).

#### **2.1.4.2 Çevresel ve psikolojik faktörler**

Psikososyal stres, mekanik ve fiziksel travmalar gibi çevresel etkenler FMS etyopatogenezinde rol oynadığına inanılan faktörlerdendir. Olumsuz hayat şartları, psikolojik stres, semptomlara odaklanma ve ağrı ile başa çıkma yöntemlerindeki yanlışlar ağrıyı şiddetlendirmektedir (25). Fibromiyalji hastalarında semptomların %14-23'nün fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası başladığı bildirilmekle birlikte fiziksel travma ile kronik ağrı arasında direkt bir ilişki varlığı gösterilememiştir (26, 27). Ayrıca FMS'li hastalarda depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklara genel popülasyondan daha sık rastlanmaktadır (28).

#### **2.1.4.3 Obezite**

Obezitede görülen büyüme hormonu – insülin benzeri büyüme faktörü I aksının disfonksiyonu ve endojen opioid sistemdeki değişikliklerin FMS'ye zemin hazırlayabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca obez kişilerde fiziksel aktivitenin azalması, psikiyatrik komorbiditelerin varlığı, bilişsel fonksiyonların bozulması ve uyku bozukluklarının da etkili faktörler olabileceği üzerinde durulmuştur (29).

#### **2.1.5. Fibromiyalji sendromunda ağrı mekanizmaları**

Fibromiyaljinin oluş mekanizmasını aydınlatmak amacıyla çok sayıda çalışma yapılmış olup santral ve periferik teorilerle etyopatogenez açıklanmaya çalışılmıştır.

##### **2.1.5.1 Santral teoriler**

###### **a. Nöropeptid düzeyindeki değişiklikler**

Ağrı modülasyonunda glutamat ve substans-P ile birlikte norepinefrin ve serotonin gibi maddelerin de önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Fibromiyaljili hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi major metabolit düzeylerinin azaldığı glutamat ve substans P düzeylerinin ise arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiş olup bu durumun FMS'li hastalarda anormal ağrı transmisyonu ve algılamasına neden olmaktadır (30). Bir çalışmada FMS'li hastaların serum ve BOS'da serotonin ve nörepinefrin düzeyleri ile yine BOS'da serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeyleri kontrollerle karşılaştırılmış ve FMS'li hastalarda düşük olduğu tespit edilmiştir (31). Santral sinir sisteminde inen inhibitör yolların başlıca nörotransmitterlerinin serotonin ve

norepinefrin olması nedeniyle inhibitör sistemlerdeki bu azalmalar FMS'li hastalarda santral sensitizasyon ve sonuçta ağrı ve hiperaljeziye neden olmaktadır. Serotonin ağrı algılanmasının yanısıra derin uykudan da sorumludur. Bu nedenle plazma serotonin ve BOS'da 5-hidroksi indol asetik asit düzeylerinin düşük olması, FMS'li hastalarda görülen uyku bozukluğuna da katkıda bulunabilir.

#### **b. Nöroendokrin bozukluklar**

Fibromiyalji stres ilişkili sendromlar olarak tanımlanan bir spektrum içerisinde yer almaktadır. Fiziksel ve emosyonel stres ile semptomlarda alevlenme gözlenmektedir. Fibromiyaljili hastalarda akut ve kronik streslere, HPA aks ve sempatik sinir sistem cevabında bozukluk sözkonusudur. Literatürde fibromiyalji hastalarında serum kortizol seviyeleri ve fibromiyalji semptomları arasında bir ilişki olup olmadığını araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Gür ve arkadaşlarının yapmış oldukları iki farklı çalışmada, FMS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük kortizol düzeyleri tespit edilirken kortizol seviyelerindeki düşüklüğün depresyon düzeyi yüksek olanlarda daha fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca yorgunluk ve uyku bozukluğu olanlarda da kortizol düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuş ve de kortizol seviyesi ile hassas nokta sayısı arasında negatif bir ilişki bulunduğu belirtilmiştir (32, 33). Fibromiyalji sendromlu hastalarda 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeylerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı bir çalışmada üriner serbest kortizol düzeyi FMS'lilerde daha düşük bulunurken akşam toplanan total ve serbest kortizol düzeylerinin ise yüksek olduğu gösterilmiş, bu durum HPA aks disfonksiyonuna bağlanmıştır. Yine bu çalışmada FMS'li hastalarda CRH stimülasyonuna kortizol cevabının azaldığı tespit edilmiş, bunun yetersiz adrenal cevaba işaret ettiği belirtilmiştir (34). Çalış ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 22 FMS'li hasta ve 15 sağlıklı kontrolün HPA aks fonksiyonları değerlendirilmiş; 1µg ACTH stimülasyon testi sonrası pik kortizol cevapları ile metirapon sonrası 11-deoksikortizol cevaplarının FMS'li hastalarda daha düşük olduğu bulunmuştur (35). Fibromiyalji sendromlu hastalarında yapılan bir çalışmada normal yada düşük IGF-1 düzeyleri varlığında serum GH düzeylerinin yüksek saptanması GH rezistansının patogeneizde rol oynadığını düşündürmektedir (36).

Kadınlarda fibromiyalji sendromunun daha sık görülmesi cinsiyet hormonlarının etyopatogeneizde olası etkilerini gündeme getirmektedir. Fibromiyaljili kadın hastaların menstruel siklus süresince hormonal değişikliklerinin ve ağrı hassasiyetinin incelendiği bir çalışmada sağlıklı kontrollerle fark saptanamazken başka bir çalışmada FMS'li kadın hastaların luteal fazda testosteron düzeylerinin yükseldiği fakat progesteron ve östrojen seviyelerinde ise anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (4, 37).

### **c. Uyku bozuklukları**

Fibromiyalji sendromlu hastalarında sık görülen semptomlardan biri de dinlendirmeyen uykudur. Fibromiyaljide alfa-delta uykusu denilen bir pattern tanımlanmıştır, rölatif olarak hızlı alfa dalgalarının daha yavaş olan delta dalgaları üzerine superpozisyonu sözkonusudur. Uyku problemleri ve yaygın ağrı arasındaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır ancak uyku kalitesinde bozulma ile ağrı hassasiyetinde artış sözkonusudur (38). Lentz ve arkadaşları sağlıklı kontrollerde uykusuzlukla delta dalga uykusunda bozukluk oluşmasının fibromiyalji benzeri semptomlara yol açtığını göstermişlerdir (39). Ayrıca FMS'li hastalarda görülebilen uyku apne ve huzursuz bacak sendromu gibi komorbiditeler de uyku kalitesinde azalmaya neden olabilmektedir (40).

### **d. Santral sensitizasyon**

Fibromiyalji sendromu, kronik yorgunluk sendromu, migren, huzursuz bacak sendromu, irritabl barsak sendromu, myofasial ağrı sendromu gibi hastalıkları içeren santral sensitivite sendromları içerisinde yer almaktadır (41). Santral sensitizasyon periferik stimullara karşı artmış nöronal hipereksitabilite durumu olup klinikte hiperaljezi, refere ağrı ve allodini ile karakterizedir. Ağrı algılanmasının ilk basamağı olan primer afferent nosiseptörlerin uyarılması ile bradikinin, serotonin, prostaglandin, ve substans P (SP) gibi mediatörler salınır, bunların oluşturduğu periferik nosiseptif uyarılar A-delta ve C lifleri ile spinal kord arka boynuz hücrelerine taşınır. Postsinaptik lifler spinal korddan talamus, hipotalamus, limbik sistem ve somatosensoryal kortekse uzanır. Santral sinir sisteminde çıkan ağrı yollarında geçişi inhibe eden alanlar lokus seruleus, kortikoretiküler sistem, beyin sapı ve talamustur . Ağrıya affektif yanıtta ise limbik

sistemin özellikle de medial talamik çekirdeğin sorumlu olduğu bilinmektedir. Aktive C liflerinden SP, NGF, CGRP, vasoaktif intestinal peptid, glutamat, aspartat, ve beyin bağımlı nörotrofik faktör (BDNF) gibi nöromodulator maddeler salınarak postsinaptik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonunu artırır. Bunu takiben de ilave iyon kanalları açılır, intraselüler kalsiyum konsantrasyonu artar ve santral duyuşal yollarda aksiyon potansiyeli oluşumu kuvvetlendirilir. Devam eden veya tekrarlayıcı ağırlı uyarın nedeni ile arka boynuz hürelerinin uzamış ve güçlü aktivitesi sonuçta artmış nöronal yanıt veya santral sensitizasyona neden olur. FMS hastalarında azalmış sıcak ve soğuk duyum eşiğı, ağırya toleransın azalmış olması, ağırlı uyarın refleks eşiğinin düşük olması santral uyarılabilirlik ile ilişkilidir (42). Fibromiyaljide wind-up fenomeni (temporal sumasyon) tanımlanmıştır; arka boynuz C lifleri ile ardışık olarak taşınan uyarılar sonucu presinaptik sinir ucuna kalsiyum girişi olmakta ve sinaptik aralığa glutamat gibi ağırı nörotransmitterleri boşalmaktadır. Periferden gelen sinyallerin kronikleşmesi sonucu glutamat sinaptik aralığa fazla miktarda boşalmakta ve sinyal gelişi kesilse bile postsinaptik sinir ucu spontan aktivite göstererek santrale ağırı sinyalleri göndermeye devam etmektedir. Bu olay sağlıklı bireylerde görülebilir ancak fibromiyaljide yoğun ve abartılıdır (30).

#### **e. Santral sinir sistemi kan akımında değışiklikler**

Fibromiyalji sendromunda santral sinir sisteminde kan akımı değışikliklerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup sonuçlar çelişkilidir. 18 FMS'li kadın hastanın sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada beyin perfüzyonu (99m)Tc-ECD SPECT ile incelenmiş, somatosensorial kortekste hiperperfüzyon izlenirken frontal, singulat, medial temporal ve serebellar kortekste ise hipoperfüzyon tespit edilmiştir (43). Yunus ve arkadaşları tarafından PET yöntemi ile bölgesel serebral glukoz metabolizması incelemiş olup hastaların bölgesel serebral kan akımları ile glukoz metabolizmaları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır (44).

## 2.1.5.2 Periferik teoriler

### a. Kas ve kas işlevi bozuklukları

Fibromiyalji sendromunda başlıca semptomun kas iskelet ağrısı olması araştırmacıları kas dokusunda olası anormallikleri incelemeye yöneltmiştir.

Kas biyopsi çalışmalarında enflamatuvar özellik izlenmemiş olup görülen başlıca değişiklikler membran, mitokondri ve kas liflerindedir. Hastaların kas dokusunda substance P yüksekliği, kas fibrillerinde DNA fragmantasyonu, kutanöz dokuda interlökin 1 yüksekliği ve kasta lokal anoksi saptanmıştır (25).

Fibromiyalji sendromlu hastalarda elektromiyografi ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuş, bir kısmında kas aktivitesi azalmış, bir kısmında ise artmış olarak tespit edilmiştir. Trapezius kasında kas geriliminde artış olması ve gevşemenin olmaması, nöromusküler kontrol mekanizmalarında bir bozukluğun olabileceğini düşündürmektedir (45). Kasta bir sorun varlığı kesin olmakla birlikte bu durum histopatolojik olarak ve EMG ile henüz açıklanamamıştır.

### b. Otonomik disfonksiyon

Fibromiyalji sendromunda otonom sinir sistemi etkilendiğini düşündüren çeşitli bulgular mevcuttur. Fibromiyalji hastalarında bir tarafta otonom sinir sistemi hiperaktivitesi söz konusuken diğer yandan da strese yetersiz sempatik cevap (hiporeaktivite) mevcuttur (46). Bu durum reseptör desensitizasyonu ve down regülasyonu ile sonuçlanan kronik  $\beta$  adrenerjik reseptör uyarımından kaynaklanmaktadır.

Raynaud fenomeni, Sikka sendromu, anksiyete ve irritabl barsak sendromu (İBS) adrenerjik aktivite artışından kaynaklanırken, düşük kan basıncı, baş dönmesi ve baygınlık ise yetersiz sempatik cevap sonucu görülmektedir. Nokturnal sempatik hiperaktivite uyku patterninde bozulmaya neden olmaktadır (4, 46, 47). Sinus nodunda artmış sempatik modülasyona bağlı 24 saatlik kalp hızı değişkenliğinin azaldığı gösterilmiştir (48). Fibromiyalji sendromunda görülen yaygın ağrı ve yorgunluk da sempatik disfonksiyon ile açıklanabilmektedir.

### **c. İmmünolojik bozukluk**

Son yıllarda FMS'nin immün sistem regülasyon bozukluğuna bağlı olarak gelişebileceğini bildiren yayınlar artmıştır, nitekim hastalıkta görülen yorgunluk, ateş, uyku bozukluğu, anksiyete, bilişsel disfonksiyon gibi semptom ve bulgular bunu destekler niteliktedir. Ayrıca FMS'nin Lyme hastalığı, Coxsackie ve Parvovirus enfeksiyonları ve HIV enfeksiyonlarını takiben de gelişebildiğini bildiren çalışmalar vardır (49). Enfeksiyöz ajanların ve aşılamanın sitokinleri aktive ederek ve nöroendokrin bozukluklara yol açarak FMS oluşumunda etkili olabileceği düşünülmektedir ancak bu teoriyi destekleyebilecek kesin kanıtlar bulunmamaktadır (4, 49).

Fibromiyaljili hastaların serumlarında proinflatuvar sitokinlerden IL-6 ve IL-8 düzeylerinin belirlendiği bir çalışmada 2 yıldan az semptomları olan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında sitokin düzeyleri bakımından farklılık bulunmamıştır (50). Başka bir çalışmada ise FMS'li hastaların serumlarında IL-8 seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (51). Fibromiyaljili hastaların lenfosit subgrup analizinin yapıldığı bir çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla CD8+ T lenfosit sayısının düşük olduğunu saptanmıştır (52).

#### **2.1.6. Klinik Özellikler**

Fibromiyalji semptom bakımından çok geniş bir spektruma sahip olması nedeniyle OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) Birliği, Ulusal Fibromiyalji Birliği (National Fibromyalgia Association-NFA) ve Alman Fibromiyalji Birliği (German Fibromyalgia Association-DFV) semptom sıklığını belirlemeye yönelik çalışmalar yapmışlardır (53) (Tablo 3).

##### **2.1.6.1 Kas iskelet sistemine ait belirtiler**

**a. Ağrı:** Yaygın ağrı FMS'nin en temel semptomu olup tipik olarak dört ekstremitayı, omurga ve göğüs duvarını içerir. Hastalar tarafından ağrının tipi yanıcı, batıcı ve kemirici, yoğunluğu ise orta şiddette veya şiddetli olarak tanımlanır. Ağrı soğuk ve nemli hava, anksiyete, stres, aşırı kullanma (mesleki aktiviteler), inaktivite, gürültü ve kalitesiz uyku ile şiddetlenebilir.



**b. Tutukluk:** Fibromiyalji sendromunda 15 dakikadan uzun süren sabah tutukluğunun görülme sıklığı oldukça yüksektir. Tutukluk sabah belirgin olmakla birlikte tüm gün boyunca devam edebilir. Romatoid artritte görülen tutukluktan farkı, tutukluluğun tüm vücutta yaygın olmasıdır.

**c. Yumuşak dokularda ve eklemlerde subjektif şişlikler:** Fizik muayenede objektif bir şişlik mevcut değilken hastalar yumuşak dokuda ve eklemlerde şişlik tarifler.

#### **2.1.6.2 Kas-iskelet sistemi dışı belirtiler**

**a. Yorgunluk-halsizlik :** Tüm gün devam eden ancak sabahları daha yoğun hissedilen yorgunluk ve halsizlik söz konusudur. Basit aktiviteler bile yorgunluğu artırır ve zamanla sedanter bir yaşam biçimi geliştirirler (54). Depresyon ve dinlendirmeyen uyku yorgunluğu tetikleyen önemli faktörlerdir. Kas güçsüzlüğünden yakınan hastalar olmakla birlikte objektif bir güçsüzlük bulunmamaktadır.

**b. Uyku bozukluğu :** Hastalar genellikle uykuya dalmada güçlük, sık uyanma, sabahları erken ve yorgun uyanma, yataktan kalkma zorluğundan şikayet ederler.

**c. Paresteziler :** Segmental dağılım göstermeyen uyuşukluk, karıncalanma, duyu kaybı, iğnelenme hissi vardır.

#### **2.1.6.3 Eşlik eden belirtiler**

**a. Kişilik bozuklukları, depresyon ve anksiyete:** FMS'li hastalarla yapılan çalışmalarda, %20-80 oranında depresyon, %13-63,8 oranında ise anksiyete görülmektedir (55, 56)

**b. Baş ağrısı :** Tipik, gerilim tipi baş ağrısı olarak adlandırılan frontooksipital baş ağrısı görülebilir (54).

**c. Dismenore:** Premenstrüel sendrom ve dismenore sık görülen yakınmalardandır.

**d. İritabl barsak sendromu bulguları :** Konstipasyon, diyare, abdominal distansiyon ve karın ağrısını içeren iritabl barsak sendromu yakınmaları görülebilmektedir (54).

**e. Ağız ve göz kuruluğu:** Sikka semptomları görülebilir.

**f. Raynaud fenomeni:** Soğukta ekstremitelerinde renk değişikliği olabilir.

**g. Kadın üretral sendromu:** Pollaküri, dizüri ve suprapubik rahatsızlık hissi vardır.

**h. Diğer Belirtiler :** Huzursuz bacak sendromu, otonomik sinir sistemi disfonksiyonu, dermografizim, kutis anserina, aşırı terleme, mitral valv prolapsusu, tinnitus ve temporomandibular disfonksiyon diğer nadir görülen semptom ve bulgulardır (12).

**Tablo 3.** Fibromiyalji sendromunda semptomların görülme sıklığı

NFA	DFV	OMERACT
Sabah tutukluğu	Ağrı	Ağrı, fiziksel rahatsızlık hissi
Yorgunluk	Yorgunluk	Eklem ağrısı
Dinlendirmeyen uyku	Dinlendirmeyen uyku	Yorgunluk, enerjisizlik
Ağrı	Sabah tutukluğu	Uyku bozukluğu
Unutkanlık	Konsantrasyon bozukluğu	Bilişsel fonksiyon bozukluğu
Konsantrasyon bozukluğu	Enerjisiz hissetmek	Tutukluk
Uykuya dalmada güçlük	Üretkenlikte azalma	Düşünceyi planlayamama
Kas spazmı	Unutkanlık	Hareket zorluğu
Anksiyete	İrritabilite	Bir şeyleri yapabilmek için kendini zorlama
Depresyon	Hava değişimine karşı hassasiyet	Hedef belirleyememe, işleri tamamlayamama
Baş ağrısı	Ellerde şişlik hissi	Dokunma ile hassasiyet
Öfke	Baş dönmesi	Depresyon
Huzursuz bacak sendromu	Baş ağrısı	GYA limitasyon
Karın ağrısı	Görme bozukluğu	Unutkanlık

#### 2.1.6.4. Klinik bulgular

Fizik muayenede deri kıvrım hassasiyeti, kutanöz hiperemi ve deride retiküler renk değişikliği tespit edilebilir. En tipik fizik muayene bulgusu ise ACR tarafından belirlenmiş 18 hassas noktanın (HN) parmakla palpasyon veya dolorimetre kullanılarak değerlendirilmesidir (10).

FMS de hassas noktaların lokalize oldukları anatomik bölgeler;

**Oksiput:** Bilateral, suboksipital kas insersiyolarındadır.

**Alt servikal:** Bilateral, C5-C7 intertransvers aralığın önündedir.

**Trapez:** Bilateral, üst sınırın orta noktasındadır.

**Supraspinatus:** Bilateral, origolarda, spina skapula üzerindedir.

**İkinci kosta:** Bilateral, kostokondral bileşkede, bileşkenin üst yüzeyinin hemen lateralindedir.

**Lateral epikondil:** Bilateral, epikondillerin 2 cm distalindedir.

**Gluteal:** Bilateral, kalça üst dış kadranıdadır.

**Büyük trokanter:** Bilateral, trokanterik çıkıntının posteriorundadır.

**Diz:** Bilateral, medial yağ yastıkçıklarında, eklem çizgisinin proksimalindedir.

#### **2.1.7. Laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri**

Fibromyaljide laboratuvar ve radyolojik incelemeler tanıdan ziyade ayırıcı tanı açısından gereklidir. Fibromiyalji sendromunda tam kan sayımı, kas enzimleri, sedimantasyon hızı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum kalsiyum, romatoid faktör, antinükleer antikor, tiroid fonksiyon testleri ve eklemlerin radyografik tetkikleri normal bulunmuştur. Deri biyopsilerinde dermoepidermal bileşkede IgG depolanması tespit edilmiştir (21).

#### **2.1.8. Tanı**

Fibromiyalji sendromunda spesifik laboratuvar bulgusu veya görüntüleme yöntemi olmaması nedeniyle tanı anamnez, fizik muayene ve ACR sınıflandırma kriterleriyle konulmaktadır (Tablo 5).

**Tablo 4.** Fibromiyalji 1990 ACR tanı kriterleri

<b>1. Yaygın Ağrı Öyküsü:</b> Vücudun sol ve sağ yarısında, yukarısında ve aşağısında, aksiyel iskelet de dahil 3 aydan uzun süren ağrı olması
<b>2. Hassas Nokta Ölçümü:</b> 18 hassas noktadan en az 11'inin başparmak palpasyonla 4 kg'ın altındaki basınçta ağrılı olması
FMS tanısı koyulabilmesi için hastada her iki kriterin de bulunması gerekmektedir.

2010 yılında ACR klinik pratikte alternatif metod olabilecek hassas noktaların olmadığı, yaygın ağrı indeksi (CWP) ve semptom şiddet (SS) skalasını (Tablo 5) içeren yeni kriterler (Tablo 6) yayınlamıştır (17).

**Tablo 5.** Yaygın ağrı indeksi ve semptom şiddeti skalası

<p><b>Yaygın Ağrı İndeksi:</b> Son hafta içerisinde hastanın ağrılarının olduğu bölgelerin sayısını not edin. Kaç bölgede hastanın ağrısı olmuş? Skor 0 ile 19 arasında olacaktır.</p> <table><tr><td>1) Çene, sol</td><td>11) Alt (sırt) bel</td></tr><tr><td>2) Çene, sağ</td><td>12) kalça ( buttock (kaba et), trokanter),sol</td></tr><tr><td>3) Boyun</td><td>13) kalça ( buttock (kaba et), trokanter), sağ</td></tr><tr><td>4) Omuz kuşağı, sol</td><td>14) Üst bacak, sağ</td></tr><tr><td>5) Omuz kuşağı, sağ</td><td>15) Üst bacak, sol</td></tr><tr><td>6) Üst kol, sol</td><td>16) Alt bacak, sol</td></tr><tr><td>7) Üst kol, sağ</td><td>17) Alt bacak, sağ</td></tr><tr><td>8) Alt kol sol</td><td>18) Göğüs</td></tr><tr><td>9) Alt kol sağ</td><td>19) Karın</td></tr><tr><td>10) Üst sırt</td><td></td></tr></table>	1) Çene, sol	11) Alt (sırt) bel	2) Çene, sağ	12) kalça ( buttock (kaba et), trokanter),sol	3) Boyun	13) kalça ( buttock (kaba et), trokanter), sağ	4) Omuz kuşağı, sol	14) Üst bacak, sağ	5) Omuz kuşağı, sağ	15) Üst bacak, sol	6) Üst kol, sol	16) Alt bacak, sol	7) Üst kol, sağ	17) Alt bacak, sağ	8) Alt kol sol	18) Göğüs	9) Alt kol sağ	19) Karın	10) Üst sırt	
1) Çene, sol	11) Alt (sırt) bel																			
2) Çene, sağ	12) kalça ( buttock (kaba et), trokanter),sol																			
3) Boyun	13) kalça ( buttock (kaba et), trokanter), sağ																			
4) Omuz kuşağı, sol	14) Üst bacak, sağ																			
5) Omuz kuşağı, sağ	15) Üst bacak, sol																			
6) Üst kol, sol	16) Alt bacak, sol																			
7) Üst kol, sağ	17) Alt bacak, sağ																			
8) Alt kol sol	18) Göğüs																			
9) Alt kol sağ	19) Karın																			
10) Üst sırt																				
<p><b>Semptom Şiddet Skalası:</b> 1,2,3 ve 4 'ün toplamıdır.</p> <p><b>1)Yorgunluk</b> <b>2)Dinlenmeden uyanma</b> <b>3)Kognitif semptomlar</b> Yukarıdaki her 3 semptom için, son bir hafta içerisindeki şiddetini aşağıdaki skalayı kullanarak gösterin: 0 = Sorun yok 1 = Hafif veya ılımlı problem, genel olarak ılımlı veya arada bir olan 2 = Orta, hatırı sayılır problemler, genelde olan ve/veya orta seviyede 3 = Şiddetli, yaygın, devamlı, yaşamı rahatsız eden problemler</p> <p><b>4)Somatik Semptomlar:</b> Genel olarak somatik semptomları göz önünde bulundurarak, hastada hangisinin olduğunu gösterin:*</p> <p>0 = semptom yok 1 = Birkaç semptom var 2 = Orta sayıda semptomlar 3 = Bir çok semptom</p>																				
<p>*Göz önünde bulundurulacak somatik sendromlar: kas ağrısı, irritabl barsak sendromu, yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemleri, kas güçsüzlüğü, başağrısı, karında ağrı ve kramplar, uyuşma, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, konstipasyon, üst abdomende ağrı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş, diare, kuru ağız, kaşınma, Wheesing, Raynaud fenomeni, kulak çınlaması, kusma, GÖR'deki göğüs ağrısı, oral ülserler, tat değişiklikleri, nöbetler, kuru göz, nefes darlığı, iştah kaybı, güneşe hassasiyet, duyma güçlükleri, kolay morarma, saç dökülmesi, sık idrara gitme, ağrılı işeme, mesane spazmı.</p>																				

**Tablo 6.** Fibromiyalji 2010 ACR tanı kriterleri

1. Yaygın ağrı (CWP) indeksi $\geq 7$ ve semptom şiddet (SS) skalası skoru $\geq 5$ veya CWP 3-6 ve SS skalası skoru $\geq 9$ olması
2. Semptomların aynı düzeyde en az 3 aydır olması
3. Hastada ağrıyı açıklayacak başka bir bozukluğun olmaması
FMS tanısı koyulabilmesi için hastanın yukarıdaki 3 durumu da karşılaması gerekmektedir.

### 2.1.9. Ayırıcı Tanı

Yaygın ağrı ve yorgunluk romatizmal ve romatizmal olmayan hastalıklarda sık görülen semptomlardır. Ayırıcı tanıda myofasial ağrı sendromu, kronik yorgunluk sendromu, romatoid artrit, spondiloartropatiler, sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus , polimiyalji romatika, nöropati, myozitis ve hipotiroidi düşünülmelidir.

Myofasial ağrı sendromu; tetik nokta ve gergin bantların varlığı, bu noktaların uyarılmasıyla oluşan yansıyan ağrı, duyuşal değişiklikler ve lokal seğirme cevabı ile fibromiyaljiden ayırt edilir.

Kronik yorgunluk sendromu genellikle bir enfeksiyonu takiben ortaya çıkar ve ağrılı lenfadenopatiler, boğaz ağrısı, kas güçsüzlüğü, miyalji, artralji, uyku düzensizliği, nöropsikolojik semptomlar ve egzersiz sonrası 24 saatten daha fazla süren yorgunlukla karakterizedir.

Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi enflamatuvar hastalıklarda görülen yorgunluk, ağrı, tutukluk, raynaud fenomeni, kuru göz ve kuru ağız FMS'de görülebilen semptomlardır. Ancak bağ dokusu hastalıklarında karakteristik olan sinovit ve sistemik tutulum FMS'de görölmez. Bu nedenle birçok romatizmal hastalığın fibromiyalji ile ayrımı kolayca yapılabilir.

Ankilozan spondilit ve diğer omurgayı tutan enflamatuvar hastalıklarda da iskelet ağrısı ve tutukluk görölür ancak bu hastalıklarda bulunan karakteristik radyolojik görüntüler tanı koydurucudur.

Polimiyaljiia romatika, fibromiyalji sendromundan karakteristik hassas noktalar bulunmaması, yüksek sedimantasyon hızının olması ve düşük doz steroide cevap vermesi ile ayırt edilir.

Enflamatuar miyozitis ve metabolik miyopatilerde yaygın kas zayıflığı ve yüksek kas enzimleri vardır.

Periferel ve tuzak nöropatiler, multipl skleroz ve myastenia gravis gibi nörolojik hastalıklar da bazen ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak fibromiyalji sendromunda nörolojik muayene, elektromiyografi (EMG) ve sinir iletim çalışmaları normaldir.

Özellikle yaygın ağrı ve yorgunlukla seyreden hipotiroidi FMS ile karışabilmekte, ancak fibromiyalji sendromunda tiroid fonksiyon testleri normaldir.

Osteomalazi de yaygın kemik ağrısı ve hassasiyeti kliniği nedeniyle fibromiyalji sendromu ile karışabilir ancak osteomalazide proksimal miyopati ve kas güçsüzlüğü, serum fosfat ve 25-OH vitamin D düşüklüğü sözkonusudur. FM'ye benzer semptom verebilen diğer hastalıklar ise sarkoidoz, sistemik enfeksiyonlar, paraneoplastik sendromlar, hiperparatiroidi, enflamatuvar barsak hastalıkları ve anemilerdir.

#### **2.1.10. Prognoz ve seyir**

Hastalığın gidişi şu şekillerde olabilir:

- a) Remittan-intermittan: Semptomlar kaybolabilir veya sık olmayarak tekrarlayabilir
- b) Flüktüasyon gösteren: Semptomlar hiç kaybolmaz, ancak aralıklı olarak hafifler
- c) Progresif: Semptomlar giderek artar.

Sonuçta, bir kez ortaya çıktıktan sonra yaşam boyu fibromiyaljik yakınmalar aralıklı da olsa gözlenmektedir.

#### **2.1.11. Tedavi yöntemleri**

Fibromiyalji sendromu semptom spektrumunun geniş olması ve hastadan hastaya farklılık göstermesi nedeniyle etkinliği kanıtlanmış spesifik tedavi yaklaşımları bulunmamaktadır. Tedavide mümkünse multidisipliner çalışılmalıdır, ekipte fizyatristin yanı sıra psikolog, sosyal hizmet uzmanı, uğraşı terapisti, masör, endokrinolog ve diyetisyen bulunmalıdır.

American Pain Society (APS), European League Against Rheumatism Level of Evidence (EULAR) ve Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) FMS’de tedavi rehberleri yayınlamışlardır (18). Bu rehberlere göre birinci düzey kanıta dayalı tedavi yöntemleri Tablo 7’de verilmiştir.

**Tablo 7.** Fibromiyaljide birinci düzey kanıta dayalı tedavi yöntemleri

<b>EULAR</b>	<b>APS</b>	<b>AWMF</b>
Amitriptilin	Aerobik egzersiz	Aerobik egzersiz
Tramadol	Multidisipliner tedavi	Multidisipliner tedavi
Antikonvülzanlar	Bilişsel-davranışsal tedavi	Bilişsel-davranışsal tedavi
SSRI	Amitriptilin	Amitriptilin
SNRI	Siklobenzaprin	

#### **2.1.11.1. Hasta Eğitimi**

Tedavinin ilk basamağında hasta ve ailesinin eğitimi yer almalıdır. Hastalığın semptomları ve seyri açıklanmalı, hastanın hekime güveni sağlanmalıdır. Ayrıca hasta eğitimi ile anksiyeteyi azaltmak, tedavi programlarına uyumu arttırmak, başa çıkma davranışlarını ve özyeterliliği geliştirmek, dikkati semptomlardan iyileşen işlevlere ve yaşam kalitesine çevirmek hedeflenmektedir.

#### **2.1.11.2. Medikal Tedavi Yöntemleri**

Farmakolojik tedavi hastanın semptom ve bulgularına göre düzenlenmelidir. FMS’de etkinliği kanıtlanmış farmakolojik ajanlar trisiklik antidepresanlar (TSA), siklobenzaprin, tramadol, serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve  $\alpha 2\delta$ -ligand antikonvülzanlardır.

##### **1. Trisiklik antidepresanlar**

Trisiklik antidepresan (TSA) ajanlar FMS tedavisinde en sık kullanılan ajanlardır. Trisiklik antidepresan ajanlar analjezik etkilerini nörohormonal mekanizmalar, nörotransmitter ve endojen opioid sistem üzerinden gerçekleştirmektedir. Amitriptilin ve siklobenzaprin toleransı artırmak için yatmadan birkaç saat önce verilebilir. Amitriptilin 25-50 mg/gün dozlarında kullanımı önerilmektedir (57). Siklobenzaprin,

10-40 mg bölünmüş dozlarda verildiğinde ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve hassas nokta sayısında olumlu etkiye sahiptir. Depresyon tedavisinde kullanılan çok daha düşük dozlarda başarı elde edilmesi FMS tedavisinde farklı bir mekanizma üzerinden etkili olduklarını göstermektedir. Ayrıca fibromyalji hastalarında ilaçlara klinik yanıt depresyonda görüldenden daha hızlıdır. Siklobenzaprinin EMG'de kas spazmını azalttığı gösterilmiş olup bu etki beyin sapı yoluyla gerçekleşmektedir.

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

Bu ilaçlar TCA'lardan daha az etkili bulunmuştur. Ancak randomize çift kör bir çalışmada FMS'de fluoksetin (SSRI), amitriptilin (TCA) ve plasebo karşılaştırılmış ve hem amitriptilin hem de fluoksetinin FMS'li hastalarda semptomları azaltmada etkin olduğunu ve aynı anda verildiğinde ayrı ayrı verilmesine oranla daha etkili oldukları gösterilmiştir (58).

Venlafaksin, Duloksetin, Milnasipran serotonin ve norepinefrin geri alımını inhibe (SNRI) etmektedir. Yapılan çalışmalarda SNRI'ların SSRI'lara göre FMS'de ağrı semptomunu azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak yan etki profili nedeniyle ilacı bırakma oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (59).

## **3. Analjezikler, kortikosteroidler ve opioidler**

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların FMS'de sınırlı kullanımı mevcuttur. Fibromiyalji ile ilişkili ağrının uzun dönem tedavisinde NSAI ilaçların faydası sınırlıdır.

Parasetamol gibi basit analjezik ve tramadol gibi zayıf opioidlerin FMS tedavisinde kullanımı önerilirken, NSAI'lerin etkinliği plasebodan farklı bulunmamıştır ve güçlü opioidlerin kullanımı da önerilmemektedir (60). Yapılan çalışmalarda kortikosteroidler FMS'de etkili bulunmamıştır (61).

## **4. Antikonvülzanlar**

Fibromiyalji tedavisinde önerilen antikonvülzan ilaçlardan biri olan gabapentindir,  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA) analogudur, etki mekanizmasını net değildir, Bir GABA analogu olmasına rağmen, gabapentin GABA-A veya GABA-B reseptörlerine bağlanmaz veya GABA taşıyıcıları ile etkileşimde bulunmaz. Gabapentinin yüksek afiniteli bir bağlanma bölgesi olan voltaj-kapılı kalsiyum kanallarının  $\alpha 2$ - $\delta$  alt



birimine bağlanması etkisinde voltaj-kapılı kalsiyum kanallarının rolüne işaret etmektedir. Gabapentin ile yapılan çalışmada FMS hastalarında 1800 mg/gün dozunda kullanılmış ve plaseboya göre daha etkili bildirilmiştir. Fibromiyalji tedavisinde kullanım için 2007 yılında FDA onayı alan diğer epileptik ilaç olan pregabalindir, santral sinir sistemindeki voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının yardımcı alt ünitesine ( $\alpha 2\text{-}\delta$  proteinine) bağlanarak etki gösterir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda FMS’de ağrı, yorgunluk ile uyku bozukluğunu düzelttiği ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (61). En sık bildirilen yan etkiler sersemlik ve uyku halidir.

### **5. Duyarlı nokta enjeksiyonu**

Lokal anestezi metilprednizolon kombinasyonunun duyarlı nokta içine enjeksiyonu ile hastalarda 1-2 hafta süre ile geçici bir rahatlama sağlanabilmektedir. Bu dönemde hasta egzersiz programını sorunsuz sürdürebilir. Her bir duyarlı noktaya 0, 5-1 ml prokain/metilprednizolon karışımı enjekte edilir ama steroid total dozu 40-60 mg’ı aşmamalıdır.

Botulinum toksin enjeksiyonunun kas hiperaktivitesini ve tetik noktadaki anormal nörofizyolojiyi bozarak periferik sensitizasyon üzerinden santral sensitizasyonu azalttığı bildiren çalışma mevcuttur (62).

### **6. Diğer Medikasyonlar**

S-adenozil-methionin (SAME) beyinde bazı metilasyon reaksiyonları için bir metil donörü olup antidepresan özellikleri de vardır. Fibromiyaljili hastalarda SAME plasebodan daha etkili bulunmuştur (12).

#### **2.1.11.3. Non- medikal tedavi yöntemleri**

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

Bilişsel davranış tedavisi, gevşeme girişimleri, sağlıklı davranış örneklerinin güçlendirilmesi, kişilerin ağrıyı kontrol etmesi konusundaki yanlış inançlarının düzeltilmesi gibi tedavi yaklaşımlarını içermektedir. BDT’nin semptomları ve kendi hastalıklarını daha iyi kontrol edebilmelerini sağladığı öne sürülmüştür.

## **2. Egzersiz**

FMS tedavisinde düşük yoğunluklu aerobik egzersizler ve diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilebilen egzersiz programları önerilmektedir. Fibromiyalji tedavisinde egzersizin genel olarak mikro travmalardan koruyucu, kuvvet ve dayanıklılık artırıcı etkilerinin yanı sıra gevşeme ve ağrı modulasyonu etkilerinden yararlanılmaktadır. Kardiyovasküler form egzersizleri ile kombine olarak, eklem hareket açıklığı egzersizleri, havuz tedavisi ve fiziksel form programı ile tedavi sonrası hastaların fiziksel fonksiyonlarında düzelmeler elde edilmiştir. Kardiyovasküler kondüsyon egzersizlerinin olumlu etkileri kaslarda kan akımı artışına yol açması ve santral sinir sistemine etki eden endojen opioidlerin aktivasyonu yolu ile hipoaljeziye yol açmasından kaynaklanır. Egzersiz aynı zamanda adrenokortikotropik hormon ve kortizol düzeylerinde artışa yol açar ve bu yolla yine analjezi sağlanır.

Genellikle egzersize yeni başlayan hastalarda yetersiz kondüsyon nedeniyle ağrı ve yorgunluk yakınmalarında artış olabilir. Bu nedenle egzersiz tedavisine başlangıçta düşük sayı ve şiddette başlayıp zaman içinde egzersizin dozunu artırmak gerekir.

## **3. Fizik tedavi modaliteleri**

FMS'nin akut alevlenme dönemlerinde sıcak uygulama ve kriyoterapi gibi fizik tedavi modalitelerinin germeyi fasilite etmek ve kas tonusunu azaltmak için kullanabileceği önerilmektedir (63). Ağrıyı azaltmak amaçlı transkutanöz elektriksel nörostimülasyon (TENS), laser ve masaj da kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemlerinin etki mekanizması Melzack ve Wall tarafından ortaya atılan "kapı kontrol teorisi" ile açıklanabilir. Buna göre, A alfa, beta ve gama lifleri gibi kalın çaplı dokunma ve derin duyuyu taşıyan lifler seçici olarak uyarılarak omurilik düzeyinde inhibitör T hücrelerinin devreye girerek ağrı duyusunu taşıyan liflere karşı geçiş kapatılması sağlanır. Magnetoterapi, kriyoterapi, ozon terapi, kaplıca, talasoterapi, aromaterapi, akupunktur, refleksoloji FMS tedavisinde uygulanabilecek diğer tedavi yaklaşımlarıdır (64).

## **2.2. LEPTİN**

### **2.2.1. Tanım**

Leptin 167 aminoasid içeren 16 kDa'luk sitokin benzeri bir peptid olup Leptin adını Yunanca ince, zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden almıştır ve 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (65). İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanan leptin, ilk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir (66).

### **2.2.2. Sentezlenmesi ve salınımı**

Leptin adipoz doku başta olmak üzere bir miktar da plasenta, pankreas, dalak, ince bağırsak, kolon, böbrekler, testisler, hipofiz ve meme bezinde sentezlenmektedir. Leptin aktivitesinden kandaki serbest form sorumlu olmakla birlikte kanda proteine bağlı formu da bulunmaktadır. Kana geçtikten sonra özel reseptörleri aracılığı ile kan beyin bariyerini aşarak merkezi sinir sistemine ulaşır ve besin alımını azaltıp, enerji harcamasını artırarak etkisini gösterir. Organizmada böbrekler tarafından dolaşımdan alınarak idrarla atılır. Leptin düzeyi doğrudan vücuttaki yağ dokusu düzeyi ile ilişkilidir.

Leptin seviyesini etkileyen birçok faktör vardır. Bunlardan obezite, aşırı beslenme, bozulmuş böbrek fonksiyonları, insülin, glukoz, glukokortikoidler, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), östrojen, endotoksin, interlökin-1 (IL-1) ve alkol serum leptin seviyesini artırır. Androjenler, açlık, beta adrenerjik reseptör agonistleri, büyüme hormonu, soğuğa maruz kalma, egzersiz, somatostatin, c-AMP, sigara ve serbest yağ asitleri ise serum leptin düzeyini azaltır (67).

Sempatik sinir sistemi ve HPA aks leptin sekresyonunu düzenleyen sistemler olup simpatik sinir sistemi leptin sekresyonunu inhibe, HPA sistemi ise aktive etmektedir (68).

Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır. Diurnal bir ritme sahip olan leptin sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner (69). Kadınlarda yağ dokusunun fazla olması ve cilt altı/visseral yağ oranının yüksek olması nedeniyle leptin düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir.

### **2.2.3 Leptin reseptörleri**

Leptin reseptörü, 1996 yılında, leptine rezistans olduğu gösterilen farelerde 4.kromozomda bulunan Ob-R diabet (db) gen ürünü olarak keşfedilmiştir. Yapı olarak sınıf I sitokin reseptörlerine benzerdir.

Ob-Rb (uzun reseptörler) ve Ob-Ra (kısa reseptörler) olmak üzere 2 major leptin reseptörü vardır. OB-Rb (uzun form) reseptörler, sinyal iletme kapasitesine sahiptirler ve en çok hipotalamusta; az miktarda akciğer, böbrekler, karaciğer, iskelet kası, kalp, pankreas, ince barsaklar, overler, testisler, hematopoetik hücreler, yağ dokusu olmak üzere birçok hücre ve dokuda bulunur. OB-Ra (kısa form) reseptörlerin sinyal iletiminde rolleri çok az olup bunlar, başlıca böbrek, akciğer, beyin kapillerleri ve plexus koroideusta bulunurlar ve leptinin merkezi sinir sistemine transportunda rol oynarlar.

### **2.2.4 Fonksiyonları ve fizyolojik etkileri**

Leptin, yiyecek alımı ve obesite, enerji dengesinin düzenlenmesi, pubertenin başlangıcının kontrolü, hipotalamik- pituiter işlevlerin düzenlenmesi, insülin direnci, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, immünite, anjiyogenez, kemik dansitesi ve üremede önemli roller oynamaktadır (70). Leptinin ana etki mekanizması; birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı arttırmak olan nöropeptit Y'nin (NPY) arkuat nükleus'tan ekspresyonunu ve salınımını inhibe etmektir. Böylece yiyecek alımında azalma ve enerji tüketiminde artmaya yol açmaktadır. Vücut yağ oranı ile serum leptin konsantrasyonu güçlü korelasyon gösterir .

Eritropoetinin eritrositler üzerindeki uyarıcı etkisini artıran leptin böylece kan akımını stimule eder. Ayrıca leptin, trombosit agregasyonu ve trombozis etkilidir (71).

Leptinin üreme sistemi ile olan ilişkisi ise puberte öncesi serum leptin seviyesinin artması ve pubertenin ardından tekrar düşmesi şeklindedir. Leptin, hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), hipofizden folikül stimulan hormon, luteinize hormon (FSH, LH) ve prolaktin salınımını uyarır. Bu etkisini muhtemelen NPY üzerinden gösterir. NPY ise, yüksek konsantrasyonlarda gonadotropin aksı üzerine inhibitör etki gösterir.

Açlıkta serum leptin seviyelerinde düşme, büyüme hormonunun, tiroid ve üreme sistemi hormonlarının baskılanması gibi metabolik ve nöroendokrin yanıtlarda bir takım değişikliklerin varlığı HPA, tiroid ve büyüme hormonu aksları ile leptin etkileşimine işaret etmektedir (72).

NPY'nin anksiyolitik etkisi olması ve bazı aktivitelerinin leptin tarafından antagonize edilmesi, leptinin neden olduğu iştah ve kilo kaybının depresyonun önemli semptomlarından biri olması nedeniyle duygu durum üzerine etkileri olduğu öne sürülmektedir.

Leptin defekti (ob/ob) veya leptin reseptör defekti (db/db) olan farelerde immün fonksiyonlar bozulur. Bu bozukluk, başlıca hücre aracılı yanıtta olur. Leptin, lökosit sentezini uyarır. Makrofajları aktive eder ve makrofajlardan pro ve antiinflamatuvar sitokin salınımını uyarır.

### **2.3. KORTİZOL**

Kortizol, adrenal korteksin zona fasikulata ve retikülaris tabakasında kolesterolden sentezlenen başlıca glukokortikoiddir. Kanda başlıca transkortin adı verilen globuline, az oranda ise albumine bağlanarak taşınmakta olup normalde %94'ü bağlı, %6'sı serbest olarak bulunur. Kortizol karaciğerde, redüksiyon, oksidasyon, hidroksilasyon ve konjugasyon yoluyla metabolize edilir, %25'i safra ile atılarak feçesle, kalan %75 ise idrarla atılır.

Kortizol hipofiz ön lobundan salınan 39 aminoasitten oluşan uzun zincirli bir polipeptit olan ACTH ile kontrol edilir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı da Kortikotropin Salgılatıcı Faktör (CRH) ile düzenlenir. CRH 41 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir. Stres ile ACTH sekresyonu kısa sürede artar, bunu takiben de kortizol salgısı artar. Travma, enfeksiyon, aşırı sıcak- soğuk, ateş, elektrokonvulsif tedavi, uzamış zorlu egzersiz, hipoglisemi, norepinefrin ve diğer semptomimetik ilaç enjeksiyonu, cerrahi operasyonlar ve deri altına nekrotizan maddelerin enjeksiyonu kortizol serbestleşmesini arttırır. Kortizol direkt negatif feedback etkisi ile hipotalamusdan CRH sekresyonunu azaltır ve ön hipofizden ACTH sekresyonunu inhibe eder. Böylece plazma kortizol konsantrasyonu düzenlenir. Kortizol salınımı diurnal bir ritm göstermektedir. CRH, ACTH ve

kortizolün sekresyon hızları sabahları yüksek, akşam geç saatlerde ise düşük düzeyde bulunmaktadır .

### **2.3.1. Kortizolün etkileri**

Kortizolün glukoz metabolizması üzerine ters düzenleyici etkileri ile insülin direnci ve hiperglisemi meydana gelmektedir. Bu etki, insülin salıverilmesinin baskılanması, periferik dokular tarafından glukoz ve amino asitlerin alınıp tutulmasının inhibisyonu, karaciğerde glukoneojenez ile glukoz sentezinin artırılması ile ilgilidir. Glukokortikoidler ayrıca lipolizi aktive ederler, protein sentezini inhibe ederler ve protein yıkımını arttırmaları. Ancak kortizol, karaciğerde protein sentezini arttırıcı yönde etki göstermektedir.

Kortizol lizozomal membranları stabilize eder, kapiller permeabiliteyi azaltır, lökositlerin fagositik etkilerini azaltır, T lenfositleri süprese eder ve ateşi düşürüp vazodilatasyonu azaltıp inflamasyonu bloke eder.

Yağ dokusunda lipolizin artışı serbest yağ asitlerinin dolaşıma verilmesine, kas yıkımına ve kemik ve mineral metabolizmasının bozulmasına yol açar. Farklılaşmamış öncüllerinden kollajen sentezini ve olgun osteoblast oluşumunu azaltarak kemik oluşumunu inhibe eder. Osteoblast ve osteositlerin apoptozis hızını arttırır. Ayrıca kemiğin organik matriksini parçalayan kollejenazın mRNA'sını da arttırır. Kortizol 1, 25- (OH)<sub>2</sub>-vitamin D etkisini antagonize ederek ve sentezini inhibe ederek intestinal kanaldan kalsiyum emilimini engeller. Bu durum kortizolün kemik rezorbe edici etkisine ilaveten hafif bir sekonder hiperparatiroidizme sebep olur.

Kortizol kan basıncını yükseltir, miyokardiyal kasılmanın ve vasküler tonusun devamında rol oynar. Vasküler düz kaslarda kortizol katekolaminler ve anjiyotensin II gibi vazopressör ajanlara duyarlılığı arttırır.

Kortizolün hipersekresyonu veya aşırı farmakolojik dozlar, ekstremitelerde lipolize, yüz ve beden ile boynun arka kısmında lipogeneze yol açar. Bu durum da Cushing Sendromu'nda "buffalo hörgücü" olarak adlandırılan ensede yağ toplanması durumunu açıklamaktadır.

Kortizol, katekolaminler ve anjiotensin II'nin vazokonstriktör etkisini modüle ederek normal kan basıncının devamını sağlar.

Kortizol nöronların elektriksel aktivitelerini etkileyerek kişilerin uyarılabilirlik, davranış ve ruh halini düzenler. Glukokortikoid reseptörleri beyinde, özellikle limbik sistem ve hipokampusta bulunmaktadır. Aşırı kortizol insomniaya sebep olabilmekte, ruh halini deprese edebilmekte veya yükseltebilmektedir. Kortizol tat, koku, işitme ve görsel uyarı keskinliğini azaltabilir (73). Major depresyonlu hastalarında çoğunda plazma kortizol konsantrasyonu yüksektir. Kortizol metabolitleri artmış ve 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeyleri yükselmiştir. Depresyon sonrasındaki bu artmış kortizol üretimi, depresyonun düzelmesiyle normale dönmektedir (74).

#### **2.4. DEHİDROEPIANDROSTEDİON SÜLFAT**

Adrenal ve karaciğerde androjenlerin öncül bileşiği olan dehidroepiandrostenedionun (DHEA) doku sulfotransferaz/sülfataz aktivitesiyle klerensi daha düşük, daha uzun ömürlü olan dehidroepiandrostenodion sülfata (DHEAS) dönüşür. Böbreküstü korteks tarafından üretilen ana androjen veya androjen öncülü, DHEA'dır. DHEA'nın çoğu, sülfat eklenmesi ile hızla değiştirilmekte olup bu olayın yaklaşık yarısı böbreküstünde, geri kalanı ise karaciğerde görülmektedir. Dehidroepiandrostenodion sülfat, etkin olmamasına rağmen, sülfatın uzaklaştırılmasıyla yeniden etkinleşir.

Dehidroepiandrostenedion gün boyunca kortizolle senkronize olarak epizodik bir patern gösterirken DHEAS ise farklı olarak kortizolle güçlü bir senkronizasyon göstermez. Bu durum DHEAS'ın uzun yarı ömrüne bağlıdır. Dehidroepiandrostenodion sülfat, DHEA'ya göre daha az dalgalanma gösterir. Yaşlanma ile DHEA ve DHEAS seviyelerinde düşüş görülmektedir. Dehidroepiandrostenedion ve DHEAS'ın nöroaktif steroid olduğu bildirilmiştir. Nörosteroidlerin periferik dokulardan bağımsız, beyinde de yapıldığını gösteren bazı deliller olduğu öne sürülmüştür: Bu delillerden birincisi bazı steroidlerin (DHEAS ve pregnenolon sülfat) beyindeki seviyelerinin plazma seviyelerinden fazla bulunması, ikincisi beyindeki DHEAS konsantrasyonu, ACTH tarafından adrenal uyarıyla ya da deksametazon tarafından baskılanmayla değişmemesi ve üçüncü olarak da adrenal bezleri ve gonadları çıkarılarak periferik steroid üretimi durdurulan ratların beyinde

DHEAS, pregnenolon sülfat ve allopregnanolon önemli miktarlarda gösterilebilmesidir (75).

Dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron-sülfat ve metabolitlerinin anti inflamatuvar, immunmodölatör, antiglukokortikoid, antioksidan etkilerinin yanında DHEA ve DHEAS'ın bazı hormonlarla teorik bağlantıları bu hormonların duygudurum ve enerji ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Serum DHEAS seviyelerindeki azalmanın psikososyal stres, hayat memnuniyetinde azalma ve fonksiyonel kısıtlanmalar, kişisel stres ve anksiyete ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Scott ve arkadaşları bunların da stres hormonu olduklarını ileri sürmüşlerdir (8). Depresyonda plazma DHEAS düzeyini ölçen çalışmalarda çelişkili veriler bulunmaktadır (75). Kortizol/DHEAS oranının, kortizol aktivitesinin fonksiyonel durum göstergesi olarak kullanılabileceği önerilmiştir (76).



### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1 HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmaya Mart 2011 ve Mart 2012 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvuran 1990 ACR sınıflandırma kriterlerini karşılayan 49 primer fibromiyalji sendromlu kadın hasta ile 35 sağlıklı kadın içeren kontrol grubu dahil edildi. Hasta ve kontrol grubu 20-55 yaş arası çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden oluşturuldu. Değerlendirme öncesinde hastalar ve kontroller çalışma hakkında bilgilendirilerek bilgilendirilmiş olur formları dolduruldu. Çalışma Helsinki Bildirgesine göre yürütüldü ve 2011/96 nolu yerel etik kurul onayı alındı, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimi tarafından değerlendirildi ve desteklendi (TSU-11-3482).

Her iki grup için çalışmanın başlangıcında yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi kaydedildi; eğitim düzeyleri, cerrahi öyküsü, ilaç kullanım durumu, aile öyküsü, fizik aktivite durumu, fibromiyalji semptomları, sigara ve alkol kullanım öyküleri sorgulandı. Hasta grubuna yakınmalarının başladığı süre, hastalık süresi, yaygın ağrı değerlendirilmesi, eşlik eden hastalıklar ve hekime ilk başvuru şikayeti sorgulandı. Her iki gruba Fibromiyalji Etki Sorgulaması, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, Modifiye Yorgunluk Etki Skalası, Nottingham Sağlık Profili, Ağrı ile Başa Çıkma Ölçeği, SCL 90 R Psikolojik Belirti Tarama Testi, ağrı bozukluğu için 10 ölçekli vizüel analog skalası (VAS) dolduruldu, hassas nokta sayısına ve el kavrama gücüne bakıldı. Hasta ve kontrollerden bir gün önce saat 24:00'dan sonra aç kalmaları istendi ve sabah saat

8:00-9:00 arasında venöz kan örnekleri alındı. Hasta ve kontrol grubundan rutin tetkikler olan tam kan sayımı, açlık glukoz, BUN, Kreatinin, AST, ALT, CK, ALP, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein gönderildi. Diğer kronik yaygın ağrı yapan nedenlerin ekartasyonu amacıyla hasta grubunda tiroid fonksiyon testleri (T3,T4,TSH), hepatit markerları (HBs ag, AntiHBs, AntiHCV), ANA, Anti ds DNA ve romatoid faktör düzeylerine bakıldı. Ayrıca bazal kortizol, bazal DHEAS ve leptin için de fazladan iki tüp kan örnekleri alındı. Kortizol, DHEAS ve leptin için alınan örnekler 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra analiz edilinceye kadar -80° de saklandı. Hastalardan 1 adet EDTA'lı ve 6 adet jelli tüp olmak üzere toplamda 7 tüp kan alındı. Kan örneklerin toplanması ve ölçüklerin doldurulması aynı gün içerisinde yapıldı.

Sistemik hastalığı olanlar (Diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, hipo veya hipertiroidi ), laboratuvar sonuçlarında anormallik olanlar (tam kan, sedimentasyon, biyokimya, serolojik ve tiroid fonksiyon testleri, hepatit markerları, ANA, anti dsDNA) major psikiyatrik hastalığı olanlar, steroid kullananlar, inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlar, vücut kitle indeksi 30 kg/m<sup>2</sup>'den büyük olanlar, malignitesi olanlar, önceden bilinen nöromusküler hastalığı olanlar, postmenapozal olanlar, gebeler ve son 3 ay içerisinde antidepresan ilaç kullanım öyküsü olanlar çalışma dışı tutuldu.

### **3.2. KULLANILAN ÖLÇEKLER**

#### **a. Vizüel analog skala (VAS) ağrı skoru**

Çalışmamızda ağrı şiddeti Vizüel Analog Skala (VAS) ile değerlendirildi. VAS'ın iki ucu farklı olarak numaralandırılmış olup sol taraftaki 0 rakamı hiç ağrı olmadığını, sağ taraftaki 10 rakamı ise düşünülebilecek en şiddetli ağrıyı ifade etmektedir. Hastaya son bir haftada hissettiği ağrı şiddetinin ortalaması soruldu ve çizgi üzerine işaretlemesi istenmiştir.

#### **b. Fibromyalji Etki Sorgulaması (FES)**

Fibromiyaljide fiziksel fonksiyonu ve sağlık durumunu değerlendiren spesifik bir ölçektir. On maddeden oluşan FES'in kullanımı oldukça kolaydır. İlk madde fiziksel fonksiyonu sorgulayan, her biri 0-3 arasında puanlanan Likert tipi 11 sorudan oluşmuştur. İkinci ve üçüncü maddelerde ise hastadan, son bir hafta içerisinde

kendini iyi hissettiği ve işe (ev işi de dahil) gidemediği gün sayısını işaretlemesi istenir. Kalan yedi soru işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, katılık, depresyon ile anksiyeteyi sorgulayan maddelerdir ve görsel eşdeğerlik ölçeğinde hastanın uygun yerleri işaretlemesi esasına dayanır. İlk 13 sorudan elde edilen puanlar 10 puana uyarlanır ve ikinci soru ters olarak puanlanır. Hasta soruları cevapladıktan sonra 0-100 arasında bir puan almaktadır. Bir FMS'li hastanın aldığı ortalama puan 50'dir ve puanın artması fiziksel engelliliğin arttığı anlamına gelmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Sarmer ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yapılmıştır (77). Fibromiyalji etki sorgulama anketi EK-1'de sunulmuştur.

#### **c. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)**

Hamilton tarafından geliştirilen, Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından (78) yapılmış olan ölçek, deneklerde anksiyete düzeyini, belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılmıştır. Beşli likert tipi ölçüm yapılmaktadır. Türkçe için belirtilen bir kesme puanı bulunmamaktadır. Bu nedenle elde edilen puan karşılaştırmalı çalışmalarda kullanılmalıdır. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği EK-2'de sunulmuştur.

#### **d. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)**

Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HAM-D), 1960 yılında Hamilton tarafından geliştirilmiş ve depresyonun şiddetini ölçmek amacıyla tasarlanmıştır. Orijinal ölçek 21 madde içermesine karşın, Hamilton ilk 17 maddenin kullanılmasını önermiştir. Geriye kalan 4 madde ya seyrek (depersonalizasyon) olarak görülür ya da şiddet yerine hastalığın boyutunu (günlük değişimler) tanımlar. HAM-D ölçeğinde maddeler 0-4 ve 0-2 arasında işaretlenmektedir. Ölçülebilir şiddette olanlar 0-4 arasında derecelendirilir ve 4, o semptomun şiddetli olduğunu gösterir. Hamilton bazı semptomları ölçmenin ise oldukça zor olduğunu düşünüp 0-2 arasında derecelendirmiştir. En yüksek 53 puan alınır. 14 puan ve üzeri klinik olarak anlamlı depresyon kabul edilir. Kesme noktaları 23>; çok şiddetli, 19-22; şiddetli, 14-18; orta derecede, 8-13; hafif derecede depresyon olarak saptanmıştır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 1996 yılında HAM-D adıyla Akdemir ve

arkadaşları tarafından yapılmıştır (79). Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği EK-3'de sunulmuştur.

#### **d. Nottingham Sağlık Profili (NSP)**

NSP, kişinin algıladığı sağlık problemlerini ve bu problemlerin normal günlük aktiviteleri etkileme düzeyini ölçen bir genel yaşam kalitesi anketidir. Anket, 38 maddeden oluşur ve sağlık statüsü ile ilgili altı boyutu değerlendirir: Enerji (3 madde), ağrı (8 madde), emosyonel reaksiyonlar (9 madde), uyku (5 madde), sosyal izolasyon (5 madde) ve fiziksel aktivite (8 madde). Sorulara evet veya hayır şeklinde cevap verilir. Her bir bölüme 0-100 arası puanlama yapılır. 0 en iyi sağlık durumunu, 100 en kötü sağlık durumunu gösterir. Nottingham Sağlık Profili EK-4'de sunulmuştur.

#### **e. Ağrı ile Başa Çıkma Ölçeği (ABÖ)**

Ağrıyla başa çıkma ölçeği, kronik ağrı hastalarının organik veya psikojenik ağrı ile başa çıkma biçimlerini değerlendirme aracıdır. Kleinke tarafından ağrıya özgü duygulanım ve davranış biçimlerini ortaya koymak amacıyla geliştirilen ölçeğin çevirisi ve güvenilirlik-geçerlik çalışması Karaca ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (80). Ülkemizde yapılan faktör analizi çalışmasında öncelikle 11 faktör elde edilmiş, sonrasında varimax dönüştürmesi uygulanarak faktör sayısı dörde indirilmiştir. Elde edilen alt boyutlar ve açıkladıkları varyans değerleri: 1) Kendi Kendine Başa Çıkma (%15.6), 2) Çaresizlik (%10.8), 3) Bilinçli Bilişsel Girişimler (%6.8) ve 4) Tıbbi Çare Arama (%6.1)'dir 29 maddeden oluşan ve öz bildirime dayanan ölçek, 4'lü likert skalasında (0= hiçbir zaman, 3= sık sık) yanıtlanmaktadır. Ağrı ile başa çıkma ölçeği EK-5'de sunulmuştur.

#### **f. SCL 90-R Psikolojik Belirti Tarama**

Doksan maddeden oluşan, genel psikopatoloji düzeyi ve ruhsal belirtiler yönünden zorlanma düzeyini ölçen türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması da yapılmış olan bir tarama testidir. Somatik belirtiler, anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif özellikler, kişiler arası ilişkilerde duyarlılık, psikotik belirtiler, paranoid düşünceler, öfke, fobi ve ek skala olmak üzere on ayrı alanda değerlendirme yapmaktadır. Her madde için 0-4 arasında puanlar verilmektedir. SCL 90-R psikolojik belirti tarama testi EK-6'de sunulmuştur.

### **g. Modifiye Yorgunluk Etki Skalası**

Yorgunluğun bireyin fiziksel, bilişsel ve psikososyal işlevselliği üzerine etkisini değerlendirmek için geliştirilen çok boyutlu bir ölçektir. 21 maddeden oluşmaktadır. Puan hesaplanırken her bir madde, sorulara verilen cevaba göre 0-4 puan arasında bir puan alır. Bunlar modifiye yorgunluk subskalalarının her birinde ayrı ayrı olmak üzere toplanır. Toplam puan 0 ile 84 arasında bir değerdir. Puan artışı soruların şiddeti ile koreledir. En yüksek puan, en şiddetli yorgunluk değerini verir. Modifiye Yorgunluk Etki Skalası EK-7’de sunulmuştur.

### **3.3. LABORATUVAR DEĞERLENDİRME**

Laboratuvar çalışmaları Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı bünyesinde biyokimya ve seroloji laboratuvarında gerçekleştirildi. Hastalardan bir gün önce saat 24:00’den sonra aç kalmaları istendi ve sabah saat 8:00-9:00 arasında venöz kan örnekleri alındı. Leptin, DHEAS ve kortizol için hastalardan alınan venöz kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika süre ile santrifüj edildi. Elde olunan serumlar 2 cc’lik ependorf tüplere konuldu ve inceleme zamanına kadar -80°C’de Sanyo ®-Japan buzdolabında saklandı. Tam kan sayımı Sysmex XT-2000i ®-Japan cihazında empetans yöntemiyle ölçüldü. Sedimentasyon hızı Alifax® cihazı ile fotometrik-kinetik yöntem ile değerlendirildi. Kan biyokimyasal ölçümleri Olympus AU2700®-Japan otoanalizöründe Olympus kiti kullanılarak çalışıldı. CRP ve RF ölçümleri; 40 Dade Behring®-Germany firmasının kitiyle nefelometrik sistemle çalışıldı. ANA IFAT yöntemiyle, Anti ds DNA Enzim-linked immunosorbant assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı. AntiHbs Ag, antiHBS, anti HCV makroelisa yöntemi ile Architect 2001® cihazında çalışıldı. TSH düzeyi, sT3 ve sT4 düzeyleri ise ADVIA Centuar ® XP İmmünoassay system cihazında kemoluminesans yöntemi ile kendilerine ait ADVIA Centaur, Siemens Ready Pack kitleri kullanılarak çalışıldı. Daha önce alınıp dondurulmuş serum örnekleri oda ısısında çözdürüldükten sonra serum Leptin düzeyleri BOSTER human Leptin (Sandwich) ELISA spesifik ticari kiti kullanılarak Enzim-linked immunosorbant assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı. Serum DHEAS ve kortizol seviyesi IMMULITE 2000 adlı sistemde aynı marka ticari kitler kullanılarak kemilüminesan yöntem ile ölçüldü.

### **3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel değerlendirme SPSS (15.0) for windows programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilir (Nicel) verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov normallik analiz testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki fark Student t testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldı. Normal dağılıma uyan iki değişken arasındaki korelasyon Pearson korelasyonu hesaplanarak bakıldı, normal dağılıma uymayan değişkenler içinse Spearman korelasyon katsayısı hesaplanarak bakıldı. Gruplar arası farklılığa Chi Square ( $\chi^2$ ) testi kullanılarak bakıldı. Nitel veriler ise % olarak tanımlandı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 1990 ACR sınıflandırma kriterlerini karşılayan 49 primer fibromiyalji sendromlu kadın hasta ile 35 sağlıklı kadın içeren kontrol grubu dahil edildi.

### DEMOGRAFİK VERİLER

**Yaş:** Çalışmaya katılan 49 primer fibromiyalji hastanın yaş ortalaması  $36.0 \pm 6.8$  iken kontrol grubunun yaş ortalaması  $36.0 \pm 7.6$  idi. Her iki grup arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

**Cinsiyet:** Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubundakilerin tümü kadındı.

**Vücut kitle indeksi (VKİ):** Hasta grubunun VKİ ortalaması  $25.9 \pm 4.0$ , kontrol grubunun VKİ ortalaması  $25.1 \pm 2.9$  idi. Her iki grup arasında VKİ ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

**Hastalık Süresi:** Çalışmaya dahil edilen 49 kadın hastanın hastalık süresi ortalama  $4.2 \pm 2.5$  yıl idi.

**Tablo 8.** Hasta ve kontrol gruplarının temel özelliklerinin karşılaştırılması

	HASTA n:49 ( $x \pm SS$ )	KONTROL n:35 ( $x \pm SS$ )	t	p
Yaş (yıl)	$36.0 \pm 6.8$	$36.0 \pm 7.6$	-0.01	0.98
Boy (cm)	$159.7 \pm 4.2$	$159.9 \pm 4.2$	-0.24	0.80
Kilo (kg)	$67.3 \pm 10.3$	$65.4 \pm 7.8$	0.90	0.36
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	$25.9 \pm 4.0$	$25.1 \pm 2.9$	0.97	0.33

**Eğitim:** Hasta grubundakilerin %8.2'si okur yazar değildi, %6.1'i okuma yazma biliyordu, %55.1'i ilkokul mezunu, %10.2'si ortaokul mezunu, %%8.2'si lise mezunu, %12.2'si üniversite mezunu idi, kontrol grubundakilerin %14.3'ü ilkokul mezunu, %5.7'si ortaokul mezunu, %14.3'ü lise mezunu, %54.3'ü üniversite mezunu, %11.4'ü yüksek lisans/doktora yapmakta idi. İki grup arasında eğitim düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0.00).

**Sigara ve Alkol Kullanım Öyküsü:** Hasta grubundakilerin %79.6'sının kontrol grubunun ise % 85.7'sinin hiç sigara alışkanlığı olmadığı, kalanların ise sigarayı geçmişte kullanmış veya halen kullanmakta olduğu tespit edildi. İki grup arasında sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0.26). Hasta ve kontrol grubundaki hastaların sırasıyla %93.7'sinin ve %97.1'inin hiç alkol kullanım öyküsü olmadığı, kalanların ise geçmişte kullanmış yada nadiren kullanmakta olduğu tespit edilmiş olup iki grup arasında alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi (p=0.66).

**Fiziksel Aktivite Durumu:** Hasta grubundakilerin %93.9'u sedanter yaşam tariflerken %6.1'i hafif aktif (hafif egzersiz/spor 1-3 gün/hafta) bir yaşam sürdürmekteydi. Kontrol grubundakilerin ise %42.9'u sedanter yaşam, %40'ı hafif aktif (hafif egzersiz/spor 1-3 gün/hafta), %14.3'ü orta derecede aktif (orta derecede egzersiz/spor 3-5 gün/hafta) ve %2.9'u çok aktif (yoğun egzersiz/spor 6-7 gün/hafta) yaşam sürdürmekteydi.

**İlaç Kullanımı:** Kontrol grubundaki olgular hiçbir ilaç kullanmamaktaydı. Hasta grubundakilerin %38.8'i ilaç kullanmazken %10.2'si haftada 3 günden az NSAİİ, %40,8'i haftanın ekseri günlerinde analjezik/NSAİİ ve %10.2'si diğer ilaçları (antiasit, proton pompa inhibitörleri) kullanmaktaydı.

**Menopoz durumu:** Hasta grubunda 2 kişi, kontrol grubundan ise 3 kişi perimenopozal idi, kalanların tamamı ise premenopozaldi. Postmenopozal hastalar çalışma dışi bırakıldı.

Hastaların hekime ilk başvuru şikayetleri ve yaygın ağrı değerlendirmesi tablo 9'de gösterilmektedir.



**Tablo 9.** Hastaların hekime ilk başvuru şikayetleri ve yaygın ağrı değerlendirilmesi

		Hasta	
		n	%
Hekime ilk başvuru şikayeti	Kronik ağrı	27	55.1
	Artralji	7	14.3
	Sistemik semptomlar	3	6.1
	Kronik ağrı+artralji+sistemik sempt.	12	24.5
Yaygın ağrı değerlendirilmesi (üç aydan uzun süre)	Vücudun sağ yarısında	3	6.1
	Vücudun sol yarısında	2	4.1
	Vücudun üst yarısında	3	6.1
	Vücudun alt yarısında	5	10.2
	Omurga ağrısı	2	4.1
	Birden çok bölgede	34	69.4

**El kavrama gücü:** Her iki gruba Tekzen Home marka elektronik el dinamometresi ile ölçüm yapıldı. Hasta grubunun sağ ve sol el kavrama güçleri sırasıyla  $24.1 \pm 4.3$  kg ve  $23.5 \pm 4.9$  kg olarak ölçüldü. Kontrol grubunun sağ el kavrama gücü  $27.2 \pm 5.2$ , sol el kavrama gücü  $26.3 \pm 2.0$  olarak ölçüldü. İki grup arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.00$ ).

**Hassas Nokta Sayısı ve VAS Ağrı Skoru:** Hasta grubunda hassas nokta (HN) sayısı 11 ile 18 arasında değişmekte olup ortalama  $13.8 \pm 2.3$  iken kontrol grubunda HN sayısı 0-2 arasında olup ortalama  $0.8 \pm 0.7$  idi. VAS ağrı skoru hasta grubunda  $6.5 \pm 1.7$ , kontrol grubunda ise  $0.9 \pm 0.1$  olarak tespit edilmiştir. HN sayısı ve VAS skoru kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.00$ ).

**Fibromiyalji Semptomları:** Hastaların %61.2'si ( $n=30$ ) sabah sertliği tariflerken, kontrol grubunun ise %17.1'si ( $n=6$ ) sabah sertliği tariflemekte olup bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.00$ ). Fibromiyalji hastalarında kronik ağrı şikayeti %98

(n=48) iken kontrol grubunda %5.7 (n= 2) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.00). Bölgesel ağrı şikayeti ise hasta grubunda %46.9 (n:23) kontrol grubunda %14.3 (n:5) olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.00). Hasta grubunun %10.2'si (n:5) yansıyan ağrı tariflerken kontrol grubunda ise %5.7 (n:2) idi, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.46). Subjektif şişlik öyküsü tarifleyenler hasta grubunda %63.3 (n:31) kontrol grubunda %8.6 (n:3) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.00). Fibromiyalji grubunun %93.9'u (n:46) dinlendirmeyen uyku tariflerken kontrol grubunda ise bu %40 (n:14) idi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.00). Hasta grubunun %71.4'ü (n:35) parestezi tariflerken kontrol grubunun %14.3 (n:5) tariflemekteydi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0.00). Yorgunluk şikayeti hasta grubunda % 91.8 (n:45) iken kontrol grubunda bu oran %51.4 (n:18) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.00). Üretral sendrom tarifleyenler hasta grubunda %2 (n:1), kontrol grubunda %2,9 (n:1) idi ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.67). Hasta ve kontrol grubunda raynaud fenomeni ve sikka semptomları şikayeti olanlar bulunmamaktaydı. Başağrısı tarifleyenler hasta grubunda %73.5 (n:36) iken kontrol grubunda bu değer %48.6 (n:17) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.02). Hasta grubunda sıkıntı tarifleyenler %67.3 (n:33) iken, kontrol grubunda bu değer %20 (n:7) bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.00). Dismenore tarifleyenler hasta ve kontrol grubunda sırasıyla %61.2 (n:30) ve %40 (n:14) idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.05). Hastaların %4.1'i (n:2) irritabl barsak semptomları tariflerken kontrol grubunda bu değer % 5.7 (n:2) idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.72). Depresif semptomlar tarifleyenler hasta ve kontrol grubunda sırasıyla %63.3 (n:31) ve %11.4 (n:4) olup istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 10).

**Tablo 10.** Hasta ve kontrol grubunda FMS semptomlarının görülme sıklığı

	<b>Hasta</b>		<b>Kontrol</b>		<b>Ki-kare testi</b>	
	<b>n:49</b>		<b>n: 35</b>		<b>x<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
	<b>(n)</b>	<b>%</b>	<b>(n)</b>	<b>%</b>		
Kronik ağrı	48	98.0	2	5.7	72.1	0.000
Dinlendirmeyen uyku	46	93.9	14	40.0	29.0	0.000
Yorgunluk	45	91.8	18	51.4	17.7	0.000
Baş ağrısı	36	73.5	17	48.6	5.4	0.020
Parestezi	35	71.4	5	14.3	26.7	0.000
Sıkıntı	33	67.3	7	20.0	18.3	0.000
Subjektif şişlik öyküsü	31	63.3	3	8.6	25.3	0.000
Depresyon	31	63.3	4	11.4	22.5	0.000
Sabah sertliği	30	61.2	6	17.1	16.2	0.000
Dismenore	30	61.2	14	40.0	3.6	0.055
Bölgesel ağrı	23	46.9	5	14.3	9.7	0.002
Yansıyan ağrı	5	10.2	2	5.7	0.5	0.463
İrritabl barsak sendromu	2	4.1	2	5.7	0.1	0.729
Üretral sendrom	1	2.0	1	2.9	0.7	0.679
Raynaud fenomeni	0	0.0	0	0.0	-	-
Sikka sendromu	0	0.0	0	0.0	-	-

Hasta grubunda FES puanı, HAM-A psik-somatik puanı, HAM-A total puanı ve HAM-D puanı kontrol grubuna göre yüksek olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.00) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Hasta ve kontrol gruplarının FES, HAM-A ve HAM-D puanlarının kıyaslanması

	<b>Hasta</b> <b>n: 49</b> <b>(x±SS)</b>	<b>Kontrol</b> <b>n: 35</b> <b>(x±SS)</b>	<b>p</b>
FES puanı	56.8±8.6	7.1±5.2	0.00
HAM-A psişik	7.6±4.1	2.0±1.8	0.00
HAM-A somatik	10.5±5.6	1.1±1.0	0.00
HAM-A total	18.2±9.3	3.1±2.3	0.00
HAM-D total	11.4±6.5	3.0±2.1	0.00

Fibromyalji hastalarının NSP alt boyutları puanları kontrol grubu ile kıyaslandığında 6 alt boyutun tamamında kontrol grubuna göre daha yüksek puanlar bulundu ve gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.00) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Hasta ve kontrol gruplarının NSP alt boyutları ve total skorlarının kıyaslanması

	<b>Hasta</b> <b>n: 49</b> <b>(x±SS)</b>	<b>Kontrol</b> <b>n: 35</b> <b>(x±SS)</b>	<b>p</b>
NSP ağrı subskor	73.3 ± 27.4	4.4 ± 3.8	0.00
NSP fiziksel aktivite subskor	43.5 ± 23.5	6.0 ± 5.9	0.00
NSP yorgunluk subskor	81.0 ± 31.0	22.1 ± 13.4	0.00
NSP uyku subskor	60.2 ± 27.5	11.1 ± 8.3	0.00
NSP sosyal izolasyon subskor	44.8 ± 37.4	13.8 ± 10.1	0.00
NSP emosyonel subskor	52.3 ± 40.4	6.7 ± 4.9	0.00
NSP total skor	358.0 ± 139.6	59.4 ± 30.2	0.00

SCL90-R psikolojik belirti tarama testi tüm alt boyutları skorları ve modifiye yorgunluk etki skalası skoru hastalarda kontrol grubundakilere göre yüksek bulundu ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.00) (Tablo 13).

**Tablo 13.** SCL 90-R psikolojik belirti tarama ve modifiye yorgunluk etki skalası puanları

	<b>Hasta n: 49 (x ± SH)</b>	<b>Kontrol n: 35 (x ± SH)</b>	<b>p</b>
SCL-R 90 somatizasyon skoru	1.99±0.10	0.28±0.05	0.00
SCL-R 90 obsesif kompulsif skoru	1.48±0.13	0.17±0.05	0.00
SCL-R 90 duyarlılık skoru	1.42±0.13	0.10±0.04	0.00
SCL-R 90 depresyon skoru	1.65±0.13	0.17±0.06	0.00
SCL-R 90 kaygı skoru	1.75±0.12	0.21±0.05	0.00
SCL-R 90 öfke düşmalık skoru	1.74±0.14	0.17±0.07	0.00
SCL-R 90 fobik anksiyete skoru	0.98±0.10	0.12±0.06	0.00
SCL-R 90 paranoid düşünce skoru	1.16±0.11	0.17±0.06	0.00
SCL-R 90 psikotizm skoru	0.85±0.09	0.10±0.05	0.00
SCL-R 90 ek maddeler skoru	1.39±0.09	0.14±0.04	0.00
SCL-R 90 toplam skoru	1.46±0.10	0.19±0.05	0.00
Modifiye yorgunluk etki skalası skoru	43.0±2.72	3.98±0.54	0.00

Fibromyalji hastalarında ağrı ile başa çıkma ölçeğinin değerlendirilmesi neticesinde başa çıkma girişimlerinden en sık bilinçli bilişsel girişim (24.2±5.0) davranışını tercih ettikleri tespit edildi. Diğer davranış biçimleri sırasıyla kendi kendine başa çıkma (16.2±2.7), tıbbi çare arama (13.0±3.1) ve çaresizlik (10.3±2.3) davranışı olarak bulundu (Şekil 1).



**Şekil 1.** Fibromyalji hastalarında ağrı ile başa çıkma ölçeği alt grupları

Fibromyalji hastalarının leptin düzeyi  $12.7 \pm 6.9$  ng/ml, kontrol grubunun  $8.8 \pm 5.5$  ng/ml olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.00$ ). Hastaların bazal kortizol seviyesi  $9.9 \pm 3.8$  µg/dL ve kontrol grubunun

bazal kortizol seviyesi  $10.4 \pm 4.0$   $\mu\text{g/dL}$  idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.52$ ). Bazal DHEAS düzeyi hasta grubunda  $127.0 \pm 78.0$   $\mu\text{g/dL}$ , kontrol grubunda ise  $157.0 \pm 64.8$   $\mu\text{g/dL}$  olarak tespit edilmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p=0.06$ ). Hastaların DHEAS/kortizol oranı  $14.3 \pm 9.2$ , kontrol grubunun  $16.7 \pm 8.6$  bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p=0.24$ ). Fibromiyalji hasta grubunu depresif olanlar (HAM-D >14, n:19) ve depresif olmayanlar (HAM-D <14, n:30) olarak 2 gruba ayırdığımızda ise depresif olanların leptin düzeyi  $13.3 \pm 6.6$ , kortizol düzeyi  $9.2 \pm 3.3$ , DHEAS düzeyi  $114.2 \pm 66.0$ , DHEAS/kortizol oranı  $14.7 \pm 11.7$  idi, depresif olmayanların leptin düzeyi  $12.3 \pm 7.2$ , kortizol  $10.3 \pm 4.1$ , DHEAS düzeyleri  $135.0 \pm 84.8$  ve DHEAS/kortizol oranı  $14.1 \pm 7.3$  olarak tespit edilmiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 14.** Hasta ve kontrol grubu leptin, bazal kortizol, bazal DHEAS düzeyleri ve DHEAS/kortizol oranının karşılaştırılması

	HASTA n:49 ( $\bar{x} \pm SS$ )	KONTROL n:35 ( $\bar{x} \pm SS$ )	t	p
Leptin	$12.7 \pm 6.9$	$8.8 \pm 5.5$	2.70	0.00
Kortizol	$9.9 \pm 3.8$	$10.4 \pm 4.0$	-0.64	0.52
DHEAS	$127.0 \pm 78.0$	$157.0 \pm 64.8$	1.87	0.06
DHEAS/Kortizol	$14.3 \pm 9.2$	$16.7 \pm 8.6$	-1.17	0.24

Hasta grubunda hassas nokta sayısı ile VAS ağrı skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ( $r:0.81$ ,  $p=0.00$ ). Fibromiyalji hastalarında VAS ağrı skoru ile, HAM-A total puanı, HAM-D puanı, NSP total skoru, modifiye yorgunluk etki skalası skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu (sırasıyla;  $r:0.39$   $p=0.00$ ,  $r:0.36$   $p=0.01$ ,  $r:0.35$   $p=0.01$ ,  $r:0.34$   $p=0.01$ ). Hastalık süresi ile HAM-A total puanı, HAM-D puanı, NSP total skor arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttu (sırasıyla  $r:0.32$   $p=0.02$ ,  $r:0.53$   $p=0.00$ ,  $r:0.30$   $p=0.03$ ). FES puanı ile VAS skoru, hastalık süresi, HAM-A puanı, HAM-D puanı, NSP skoru, modifiye yorgunluk etki skalası skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Hasta grubunda HAM-A total puanı ile NSP ağrı, yorgunluk, uyku, sosyal ve emosyonel subskorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur, tablo 15’de gösterilmektedir.

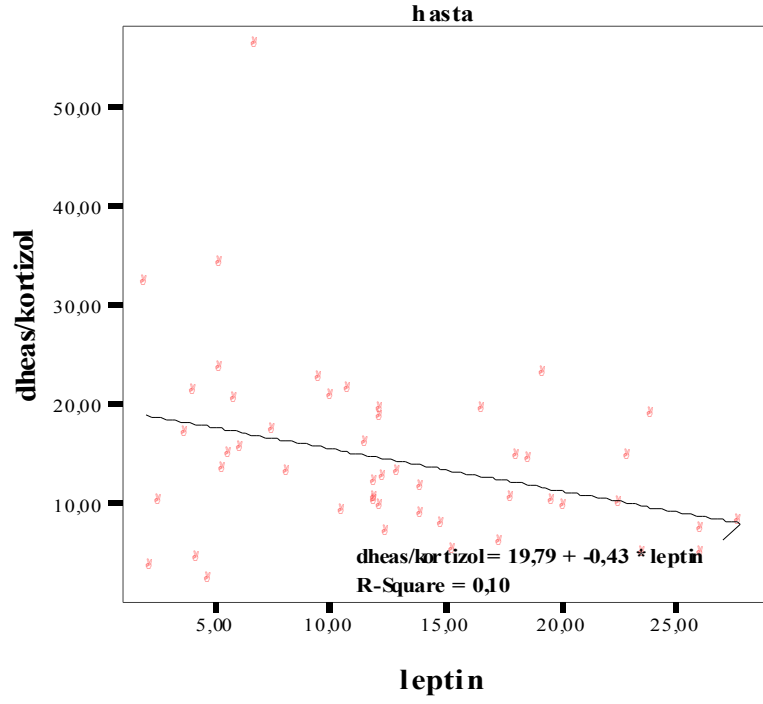
**Tablo 15.** HAM-A ile NSP alt boyutları skorları arasındaki korelasyon analizi

	<b>n</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
NSP ağrı subskor	49	0.37	0.00
NSP fiziksel aktivite subskor	49	0.24	0.09
NSP yorgunluk subskor	49	0.51	0.00
NSP uyku subskor	49	0.34	0.01
NSP sosyal izolasyon subskor	49	0.63	0.00
NSP emosyonel subskor	49	0.69	0.00
NSP total skor	49	0.67	0.00

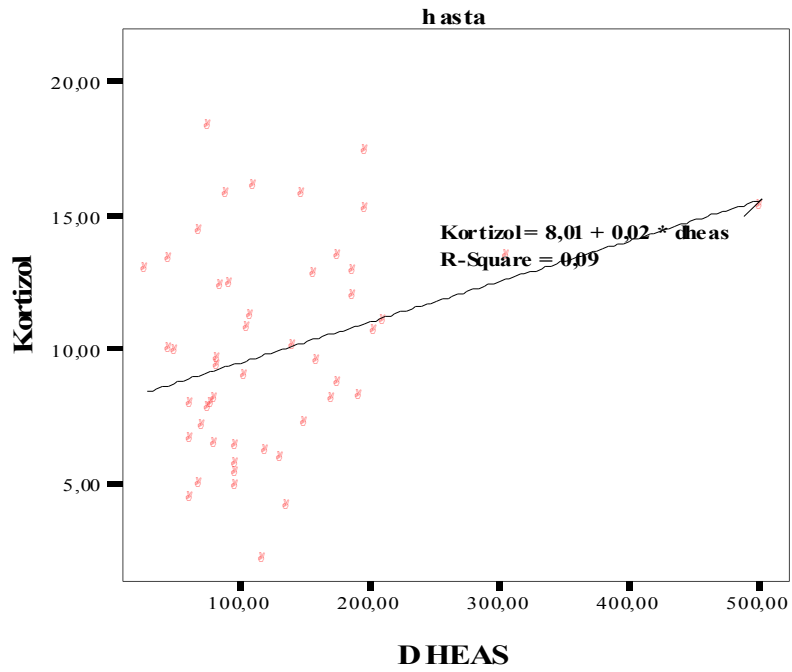
Hasta grubunda HAM-D puanı ile NSP ağrı, yorgunluk, sosyal izolasyon, emosyonel reaksiyon subskorları arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla;  $r:0.35$   $p=0.01$ ,  $r:0.39$   $p=0.00$ ,  $r:0.56$   $p=0.00$ ,  $r:0.66$   $p=0.00$ )

Hasta grubunda modifiye yorgunluk etki skalası skoru ile HAM-A puanı ( $r:0.77$   $p=0.00$ ), HAM-D puanı ( $r:0.61$   $p=0.00$ ), NSP total skoru ( $r:0.76$   $p=0.00$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon mevcut iken modifiye yorgunluk etki skalası ile HN sayısı ( $r:0.16$   $p=0.26$ ), hastalık süresi ( $r:0.16$   $p=0.27$ ) ve FES puanı ( $r:0.17$   $p=0.22$ ) arasında korelasyon bulunmadı.

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında DHEAS/kortizol oranı arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ancak fibromiyalji hastalarında leptin ile DHEAS/kortizol oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon ( $r:-0.32$   $p=0.02$ ) mevcuttu. Her 2 grupta da leptin ile kortizol ve DHEAS arasında korelasyon saptanmadı. Fibromiyalji hastalarında kortizol ile DHEAS arasında pozitif yönde zayıf korelasyon bulundu ( $r:0.30$   $p=0.03$ ).



**Şekil 2.** Fibromiyalji hastalarında leptin düzeyi ve DHEAS/kortizol oranı arasındaki ilişki



**Şekil 3.** Fibromiyalji hastalarında kortizol ile DHEAS düzeyleri arasındaki ilişki



Fibromyalji hastalarında leptin ile HAM-A psikişik-somatik puanları ve HAM-A total puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu ( $p<0.05$ ). Depresyon ölçeği olan HAM-D puanı ile leptin arasında pozitif bir korelasyon olduğu fakat bunun istatistiksel olarak anlamlılık sınırında olduğu tespit edildi ( $p=0.05$ ). Hasta ve kontrol grubunda kortizol ve DHEAS ile HAM-A ve HAM-D puanları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi (Tablo 16).

İki grupta da leptin, kortizol, DHEAS düzeyleri ile modifiye yorgunluk etki skalası skoru, NSP skorları, SCL90- R psikolojik belirti tarama testi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ( $p>0.05$ ).

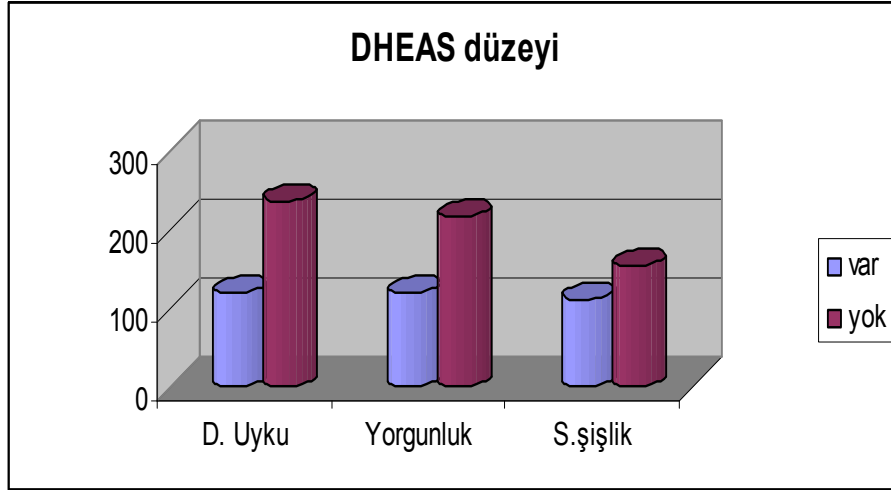
**Tablo 16.** Hasta grubunda leptin, kortizol,DHEAS ve DHEAS/kortizol ile anksiyete, depresyon ölçekleri arasında korelasyon analizi

		<b>n</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>LEPTİN</b>	HAM-A psikişik puanı	49	0.29	0.037
	HAM-A somatik puanı	49	0.29	0.038
	HAM-A total puanı	49	0.31	0.029
	HAM-D puanı	49	0.28	0.050
<b>KORTİZOL</b>	HAM-A psikişik puanı	49	-0.08	0.563
	HAM-A somatik puanı	49	0.01	0.948
	HAM-A total puanı	49	-0.03	0.827
	HAM-D puanı	49	-0.07	0.615
<b>DHEAS</b>	HAM-A psikişik puanı	49	-0.13	0.356
	HAM-A somatik puanı	49	-0.22	0.129
	HAM-A total puanı	49	-0.19	0.184
	HAM-D puanı	49	-0.20	0.156
<b>DHEAS/kortizol</b>	HAM-A psikişik puanı	49	-0.09	0.467
	HAM-A somatik puanı	49	-0.25	0.080
	HAM-A total puanı	49	-0.19	0.178
	HAM-D puanı	49	0.09	0.655

Fibromyalji hastalarında leptin, kortizol ve DHEAS düzeyleri ile hastalık süresi, hassas nokta sayısı, VAS ağrı skoru, FES puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Fibromyalji semptomları ile leptin, kortizol, DHEAS arasındaki ilişki değerlendirildi. Dinlendirmeyen uyku şikayeti olan ve olmayan fibromiyalji hastalarının serum

leptin, kortizol, DHEAS düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde leptin ve kortizol düzeyleri açısından fark yokken DHEAS düzeyi dinlendirmeyen uyku tarifleyenlerde tariflemeyenlere göre daha düşük bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.01$ ). Aynı şekilde yorgunluk şikayeti olan ve olmayan hastaların hormon düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında DHEAS düzeyinin yorgunluk şikayeti olan hastalarda daha düşük olduğu görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.01$ ). Subjektif şişlik şikayeti olan hastalarda da DHEAS düzeyi olmayanlara göre düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.06$ ). Diğer FMS semptomları ile leptin, DHEAS ve kortizol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ( $p>0.05$ ).



**Şekil 4.** Dinlendirmeyen uyku, yorgunluk ve subjektif şişlik şikayeti olan ve olmayan fibromiyalji hastalarının DHEAS düzeyleri

## 5. TARTIŞMA

Fibromiyalji Sendromu, kronik yaygın kas-iskelet ağrısı ile karakterize bir hastalıktır (1). Kronik kas iskelet ağrısı yanı sıra eşlik eden sabah sertliği, baş ağrısı, baş dönmesi, irritabl bağırsak ve mesane sendromu, anksiyete, depresyon, raynaud fenomeni, kuru göz ve ağız semptomları, uyku bozukluğu, dismenore, ellerde subjektif şişlik hissi, parestezi gibi bulgu ve yakınmalar günlük hayatı ve yaşam kalitesini etkilemekte olup iş gücü ve mali kayıplara neden olmaktadır. Bu nedenlerden ötürü fibromiyalji hastalarının erken dönemde tedavi edilmesi gerekmektedir. Psikolojik rahatsızlık fibromiyalji hastalarında sıklıkla görülmektedir ve fibromiyalji semptomları stresle alevlenmektedir (3). Hastalığın oluşumunda periferik ve santral ağrı mekanizmalar üzerinde durulmakta olup genetik, travma, inflamasyon, stres, enfeksiyon gibi faktörlerin nöroendokrin anormallikleri tetikleyerek hastalık patogenezinde rol aldıkları düşünülmektedir (21). Fakat etyopatogenezin tam olarak netlik kazanmış olmaması etkin tedavi stratejilerinin belirlenmesinde zorluklara neden olmaktadır.

Bu çalışmada primer fibromiyalji sendromlu hastalarda serum leptin, bazal kortizol ve bazal DHEAS düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Ayrıca serum leptin, bazal kortizol ve bazal DHEAS düzeylerinin yaşam kalitesi ve psikolojik durum ölçekleri ile ilişkisi değerlendirildi.

Cinsiyet farkından kaynaklanabilecek olası hormonal, klinik ve etyolojik faktörlerin dışlanması amacıyla hasta ve kontrol grubu kadın cinsiyetten seçildi. Çalışmaya dahil

edilen fibromiyalji hastalarından 2'si, kontrol grubundan ise 3'ü perimenopozal geriye kalan tüm olgular premenopozal idi.

Çalışmaya alınan FMS'li hastaların yaş ortalaması 36 idi ve çoğunluğu eğitim seviyesi düşük ev hanımları oluşturmaktaydı, bu literatürdeki bilgilerle uyumlu idi (14, 81).

Psikiyatrik komorbitelere kronik ağrı çeken hastalarda yaygın olarak rastlanmaktadır. Dolayısıyla kronik ağrı ile seyreden fibromiyalji sendromunda anksiyete, depresyon, panik bozukluk gibi psikiyatrik şikayetler sıkça görülmektedir, bu psikolojik bozukluklar hastalık şiddeti, fonksiyonel kapasite, ağrı eşiği ve toleransını olumsuz yönde etkilemekte olup ayrıca tedaviye kötü yanıt ile ilişkilidir (82). Bu çalışmada Hamilton depresyon ölçeği ve Hamilton anksiyete ölçeği ortalama puanları FMS'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu. Gormsen ve arkadaşları fibromiyalji sendromlu hastalarda anksiyete ve depresyon düzeyini HAM-A ve HAM-D ölçekleri ile değerlendirmiş ve çalışmamız ile benzer şekilde sağlıklı kontrollere göre fibromiyalji sendromlu hastalarda anksiyete ve depresyon düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır (28). Fibromiyalji hastalarının değerlendirildiği başka bir çalışmada FMS'li hastalarda anksiyete ve depresyon düzeyinin yüksek olduğu ve FMS şiddetinde artış ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (83). Ülkemizde yapılan bir çalışmada fibromiyalji hastalarının %38,75'inde hafif, %25'inde orta ve %25'inde ise ağır depresyon tespit edilmiş ve yaygın ağrı (VAS ağrı) ile Beck depresyon ölçeği (BDÖ) arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (84). Başka bir çalışmada ise fibromiyalji hastalarının psikososyal özelliklerine bağlı olarak anksiyete ve depresyonun değişen oranlarda görüldüğü, anksiyete ve depresyonun FMS' de ağrı düzeylerinden bağımsız olduğu öne sürülmüştür (85). Bu çalışmada hasta grubunda VAS ağrı skoru ile HAM-A ve HAM-D puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu bulundu. Bu ağrı arttıkça psikolojik semptomların da arttığına işaret etmektedir. Sonuç olarak fibromiyalji hastalarında anksiyete, depresyon ve diğer psikiyatrik bozuklukların sık görülmesi henüz keşfedilmemiş ortak bir patofizyolojik yolağa sahip olmalarından kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmada elde ettiğimiz bulgular fibromiyalji hastalarının yaygın ağrı ve hassas nokta gibi sadece fiziksel semptomlar yönünden

değil aynı zamanda anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların varlığı açısından da değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Tedavi düzenlenirken tedavinin hem fiziksel hemde emosyonel disfonksiyona yönelik olmasına dikkat edilmelidir. Zira uzun süreli ağrı ve psikolojik bozukluklar arasında birbirini olumsuz yönde etkileyen bir ilişki olduğu göz ardı edilemez. Kronik ağrı yakınmasının altında bir psikiyatrik bozukluk olabileceği gibi, ağrının kendisi bireyin işlevsellik düzeyini ve yaşam kalitesini etkileyerek psikiyatrik bozukluğa yol açabilir.

Fibromiyalji etki sorgulaması, FMS'li hastalar için geliştirilmiş, fiziksel fonksiyonları, çalışma, depresyon, anksiyete, uyuma, ağrı, tutukluk, yorgunluk ve kendini iyi hissetme gibi durumların değerlendirildiği bir sorgulama formudur. Fibromiyalji hastalarında ortalama puan 50 civarı olup 70 ve üzeri puanlar kişinin hastalıktan şiddetli olarak etkilenmiş olduğunu gösterir. Linares ve arkadaşları FES'in yaşam kalitesini ölçmek için yararlı bir araç olduğunu ve ayrıca tedavi stratejilerinin belirlenmesinde faydalı olabileceğini öne sürmüşlerdir (86). Bu çalışmada hasta grubunun FES puanları kontrol grubunun puanlarından oldukça yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgumuza benzer şekilde, daha önce yapılan çalışmalarda da fibromiyalji hastaların FES puanlarının anlamlı oranda yüksek bulunduğu bildirilmiştir (86, 87). Yapılan çalışmalar göstermektedir ki; FMS'de spesifik laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle hastaların takibinde yaşam kalitesi sorgulama formları önem taşımaktadır. Sivas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FES puanı ile Beck depresyon ölçeği (BDÖ) arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (84). Gür ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde depresyon puanı ile FES puanı korele bulunmuştur (88). Bu çalışmada ise HAM-D ve HAM-A skorları ile FES total puanı arasında arasında bir ilişki tespit edilmedi. Farklı sonuçların bulunması hastalık şiddetinin farklı olması ya da anksiyete ve depresyonun sürekliliği ile alakalı olabilir.

Bu çalışmada Nottingham sağlık profili kullanılarak hastaların enerji seviyesi, ağrı, emosyonel reaksiyon, sosyal izolasyon, uyku ve fiziksel mobilite olmak üzere altı alt grup ve alt grupların toplam puanları ile sağlıkla ilgili yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. Skorlar 0 (en iyi skor) ile 100 (en kötü skor) arasında puanlandırılmaktadır. Hasta grubunda tüm NSP alt grup ve total skorları kontrol

grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ve özellikle ağrı, uyku ve yorgunluk subskorlarının ortalaması yüksek idi. Bu bulgular fibromiyaljide görülen ağrı, dinlendirmeyen uyku ve yorgunluk şikayetlerinin hastaların fiziksel fonksiyonlarını, psikolojik durumlarını ve sosyal yaşamlarını etkileyerek yaşam kalitesinde azalmaya neden olduğu görüşünü doğrulamaktadır.

SCL 90 R testi; psikolojik belirti ve yakınmaları içeren 90 madde ve 10 ayrı belirti boyutundan oluşmaktadır; somatizasyon, depresyon, anksiyete, fobi, düşmanlık, kişilerarası duyarlılık, obsesif kompulsif özellikler, paranoid düşünce, psikotizmi ve ek maddeleri kapsamaktadır. Bu çalışmada tüm SCL 90-R alt grupları fibromiyalji hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Fibromiyalji hastalarında SCL90-R ölçeğinin alt grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde ise SCL 90-R somatizasyon skoru ortalamasının en yüksek olduğu görüldü. Wolfe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da fibromiyalji hastalarına SCL90- R ile yapılan psikolojik değerlendirmede somatizasyon ile kuvvetli bir ilişki bulunmuştur (81). Major depresyon, panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk gibi somatizasyon bozukluğu da fibromiyaljiye eşlik eden komorbitelerdendir. Ancak fibromiyaljide kronik ağrının somatizasyonun bir tezahürü olmadığı ‘gerçek bir ağrı’ olduğu (89), patofizyolojik bir temeli olduğu, nöroduysal bir hastalık olarak değerlendirilmesi gerektiği ve santral sinir sisteminin ağrı işleme yollarında bir bozukluk olduğu gerçeği yadsınamaz.

Ağrı ile başa çıkma ölçeği (ABÖ); kronik ağrı hastalarının organik veya psikojenik ağrı ile başa çıkma biçimlerini değerlendirme aracıdır. Kronik ağrı çeken kişiler ağrıyı azaltmak veya tolere etmek için çeşitli bilişsel ve davranışsal stratejiler geliştirirler. Ağrı ile başa çıkma biçimlerinin bilinmesi, ağrılı hastalara en uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi ve ağrı davranışlarının düzeltilmesi açısından oldukça önemlidir. Kronik ağrı bozukluğunun tedavisindeki önemli ilkeler; olumlu başa çıkma yöntemlerinin güçlendirilmesi, olumsuz olan yöntemlerin söndürülmesi, bilişsel yeniden yapılandırma, gevşeme eğitimi, ağrı davranışına yönelik çevresel tepkileri düzeltme, analjezik ve psikoaktif madde kullanımının azaltarak aktivite düzeyini arttırmayı içermektedir. Araştırmalar olumsuz davranışlar yerine olumlu

başa çıkma yolları öğretilen hastaların ağrıya rağmen daha fonksiyonel bir hayat sürdürebildiklerini göstermiştir (90).

Ataoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada osteoartroz ve fibromiyalji hastaları ağrı ile başa çıkma ölçeği, VAS ağrı ve Hamilton depresyon ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Fibromiyalji hastalarının ağrı ile başa çıkma davranışları sırasıyla; tıbbi çare arama, çaresizlik, kendi kendine başa çıkma, bilinçli bilişsel girişimler olarak bulunmuştur. Osteoartroz grubunun ise en sık kendi kendine başa çıkma davranışını tercih ettikleri tespit edilmiştir. Ayrıca her iki grupta ağrı puanları ile depresyon düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmiştir. Eşlik eden depresyonun ağrı ile başa çıkma yöntemlerini etkilediği belirtilmiştir (90) .

Madenci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 65 osteoartrozlu hasta ile 55 fibromiyaljili hasta ağrı ile başa çıkma ölçeği ile değerlendirilmiştir. Fibromiyalji hastalarının daha çok çaresizlik davranışı, osteoartrozlu hastaların ise kendi kendine başa çıkma ve bilinçli bilişsel girişimlerde bulunma tutumu sergilediklerini bulmuşlardır (91).

Bu çalışmada ise fibromiyalji hastalarının tercih ettikleri ağrı ile başa çıkma davranışları sırasıyla; bilinçli bilişsel girişimler, kendi kendine başa çıkma, tıbbi çare arama ve çaresizlik davranışı şeklinde bulundu. Ataoğlu ve arkadaşları ile Madenci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda fibromiyalji hastalarının daha çok pasif başa çıkma davranışlarını benimsedikleri, bu çalışmamızda ise aktif başa çıkma davranışı olan bilinçli bilişsel girişimleri tercih ettikleri görülmektedir. Bu da çalışmada yer alan fibromiyalji hastalarının kronik rahatsızlıklarına zaman içerisinde uyum geliştirdiklerini düşündürmektedir. Bireylerin bilinçli bilişsel girişimleri bilmesi tedavi üzerinde olumlu etkiler sağlamakta ve ağrı ile daha verimli yaşayabilmektedirler.

Stres ile ilişkili hastalıkların klinik tabloları birbirine benzer ve en önemli ortak özelliklerinden biri de HPA aks değişikliktir. Stres ile ilişkili birçok durumda görülen, HPA aksın değişik seviyelerinde yanıt azlığı ile karakterize 'hipokortizolizm' fenomeni fibromiyalji sendromunda da bildirilmiştir (5). Hipokortizoleminin altında yatan olası mekanizmalar; HPA aksın farklı seviyelerinde

ilgili hormonun salınımında azalma ya da sentezinde azalma, hedef reseptörlerin down regulasyonu ile hormonlardan birinin hipersekresyonu, glukokortikoidlerin negatif feedback etkisine artmış hassasiyet, azalmış serbest kortizol kullanımı, hedef dokuda azalmış kortizol etkisi olarak açıklanmıştır. Hipokortizolemi, stresle ilgili bozuklukların patofizyolojisinde rol mü oynuyor yoksa bu hastalıkların bir sonucu olarak mı geliyor halen aydınlatılamamıştır (92).

Griep ve arkadaşları tarafından 40 primer fibromiyalji, 28 kronik low back pain ve 14 sağlıklı olgunun dahil edildiği çalışmada HPA aks fonksiyonunu değerlendirmek için 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeyi ölçülmüş, CRH provokasyon testi, deksametazon supresyon testi ve ACTH stimülasyon testi yapılmıştır. Çalışma neticesinde fibromiyalji hastalarında hafif bir hipokortizolemi olduğunu tespit etmişlerdir (93).

Deksametazon supresyon testi öncesi ve sonrası tükürük kortizol düzeylerinin FMS'li hastalarda ağrı eşiği ve depresyon ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, artmış kortizol salınımı ve deksametazon supresyon testi sonrası azalmış HPA aks feedback sensitivitesi tespit edilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Basınç ve ısı ağrı eşikleri kortizol salınımı ile ilişkili bulunmazken depresyon tükürük kortizolü ile pozitif olarak korele bulunmuştur. Fibromiyalji sendromunda HPA aks ile ilgili değişikliklerin duygudurum bozukluğu ile alakalı olabileceğini öne sürmüşlerdir (94).

Fibromiyalji hastalarında kortizol sekresyonu ile semptomlar arasında ilişkiyi araştıran bir çalışmada hastaların uykudan uyandıklarında, uyandıktan bir saat sonra, uyandıktan beş saat sonra, öğleden sonra 3-4 arası ve uyumadan otuz dakika önce olmak üzere gün içinde toplam 5 kez tükürük kortizol seviyeleri ölçülmüştür. Fibromiyalji hastaları ile sağlıklı kontroller arasında kortizol seviyesi ve diurnal kortizol varyasyonunun arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ancak ağrı semptomu ile uykudan uyanınca ölçülen ve uyandıktan bir saat sonra ölçülen kortizol düzeyleri arasında pozitif güçlü bir korelasyon olduğunu tespit etmişler. Yorgunluk, uyku bozukluğu, stres semptomları ile kortizol arasında herhangi bir ilişki olmadığını saptamışlardır (95).



Bir çalışmada major depresyonu, posttravmatik stres bozukluğu (PTSB) olan hastalar, FMS'li hastalar ve sağlıklı gönüllüler 24 saatlik üriner kortizol atılımı yönünden araştırılmıştır. Hastaların depresif belirtilerin şiddeti HAM-D ile değerlendirilmiştir. Major depresyon ve PTSD tanısı olan hastalarda 24 saatlik üriner kortizol atılımını anlamlı olarak yüksek bulurlarken FMS'li hastalar ile sağlıklı kontroller arasında 24 saatlik üriner kortizol atılımı açısından fark bulunmamıştır. Üç grupta da HAM-D puanı ile üriner kortizol atılımı arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Ayrıca FMS'li hastalarda miyaljik skor ile 24 saatlik üriner kortizol atılımı arasında herhangi bir korelasyon olmadığı görülmüştür (96).

Gür ve arkadaşları tarafından menstrüel siklusun folliküler fazında olan 68 fibromiyalji hastası, 62 kronik yorgunluk sendromlu hasta ve 46 sağlıklı kontrolü içeren bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada olguların FHS, LH, progesteron, östrodiol, prolaktin ve kortizol düzeylerine ve bu hormonların Beck depresyon ölçeği puanları ile arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Beck depresyon ölçeği puanları yüksek olan fibromiyalji hastalarında kontrollere kıyasla kortizol düzeyleri oldukça düşük bulunmuştur. Depresif semptomu olmayan hastaların kortizol düzeyleri karşılaştırıldığında ise kronik yorgunluk sendromlu hastaların kortizol düzeyleri fibromiyalji hastalarına göre daha düşük tespit edilmiştir. Depresyonda kortizol ve LH seviyeleri düşük olabileceği ve düşük sabah kortizolünün fibromiyaljinin depresif belirtilerine katkıda bulunan biyolojik bir faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir (33). Çalışmamızda fibromiyalji hastalarının HAM-D puanları, NSP puanları, FES puanları ve VAS ağrı puanları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmakla birlikte bazal kortizol düzeyleri açısından iki grup arasında herhangi bir fark bulunmadı. Fibromiyalji hastalarında kortizol düzeyi ile psikolojik durum ve yaşam kalitesi ölçekleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Hasta ve kontrol grubu arasında bazal kortizol düzeyleri arasında fark olmaması; çalışmaya dahil edilen fibromiyalji hastalarının hastalık süresi ile ilgili olabilir. Bilindiği üzere uzamış stres sonrası hipokortisolemi yada HPA aks underaktivasyonu; hiperaktif HPA aks ve aşırı glukokortikoid salınımını takiben gelişebilir (92). Nitekim çalışmaya aldığımız hastaların bir kısmı, şikayeti kısa süre önce başlayan ve yeni tanı alan hastalar iken bir kısmı ise uzun süredir şikayeti olan ve daha önce FMS tanısı alan hastalardı. Uzun süredir şikayeti olan

hastalarda kronik strese cevap olarak HPA aks disfonksiyonu gelişirken, şikayeti kısa süre önce başlayanlarda ise henüz disfonksiyon tablosu oturmamış olabilir, ortalama bazal kortizol düzeylerinin normal bulunması buna bağlı olabilir. Ayrıca yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, uyanma zamanı, fiziksel aktivite gibi faktörler de kortizol değerlerini etkileyebilmektedir. Yine bu çalışmada depresif olan FMS hastaları ile depresif olmayan FMS hastaları arasında kortizol düzeyleri arasında fark olmaması da major depresif bozukluğun subtipleri olan melankolik depresyonun hiperkortizolizm, atipik depresyonun ise hipokortizolizm ile ilişkili (97) olduğu bilgisi ile zıt düşmektedir. Bu da bize FMS’de görülen depresyonun, klasik depresyondan farklı olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan bir çalışmada anksiyete bozukluğu olanlar ile kontrol grubu arasında plazma bazal kortizol düzeyleri karşılaştırılmıştır ve gruplar arasında fark bulunmamıştır (98). Başka bir çalışmada ise yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontrol gruplarının bazal kortizol, bazal DHEAS ve prolaktin seviyeleri ile essitalopram uygulaması sonrasındaki seviyeleri değerlendirilmiştir. Yaygın anksiyete bozukluğu olan hastaların bazal kortizol seviyesinin diğer 2 gruba kıyasla daha düşük olduğu, bazal DHEAS düzeyinin ise kontrol grubuna göre diğer 2 grupta daha düşük olduğunu saptamışlardır (99). Fibromiyalji hastalarının sıklıkla anksiyete ve gerginliğin eşlik ettiği kişilik yapısına sahip olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada fibromiyalji hastalarının HAM-A puanları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulundu. Ancak hasta ve kontrol grubu arasında bazal kortizol düzeyleri açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Anksiyete kortizol ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi anksiyetenin persistant olup olmaması ya da anksiyete şiddetinin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Dehidroepiandrosteron sülfat ve metabolitlerinin; anti inflamatuvar, immunmodülatör, anti-glukokortikoid, anti-oksidan etkilerinin olduğu, periferik dokulardan bağımsız olarak beyinde de sentezlendiği, beyin fonksiyonları ve gelişiminde rolü olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Nöronlar üzerinde koruyucu, büyümelerine katkı sağlayıcı ve yaşam sürelerinin uzaması üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (8, 75). Serum DHEAS seviyelerindeki azalma psikososyal

stres, hayat memnuniyetinde azalma ve fonksiyonel kısıtlanmalar, kişisel stres ve anksiyete ile ilişkilidir. Genel olarak DHEAS'ın, insanların yaşamdan aldıkları keyfin ve yaşam kalitesinin artmasını sağladığı düşünülmektedir (100). DHEA-S gibi nörosteroidlerin akut stres durumlarında artarken kronik strese cevap olarak azaldığı bildirilmiştir (75).

Yoshikawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 50 FMS'li erkek hasta ve 20 depresif erkek hasta bazal DHEAS düzeyleri, total testosteron düzeyleri ve yaşam kalitesi puanları açısından karşılaştırılmıştır. Total testosteron ve bazal DHEAS düzeyleri açısından 2 grup arasında fark yokken FMS'li hastaların yaşam kalitesi düzeylerini daha kötü bulmuşlardır (101). Bu çalışmada da benzer şekilde hasta ve kontrol grubu arasında ortalama bazal DHEAS düzeyleri açısından fark yoktu ve yaşam kalitesi hasta grubunda daha düşük olmakla birlikte DHEAS düzeyi ile herhangi bir ilişki tespit edilmedi.

Başka bir çalışmada ise primer fibromiyalji hastaları ile polimiyaljia romatika/dev hücreli arterit hastalarının serum DHEAS düzeylerine bakılmıştır. Fibromiyalji hastalarında DHEAS düzeyleri normal bulunurken polimiyaljia romatika/dev hücreli arteritli hastalarda yüksek bulunmuştur (102). Desein ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pre ve postmenapozal FMS'li hastalarda DHEAS seviyesinin azaldığını, DHEAS ile FES ağrı subskoru arasında negatif bir ilişki olduğunu tespit etmişler. Ancak VKİ ve yaşa göre düzeltilmiş DHEAS düzeyi ile ağrı arasında herhangi bir ilişki olmadığını saptamışlardır (103).

49-65 yaş arası kadınlarda fiziksel engellilik ve depresif semptomlar ile DHEAS ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada DHEAS düzeylerinde yaşa bağlı düşüş olduğu ve düşük DHEAS düzeylerinin depresif semptomlar ve fiziksel engellilik düzeyinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (104).

Depresyonda DHEAS düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Mayan ve arkadaşlarının (105) yaptığı çalışmada depresyonlu hastalarda DHEAS düzeyinin yüksek olduğu bulunurken Morsink ve arkadaşları (106) depresyonda DHEAS düzeyinin düşük olduğunu ve Hsiao ise yaptığı çalışmada depresyon ile DHEAS düzeyi arasında herhangi bir ilişki olmadığını

(107) tespit etmiştir. Bu çalışmada ise depresif olan ve olmayan fibromiyalji hastalarında DHEAS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi yaş, cinsiyet, sigara, visseral yağ oranı, akut- kronik stres gibi bir çok faktörün DHEAS düzeyleri üzerine etkili olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Semeniuk ve arkadaşlarının anksiyete bozukluğu olan hastaların DHEAS, allopregnanolon, pregnanolon düzeylerini değerlendirdiği çalışmada kontrol grubu ile kıyaslandığında anksiyete bozukluğu olanlarda pregnenolon düzeyi düşük bulunurken allopregnanolon ve DHEAS düzeyleri açısından fark bulmamışlardır (108). Bir çalışmada ise bazal DHEAS düzeyleri anksiyete bozukluğu ve panik bozukluğu olan kişilerde düşük bulunmuştur (99). Başka bir çalışmada ise anksiyete ile DHEAS düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur (107). Bu çalışmada ise fibromiyalji hastalarında DHEAS düzeyleri ile anksiyete arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Oral DHEA uygulaması sonrası karaciğerde hızla DHEAS'a dönüşür ve kan düzeyleri hızla yükselir. DHEA ve DHEAS takviyesi fiziksel ve psikolojik iyilik halini indüklemek, enerji artışı sağlamak yanında uyku kalitesini artırır (109).

Schiffelholz ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada DHEAS'ın uyku-uyanıklık üzerine etkisini araştırmışlardır. Ratlara DHEAS enjekte edilmiş ve enjeksiyon sonrası plazma DHEA ve DHEAS düzeyinin hızla yükseldiği izlenmiş. DHEAS uyku süresi ve yapısı üzerine herhangi bir etki göstermezken EEG üzerinde doza bağlı bir etki yapmış ve 50 mg/kg gibi düşük dozlarda içcik frekans sayısını artırırken, 100 mg/kg gibi bir dozda tam ters etkiler görülmüştür (110).

Scott ve arkadaşları 15 kronik yorgunluk sendromlu (KYS), 15 major depresif ve 11 sağlıklı kontrol olgunun DHEAS düzeylerini karşılaştırmışlar ve kronik yorgunluk sendromlu hastalarda kontrollere kıyasla DHEAS düzeyini daha düşük bulmuşlardır (111). Başka bir çalışmada ise KYS'li hastalar ile sağlıklı kontrollerin DHEAS düzeyleri arasında fark olmadığı görülmüştür (112). Bir çalışmada ise premenopoz kadınlarda kan DHEAS konsantrasyonu ile vitalite derecesi ile pozitif yönde ilişki olduğu tespit edilmiştir (113).

Bu çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında bazal DHEAS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasıyla birlikte fibromiyalji hasta grubunda dinlendirmeyen uyku ve yorgunluk tarifleyen hastaların ortalama DHEAS düzeyleri tariflemeyenlere göre daha düşük bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgumuz literatürde bahsedilen düşük DHEAS düzeylerinin ile yaşam kalitesi, enerji, uyku, fonksiyonel durumu olumsuz yönde etkileyebileceği bilgisiyle uyumluydu (100, 104, 109).

Bazal kortizol ve DHEAS değerleri yerine, DHEAS/Kortizol oranlarına bakılması da önerilmektedir. Bu oran adrenal seviyede androjenler ile glukokortikoidler arasındaki homeostazı yansıtır. Kortizol ve DHEAS'ın birbirinden farklı ve genellikle antagonist etkileri olduğunu düşünürsek bu orana bakmak anabolik denge kavramı açısından önemlidir. Bu oran vücuttaki fonksiyonel kortizol aktivitesini değerlendirmeye olanak sağlar. Anabolik-katabolik hormon oranını dikkate almak yaşlanma ve stres hastalıklarında yararlıdır (114).

Bir çalışmada akut stres durumunda DHEAS/Kortizol oranının arttığı gösterilmiştir (115). Kronik yorgunluk sendromlu hastalarında DHEAS/kortizol oranının değerlendirildiği bir çalışmada ise hasta grubunun tedavi öncesi DHEAS ve DHEAS/kortizol oranı yüksek bulunurken galantamin hidrobromid tedavisi sonrası normal düzeye geldiği görülmüştür (116). Scott ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kortizol/DHEAS oranı kronik yorgunluk sendromu olan grup ve depresyon olan grupta sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek bulunurken iki grup karşılaştırıldığında ise anlamlı fark bulunmamıştır (111). Tükenmişlik sendromunda kortizol/DHEAS oranının bakıldığı çalışmada hastalarda bu oranın daha düşük olduğu görülmüştür (117). Bu çalışmada ise DHEAS/kortizol oranı açısından fibromiyalji hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Aynı şekilde depresif olan ve olmayan fibromiyalji hastaları kıyaslandığında da oranlar benzer bulundu.

Leptin; multifonksiyonel bir hormondur, antiobezite, üreme, hematopoez, anjiogenez, kan basıncı, büyüme, kemik hacmi, lenfoid organ homeostazı ve T lenfosit sistemleri gibi birçok sistemde temel etkileri geniş olarak gösterilmiştir (70). Leptin diurnal bir ritm gösterir, en yüksek düzeylere sabah erken saatlerde ulaşırken

öğleden sonra en düşük seviyedir. Ayrıca kadınlarda menstrüel siklusun farklı fazlarında leptin düzeyleri değişiklik göstermektedir (118). Strese organizmanın koruyucu cevap sisteminin 2 komponenti vardır; bunlar HPA aks ve otonom sinir sistemidir. Leptin HPA aks etkileşimi hakkındaki bilgiler çelişkilidir. Stresin sempatoadrenal sistemi ve HPA aksı aktive etmesi sonucu artmış glukokortikoid düzeylerinin leptin sentezi ve salgılanmasını uyardığını, leptinin CRH salınımını stimule ettiğini gösteren çalışmalar olduğu gibi leptinin CRH salınımını inhibe ettiği, yüksek leptin düzeylerinin akut strese HPA aks cevabını azalttığını, kortizol ile leptin arasında ters bir ilişki olduğunu, leptinin direkt etki ile adrenal kortizol sekresyonunu baskıladığını öne süren çeşitli çalışmalar da vardır (6, 119, 120). Sempatik otonom sinir sistemi; leptin üretiminin önemli düzenleyicilerindendir, sempatik sistem leptini inhibe ederken leptinin sempatik sistemi aktive ettiği gösterilmiştir (121).

Fibromiyalji hastalarında leptin düzeyi Fietta ve arkadaşları tarafından da çalışılmış olup 10 erkek ve 20 postmenapozal FMS'li hastada yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksleri eşleştirilmiş kontrol grubuna göre leptin anlamlı olarak yüksek bulunurken serum kortizol seviyeleri azalma göstermiş ancak bu azalma istatiki olarak anlamlı bulunmamıştır (7). Çalışma neticesinde fibromiyalji etyopatogenezinde leptin ve HPA aks etkileşimi olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ablin ve arkadaşları da fibromiyalji hastalarında leptin düzeylerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırmışlar ve iki grup arasında leptin düzeyi açısından fark saptamamışlardır. Ayrıca fibromiyalji şiddetini yansıtan parametreler ile leptin arasında herhangi bir ilişki bulmamışlardır (122). Bu çalışmada da Fietta ve ark. çalışmasına benzer şekilde fibromiyalji hastalarının leptin düzeyi sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında daha yüksek idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ancak ortalama bazal kortizol düzeyi kontrol grubu ile benzer bulundu. Leptin yüksekliğinin FMS'de mevcut olan otonomik sistem disfonksiyonu nedeniyle sempatik sinir sisteminin leptin üzerindeki düzenleyici etkisinin bozulması ve leptin ile sempatik sistem arasında disregulasyon olmasından kaynaklanabileceği kanaatindeyiz.

Bu çalışmada depresif olan ve olmayan FMS'lilerin leptin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı, ancak hasta grubunun ortalama depresyon puanı ile ortalama leptin düzeyi arasında pozitif yönde ancak istatistiksel olarak anlamlılık sınırında bir ilişki mevcuttu. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada leptin uygulaması sonrası depresyon benzeri aktivitelerde azalma olduğu ve leptin tedavisi ile anksiyete ile ilgili davranışlarda zayıflama olduğu görülmüştür (123, 124). Başka bir çalışmada ise leptin ile anksiyete ve depresyon ölçek (HAM-A, HAM-D) puanları arasındaki ilişkiye bakılmış ve anksiyete ve depresyon ile leptin düzeyi arasında ters bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (125).

Geçici ve arkadaşları yaptıkları çalışmada atipik depresif bozukluğu olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre leptin düzeyi yüksek bulmuşlardır (126).

Kraus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hem kadın hem erkek cinsiyette leptin düzeyleri depresif hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (127).

Deuschle ve arkadaşları depresif hastaların 24 saatlik leptin düzeyi ve kortizol düzeyi ortalamaları arasında kadın ve erkeklerde anlamlı korelasyonun olmadığını bildirirken (128), Antonijevic ve arkadaşları ise depresif hasta ve kontrol gruplarında kadınlarda nokturnal kortizol ve leptin arasında negatif korelasyon bulunduğunu saptamışlardır (129). Bu çalışmada ise leptin ile bazal kortizol arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiş olup direkt kortizol-leptin etkileşimini destekleyen anlamlı sonuçlar bulunmamıştır.

Suomalainen ve arkadaşlarının yaptıkları hayvan deneyinde 4 farklı test (anksiyolitik aktivite ve antidepresan aktivite tahmin testleri) ile farelerin davranışı üzerinde leptinin etkileri incelenmiştir. İntraperitoneal leptin uygulaması sonrası leptinin herhangi bir anksiyojenik, anksiyolitik yada depresif etkisi gösterilememiştir (130). Leptinin anksiyolitik aktivitesi olan NPY'nin bazı aktivitelerini antagonize ederek anksiyojenik etkiye neden olduğu öne sürülmektedir (131). Çalışmamızda fibromiyalji hasta grubunda ortalama anksiyete puanı ile leptin düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki olduğunu tespit edilmiş olup bu bulgu leptinin anksiyojenik etkisi olduğu bilgisi ile uyumluydu.

Piche ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik hepatit C'li hastalarda yorgunluk ve leptin arasındaki ilişki araştırılmış ve yorgunluk etki ölçeği skoru ile leptin düzeyinin korele olduğunu ve yorgunluğun artmış leptin düzeyi ile alakalı olduğunu öne sürmüşlerdir (132). İrritabl barsak sendromu olan hastalarda da yorgunluk ile leptin düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve leptin düzeyi yüksek olan hastalarda daha çok yorgunluk şikayeti olduğu bulunmuştur (133). Uyku ve leptin düzeyi arasında ilişkiyi araştıran çalışmalar yapılmıştır. Spiegel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kronik parsiyel uyku yoksunluğunda leptin düzeylerinin azaldığını tespit etmişlerdir (134). Uyku ve leptin düzeyi arasındaki ilişkinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise kısalmış uyku süresinin azalmış leptin düzeyleri ile ilgili olduğu gösterilmiştir (135). Bu çalışmada ise yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, başağrısı, sabah sertliği ve diğer fibromiyalji semptomları ve yaşam kalitesi ile leptin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Bu çalışmada sadece kortizol ve DHEAS'ın bazal düzeyleri bakılmış olup HPA aksı değerlendirmek için dinamik testlerin yapılması daha yararlı olabilirdi, bu çalışmamızın eksik yönlerindedir. Leptinin kadınlarda adet döngüsü ile değiştiği bilgisi göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda yeralan olguların menstrüel siklusun hangi fazında olduğu sorgulanmamış olması da çalışmamızın diğer kısıtlılıklarındandır. Ayrıca sadece bazal leptin düzeyi baktığımız için leptinin pulsatil salınımı ve diurnal değişiklikleri değerlendirelememiş olup bu nedenle tekrarlanan örneklemelerin bakıldığı çalışmalar daha faydalı olabilir. Çalışmaya alınan hastaların şikayet ve tanı süreleri farklıydı, kimi hastaların şikayetleri kısa süre önce başlamış ve yeni tanı FMS iken bir kısmı ise uzun süredir şikayetleri olan ve eski FMS hastalarıydı, bu nedenle hastalık süresi açısından daha homojen bir seçim yapılabilirdi.

Sonuç olarak; çalışmamızda leptin düzeyinin fibromiyalji hastalarında artmış olduğu ve anksiyete ile leptin düzeyi arasında bir anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiş olup bu da FMS etyopatogenezinde leptinin olası rolüne işaret eder. Ayrıca yorgunluk ve dinlendirmeyen uyku şikayeti olanlarda bazal DHEAS düzeyini azalmış olduğu tespit edilmiş olup DHEAS uyku bozukluğu ve yorgunluğu değerlendirmek için bir parametre olarak kullanılabilir ancak daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. Bu



Çalışma FMS'de leptin düzeyi, DHEAS düzeyi, bazal kortizol düzeyi ve DHEAS/kortizol oranın bakıldığı ve birbirleri ile ilişkilerinin değerlendirildiği ve de aynı zamanda bu hormonların yaşam kalitesi ve psikiyatrik durum ile ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular leptinin FMS etyopatogenezinde muhtemel bir role sahip olabileceğine işaret etmekte olup ileri çalışmalar için yol gösterici olacaktır.

## 6. SONUÇLAR

1. Fibromiyalji hastalarında leptin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.
2. Hasta ve kontrol grubunda bazal DHEAS, bazal kortizol düzeyleri ve DHEAS/kortizol oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
3. Depresif olan ve olmayan FMS'li hastaların hormon düzeyleri arasında fark anlamlı bulunmadı.
4. Hasta grubunda leptin ile DHEAS/kortizol oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.
5. DHEAS ile kortizol arasında negatif yönde anlamlı zayıf korelasyon bulundu.
6. Hasta grubunda hassas nokta sayısı ile VAS ağrı skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu.
7. Hasta grubunun FES puanı, HAM-A puanı, HAM-D puanı, NSP skorları, Modifiye yorgunluk etki skalası skorları, SCL90-R psikolojik belirti tarama testi skorları kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti.
8. Hasta grubunda VAS ağrı skoru ile, HAM-A total puanı, HAM-D puanı, NSP total skoru, modifiye yorgunluk etki skalası skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu.
9. Hasta grubunda ağrı ile başa çıkma ölçeğinde tercih ettikleri başa çıkma davranışları sırasıyla; bilinçli bilişsel girişim, kendi kendine başa çıkma, tıbbi çare arama ve çaresizlik davranışı olarak bulundu.
10. Hastalık süresi ile HAM-A total puan, HAM-D puan, NSP total skor arasında pozitif yönde korelasyon bulundu.

11. FES puanı ile VAS skoru, hastalık süresi, HAM-A puanı, HAM-D puanı, NSP skoru, modifiye yorgunluk etki skalası skoru arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon yoktu.
12. Hasta grubunda HAM-A total puanı ile NSP ağrı, yorgunluk, uyku, sosyal ve emosyonel subskorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu.
13. Hasta grubunda modifiye yorgunluk etki skalası skoru ile HAM-A puanı, HAM-D puanı, NSP total skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon bulundu.
14. Modifiye yorgunluk etki skalası ile HN sayısı, hastalık süresi ve FES puanı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.
15. Hasta grubunda leptin ile HAM-A psişik-somatik puanları ve HAM-A total puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu .
16. Hasta grubunda ortalama HAM-D puanı ile ortalama leptin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon olduğu fakat bunun istatistiksel olarak anlamlılık sınırında olduğu tespit edildi.
17. Hasta ve kontrol grubunda kortizol ve DHEAS ile HAM-A ve HAM-D puanları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi.
18. İki grupta da leptin, kortizol, DHEAS düzeyleri ile modifiye yorgunluk etki skalası skoru, NSP skorları, SCL90- R psikolojik belirti tarama testi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı.
19. Fibromiyalji hastalarında leptin, kortizol ve DHEAS düzeyleri ile hastalık süresi, hassas nokta sayısı, VAS ağrı skoru, FES puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.
20. Fibromiyalji hastalarında DHEAS düzeyi dinlendirmeyen uyku ve yorgunluk tarifleyenlerde tariflemeyenlere göre daha düşük bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı.

## KAYNAKLAR

1. Harris RE, Clauw DJ. Newer treatments for fibromyalgia syndrome. *Ther Clin Risk Manag.* 2008 Dec;4(6):1331-42.
2. Cetin N. Factors affecting the quality of life in patients with fibromyalgia. *Turk J Rheumatol.* 2009;24:77-81.
3. Uveges JM, Parker JC, Smarr KL, McGowan JF, Lyon MG, Irvin WS, et al. Psychological symptoms in primary fibromyalgia syndrome: relationship to pain, life stress, and sleep disturbance. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1279-83.
4. Gür A. Fibromiyaljide etiyopatogenez. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2008;54:4-11.
5. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology.* 2005 Nov;30(10):1010-6.
6. Heiman ML, Ahima RS, Craft LS, Schonher B, Stephens TW, Flier JS. Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology.* 1997 Sep;138(9):3859-63.
7. Fietta P. Counterbalance between leptin and cortisol may be associated with fibromyalgia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2006 Aug;60(4):529.
8. Scott LV, Svec F, Dinan T. A preliminary study of dehydroepiandrosterone response to low-dose ACTH in chronic fatigue syndrome and in healthy subjects. *Psychiatry Res.* 2000 Dec 4;97(1):21-8.
9. Barrett-Connor E, von Muhlen D, Laughlin GA, Kripke A. Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc.* 1999 Jun;47(6):685-91.

10. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990 Feb;33(2):160-72.
11. Şendur ÖF. Ağrılı Kas Sendromları. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N (editor). *Tıbbi Rehabilitasyon.* Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 2004;1221-1238.
12. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji Sendromu Etiyopatogenez. *Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi;* 1998;4:219-225
13. Muller W, Schneider EM, Stratz T. The classification of fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2007 Sep;27(11):1005-10.
14. Bağış S. Fibromiyaljide Klinik Bulgular ve Tanı. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2008;54:12-4.
15. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum.* 2003 Oct;48(10):2916-22.
16. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. In: Koopman WJ, McCarty DJ (eds) *Arthritis and Allied Conditions.* Williams&Wilkins. Baltimore: 1996;1619-40.
17. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 May;62(5):600-10.
18. Hauser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain.* 2010 Jan;14(1):5-10.
19. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007 Jun;21(3):403-25.

20. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*. 2005 Mar-Apr;34(2):140-4.
21. İnanıcı F. Fibromiyalji ve Myofasial Ağrı Sendromları Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. 2005;10:11-8.
22. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):218.
23. Vargas-Alarcon G, Fragoso JM, Cruz-Robles D, Vargas A, Martinez A, Lao-Villadoniga JI, et al. Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with different fibromyalgia syndrome domains. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):2169-73.
24. Solitar BM. Fibromyalgia: knowns, unknowns, and current treatment. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2010;68(3):157-61.
25. Staud R. Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):208.
26. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. *Arthritis and Allied Conditions*. 15th edition Williams&Wilkins. 2005;1869-1910.
27. Akkuş S. Fibromiyalji. In: Göksoy T, ed. *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*. İstanbul, Yüce Dağıtım; 2002;s:777-89.
28. Gormsen L, Rosenberg R, Bach FW, Jensen TS. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2010 Feb;14(2):127 .
29. Ursini F, Naty S, Grembiale RD. Fibromyalgia and obesity: the hidden link. *Rheumatol Int*. 2011 Nov;31(11):1403-8.
30. Petersel DL, Dror V, Cheung R. Central amplification and fibromyalgia: disorder of pain processing. *J Neurosci Res*. 2011 Jan;89(1):29-34.

31. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl.* 2005 Aug;75:6-21.
32. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis.* 2004 Nov;63(11):1504-6.
33. Gur A, Cevik R, Nas K, Colpan L, Sarac S. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(3):R232-8.
34. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1994 Nov;37(11):1583-92.
35. Calis M, Gokce C, Ates F, Ulker S, Izgi HB, Demir H, et al. Investigation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) by 1 microg ACTH test and metyrapone test in patients with primary fibromyalgia syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2004 Jan;27(1):42-6.
36. Cuatrecasas G, Riudavets C, Guell MA, Nadal A. Growth hormone as concomitant treatment in severe fibromyalgia associated with low IGF-1 serum levels. A pilot study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:119.
37. Okifuji A, Turk DC. Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. *J Pain.* 2006 Nov;7(11):851-9.
38. Przekop P, Haviland MG, Morton KR, Oda K, Fraser GE. Correlates of perceived pain-related restrictions among women with fibromyalgia. *Pain Med.* 2010 Nov;11(11):1698-706.
39. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol.* 1999 Jul;26(7):1586-92.

40. Parish JM. Sleep-related problems in common medical conditions. *Chest*. 2009 Feb;135(2):563-72.
41. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Jun;36(6):339-56.
42. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2003 May;48(5):1420-9.
43. Guedj E, Taieb D, Cammilleri S, Lussato D, de Laforte C, Niboyet J, et al. <sup>99m</sup>Tc-ECD brain perfusion SPECT in hyperalgesic fibromyalgia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Jan;34(1):130-4.
44. Yunus MB, Young CS, Saeed SA, Mountz JM, Aldag JC. Positron emission tomography in patients with fibromyalgia syndrome and healthy controls. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug 15;51(4):513-8.
45. Gerdle B, Gronlund C, Karlsson SJ, Holtermann A, Roeleveld K. Altered neuromuscular control mechanisms of the trapezius muscle in fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:42.
46. Staud R. Heart rate variability as a biomarker of fibromyalgia syndrome. *Fut Rheumatol*. 2008 Oct 1;3(5):475-83.
47. Ulas UH, Unlu E, Hamamcioglu K, Odabasi Z, Cakci A, Vural O. Dysautonomia in fibromyalgia syndrome: sympathetic skin responses and RR interval analysis. *Rheumatol Int*. 2006 Mar;26(5):383-7.
48. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum*. 1998 Nov;41(11):1966-71.
49. Goldenberg D. Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum*. 1993;36(11):1489-92.



50. DJ Wallece, Linker-İsraeli M, D Hallegue, S Silverman, D Silver, MH Weisman. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology*. 2001;40:743-9.
51. Wang H, Buchner M, Moser MT, Daniel V, Schiltenswolf M. The role of IL-8 in patients with fibromyalgia: a prospective longitudinal study of 6 months. *Clin J Pain*. 2009 Jan;25(1):1-4.
52. Kaufmann I, Eisner C, Richter P, Hüge V, Beyer A, Chouker A, et al. Lymphocyte subsets and the role of TH1/TH2 balance in stressed chronic pain patients. *Neuroimmunomodulation*. 2007;14(5):272-80.
53. Bennett RM. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009 May;35(2):215-32.
54. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. In: Hochberg MC, Silman AC, Smolen JS, Weinblatt ME, Weismann MH (eds) *Rheumatology London*; Mosby. 2003 p:701-12.
55. Kasper S. The psychiatrist confronted with a fibromyalgia patient. *Hum Psychopharmacol*. 2009 Jun;24 Suppl 1:S25-30.
56. Yılmaz S, Erdem H. Clinical and laboratory findings in fibromyalgia syndrome. *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol- Special Topics*. 2009;2:9-15.
57. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr;67(4):536-41.
58. Godfrey RG. A guide to the understanding and use of tricyclic antidepressants in the overall management of fibromyalgia and other chronic pain syndromes. *Arch Intern Med*. 1996 May 27;156(10):1047-52.
59. Malemud CJ. Focus on pain mechanisms and pharmacotherapy in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Sep-Oct;27(5 Suppl 56):S86-91.

60. Ngian GS, Guyner EK, Littlejohn GO . The use of opioids in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis.* 2011;14:6-11.
61. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007 Jun;21(3):499-511.
62. Borg-Stein J. Treatment of fibromyalgia, myofascial pain, and related disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2006 May;17(2):491-510, viii.
63. Zinnuroglu M. Nonpharmacological and multidisciplinary treatment of fibromyalgia syndrome. *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol- Special Topics.* 2009;2:59-66.
64. Göksoy T. Fibromiyalji tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Romatizma.* 2006;21:361-70.
65. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994 Dec 1;372(6505):425-32.
66. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science.* 1995 Jul 28;269(5223):546-9.
67. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002 Nov;26(11):1407-33.
68. Sandoval DA, Davis SN. Leptin: metabolic control and regulation. *J Diabetes Complications.* 2003 Mar-Apr;17(2):108-13.
69. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Sep;81(9):3419-23.
70. Kırel B, Doğruel N. Yeni bir hormon: Leptin. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi.* 1998;7:421-23

71. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Dec 10;93(25):14564-8.
72. Barb CR. The brain-pituitary-adipocyte axis: role of leptin in modulating neuroendocrine function. *J Anim Sci*. 1999 May;77(5):1249-57.
73. Aydoğan. S. Adrenal Bezler. In: Robert MB, Matthew NL, Bruce MK, Bruce AS(Eds) Çeviri Ed: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. Fizyoloji 5. Baskı, Ankara Güneş Tıp Kitapevleri, 2008; s:883-919
74. Musselman DL, Nemeroff CB. Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996 Jun(30):123-8.
75. Kartalcı Ş, Eşel E. Nörosteroidler: Psikofarmakolojik ve Davranışsal Etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2004;14:38-49.
76. Hechter O, Grossman A, Chatterton RT, Jr. Relationship of dehydroepi and rosterone and cortisol in disease. *Med Hypotheses*. 1997 Jul;49(1):85-91.
77. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int*. 2000 Dec;20(1):9-12.
78. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998;9:114-7.
79. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ , Türkçapar H, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4:251-9.
80. Karaca S, Demir F, Aşkın R, Şimşek İ. Ağrı ile Başa Çıkma Ölçeği Geçerlilik ve Güvenirliği. 5 Türk-Alman Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi, Antalya. 1996.

81. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995 Jan;38(1):19-28.
82. Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, et al. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. *Psychosomatics.* 1999 Jan-Feb;40(1):57-63.
83. Perrot S, Winkelmann A, Dukes E, Xu X, Schaefer C, Ryan K, et al. Characteristics of patients with fibromyalgia in France and Germany. *Int J Clin Pract.* 2010 Jul;64(8):1100-8.
84. Sivas FA, Başkan BM, Aktekin L, Çınar N, Yurdakul F, Özoran K, . Fibromiyalji Hastalarında Depresyon, Uyku Bozukluğu ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2009;55:8-12.
85. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med.* 2004 Nov-Dec;66(6):837-44.
86. Ubago Linares Mdel C, Ruiz-Perez I, Bermejo Perez MJ, Olry de Labry-Lima A, Hernandez-Torres E, Plazaola-Castano J. Analysis of the impact of fibromyalgia on quality of life: associated factors. *Clin Rheumatol.* 2008 May;27(5):613-9.
87. Dogan SK, Aytur YK, Atbasoglu C. Assessment of the relatives or spouses cohabiting with the fibromyalgia patients: is there a link regarding fibromyalgia symptoms, quality of life, general health and psychologic status? *Rheumatol Int.* 2011 Sep;31(9):1137-42.
88. Gur A, Cevik R, Nas K, Sarac AJ, Özen S. Quality of life young fibromyalgia patients and effect of depression. *APLAR J Rheumatol.* 2006;9:70-8.
89. Winfield JB. Does pain in fibromyalgia reflect somatization? *Arthritis Rheum.* 2001 Apr;44(4):751-3.

90. Ataoğlu S, Ataoğlu A, Özkan M, Sır A, Erdoğan F, Gür A, Saraç J. Fibromiyalji ve Osteoartrozlu Hastaların Ağrı ile Başa Çıkma Davranışları. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 1998;44(1):29-31.
91. Madenci E, Herken H, Yağız E, Keven S, Gürsoy S, . Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda Depresyon Düzeyleri ve Ağrı ile Başa Çıkma Becerileri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2006;52(1):19-21.
92. Tanriverdi F, Karaca Z, Unluhizarci K, Kelestimur F. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress.* 2007 Mar;10(1):13-25.
93. Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Prins AP, van der Korst JK, de Kloet ER. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol.* 1998 Jul;25(7):1374-81.
94. Wingenfeld K, Nutzinger D, Kauth J, Hellhammer DH, Lautenbacher S. Salivary cortisol release and hypothalamic pituitary adrenal axis feedback sensitivity in fibromyalgia is associated with depression but not with pain. *J Pain.* 2010 Nov;11(11):1195-202.
95. McLean SA, Williams DA, Harris RE, Kop WJ, Groner KH, Ambrose K, et al. Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2005 Nov;52(11):3660-9.
96. Maes M, Lin A, Bonaccorso S, van Hunsel F, Van Gastel A, Delmeire L, et al. Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatr Scand.* 1998 Oct;98(4):328-35.
97. Gracely RH, Ceko M, Bushnell MC. Fibromyalgia and depression. *Pain Res Treat.* 2012;2012:486590.
98. Gerra G, Zaimovic A, Zambelli U, Timpano M, Reali N, Bernasconi S, et al. Neuroendocrine responses to psychological stress in adolescents with anxiety disorder. *Neuropsychobiology.* 2000;42(2):82-92.

99. Hacimusalar Y Eşel E. Panik bozukluğu ve yaygın Anksiyete Bozukluğu Olan Hastalarda Tek Doz Essitalopram Uygulamasına Hormonal Yanıt. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2008;18:266-73.
100. van Broekhoven F, Verkes RJ. Neurosteroids in depression: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003 Jan;165(2):97-110.
101. Yoshikawa GT, Heymann RE, Helfenstein M, Jr., Pollak DF. A comparison of quality of life, demographic and clinical characteristics of Brazilian men with fibromyalgia syndrome with male patients with depression. *Rheumatol Int*. 2010 Feb;30(4):473-8.
102. Nilsson E, de la Torre B, Hedman M, Goobar J, Thorner A. Blood dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) levels in polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis and primary fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 1994 Jul-Aug;12(4):415-7.
103. Dessen PH, Shipton EA, Joffe BI, Hadebe DP, Stanwix AE, Van der Merwe BA. Hyposecretion of adrenal androgens and the relation of serum adrenal steroids, serotonin and insulin-like growth factor-1 to clinical features in women with fibromyalgia. *Pain*. 1999 Nov;83(2):313-9.
104. Haren MT, Malmstrom TK, Banks WA, Patrick P, Miller DK, Morley JE. Lower serum DHEAS levels are associated with a higher degree of physical disability and depressive symptoms in middle-aged to older African American women. *Maturitas*. 2007 Aug 20;57(4):347-60.
105. Maayan R, Yagorowski Y, Grupper D, Weiss M, Shtauf B, Kaoud MA, et al. Basal plasma dehydroepiandrosterone sulfate level: a possible predictor for response to electroconvulsive therapy in depressed psychotic inpatients. *Biol Psychiatry*. 2000 Oct 1;48(7):693-701.
106. Morsink LF, Vogelzangs N, Nicklas BJ, Beekman AT, Satterfield S, Rubin SM, et al. Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men and women: results from the Health ABC study. *Psychoneuroendocrinology*. 2007 Sep-Nov;32(8-10):874-83.

107. Hsiao CC. Positive correlation between anxiety severity and plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate in medication-free patients experiencing a major episode of depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Dec;60(6):746-50.
108. Semeniuk T, Jhangri GS, Le Melleo JM. Neuroactive steroid levels in patients with generalized anxiety disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001 Summer;13(3):396-8.
109. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Jun;78(6):1360-7.
110. Schiffelholz T, Holsboer F, Lancel M. High doses of systemic DHEA-sulfate do not affect sleep structure and elicit moderate changes in non-REM sleep EEG in rats. *Physiol Behav*. 2000 Jun 1-15;69(4-5):399-404.
111. Scott LV, Salahuddin F, Cooney J, Svec F, Dinan TG. Differences in adrenal steroid profile in chronic fatigue syndrome, in depression and in health. *J Affect Disord*. 1999 Jul;54(1-2):129-37.
112. Cleare AJ, O'Keane V, Miell JP. Levels of DHEA and DHEAS and responses to CRH stimulation and hydrocortisone treatment in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2004 Jul;29(6):724-32.
113. Bell RJ, Donath S, Davison SL, Davis SR. Endogenous androgen levels and well-being: differences between premenopausal and postmenopausal women. *Menopause*. 2006 Jan-Feb;13(1):65-71.
114. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Front Neuroendocrinol*. 2009 Jan;30(1):65-91.
115. Morgan CA, 3rd, Southwick S, Hazlett G, Rasmusson A, Hoyt G, Zimolo Z, et al. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Aug;61(8):819-25.

116. Turan T, Izgi HB, Ozsoy S, Tanriverdi F, Basturk M, Asdemir A, et al. The effects of galantamine hydrobromide treatment on dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Investig.* 2009 Sep;6(3):204-10.
117. Sonnenschein M, Mommersteeg PM, Houtveen JH, Sorbi MJ, Schaufeli WB, van Doornen LJ. Exhaustion and endocrine functioning in clinical burnout: an in-depth study using the experience sampling method. *Biol Psychol.* 2007 May;75(2):176-84.
118. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril.* 2002 Mar;77(3):433-44.
119. Dagogo-Jack S, Selke G, Melson AK, Newcomer JW. Robust leptin secretory responses to dexamethasone in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Oct;82(10):3230-3.
120. Kain ZN, Zimolo Z, Heninger G. Leptin and the perioperative neuroendocrinological stress response. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jul;84(7):2438-42.
121. Rayner DV, Trayhurn P. Regulation of leptin production: sympathetic nervous system interactions. *J Mol Med (Berl).* 2001;79(1):8-20.
122. Ablin JN, Aronov N, Shimon I, Kanety H, Pariente C, Aloush V, et al. Evaluation of leptin levels among fibromyalgia patients before and after three months of treatment, in comparison with healthy controls. *Pain Res Manag.* 2012 Mar-Apr;17(2):89-92.
123. Lu XY, Kim CS, Frazer A, Zhang W. Leptin: a potential novel antidepressant. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Jan 31;103(5):1593-8.
124. Asakawa A, Inui A, Inui T, Katsuura G, Fujino MA, Kasuga M. Leptin treatment ameliorates anxiety in ob/ob obese mice. *J Diabetes Complications.* 2003 Mar-Apr;17(2):105-7.



125. Lawson EA, Miller KK, Blum JI, Meenaghan E, Misra M, Eddy KT, et al. Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Apr;76(4):520-5.
126. Gecici O, Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan AE, Tunckol H, Emul HM, et al. High serum leptin levels in depressive disorders with atypical features. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005 Dec;59(6):736-8.
127. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Pollmacher T. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinology*. 2001 Apr;73(4):243-7.
128. Deuschle M, Blum WF, Englaro P, Schweiger U, Weber B, Pflaum CD, et al. Plasma leptin in depressed patients and healthy controls. *Horm Metab Res*. 1996 Dec;28(12):714-7.
129. Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, Horn R, Brabant G, Steiger A. Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. *J Psychiatr Res*. 1998 Nov-Dec;32(6):403-10.
130. Suomalainen M, Mannisto PT. Lack of effect of leptin on the behaviour of mice predicting the level of anxiety and depression. *Pharmacol Toxicol*. 1998 Sep;83(3):139-42.
131. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*. 1995 Oct 12;377(6549):530-2.
132. Piche T, Gelsi E, Schneider SM, Hebuterne X, Giudicelli J, Ferrua B, et al. Fatigue is associated with high circulating leptin levels in chronic hepatitis C. *Gut*. 2002 Sep;51(3):434-9.
133. Piche T, Huet PM, Gelsi E, Barjoan EM, Cherick F, Caroli-Bosc FX, et al. Fatigue in irritable bowel syndrome: characterization and putative role of leptin. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Mar;19(3):237-43.

134. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004 Dec 7;141(11):846-50.
135. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 2004 Dec;1(3):e62.

**EKLER**  
**EK-1. Fibromiyalji Etki Sorgulama Formu**

1)Şunları Yapabiliyor musunuz?	Her Zaman (0)	Çoğunlukla (1)	Bazen (2)	Hiçbir Zaman (3)	
A. Alışveriş	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
B. Çamaşır Yıkamak (makinede)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C. Yemek Yapmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D. Bulaşık Yıkamak (Elde)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
E. Halı Süpürmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
F. Yatak Düzeltmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
G. Birkaç Kilometre Yürümek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
H. Ziyarete Gitmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I. Bahçe İşleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
J. Araba Kullanmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
K. Merdiven Çıkmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Fiziksel Yeterlilik Total Skor:</b>					
2) Geçen hafta süresince kendinizi kaç gün iyi hissettiniz?	<input type="checkbox"/> :0, <input type="checkbox"/> :1, <input type="checkbox"/> :2, <input type="checkbox"/> :3, <input type="checkbox"/> :4, <input type="checkbox"/> :5, <input type="checkbox"/> :6, <input type="checkbox"/> :7 Puan: 7    6    5    4    3    2    1    0				
3) Geçen hafta hastalığınız nedeniyle kaç gün işe gidemediniz? (Çalışmıyor iseniz geçiniz)	<input type="checkbox"/> :0, <input type="checkbox"/> :1, <input type="checkbox"/> :2, <input type="checkbox"/> :3, <input type="checkbox"/> :4, <input type="checkbox"/> :5, <input type="checkbox"/> :6, <input type="checkbox"/> :7 Puan: 0    1    2    3    4    5    6    7				
4) Ağrı şiddetiniz nasıl? (VAS) Ağrı yok	Dayanılmaz ağrı var 				
5) İşe gittiğiniz günlerde ağrı ve hastalığınıza bağlı diğer semptomlar işinize kadar etkiledi?	Etkilemedi				Aşırı etkiledi
6) Yorgunluk derecenizi lütfen işaretleyiniz Hiç yorgunluk hissetmiyorum	Son derece yorgun hissediyorum 				
7) Sabah uyanıldığınızda kendinizi nasıl hissediyorsunuz? Dinlenmiş	Çok Yorgun 				
8) Tutukluğunuzun derecesi nedir? Tutukluk yok	Şiddetli tutukluk var 				
9) Kendinizi gergin sinirli yada tedirgin hissediyor musunuz? Hayır	Çok fazla 				
10) Kendinizi ne derece depresif hissediyorsunuz? Depresif değil	Çok depresif 				

## EK-2. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

	0: Yok	1: Hafif: Düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar	2: Orta: Daha sürekli ve daha uzun süreli ortaya çıkar, hastanın bununla başa çıkması önemli çabalar gerektirir.	3: Şiddetli : Sürekli hastanın yaşamına egemen	4: Çok şiddetli : Kişiyi inkapasite durumuna getirir
1-Anksiyeteli Mizaç: Endişeler kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, iritabilite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2-Gerilim: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkilerikolayca ağlamaya başlama,ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3-Korkular: Karanlıktan,yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafikten, kalabalıktan.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4-Uykusuzluk: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyandığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5-Entelektüel(Kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6-Depresif Mizaç: İlgi yitimi , hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7-Somatik: Müsküler;Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği,miyoklonik sıçramalar,diş gıcırdatma,titrete konuşma, artmış kas tonusu Duyusal: Kulak çınlaması, görme bulanıklığı,sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları,karıncaalma duyumu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8-Kardiyovasküler Semptomlar: Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu,ü ekstra sistoller	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9-Solunum Semptomları: Göğüste baskı veya sıkışma boğulma duygusu,iç çekme, dispne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10-Gastrointestinal Bulgular: Yutma güçlüğü, barsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11-Genitoüriner Semptomlar: Sık işeme, amenore, menoraji, frijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12-Otonomik Semptomlar: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim başağrısı,saçların diken diken olması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13-Görüşme Sırasındaki Davranış: Yerinde duramama,huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kırışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geğirme,canlı tendon sıçramaları,dilate pupiller, egzoftalmus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Psşik (1,2,3,5,6)					
Somatik (4,7,8,9,10,11,12,13)					
Toplam Puan:					

### EK-3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

<b>1-DEPRESİF DUYGUDURUM</b> -Keder, umutsuzluk, çaresizlik, değersizlik	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	0: Yok 1: Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor 2: Hasta bu duygularını sözel olarak kendiliğinden ifade ediyor. 3: Hastada bunların bulunduğu yüz mimikleri ve duruşu ve sesinden ve ağlamasından açıkça anlaşılıyor. 4: Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz ifade ediyor
<b>2-SUÇLULUK DUYGULARI</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	0: Yok 1: Kendi kendini kırıyor insanları üzdüğünü sanıyor 2: Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor 3: Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları 4: Kendisini ihbar yada itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonları var.
<b>3-İNTİHAR</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	0: Yok 1: Hayatı yaşamaya değer bulmuyor 2: Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor. 3: İntiharını düşünüyor yada bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor. 4: İntihar girişiminde bulunmuş (Herhangi bir intihar girişimi ani bir kararı takip etse de 4 işaretlenmelidir.)
<b>4-ERKEN UYKUSUZLUK(UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ)</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	0: Yok 1: Hasta bazen gece uykuya dalmadan önceki yarım saat, yatakta uyanık kalmıştır. 2: Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.
<b>5-GECE YARISI UYANMA (UYKUYU SÜRDÜRME GÜÇLÜĞÜ)</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	0: Yok 1: Hasta gece boyu uykusuzluktan ve huzursuzluktan yakınır. 2: Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir. (Herhangi bir neden olmaksızın Tuvalet ihtiyacı gibi)
<b>6-SABAH ERKEN UYANMA</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	0: Yok 1: Sabah erken uyanır ama tekrar uykuya dalar. 2: Sürekli erken uyanır ve bir daha uyuyamaz.
<b>7-ÇALIŞMA VE AKTİVİTELER</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	0: Herhangi bir sorun yok 1: Hasta işi ve/veya iş dışı etkinlikleri ile ilgili yetersizliklerini ifade eder. 2: Aktivitelerine, işine yada boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor yada başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor) 3: Hastanın işine ayırdığı zamanileri derecede azalmış veya belirgin iş verimi düşmüştür. Yatan hastalar servis aktivitelerine 3 saatten az katılmaktadır. 4: Hastalığından dolayı kesinlikle çalışamaz durumdadır. Hastanede yatan hastalar servis işlerini yardımsız yapamaz yada yapsa bile bunun dışında aktiviteleri yoktur.
<b>8-RETARDASYON</b> Düşünce ve konuşmada yavaşlama, hareketlerde azalma, dikkatini toplayamama, motor aktivitelerde azalma	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	0: Düşünceleri ve konuşması normal 1: Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor 2: Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor 3: Görüşme yapmakta güçlük çekiyor 4: Tam stuporda

<b>9- AJİTASYON</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	0:Yok 1:Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor 2:Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.
<b>10-PSİŞİK ANKSİYETE</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	0:Herhangi bir sorun yok 1:Subjektif gerilim ve iritabilite 2:Küçük şeylere üzülüyor 3:Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor 4:Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.
<b>11-SOMATİK ANKSİYETE</b> Anksiyetenin fizyolojik eşlik edenleri Örn; Gastrointestinal; Ağız kuruluğu, gaz, hazımsızlık, ishal, kramplar, geğirme Kardiyovasküler; Kalp çarpıntısı, baş ağrıları Solunum: Aşırı nefes alma, iç çekme, sık sık idrara çıkma, terleme Geçen hafta bu şeyler sizi ne kadar rahatsız ediyordu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	0:Yok 1:Hafif 2:İlmlı 3:Şiddetli 4:Çok şiddetli
<b>12-SOMATİK SEMPTOMLAR GASTROİNTESTİNAL</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	0:Yok 1:İştahsız ancak personelin ısrarıyla yiyor, karnının şiş olduğunu söylüyor 2:Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları yada GİS semptomları için ilaç istiyor yada ilaca ihtiyaç duyuyor
<b>13-SOMATİK SEMPTOMLAR GENEL</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	0:Yok 1:Ekstremitelerde, sırtında yada başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı kolay yorulma 2:Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir
<b>14-GENİTAL SEMPTOMLAR</b> Bu konuda bilgi alınmazsa 0 işaretlenmelidir. Adet düzensizlikleri burada belirtilmelidir ve 2 işaretlenir. (Ör libido kaybı ve menstürel bozukluk gibi)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	0-Yok 1- hafif 2-Şiddetli
<b>15-HİPOKONDRIYAKLIK</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	0:Yok 1: Kuruntulu 2:Aklını sağlık konularına takmış durumda 3:Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor 4:Hipokondriyaklık delüzyonları
<b>17-KİLO KAYBI</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	A-Tedavi öncesi anamnezde; 0:Kilo kaybı yok 1:Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı. 2:Kesin (hastaya göre kilo kaybı)  B-Psikiyatir tarafından haftada bir yapılan kontrollerde; 0:Haftada 0,5 kg'dan daha az zayıflama 1: Haftada 0,5 kg'dan daha fazla zayıflama 2: Haftada 1 kg'dan daha fazla zayıflama
<b>14-DURUMU HAKKINDA GÖRÜŞÜ (İÇGÖRÜ KAYBI)</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	0:Hasta depresyonda olduğunu kabul eder. 1: Hasta olduğunu kabul eder ancak bunu ilgisiz şeylere (kötü hava, iklim, aşırı çalışma gibi) bağlar. 2: Hasta olduğunu kabul etmez.
<b>TOPLAM SKOR</b>		

#### EK-4. Nottingham Sağlık Profili

NSP-AĞRI-1. Gece ağrım var	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-AĞRI-2. Dayanılmaz ağrılarım var	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-AĞRI-3. Hareket ederken ağrılarım var	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-AĞRI-4. Yürürken ağrım var	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-AĞRI-5. Ayakta ağrım var	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-AĞRI-6. Devamlı ağrı içindeyim	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-AĞRI-7. Merdiven inip çıkarken ağrım var	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-AĞRI- 8. Otururken ağrım var	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
<b>1. NHP-AĞRI-TOTAL SUBSKOR</b>	
NSP-FİZİKSEL AKTİVİTE-9. Yalnız ev içinde yürüyebiliyorum	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-FİZİKSEL AKTİVİTE-10. Eğilmek çok zor	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-FİZİKSEL AKTİVİTE-11. Hiç yürüyemiyorum	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-FİZİKSEL AKTİVİTE-12. Merdiven inip çıkmakta zorlanıyorum	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-FİZİKSEL AKTİVİTE-13. Bir yere uzanmakta güçlük çekiyorum	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-FİZİKSEL AKTİVİTE-14. Giyinmede güçlüğümlerim var	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-FİZİKSEL AKTİVİTE-15. Uzun süre ayakta duramıyorum	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-FİZİKSEL AKTİVİTE-16. Sokakta yürümek için yardım gerekiyor	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
<b>2. NHP-FİZİKSEL AKTİVİTE-TOTAL SUBSKOR</b>	
NSP-YORGUNLUK-17. Her zaman yorgunum	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-YORGUNLUK-18. Her şey gayret gerektiriyor	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-YORGUNLUK-19 Hiç enerjim yok	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
<b>3. NHP-YORGUNLUK-TOTAL SUBSKOR</b>	
NSP-UYKU-20. Uyku ilacı alıyorum	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-UYKU-21. Sabah erken saatte uyanıyorum	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-UYKU 22. Gece uykum kaçıyor	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-UYKU-23. Uyumakta güçlük çekiyorum	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-UYKU-24. Gece uykum çok kötü	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
<b>4. NHP-UYKU-TOTAL SUBSKOR</b>	
NSP-SOSYAL İZOLASYON-25 kendimi yalnız. hissediyorum	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-SOS İZOLASYON-26. insanlarla ilişki kurmakta güçlük çekiyorum	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-SOS İZOLASYON-27. kendimi hiç kimseye yakın hissetmiyorum	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-SOS İZOLASYON-28. insanlara ayak bağı olduğumu düşünüyorum	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-SOS İZOLASYON-29. İnsanlarla geçinemiyorum	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
<b>5. NHP-SOSYAL İZOLASYON-TOTAL SUBSKOR</b>	
NSP-EMOSYONEL REAKS.-30. Olaylar beni zorluyor	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP-EMOS.REAKS.-31 beni neyin neşelendirdiğini bile unuttum	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP- EMOS.REAKS.-32. kendimi uçurumun kenarında hissediyorum	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP- EMOS.REAKS.-33 günler zor geçiyor	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP- EMOS.REAKS.-34-bugünlerde sık sık hiddetleniyorum	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP- EMOS.REAKS.-35. Kendimi kontrol edemeyeceğimi hissediyorum	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP- EMOS.REAKS.-36. Endişelerim gece uyumama engel oluyor	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
NSP- EMOS.REAKS.-37. hayatın çekilmez olduğunu düşünüyorum	<input type="checkbox"/> 1:E <input type="checkbox"/> 2:H
<b>6. NHP-EMOSYONEL REAKS.-TOTAL SUBSKOR</b>	

## EK-5. Ağrı ile Başa Çıkma Ölçeği

AĞRI İLE BAŞA ÇIKMA ÖLÇEĞİ	Hiçbir zaman	Çok az	Arada sırada	Sık sık
İnsanlar yaşamlarında bazı rahatsızlıklarla karşılaşılır. Biz insanların rahatsızlıklar karşısında nasıl davrandığını öğrenmek ve kendilerine bu konuda yardımcı olmak istiyoruz. Siz ağrınız olduğunda neler düşünür, hangi duyguları yaşar ve nasıl davranırsınız? Size en uygun cevabı işaretleyiniz.				
Ağrım olduğunda				
1- Yatağımda uzanırım yada uyurum..	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- Arkadaşlarım, ailem ya da eşimle konuşurum, telefonda birisiyle konuşurum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3- İşime veya ev işine dikkatimi veririm.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4- Germe yada esneklik sağlayıcı hareketler yaparım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5- Sıcak bir duş alırım yada banyo yaparım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6- Yürüyüşe çıkarım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7- Hoşlandığım bazı şeyleri yaparım.(Özel zevkler)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8- Başkaları ile birlikte olmaya çalışırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9- Ağrımın olmadığını hayal ederim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10- Sakinleştirici ilaç alırım (diazem, librium v.b.).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11- Ben-Gay, Naprosyn gibi bir ağrı merhemi kullanırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12- Kendi başıma, yalnız kalırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13- Isıtıcı yada soğutucu torba (termofor, havlu) kullanırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14- Ağrımın bana verdiği ızdıraba dikkat kesilirim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15- Derin nefes alıp vererek gevşemeye çalışırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16- Magazin dergisi, gazete veya kitap okurum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17- Olumlu özelliklerim üzerinde düşünürüm.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18- Askı veya bileklik gibi destek kullanırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19-(Doktor reçetesi ile) uyuşturucu ağrı kesiciler (morfin, kodein) alırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20- Televizyon izlerim veya radyo dinlerim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21- Ağrıyan kısmımı yükseğe kaldırırım veya destek olarak yastık kullanırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22- Başka şeyleri düşünürüm.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23- Rahatlatıcı müzik dinlerim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24- Ağrılarım ne kadar şiddetli diye düşünürüm.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25- Ağrıya daha fazla dayanamayacağımı düşünürüm.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26- Başkalarından yardım ve destek isterim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27- Hoşlandığım bir şeyler yaparım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28- Kendimi kötü hissederim ve ağlarım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29- Benden daha kötü durumdaki insanları düşünürüm.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TOPLAM				



## EK-6. SCL 90-R Psikolojik Belirti Tarama Testi

	Hiç	Çok az	Orta derece	Oldukça	İleri derece
Aşağıda zaman zaman herkeste olabilecek yakınmaların ve sorunların bir listesi vardır. Lütfen her birini dikkatle okuyunuz. Sonra bu durumun bu gün de dâhil olmak üzere <u>son üç ay</u> içerisinde sizi <u>ne ölçüde</u> huzursuz ve tedirgin ettiğini gösterilen şekilde numaralandırarak boşluk bırakılan yere yazınız.					
1-Baş ağrısı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- Sinirlilik ya da içinin titremesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3- Zihinden atamadığınız tekrarlayan, hoşla gitmeyen düşünceler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4- Baygınlık ya da baş dönmesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5- Cinsel arzu ve ilginin kaybı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6- Başkaları tarafından eleştirilme duygusu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7- Herhangi bir kimsenin düşüncelerinizi kontrol edebileceği fikri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8- Sorunlarınızdan pek çoğu için başkalarının suçlanması gerektiği duygusu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9- Olayları anımsamada güçlük	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10- Dikkatsizlik ya da sakarlıkla ilgili düşünceler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11- Kolayca gücenme, rahatsız olma hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12- Göğüs ya da kalp bölgesinde ağrılar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13- Caddelerde veya açık alanlarda korku hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14- Enerjinizde azalma veya yavaşlama hali	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15- Yaşamınızın sonlanması düşünceleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16- Başka kişilerin duymadıkları sesleri duyma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17- Titreme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18- Çoğu kişiye güvenilmemesi gerektiği hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19- İştah azalması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20- Kolayca ağlama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21- Karşı cinsten kişilerle utangaçlık ve rahatsızlık hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22- Tuzağa düşürülmüş veya yakalanmış olma hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23- Bir neden olmaksızın aniden korkuya kapılma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24- Kontrol edilemeyen öfke patlamaları	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25- Evden dışarı yalnız çıkma korkusu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26- Olanlar için kendisini suçlama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27- Belin alt kısmında ağrılar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28- İşlerin yapılmasında erteleme duygusu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29- Yalnızlık hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30-Karamsarlık hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31-Her şey için çok fazla endişe duyma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32-Her şeye karşı ilgisizlik hali	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33-Korku hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34-Duygularınızın kolayca incitilebilmesi hali	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35- Diğer insanların sizin özel düşüncelerinizi bilmesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36- Başkalarının sizi anlamadığı veya hissedemeyeceği duygusu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37- Başkalarının sizi sevmediği ya da dostça olmayan davranışlar gösterdiği hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38- İşlerin doğru yapıldığından emin olmak için çok yavaş yapmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39- Kalbin çok hızlı çarpması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40- Bulantı ve midede rahatsızlık hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41- Kendini başkalarından aşağı görme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42- Adale (kas) ağrıları	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43- Başkalarının sizi gözlediği veya hakkınızda konuştuğu hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44- Uykuya dalmada güçlük	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45- Yaptığımız işleri bir ya da birkaç kez kontrol etme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46- Karar vermede güçlük	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47- Otobüs, tren, metro gibi araçlarla yolculuk etme korkusu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48- Nefes almada güçlük	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49- Soğuk veya sıcak basması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50- Sizi korkutan belirli uğraş, yer veya nesnelere kaçınma durumu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

51- Hiç bir şey düşünmeme hali	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52- Bedeninizin bazı kısımlarında uyuşma, karıncalanma olması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
53- Boğazınıza bir yumru takınmış hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
54- Gelecek konusunda ümitsizlik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55- Düşüncelerinizi bir konuya yoğunlaştırmada güçlük	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
56- Bedeninizin çeşitli kısımlarında zayıflık hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
57- Gerginlik veya coşku hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58- Kol ve bacaklarda ağırlık hissi. Aşırı yemek yeme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
59- Ölüm ya da ölme düşünceleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
60- Aşırı yemek yeme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
61- İnsanlar size baktığı veya hakkınızda konuştuğu zaman rahatsızlık duyma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
62- Size ait olmayan düşüncelere sahip olma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
63- Bir başkasına vurmak, zarar vermek, yaralamak dürtülerinin olması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
64- Sabahın erken saatlerinde uyanma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
65- Yıkanma, sayma, dokunma, gibi bazı hareketleri yineleme hali	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
66- Uykuda huzursuzluk, rahat uyuyamama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
67- Bazı şeyleri kırıp dökme hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
68- Başkalarının paylaşıp kabul etmediği inanç ve düşüncelerin olması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
69- Başkalarının yanında kendini çok sıkılgan hissetme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
70- Çarşı, sinema gibi kalabalık yerlerde rahatsızlık hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
71- Her şeyin bir yük gibi görünmesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
72- Dehşet ve panik nöbetleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
73- Toplum içinde yer, içerken huzursuzluk hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
74- Sık sık tartışmaya girme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
75- Yalnız bırakıldığımızda sinirlilik hali	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
76- Başkalarının sizi başarılarınız için yeterince takdir etmediği duygusu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
77- Başkalarıyla birlikte olunan durumlarda bile yalnızlık hissetme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
78- Yerinizde duramayacak ölçüde rahatsızlık hissetme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
79- Değersizlik duygusu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
80- Size kötü bir şey olacaktı hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
81- Bağırma ya da eşyaları fırlatma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
82- Topluluk içinde bayılacağınız korkusu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
83- Eğer izin verirsiniz insanların sizi sömüreceği duygusu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
84- Cinsiyet konusunda sizi çok rahatsız eden düşüncelerin olması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
85- Günahlarınızdan dolayı cezalandırılmanız gerektiği düşüncesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
86- Korkutucu türden düşünce ve hayaller	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
87- Bedeninizde ciddi bir rahatsızlık olduğu düşüncesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
88- Başka bir kişiye karşı asla yakınlık duymama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
89- Suçluluk duygusu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
90- Aklınızda bir bozukluğun olduğu düşüncesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>SOMATİZASYON:</b> 12 maddelik (1,4,12,27,40,42,48,49,52,53,56,58)					
<b>OBSESİF-KOMPULSİF:</b> 10 maddelik (3,9,10,28,38,45,46,51,55,65)					
<b>KİŞİLER ARASI DUYARILIK:</b> 9 maddelik (6,21,34,36,37,41,61,69,73)					
<b>DEPRESYON:</b> 13 maddelik ( 5,14,15,20,22,26,29,30,31,32,54,71,79)					
<b>KAYGI:</b> 10 maddelik (2,17,23,33,39,57,72,78,80,86)					

<b>ÖFKE-DÜŞMANLIK:</b> 6 maddelik (11,24,63,67,74,81)					
<b>FOBİK ANKSİYETE:</b> 7 maddelik ( 13,25,47,50,70,75,82)					
<b>PARANOİD DÜŞÜNCE:</b> 6 maddelik (8,18,43,68,76,83)					
<b>PSİKOTİZM:</b> 10 maddelik ( 7,16,35,62,77,84,85,87,88,90)					
<b>EK MADDELER:</b> 7 maddelik ( 19,44,59,60,64,66,89)					
<b>TOPLAM</b>					

**EK-7. Modifiye Yorgunluk Etki Skalası**

<b>MODİFİYE YORGUNLUK ETKİ SKALASI</b>					
	<b>Hiç</b>	<b>Hafif</b>	<b>Orta</b>	<b>Şiddetli</b>	<b>Aşırı</b>
<b><i>Fiziksel fonksiyon subskalası</i></b>					
1-Beceriksizleştim ve düzensizleştim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2-Fiziksel aktivitelerimi kendi eski hızımda yapabiliyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3-Fiziksel aktivitelere daha az motive olurum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4-Uzun süreli fiziksel aktivitelere sıkıntı hissediyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5-Kaslarımı güçsüz hissediyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6-Fiziksel olarak rahatsız olurum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7-Fiziksel işleri tamamlamada yetersizim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8-Fiziksel aktivitelerimi sınırladım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9-Uzun süreli ve sık dinlenmeye ihtiyaç duyarım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b><i>Kognitif fonksiyon subskalası</i></b>					
10- Dikkatim azaldı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11-Uzun süreli dikkatimi toplamada zorlanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12-Açık ve net bir şekilde düşünemem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13-Unutkanım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14-Karar vermede zorlanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15-Düşünmeyi gerektirecek şeyleri yapmak için motive Olamam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16-Düşünmeyi gerektiren işleri bitirmede zorlanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17-Düşüncelerimi düzenlemede zorlanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18- Düşüncelerim yavaşladı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19- Konsantre olmada sıkıntı çekerim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b><i>Psiko-sosyal fonksiyon subskalası</i></b>					
20- Sosyal aktivitelere girme motivasyonum azaldı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21- Ev dışı aktiviteleri yapma yeteneğim sınırlandı.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p><b>Günlük aktivitelerde yorgunluk etkisi</b></p> <p>Hiç yorgunluk hissetmiyorum <span style="float: right;">Son derece yorgun hissediyorum</span></p>					
<b>TOPLAM SKOR</b>					

T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Özlem TUFAN'a ait **Primer Fibromiyalji Hastalarında Serum Leptin, Bazal Kortizol, Bazal Dehidroepiandrosteron Sülfat Düzeyleri ve Psikolojik Durum ile Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri** adlı çalışma, jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 3/9/13

Başkan : .....  
Üye : .....  
Üye : .....

**Prof. Dr. Hüseyin DEMİR**  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD.  
Dip. No: 90AA069  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

**Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞ**  
E.Ü. Tıp Fakültesi Hastaneleri  
FTR ve Algoloji Uzmanı  
Dip. No: 73820

**Prof. Dr. Salih ÖZÖÇMEN**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri  
FTR ve Algoloji Uzmanı  
Dip. No: 73820

İmza