

Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda Serum Prolaktin Düzeylerinin Klinik Parametrelerle Korelasyonu

The Correlation of Serum Prolactin Levels and Clinical Parameters in the Patients with Fibromyalgia Syndrome

Nurcan Kılıç Baygutalp¹, Buminhan Seferoğlu², Fatih Baygutalp², Kazım Şenel²

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışma fibromiyalji sendromlu hastalarda serum prolaktin düzeylerini tespit etmek ve prolaktin düzeyleri ile klinik parametrelerin korelasyonunu araştırmak amacıyla yapıldı.

Yöntemler: 1990 ACR tanı kriterlerine göre fibromiyalji tanısı konulan 19 premenapozal kadın hasta ve 24 premenapozal sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda serum prolaktin düzeyleri belirlendi. Serum prolaktin düzeyi Roche E170 hormon analizöründe elektrokemilüminesans yöntemle ölçüldü. Fibromiyalji hastalarında yaygın vücut ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk, sabah tutukluğu, uyku bozukluğu, hassas nokta sayısı, Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) ve depresyon klinik parametreler olarak değerlendirildi.

Bulgular: Fibromiyalji hastalarında serum prolaktin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.01$). Fibromiyalji hastalarında serum prolaktin düzeyleri ile yorgunluk ($r=0.870$, $p<0.01$), FIQ ($r=0.574$, $p<0.05$), Beck depresyon skalası ($r=0.490$, $p<0.05$) ve uyku bozukluğu ($r=0.463$, $p<0.01$) arasında pozitif korelasyonlar vardı.

Sonuçlar: Fibromiyalji hastalarında prolaktin disfonksiyonunun yorgunluk, FIQ, Beck depresyon skalası ve uyku bozukluğu gibi klinik parametrelerle ilişkili olabileceği düşünüldü.

Anahtar sözcükler: Fibromiyalji, rehabilitasyon, prolaktin, klinik parametreler

ABSTRACT

Objective: This study was performed to identify serum prolactin levels and investigate the relationship among prolactin and clinical parameters on fibromyalgia patients.

Methods: 19 premenopausal female patients with fibromyalgia whom were diagnosed according to ACR 1990 criteria and 24 premenopausal healthy female controls were included in this study. Serum prolactin levels were determined in both patient and control groups. Prolactin was measured on Roche E170 hormone analyser by electrochemiluminescence method. Widespread body pain, headache, fatigue, morning stiffness, sleep disorder, the number of tender points, Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) and depression were evaluated as clinical parameters in the patients with fibromyalgia.

Results: Serum prolactin levels were significantly higher in patients with fibromyalgia than in control group ($p=0.01$). There were significantly positive correlations between prolactin levels and fatigue ($r=0.870$, $p<0.01$), FIQ ($r=0.574$, $p<0.05$), Beck depression scale ($r=0.490$, $p<0.05$) and sleep disorder ($r=0.463$, $p<0.01$) in the patient group.

Conclusion: It was concluded that prolactin disfunction may be related to the clinical parameters such as fatigue, FIQ, Beck depression scale and sleep disorder in the patients with fibromyalgia.

Keywords: Fibromyalgia, rehabilitation, prolactin, clinical parameters

Yazışma Adresi Corresponding Author

Nurcan Kılıç Baygutalp
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
Erzurum, Türkiye

Tel: 0 530 543 53 77

E-posta: eczbaygutalp80@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 12.03.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 18.03.2013

Giriş

Fibromiyalji sendromu kas-iskelet sisteminde yaygın vücut ağrısı, spesifik anatomik bölgelerde hassas noktalar, uyku bozukluğu, yorgunluk ve psikolojik bozukluklarla karakterize non-inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır (1,2). Birçok hastalıkla birlikteliği olabilen fibromiyaljide yorgunluk, bitkinlik, azalmış ağrı eşliği, sabahları yorgun uyanma, sabah tutukluğu, yumuşak dokularda subjektif şişkinlik hissi, parestezi, tremor, aşırı terleme, soğuk ekstremiteler, migren, dismenore, irritabl kolon sendromu, dizürü, anksiyete, Raynaud fenomeni, solunum sistemi ve kardiyak sistem semptomları gibi çok çeşitli semptomlar görülebilir (3,4).

Fibromiyaljinin etyolojisi henüz kesin olarak açıklanamamıştır. Bununla beraber, genetik faktörler, uyku düzensizliği, stres, bölgesel kan akımı değişikliği, metabolik ve immünolojik bozukluklar gibi çeşitli faktörlerin rolü olduğu öne sürülmüştür (5,6). Fibromiyalji hastalarında yapılan çalışmalarda net olarak kas patolojileri gösterilemediğinden ve çalışmalar arasında uyumsuzluklar bulunduğundan son yıllarda çalışmalar daha çok santral sinir sistemi anormallikleri üzerine yoğunlaşmıştır (7). Bu çalışmaların birçoğunda nöroendokrin bozukluklar ile biyokimyasal parametrelerde değişiklikler tespit edilmiştir (8).

Bu çalışmada fibromiyalji hastalarında serum prolaktin düzeyleri ile klinik parametreler yaygın vücut ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk, sabah tutukluğu, uyku bozukluğu, hassas nokta sayısı, Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) ve Beck depresyon skalası arasındaki korelasyon değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada hastanemiz Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne başvuran ve ACR 1990 tanı kriterlerine göre fibromiyalji tanısı konulan premenapozal 19 kadın hasta ile benzer yaşlardaki premenapozal 24 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak alındı. Fibromiyalji hastaları ve sağlıklı kontrollerde prolaktin düzeyleri tespit edildi. Fibromiyalji hastalarında klinik parametreler olarak; yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ- Fibromiyalji Etki Sorgulaması), hassas nokta sayısı (HNS), Beck depresyon skalası (Beck DS), sabah tutukluğu, baş ağrısı ve uyku bozukluğu değerlendirildi.

FIQ- Fibromiyalji Etki Sorgulaması orjinal Fibromiyalji Etki Sorgulaması Anketi'nin (9), Türkçe versiyonu ile değerlendirildi (10). Hassas nokta sayısı (HNS) ACR 1990 fibromiyalji tanı kriterlerine göre belirlendi (11).

Depresyon şiddeti Beck Depresyon skalası'nın (12) Türkçe versiyonu ile değerlendirildi (13). Yaygın vücut ağrısı ve yorgunluk 10 cm'lik visual analog skala (VAS) ile ölçüldü (14). Sabah tutukluğu Lequesne indeksinin sabah tutukluğu ölçeği ile değerlendirildi (0=tutukluk yok, 1=hafif 15 dakikadan az tutukluk, 2=şiddetli 15 dakikadan fazla tutukluk) (15). Uyku bozukluğu Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin uyku bozukluğu ölçeği ile değerlendirildi (0=uyku bozukluğu yok, 1=uykuya dalmada 30 dakika güçlük, 2=uykuya dalmada gece boyunca güçlük) (16). Baş ağrısı Kısa-Form McGill Ağrı Anketi'nin, ağrının afektif boyutlarını belirlemek için kullanılan 4 tanımlayıcı sözcük (0=baş ağrısı yok, 1=hafif baş ağrısı, 2=orta baş ağrısı 3=şiddetli baş ağrısı) kullanılarak değerlendirildi (17).

Çalışma grubuna pre-menapozal dönemde ve düzenli menstrüasyon öyküsü olan fibromiyaljili kadın hastalar dahil edildi. Emziren anneler çalışmaya dahil edilmedi. Bu hastalardan menstrüel sikluslarının geç foliküler fazındaki günlerde (son siklusun ilk gününden 7-14 gün sonra) kan örnekleri alındı. Nörolojik, enflamatuvar, endokrin hastalıklar ile diabetes mellitus gibi kronik bir hastalığı olanlar, mevcut ya da daha önceden psikiyatrik hastalığı bulunanlar, osteoporozu olanlar ve hamileler çalışmaya dahil edilmedi.

Prolaktin hormonunun en yüksek salınımı gece uykuda olduğundan, kan numuneleri hasta ve kontrol grubundan sabah erken saatlerde (08.00-09.00 arasında) alındı. Numune alımı sırasında hastaların aç olmaları ve uykusuz olmamalarına dikkat edildi. Serum prolaktin düzeyleri Roche E170 hormon analizöründe elektrokemilüminesans yöntemiyle ölçüldü ve ng/ml biriminden rapor edildi.

İstatistiksel analizler "SPSS for Windows 19.0" paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma) kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyonun saptanmasında Spearman korelasyon analizinden yararlanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma, ortanca (min-max) olarak ifade edildi ve %95 güven aralığında p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 35±7.45 yıl, kontrol grubunun ortalama yaşı 36±8.29 yıl olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Fibromiyalji hastalarının hastalık süresi 4.35±1.20 yıldır.

Fibromiyalji grubuyla kontrol grubunun serum prolaktin düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Serum

prolaktin düzeyleri fibromiyalji grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.01$).

Fibromiyalji hastalarının klinik parametrelerinin ortalama ve ortanca değerleri Tablo 2'de gösterildi.

Fibromiyalji hastalarının prolaktin düzeyleri ile bu hastaların klinik parametrelerinin korelasyonu incelendi (Tablo 3). Fibromiyalji hastalarında serum prolaktin düzeyleri ile yaygın vücut ağrısı ($r=-0.322$, $p>0.05$), hassas nokta sayısı ($r=-0.069$, $p>0.05$) ve baş ağrısı ($r=-0.186$, $p>0.05$) arasında anlamlı olmayan negatif korelasyonlar vardı. Fibromiyalji hastalarında serum prolaktin düzeyleri ile yorgunluk ($r=0.870$, $p<0.01$), FIQ ($r=0.574$, $p<0.05$), Beck depresyon skalası ($r=0.490$, $p<0.05$), sabah tutukluğu ($r=0.398$, $p>0.05$) ve uyku bozukluğu ($r=0.463$, $p<0.01$) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar vardı.

Tartışma

Etyopatogenezi henüz tam olarak açıklık kazanmayan fibromiyalji sendromunun; nöroendokrin, metabolik ve immunolojik faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Fibromiyalji etyolojisi üzerinde son yıllarda yapılan araştırmalarda santral sinir sistemi

Tablo 1. Fibromiyalji hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun serum prolaktin düzeyleri.

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Prolaktin (ng/ml)	17.66±10.33	13.45±4.09	0.01

Tablo 2. Klinik parametrelerin ortalama ve ortanca değerleri.

Klinik Parametre	Ortalama±SS	Ortanca (min-max)
YVA	3.97±2.65	
Yorgunluk	2.83±2.45	
FIQ	19.27±21.52	
HNS	5.95±5.45	
Beck DS	23.46±21.22	
Sabah Tutukluğu		0 (0-2)
Baş Ağrısı		0 (0-3)
Uyku Bozukluğu		1 (0-2)

Tablo 3. Fibromiyalji hastalarında biyokimyasal değerler ile klinik parametreler arasındaki "r" korelasyon katsayıları.

	YVA	Yorgunluk	FIQ	HNS	Beck DS	Sabah Tutukluğu	Baş Ağrısı	Uyku Bozukluğu
Prolaktin	-.322	.870**	.574*	-.069	.490*	.398	-.186	.463*

YVA: Yaygın Vücut Ağrısı, HNS: Hassas Nokta Sayısı, FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire, Beck DS: Beck depresyon skalası
* $p<0.05$,** $p<0.01$

disfonksiyonu önemli bir patofizyolojik mekanizma olarak görülmektedir (5,7). Yapılan çalışmalarda fibromiyaljinin genellikle fiziksel ve/veya emosyonel bir stres sonrası ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu nedenle fibromiyalji etyopatogenezinin araştırıldığı çalışmalarda, merkezi stres aksı olan hipotalamo hipofizer adrenal (HPA) aks işlevinde düzensizliklerin ve nöroendokrin bozukluklarının olduğu gösterilmiş (18), nöroendokrin mekanizmalardan serotonin, melatonin, substans P ile hormon yetersizlikleri (endorfin, prolaktin, kortizol, östrojen, tiroid hormonları, büyüme hormonu) araştırılmıştır (19-21). Fibromiyaljinin kadınlarda daha sık görülmesi araştırmacıların ilgisini kadın cinsiyet hormonlarına, bu hormonlar içinde de özellikle prolaktin üzerine çekmiştir.

Kadın fibromiyalji hastalarında serum prolaktin düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarda prolaktin düzeyleri sağlıklı kişilere göre farklı bulunmazken (22,23) bazı çalışmalarda düşük (24), bazı çalışmalarda yüksek bulunmuştur (25). Serum prolaktin yüksekliğinin üst endokrin merkezlerin disfonksiyonuna bağlı olabileceği bildirilmiştir (26,27). Bizim çalışmamızda ise fibromiyalji hastalarında serum prolaktin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.01$). Landis ve ark'a göre bazal nokturnal serum prolaktin seviyelerinin bildirildiği bir rapor olmadığından, fibromiyalji hastalarında prolaktin seviyelerinin anormal olduğu kanısına varmak güçtür (24).

Fibromiyalji hastalarında uyku bozukluğu sık görülen semptomlardan birisidir. Bu hastalarda serotonin eksikliğine bağlı olarak uyku kalitesinin bozulduğu, EEG'de non-REM dönemde patolojik alfa dalgalarının görüldüğü bildirilmiştir (28). Non-REM uykusu bozulduğunda normal uyku periyodu boyunca sekresyonu pulsatil olarak artan prolaktin salınımında bozulmalar olmaktadır (29). Buna rağmen uyku bozukluğunun sadece serotonin azalmasına mı bağlı olduğu yoksa anksiyete, depresyon veya gece ağrısına sekonder olarak mı geliştiği; yani uyku bozukluğunun mu fibromiyaljiyi yoksa fibromiyaljinin mi uyku bozukluğunu oluşturduğu kesin olarak bilinmemektedir (6).

Uyku EEG'si kullanılarak insanlarda farklı hormonların nokturnal salgılanması ile uyku düzenlenmesi arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma vardır (30,31). Prolaktin

düzeinin araştırıldığı çalışmaların çoğunda kısa süreli prolaktin yüksekliği ve prolaktinoma gibi uzun süreli yükseklik durumlarında REM uykusu süresinin uzadığı gösterilmiştir (24). Bununla beraber uyku döngüleri ile serum prolaktin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmeyen çalışmalar da vardır (32). Prolaktin salgılanma düzeyinin tüm uyku periyodu boyunca, gün içinde uykunun gerçekleşme saatinden bağımsız olarak arttığını gösteren çalışmalar da vardır (29). Uykunun prolaktin seviyeleri üzerindeki bağımsız etkisinin, sirkadiyen sistemin etkisinden daha güçlü olduğu düşünülmektedir. Fibromiyalji hastalarında gündüz prolaktin düzeylerinin normal aralıkta olduğu da bildirilmektedir (33).

Fibromiyalji hastalarında endokrin disfonksiyonun patofizyolojide rolünün araştırıldığı birçok çalışma vardır. Landis ve ark. uykudaki nöroendokrin sistemlerin disregülasyonunun fibromiyaljinin patofizyolojisinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (24).

Uyku bozukluğu ve yorgunluk semptomlarının uyku süresince artmış nöroendokrin fonksiyonla ilgili olabileceği hipotezi fibromiyalji hastalarında non-restoratif uyku EEG modeli kanıtından elde edilmiştir (28,34). Yapılan çalışmalarda serum prolaktin düzeyinin gün içinde en fazla uyku da salındığı ve uyku bozukluğu olan hastalarda ise serum prolaktin konsantrasyonunun azaldığı görülmüştür (25,29,35). Bizim çalışmamızda ise serum prolaktin düzeyleri yüksek olan fibromiyalji hastalarında uyku bozukluğu oranı da yüksek bulunmuştur. Frieboes ve ark. ise prolaktin salgılanması ve uyku arasında ortak bir mekanizma olabileceğini, fakat bu iki faktör arasında nedensel bir ilişki olmadığını sonucuna varmışlardır (36).

Fibromiyalji hastalarının çeşitli şikayetlerine rağmen fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde önemli bir bozukluk olmaması semptomların psikolojik kaynaklı olabileceği düşüncesini uyandırmıştır. Fibromiyalji ve depresyonlu hastalardaki benzerlikler, bu iki hastalık arasında nöroendokrin bir ilişki olması olasılığını artırmaktadır (25). Bu nedenle bazı araştırmacılar fibromiyalji ve depresyon arasındaki ilişki üzerinde durmuşlardır. Bu çalışmalarda Beck depresyon ölçeği genellikle hastalarda kontrollere göre yüksek bulunmuştur ve fibromiyalji hastalarında depresyon prevalansının arttığı görülmüştür (37). Depresyonun kronik ağrıya reaksiyon olarak mı geliştiği yoksa fibromiyaljiye bağımsız bir hastalık olarak mı görüldüğü açık değildir (25). Fibromiyalji hastalarındaki anormal ağrı algılaması ve hastalığın diğer semptomları sadece psikiyatrik nedenli olmamakla birlikte psikiyatrik hastalık ve psikolojik stresin ağrı şiddetinin algılanmasını artırabileceği kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda fibromiyalji hastalarında prolaktin düzeyleri ile Beck

depresyon ölçeği puanları arasında bulunan anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.490$, $p<0.05$), fibromiyalji hastalarında artmış prolaktin düzeyi ile depresyon arasındaki ilişkiyi desteklemesi bakımından dikkat çekicidir.

Çalışmamız sonucunda kadın fibromiyalji hastalarında HPG aksı hormonlarından prolaktin, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ve prolaktin seviyeleri ile FIQ, yorgunluk, uyku bozukluğu, depresyon ve arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Sonuçlarımız, özellikle laktotropik akslardaki artmış nöroendokrin regülasyonun, fibromiyaljinin patofizyolojisinde rolü olabileceği bilgisine ilave kanıt oluşturmuştur. Yorgunluk, uyku bozukluğu ve depresyonun HPG aks hormonları üzerinde etkisi olabileceği gibi, hormon disregülasyonu da bu semptomları oluşturabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak uyku bozukluğunun Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin uyku bozukluğu ölçeği ile değerlendirilmiş olması yerine uyku araştırma laboratuvarlarında hastaların uyku kalitelerinin ve non-REM uyku EEG'lerinin değerlendirilmesinin daha doğru olacağını ayrıca hasta sayısının az olması, bu semptomlarla endokrin hormonların ilişkisinin daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalarda desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Gupta A, Silman AJ. Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: 98-106.
2. Marder WD, Meenan RF, Felson DT, Reichlin M, Birnbaum NS, Croft JD, et al. The present and future adequacy or heumatology manpower. A study of health care needs and physician supply. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1209-17.
3. Akkuş S, Koşar A, Beyazıt O. Fibromiyalji tanısı konan 220 vakanın klinik özellikleri. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1998; 1(1):41-6.
4. Pellegrino MJ. A typical chest pain as initial presentation of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71(6):526-8.
5. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2007; 146: 726-34.
6. Gür A. Fibromiyaljiye etiopatogenez. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2008; 54(1): 4-11.
7. Simms RW. Fibromyalgia is not a muscle disorder. *Am J Med Sci* 1998; 315: 346-50.
8. Atlı AD, Öztekin F, Erdoğan S. Primer Fibromiyalji sendromunda nokturnal growth hormon sekresyonu. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1997; 22(3):106-10.

9. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int* 2000; 20: 9-12.
10. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 1991; 18: 728-33.
11. 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. *Arthritis and Rheumatism* 1990; 33(2):160-172.
12. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 1988; 8(1): 77-100.
13. Ulusoy M, Sahin N, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory. Psychometric properties. *Journal of Cognitive Psychotherapy: An International Quarterly* 1996; 46:125-32.
14. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE. Pain measurement: an overview. *Pain* 1985; 22(1): 1-31.
15. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987; 65: 85-9.
16. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28(2): 193-213.
17. Dworkin RH, Turk DC, Revicki DA, Harding G, Coyne KS, Sandner PS, et al. Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2) Pain. 2009;144:35-42
18. Bagge E, Bengtsson B, Carlsson E, Carrison J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia. A preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol* 1998; 25: 145-8.
19. Dessein PH, Shipton EA, Joffe BI, Hadabe 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; 83:313-9.
20. Senel K, Baygıtalp F, Baykal T, Erdal A, Ugur M. Melatonin levels in premenopausal women with fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 23.12.2011 (e-baskı).
21. Karatay S, Yıldırım K, Melikoğlu MA, Şenel K. Genç fibromiyalji hastalarında endokrin hormon düzeylerinin klinik parametrelerle ilişkisi. *T Klin FTR* 2003; 3: 117-20.
22. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28(2): 389-404.
23. 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; 63: 1504-6.
24. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Riffle SC, Chapman D, Buchwald D, Shaver JLF. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4): 1672-8, 2001.
25. Neeck G. Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 8-12.
26. Akkus S, Delibas N, Tamer MN. Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1161-3.
27. Buskila D, Fefer P, Harman-Boehm I, Press J, Neumann L, Lunenfeld E, Gedalia A, Potashnik G, Sukenik show all authors S. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *J Rheumatol* 1993; 20(12): 2112-15.
28. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975; 37(4):341-51.
29. Spiegel K, Follenius M, Simon C, Saint J, Ehrhart J, Brandenberger G. Prolactin secretion and sleep. *Sleep* 1994; 17: 20-7.
30. Weitzman ED. Circadian rhythms and episodic hormone secretion in man. *Annu Rev Med* 1976; 27:225-43.
31. Steiger A, Antonijevic IA, Bohlhalter S, Frieboes RM, Friess E, Murck H. Effects of hormones on sleep. *Horm Res* 1998; 49:125-30.
32. Van Cauter E, Plat L, Copinschi G. Interrelations between sleep and the somatotrophic axis. *Sleep* 1998; 21:553-66.
33. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21:2125-30
34. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin-C in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1992; 35:1113-6
35. Spiegel K, Luthringer R, Follenius M, et al. Temporal relationship between prolactin secretion and slow-wave electroencephalic activity during sleep. *Sleep* 1995; 18:543-8.
36. Frieboes RF, Murck H, Stalla GK, Antonijevic IA, Steiger A. Enhanced Slow Wave Sleep in Patients with Prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2706-10.
37. Oran Ö, Dönmez A, Erdoğan N. Psychiatric Co-morbidity affects of symptoms of fibromyalgia. *Phys Med Rehab Kuror* 2002; 12: 284-7.