

# Fibromiyalji Hastalarında Serum Sialik Asit Düzeyleri ve İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki Korelasyonun Araştırılması

Aysun Toker<sup>1</sup>, Hümeysra Çiçekler<sup>2</sup>, Fatma Hümeysra Yerlikaya<sup>1</sup>, Sami Küçükşen<sup>3</sup>, Adem Küçük<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

<sup>2</sup>Atatürk Devlet Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Zonguldak

<sup>3</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Konya

<sup>4</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Romatoloji Anabilim Dalı, Konya

*Eur J Basic Med Sci* 2013;3(2): 24-28

Received: 05-04-2013

Accepted: 21-10-2013

## Correspondence (Yazışma Adresi):

Aysun Toker

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 42080, Meram/ Konya

E-mail: aysuntoker@gmail.com

## Investigation of Serum Sialic Acid Levels and Correlation Between Inflammatory Markers in Patients with Fibromyalgia

### ABSTRACT

*Fibromyalgia is a chronic condition causing pain, stiffness, and tenderness of the muscles, tendons and joints. It is also characterized by restless sleep, tiredness, fatigue, anxiety, depression. It is assumed that pro- and anti-inflammatory cytokines play a role in the induction and maintenance of pain. Studies to investigate cytokine levels in patients with fibromyalgia include different results. Sialic acid is an acetylated derivative of neuraminic acid and it is attached to non reducing residues of carbohydrate chains of glycoproteins and glycolipids. The etiology of fibromyalgia remains unknown. In this study, we have investigated serum sialic acid and CRP levels and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in patients with fibromyalgia and the correlation between these parameters. Materials and methods: 52 patients with fibromyalgia and 32 healthy individuals were contributed in our study. The diagnosis of fibromyalgia was based on the classification criteria declared by American College of Rheumatology at 1990. Serum sialic acid levels were measured by Warren's method. CRP and ESR measurements were performed using routine laboratory methods. Serum sialic acid and CRP levels and ESR were significantly higher in patients with fibromyalgia compared with the healthy controls. In addition, a positive correlation was found between serum sialic acid and CRP levels and ESR values. Although fibromyalgia is known as a non-inflammatory condition, increased serum sialic acid levels in fibromyalgia indicate that an inflammatory component may play role in the pathogenesis of fibromyalgia.*

**Key Words:** Fibromyalgia, sialic acid, inflammation

### ÖZET

*Fibromiyalji; kas, tendon ve eklemlerde ağrı, tutukluk ve duyarlılığa yol açan kronik bir durumdur. Ayrıca, uykusuzluk, yorgunluk, anksiyete ve depresyonla da karakterizedir. Pro- ve anti-inflamatuvar sitokinlerin ağrının başlamasında ve sürdürülmesinde önemli olduğu sanılmaktadır. Sitokin seviyelerinin fibromiyalji hastalarında araştırıldığı çalışmalar farklı sonuçlar içermektedir.*

Glikoproteinlerin ve glikolipitlerin indirgen olmayan karbohidrat zincir rezidülerine bağlanan sialik asit, nörominik asitin asetillenmiş türevidir. Fibromiyaljinin etiolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada, fibromiyalji hastalarında serum sialik asit, CRP düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve bu parametreler arasındaki korelasyonu araştırdık. Çalışmamıza 52 fibromiyalji hastası ve 32 sağlıklı kişi dahil edildi. Fibromiyalji tanısı, Amerikan Romatoloji Kolejinin (1990) sınıflandırma kriterlerine göre konuldu. Serum sialik asit düzeyleri, Warren yöntemi ile ölçüldü. CRP ve ESH ölçümleri rutin laboratuvar yöntemleri kullanılarak yapıldı. Fibromiyalji hastalarında serum sialik asit ve CRP düzeyleri ile ESH kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseldi. Ayrıca, fibromiyalji hastalarında serum sialik asit düzeyleri ile CRP ve ESH değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu. Fibromiyalji inflamatuvar olmayan bir durum olarak bilinsede; fibromiyalji hastalarındaki artmış serum sialik asit düzeyleri, fibromiyalji patogenezinde inflamatuvar bir bileşenin rol alabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Fibromiyalji, sialik asit, inflamasyon

## GİRİŞ

Fibromiyalji, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı ve sertliği, yorgunluk, uyku bozukluğu ve spesifik anatomik noktalarda hassasiyet ile karakterize kronik bir sendromdur (1,2). Kronik yaygın ağrı, fibromiyaljinin en belirgin özelliği olsa da; baş ağrısı, anksiyete, depresyon, iritabl barsak sendromu ve duygu durumu bozuklukları da sıklıkla fibromiyaljiye eşlik eder (2-4). Kadınlarda daha sık görülen hastalık için 30-40'lı yaşlarda sıklığının arttığı sonra giderek azaldığı bildirilmiştir (5). 1990'lardan bu yana fibromiyalji tanısı, Amerikan Romatoloji Koleji (American College of Rheumatology, ACR) kriterlerine göre konulmaktadır (6). Buna göre; en az 3 aydır süren yaygın ağrı öyküsü ve 18 spesifik duyarlı noktadan 11'inde palpasyonla duyarlılık gerekmektedir. Fibromiyaljinin etiolojisi hala tam olarak bilinmemektedir. Yeni araştırmalar, fibromiyalji ile ilişkili bir takım biyokimyasal, metabolik ve immun-regülatör anormallikleri ortaya çıkartmaktadır (4). Etiolojisi tam olarak bilinmese de; uyku düzenindeki bozukluklar, serotonin, substans P, growth hormon ve kortizol gibi nöro-endokrin transmitterlerdeki değişimler, otonomik ve nöro-endokrin sistemin sendromda temel rol oynadığını düşündürmektedir (4,7).

Sialik asit, nörominik asitin asetillenmiş derivativesidir, glikoproteinlerin ve glikolipitlerin indirgen olmayan karbonhidrat zincir rezidülerine bağlanırlar (8,9). Sialik asitin biyolojik fonksiyonları arasında: (a) glikoproteinlerin ve

hücrel membranların yapısının korunması (b) hücreler arası etkileşimin sağlanması (c) membran transportuna katkıda bulunmak (d) ligandlar için bağlanma bölgesi sağlayarak membran reseptörlerinin fonksiyonunu etkilemek (e) kan glikoproteinlerinin fonksiyonunu ve stabilitesini etkilemek (f) glomerül bazal membran geçirgenliğini düzenlemek sayılabilir (10). Serum sialik asit düzeylerinin; miyokard infarktüsü, diyabet, kanser ve alkolizm gibi çeşitli hastalıklarda artmış olduğu bildirilmektedir (11,12). Sialik asit düzeyleri, akut faz cevabının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Serum sialik asit düzeyleri, çok miktarda sialize olmuş akut faz glikoproteinlerinin artmış konsantrasyonunun bir sonucu olarak inflamatuvar süreçte artar (8).

Fibromiyalji etiolojisinde güncel hipotezler, nöroimmun-endokrin sistemdeki değişikliklerin eşlik ettiği inflamatuvar bozuklukların sendromun temelini oluşturduğunu öne sürmektedir (13-15). Bundan yola çıkarak bu çalışmamızda fibromiyalji tanılı hastalarda patogeneizde inflamasyonun rolünü araştırmaya yönelik olarak; inflamatuvar süreçlerde düzeyi artan serum sialik asit düzeylerini ölçmeyi amaçladık.

## MATERYAL VE METOD

### Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmamıza 52 fibromiyalji hastası ve hasta grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu olan 32 sağlıklı birey katıldı. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurul onayı ve hastalardan bilgilendirilmiş onamları alındı. Fibromiyalji tanısı 1990'da ACR sınıflandırma kriterlerine göre konuldu. Tümör, enfeksiyon, kardiyopulmoner ve vasküler hastalık hikayesi olanlar, kortikosteroid ve alkol kullananlar, gebeler ve emzirenler çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalarda ağrı, hassas nokta sayısı ve görsel analog skalası (Visual Analogue Scale, VAS) ile değerlendirildi ve fibromiyalji etki sorgulaması (Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQ), Beck depresyon ölçeği (Beck Depression Inventory, BDI) ve sağlık değerlendirme anketi (The Health Assessment Questionnaire, HAQ) gibi anketler dolduruldu (16-18).

### Örneklerin Alınması ve Biyokimyasal Analiz

Venöz kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben sabah saatlerinde jelli vakumlu biyokimya tüplerine alındı. Koagülasyonu takiben 1500 g' de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri analiz süresine

**Table 1.** Grupların klinik özellikleri ve biyokimyasal değerleri (Ort±SD)

	Kontrol Grubu (n=32)	Fibromiyalji Grubu (n=52)	p
Cinsiyet (K/E)	(28 / 4)	(48 / 4)	p>0.05
Yaş (yıl)	42±9.1	44±9.3	p>0.05
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26.2±3.3	28.7±4.7	p>0.05
Hastalık süresi (ay)	---	58 (7-190)	
VAS	0.9±1.2	6.60±1.66	p<0.001
FIQ	9.5±3.5	64.3±13.4	p<0.001
BDI	4.2±1.5	18.56±9.11	p<0.001
HAQ	0.2±0.8	0.66±0.18	p<0.001
Hassas nokta	---	13.56±2.44	
Sialik asit (mmol/mL)	5.07±1.3	12.1±4.8	p<0.001
hsCRP (mg/L)	4.14±1.86	5.52±2.94	p=0.04
ESH (mm/saat)	11.14±3.08	21.89±14.85	p<0.001

VKİ: vücut kitle indeksi, VAS: görsel analog skalası, FIQ: fibromiyalji etki sorgulaması, BDI: Beck depresyon Ölçeği, HAQ: sağlık değerlendirme anketi, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı

kadar -80°C' de saklandı. Serum total sialik asit seviyeleri Warren yöntemi ile ölçüldü (19). Yöntemin prensibi, sialik asit ünitelerinin kuvvetli asit ortamda periyodat oksidasyonları sonucu renkli ürün oluşumu ve bu ürünlerin sikloheksanon ile ekstraksiyonu esasına dayanmaktadır. Serum sialik asit düzeyleri mmol/ml olarak verildi. Serum C reaktif protein (high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ölçümleri rutin laboratuvar yöntemleri kullanılarak yapıldı.

#### İstatistiksel Analiz

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 16.0 paket programı ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değerler için bağımsız iki örnek t testi ve normal dağılım göstermeyen değerler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağlantı analizleri Pearson korelasyon katsayıları kullanılarak belirlendi. Veriler ortalama değerleri±standart sapma (SD) ile birlikte verildi. Testlerin tümünde p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

#### BULGULAR

Gruplara ait demografik ve klinik özellikleri ile biyokimyasal değerleri Tablo 1' de gösterilmiştir. Beklenildiği gibi, fibromiyalji hastalarında VAS, FIQ, BDQ, HAQ skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Fibromiyalji hastalarında serum sialik asit ve hsCRP düzeyleri ile ESH kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (Tablo 1). Ayrıca, fibromiyalji hastalarında serum sialik asit düzeyleri ile hsCRP ve eritrosit sedimentasyon hızı değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü (Tablo 2). Klinik parametreler ile sialik asit düzeyleri arasında ise korelasyon saptanamadı.

#### TARTIŞMA

Literatürde fibromiyalji hastalarında sialik asitin ölçüldüğü çalışmaya rastlanamamıştır. Çalışmamızda fibromiyalji hastalarında serum sialik asit düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Ayrıca, ESH ile hsCRP düzeyleri de yine fibromiyalji hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksekti.

Fibromiyaljideki kronik ağrının sebebinin inflamasyon ve bu inflamasyona verilen yanıt olabileceği düşünüldüğünden beri; fibromiyaljide inflamatuvar hipoteze özellikle dikkat çekilmiştir (20,21). İnflamatuvar bir transmitter olan Substance P (SP)' nin fibromiyalji hastalarının omurilik sıvısında yüksek oranlarda bulunduğu bilinmektedir (22, 23). Son yıllarda, inflamatuvar sitokinlerin de fibromiyalji patogenezinde rol alabileceği ileri sürülmüştür. Bu hipotez, SP tarafından salgılanmaları stimüle edilen IL-6 ve IL-8'in fibromiyalji semptomlarında etkili olduğu temeline dayanmaktadır. Bunlardan IL-8 sempatik ağrıyı artırarak, IL-6 ise ağrıya karşı aşırı duyarlılık oluşturarak etki etmektedir (24). Ayrıca IL-1, tümör nekroz faktör (TNF)-α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin stres, uyku bozukluğu, yorgunluk ve depresyon semptomları gibi fibromiyalji sendromunun diğer karakteristik semptomlarını indükleyebileceği düşünülmektedir (15,21,25,26). İnflamasyon ve/veya stres hallerinde pro-inflamatuvar

**Table 2.** Serum sialik asit düzeyleri ile hsCRP ve eritrosit sedimentasyon hızı arasındaki korelasyon

	Kontrol Grubu		Fibromiyalji Grubu	
	hsCRP	ESH	hsCRP	ESH
Sialik Asit	0.153	0.122	0.469**	0.614**

\*\*p<0.01

sitokinler ve IL-6 sempatik sinir sistemini ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı etkiler (15). Fibromiyaljideki nöroendokrin anormallikler, sirkadien salınımı değişen ve hafif yükselmiş kortizol sekresyonunu ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)' a abartılı adrenokortikotropik hormon (ACTH) yanıtını içerir (27,28). Ayrıca; sempatik sinir sisteminin anormal regülasyonunu yansıtan şekilde, fibromiyalji tanılı hastalarda artmış noradrenalin bazal düzeyleri gözlenmiştir (29).

Literatürde fibromiyalji patogenezinde inflamasyonun rolünün incelenmesinde sitokin ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aks hormon seviyeleri ölçülerek yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ortega ve arkadaşlarının egzersizin fibromiyaljide etkilerini araştırdıkları çalışmada, fibromiyalji hastalarında serum kortizol, noradrenalin, IL-8, IFN- $\gamma$  ve CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 4 ay süren egzersiz programının ardından tüm bu inflamatuvar belirteçlerin düzeyinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bu sonuçları, egzersizin antiinflamatuvar etkileri ile sitokinlerin hipotalamo-hipofizer-adrenal aks regülasyonu üzerindeki etkilerinin bir sonucu olarak yorumlamışlardır (24). Salemi ve arkadaşlarının fibromiyalji hastalarının deri örneklerinde nörojenik inflamasyonu araştırdıkları bir çalışmada IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri ölçülmüştür ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar bu bulgulara dayanarak, ağrının indüksiyonunda inflamasyonun etkili olabileceği sonucunu çıkarmışlardır (30). Genel olarak, fibromiyalji hastalarında eklem, kas ve diğer dokularda inflamatuvar bir hasar görülmediğinden, inflamatuvar bir durum olmadığına inanılmaktadır. Bu bakış açısı, diğer romatolojik inflamatuvar hastalıklarda görülen kas ağrılarının fibromiyaljideki patogenezinin açıklanmasını zorlaştırır. Yakın zamanda, hsCRP seviyelerinin fibromiyalji hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Düzeylerin, yaş, cinsiyet ve VKİ düzeltmesinden sonra yüksek olarak bulunması ilginçtir. Ancak, ESH, IL-6 ve 8 düzeyleri açısından gruplar arası fark saptanmamıştır. hsCRP seviyeleri ve klinik ölçümler arası korelasyon tespit edilmemiştir (31).

Literatürde çeşitli romatolojik hastalıklarda sialik asit seviyelerinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Maury ve arkadaşları, romatoid artrit tanılı hastalarda yapmış oldukları çalışmada serum sialik asit seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır ve CRP düzeyleri ile sialik asit düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon olduğunu tesbit etmişlerdir (32). Susheela ve arkadaşları, ankilozan spondilitli hastalarda serum

sialik asit düzeylerini ölçtükleri çalışmada serum sialik asit seviyesinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede bir artış olduğunu bulmuşlardır. Bu durumu, sialik asitin inflamatuvar süreçte düzeyleri arttığı bilinen serum  $\alpha$  ve  $\beta$  globulin fraksiyonlarına bağlı olmasıyla açıklamışlardır (33).

Fibromiyalji inflamatuvar olmayan bir durum olarak bilinmektedir. Ancak; çalışmamızda fibromiyalji hastalarında artmış serum sialik asit düzeyleri saptanmıştır. Sonuçlarımız, fibromiyalji patogenezinde, inflamatuvar bir bileşenin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Clauw DJ, Crofford LJ. Chronic widespread pain and fibromyalgia: what we know, and what we need to know. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 685-701.
2. Cui Z, Zhao Y, Novick D, Faries D. Predictors of duloxetine adherence and persistence in patients with fibromyalgia. *J Pain Res* 2012; 5: 193-201.
3. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl* 2005; 75: 6-21.
4. Jahan F, Nanji K, Qidwai W, Qasim R. Fibromyalgia syndrome: an overview of pathophysiology, diagnosis and management. *Oman Med J* 2012; 27(3): 192-5.
5. White KP, Harth M. Classification epidemiology and natural history of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5: 320-9.
6. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al; Report of the Multicenter Criteria Committee. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33(2): 160-72.
7. Crofford LJ. The relationship of fibromyalgia to neuro-pathic pain syndromes. *J Rheumatol* 2005; 32: 41-5.
8. Alturfan AA, Uslu E, Alturfan EE, Hatemi G, Fresko I, Kokoglu E. Increased serum sialic acid levels in primary osteoarthritis and inactive rheumatoid arthritis. *Tohoku J Exp Med* 2007; 213(3): 241-8.
9. Joshi M, Patil R. Estimation and comparative study of serum total sialic acid levels as tumor markers in oral cancer and precancer. *J Cancer Res Ther* 2010; 6(3): 263-6.
10. Pönniö M, Alho H, Nikkari ST, Olsson U, Rydberg U, Sillanauke P. Serum sialic acid in a random sample of the general population. *Clin Chem* 1999; 45(10): 1842-9.
11. Chrostek L, Cylwik B, Panasiuk A, Brodowska-Adamusiak D,

- Gruszewska E. Lipid-bound sialic acid (LSA) in liver diseases of different etiologies. *Ann Hepatol* 2011; 10(2): 150-4.
12. Sillanaukee P, Ponnio M, Jaaskelainen IP. Occurrence of sialic acid in healthy humans and different disorders. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 413-25.
  13. Amel Kashipaz MR, Swinden D, Todd I, Powell J. Normal production of inflammatory cytokines in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes determined by intracellular cytokine staining in short-term cultured blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 360-5.
  14. Müller W, Schneider EM, Stratz T. The classification of fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2007; 27: 1005-10.
  15. Van West D, Maes M. Neuroendocrine and immune aspects of Fibromyalgia, *BioDrugs*. 2001; 15: 521-31.
  16. 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.
  17. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
  18. Kucukdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 14-9.
  19. Warren L. The thiobarbituric acid assay of sialic acids. *J Biol Chem* 1959; 234: 1971-5.
  20. Omoigui, S. The biochemical origin of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3 - A unifying law of pain. *Med Hypotheses* 2007; 69: 70-82.
  21. Omoigui, S. The biochemical origin of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3 - Inflammatory profile of pain syndrome. *Med Hypotheses* 2007; 69: 1169-78.
  22. Russell U, Orr M D, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1593-601.
  23. Vaerøy H, Helle R, Førre O, Kåss E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raunaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis, *Pain* 1988; 32: 21-6.
  24. Ortega E, García JJ, Bote ME, Martín-Cordero L, Escalante Y, Saavedra JM, et al. Exercise in fibromyalgia and related inflammatory disorders: known effects and unknown chances. *Exerc Immunol Rev* 2009; 15: 42-65.
  25. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia? *Curr Pharm Des* 2006; 12: 17-22.
  26. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an aetiopathogenic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study, *Rheumatology* 2001; 40: 743-9.
  27. Crofford LJ. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome, *Z Rheumatol* 1998; 57: 67-71.
  28. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia, *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1583-92.
  29. Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP, Pillemer S R. Response of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia, *Arthritis Rheum* 2000; 43: 872-80.
  30. Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S, Sprott H. Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003; 30(1): 146-50.
  31. Xiao Y, Haynes WL, Michalek JE, Russell IJ. Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. *Rheumatol Int*. 2012 Nov 4.
  32. Maury CP, Teppo AM, Wegelius O. Relationship between urinary sialylated saccharides, serum amyloid A protein, and C-reactive protein in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1982; 41(3): 268-71.
  33. A K Susheela, T K Das, J S Khurana, A Jayaswal, and P K Dave. Circulating levels of sialic acid and glycosaminoglycans: a diagnostic test for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1988; 47(10): 833-37.