



## Balneoterapinin Fibromiyaljili Hastalarda Serum Prolidaz Enzim Aktivitesine Etkisi: Prospektif Kesitsel Çalışma

Ahmet Karadağ<sup>1</sup> , Halef Okan Doğan<sup>2\*</sup> 

<sup>1</sup>Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Sivas, Türkiye

<sup>2</sup>Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Sivas, Türkiye

### ÖZET:

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, fibromiyalji sendromlu (FMS) hastalar ile sağlıklı kontrol arasında serum prolidaz enzim düzeyini karşılaştırmak ve balneoterapinin (BT) FMS hastalarında prolidaz enzim düzeyi üzerine olası etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine (2010) göre FMS tanısı almış 45 hasta ve 40 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Her iki gruptaki katılımcıların sosyo-demografik verileri kaydedildi ve FMS'li hastalara Görsel Analog Skala (VAS) ve Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) uygulandı. FMS'li hasta grubu 21 gün boyunca günde bir kez olmak üzere 20 dakikalık BT seanslarına katıldı. Prolidaz enzim aktivitesini ölçmek için venöz kan örnekleri kontrol grubundan 1 kez, FMS grubundan BT'den önce ve sonra olmak üzere iki kez alındı.

**Bulgular:** FMS grubu ve kontrol grubu yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından benzerdi. Gruplar serum prolidaz düzeyleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p < 0.05$ ). FMS grubunun serum prolidaz değerleri BT öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Serum prolidaz enzim aktivitesi FMS hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulundu. Bununla birlikte FMS'li hastalarda BT sonrası serum prolidaz enzim aktivitesi azaldı. Bu sonuçlar, FMS etiopatogenezi ve tedavisi ile ilgili yapılacak olan klinik çalışmalar için yol gösterici olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Prolidaz, Balneoterapi, Fibromiyalji

## Effect of Balneotherapy on Serum Prolidase Enzyme Activity in Patients with Fibromyalgia: A Prospective Cross-Sectional Study

### ABSTRACT:

**Purpose:** The aim of this study was to compare the serum prolidase enzyme levels between patients with fibromyalgia syndrome (FMS) and healthy control subjects, and to investigate the possible effect of balneotherapy (BT) on prolidase enzyme levels in FMS patients.

**Materials and Methods:** Included in the study were 45 patients who had been diagnosed with FMS according to American College of Rheumatology (ACR) criteria (2010), and 40 healthy volunteers. The socio-demographic data of the participants in each group was recorded, and the Visual Analog Scale (VAS) and Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) was applied to patients with FMS. The FMS group took part in 20-minute BT sessions once a day for 21 days. To measure prolidase enzyme activity, venous blood samples were taken twice from the FMS group – before and after BT – and once from the control group.

**Results:** The FMS group and the control group were similar in terms of age and body mass index (BMI). A comparison of the serum prolidase values of the two groups revealed a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ). The serum prolidase values of the FMS group before and after BT were compared, and the difference was found to be statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The serum prolidase enzyme activity was found to be higher in patients with FM than in healthy subjects. However, serum prolidase enzyme activity decreased in patients with FMS after BT. These results can be of guidance for further clinical studies of the etiopathogenesis and treatment of FMS.

**Keywords:** Prolidase, Balneotherapy, Fibromyalgia

## GİRİŞ

Fibromiyalji sendromu (FMS) kronik yaygın ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve kognitif fonksiyon bozukluğu gibi birçok semptomun yer aldığı bir klinik tablodur (Metyas vd., 2017). Günümüze kadar yapılan klinik çalışmalarda FMS'nin sebebi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Fakat FMS etyopatogenezinde genetik, çevresel faktörler, immünolojik faktörler, periferik ve santral mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir (Korucu vd., 2020; Karadağ vd., 2019). Daha önce yapılan bazı klinik çalışmalarda farklı mekanizmalarında FMS patogenezinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Özellikle kollajen doku metabolizmasındaki değişikliklerin FMS patogenezinde önemli olabileceği iddia edilmiştir (Sprott vd., 1997; Jacobsen vd., 1990). FMS'li hastalardaki ağrılı hassas noktalardan alınan biopsi çalışmasında, bu bölgedeki kollajen matriks katman yapısının hassas olmayan diğer bölgelerin kollajen matriks yapısı ile karşılaştırıldığında, hassas bölgelerdeki kollajenin farklı histolojik görünüme sahip olduğu ve bu kollajen metabolizmasında meydana gelen bozukluğun FMS'nin patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Gronemann vd., 2004). Ayrıca kollajen metabolizmasında yer alan hidroksprolinin idrardaki konsantrasyonlarının FMS'li hastalarda sağlıklı bireylere göre daha düşük seviyede olduğu gösterilmiştir (Sprott vd., 1997). Prolidaz kemik, bağ dokusu, böbrek, kalp, karaciğer, eritrositler ve lökositler gibi pek çok dokuda bulunan kollajen metabolizmasında hücre büyümesi ve yeni matriks oluşumuna katkıda bulunan bir enzimdir (Namiduru, 2016; Wolańska vd., 2001). Prolidaz enzimi özellikle serbest radikallerin fazla olduğu doku ortamında oksidatif stresin meydana gelmesiyle aktifleşir ve böylece kollajen fibrillerin oluşumunu engeller (Duong vd., 2006). FMS'li hastalarda düşük antioksidan seviyelerinin oksidatif strese neden olduğu bilinmektedir ve bu durum prolidaz enzimini aktivitesini artırarak FMS'li hastalarda kollojen fibril oluşumunu etkileyebilir (Cordero, 2011; Altındağ ve Çelik, 2006). Balneoterapi (BT), FMS tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılan termal ve/veya mineralli suların, peloidlerin ve gazların çeşitli yöntemler ile belli zaman aralığında tekrarlanarak kür tarzında

uygulandığı bir tedavi yöntemidir (Karadağ vd., 2018). BT'nin serbest radikalleri vücuttan uzaklaştıran antioksidan sistem üzerine düzenleyici etkisi vardır. Yapılan klinik çalışmalarda, BT seanslarından sonra, süper oksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz enzimlerinde anlamlı düşüşlerin olduğu gösterilmiştir (Karagülle vd., 2017; Bender vd., 2007). Literatürde bildiğimiz kadarıyla FMS'li hastalarda prolidaz enzim düzeyini değerlendiren sadece bir tane klinik çalışma vardır. Bununla birlikte FMS tedavisinde tercih edilen BT'nin FMS'li hastalarda prolidaz enzim düzeylerine etkisini inceleyen klinik çalışma henüz yoktur. Dolayısıyla biz bu çalışmada FMS'li hastalarda prolidaz enzim aktivitesi düzeyini ölçmeyi ve BT'nin FMS'li hastalarda prolidaz enzim aktivitesi üzerine olası etkisini incelemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Araştırmanın Amacı ve Türü

Araştırma, FMS'li hastalarda prolidaz enzim aktivitesi düzeyinin ölçülmesi ve BT'nin FMS'li hastalarda prolidaz enzim aktivitesi üzerine olası etkisini incelemek amacıyla tasarlanmıştır.

### Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırma, 15.01.2016-15.06.2016 tarihleri arasında Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğine bağlı fizik tedavi ve kaplıca hastanesinde yürütüldü. Çalışmaya ACR 2010 (Wolfe vd., 2017) tanı kriterlerine göre tanı konulan ve çalışmaya katılmayı kabul eden, 18 yaşından büyük 65 yaşından küçük 45 FMS'li kadın hasta ve kontrol grubu olarak 18 yaşından büyük 65 yaşından küçük 40 sağlıklı kadın gönüllü dahil edildi.

### Veri Toplama Araçları

Araştırma verileri, Fibromiyalji Etki Anketi ve Görsel Ağrı Skoru ile toplanmış, her bir hastaya Prolidaz Analizi yapılmıştır.

### Fibromiyalji Etki Anketi (FEA)

FMS'de fiziksel fonksiyonu ve sağlık durumunu değerlendiren spesifik bir ölçektir. Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Sarmer vd., 2000).

### Görsel Ağrı Skoru (GAS)

Ağrının değerlendirilmesi için eşit aralıklarla bölünmüş 10 cm'lik ölçektir. GAS'a göre ağrı şiddeti için, genellikle "ağrı yok" 0 puan ve "hayal edilebilecek en kötü ağrı" 10 puan olarak derecelendirilir. Hastadan son 1 haftada hissettiği ağrının şiddetini, bu çizgi üzerinde uygun gördüğü yeri işaretleyerek belirtmesi istendi ve kaydedildi.

### Prolidaz Analizi

Her bir hastadan 4-5 mL venöz kan alındı, 10-20 dakika oda sıcaklığında bekletilip 2000-3000 rpm hızda santrifüje edildi. Ayrılan serum tüpten alınıp, analiz başlayana kadar -20 °C'de muhafaza edildi. Serum örneklerinin toplanması tamamlandıktan sonra serumlar çözdürüldü ve prolidaz enzim düzeyi spektrofotometre yöntemi kullanılarak ölçüldü (Myara vd., 1984).

### Verilerin Toplanması

Prolidaz enzim aktivitesini etkileyebilecek metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalığı olan, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, nörolojik veya psikiyatrik bozukluğu olan, akut veya kronik enfeksiyonu olan, inflamatuvar romatizmal hastalığı, malignitesi olan, endokrinolojik bozukluğu olan bireyler, gebeler, laktasyon döneminde olanlar, antioksidan ilaç kullanan ve son 1 ay içerisinde FMS tedavisi için antidepresan, antiepileptik ve analjezik ilaç kullanmaya başlamış bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Bilinen herhangi bir hastalığı olmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan sağlıklı kadın bireyler kontrol grubuna dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm bireylerin sosyo-demografik verileri kaydedildi. FMS'li hasta gruplarında tedavi öncesi ve sonrası GAS ve FEA skorları kaydedildi. Prolidaz enzim aktivitesini ölçmek için çalışmaya katılan sağlıklı gönüllülerden 1 kez, FMS'li hasta grubundan tedavi öncesi ve sonrası

olmak üzere 2 kez venöz kan alındı. FMS grubu günde 1 kez 20 dakika her gün 21 seans BT aldı. BT için sıcaklığı 40°C olan, kalsiyum ve bikarbonattan zengin termomineral su kullanıldı.

### Verilerin Analizi

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanıldı. Bütün verilere Kolmogorov simirnov testi uygulandı. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde Student's t test ve Pearson korelasyon testi, parametrik test varsayımları yerine getirilemediği zaman Man-Whitney U testi, kategorik verilerin değerlendirilmesinde Khi-kare testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişkenlerin karşılaştırmasında Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Veriler tablolarda birey sayısı, yüzdesi ve ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde belirtildi ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı. Türkiye'de FMS prevalansının % 3,6 olduğu göz önüne alındığında (Topbaş vd., 2005), ilin toplam nüfusu dikkate alınarak % 95 güven aralığında 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın gücü % 90.02 olarak hesaplandı.

### Çalışmanın Etik Yönü

Bu çalışma için, üniversitemiz klinik araştırmalar etik kurulundan 15.12.2015 tarihinde, 12/8 sayılı no'lu onay alındı. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak hazırlandı. Katılımcılar çalışmaya alınmadan önce konu hakkında bilgilendirilerek, katılımları için yazılı onamları alındı.

### BULGULAR

FMS grubu ve kontrol grubu yaş ve VKİ yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** FMS'li hastalarda hastalık süresi ve grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması

	FMS (n=45)	Kontrol (n=40)	p
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
Yaş (yıl)	52.2 $\pm$ 10.2	48.7 $\pm$ 13.4	0.313
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29.8 $\pm$ 5.7	28.1 $\pm$ 5.5	0.414
Hastalık süresi (ay)	57.5 $\pm$ 52.6		

VKİ: Vücut Kitle İndeksi; FMS: Fibromiyalji Sendromu; SD: Standard deviasyon; n: hasta sayısı

FMS ve kontrol grubu serum prolidaz değerleri açısından karşılaştırıldığında, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ) (Tablo 2). FMS grubu BT öncesi ve sonrası serum prolidaz düzeyi açısından karşılaştırıldığında, BT öncesi ve

sonrası serum prolidaz düzeyi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 2). FMS'li hastaların serum prolidaz değerleri ile VAS, FEA skorları ve hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ( $p<0.05$ ).

**Tablo 2.** FMS'li hastalarda BT öncesi ve BT sonrası GAS, FEA ve serum prolidaz düzeyinin karşılaştırılması

	FMS (n=45)		Kontrol (n=40)	p
	BT Öncesi	BT Sonrası		
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
GAS	7.8 ± 1.2	4.2 ± 1.8		0.313
FEA	71.8 ± 11.9	48.8 ± 18.7		0.414
Prolidaz(U/L)	543±113.4	353.8±103.7	469.7±128	0.004 <sup>a</sup> <0.001 <sup>b</sup>

\* $p<0.05$  BT: Balneoterapi; GAS: Görsel Analog Skala; FEA: Fibromiyalji Etki Anketi; FMS: Fibromiyalji Sendromu; SD: standard deviasyon; n: hasta sayısı <sup>a</sup> FMS'li hasta (BT öncesi) ve kontrollerin karşılaştırılması; <sup>b</sup> FMS'li hastalarda BT öncesi ve BT sonrası karşılaştırma.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada biz FMS'li hastaların serum prolidaz enzim düzeyinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğunu bulduk. Ek olarak FMS'li hastaların serum prolidaz değerleri ile FEA ve hastalık süresi arasında herhangi bir korelasyon bulmadık. Bu bulgulara benzer sonuçlar daha önce literatürde gösterilmiştir (Bozkurt vd., 2014). Bununla birlikte literatürden farklı olarak FMS'li hastaların serum prolidaz değerleri ile VAS arasında da herhangi bir korelasyon bulmadık. Ayrıca bizim çalışmamızda FMS'li hastalarda BT sonrası serum prolidaz enzim düzeyinde BT öncesine göre anlamlı azalma bulundu ve bu sonuç literatürde ilk defa bu çalışmada gösterildi. Prolidaz enzimi, kollajen metabolizmasında yer alır ve geniş doku dağılımına sahiptir (Myara vd., 1984; Karna vd., 2020). Bu nedenle prolidaz enzim aktivitesi kas iskelet sistemi ve romatolojik hastalıklarda dahil olmak üzere farklı bir çok hastalıkta araştırılmıştır (Çelik vd., 2017; Altındağ vd., 2007; Wilk vd., 2020). Rodriges ve ark. (2016) yaptığı klinik bir çalışmada serum prolidaz enzim aktivite düzeyinin romatoid artritli hastalarda sağlıklı bireylere oranla daha düşük olduğunu buldular. Yapılan başka bir klinik çalışmada serum prolidaz enzim aktivite düzeyinin ankilozan spondilitli hastalarda sağlıklı bireylere oranla daha düşük buldular. Ayrıca serum prolidaz enzim aktivite düzeyinin ankilozan spondilit hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösterdiler (Başpınar vd., 2016).

Altay ve ark. (2015) yaptığı çalışmada serum prolidaz enzim aktivite düzeyinin osteoartritli hastalarda sağlıklı bireylere oranla daha düşük olduğunu gösterdiler. Literatürde FMS'de prolidaz enzim aktivite düzeyini değerlendiren sadece bir tane klinik çalışma vardır. Bozkurt ve ark. (2014) yaptığı klinik çalışmada FMS'li hastalarda serum prolidaz enzim aktivite düzeyinin sağlıklı bireylere oranla daha yüksek olduğunu buldular. Ek olarak FMS'li hastaların serum prolidaz enzim aktivitesi ile FEA skoru ve hastalık süresi arasında herhangi bir korelasyon bulmadılar. Fakat FMS'li hastaların serum prolidaz enzim aktivitesi ile VAS değeri arasında anlamlı bir korelasyon buldular. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde FMS'li hastaların prolidaz enzim aktivite düzeyinin sağlıklı bireylere oranla daha yüksek olduğunu bulduk. Ek olarak bizim çalışmamızda da FMS'li hastaların serum prolidaz enzim aktivitesi ile FEA skorları ve hastalık süresi arasında herhangi bir korelasyon yoktu. Bununla birlikte Bozkurt ve ark. (2014) yaptığı çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda FMS'li hastaların serum prolidaz enzim aktivitesi ile VAS değeri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Bununla birlikte bizim çalışmamızda FMS'li hastalarda BT'nin serum prolidaz enzim düzeyini anlamlı oranda düşürdüğünü gösterdik. Bu sonucun literatürde ilk kez bu çalışmada gösterilmiş olması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

## Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın kısıtlılığı FMS'li erkek hastaların çalışmaya dahil edilmemesi, antioksidan veya oksidatif enzim düzeylerinin değerlendirilmemesi olarak sayılabilir.

## SONUÇ

FMS'li hastalarda serum prolidaz enzim düzeyi sağlıklı bireylerden daha yüksektir. Bununla birlikte BT FMS'li hastalarda serum prolidaz enzim seviyesini anlamlı düzeyde düşürmektedir. Bu sonuçlar FMS patogenezi ve tedavisini araştırarak olan ileriki çalışmalara yol gösterici olabilir. Fakat yine de FMS'de prolidaz enzim düzeyini ve BT'nin FMS üzerine etkilerini inceleyen daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Altay, M.A., Ertürk, C., Bilge, A., Yaptı, M., Levent, A., Aksoy, N. (2015). Evaluation of prolidase activity and oxidative status in patients with knee osteoarthritis: relationships with radiographic severity and clinical parameters. *Rheumatol Int*, 35:1725-731. <https://DOI:10.1007/s00296-015-3290-5>
- Altındag, O., Celik, H. (2006). Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox Report*, 11:131-35. <https://doi.org/10.1179/135100006X116628>
- Altındag, O., Erel, O., Aksoy, N., Selek, S., Celik, H., Karaoglanoglu, M. (2007). Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*, 27:339-44. [DOI: 10.1007/s00296-006-0247-8](https://doi.org/10.1007/s00296-006-0247-8)
- Baspınar, S., Kırnay, M., Baspınar, O., Dizdar, O.S., Kocer, D. (2016). Serum prolidase level in ankylosing spondylitis: low serum levels as a new potential gold standard biomarker for disease activity. *Rheumatol Int*, 36:1609-616. <https://DOI:10.1007/s00296-016-3536-x>
- Bender, T., Bariska, J., Vághy, R., Gomez, R., Kovács, I. (2007). Effect of balneotherapy on the antioxidant system--a controlled pilot study. *Arch Med Res*, 38:86-9. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.08.007>
- Bozkurt, M., Caglayan, M., Oktayoglu, P., Em, S., Batmaz, I., Sariyildiz, M.A., Nas, K., Uçar, D., Yüksel, H., Saraç A.J. (2014). Serum prolidase enzyme activity and oxidative status in patients with fibromyalgia. *Redox Rep*, 19:148-53. <https://doi.org/10.1179/1351000213Y.0000000079>
- Celik, A., Birer, M.N., Kilinc, M. (2017). Serum prolidase activity in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*, 36:1827-832. <https://DOI:10.1007/s10067-017-3677-7>
- Cordero, M.D. (2011). Oxidative Stress in Fibromyalgia: Pathophysiology and Clinical Implications. *Reumatol Clin*, 7:281-93.

- <https://DOI:10.1016/j.reuma.2010.12.007>
- Duong, H.S., Zhang, Q.Z., Le, A.D., Kelly, A.P., Kamdar, R., Messadi, D.V. (2006). Elevated prolidaseactivityin keloids: correlation withtype I collagen turnover. *Br J Dermatol*, 154:820-28. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07167.x>
- Gronemann, S.T., Ribel-Madsen, S., Bartels, E.M., Danneskiold-Samsøe, B., Bliddal, H. (2004). Collagen and muscle pathology in fibromyalgia patients. *Rheumatology*, 43:27-1. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg452>
- Jacobsen, S., Jensen, L.T., Foldager, M., Danneskiold-Samsøe B. (1990). Primary fibromyalgia: clinical parameters in relation to serum procollagen type III aminoterminal peptide Br J Rheumatol, 2:174-77. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/29.3.174>
- Karadağ, A., Hayta, E., Celik, V.K., Bakir, S. (2019). Serum vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-1 levels in patients with fibromyalgia syndrome. *Arch Rheumatol*, 34:414-418. <https://doi:10.5606/ArchRheumatol.2019.7265>
- Karadağ, A., Canbaş, M., Parlak, M. (2018). Balneoterapinin fibromiyalji hastalarında ağrı ve yaşam kalitesine etkisi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 9:114-120. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.391345>
- Karagülle, M., Kardeş, S., Karagülle, O., Dişçi, R., Avcı, A., Durak, İ., Karagülle, M.Z. (2017). Effect of spa therapy with saline balneotherapy on oxidant/antioxidant status in patients with rheumatoid arthritis: a single-blind randomized controlled trial. *Int J Biometeorol*, 61:169-80. <https://DOI:10.1007/s00484-016-1201-4>
- Karna, E., Szoka, L., Huynh, TYL., Palka, JA. (2020). Proline-dependent regulation of collagen metabolism. *Cell Mol Life Sci*. 77:1911-1918. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03363-3>
- Korucu, R.U., Karadağ, A., Taş, A., Özmen, E., Hayta, E., Siliğ, Y. (2020). Serum Calcitonin Gene-Related Peptide and Receptor Protein Levels in Patients With Fibromyalgia Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Arch Rheumatol*, 35:463-467. [DOI:10.46497/ArchRheumatol.2020.7783](https://doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2020.7783)
- Metyas, S., Rezk, T., Arkkfeld, D., Leptich, T. (2017). The Inflammatory Fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rev*, 13:98-2. [DOI:10.2174/1573397112666160919120530](https://doi.org/10.2174/1573397112666160919120530)
- Myara, I., Myara, A., Mangeot, M., Fabre, M., Charpentier, C., Lemonnier, A. (1984). Plasma prolidaseactivity: A possible index of collagen catabolism in chronic liver disease. *Clin Chem*, 30:211-15.
- Namiduru, E.S. (2016). Prolidase. *Bratisl Lek Listy*, 117:480-85. [DOI: 10.4149/BLL.2016.093](https://doi.org/10.4149/BLL.2016.093)
- Rodríguez-Carrio, J., López-Mejías, R., Alperi-López, M., López, P., Ballina-García, F.J., González-Gay, M.Á., Suárez, A. (2016). Paraoxonase 1 Activity Is Modulated by the rs662 Polymorphism and IgG Anti-High-Density Lipoprotein Antibodies in Patients With Rheumatoid Arthritis: Potential Implications for Cardiovascular Disease. *Arthritis Rheumatol*, 68:1367-376.

<https://doi.org/10.1002/art.39609>

Sarmer, S., Ergin, S., Yavuzer, G. (2000). The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int*, 20:9-2.

<https://DOI: 10.1007/s002960000077>

Sprott, H., Muller, A., Heine, H. (1997). Collagen crosslinks in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 40:1450-54.

<https://doi.org/10.1002/art.1780400813>

Topbas, M., Cakirbay, H., Gulec, H., Akgol, E., Ak, I., Can, G. (2005). The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*, 34:140-4.

Wilk, P., Wątor, E., Weiss, MS. (2020). Prolidase - A protein with many faces. *Biochimie*. 10:S0300-9084(20)30223-6.

<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.09.017>

Wolańska, M., Sobolewski, K., Drozdewicz, M. (2001). Integrins and prolidase activity in uterine leiomyoma during tumor growth. *Ginekol Pol*, 72: 121-26.

Wolfe, F., Clauw, D.J., Fitzcharles, M.A., Goldenberg, D.L., Katz, R.S., Mease, P., Russel, A.S., Russel, I.J., Winfield, J.B., Yunus, M.B. (2010). The American Collage of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research*, 6:600-610.

<https://doi.org/10.1002/acr.20140>