

**T.C.**  
**DİCLE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON AD**  
**Prof. Dr. A. Jale SARAÇ**

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA D VİTAMİNİ VE  
DİĞER LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KLİNİK,  
EMOSYONEL DURUM VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

**( UZMANLIK TEZİ )**

**Dr. Zeynep DEMİRCAN**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**Doç. Dr. Kemal NAS**

**( Diyarbakır – 2008 )**

## **İÇİNDEKİLER**

## **Sayfa No**

|                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. ÖNSÖZ</b>                                                      | <b>1</b>  |
| <b>2. TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ</b>                                     | <b>2</b>  |
| <b>3. KISALTMALAR</b>                                                | <b>3</b>  |
| <b>4. GİRİŞ VE AMAÇLAR</b>                                           | <b>5</b>  |
| <b>5. GENEL BİLGİLER</b>                                             | <b>6</b>  |
| <b>5.1. Fibromiyalji Sendromu</b>                                    | <b>6</b>  |
| <b>5.1.1. Tanım ( Terminoloji ve Sınıflama )</b>                     | <b>6</b>  |
| <b>5.1.2. Tarihçe</b>                                                | <b>6</b>  |
| <b>5.1.3. Epidemiyoloji</b>                                          | <b>7</b>  |
| <b>5.1.4. Etiyopatogenez</b>                                         | <b>8</b>  |
| <b>5.1.4.1. Periferik Teoriler:</b>                                  |           |
| <b>1.Kas ve kas işlevlerinde bozukluk</b>                            | <b>9</b>  |
| <b>2.Otonomik disfonksiyon</b>                                       | <b>10</b> |
| <b>3.İmmünolojik Mekanizmalar</b>                                    | <b>11</b> |
| <b>5.1.4.2. Santral Teoriler :</b>                                   |           |
| <b>1.Uyku bozukluğu</b>                                              | <b>13</b> |
| <b>2.Ağrı modülasyon bozukluğu</b>                                   | <b>14</b> |
| <b>3.Merkezi sinir sistemi biyokimyasında değişiklikler</b>          | <b>15</b> |
| <b>4.Nöroendokrin disfonksiyonu</b>                                  | <b>18</b> |
| <b>5.Santral sinir sisteminin fonksiyonel aktivitesi</b>             | <b>21</b> |
| <b>6.Psikolojik bozukluk, Posttravmatik Stres ve Fiziksel Travma</b> | <b>22</b> |
| <b>5.1.5. Klinik</b>                                                 | <b>23</b> |
| <b>5.1.5. 1. Semptomlar</b>                                          | <b>23</b> |
| <b>5.1.5. 2. FM’ de Klinik Bulgular</b>                              | <b>26</b> |
| <b>5.1.6. Fibromiyalji Sendromu Tanı Kriterleri</b>                  | <b>29</b> |

|                                                                                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>5.1.7. Fibromiyalji Sendromu Alt Tipleri</b>                                   | <b>30</b> |
| <b>5.1.8. FM’de Yakınmaları Etkileyen Faktörler</b>                               | <b>30</b> |
| <b>5.1.9. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri</b>                  | <b>31</b> |
| <b>5.1.10. Ayırıcı Tanı</b>                                                       | <b>31</b> |
| 5.1.10.1. Miyofasyal Ağrı Sendromu                                                | 32        |
| 5.1.10.2. Kronik Yorgunluk Sendromu                                               | 35        |
| 5.1.10.3. Gerilim Miyozit Sendromu                                                | 37        |
| 5.1.10.4. Huzursuz Bacak Sendromu                                                 | 38        |
| 5.1.10.5. Metabolik Hastalıklar                                                   | 38        |
| 5.1.10.6. Maligniteler                                                            | 39        |
| 5.1.10.7. Kas Hastalıkları                                                        | 39        |
| 5.1.10.8. Psikojenik ağrı                                                         | 39        |
| 5.1.10.9. Diğer Klinik Durumlar                                                   | 40        |
| <b>5.1.11. Tedavi</b>                                                             | <b>40</b> |
| 5.1.11.1. Hasta eğitimi                                                           | 41        |
| 5.1.11.2. Kognitif-davranışsal tedavi                                             | 41        |
| 5.1.11.3. Fiziksel tıp uygulamaları ve egzersiz tedavileri                        | 41        |
| 5.1.11.4. Medikal tedavi                                                          | 42        |
| <b>5.1.12. Prognoz</b>                                                            | <b>44</b> |
| <b>5.2. D Vitamini Metabolizması</b>                                              | <b>44</b> |
| 5.2.1. Fotobiyogenez                                                              | 45        |
| 5.2.2. Metabolizma                                                                | 47        |
| 5.2.3. Fizyoloji                                                                  | 48        |
| 5.2.4. 1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> ’ün Ekstrarenal Dokularda Üretilmesi | 50        |

|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| 5.2.5. Hematopoetik sistem ile D vitamininin etkileşmesi | 52 |
| 5.2.6. Kanser hücreleri ile D vitamini etkileşmesi       | 52 |
| 5.2.7. Nöromuskuler etkiler                              | 52 |
| 5.2.8. Tip 1 ve Tip 2 Diyabet                            | 53 |
| 5.2.9. Multiple Skleroz ve Romatoid Artrit               | 53 |
| 5.2.10. Kardiyovasküler Hastalık                         | 53 |
| 5.2.11. Psoriasis                                        | 53 |
| 5.2.12. D Vitamini Hipervitaminozu                       | 53 |
| 5.2.13. D Vitamini Eksikliği veya Yetersizliği           | 54 |
| 5.2.13.1. Osteomalazi ve Raşitizm                        | 56 |
| 5.3. Paratiroid Hormon                                   | 59 |
| 5.3.1. Hiperparatiroidizm                                | 59 |
| 5.4. Kalsitonin                                          | 60 |
| 6. Olgu Seçimi ve Yöntem                                 | 61 |
| 6.1. Hasta ve Kontrol Grupları                           | 61 |
| 6.2. Örneklerin Hazırlanması ve Yöntemler                | 61 |
| 6.3. İstatiksel Analizler                                | 63 |
| 7. Bulgular                                              | 63 |
| 8. Tartışma                                              | 72 |
| 9. Özet                                                  | 78 |
| 10. Summary                                              | 79 |
| 11. Kaynaklar                                            | 80 |

## 1. ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Fibromiyalji Sendromu (FMS) ; 3 aydan uzun süren, yaygın vücut ağrısı ve duyarlı noktalarla karakterize kronik bir yumuşak doku romatizması tipidir. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, daha sık kadınlarda görülür. Türkiye’de her yıl yaklaşık olarak 100.000 kişiye FM tanısı konmakta olup bu sayının her geçen gün arttığı bildirilmiştir.

D vitamini, kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Kemik ağrısı ve kas güçsüzlüğü sık rastlanan şikâyetler olup vitamin D eksikliğinin göstergesi olarak değerlendirilmeyebilir. ABD ve Avrupa’da 50 yaş üzeri nüfusun % 40’ından fazlasında vitamin D eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Yaygın ve kronik kas-iskelet sistem ağrısı ile kendini gösteren FM ile vitamin D eksikliği arasında ilişki olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yaptığımız bu çalışmada ACR 1990 FM tanı kriterlerini karşılayan hastalarda D vitamini ve diğer laboratuvar parametrelerinin (PTH, kalsitonin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalen fosfat) klinik, emosyonel durum ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştırdık.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği’nde 5 yıllık asistanlık eğitim sürecim içerisinde yetişmeme bilgi, deneyimleriyle ışık tutan değerli hocam ve rektörümüz Prof.Dr. Ayşegül Jale Saraç’a öncelikle saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez yöneticim olan ve asistanlık eğitimim sırasında bilgisinden faydalandığım değerli hocam Doç.Dr. Kemal Nas’a ve yetişmemde katkıda bulunan, bilgilerinden faydalandığım ve üzerimde çok büyük emekleri olan değerli hocalarım; Doç.Dr. Ali Gür’e, Doç.Dr. Remzi Çevik’e ve Doç.Dr. Ayşe Turhanoglu’na teşekkürü bir borç olarak biliyorum.

Klinik rotasyonlarımda bilgilerinden faydalandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nöroloji ve Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dallarının değerli hoca ve asistanlarına teşekkür ederim. Tez çalışmamda ki katkılarından dolayı Biyokimya AD öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Ebru Kale’ye ve Merkez Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personellerimize de teşekkür ederim. Ayrıca tezime olan yardımlarından dolayı Dr. Mehtap Bozkurt, Dr. Mehmet Tahtasız, Dr.İ. Şevin Dağ, Dr. İbrahim Yardımeden ve Dr. Taylan Boyraz’a teşekkür ederim.

Eğitimim süresince sevgi ve desteklerini esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime içtenlikle teşekkürü bir borç biliyorum.

**Dr. Zeynep Demircan**

**Diyarbakır–2008**

## 2. TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ

### Tablo Listesi

**Tablo 1:** ACR 1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

**Tablo 2:** Fibromiyalji ile ilişkili olan sistemik hastalıklar ve ayırıcı tanı

**Tablo 3:** Fibromiyalji sendromu ile miyofasiyal ağrı sendromu arasındaki farklar

**Tablo 4:** Vitamin D'nin fonksiyonları

**Tablo 5:** Vitamin D seviyelerinin ölçümü

**Tablo 6:** Düşük serum vitamin D düzeyleri için risk faktörleri

**Tablo 7:** FM ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

**Tablo 8:** FM ve kontrol gruplarının klinik özellikleri

**Tablo 9:** FM hasta grubunda ve kontrol grubunda semptom ve bulgular

**Tablo 10:** FM ve kontrol gruplarının laboratuvar özellikleri

**Tablo 11:** D vitamini düzeyinin, güneş koruyucu kullanımı ve giyim şekli ile karşılaştırılması

**Tablo 12:** FM hastalarında korelasyon tablosu

**Tablo 13:** 20 ug/L ve altındaki ile 20 ug/L'in üstünde ki serum 25(OH) vitamin D3 seviyelerinin vaka dağılımı

**Tablo 14:** Serum 25(OH) vitamin D3 seviyeleri 20 ug/L ve altındaki ile 20 ug/L'in üstünde olan FM hasta grubunun laboratuvar özellikleri

**Tablo 15:** Serum 25(OH) vitamin D3 seviyeleri 20 ug/L ve altındaki ile 20 ug/L'in üstünde olan FM hasta grubunun klinik bulguların karşılaştırılması

### Şekil Listesi

**Şekil 1:** ACR'in tanı kriterlerine göre 18 hassas nokta

**Şekil 2:** Vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol)

**Şekil 3:** Vitamin D<sub>2</sub> (Kalsiferol veya Ergosterol)

**Şekil 4:** Kolesterol'den kolekalsiferol oluşumu

**Şekil 5:** Kolekalsiferolün karaciğer ve böbrekte hidroksilasyonu ile 1, 25(OH)<sub>2</sub> D'ye dönüşmesi

### 3. KISALTMALAR

|                                                |                                                          |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>FMS, FM:</b> Fibromiyalji Sendromu          | <b>IHT:</b> İnsüline bağımlı hipoglisemi testi           |
| <b>ATP:</b> Adenozin trifosfat                 | <b>SPECT:</b> Single Photon Emission Computed Tomography |
| <b>ADP:</b> Adenozin difosfat                  | <b>MMPI:</b> Minnesota Multiphasic Personality Inventory |
| <b>AMP:</b> Adenozin monofosfat                | <b>SCL90-R:</b> Symptom Checklist-90-Revised             |
| <b>EEG:</b> Elektroensefalomyelografi          | <b>AIMS:</b> Arthritis Impact Measurement Scale          |
| <b>CRH:</b> Kortikotropin releasing hormon     | <b>KYS:</b> Kronik yorgunluk sendromu                    |
| <b>ACTH:</b> Adrenokortikotropik hormon        | <b>NSAİİ:</b> Nonsteriod antiinflamatuvar ilaçlar        |
| <b>ANA:</b> Antinükleer antikor                | <b>MAS:</b> Miyofasyal ağrı sendromu                     |
| <b>NK:</b> Naturel killer                      | <b>TENS:</b> Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu |
| <b>NGF:</b> Nerve growth faktör                | <b>CRP:</b> C reaktif protein                            |
| <b>NO:</b> Nitrik oksit                        | <b>RA:</b> Romatoid artrit                               |
| <b>NOS:</b> Nitrikoksit sentetaz               | <b>SLE:</b> Sistemik lupus eritematozis                  |
| <b>MSS:</b> Merkezi sinir sistemi              | <b>GMS:</b> Gerilim miyozit sendromu                     |
| <b>5-HT:</b> 5-hidroksitriptamin               | <b>HBS:</b> Huzursuz bacak sendromu                      |
| <b>BOS:</b> Beyin omurilik sıvısı              | <b>PAN:</b> Poliarteritis nodosa                         |
| <b>MAO:</b> Monoamino oksidaz                  | <b>SS:</b> Sistemik sklerosis                            |
| <b>HPA:</b> Hipotalamopitüiter aks             | <b>DBP:</b> Vitamin D-bağlayıcı protein                  |
| <b>NMDA:</b> N-Metil-D-Aspartat                | <b>VDR:</b> Vitamin D reseptörü                          |
| <b>COMT:</b> Katekol-O-Metil Tranferaz         | <b>RXR:</b> Retinoik asit X reseptörü                    |
| <b>5-HIAA:</b> 5-hidroksiindolasetik asit      | <b>IFN-γ:</b> İnterferon-gamma                           |
| <b>IGF-1:</b> İnsüline benzer büyüme faktörü 1 | <b>CGRP:</b> Kalsitonin geni-ilişkili peptid             |
| <b>TRH:</b> Tirotropin releasing hormon        | <b>BT:</b> Bilgisayarlı tomografi                        |
| <b>TSH:</b> Tiroid stimüle edici hormon        | <b>MRG:</b> Manyetik rezonans görüntüleme                |
| <b>LH:</b> Luteinizan hormon                   | <b>FSH:</b> Folikül stimüle edici hormon                 |

**PTH:** Paratiroid hormon

**EKG:** Elektrokardiografi

**EMG:** Elektromiyografi

**LHRH:** Luteinizan hormon releasing hormon

**US:** Ultrason

**GH:** Büyüme hormonu

**MYES:** Modifiye Yorgunluk Etki Skalası

**VAS:** Vizüel Analog Skala-Görsel Analog Skala

**FIQ:** Fibromiyalji Etki Skalası

**NHP:** Nottingham Sağlık Profili

**HADÖ:** Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

**HDDÖ:** Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

**HN:** Hassas nokta

**ALP:** Alkalen fosfataz

**BMI:** Beden Kitle İndeksi

#### 4. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji Sendromu (FMS) ; 3 aydan uzun süren, yaygın vücut ağrısı ve duyarlı noktalarla karakterize kronik bir yumuşak doku romatizması tipidir. Romatoloji kliniklerinde en sık görülen ikinci romatizmal hastalıktır. Hastaların %73-80'i kadın olup; prevalans kadınlarda % 3,4- 4,9,erkeklerde ise % 0,5 -1,6 arasında değişmektedir.

7-dehidrokolesterolün ciltte ultraviyole ışınlarına maruz kalmasıyla, kolekalsiferol sentezlenir. Karaciğerde 25-hidroksilasyona, böbrekte ise 1- $\alpha$ -hidroksilasyona uğrayıp aktif vitamin D3 sentezi gerçekleşir. Daha sonra barsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini uyarır, PTH ile birlikte kemikten kalsiyum emilimini uyarır, böbreklerde PTH'na bağımlı olarak kalsiyum geri emilimini uyarmaktadır. D vitamini eksikliği kişinin cilt tipi, güneş koruyucu kullanımı, güneş ışınlarından faydalandığı gün diliminden, kişinin giyim şeklinden, kullandığı ilaçlardan, sistemik hastalıktan etkilenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda çeşitli toplumlarda subklinik D vitamini eksikliği olduğu göze çarpmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitaminin çeşitli organ ve sistemler üzerine etkisinin olduğu belirtilmiştir. Gastrointestinal sistemde emilim üzerine, kardiovasküler sistemde uzun dönemli eksikliğin konjestif kalp yetmezliği üzerine, kemik ve paratiroid bezi üzerindeki etkileri kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyerek etki ederken, eksikliği kaslarda güçsüzlük, ekstremitelerde ağrıya yol açmaktadır. Cilt üzerine olan antiproliferatif etkilerinden dolayı psöriazis tedavisinde kullanılmaktadır. Bunun dışında Tip 1 ve 2 DM üzerine beta hücreleri fonksiyonları üzerine olan negatif etki nedeniyle bir ilişki mevcuttur. İmmün sistem üzerine; stimule edilmiş potent antimikrobial peptidlerin ekspresyonu, makrofajlarda artmış “oksidatif patlama” potansiyeli mevcut olup, eksikliğinde artmış influenza ve tüberküloz duyarlılığı görülmektedir. Yapılan çalışmalarda iskelet kası ve kalp kasında D vitamini reseptörleri gösterilmiştir.

Düşük vitamin D düzeyleri, fibromiyalji ve kronik refrakter nonspesifik muskuloskeletal ağrısı olan hastalarda da çok sık görülmüştür. Al-Allaf ve arkadaşları FM'li hastalarda yaptıkları çalışmada, hastaların %45'inde vitamin D seviyelerini (<20 nmol/L) düşük ve PTH düzeylerini yüksek bulmuşlardı. Bu çalışmayla birlikte kas-iskelet sistemi üzerine D vitaminin rolünün araştırılması ilgi çekmiştir. Yapılan birçok klinik çalışmada, tüm yaşlarda ki erişkinlerde vitamin D noksanlığının nonspesifik kas, kemik veya eklem ağrısı, kas güçsüzlüğü veya yorgunluk, kronik somatik şikâyetlere, depresyon ve anksiyeteye yol açabildiği bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada; 25-hidroksivitamin D düzeyini daha önce yapılan çalışmalarda olduğu gibi 20 ng/mL kabul edilip FM hastalarında normal ve/veya düşük D vitamini düzeylerinin ve kemik metabolizması üzerine etkili diğer laboratuvar parametrelerinin ( PTH, Kalsitonin, ALP, kalsiyum, fosfor ,magnezyum) hastanın yaşam kalitesi, emosyonel durumu (anksiyete, depresyon) ,fiziksel fonksiyonları üzerine etkisi değerlendirildi.

## 5. GENEL BİLGİLER

### 5.1. FİBROMİYALJİ SENDROMU

#### 5.1.1. TANIM; Terminoloji ve Sınıflama

Fibromiyalji Sendromu (FMS) ; etiyolojisi bilinmeyen, 3 aydan uzun süren, yaygın vücut ağrısı ve duyarlı noktalarla karakterize kronik non-inflamatuvar ve non-otoimmün bir yumuşak doku romatizması tipidir. Kronik ağrıya; uyku bozuklukları, psikolojik bulgular (sıkıntı, depresyon, anksiyete bozuklukları ), gastrointestinal sistem bulguları (spastik kolon), genitoüriner sistem bulguları (kadın üretral sendrom, dismenore vs), yorgunluk, parestezi, ve eklem yerlerinde subjektif doku şişliği eşlik edebilir.

Fibromiyalji kelimesi Latince kaynaklıdır; fibre: lif, mys: kas, algos: ağrı, ia: durum anlamına gelir. Yunus ve arkadaşları “ fibrositis” kelimesi yerine FM’yi tercih etmişlerdir, çünkü fibrositis kelimesinde ki –itis eki iltihabi bir durumu tanımlar oysa FM’de iltihabi bir durum söz konusu değildir (1) .

FM, primer ve sekonder olarak iki grupta incelenmiştir. Primer FM’ de hastalığa neden olan veya eşlik eden bir durum yoktur. Sekonder FM’ de ise bu durumu açıklayacak başka bir neden mevcuttur. Ancak ACR ( American College of Rheumatology; Amerikan Romatoloji Derneği) , bu ayrımın tanı amacı ile kullanılmasını önermemektedir. Bu sınıflama daha çok araştırmalarda kullanılmaktadır (2) .

Yunus ve arkadaşları FM’yi primer, sekonder, konkomitant ve lokalize olmak üzere 4 gruba ayırmıştır. Primer FM’ye neden olan veya eşlik eden belirgin bir koşul yoktur. Konkomitant FM’de ise osteoartrit gibi lokalize ağrı yapan bir olayla birlikte, ancak bu osteoartrit ile tanımlanamayacak yaygın ağrı ve palpasyonla hassasiyetin olduğu FM durumudur. Sekonder FM de polimiyaljiya romatika ve aktif miyoziti olan hastalarda FM kriterlerine uyan durumun varlığını ifade eder. Ancak Yunus ve arkadaşları bu 3 durumun aynı şeyler olabileceğini, bu şekilde primer, sekonder, konkomitant diye ayrımlar yapmaya gerek olmadığını sonraki yayınlarında önermiştir. Lokalize FM ise genellikle bir veya dört olmak üzere birkaç anatomik alanda ağrı ile karakterizedir ve bu durum genellikle bir zorlanmaya veya travmatik bir faktöre bağlıdır. Bunlarda daha sonra yaygın ağrı ortaya çıkar ve FM ‘nin standart kriterleri görülür (1) .

#### 5.1.2. TARİHÇE

Fibromiyalji Sendromu semptomları ilk olarak 1850-1900 yılları arasında Alman araştırmacı Froriep tarafından “ muskelharten “ adıyla tanımlanmıştır. Froriep, bazı hastaların kaslarının dokunmayla hassas olduğunu ve hastaların lokal veya sistemik bir inflamasyonlarının olmadığını, bununla birlikte yorgunluk ve uyku bozukluklarının sık gözlemlendiğini belirtmiştir (1) .

1904 yılında Gowers, kas ağrıları ve kas romatizmasının fibröz dokudaki inflamasyondan kaynaklandığını ileri sürerek “fibrozitis” terimini kullanmıştır. Stockman da fibröz dokuda ödematoz

değişiklikler gördüğünü ileri sürmüştür (1,3). Simons yaptığı kas biyopsileri ile inflamatuvar ve dejeneratif değişiklikler gördüğünü belirtmiştir, ancak bu bulgular Yunus ve ark. ları tarafından kabul görmemiştir ve fibromiyaljinin inflamatuvar ve ya dejeneratif bir özelliği olmadığı kanıtlanmıştır. Kas biyopsisinde inflamasyon saptanmadığından dolayı Yunus ve arkadaşları da hastalığın aynı isimle anılmasının daha uygun olacağı görüşüne katılmışlardır (1).Yaklaşık yarım yüzyıl boyunca “fibrozitis” tanımı kullanılmıştır. Lewis ve Kellgren 1930’lu yıllarda derin kas dokusu içine hipertonik salin enjeksiyonu sonrası gelişen yansıyan ağrıyı tanımladılar.1950’li yıllarda Lewis ve Kellgren hastalarda ki psikolojik değişiklikleri sorgulamaya başlamışlardır (4). 1968’de Trout FM’yi sendrom olarak tanımlamış, yaygın kas-iskelet sistem ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve kaslarda tendon yapışma yerlerinde ki hassasiyeti belirtmiştir (1). 1976 yılında Hensch; bu sendromda ki temel sorunun kas ağrısı olduğunu belirterek bu hastalığın “fibromiyalji” olarak adlandırılmasını önermiştir (5).

1970’li yılların ortasında Smythe ve Moldofsky, “tender point” ( hassas nokta) olarak isimlendirdikleri anatomik lokalizasyonları tariflediler. Bu noktaların fibromiyaljisi olan hastalarda, kontrol grubuna göre daha hassas bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca, Yunus ve arkadaşları fibromiyaljili hastalarda uykunun 4. evresi olan non-REM evresinde bir bozukluk olduğunu ve bunun sonucunda kas duyalılığının bu hastalarda arttığını belirtmiştir (6).

1980 ‘li yıllarda “ fibromiyalji” terimi kullanımı tercih edilmeye başlanmıştır. Smythe ve arkadaşları 1981 yılında hassas noktaları olan ve başka sistemik ve romatizmal hastalıkların ekarte edildiği bu hastalıklar için, tanı kriterleri önermiştir. Günümüze kadar bu kriterlerde bazı değişiklikler yapılmış olup 1990 yılında Amerika Romatoloji Birliği ‘nin (American College of Rheumatology=ACR) çok merkezli kriter komitesi tarafından yaygın ağrı ve hassas noktaların ayrıntılı olarak tanımlandığı kriterler yayımlanmıştır. Kuzey Amerika’nın 16 merkezinde 293 fibromiyaljili hasta ve 265 kontrol hastası alınarak, toplam 558 hasta üzerinde yapılan çalışma sonucunda “ACR Fibromiyalji Sendromu Kriterleri” oluşturulmuştur. Bu kriterlerin % 88,4 duyarlı ve % 81,1 hassas olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, primer ve sekonder ayrımının uygun olmadığı ve başka hastalıklarla ilgili laboratuvar ve radyografik bulguların fibromiyalji tanısına engel olmadığı vurgulanmıştır (7).

### **5.1.3. EPİDEMİYOLOJİ**

ACR kriterlerine göre Amerika ‘da 7 milyon kişinin fibromiyalji olduğu tahmin edilmektedir, bununla birlikte bu hastalara farklı klinik tanımlar konulmuş olabileceği düşünülerek bu sayının daha çok olduğu tahmin edilmektedir (8). Hastalığın dâhiliye kliniklerinde prevalansı %5–7, aile hekimliği kliniklerinde %2 iken, romatoloji kliniklerinde bu rakam %10-20’ye çıkmaktadır. Romatoloji kliniklerinde en sık görülen ikinci romatizmal hastalıktır (9). Son zamanlarda Amerika ‘da yapılan bir popülasyon çalışmasında, fibromiyalji prevalansının %2 olduğu bildirilmiştir.

Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, daha sık kadınlarda görülür. Hastaların %73-80'i kadın olup; prevalans kadınlarda % 3,4- 4,9,erkeklerde ise % 0,5 -1,6 arasında değişmektedir (10–12). Fibromiyalji görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta, 60 yaş üzerinde ki kadınlarda % 7'ye ulaşmaktadır. Beyaz ırkta daha çok görülürken, siyah ırkta daha nadirdir. Hastaların çoğu orta veya yüksek sosyoekonomik düzeye sahiptir (10). Coğrafi dağılımla hastalık arasında bir bağlantı görülmemiştir. Meksika, İspanya, Avustralya'da bu hastalık toplumda %10,2–14,9 oranında görülmektedir. Etnik yaygınlığı yoktur. Türkiye'de her yıl yaklaşık olarak 100.000 kişiye FM tanısı konmakta olup bu sayının her geçen gün arttığı bildirilmiştir (13).

Fibromiyaljinin çocuklarda da yaygın olarak görüldüğü kabul edilmektedir. Ancak çocuklarda semptomları belirlemek oldukça zor olup, hastalığın çocuklardaki prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Juvenil fibromiyaljinin klinik özellikleri yetişkin fibromiyaljisine benzemektedir (14). Ailesel sıklık konusunda 90'lı yıllarda yapılan araştırmalarda annelerinde FMS olan çocukların %28'inde FMS tespit edilmişti (15). FMS'li hastaların kan bağı olan akrabalarında sendromun prevalansı %26 olarak bulunmuştur (16).

#### **5.1.4. ETİYOPATOGENEZ**

Fibromiyalji etiyolojisi ve patogenetik mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir (17). Etiyolojide travma, enfeksiyon, otoimmün, genetik, endokrin ve emosyonel faktörler üzerinde durulmaktadır (18–19). Etiyoloji de HIV, EBV ve parvovirüs enfeksiyonu, hepatit, kronik uyku bozukluğu, toksik yağ sendromu, persistan stres ve fiziksel travmada suçlanmıştır (20–21). %22'sinde travma, %18'inde enfeksiyon bildirilmiştir (10). % 60'ında ise başka bir neden tespit edilmemiştir. Genetik faktörler, fiziksel ve seksüel incinme, kronik psikolojik distres, FM sendromunda rol oynayan premorbid özellikler olabilir (22). Semptomlar iklim değişikliklerinden etkilenmekle beraber, hastaların bazıları yüksek, bazıları düşük ısıya duyarlıdır. Basınç ve iklim değişikliklerinin ağırlı semptomların şiddetini artırdığı bildirilmiş, negatif iyonların serotonine nöronal yanıtı artırdığı, pozitif iyonların ise azalttığı tespit edilmiştir (23). Patogenezi açıklayabilmek için, santral ve periferik teoriler ileri sürülmüştür.

#### **A-PERİFERİK TEORİLER**

- 1.Kas ve kas işlevlerinde bozukluk
- 2.Otonomik disfonksiyon
- 3.İmmünolojik mekanizmalar

#### **B.SANTRAL TEORİLER**

- 1.Uyku bozukluğu
- 2.Ağrı modülasyon bozukluğu

3.Merkezi sinir sistemi biyokimyasında değişiklikler

4.Nöroendokrin disfonksiyonu

5. Psikolojik bozukluk, posttravmatik stres ve fiziksel travma

#### **5.1.4.1. PERİFERİK TEORİLER**

##### **5.1.4.1.1. Kas ve kas işlevlerinde bozukluk:**

Çok sayıda araştırmacı, FM’de ki ağrıyı açıklayabilmek için bu hastaların kas dokularındaki yapısal ve fonksiyonel anormallikleri araştırmışlardır (24). Bengtsson ve ark.ları FM hastalarının trapezius kasındaki hassas bölgede, adenozin trifosfat (ATP), adenozin difosfat (ADP) ve fosfokreatin düzeylerinde azalma, adenozin monofosfat (AMP) ve kreatinde artma ile beraber kırmızı fibrillerde yırtılmalar olduğunu bildirmişlerdir (25). Bu durum ,devamlı mikrotravmaya bağlı olarak oluşabilmekte ve bu hastalarda görülen egzersiz sonrası ağrı ve ağrılı durumlara katkıda bulunabilmektedir.

Uzun süreli kas gerginliği ve iskeminin fibromiyaljide ki ağrılı semptomları açıklayabileceğini ileri süren araştırmacılar mevcuttur (26). Aynı araştırmacılar, FM hastalarının trapezius ve brakioradyalis kaslarında düşük oksijenizasyon olduğunu göstermişlerdir. Bennet ve ark.ları egzersiz sırasında FM hastalarının kontrollere göre hassas noktalarında mikrosirkülasyonda azalma olduğunu saptamışlardır. Diğer bir kontrollü çalışmada egzersiz sırasında kaslarda ki kan akışı, Ksenon 133 klirens tekniği ile ölçülmüş, normal kontrollere göre FM hastalarında belirgin azalma saptanmıştır (27).

FM hastaları üzerinde yapılan kas biyopsilerinin elektron mikroskopi incelemelerinde Fassbender ve ark.ları ,erken dönemde kapiller endotelial hücrelerde hipertrofi ,mitokondri sayısında azalma, güve yeniği şeklinde filamentler ve geç dönemde ise miyofibriller nekroz, glikojen depolarında artma ve sarkomer düzensizliği saptamışlardır. Mitokondrilerde düzensiz krista paterni ve fuscin inklüzyonları saptanmıştır. Bu hücrel hasarı göstermekle birlikte kas hipoksisi gelişen metabolik bozukluklarda da bu durum görülmektedir (28).

Serotonin ve substans P’nin FM hastalarında düz kaslar üzerine etkileri artmıştır. Bu durum raynaud fenomeni ve irritabl kolon gibi barsak yakınmalarının sıklığındaki artışı açıklamak için kullanılmaktadır (23). Normal kişilerde, kronik insomniyalı ve distimili hastalarda alfa uyku EEG anomalisi, non-REM uykusunun sadece %25’i kadarını kapsar. FS’li hastalarda ise bu oran %60’tan fazladır (29).

FM’de ağrının periferik kaynaklı olduğunu gösteren kasa ait özellikler ve bulgular özetle şunlardır (30) :

1. Hastaların ağrılı bölgeyi göstermesi
2. Egzersizden tipik olarak 24 saat sonra ağrıda artma

3. Epidural blokla ağrıda azalma
4. Karakteristik hassas noktaların bulunması
5. Yüksek enerjili fosfat düzeylerinde fokal azalmalar
6. Tetik nokta enjeksiyonu sonrası bölgesel ağrıda azalma
7. Duyarlı nokta bölgelerinde kas oksijenizasyonunun fokal olarak bozulması
8. Duyarlı nokta bölgelerinde iğne EMG aktivitesinde artma

#### **5.1.4.1.2. Otonomik disfonksiyon:**

Yapılan çalışmalarda, FM hastalarında otonomik sinir sisteminde disfonksiyon saptanmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar FM'nin hipofonksiyonel stres sistemleri ve özellikle de otonom sinir sistemi ve hipotalamohipofizer adrenal (HPA) aksla bağlantılı olabileceğini göstermiştir. Çalışmalar FM hastalarının strese karşı düşük sempatoadrenal reaktivite gösterdiklerini ortaya koymuştur. Bu bulgular ağrı ve strese karşı düşük sempatoadrenal reaktivite arasındaki ters ilişkiyi gösteren çalışmalarla uyumludur (31).

FM hastalarında sempatik sinir sistemi işlevine yönelik çalışmalarda, plazma veya idrar katekolamin düzeylerinde herhangi bir farklılık saptanmamıştır. FM'de deride mikrosirkülasyon değişiklikleri, periferik sempatik aktivitenin adrenerjik komponentinin hipofonksiyonunu düşündürmektedir (32).

Yapılan çalışmalarda, FM hastalarının plazmalarında nöropeptid Y düzeyi düşük saptanmıştır. Yüksek nöropeptid Y düzeyi daha çok ağır fiziksel egzersiz veya güçlü sempatik aktivasyona yol açan durumlarda gözlenir, bu da sempatoadrenal fonksiyona yanıtı gösterir. Bunun nedeni bu hastalarda ki fiziksel aktivitenin azlığına bağlanmıştır. Nöropeptid Y, santral sinir sisteminde nöroendokrin fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Nöropeptid Y'nin hipotalamusta CRH konsantrasyonunu artırdığını ve adrenal korteks düzeyinde ACTH benzeri aktivitelerinin olduğu bildirilmiştir (33).

Otonom sinir sistemini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalar da, FM'li hastaların akustik stimülasyon veya soğuk basınç testinde azalmış sempatik sinir sistemi cevabı olduğu gösterilmiştir (34). Adrenerjik aktivite artışıyla birlikte anksiyete, sıkka semptomları, raynaud benzeri fenomen ayrıca irritabl barsak bulgularına neden olabilir. Nokturnal sempatik hiperaktivite, bu hastalarda uyku bölünmelerine yol açabiliyor. Yorgunluk ise strese sempatik cevapta bozulma ile açıklanabilir. Sempatik sinir sistem bozukluğu kronik ağrı ve allodiniye yol açabiliyor. Kontrollü yapılan bir çalışmada stellar ganglion blokajı ve bölgesel sempatik blokajla hassas nokta sayısı ve ağrıda azalma olduğu gösterilmiştir. Subjektif eklem şişliği de kesin olmamakla birlikte otonomik disfonksiyonla ya da ağrı nedeniyle oluşabileceği de açıklanmaktadır (34).

Son bir çalışma FMS etiopatogenezinde endojen vazoaktif nöropeptidlerin işlev bozukluğuna işaret etmektedir. Endojen vazoaktif nöropeptidlerin hormon, nörotransmitter, immünmodülatör görevleri vardır ve bunlar asetilkolin için ko-transmitterdirler, antiinflamatuvar aktivite gösterirler ve sinir sisitemini toksik etkenlere karşı korurlar. Bunlarda otoimmün disfonksiyon ve reseptör bağlanma işlevlerinin bozulmasının FMS gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (35).

#### **5.1.4.1.3. İmmünolojik Mekanizmalar**

Son yıllarda FM'nin immün sistem regülasyon bozukluğuna bağlı olarak gelişebileceği yönünde fikirler ileri sürülmüştür (36–37). Etiyolojide suçlanan diğer bir neden olarak infeksiyon hastalıklarıdır (38–40). Yapılan çalışmalarda hastaların %50-55'in de şikâyetlerin grip sonrası başladığını belirtmişlerdir (40). Ayrıca Epstein Barr virüs, Coxacki virüs, Parvo virüs, HIV, Hepatit-C sonrası FM vakaları görülmüştür (39–40).İnfeksiyöz teoriyi destekleyen bir çalışmada bakteri hücre duvarı yapı taşı olan muramil dipeptidin, serotonin reseptörleri arasında bir etkileşim olduğu düşünülmektedir (41).

Yapılan immunolojik testler daha çok serotonin eksikliği hipotezini desteklemektedir. Hipotezde serotoninin natural killer hücreleri (NK), makrofajlar ve monositler üzerine etkileri nedeniyle bu hücrelerin aktivitelerinde azalma olduğu belirtilmiştir (23).

Yunus ve ark.larının yaptığı bir çalışmada FM hastalarında ANA pozitifliği sağlıklı kontrol grubuna göre farklı bulunmamış, ancak subjektif ağız kuruluğu bu hastalarda daha yaygın saptanmıştır (42). Bridges ise FM hastalarında ANA pozitifliği ve titrasyonu ile klinik bulgular arasında anlamlı korelasyon saptamamıştır (43).

FM sendromunda, Caro ve ark. ları tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %76'sında dermo-epidermal bileşkede Ig G depozitlerinin varlığından bahsedilmiş, ancak daha güvenilir olmadığı yapılan başka çalışmalarda ispatlanmıştır (44). Fibromiyaji sendromunda gözlenen deride immünoreaktan birikimi, NK hücre aktivitesinde azalma, periferik T- helper ve /veya supresör hücre sayısında artış, serum interlökin yolağında bozukluk gibi değişik immün sistemle ilgili patolojilerin, hastalığa direkt olarak yol açabileceğine dair ve diğer mekanizmalarla ilişkisi konusunda anlamlı veri yoktur. Yine FM'li hastaların %40-55'inde gösterilen düz ve çizgili kas antikorlarının intraselüler kas antijenlerinin sporadik kas lifi dejenerasyonu sonucu immün sisteme eksprese olması ile açıklamak mümkündür.

Sitokinler, son 20 yıldır multidisipliner araştırmaların odağında yer almaktadır. Bu güne kadar sitokinlerin santral sinir sisteminin fonksiyonlarını nasıl modüle ettiği ve FM patogenezinde sitokinlerin rolünün olup olmadığı sorularına cevap aranmış olup ve can alıcı bir konu olarak güncelliğini korumaktadır. IL-1 beta, IL- 6, IL8 ve TNF- alfa gibi sitokinlerin direk olarak santral ve periferik nöropatik ağrının oluşumuna katkıda bulundukları gösterilmiştir (45–47). Bu proinflamatuvar sitokinler psikolojik, davranışsal ve hormonal değişiklikler gibi ağrıyı da oluşturan ve arttıran santral sinir sistemine

sinyal oluştururlar. Bu değişimler sıklıkla “hastalık cevabı” olarak adlandırılır ve FM’li hastaların semptomlarına benzer bulgulardır (48). Proinflamatuvar sitokinler beyin ve spinal korda glialar tarafından salınırlar ve güçlü bir ağrı oluşturucu etkileri vardır (49).

Gür ve ark.larının FM’li 81 hasta ve 32 yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş sağlıklı kontrol üzerinde yaptığı çalışmada serum IL-2r ve IL-8 düzeyleri hasta grubunda belirgin olarak yüksek bulunmuş ve IL-8 düzeyleri ile ağrı şiddeti arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (46). Yine başka bir çalışmalarında 19 FM’li hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubunda bölgesel beyin kan akımı ve sitokin düzeyleri araştırılmış ve serum IL –2r ile IL-8 düzeylerini FM’li hasta grubunda belirgin olarak daha yüksek bulmuşlardı (45). Ayrıca sol kaudat nukleus kan akımı ile serum IL –2r arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdi. Wallace ve ark.ları da yaptıkları çalışmada IL-8 düzeylerini FM’li hastalarda yüksek tespit etmişlerdi (50). Wallace’ in bir çalışmasında fibromiyaljide sitokinlerin rolü üzerinde detaylı bir şekilde durulmuş ve gelecekte anti-sitokin tedavilerin FM tedavisinde yer alabileceği ileri sürülmüştür (51).

Son yıllarda kaslarda yapılan çalışmaların birinde FM’li hastaların %30’unda sol deltoid deri biyopsilerinde IL-1beta, IL6 ve TNF-alfa bulunmuştur (52). Bu proinflamatuvar sitokinlerin periferde hangi mekanizmalar ile ağrı kaynağı olabileceği ve çalışmada FMS vakalarının yalnız %30’unda bulunmasının tesadüf olup olmadığı araştırılmalıdır.

FM sendromunda BOS’da substans P ve NGF artmakta ve NGF primer afferentlerde substans P sentezini arttırmaktadır. NMDA reseptör aktivitesi ise postsinaptik alanda glutamat ve glisinle artmakta ve NO sentezi tetiklenmektedir. FM’de glisinin arttığı gösterilmiştir ve bu artış BOS’de NGF artışına yol açmaktadır (53). Bu şekilde devamlı dönen ve NMDA reseptör aktivitesini devam ettiren bir kısır döngü oluşmaktadır. NMDA reseptör antagonistlerine nöropatik ağrı sendromu iyi cevap vermektedir ve aynı durum FM’de gözlenmiştir (54). Glutamat, glisin, NGF, substans P arasında dönen ve NMDA reseptör aktivitesini devamlı arttıran bu döngü NMDA reseptör aktivitesinin tetiklediği NO sentezi ile güçlenmektedir. Postsinaptik alanda bu aktivite NOS’den sentezlenen NO presinaptik alana geri dönmekte ve periferik nosiseptörlerde uyarılma eşiğini düşürerek hiperaljezi geliştirmektedir (53).FM’de santral sensitizasyonla tetiklenen NO’nun ağrı iletiminde başka rolleri olduğu bulunmuştur. Posttravmatik stres bozukluğu, multipl kimyasal duyarlılık sendromu, kronik yorgunluk sendromu ve FMS arasında müşterek etiyoloji ve fzyopatolojiyi araştıran alışmalar NO sentezi artmasının NMDA reseptör aktivitesini arttırdığını göstermiştir (53–54). NMDA reseptörlerinin glutamatla aktive olması sonucu NO ve oksidan maddesi peroksinitrat artmakta, NO postsinaptik alandan presinaptik hücreye dönerek daha çok glutamat sentezini sağlamakta ve NMDA reseptörü daha çok aktive olmaktadır. Oksidan bileşiği peroksinitrat hücrede ATP havuzunun azalmasına ve enerji kaybına yol açmakta ve NMDA reseptörü taşıyan hücrede bu kayıp reseptörün uyarılmaya karşı aşırı duyarlı hale gelmesini sağlamaktadır (54). Bu şekilde NO hem periferde nosiseptör duyarlılığını arttırmakta hem de santral olarak glutamat sentezini arttırmakta ve bu

yolla NMDA reseptörü devamlı aktive olmaktadır. Bunun yanında glisin ise NGF artmasını sağlayarak dolaylı yolla NMDA reseptörünü etkilemektedir. Peroksinitrat ise hücreyi etkileyerek, ATP yi azaltmakta ve NMDA reseptörlerinin duyarlılığını arttırmaktadır.

Yapılan çok sayıdaki araştırmalarda yeni etyolojiler üzerinde durulmakla birlikte bugün için FM ile ilgili spesifik immünolojik bir bozukluk veya enfeksiyöz bir tetikleyici faktör ilişkisini gösterecek yeterli kanıt mevcut değildir (55).

#### **5.1.4.2. SANTRAL TEORİLER**

##### **5.1.4.2.1. Uyku bozukluğu**

Moldofsky ve arkadaşları, sağlıklı gönüllü kontrollerde, non REM döneminde, deneysel FM hastalarındakine benzer bir uyku düzensizliği oluşturmuşlar (56–57) ve ortalama 7 gün sonunda bunlarda da hassas noktaları ve diğer klinik belirtileri ile FM tablosu geliştiği gözlemlenmiştir (58). Ayrıca FM’li hastaların EEG’lerini incelemişler ve derin uykuda non-REM döneminde yavaş frekanslı delta dalgaları arasına hızlı frekanslı alfa dalgalarının girdiğini saptamışlardır (56). Normal bir kişide, EEG’ de uykuya geçişte trasede bir yavaşlama ve amplitüdde azalma gözlenir. Eğer gerginlik ve anksiyete varsa, EEG’ de düşük amplitüdlü hızlı aktivite ortaya çıkar. Bu hastalarda uykuya geçişte, biyoelektrik aktivitenin amplitüdü artar ve o zamana kadar görülmeyen alfa dalgaları ortaya çıkar. Normal bir şekilde uykuya geçilince, trasede hızlı ve yavaş dalga aktiviteleri birbiri içine karışır. Bunu uyku iğcikleri izler. Uyku iğciklerinin olduğu dönem, tam uyku dönemidir.

Biyoelektrik özellikleri farklılıklar gösteren iki uyku türü vardır (59).

1- Sakin (non-REM) uyku

2- Aktif (REM) uyku

Normal bir kişi, uykuya dalınca 60–90 dakika süreli non-REM uyku dönemine girer, sonra REM ve non-REM uyku dönemleri birbirini izler. Doku restorasyonunda yavaş dalgalı uykunun önemli rolü vardır. Yavaş dalgalı uyku boyunca, hücre içine aminoasit alımı, protein sentezi, hücre bölünmesi gibi anabolik fonksiyonlar ve çocuklarda büyüme hızı artar. Gece yavaş dalgalı uyku süresince kortizolün katabolik etkisi (glukoneogenez) azalır. Yaşla birlikte yavaş dalgalı uyku süresi azalır, bu gözlem yaşlanma patogenezinde doku restoratif aktivitesinde azalmanın katkısı olduğunu düşündürmektedir (23) .

FM ye eşlik eden uyku bozukluğuna alfa – delta uykusu denir. Uykunun non REM de denilen 4. döneminde, yani saniyede 1-2 dalganın olduğu periyotta saniyede 10-12 dalgalık bir seri alfa dalgaları akımı ile bölündüğü saptanmıştır (56). Yavaş dalga uyku paterni; alfa EEG- non REM anomalisi olarak da adlandırılmaktadır. Alfa – delta uykusu (4. dönem uyku problemleri); bazı psikiyatrik sendromlar,

emosyonel stresler, fiziksel travma sonrası, romatoid artrit, kronik yorgunluk sendromu, nokturnal myoklonus ve uyku apnelerinde de görülebilmektedir (60).

FM ile birlikte görülebilen uyku apnesi; özellikle erkek hastalarda sık görülen bir durumdur. FM'li hastalarda uyanma sıklığı ve indeksinde artış saptanmış ve bu bozukluk apne veya hipopne şeklindeki respiratuar anomali ile bağlantılı bulunmuştur. FM'de dinlendirici uykunun olmayışı artmış ağrı ve yorgunluk şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (61).

#### **5.1.4.2.2. Ağrı modülasyon bozukluğu**

FM de ağrı duyarlılığında artış olduğu bilinmektedir. Serotonin, endorfin ve substans P gibi maddelerin uyku, ağrı veya kişilik değişimleri üzerine etkileri olduğu belirtilmiştir. Bu hastalarda gerek hassas nokta gerekse kontrol noktalarında ısı, basınç ve elektriksel uyarılara karşı ağrıya toleransta azalma saptanmıştır (62–63). FM hastalarında talamus ve nukleus caudatusta tek foton emisyon tomografi (SPECT) ile gösterilen azalmış bölgesel kan akımı serebral yapıların artmış ağrı algılamasında ki rolünü göstermektedir (64).

Birçok araştırmacı FM'de ki ağrı nedenin açıklamak için bu hastaların kas dokularındaki olası anormallikleri araştırmıştır. Pek çok çalışmada kasların ultrastrüktürel yapısı ve fonksiyonlarında bozulma olduğunu ileri sürmüştür. Ayrıca kas dokusundaki anormalliklerin, ağrılı fibromiyalji semptomları üzerine etkisine dair çelişkili yayınlar olmakla birlikte bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

**Nosiseptör Sistem Anormallikleri:** FM'de nosisepsiyonun santral ve periferel bozuklukları tanımlanmış ve bu bozuklukların FM'li hastalardaki artmış ağrı deneyimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Deri ve kaslardaki nosiseptör sistemler henüz bilinmeyen mekanizmalarla fibromiyalji semptomlarının oluşumu için değişikliklere zemin hazırlar. Bu değişiklikler kas veya diğer yumuşak doku yaralanmalarından sonra ağrı oluşturuıcı maddelerin salınmasından kaynaklanabilir. Bu ağrı mediyatörleri, transient potential channel, vanilloid subfamily member 1 (TRPV1), acid sensing ion channel (ASIC) reseptörleri ve purino-receptors (P2X3) gibi önemli nosiseptör sistemleri sensitize edebilir. Bunları takiben doku enflamasyon mediatörleri ve sinir büyüme faktörleri bu reseptörleri uyarabilir ve ağrı sensitivitesindeki temel değişikliklere sebep olabilir (56) .

Nosiseptör aktivasyon inflamatuvar sitokinler, prostaglandinler, bradikinin ve serotonin gibi ağrı oluşturuıcı substanları kapsayabilir. Ayrıca değişmiş periferel ağrı mekanizmalarına ilaveten FM'li hastaların çoğu santral sensitizasyon ve sekonder hiperalezi gibi anormal santral ağrı mekanizmaları bulgularını da gösterir. Bu ilişkili ağrı mekanizmaları, artmış ağrı sensitivitesinin sürdürülmesi için daima tonik nosiseptif inputlara gereksinim duyarlar. Yapılan kas enjeksiyonları ile periferel nosiseptif inputların azalmasına bağlı olarak FM ağrısının iyileşmesi bu teoriyi desteklemektedir (65).

#### 5.1.4.2.3. Merkezi sinir sistemi biyokimyasında değişiklikler

**Serotonin:** MSS’de non-REM uykusunun düzenleyicisi, ağrı stimülasyonunun algılanması ve ruh hali üzerine etki eden mekanizmalarda da görev yapan bir nörotransmitterdir. Hem talamusta hemde periferik sinir sisteminde ağrı algılamasını etkiler. Substans P’nin fonksiyonlarını düzenler. Serotonin triptofandan yapılır ve beyin sapında ki rafe nükleusta bulunur. Yapılan bir çalışmada triptofan düzeylerinin FM’li hastalarda sağlıklı kontrollere göre azaldığı gösterilmiştir (66–67).

Esansiyel bir aminoasit olan triptofan kan-beyin bariyerinden beyine gider ve enzimle katalizlenen oksidatif ve dekarboksilatif basamaklardan geçerek, beyin sapındaki raphe nükleus gibi serotoninergik nükleuslar tarafından tutulur. Serotoninin olası kaynağı beyin sapındaki “raphe nükleus”tur ve beynin diğer bölgelerine aksonlarla yayılır. Raphe nükleusun stimülasyonu uykuya neden olur ve bütün beyinde serotonin yoğunluğunu artırır. Bazı bölgelerin elektrokoterizasyonu tüm beyinde 5-hidroksitriptamin’de azalmaya ve insomniye neden olur. Triptofan, triptofan dekarboksilaz enziminin katalizasyonu, oksidatif dekarboksilasyona uğrar ve 5-hidroksitriptamin (5-HT, Serotonin)’e dönüşür. 5-HT, monoaminoksidaz (MAO) tarafından metabolize olarak inaktif 5-hidroksiindolasetikasit (5-HIAA)’e döner ve elimine olur. Oksidatif basamak paraklorofenilalanin tarafından inhibe edilerek triptofanın serotonine dönüşümü engellenebilir. Serotonin üretimi paraklorofenilalanin tarafından inhibe edildiğinde, bu durum yavaş dalgalı uykuda azalma ve somatik semptomlarda artma ile FM’li hastalardakine benzer bir tablo ortaya çıkmaktadır. Paraklorofenilalanin’in etkilerinin engellenmesi ve serotoninin etkisi yoluyla bu semptomların azaltılması serotoninin etkinliğini göstermektedir. Diyetlerine triptofan eklenen hastalarda plazma triptofan düzeyinde artma, ancak hastaların uykularında düzelme olurken kas ağrılarında artış meydana gelmiştir. MAO inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar ise, serotoninin inaktivasyonunu inhibe ederler (23,33,53,68). Ağrı şiddeti ve subjektif sabah ağrısı ile serum serbet triptofan düzeyi arasında ters korelasyon vardır (23,33). Tam olarak açığa çıkmasa da denilebilir ki; FM’li hastalarda serotonin eksikliği dismotilite semptomlarına yol açabilir. Tüm hastalarda görülmeyen serotonin yetmezliği, FM’nin iki önemli özelliği olan ağrı ve uyku bozukluğunu açıklayabilir (69). Serotonin metaboliti olan 5-OH-indol astik asitin BOS düzeyi FM hastalarında sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur (70).

FM de prolaktinin kontrollere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgunun serotonin eksikliği ile ilgili olduğunu veya prolaktin ve serotoninini düzenleyen üst merkezlerde disfonksiyon olabileceği bildirilmiştir (69).

Trombositlerde, membran yüzeyinde serotonin gerilim bölgeleri vardır. FM’de hipotetik olarak;

- 1) Homeostatik regülasyonda bilinmeyen bir defekt nedeniyle serotonin plazma düzeyi düşüktür ve bu nedenle, periferik trombositlerdeki geri alım bölgelerini artırmaktadır.

- 2) Periferik trombositlerde ve olasılıkla öteki farklı hücrelerde, serotonin geri alım bölgelerinin yokluğu normalden fazladır, bu kronik olarak serotonin plazma düzeyini azaltmaktadır (21).

Trombosit reseptör dansitesinin normalizasyonu, tedaviye iyi yanıtla beraberdir (68). Serotonin, HPA aksının sirkadiyen fluktuasyonunu etkiler. Çeşitli çalışmalar serotonin ve serotonin agonistlerinin pituitier-adrenal sistemi stimüle ettiğini, hipotalamustan CRH salınımını stimüle ettiğini, HPA aksı aktivitesinin serotonin düzeyleri ve serotonin reseptörleri yoğunluğuyla paralel olduğunu göstermiştir (33). Wolfe ve ark.ları serum serotonin düzeylerinde azalma ve trombosit serotonin geri alım reseptör seviyelerinde artma olduğunu bulmuşlardı (71). Trisiklik antidepresanların, analjezik ve uyku düzenleyici etkilerinin , serotonin geri alımını bloke etmelerine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (23,33,53,68).

Yunus ve ark.larının yaptığı bir çalışmada, FM'li hastaların beyin serotonin düzeyleri düşük bulunmuş bunun da triptofanın kan-beyin bariyerini geçişindeki azalmaya bağlı olduğu belirtilmiştir (67). Bu çalışmalar sonucunda serotoninin FM'deki rolü tam olarak belirlenememiş olup FM etyopatogenezinde multipıl faktörün etkili olduğu düşünülmektedir.

**Substans P:** Nöropeptit ailesinin bir üyesi olan P maddesi de FM'de önemi olduğu düşünülen bir biyokimyasal mediyatördür. P maddesi primer nosiseptif afferentlerin modülatörüdür. MSS'de, substansiya gelatinoza ve arka kök boynuz nöronlarında bulunmaktadır. P maddesinin artması, nosiseptif yolağı üzerinde aktivitenin uzamasına neden olur ve postsinaptik NMDA ( N-metil D-aspartat) reseptörlerinin aktivasyonunu potansiyalize eder. Daha sonra ek iyon kanalları açılır, intraselüler kalsiyum konsantrasyonu artar ve santral duyuşal yollarda aksiyon potansiyeli olumunu güçlendirir. Serotonin, P maddesi, nitrik oksit, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarındaki inflamatuvar mediatörlerin salgılanması yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri uyarak periferik sensitizasyon (hassaslaşma) dediğimiz olayı meydana getirirler (72)

Artmış substans P düzeyleri üzüntü, gerginlik, yoğunlaşma zorluğu, ağrı ve bellek bozukluğuyla bağlantılıdır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Egzersiz, endorfin ve opioid peptidlerle düzeyi artmakta, aksonal düzeyde salınımının inhibe edilmesiyle de ağrı duyarlılığı düzenlenebilmektedir. Russel ve ark.ları , 32 olgu ve 30 sağlıklı kontrolü incelediklerinde FM hastalarında BOS'da substans P düzeyleri normal kontrolden 3 kat daha yüksektir,ama muayene de hassas noktaların bulunması ile arasında ki bağlantı zayıftır. BOS substans P düzeyi ile ilişkili belirli bir klinik özellik gösterilememiştir (23). Tüm sinir sisteminde yaygın olarak bulunan bu peptit ağrıya özgül olmayıp, davranışsal aktivasyonla ilgilidir ve immünolojik fonksiyonları düzenler. Kronik yorgunluk sendromlu hastalarda da BOS daki P maddesi düzeyi normal iken, FM'li hastalarda yüksek bulunmuştur (73).

**Endorfinler:** Daha çok hipofiz ve hipotalamusta bulunurlar. MSS dışında plasenta, plazma ve ince barsakta bulunur. Ağrı duyumunu vücudun birçok bölgesinde modüle ederler. Endojen opioidler; opioid

reseptörlerini etkileyerek ağrıyı giderir, analjezi oluştururlar. Temel endorfin  $\beta$ -endorfindir.  $\alpha$  ve  $\gamma$  endorfinler,  $\beta$ -endorfinin bölünmesiyle meydana gelir (70). Beyin hücrelerinde nöromodulator ve /veya nörotransmitter olarak etki ederler. Analjezik etkileri morfinden yaklaşık 30 kat daha fazladır.

Endorfin hipotezinin varlığı Moldofsky ve ark.ları zorlu egzersize bağlı olarak endorfin sisteminin aktive olduğu bilinen maraton koşucularında, uykuda oluşturdıkları bozukluklarla, FM oluşturmamaları veya Mc Cain'in kardiyovasküler egzersiz yapan hastalarda ağrı, hassas nokta skorları ve psikolojik sıkıntıda azalma olduğunu göstermesi gibi dolaylı yollarla belirtilmiştir (74-75). Bu çalışmalara karşın Vaeroy ve arkadaşları, 2 ayrı çalışmada FM'li hastaların BOS'unda "endorfin, dinorfin A, met – enkefalin, arg – phe" düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulamamışlardır (76).

Nöropeptid düzeyleri ilgili yapılan çalışmaların sonuçları, FM'de ağrı modülasyon fonksiyonlarının bozulmuş olduğunu düşündürmektedir (77). FM'li hastaların BOS'larında dynorphin A ve kalsitonin gen ilişkili peptid düzeylerinin artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu nöropeptidlerin ve substans P'nin düzeylerindeki artış, doku hasarından sonra gözlenen MSS fonksiyonlarındaki değişikliklerle uyumludur. Bu ortamda gelişen bir seri olay allodiniye yol açar ve hafif dokunma ya da hafif ısı gibi daha önceden zararsız stimuluslar ağırlı olarak algılanmaya başlar. Yaralanmış doku bölgesinde sıklıkla stimulusa duyarlı olan yeni akson dallanmaları gelişir. Hasara uğramış sinirlerin ve dorsal boynuz hücrelerinin spontan ateşlenmesi, SSS'ne nöronal barajı artırır ve ağrı algılanmasına katkıda bulunur. Benzer şekilde yaralanma sonrası spinal dorsal nöronlar aynı zamanda artmış eksitabilite de gösterirler. Bu nöronların periferik reseptif alanlarının genişlemesi mekanik, termal ve kimyasal stimuluslara daha fazla cevap vermeleri ile kendini gösterir. Santral sensitizasyon olarak isimlendirilen bu süreç nöronal inputta artışa yol açar. Bu sürecin gelişmesine nöronların N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) reseptörlerinin eksitator aminoasitler vasıtasıyla aktivasyonu aracılık eder ve Dynorphin, substans P, kalsitonin gen ilişkili peptid gibi nöropeptidler katkıda bulunur.

FM'li hastalarda periferik ya da spinal dorsal boynuz nöronlarında fonksiyonel değişikliklere ilişkin direkt bir kanıt olmamakla birlikte; zararlı stimulusa karşı davranış cevabına ilişkin çeşitli laboratuvar çalışmaları, FM'li hastaların yukarıda tanımladığımız nöronal değişikliklere uygun olarak anormal ağrı duyarlılığı konusunu ortaya koymuştur (35).

**Katekolaminler:** Russel ve ark. BOS norepinefrin düzeyinin düşüklüğünü tespit edip, bunun FM etyopatogenezinde rol oynayabileceği görüşünü ortaya atmıştır. Norepinefrin düzeyleri ile hassas nokta sayısı, ağrı skalası ve Hamilton anksiyete skorları arasında bir ilişki bulunmuştur (78). Yunus ve ark.ları FM'li hasta ile kontrol grubu arasında serum ve idrar katekolamin değerleri yönünden anlamlı bir fark bulamamışlardır (79). Adrenerjik aktivite artışı anksiyete, sık sık semptomları, Raynaud benzeri fenomenin yanı sıra irritabil barsağa neden olabilir. FM'nin asıl bulgusu olan yaygın ağrı da sempatik disfonksiyonla açıklanabilir (77).

FM sendromunda otonom disfonksiyon varlığı ve serotonin metabolizmasının etkisi gibi veriler katekolaminerjik ve serotonerjik sistemlerde gen polimorfizmi araştırmalarına yol açmıştır. Katekolamin metabolizmasında Catechol-O-Methyl Tranferase (COMT) enzimi geninde tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ile Val-158-Met genotipi görülmüştür (80-81). Bu genotipin FMS’de sık olduğu ve katekolamin metabolizmasının bozulduğu bildirilmiştir. Bu durumda katekolaminler yeteri kadar katalize edilememekte, bunlar endorfinlerin “mu” reseptörleri ile ilişkisini bozmaktadır ve Val-158-Met genotipi taşıyanlarda ağrı duyarlılığı artmaktadır (82). Serotoninerjik sistem çalışmalarında 5HTT serotonin transport geni araştırmalarında s/s genotipi oranı FMS olanlarda daha yüksek bulunmuş ve bunun depresyon, psikolojik sıkıntı düzeyleri ile ilişkili olduğu FMS’de en azından bir alt grupta değişmiş serotonin metabolizmasına işaret ettiği bildirilmiştir (83). Bunun yanında 5HT 2A reseptör geninde T 102C polimorfizminin FMS etiyolojisinde rolü olmadığı, fakat nosisepsiyonda rol oynayabileceği bildirilmiştir (84). Aynı şekilde bir kontrollü çalışmada 5HTT transport geni polimorfizmi ile FMS arasında ilişki bulunamamıştır (85).

#### **5.1.4.2. 4. Nöroendokrin disfonksiyonu**

FM’nin daha çok kadınlarda görülmesi ve insidansının ve çoğu hastada semptomların premenapoz ve menapoz döneminde artması (cerrahi veya doğal menapozdan sonra ortaya çıkması) araştırmacıları bu konuya yönlendirmiştir. Fibromiyalji ile cinsiyet hormonları arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır özellikle FM semptomlarından hormonal düzensizliğin sorumlu olabileceğini düşünülmektedir. FM yaşı ortalama olarak 48 civarındır ve bu aynı zamanda doğal menapoz ortalama başlangıç yaşıdır. FM 24-45 yaş arası kadınlarda görülmekle birlikte, %40’ı menapoz öncesindedir (23). FM’li kadınlarda plazma prolaktin düzeyleri, sağlıklı kontrollerden anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (86).

Çeşitli çalışmaların sonuçları hipotalamo-pituitar-adrenal aksın fonksiyon bozukluğu ile karakterize nöroendokrin bozuklukların FM patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. FM’li hastalarda, adrenal bez cevap azlığı ve fazla ACTH salınımı gibi hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksın anormal fonksiyon bozukluğu ile ilgili nörohormonal bozukluklar bildirilmiştir. Crafford ve ark.ları ,benzer yaşlarda 12 FM’li kadın ile 10 sağlıklı kadında HPA aks fonksiyonlarını değerlendirmişler ve FM’li hastalarda 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük bulmuşlardır.Akşam toplanan total ve serbest kortizol düzeylerinin ise fibromiyaljili hastalarda yüksek olduğunu göstermişlerdir.Aynı çalışmada CRH stimulasyonuna kortizol cevabının, FM’li hastalarda sağlıklı gruba oranla azaldığı gösterilmiştir.Bazal üriner ve akşam plazma kortizol düzeylerinde ki farklılığın bozulmuş HPA aks fonksiyonunu ,CRH’ya düşük kortizol cevabının ise adrenal cevap azlığını gösterdiği belirtilmiştir (87).

Gür ve ark.larının yaptığı bir çalışmada FM’li hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük kortizol düzeyleri bulunmuş ve bu kortizol düşüklüğünün daha çok depresyon skoru yüksek çıkan hastalarda daha belirgin olduğu saptanmıştır. Ayrıca FM’li hastalarda, yorgunluk ve uyku düzensizliği olanlar sağlıklı

kontrollerle karşılaştırıldığında, kortizol düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuş olup kortizol düzeyi ve hassas nokta sayısı arasında negatif bir ilişki olduğu saptanmıştır (88).

Mc Cain ve ark.ları yaptıkları bir çalışmada, plazma kortizolünün diüurnal ritminin ve deksametazon süpresyon testinin bozulduğunu tespit etmişler. HPA aksın kortizol salınımı açısından bozulmasının ,kronik ağrının nedeninden çok bir sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir (89).

Bennett ve ark.ları FM’li hastalarda kontrol grubuna kıyasla dolaşımdaki somatomedin C seviyelerini daha düşük bulmuşlardır. Kronik olarak düşük somatomedin C düzeylerine bağlı olarak büyüme hormonu salınımı persistan olarak bozulmakta ve bunun sonucu olarak da HPA aks cevabı bozulmakta veya adrenal cevap yetersizliği gelişmektedir. Büyüme hormonu salınımindaki azalma aynı zamanda hastalarda kas mikrotravmasına ve/ veya mikrotravmanın normal süreçte iyileşmesinin bozulmasına yol açabilir (62). Son çalışmalar FM hastalarının serebrospinal sıvılarında substans P seviyelerinde yükseklik olduğunu göstermiştir (90). Beyindeki substans P seviyesinin over kaynaklı steroidleri düzenlediği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda östrojen ile substans P ve serotonin arasında bir ilişkinin var olduğu ve bu iki nörotransmitterin beyinde östrojen tarafından modüle edildiği gösterilmiştir (91–92). Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda iskelet kası miyoblastlarında östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (93). Buradan hareketle FM’li hastalarla sağlıklı kontroller arasında gonadal hormonların serum düzeyleri araştırılmış ancak anlamlı farklılık bulunamamıştır (87–88,94–95).

Prolaktinin gece sekresyonu, GH gibi kısmen uykuya bağımlı olduğu için FM’de potansiyel olarak önemli olabileceği düşünülmüştür. Günlük 24 saatlik siklusda (REM uykusu sırasında) GH sekresyonunda en büyük artış uykunun başlaması birlikte ya da hemen önce olmaktadır. En fazla miktarda prolaktin de uyku sırasında salınmaktadır. Uykusuz kalan kişilerde serum GH yanı sıra prolaktin konsantrasyonlarında da azalma görülür (96). Yapılan araştırmalarda FM’de kan prolaktin düzeylerinde de artma saptanmış ve hiperprolaktinematik kadınlarda kontrol noktalarındaki hassasiyet eşiği de anlamlı derecede düşük bulunmuştur (97).

Non-REM uykunun 4. fazında GH salgılandığı ve GH ve insüline benzer büyüme faktörü 1 (IGF–1:somatomedin C: insülin benzeri etki, antilipolitik etki, protein sentezini uyarma, epifiz büyümesi vb etkileri mevcut)’in FM’de rol oynadığı düşünülmüştür (23). Kontrollerle karşılaştırıldığında IGF–1 düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bennet ve ark.ları FM’li 70 kadın hastada serum IGF-1 ve GH düzeylerini düşük bulmuşlardır. Total günlük GH üretiminin yaklaşık % 80’i uykunun 4. fazı sırasında olmaktadır. Fibromiyaljili hastalarda uykunun 4. fazı azalmakta ve dolayısı ile düşük serum IGF–1 ve GH düzeyiyle sonuçlanmaktadır (62). IGF–1 düşüklüğü iskelet kası homeostazı için olumsuz bir faktördür.

FM’li hastalarda tanımlanan bu bozukluklara ek olarak hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı ve growth hormon (GH) aksının da bozulduğu bildirilmiştir (98). Tiroid hormonu ve kortizonun her ikisinde GH üretimini düzenlerler. Bu hastalarda Tirotropin Releasing Hormona (TRH) yanıt olarak Tiroid Stimüle

Edici Hormon (TSH) ve tiroid hormonlarının sekresyonunun beklenenden az artması, TRH'a hipofizer yanıtın k ntleştiğini göstermektedir. Hipotiroidide ve kronik yüksek doz kortikosteroid tedavisi alanlarda FM benzeri semptomlar sıklıkla görülür.

Ayrıca bir çalışmada, FM'li hastalarda plazma melatonin gece düzeyleri kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (99). Melatonin seviyelerinin artmış oluşu stres nedenli hipotalamik bozukluklara artmış duyarlılığın bir göstergesi olabilir. Melatonin, beyin ile çevredeki aydınlık-karanlık siklusu arasında bir aracı olarak aktivite göstererek sirkadien ritimlerin senkronizasyonu ile ilişkilidir.

Prolaktin seviyesi stresle değişkenlik gösterir. Griep ve ark.ları FM ve kontrol grubunda PRL seviyelerini insüline bağımlı hipoglisemi testi (IHT)  ncesi ve sonrasında ölçmüşler,FM grubunda IHT sonrasında PRL cevabı kontrollerden farklı değilken ,bazal PRL seviyelerinde hafif yükseklik saptamışlardır (100). Landis ve ark.ları PRL'nin nokturnal seviyesini incelemişler,FM hastalarında uyku sırasında PRL hormon seviyesinde düşüş bulmuşlardır (96). Buskila ve ark.larının yaptığı bir çalışmada FM, hiperprolaktinematik olgularda normal prolaktin seviyesi olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (97).

En sık görülen endokrinolojik bulgu, TSH' ya yanıtta k ntleşmedir. Bu durum TRH' ya TSH yanıtını etkileyebilir. FM semptomları hipotiroidi semptomları ile benzerlik gösterdiğinden dolayı, tiroid hormonlarının eksikliği ile FM arasında nedensel bir ilişkinin bulunabileceği d ş n lm şt r. Hatta FM'nin hipotiroidinin bir belirtisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (101). Wilke ve ark.ları hipotiroidi ve FM arasındaki ilişkiyi ayrıntılı anlatan bir çalışma yapmışlar ,bu çalışmada 5 hastada subklinik olmak üzere ,8 hipotiroidi olgusunun tümünde en az 3 ayrı kas grubunda duyarlı noktalar tespit edilmiş. Bu hastaların 5'inde uyku bozukluğu bulunduğunu, tiroid replasman tedavisi sonucu 8 hastanın 6'sında klinik bulgu olarak uyku bozukluğu dahil tam iyileşme olduğunu bildirilmişlerdir (102). Hipotiroidide ağrı, katılık ve yorgunluk durumunun olması sekonder FM' ye örnektir.

Hiperparatiroidizmin de FM ile ilişkili bir durum olduğu bildirilmiştir (23). Reginato ve ark.ları erişkinde D vitamini eksikliğine bağlı ortaya çıkan osteomalazi (OM) tablosunun fibromiyalji (FM), polimiyalji romatika, ankilozan spondilit, romatoid artrit, diffüz idiyopatik skeletal hiperosteozis, multipl miyelom ve metastatik kemik hastalığı gibi hastalıkları taklit eden semptom ve bulgularla ortaya çıkabileceğini bildirmişlerdir (103). Fibromiyalji semptomlarına sahip Danimarkalı kadınların çoğunda D vitamini eksikliği ve osteomalazi bulunduğu bildirilmiştir (104).

Bazı çalışmalarda triptofan aminoasidi üzerinde de durulmuştur (74). Triptofan serotonin prekürsörü olup kan-beyin bariyerini geçebilmektedir. Serum triptofan düzeyleri FM'li hastalarda kontrollere göre düşük bulunmuştur (67). Bu nedenle FM tedavisinde triptofan denenmiş ancak semptomlardan sadece uykuda düzelme olmuş, kas ağrıları ise artmıştır (105). Serum triptofan düzeyi ve sabah tutukluğu arasında ters bir ilişki saptanmıştır.

FMS’de eritrositlerde magnezyum düzeyinin düştüğünü ve magnezyumun intrasellüler antioksidan sistemde etkisinin azalmasıyla kaslarda oksidatif hasarlanmanın olabileceğine işaret eden bir çalışma ile glikasyon son ürünü pentosidinin bu hastalarda normallere göre yüksek bulunması ve pentosidinin oksidatif hasarlanmayı gösterdiğine işaret eden diğer bir çalışma vardır (106).

Stres seks hormonlarını etkiler. LH konsantrasyonunun stressle inhibe olduğu gösterilmiştir. FM hastalarında kadın seks hormon seviyeleri normal sınırlarda iken serum androjen seviyeleri normalin alt sınırında olmaya meyillidir. Akkuş ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada bu durumu değerlendirerek FM olan hastalarda estradiol, FSH ve LH seviyelerini araştırmışlar ve kontrol grubu ile FM olan hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (95). Riedel ve ark.larının çalışmasında FM hastalarında bazal ACTH ve kortizol değerleri yüksek; T3,IGF-1 ile östrojen düşük ve FSH düzeyi ise yüksek bulunmuş; CRH,TRH,GHRH ve LHRH içeren karışımın enjeksiyonundan 4 saat sonra ; ACTH yanıtında artma TSH’da azalma ,prolaktin cevabında artma ve 8 saat sonra ise LH cevabında anlamlı azalma tespit edilmiştir. (107–108). Korszun ve ark.ları ise FM’de östrojen, FSH ve LH serum seviyelerinde farklılık saptamamışlardır (94).

#### **5.1.4.2.5. Santral sinir sisteminin fonksiyonel aktivitesi**

FM’li hastalarının beyin yapılarının fonksiyonel aktivitesinde bozukluklar olabileceği bildirilmiştir. Bu yüzden son yıllarda santral sinir sistemi yapılarının araştırmalarına ilgi her geçen gün artmaktadır (109–115). Bu yapılardan en çok talamus ve kaudat nukleus ilgi çekmiştir. Talamus, ağrı algılanması ve integrasyonunda önemli bir role sahip olduğu gibi HPA aksını regüle eden uyarılar da talamustan orjin almaktadır. Kaudat nukleusun ağrı regülasyonunda ki rolü hakkında fazla bilgi olmamakla birlikte yapılan bir çalışmada metastatik kanser ağrısı olan hastalarda kaudat nukleusa elektrik stimülasyonu yapılmasını takiben 30 dakika ile 18 saat arasında değişen analjezik etki oluştuğu gösterilmiştir.

Mountz ve ark.ları tarafından yapılan ilk çalışmada istirahat durumundaki bölgesel serebral kan akımını ölçmek için SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) kullanılmış ve hastalarda kontrollere göre talamus ve kaudat nukleusta bölgesel serebral kan akım miktarının belirgin düzeyde azaldığı tespit edilmiş ve bu bulgunun FM’li hastalardaki düşük ağrı eşiği ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. Bölgesel serebral kan akımına ilişkin semikantitatif ölçümler spesifik beyin yapılarındaki sinaptik aktivite düzeylerini yansıtmaktadır (110).

Gür ve ark.larının yapmış olduğu bir SPECT çalışmasında 19 FM’li hasta ve 20 sağlıklı kontrol alındı. FM’li hastalarda kontrollere göre kaudat nukleusta artmış kan akımı bulunurken; sağ superior parietal, gyrus rectalis ve pons’da azalmış kan akımı bulundu. Hamilton depresyon skalasına göre depresyon skoru 16’dan yukarı olanlarda, 16’nın altında olanlara göre pons kan akımı anlamlı olarak daha düşüktü. Sağ superior parietal kan akımı ile sabah tutukluğu ve uyku bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. Yani sağ superior parietalde kan akımı azalırken uyku düzensizliği artıyordu (115). Kwiatak ve ark.(114)

yaptıkları çalışmalarında sağ hemitalamus ve inferior pontin tegmentumda azalmış kan akımı bulurken; sol hemitalamus ve her iki kaudat nukleusta fark bulamamışlardır.

Fibromiyaljili hastalarda aferent stimulusların nörosensoriyal işleminde de değişiklik olduğunun kanıtları davranışsal ve psikofizyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Gibson ve ark. FM'li hastalarda düşük ağrı eşiği ve termal uyaranlara yüksek amplitüdlü serebral evok potansiyel cevabını gözlemişlerdir. Böylece relatif olarak düşük eşik olmasına rağmen ağrı eşiği düzeylerinde kontrole oranla daha büyük nöral aktivite olduğu bildirilmiştir. Yani FM'li hastaların sağlıklı bireylerden beyindeki fonksiyonel aktivite ve uyarı sonrası oluşan nörosensoriyal işlemlerde bozuklukla farklılık gösterdiği belirtilmektedir (116).

#### **5.1.4.2.6. Psikolojik bozukluk, Posttravmatik Stres ve Fiziksel Travma**

FM'de yapılan çalışmalarda spesifik bir patoloji ve laboratuvar bulgusunun tespit edilememesi bazı araştırmacılarda, hastalığın psikolojik olduğu yönünde bir kanaat oluşturmuştur. Uzun yıllardır, FM ile psikojenik ağrılar, psikonevrozlar ve kişilik bozuklukları arasında bir ilişki olduğuna inanılmıştır (117). Psikolojik sendromlar ve FM arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmalar mevcuttur. FM hastalarında, major affektif hastalıkların familyal prevalansının yüksek olması karakteristik bir bulgudur. Bazı araştırmacılara göre FM, irritabl kolon, panik bozukluk, major affektif bozukluk aynı patofizyolojiyi paylaşan farklı klinik tablolarıdır. Buna karşılık, bu hastalıkta ki yüksek psikolojik sıkıntının; fiziksel semptomlar ve çevresel faktörlerle ilişkili olduğunu öne süren çalışmalarda mevcuttur. FM hastalarının %20'sinde major depresyon, yaklaşık %50'sinde depresyon öyküsü mevcuttur.

Uzun yıllardır FM ile psikojenik ağrılar, psikonevrozlar ve kişilik bozuklukları arasında sıkı bir ilişki olduğuna inanılmıştır. FM'li hastalara uygulanan Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) ve Beck Depresyon skalası, Hamilton, Zung, Symptom Checklist-90-Revised (SCL90-R), DSMIIIR, CIDI, Cornell İndeks gibi standart bazı testlerle anksiyete ve depresyon saptanmakla birlikte, bunların ağrının bir sonucu mu, yoksa nedeni mi olduğu ayırt edilememiştir. Ayrıca, Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS) skalasında, FM'li hastalarda yüksek anksiyete ve depresyon skorları elde edilmiştir (118-122) .

Payne ve ark.ları; FM'li ve RA'li iki hasta grubunu MMPI ( Minnesota Multiphasic Personality Inventory) ile karşılaştırmışlar ve FM'li hastalarda acelecilik,hipokondriasis,histeri,psikopatik sapmalar,psikastenî, şizofrenî ve manik patolojileri anlamlı oranda yüksek saptamışlar (123). Ancak kronik ağrısı olanlarda bu testin güvenilir olmadığı, organik ve psikolojik ağrı ayırımında kullanılmayacağı konusunda görüşler mevcuttur. FM'li hastalarda kronik ağrı olduğu için bu tür çalışmaların sonuçların dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir.

Yapılan bir çalışmada FM'lilerin yalnız %30'unda psikolojik bozukluk saptanmış, %70'i normal olarak bulunmuştur (124). Fiziksel travma, infeksiyonlar, emosyonel sıkıntılar, endokrin bozukluklar,

immünite aktivasyonu ve otoimmün hastalıklar gibi stres faktörleri bu semptomları tetikleyebilir. Yapılan bir çalışmada fibromiyalji bulguları gösteren bireyler sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, çocukluk döneminde aşırı travmatik strese maruz kalma oranı daha yüksek tespit edilmiştir (124). FM'li hastaların %50'sinden fazlasında posttravmatik stres bozukluğu olduğu bulunmuştur (125–126). Ancak posttravmatik stres bozukluğunun FM'nin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu açık değildir (127).

FM'li hastaların % 14-23'ünde semptomların fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası başladığını bildiren çalışmalar mevcuttur (128–129). Buna göre; fiziksel travmanın C liflerinde substans P düzeylerinde değişime ve santral orjinli ağrıya neden olabileceği belirtilmiştir (130–131). İnsomnia, yorgunluk ve depresyonun whiplash sendromlu hastalarda alt ekstremitte yaralanmalarına oranla 2–3 kat daha fazla görülmesi ve ağrı şiddeti ile iyi bir korelasyon göstermesi, whiplash sendromlu hastalarda FM gelişimi açısından dikkatli olmamız gerektiğini düşündürmektedir (132–133). Yetişkin bireylerde alt ekstremitte kırıkları, ayak bileği travmaları ve boyun bölgesi yaralanmalarından sonra ki bir yıl içinde FM gelişme riski 10 kat artmış olarak bulunmuştur (133). Ayrıca yaralanma sonrası gelişen uyku bozuklukları (134), lokal yaralanma yerinde bölgesel ağrı oluşması (135) ve FM'de yoğun santral sinir sistemi nöroplastisitenin (136) son kanıtları bu düşüncüyü desteklemektedir.

Hipermobilite kadınlarda daha sıktır ve FM ile güçlü bir birliktelik göstermektedir (137). Ayrıca hipermobilite de kronik ağrılı ve FM'li yetişkinlerde oldukça sık görülmektedir (138) Yapılan çalışmalarda fibromiyaljili hastalarda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında %28 gibi yüksek bir oranda eklem hipermobilite sendromu tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında eklem hipermobilite sendromlu hastalarda, kronik ağrının ve FM semptomlarının önemli bir sebebi olarak tekrarlayıcı mikrotravmaların muhtemel bir rolü olabileceği akılda tutulmalıdır (139).

## **5.1.5. FİBROMİYALJİ SENDROMUNDA KLİNİK**

### **5.1.5.1. SEMPTOMLAR**

FM'de kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, bitkinlik, sabahları yorgun uyanma, dinlenememe, sabah tutukluğu, yumuşak dokularda subjektif şişkinlik hissi, parestezi, tremor, aşırı terleme, soğuk ekstremiteler, globus hissi, kronik baş ağrısı (migren), temporomandibüler eklem ağrısı, dismenore, premenstrüel sendrom, iritabl kolon sendromu, dizüri (kadın üretal sendromu), fonksiyonel solunum sistemi semptomları, fonksiyonel kardiyak semptomlar, semptomların hava şartları ile değişmesi, semptomların stres ve anksiyete ile artması, anksiyete, Raynoud fenomeni, sikk semptomları şeklinde çok farklı semptomlar vardır (32–34,140–141).

**Ağrı:** Kronik, yaygın ve genellikle simetrik olan ağrı en sık görülen semptomdur. Ağrı yanıcı, oyucu ve sızlayıcı tarzdadır. Hastaların % 90'ında bel, boyun ve omuzlarda lokalizedir. Özellikle aksiyal iskelet çevresindeki bu ağrılar dermatomal bir dağılım göstermezler. Ağrı sabahları artış gösterebilir ve şiddetli

sabah tutukluğu ile beraber olabilir. Tutukluk hissi gün boyunca devam edebilse de fonksiyonel yetersizliğe yol açmaz. Bazı hastalarda eklem ağrısı görülebilir, özellikle el eklemlerinde ağrı ve şişlikten yakınırırlar. Ancak hastada genellikle gerçek bir eklem tutulumu yoktur. Ağrı soğuk, nem, stres, fiziksel çevre, travma, aşırı yorgunluk gibi faktörlerle artar (1).

Ağrının yaygınlığı; vücudun hem solunda hem sağında (bir tarafta daha fazla olabilir), hem alt hem üst vücut yarısında ve aksiyal iskelette ağrı olması, kronik olması ise 3 aydan daha uzun süredir devam etmesini ifade etmektedir. Ağrının hissedildiği bölgeler; boyun, bel, alt ekstremitte, sırt, dirsek, göğsün ön tarafı ve çenedir. Ağrı geniş bir alandadır ve hasta sınırlarını net olarak çizemez (2,142). Ağrı şiddetinin RA hastalarından yaklaşık iki kat fazla olduğu bildirilmiştir (143). Ağrı lokalizasyonu en sık alt belde (%79) ,daha sonra sırasıyla boyun (%76) ve omuzlarda (%73) görülürken, en az göğüs ön duvarı (%41) ve ayak bileğinde (%41) görülmektedir.

**Tutukluk:** Ağrıya eşlik eden önemli diğer bir yakınma da istirahatteki yaygın sertliktir. FM’de %75–85 arasına görülmektedir. Daha çok sabahları görülen tutukluk bazı hastalarda tüm gün sürebilmektedir. RA’dan farklı olarak yalnız ellerde değil tüm vücutta hissedilir ve fonksiyonel kayba neden olmaz (6,144–145).

**Subjektif yumuşak doku şişliği:** Hastaların yarısında vardır. Özellikle sabahları gerçek bir şişlik olmaksızın bir şişme hissi ve kolayca yumruk yapamamaktan şikâyet ederler. FM’de objektif şişlik olmaz. Artrit veya nörolojik bir bulgu saptanmaz. Genellikle ekstremitelerde mevcuttur. Ancak artiküler ya da non-artiküler yerleşimli olabilir (6).

**Yorgunluk:** Yorgunluk; FM’li hastalarda ağrıdan sonra en sık rastlanan semptomdur ve bazen ağrının da önüne geçecek kadar önemli olabilir. Genellikle gün boyu vardır ve ciddi boyutlardadır. Bu durum hastanın günlük yaşamının her yönünü etkileyecek bir düzeye erişebilmektedir. Yorgunluk, özellikle ağır fiziksel aktiviteyi takiben maksimuma ulaşır (1). Yorgunluk üzerine yapılan çalışmalarda, farklı yorgunluk sendromlarının farklı prognozlara sahip olduğu ve en iyi prognoz FM’de, ikinci sıklıkta Kronik Yorgunluk Sendromu (KYS)’nda olduğu belirtilmiştir. Yorgunluk semptomları, toplumda çok sık görülmekle beraber klinisyenler arasında yorgunluk semptomlarının büyük oranda ihmal edildiği vurgulanmaktadır (146).

FM’deki yorgunluk, mental veya fiziksel çaba sonrası oluşan bir bitkinliktir ve iş kapasitesinde ve iş veriminde azalmaya neden olmaktadır (147). Ayrıca yorgunluk, hastanın günlük yaşam aktivitelerini zamanla etkileyerek fiziksel yetersizliğe, fiziksel ve düşünsel aktivitelerde motivasyonda azalmaya neden olur. Unutkanlık ve konsantrasyon güçlüğüne yol açarak hastaların sosyal çevrelerinden uzaklaşmalarına da neden olmaktadır. Bu yüzden FM’li hastalarda yorgunluk düzeyinin ve etkilerinin değerlendirilmesi çok önemlidir.

**Uyku bozukluğu:** Hastaların yaklaşık % 75’inde rastlanan bir durumdur (6,148–149). Hastalar uykularının hafif olduğunu, geceleri sık uyandıklarını, sabah yorgun kalktıklarını ve sabah tekrar uyumakta zorluk çektiklerini ifade ederler (150–151). Bu hastaların bir bölümü ise aralıksız bir uykuya rağmen sabahları yataktan dinlenememiş ve halsiz olarak kalktıklarını ifade ederler.

**Paresteziler:** Karıncalanma, duyu hissi kaybı, iğne batması şeklinde tanımlanır. Alt ekstremiteden çok üst ekstremitede özellikle parmaklarda ve gövdede rastlanır, ancak segmental bir dağılım söz konusu değildir (1). Ekstremitelerde yaygın karıncalanma hastaların %40-60’ında vardır (152).

### **FM ile birlikte görülebilen diğer semptomlar:**

**Psikolojik bulgular:** FM’li hastalarının yaklaşık olarak %30- 40’ında vardır. Bunlar anksiyete, stres ve depresyonu içerir. Çalışmalarda FM’li hastalardaki psikolojik problemler diğer romatolojik hastalıklardaki psikolojik problemlerden benzerlik ve insidans açısından farklılık göstermemektedir (148,153).

FM’li hastalarda depresif ruh hali çok sık görülmektedir. FM’li hastaların % 25’inde majör depresyon , %50’ sinde ise daha önce geçirilmiş depresyon öyküsü vardır. Ancak FM’ li hastaların % 75’inde mevcut psikopatoloji olmaması bu yorumu geçersiz kılmaktadır. Ayrıca hastalarda anksiyete, stres ve hipokondriasis de çok sık gözlenir (7,144,150).

**Baş ağrısı:** FM’li hastalarda ya gerilim tipi, ya da daha sıklıkla migren şeklindedir. Hastaların yaklaşık yarısında görülür.

**Dismenore:** FM’ li hastaların %40-50’sinde görülmektedir. Yine bu hastalarda premenstruel sendrom da sıktır.

**İrritabl kolon sendromu:** FM’li hastalarda iritabl kolon sendromu tüm semptomlarıyla olmasada %70 olguda konstipasyon mevcuttur. Ancak iritabl kolon sendromlu hastaların %70’inde fibromiyalji tespit edilmiştir (154). Birlikte dispepsik şikâyetler, karında şişkinlik ve gerginlik hissi vardır.

**Sicca semptomları:** FM’li hastalarda ağız ve göz kuruluğu herhangi bir ilaç kullanımına bağlı değildir. Bu semptomların anormal duyu algısı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. %12 oranında görülmektedir (42).

**Kadında üretral sendrom:** Sık miksiyon, dizüri ve suprapubik rahatsızlık hissidir ve hastaların %12’sinde vardır. Özellikle geceleri sık idrara çıkarlar. İdrar kültürleri genellikle negatif çıkar (155).

**Raynaud fenomeni:** FM’li hastalarının %30’unda gözlenmiştir (156). FM’li hastalar soğukta ekstremitelerinin renk kaybedip beyazlaştığını söylerler ki, Yunus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada primer fibromiyaljili hastalarda %9, sağlıklı kontrol grubunda ise %3 oranında RF tespit edilmiştir (42).

**Huzursuz bacak sendromu (Restless leg sendromu):** FM'lilerin %30'unda görülür. Semptomlar daha çok uyku öncesinde ortaya çıkar. Baldırda bazen kalça, uyluk ve ayakları da içerecek şekilde tüm alt ekstremitede ağrı ve halsizlik ile seyreden bir tablodur (156).

**Dispne:** FM'li olgularda, yerel ya da yaygın kas fonksiyonu bozuklukları ve dispne şikâyetleri sıklıkla bulunmaktadır (157–158). Hafif fiziksel aktivite sırasında bile ortaya çıkabilen dispne, diyafram fonksiyon yetersizliğine ve bu hastalardaki genel fiziksel aktivite azlığına bağlanmaktadır (156).

**Kas krampları:** Hastalarda kol, bacak veya herhangi bir vücut kısmında zaman zaman değişik derecelerde bazen tik şekline dönüşebilen atipik kramplar söz konusudur.

**Çene eklemi sorunları:** FM, temporo-mandibüler disfonksiyon sendromu ile beraber seyredebilir (%25).

**Görme bozuklukları:** Göz adalelerinin FM'den etkilenmesi sonucu “visual confusion” denilen görmede ani denge kayması ortaya çıkar. Bu hastalar araba kullanmada, kitap okumada sorunlar yaşarlar.

**Çeşitli atipik yakınmalar:** Nedensiz terlemeler, çeşitli koku ve gürültülerden rahatsız olma ve mevcut ağrıların bazen aniden şiddetlenmesi söz konusudur. Bazı besinler, kimyasal maddeler hatta bir kısım ilaçlar bu tip belirtileri tetikleyebilir.

**FM ile birlikte olabilen hastalıklar:** FM çeşitli konnektif doku hastalıkları (Raynaud sendromu, Sjögren sendromu, Ankilozan spondilit, RA, Sistemik lupus eritematosus gibi) ile birlikte görülebilir. FM'lilerde mitral valv prolapsusu, temporomandibular eklem disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, hipotiroidi, tekrarlayan tendinit, plantar fasiit, kostokondrit, bursit gibi patolojiler görülebilmektedir (7,159–160). Hassas nokta muayenesinde veya deri katlama testi sırasında görülen reaktif hiperemi FM'deki bulgulardandır ve sağlıklı kontrollere göre FM'lilerde daha sıktır. Deride orta veya ciddi derecelerde retiküler renk değişikliği, %15–24 oranında bulunabilmektedir (160–161).

#### 5.1.5.2. KLİNİK BULGULAR

FM klinik bir sendromdur. Kendi tanı kriterlerine göre hastalığının tanısı konulur. FM tanısı koymak için benzer semptomlara yol açabilecek tüm hastalıkların ekarte edilmesi görüşü yanlıştır ve günümüzde geçerli değildir.

Kesin ve çabuk tanı konulması, uygun tedavinin yapılması, hastanın eğitimi ve bilgilendirilmesi, hastanın çok çeşitli doktor ve merkezleri dolaşmaması ve özürnlük gelişmemesi açısından önemlidir. Eksiksiz bir öykü ve fizik muayene ile birlikte bazı yakınmalara dikkat edilmesi ve hassas nokta muayenesinin yapılması sonucunda çoğunlukla doğru tanı konulabilir. Bu sayede kronik ağrılı hastada birçok pahalı, yorucu ve invaziv tetkiklerden kaçınılmış olur (162). FM'li hastalarda fizik incelemede, eklemlerde şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hareketlerde kısıtlanma yoktur. Hastalarda çok belirgin bir

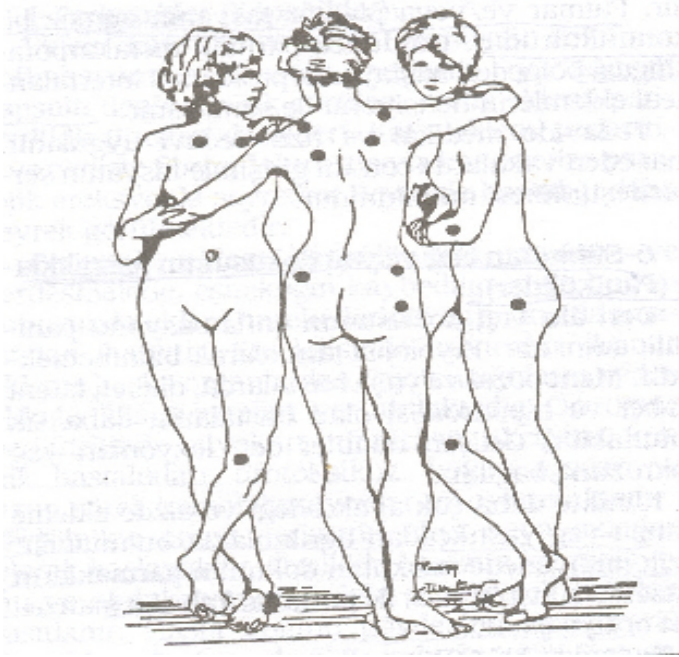
yorgunluk, bitkinlik olmasına karşın, kas gücü normaldir. Yine parestezi görülmesine rağmen nörolojik muayene normaldir (2,152).

**a. Hassas noktalar:** FM’de en tipik fizik muayene bulgusu; digital palpasyonla saptanan multipl hassas noktalar (6–7,60,144,150). Hassas noktalar, karakteristik anatomik bölgelerdeki yumuşak doku hassasiyeti olarak tanımlanır. Bu noktalar genellikle kasta veya kas-tendon birleşme yerinde bulunmaktadır. Bu hassas noktalar miyofasiyal ağrı sendromundaki tetik noktalardan farklı olarak yeterli düzeyde bir uyararla uyarıldıklarında ortaya çıkan ağrı lokalize kalır ve yayılmaz.

Muayeneye objektivite kazandırmak için dolorimetre kullanılabilir (163), fakat pratikte kullanımı kolay değildir. Daha çok tercih edilen yöntem dominant elin başparmak pulpasıyla yaklaşık 4 kg basınç uygulanması (tırnak yatağı beyazlaşınca kadar bastırılınca bu güç elde edilir) şeklindedir. Muayene sırasında zaman zaman ağrılı noktaların sırasını değiştirerek ağrı oluşturmeyen kontrol noktalarının ( alın, ön kol ve başparmak ) da kontrol edilmelidir (6–7). Noktanın ağrılı sayılabilmesi için kişinin palpasyonda “ağrı” hissettiğini belirtmesi gerekmektedir. Hassas olduğunun söylenmesi durumunda o nokta muayenesi pozitif olarak kabul edilmez (7,60,150).

#### **Hassas Noktalar (iki taraflı) :**

- 1-Oksiput lokalizasyonu: Suboksipital kas insersiyonları
- 2-Alt servikal: C5-C7 intertransvers bölgelerinin önünde
- 3-Trapez: Üst sınırının orta noktasında.
- 4-Supraspinatus: Kasların yapışma yerlerinde, spina skapula üzerinde orta sınıra yakın.
- 5-İkinci Kosta: 2. kostokondral birleşim yerinde, üst yüzeylerin hemen dışında.
- 6-Lateral epikondil: Epikondillerin 2 cm. distalinde.
- 7-Gluteal: Kalça üst kadranında kasın ön kıvrımında.
- 8-Büyük trokanter: Trokanterik çıkıntının arkasında
- 9-Diz: Eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastıkçığında



**Şekil 1: ACR'n tanı kriterlerine göre 18 hassas nokta**

Fibromiyalji sendromunda bu hassas noktaların sayısı ve yeri hakkında değişik zamanlarda farklı görüşler belirtilmiştir. Günümüzde ACR tarafından 1990 yılında kabul edilmiş olan 9 çift hassas nokta geçerli olanıdır. Bilateral yerleşimli olan bu hassas noktalar FMS için duyarlı ve spesifiktir.

**b. Deri kıvrımı hassasiyeti:** FM'li hastalarda deri ve deri altı dokusunun bir kıvrımının kavranması ile hassasiyet ve hiperemi ortaya çıkmaktadır. Deri kıvrımı hassasiyetinde trapezius kasının üst kısmı, başparmak, 2. ve 3. parmaklar arasında orta derecede basınçla yuvarlanarak sıkılırsa ağrı oluşur. Reaktif hiperemi, trapeziusun orta noktası üzerinde değerlendirilir. Palpasyondan sonra iki dakika eritemin görülmesi testin pozitif olduğunu gösterir. Bu hassasiyet ve hiperemi hassas nokta bölgelerinde görülmekte ve hassas noktalarla çok sıkı korelasyon göstermektedir (7,20,38,60).

**c. Kutanöz hiperemi:** Hassas noktaların ağrı yaratacak düzeyde uyarılmasını takiben 2 dakika içinde deride lokal bir hiperemi ortaya çıkmaktadır. FM'li hastalarda hassas nokta bölgelerinde kontrollere göre daha belirgin görülmektedir.

**d. Deride retiküler pigmentasyon:** FM'li hastalarda genellikle ekstremitelerde orta derecede veya şiddetli renk değişikliği mevcuttur. Oldukça ender görülen bu bulguya en sık kol ve bacakların iç yüzleriyle bel bölgesindeki deri altında maviden mora değişen renklerde ağ şeklinde bir görünüm olarak rastlanabilmektedir (20,38,164).

### 5.1.6. FİBROMİYALJİ TANİ KRİTERLERİ

İyi bir anamnez, fizik muayene ve hastanın şikâyetleri dikkatli bir şekilde dinlenmelidir. Ağrı, yorgunluk, uyku düzeni ve diğer semptomlar iyice sorgulanmalıdır. Fizik muayene ile hassas noktalar değerlendirilmelidir. Bu şekilde doğru tanıya, pahalı ve yorucu tetkiklere gerek kalmadan kısa sürede varılacaktır.

Günümüzde Amerikan Romatoloji Derneği (ACR)'nin 1990 yılında yayınladığı tanı kriterleri kullanılmaktadır (7). Bu kriterler %88,4 sensitif ve %81,1 spesifiktir. ACR'nin yayınladığı tanı kriterleri tablo 2'de gösterilmiştir. Hastada fibromiyaljiye ek olarak bulunan başka hastalıkların tespit edilmesi tedavi açısından çok önemlidir. Yunus ve arkadaşları referans noktası olarak alın noktasını kullanmaktadırlar.

#### A- 1) YAYGIN AĞRI ÖYKÜSÜ

**TANIM:** AĞRININ EN AZ 3 AYDIR DEVAM ETMESİ GEREKMEKTEDİR. AĞRININ YAYGIN KABUL EDİLMESİ İÇİN VÜCUDUN SAĞ VE SOL TARAFINDA, BELİN ÜZERİ VE ALTINDA OLMASI GEREKMEKTEDİR. BUNA EK OLARAK AKSİYEL İSKELET AĞRISI (BOYUN VEYA GÖĞÜS ÖN DUVARI VEYA TORAKAL OMURGA VEYA BEL AĞRISI) VARLIĞI ZORUNLUDUR.

#### 2) BİLİNER 18 HASSAS NOKTADA 11'İNDE DİJİTAL PALPASYONLA AĞRI.

**OKSİPUT:** SUBOKSİPİTAL KAS İNSERSİYONLARI

**ALT SERVİKAL:** C5-C7 İNTERTRANSVERS BÖLGELERİNİN ÖNÜNDE

**TRAPEZ:** ÜST SINIRININ ORTA NOKTASINDA

**SUPRASPİNATUS:** KASLARIN YAPIŞMA YERLERİNDE, SPİNA SKAPULA ÜZERİNDE ORTA SINIRA YAKIN

**İKİNCİ KOSTA:** 2. KOSTOKONDRAL BİRLEŞİM YERİNDE, ÜST YÜZEYLERİN HEMEN DIŞINDA

**LATERAL EPİKONDİL:** EPİKONDİLLERİN 2 CM DİSTALİNDE

**GLUTEAL:** KALÇA ÜST KADRANINDA KASIN ÖN KIVRIMINDA

**BÜYÜK TROKANTER:** TROKANTERİK ÇIKINTININ ARKASINDA

**DİZ:** EKLEM ÇİZGİSİ PROKSİMALİNDEKİ MEDİAL YAĞ YASTIKÇIĞINDA

**B- DİJİTAL PALPASYON YAKLAŞIK 4 KG İLE YAPILMALIDIR.**

**C- BİR NOKTANIN AĞRI SAYILMASI İÇİN HASTA PALPASYONUNUN AĞRILI OLDUĞUNU SÖYLEMELİDİR.”HASSAS” İFADESİ AĞRILI OLARAK KABUL EDİLMEZ.**

**D- HER İKİ KRİTERE UYAN HASTALAR FİBROMİYALJİ OLARAK KABUL EDİLİR.**

**E- İKİNCİ BİR KLİNİK BOZUKLUĞU VARLIĞI FİBROMİYALJİ TANISINI EKARTE ETTİRMEZ.**

**Tablo 1. ACR 1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri**

### 5.1.7.FİBROMİYALJİ SENDROMUNUN ALT TİPLERİ

**1-Primer fibromiyalji;** Kronik ağrı, uyku bozukluğu ve tipik kişilik vardır.

**2-Sekonder fibromiyalji;** Bilinen bir hastalığa veya nedene bağlı olarak ortaya çıkar. Bu tanı için, primer hastalığın tedavisi ile semptomların %80 oranında düzelmesi gereklidir.

**3-Lokalize (Bölgesel) fibromiyalji:** Kaslardaki zorlanmaya sekonder olarak ortaya çıkan ve miyofasiyal ağrı sendromun benzerlik gösteren alt tiptir. Refere Ağrı sendromu olarak da adlandırılmaktadır.

**4-Reaktif fibromiyalji:** Koşullara bağımlı, ani başlangıçlı ve stresli durumlarda görülür. Stresin azalması ve yakınmalarda azalma görülür.

**5-Yaşlılarda fibromiyalji:** Yaşlılarda görülen fibromiyalji alt tipidir.

**6-Jüvenil fibromiyalji:** 16 yaş altında başlayan fibromiyalji alt tipidir. Ancak bu konuda henüz bir görüş birliği yoktur. Buskila okul çağı çocuklarda fibromiyalji prevalansını % 6,2 olarak bulmuş ve çocukluk çağında fibromiyaljinin yetişkindekine göre daha iyi prognoza sahip olduğunu belirtmiştir. Yaygın, iyi tanımlanmayan ağrı, yorgunluk, anksiyete, uyku bozuklukları ve depresyona eğilimle karakterize olan bu sendromun tanısı konurken belirlenmiş noktaların en az üçünde duyarlılık saptanması gerekmektedir. Çocukluk döneminde daha çok davranış terapileri, egzersiz ve NSAİİ' lar daha faydalı olabilir.

**7-Konkomittant fibromiyalji:** Konnektif doku hastalıkları, Romatoid artrit, Sistemik lupus eritematozis gibi çeşitli enflamatuvar romatizmal hastalıklarla birlikte fibromiyaljinin görülmesine denir.

### 5.1.8. FM'DE YAKINMALARI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Fiziksel ve emosyonel travma, grip benzeri rahatsızlıklar, özellikle HIV ve Lyme hastalıkları, kortikosteroid kesilmesi gibi ilaç tedavisi değişiklikleri hastalığın başlamasında önemli rol oynadığı söylenmektedir (165).

FM'li bireylerin uzun bir süre boyunca üst ekstremitelerini stabilize eden, omuz ve boyun kaslarının izometrik kontraksiyonla kullanımını gerektiren meslekleri tolere edemedikleri bildirilmiştir. Bu konudaki bir çalışmada; bilgisayar veya daktilo kullanmak, uzun süre oturma, uzun süre ayakta durma ve yürüme, stres, telefonla konuşma, ağır kaldırma ve eğilme, tekrarlayıcı hareketler gibi aktivitelerin FM semptomlarını arttırdığı bildirilmiştir (166). Hastalar özellikle soğuk ve nemli havalarda, aşırı çalışma ile gürültüde, gebelik sırasında ve menstrüel dönem öncesi semptomlarının arttığını, sıcak banyo ve kuru hava, hafif egzersiz programı, tatil, orta derecede aktivite, lokal sıcak uygulamaları, germe egzersizleri, yumuşak masajla hastalar şikayetlerinin azaldığını belirtirler.

### 5.1.9. LABORATUVAR İNCELEMELERİ VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

FM’de rutin laboratuvar testleri, serolojik testler, röntgen, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), sintigrafik yöntemler ve EMG incelemeleri normaldir. Temel değerlendirmede, temel kan testleri veya gereğinde tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı, standart kan biyokimyası ve tiroid hormonları incelenmelidir. Eşlik eden artrit, diskopati gibi bir durum yoksa veya başka bir hastalık düşünülmüyorsa radyografik incelemeler, BT, MR ve sintigrafik yöntemlere gerek yoktur. Lyme antikorı gibi serolojik testler sağlıklı kişilerde de pozitif olabileceğinden ve FM’de anlamlı olmadığından testlere rutin olarak başvurulmamalıdır (2). İnflamatuvar veya metabolik miyopati düşündüren klinik bulgu olmadıkça biyopsiye gerek yoktur. Uykuda çekilen EEG’de görülen patolojik bulgu ve nöroendokrin testler şu anda tanısallık test olarak kullanılmamaktadır (20) .

### 5.1.10. AYIRICI TANI

Kronik generalize ağrı ve yorgunluk gibi semptomlar, birçok romatolojik ve non-romatolojik hastalıklarda bulunmaktadır (1). FM ile karışabilen diğer hastalıklar ve ayırıcı özellikleride tablo 2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2: Fibromiyalji ile ilişkili olan sistemik hastalıklar ve ayırıcı tanı**

| HASTALIK                           | AYIRICI TANIDA FAYDALI BİLGİLER                          | FMS İLE BİRLİKTELİK (%) |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Romatooid Artrit</b>            | Sinovit, serolojik testler, yükselmiş ESH                | 12                      |
| <b>Sistemik Lupus Eritematozis</b> | Dermatit, sistemik vaskülit                              | 22                      |
| <b>Sjögren Sendromu</b>            | Lenfadenopati, tükürük bezi biyopsisi                    | 11                      |
| <b>Polimiyaljiya Romatika</b>      | Yüksekmiş ESH, yaşlılık, kortikosteroidlere olumlu yanıt | ?                       |
| <b>Miyozit</b>                     | Artmış kas enzimleri, ağrıdan çok güçsüzlük              | ?                       |
| <b>Hipotiroidi</b>                 | Anormal tiroid fonksiyon testleri                        | ?                       |
| <b>Nöropatiler</b>                 | Klinik ve elektrofizyolojik nöropati bulguları           | ?                       |

\*ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı

### 5.1.10.1. Miyofasyal Ağrı Sendromu

Miyofasyal ağrı sendromu (MAS) , kas ve/veya fasyalarda tetik nokta (trigger point) ve gergin bantların (taut band) varlığı ve bu noktaların uyarılması ile yansıyan ağrı, duyuşal değışiklikler ve lokal seyirme cevabının (local twitch response) gelişmesi ile karakterize bir yumuşak doku romatizması (nonartiküler romatizma ) veya bölgesel ağrı sendromudur (167–168).

İlk defa 1942’de Dr. Janet G. Travell tarafından miyofasyal ağrı sendromu olarak adlandırılmıştır. Kesin etiyolojisi bilinmemektedir. Kas-iskelet sistemi şikayetleri ile başvuran hastaların %30–50’sinde MAS’a ait şikayetlerin olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha sık görülür (169–170). Kas iskelet sistemi yaralanmaları, kaslara aşırı yüklenme, genetik faktörler, yorgunluk ve stres tetik nokta gelişimine neden olabilen faktörlerdendir. Ağrıyı ortaya çıkaran faktörler arasında, yapısal bozukluklar ( ekstremiteler uzunluk farkı, küçük hemipelvis, uzun 2. metatarsal kemik ), kötü postür, uzamış hareketsizlik, vitamin eksikliği ( B vitamini, folik asit ) , mineral eksikliği ( Ca, K, Fe, Mg, Pb ), endokrin bozukluklar (tekrarlayan hipoglisemi atakları, hipotiroidi, östrojen eksikliği ), enfeksiyonlar ve psikolojik nedenler sayılabilir (171–172).

Patogeneizde bu noktaların ATP, fosfokreatin ve glikojen gibi enerji kaynaklarında azalma saptanmıştır. Bu nedenle tetik noktalarda enerji eksikliği ve metabolik stres söz konusudur. Sarkoplazmik retikulum yırtılması ile iyonize kalsiyum salınır, spontan aktivite artar ve bu durum sarkomerler de kısalmaya neden olur. Ağrı-spazm- ağrı kısır döngüsü oluşur. En sık boyun, omuz ve pelvis bölgesinde ki postural kaslar, çiğneme kasları, üst trapezler, skalenler, sternokleidomastoid, levator skapula ve kuadratus lumborum kaslarında görülür (172–173).

Tetik nokta, bir kasın içindeki veya fasiyasındaki palpasyonla ağrılı, irritatif odaktır. Muayene sırasında palpasyonla, kasta sert bant üzerinde parmağın kaymasına yol açarak belirlenebilir veya palpe edilebilir ani kas kasılmasına neden olur. MAS için patognomoniktir ve üzerine uzun süre basınç uygulamakla ağrı azalır. Tetik noktalar ile hassas noktaların ilişkisi açık değildir, tetik noktalar genellikle çok hassas olup yerleşimleri derinde kasın en şişkin kısmı içindedir. Tetik noktalar ile hassas noktalar arasındaki fark, tetik noktaların fizik muayene ile bulunmasına dayalıdır. Tetik noktadaki lokal hassasiyet, ağrı ve yansıyan ağrı bu noktadaki duysal sinir uçlarının yaralanma, inflamasyon gibi nedenlerle hassasiyet kazanması ve nöral mekanizmalarla, bu hassasiyeti kazanmada, sinirin duyarlılığında önce artış olmakta ve eğer bu uyarı yeterince yoğun olursa bu bölgede artık uyarana gerek kalmaksızın spontan sinir impulsları ve ağrı oluşmaktadır (174).

Ciltte, skar dokusu üzerinde, eklem kapsülünde, ligament ve periostta da farklı tipte tetik noktalar oluşabilir. Bunlarda da üzerine basmakla yansıyan ağrı oluşur ise bu noktalar tetik noktadır fakat miyofasiyal tetik noktası değildir. Eğer hassas noktaya uygulanan basınç yansıyan ağrı oluşturmuyor ise bu nokta daha çok hassas noktadır. Kasdaki ani yüklenmeye bağılı olarak gelişen akut gerilme, aktif tetik

noktayı oluşturur ve ağrıya yol açar. Kasın kronik tekrarlayan gerilmeside aktif tetik noktaya neden olabilir. Yansıyan ağrı birkaç gün içinde eğer kasın kullanımı azaltılırsa veya kas tamamen immobilize edilmezse kendiliğinden geçer ve aktif tetik nokta latent tetik nokta olarak devam eder. Bu latent hali ile tetik nokta, ağrı oluşturma dışında tüm özellikleri ile aktif tetik noktanın aynısıdır ve sadece muayenede ağrılı olarak saptanır (174). Tetik noktalar da yansıyan ağrı ile beraber otonom bulgular dikkat çeker. Vücudun bu bölgesinde lokal vazokonstriksiyon, terleme, lakrimasyon ve pilomotor aktivite oluşabilmektedir. Bu noktalar ayrıca tinnitus, vertigo, uyku bozukluğu gibi proprioseptif bozukluklara neden olur (175). EMG’de seyirme şeklindeki yanıtlar, tanımlanan gergin bant ve yansıyan ağrı paterni, diğer kas iskelet sisteminin ağrılı formlarından ve sağlıklı kişilerden belirgin olarak daha fazladır (176).

MAS tedavisindeki temel prensip tetik noktanın inaktive edilmesi ve olabiliyorsa latent hale getirilmesidir. Bu nedenle de daha çok lokal tedaviler seçilir (177–178). Miyofasiyal ağrı da büyük ölçüde FM’ye benzer şekilde tedavi edilir. Soğuk sprey, pasif germe, tetik nokta enjeksiyonları, kuru iğneleme, serum fizyolojik, %5 prokain ve son zamanlarda botulinum toksin enjeksiyonlarının etkin olduğu gösterilmiştir (179–181). MAS kesin tanısı için tek başına yeterli bir belirti, bulgu veya laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte, çeşitli belirti ve bulgulardan oluşan tanı kriterleri bize yardımcı olmaktadır (173).

#### **Miyofasiyal ağrı sendromu tanı kriterleri**

##### **A. Major kriterler ( aktif tetik nokta)**

1. bölgesel ağrı yakınması
2. palpasyonda gergin bant bulunması
3. gergin bant üzerinde palpasyonla hassas noktanın varlığı
4. hassas noktaya basınç uygulanması ile bu kas için daha önce tanımlanmış bölgede ağrı ya da duyu değişikliği
5. ilgili bölgenin eklem hareket genişliğinde hafif kayıp

##### **B. Minör kriterler**

1. hastanın spontan ağrı tariflediği bölgede tetik nokta palpasyonu ile ağrı oluşması
2. gergin banta iğne batırılması ya da transvers olarak palpe edilmesi ile seyirme yanıtı oluşması
3. ilgili kasta germe veya hassas nokta enjeksiyonu ile ağrının ortadan kalkması

**\*Miyofasiyal ağrı sendromunun klinik tanısı için 5 majör ve en az 1 minör kriter gereklidir.**

En çok fibromiyalji sendromu ile karışmaktadır. Fibromiyaljide hassas noktaya (tender point) karşılık, MAS’de tetik nokta (trigger point) ve gergin bant (taut band) vardır. Fibromiyaljide yaygın olan ağrı, MAS’de daha lokaldir. Ayrıca uykusuzluk, yorgunluk ve baş ağrısı gibi semptomlar daha çok fibromiyaljiye eşlik eder. MAS’nin gelişiminde psikolojik faktörlerin rolü fibromiyaljide olduğu kadar önemli değildir. Miyofasiyal ağrıda cilt bulguları nadirdir, fakat yayılan ağrı ve lokal seyirme cevabı tipiktir. Fibromiyaljide ise kutanöz hiperemi ve deri katlama testi pozitifdir (168,170,172).

**Tablo 3: Fibromiyalji sendromu ile miyofasiyal ağrı sendromu arasındaki farklar**

|                               | <b>FİBROMİYALJİ</b> | <b>MİYOFASİYAL AĞRI SENDROMU</b>                |
|-------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Cinsiyet</b>               | Çoğunlukla kadın    | Kadın=Erkek(orta yaş sedanter kadında daha sık) |
| <b>Ağrı dağılımı</b>          | Tüm vücut           | Bölgesel                                        |
| <b>Tutukluluk</b>             | Yaygın              | Bölgesel                                        |
| <b>Yorgunluk</b>              | Sık                 | Nadir                                           |
| <b>Uyku sonrası yorgunluk</b> | Her zaman           | Bazen ağrı nedeniyle                            |
| <b>Hassas nokta</b>           | +                   | -                                               |
| <b>Tetik nokta</b>            | -                   | +                                               |
| <b>Gergin bant</b>            | -                   | +                                               |
| <b>Refere ağrı</b>            | -                   | +                                               |
| <b>Spesifik yerleşim</b>      | +                   | -                                               |
| <b>Sistemik özellik</b>       | +                   | -                                               |
| <b>Kas zaafı</b>              | -                   | +                                               |
| <b>Rom kısıtlılığı</b>        | -                   | +                                               |
| <b>Tedavi</b>                 | Multidisipliner     | Miyofasiyal tedavi                              |
| <b>Prognoz</b>                | Tekrarlayıcı        | İyileşme beklenir                               |

#### **MAS Tedavisi:**

1. Hastalığa katkıda bulunan faktörlerin eliminasyonu
2. Tetik nokta enjeksiyonları
3. Kuru iğneleme
4. Ultrason
5. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)

6. Yüzeyel ısı uygulaması (Sıcak torba-Hot Pack)
7. Egzersiz
8. Germe ve sprej tekniğı
9. İskemik kompresyon
10. Masaj
11. Biofeedback
12. Lazer
13. İnterferensiyel akımlar
14. Farmakolojik ajanlar
15. Akupunktur

#### **5.1.10.2. Kronik Yorgunluk Sendromu**

Kronik yorgunluk sendromu; en az 6 aydır var olan, nedeni bilinmeyen yorgunluk ve aşırı devam eden ağrı, uyku bozukluğu ve psikiyatrik bozukluklar ile karakterize bir hastalıktır. Daha çok 30-40 yaş civarında, beyaz ırkta kadınlarda gözlenir (182). Son 10 yıl içinde yapılan birçok çalışma ile KYS ve benzer durumları nöroendokrin disfonksiyona bağlama teşebbüsleri olmuştur (183).

Etiyolojide herhangi bir neden saptanamamıştır. Hastalarda viral antijenlere karşı antikor düzeyleri normalden yüksektir. Hastalıktan immün aktivasyon ve sitokinlerin sorumlu olabileceğı düşünölmüştür. Buchwald ve arkadaşları KYS'li hastalarda CRP, B2-mikroglobölin ve neopterin düzeylerini sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (184). Buchwald FM'li hastaların %70'nin KYS kriterlerine uyduğunu da bildirmiştir (185).

Son zamanlarda KYS'li hastaların immün fonksiyonlarında değışimler, Ig G defektleri ve T hücre defektlerinden bahsedilmektedir (186–188). Kas biyopsilerinde tip-II lif atrofi ile tübüler ve mitokondriyal yapılarda değışimler saptanmıştır (189). Nökleer manyetik rezonans spektroskopik çalışmalarda FM'deki gibi artmış intrasellöler asidoz saptanmıştır yine KYS'de FM'de olduğı gibi alfa-delta uyku bozukluğu mevcuttur (124).

Evengard ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise KYS'lu hastaların serebrospinal sıvılarındaki P maddesi oranı fibromiyaljili hastalarda görölen yüksekliğı tersine normal bulunmuştur (190). KYS'lu hastalarda HPA aksda anormallikler vardır. Bazı araştırmacılar KYS'lu hastalarda kortizol düzeyinin düşük olduğunu belirtmişlerdir. KYS' da serum IGF–1 düzeyi yüksek bulunmuştur (191).

KYS ve fibromiyaljide benzer nöroendokrin, psikiyatrik ve beyin görüntöleme bulguları gösterilmiştir. Magnetik rezonans görüntöleme teknikleri ile, kontrol grubuna göre KYS'lu hastalarda subkortikal beyaz madde anomalileri ve ventriköllerde genişleme tesbit edilmiştir (192). KYS'da SPECT bulguları karakteristik değildir. Ancak Ichise ve arkadaşları KYS'lu hastaların %80'inde orta derecede hipoperfüzyon tesbit etmişlerdir. Başka bir çalışmada da fokal rejyonel bozukluklar bulunmuştur (193).

Leptin iştah ve vct ağrırları ile yakinen bağlantılı yeni keşfedilen bir hormondur. Psikiyatrik komorbiditesi olmayan ve ilaç almayan 32 KYS’lu hastada yapılan bir çalışmada kontrollerle hastalar arasında bir fark bulunmamıştır (194).

KYS semptomları üzerindeki endokrin etkiler dikkate alındığında ortaya çıkan ilginç bir hipotez sirkadiyen ritimlerin bozulması ile ilgilidir. Bu hipotez jet-lag sendromunda olduğu gibi sirkadiyen ritimlerin kırılmasının KYS’nun bitkinlik, miyalji, uyku ritim bozuklukları, iştah değişiklikleri gibi somatik semptomlarından sorumlu olabileceğidir (195). KYS’lu küçük bir grupta ise sabah erken saatlerdeki kortizol salınımında önemli bir düşüklük gösterilmiştir (196–197). Fakat başka çalışmalarda kortizolün diurnal varyasyon değişiklikleri teyid edilmemiştir (198–200).

Fukuda ve arkadaşları ile Holmes ve arkadaşları, son 6 aydır var olan yorgunluğun eşlik ettiği en az 4 minör semptom varlığını şart koşmuşlardır. Bu nedenle kronik yorgunluk sendromu (KYS) tanısı; en az 6 aydır var olan, yeni başlayan, yatak istirahati ile geçmeyen yorgunluk ve en az 4 minör bulgu (unutkanlık veya konsantrasyon bozukluğu, boyun ağrısı, adenopati, miyalji, artralji, yeni var olan baş ağrısı, dinlendirmeyen uyku, egzersiz sonrası yorgunluk) olarak tariflemiştir.

Hastalığın günümüzde en sık kullanılan tanı kriterleri, 1994’de ABD’de, Fukuda ve arkadaşlarının yayınladıkları tanı kriterleridir.

#### **Kronik yorgunluk sendromu tanı kriterleri:**

##### **Major semptomlar:**

1. Yorgunluk; En az 6 ay sürmeli
2. Kronik yorgunluk için saptanabilen bir başka neden olmaması

##### **Minör semptomlar:**

- a. boğaz ağrısı,
- b. ağrılı lenfadenopati,
- c. hafif dereceli yüksek ateş,
- d. fotofobi,
- e. egzersiz sonrası 24 saatten fazla süren yorgunluk,
- f. nörofizyolojik semptomlar (tekrarlayan yaygın başağrısı ve depresyon),
- g. uyku bozukluğu,

**h.** eklem ağrıları,

**ı.** Kas ağrıları,

**j.** kaslarda güçsüzlük,

**Fiziksel bulgular:**

**a-**Düşük dereceli ateş (36,7–38,6 C)

**b-**Noneksudatif farenjit

**c-**Palpe edilebilen lenf düğümleri

**Tanı kriterleri**

**1-**Major semptomlara ilave olarak 6 veya daha fazla minör semptom ve 2 fizik muayene bulgusu veya

**2-**Major semptomlara ilave olarak 8 veya daha fazla semptom varsa tanı konur

KYS da kadınlarda daha sıktır, ancak ortalama görülme yaşı FM'ye göre daha erkendir (201). Hastaların büyük kısmında ACR kriterlerine göre FM'de tanımlanan 18 hassas noktanın çoğunda duyarlılık gözlenir ancak duyarlı noktaların sayısı FM'den daha azdır. FMS kriterlerinden farklı olarak, KYS'nin sınıflandırma kriterlerinde bilinen belirgin kronik yorgunluğa neden olan hipotiroidizm, malignite, uyku apnesi, hepatit, madde bağımlılığı ve psikotik psikiyatrik hastalıklar gibi durumlar dışlanmalıdır (202).

**Tedavisi:** KYS tedavisi multidisiplinerdir. Amaç; immün sistem fonksiyonunu düzenlemek ve besin desteği sağlamaktır. Ağrı ve uykunun düzenlenmesinde trisiklik antidepressanlar ve diğer antidepressanlar faydalıdır. NSAİ ilaçlar; artralji, miyalji ve baş ağrısında fayda sağlamaktadırlar. Nutrisyonel destek olarak magnezyum, folik asit, esansiyel yağ asitleri, karnitin ve özel diyetler verilmektedir (152,195)

**5.1.10.3. Gerilim Miyozit Sendromu**

GMS, yapısal bir anormallik veya yetersizlikten kaynaklanmayan ve psikolojik bir süreçten köken alan fiziksel ağrı ile karakterize bir rahatsızlıktır. Boyun, omuzlar, sırt, bel ve sıklıkla kol ve bacaklarda çeşitli ağrı paternleri ile karakterize bir klinik sendromdur. Her yaş grubunda görülebilir. 30 yaşından sonra görülme sıklığı artar. Vücutta GMS geliştirmeye yatkın kaslar, bel, sırt, boyun ve kalça gibi postür kaslarıdır. Bu kaslarda ki yavaş seyirli kas lifi oranının ekstremiteler kaslarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fizik muayenede önemli bir patolojik bulgu saptanmaz. Presyonla ağrı olan ve olmayan kas gruplarında hassasiyet alınabilir. Ayrıca GMS'da siyatik sinir, lomber ve servikal spinal sinirler ve brakial plexus gibi sinirler tutulabilir. Kas ve sinir tutulumundan dolayı ağrı duyuları kesici, yanıcı, batıcı vs şeklinde tarif edilebilir. Bunlara ilaveten uyuşma, karıncalanma, iğnelenme gibi duyuşal

şikâyetlerde olabilir. Kol ve bacaklarda güçsüzlük hissi olabilir. Olguların çoğunda ağrı başlangıcı fiziksel bir travmaya bağlanabilir. En yaygın klinik klinik formu akut ağrı atağıdır. En sık lokalizasyon bel ve kalça kaslarıdır. Ağrı hareketle artma eğilimindedir. Ağrı kronikleşebilir ve zamanla hastalarda anksiyeteye neden olarak gerilimi artırabilir. Fiziksel aktivite korkusu ve kısıtlanma bu hastalarda disabilitenin en önemli nedenlerinden biridir. Tedavide davranış terapileri, egzersiz, lokal ısıtıcılar, masaj önerilebilir. NSAİİ lar ve transklizanlar yardımcı olarak kullanılabilir (203).

#### **5.1.10.4. Huzursuz Bacak Sendromu**

FM'lilerin %30'unda görülür. Semptomlar daha çok uyku öncesinde ortaya çıkar. Bu semptomlar hareketle azalır veya kaybolur. En sık 50–60 yaş arasında ve erkek ile kadında eşit oranda görülür. Baldırda bazen kalça, uyluk ve ayakları da içerecek şekilde tüm alt ekstremitede ağrı ve halsizlik ile seyreden bir tablodur (156). HBS (Huzursuz Bacak Sendromu) ile birlikte görülebilen birçok hastalık olmasına rağmen, en sık demir eksikliği anemisi, hamilelik ve üremide görülür (204). HBS'nin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Fakat artmış dopamin aktivitesinin bulunması, santral mekanizmayı düşündürmektedir (204). Bacak kaslarında patolojik bir değişiklik gösterilmemiştir.

Bazı hastalarda görülen, demir eksikliği anemisi dışında herhangi bir anormal laboratuvar anormalliği yoktur. Ancak San Pedro ve arkadaşlarının çalışmasında, beyin kan akımında değişiklikler tespit edilmiştir. Bu çalışmada baba ve kızının beyin kan akımının SPECT ile değerlendirilmesi sonucunda, sağlıklı kontrol grubuna göre, baba ve kızında kaudat nükleus kan akımının azalmış ve talamik ile singuler anterior bölge kan akımlarının artmış olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular talamik bölgede artmış kan akımı ile ağrıdaki artış arasındaki ilişkiyi göstermektedir (1). HBS benign bir durum olmasına rağmen, bazı hastalarda sosyal yaşam kalitesi ileri derecede etkilenebilmektedir.

#### **5.1.10.5. Metabolik Hastalıklar**

**a-Osteomalasi:** Çocuklardaki karşılığı raşitizm olan bu tablo erişkinlerde güneşle çıkmayan, özellikle yaşlı ve malabsorbsiyonu olan hastalarda D vitamini emilimi bozulduğu için ortaya çıkar. Pelvis civarında daha fazla yaygın ağrı vardır ve hastalar ördek gibi yürürler. Kan kalsiyumu düşük veya normal, alkalin fosfatazı (kemik kökenli) ise yükselmiştir. Grafide osteoporoz ve yalancı fraktürler görülür. D vitamini ile tedavi edilir.

**b-Hipotiroidi:** Hipotiroidi yakınma ve bulguları yanında, organ ve dokularda mukoprotein birikiminden dolayı hastalarda sıkça karpal tünel sendromu, yaygın ağrı ve miyopatiye rastlanılır. Ellerde karıncalaşma ve uyuşma özellikle geceleri artar. Proksimal kaslarda kuvvetsizlik, sertlik, kramplar, hareketlerde yavaşlama yaygın ağrı ve sızı vardır. T3 ve T4 düzeyleri azalmış ve TSH ise artmıştır. Kas enzimleri yüksek bulunur.

**c-Hiperparatiroidi:** Yorgunluk, halsizlik, proksimal kas güçsüzlüğü, yaygın ağrı, sinirlilik, peptik ülser ve tekrarlayan böbrek taşları yakınmaları ile yüksek kalsiyum ve alkalen fosfataz, düşük fosfor değerleri saptanır. Parathormon düzeyi de artmıştır. Grafide yaygın osteoporoz yanında özellikle el orta falanks radyal tarafta subperiostal resorpsiyon alanları ve erozyonlar, ileri devrede ise osteitis fibrosa sistika tablosu çıkar.

#### **5.1.10.6. Maligniteler**

Yaygın ağrı nedenleri arasında hastanın yaş ve cinsiyetine uygun kanser olasılığını da düşünmek gerekir. Lösemilerde olduğu gibi yaygın infiltrasyona bağlı olarak yaygın eklem ve eklem dışı ağrılar oluşur. Yaygın tümör metastazları yine yaygın ağrıya neden olabilir. Tümör, paraneoplastik sendrom olarak da ortaya çıkabilir. Bunlar çeşitli endokrin sendromlar (Cushing, hiperparatiroidi) veya polimiyozit ve poliartrit gibi tablolardır.

#### **5.1.10.7. Kas Hastalıkları**

Polimiyaljiya romatika daha çok ileri yaşlarda görülen (50 yaş ve üzeri) boyun, omuzlar ve pelvis kavşaklarında bir aydan fazla süren ağrı ve sabah sertliği yakınmaları ile kendini gösteren bir sendromdur. Dev hücreli arteritle birlikteliği sıktır. Bu birlikteliği olan hastalarda baş ağrısı, temporomandibuler eklem ağrısı, ani görme kayıpları görülmektedir. Ayrıca halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk, terleme ve eklem ağrıları eşlik edebilir. Gece ağrısı sıktır. Fizik muayenede nadiren inflamatuvar sinovit görülebilmesi dışında önemli bir bulgu saptanmaz. Kas kuvveti normal, ancak proksimal kaslar sıkılaşma ile ağrılıdır. Sedimantasyon genellikle saatte 50 mm üzerindedir. Normokrom normositer anemi ve alkalen fosfataz yüksekliği, artmış immünoglobulin ve kompleman seviyelerine rastlanabilir. CRP gibi akut faz reaktanlarının sedimantasyon hızına göre takipte bir üstünlüğü yoktur. Serum kreatin kinaz gibi kas enzimlerinde artış olmaz. Hastaların düşük doz steroidle yapılan tedaviye verdikleri yanıt dramatiktir.

Polimiyozit ve dermatomiyozit gibi inflamatuvar miyozitler, miyastaniya gravis ve toksik miyopatilerden ayırıcı tanı yapılmalıdır. Proksimal kas güçsüzlüğü ve artmış kas enzimleri polimiyozitli hastaları ayırteder. Nekrotizan vaskülitlerin (PAN-poliarteritis nodosa) ve kollajen doku (SLE-sistemik lupus eritematosus, SS-sistemik sklerosis) hastalıkları seyrinde de yaygın ağrı ve miyozit görülebilir.

#### **5.1.10.8. Psikojenik ağrı**

FM'nin fizik muayene bulguları arasında hassas nokta dışında bulgu olmaması ve hastaların tüm laboratuvar ve radyolojik tetkiklerinin normal oluşu bu sendromu yeteri kadar iyi tanımayan doktorları psikolojik bozukluk düşüncesine yöneltir (162). Psikojenik ağrıdaki ağrı sinir ve kas sistemlerinin anatomisi ile uyumlu değildir. Psikojenik kökenli ağrısı olan hastalar depresyon, nöroz ve sosyal uyum bozuklukları gibi ilave ruhsal problemlere sahiptirler. Ağrının yeri belirsiz ve gezicidir, zaman içinde değişir. Hastalar her türlü dokunmaya ani ve egzajere geri çekmelerle cevap verirler ve belirtileri analjezik

ve antiinflamatuvar ilaçlardan etkilenmez. FM ağrıları psikojenik ağrıya da karışabilir, ancak psikojenik ağrıda semptomlar değişkendir, belirgin hassas nokta yoktur. FM’de ise ağrı lokalizasyonları bellidir. Belirtiler iklim şartlarına göre değişim gösterir. Hafif palpasyona dayanıklıdır (162).

FM’de depresyon, diğer kronik ağrı durumlarında olduğu gibi daha fazla görülmektedir. Her ikisinde de uyku bozukluğu, yorgunluk ve normal aktivite düzeyinde azalma mevcuttur. Ayırım ve tedavi için psikiyatristlerle ortak çalışılmalıdır (162).

#### **5.1.10.9. Diğer Klinik Durumlar**

Uyku apnesi ve huzursuz bacak sendromu olan hastalarda, bozulmuş uyku, kas-iskelet ağrısı ve yorgunluk gelişir. Uyku apnesini ayırteden bir özellik, gündüz belirgin somnolansın varlığıdır. Bu hastalar tetkik ve tedavi için uyku laboratuvarına yönlendirilmelidir. Periferiyal nöropatiler, karpal-tarsal tünel sendromu gibi tuzak sendromları, multiple skleroz gibi nörolojik bozukluklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ancak elektronöromiyografi gibi standart nörofizyolojik muayenelerde FM’de genellikle normaldir. Viral infeksiyonların seyrinde, hastalığın kendine özgü kliniği yanında, gerek yaygın ağrı, gerekse de artrit görülebilir. En önemli özelliği üç hafta içinde kendiliğinden iyileşmesidir. Ayırıcı tanıda sistemik enfeksiyonlar, inflamatuvar barsak hastalıkları, anemiler de düşünülmelidir.

Romatoid artrit, Sistemik Lupus Eritematozis ve Sjögren Sendromu gibi romatolojik hastalıklarda öncelikle kronik ağrı ve yorgunluk bulunmaktadır. Bu yüzden fibromiyalji, RA ve SLE’ye eşlik edebilir. Goldenberg RA’li hastaların %12’sinde, osteoartritli hastaların %7’sinde ve SLE’li hastaların %22’sinde fibromiyalji tespit etmiştir. Evengard ve ark.ları 60 SLE’li hastanın %10’nunda fibromiyalji tespit etmiş ve sekonder fibromiyalji için SLE’nin bir risk faktörü olduğu görüşüne varmışlardır.

FM; santral duyarlılık sendromları (kronik yorgunluk sendromu, irritabl kolon sendromu, migren, temporomandibuler disfonksiyon, miyofasyal ağrı sendromları, huzursuz bacak sendromu ve de posttravmatik stres bozukluğu) ile çakışabilir. Santral duyarlılık sendromlarında fizyopatoloji ve ağrı konusunda yeterli açıklama olmadığı için ve FM’de diğer sendromların beraberce ve ayrı şiddetlerde görülmesi nedeniyle bunların tümü FM şemsiyesi altında toplanabileceği de düşünülebilir. Örneğin KYS olgularının %70’inde FM kriterleri ile karşılaşılr.

#### **5.1.11. FİBROMİYALJİ SENDROMUNDA TEDAVİ**

Hasta ve doktor açısından FM tedavisi zor bir hastalıktır. Günümüzde FM tedavisi, multidisiplinerdir. Hastalıkta patofizyolojik temeller anlaşılamadığı için tedavi hastalıktan ziyade hastaya yöneliktir. Hasta eğitimi, psikoterapi, kognitif davranış tedavileri, fiziksel tıp uygulamaları, egzersiz, hidroterapi ve medikal tedavi başlıca tedavi yöntemleridir (1,5,38). Aqua terapi, yürüme, kuvvet egzersizleri, yoga, Tai-Chi, Qigong bilişsel davranış terapileri, masaj, hipnoz ve diyet düzenlenmesi üzerinde durulması gereken diğer tedavi yöntemleri içinde sayılabilir (32).

#### **5.1.11.1. Hasta eğitimi**

Tedavinin anahtar noktası öncelikle hastanın ve ailesinin FM açısından eğitilmesidir. Hastalığın gerçek olduğu, hasta tarafından hayal edilip, onun tarafından oluşturulmadığı konusunda güvence verilmelidir. Hastalığın kronik olmasına rağmen, yaşamı tehdit etmediği, deformasyon ve kozmetik bir problem oluşturmadığı belirtilmelidir. Ağrının enflamatuvar ve yapısal olmadığı, dereceli aerobik egzersiz ve fizik tedavi programının sonuçta mutlaka yararlı olacağı belirtilmelidir. Hastaya daha sonra basit gevşeme teknikleri öğretilmeli ve stres ve stresin kronik ağrıyı uyarmadaki rolü üzerinde duran kognitif davranışsal programa hastanın adaptasyonu sağlanmalıdır. Romatolojik hastalarda yaygın olarak incelenmiş iki inanç vardır. Bunlar; öğrenilmiş çaresizlik ve kendine yeterlilik. Bu inançlar, hastanın ağrı ve diğer semptomlarını azaltma veya onlara adapte olmak için çeşitli başa çıkma stratejilerini etkili biçimde kullanma yeteneğini etkileyebilmektedir (205).

#### **5.1.11.2. Kognitif-davranışsal tedavi**

FM'li kişiler, sürekli hoş olmayan ve ağrılı semptomları ile baş edebilmek için davranış sorunları çözümlenmesi ve egzersiz programları ve/veya çeşitli uğraşı tedavileri faydalı olabilir.

Günümüzde romatizmal rahatsızlıkları olan hastalardaki davranışsal tedaviler hastanın ağrı kontrolünü sağlamak için yüksek seviyede kendine yeterliliğini geliştirerek ev, sosyal çevre ve iş ortamlarına adapte edilmiş davranışların provası olacak şekilde dizayn edilmişlerdir. Davranışsal tedavide bireylerin düşünce, duygu, davranış ve fizyolojik yanıtlarını değiştirebileceği ve kontrol edebileceği farz edilir.

#### **5.1.11.3. Fiziksel tıp uygulamaları ve egzersiz tedavileri**

**Lazer:** Lazerin ağrı giderici etkisi, biyostimülasyonla (sellüler metabolizmayı uyarak ) kapiller ve arteriyel vasodilatasyon yapması, bunun kan akımını arttırarak, algotrofik sinir uçlarının ağrı eşiğini yükseltmesi ve analjezi oluşturması şeklindedir. Hidrostatik intrakapiller basıncı değiştirerek ödemi azalttığı, immun sistemi uyarak antikor üretimini arttırdığı ve antibakteriyel etki oluşturduğu da bildirilmiştir (206–207).

**İnfraruj:** Lokal etkileri, yüzeysel sıcaklık artışıdır. Vasodilatasyon yoluyla hücrelerin metabolik aktiviteleri sağlanır, analjezik etki yapar, kas spazmını çözer, terlemeyi arttırır, deri sıcaklığı, yara iyileşmesi artar. İnfraruj ağrıyı hafifletmek için kullanılabilir. Ayrıca sedatif etkileri de bu etkiyi kuvvetlendirebilir. İnfrarujun etkisini açıklamaya yönelik başka bir teori de artmış kan akımının ağrıyı uyaran maddeleri uzaklaştırma esasına dayanmaktadır, termal etki ile de kaslar gevşer (207).

**Ultrason:** Ultrason (US) derin ısıtmada kullanılabilir. US doku ısısında artış, mikromasaj etki, kas gevşemesi, ağrı eşiğinde yükselme sağlar. Bu nedenle de FM'li hastalardaki basınca karşı artmış

multifokal hassasiyeti azaltır. Derin ısıtıcı bir ajan olan US ile kas içciklerinin ısıtılması ve kapı kontrol mekanizması ile ağrı ileti sisteminin santral düzeyde inhibe edilmesi beklenir (208).

**Hidroterapi:** Hidroterapi; kardiovasküler uygunluğu arttırmak, mobilize etmek, kuvvetlendirmek, hareketin koordinasyonunu sağlamak ve nöromuskuler sistemin fonksiyonunu yeniden kazandırmak amacıyla FM hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (209). Genellikle tedavide ısıtılmış hidroterapi havuzlarından yararlanılmaktadır. Sıcak ortam, ısıda bir artışa neden olarak kasların daha iyi kasılmasına ve herhangi bir kas spazmının önlenmesine yardımcı olur. Aynı zamanda ağrı-azaltıcı etkiye de sahiptir.

**Akupunktur:** Akupunktur, ağrılı noktaların tedavisinde belirli akupunktur noktalarına uyarı ile etki yapar. FM'lilerde semptomlarda olumlu etkiler, akupunkturla tedaviyi değerlendiren çalışmalarda gösterilmiştir (210).

**Egzersiz:** FM hastalarının tedavisinde özellikle non-farmakolojik tedavi seçenekleri arasında egzersiz çok önemli yer tutar. FM'li bireyler için aerobik antrenman oldukça yararlıdır ve egzersiz tedavi yöntemi olarak yaygın şekilde tavsiye edilir. Buradaki amaç, mobilitayı, kuvveti, dayanıklılığı arttırmaktır. Kas fleksibilitesini sağlamak ve mobilitayı geliştirmek amacıyla çeşitli eklem mobilizasyon teknikleri kullanılmaktadır. Böylece kas dengesizliğinin korunduğu belirtilmektedir. Aerobik egzersiz programları ile aerobik kapasite, ağrı ve fiziksel fonksiyonlarda belirgin değişiklikler saptanmıştır. FM hastalığının yönetiminde aerobik egzersizle, mikro travmaya direnç sağlanır. Kuvvet, dayanıklılık, esneklik artar, genel aktivite düzeyi yükselir, otokontrol duyusu artırılır, egzersizle antidepresan etki sağlanarak kas gevşemesi sağlanır (211).

Sonuç olarak ağrının etkisi hafifletilir. Bunun nedeni; aerobik egzersizle beta-endorfin vb. ürünler, prolaktin ve BH salınımı artarken, bu hormonlarla ağrının azaldığı rapor edilmiştir (212). Her sabah tutukluk ile uyanan hastalar, germe egzersizlerinden fayda göreceklerdir.

Aerobik egzersizlerin ağrının ve hassas nokta sayısının azalmasında, yaşam kalitesinin artırılmasında ve depresyonu azaltmada etkili olduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır (73). Özellikle gevşeme egzersizleri, germe egzersizleri, kardiovasküler kondüsyon programı, yürüme, yüzme ve bisiklete binme gibi egzersizlerin yararlı olduğu bildirilmektedir. Egzersiz tipi ve şiddeti hekim tarafından hastaya göre ayarlanmalıdır (73,213).

#### 5.1.11.4. Medikal tedavi

NSAİİ ve basit analjeziklerin vede kortikosteroidlerin FM'de temeldeki etyopatogenez tek başına enflamasyon olmadığı için kullanımları sınırlıdır. Düşük doz trisiklik antidepresanlar en sık etkin bulunan preparatlardır. Bu preparatların etkileri; endojen opioidlerin artışı sonucu santral analjezi sağlamalarına bağlı olabileceği gibi, beyin serotonin seviyesi ve diğer nörojenik aminler üzerindeki etkileri ile periferik nosiseptörler ve mekanoreseptörler üzerindeki etkilerine de bağlı olabilir (214).

En çok kullanılan preparatlar düşük doz amitriptilin (10–50 mg) ve siklobenzaprin (10–40 mg) dır (124,215–216). Siklobenzaprin farmakolojik, yan etki ve etkinlik açısından amitriptiline benzer etki gösteren kas gevşetici bir ilaçtır. Yatmadan 1–2 saat önce hastalara verilir. Ağrıdan ziyade uyku üzerine etki gösterir, hastanın daha kaliteli bir uyku uyumasına neden olarak semptomları azaltır. Siklobenzaprin 5–40 mg/gün dozunda FM’de akut ağrı ataklarında yararlı bulunmuştur. Benzer yan etkileri nedeniyle antidepresanlar ve kas gevşeticiler aynı anda kullanılmamalıdır. Kullanılacak ise yarı dozlarda kombine edilmelidirler. Antidepresan dozlarının ortalama 1/5’i miktarında uygulanan trisiklik ilaçlar uyku kalitesini geliştirmede yararlıdır. Bu sonucun, ilacın serotonin geri alımını inhibe edici etkisine ve antihistaminik etkiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu ilaçların ayrıca santral analjezik etkileri vardır. Periferik nosiseptör ve mekanoseptörler üzerinde de etkilidirler. Trisikliklerin FM’deki etkinliği depresyon üzerine olan etki nedeniyle değildir; çünkü depresyon için kullanılan dozlardan çok daha düşük dozlar kullanılmaktadır, iyileşme daha hızlı olup, genellikle 2 hafta içinde görülür. Juvenil primer FM’de kullanılabilmesi amitriptiline üstünlüğüdür (217).

Son yıllarda, ağrının selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve diğer yeni antidepresanlarla (sertralın, fluoksetin, nefazodon veya venlafaksin) tedavisi gündeme gelmiştir. Depresyonu olan fibromiyaljili hastalar bir antidepresanla, depresyon için önerilen doz ve sürede tedavi edilmelidir. Anksiyete bozuklukları ve ruhsal sorunları olanlar fibromiyalji semptomlarının antidepresanlarla tedavisine daha duyarlı olabilirler; bu nedenle bu hastalara da yeterli doz ve süreyi kapsayan tedavi düzenlenmelidir. Eğer hastalarda bu ilaçlarla bağıntılı olarak uykusuzluk gelişirse, bu ilaçlar sabah alınmalı ve sedatif etkili bir antidepresan (trazodon gibi) gece tedaviye eklenmelidir.

Bir non-narkotik analjezik olan tramadolün orta dereceli etkili olduğu saptanmıştır. İki etkisi vardır: norepinefrin geri alımını engeller ve  $\mu$ -opioid reseptörleri için zayıf afinitesi vardır. 4–6 saatte bir 50–100 mg dozunda kullanılır ve ağrı artınca değil, rutin olarak kullanılmalıdır (217). Plasebo kontrollü bir çalışmada antidepresan etkisi olan serotonin re-uptake inhibitörü sitalopramın FM’de bir etkinliği saptanmamıştır (218). Serotonin konsantrasyonları düşük bulunan FM’lilerde ondansetronun (serotonin reseptör blokleri) semptomlarda iyileşme yaptığı bildirilmiştir. Tropisetron da bir 5HT3 resptör blokeridir. Bir grup FM’li hasta tropisetrona cevap vermiştir (41).

Düşük IGF -1 düzeyli FM’lilere büyüme hormonu verilmesinin deneysel çalışmalarda FM semptomlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (161).

İmmun sistemin aktivasyonu, amaçlı bir çalışmada FM’lilere steril su ile karşılaşarak stafilocokus toksoidi yapılmıştır. Tedaviden bir ay sonra, bakıldığında FM’nin ağrı ve diğer semptomlarında istatistiksel anlamlı iyileşme saptanmıştır (219).

Yapılan en son çalışmalarda gabapentin ve pregabalinin FM semptomlarını düzeltmede etkili olduğu gösterilmiştir. FM tedavisinde 450 mg/gün pregabalin kullanılmasının ağrıyı, uykuyu ve yorgunluğu

düzenlemede plaseboya göre etkili olduğu gösterilmiştir. Pregabalin iyi tolere edilmiş olup, global ölçümlerde ve yaşam kalitesinde düzelme olduğu saptanmıştır (220).

Fibromiyalji de yeni tedavileri kısaca eklersek;

1-Serotonin ve norepinefrin gerilim inhibitörleri (duloksetin, milnasipran)

2-Alfa-2 delta ligandları (pregabalin)

3-Sedatif-hipnotik medikasyon(zolpidem, zopiklon, alprazolam vs)

4-Opiyatlar (bağımlılık potansiyelleri vardır) (tramadol)

5-Magnezyum hidroksit ve malik asit kombinasyonları

6-Diğer seçenekler (ondansetron, tropisetron, NMDA reseptör antagonisti deksstrometorfan, dopamin 3 reseptör agonisti pramipeksol vs)

### **5.1.12. PROGNOZ**

FM genelde selim bir hastalık olmasna rağmen, RA'lılarla karşılaştırmalı yapılan çeşitli çalışmalarda yaşam kalitesinin, fiziksel özrürlük dışında her iki hastalıkta da aynı düzeyde etkilendiğı saptanmıştır (203). Wolfe ve arkadaşlarının çok merkezli 1604 FM'li hastada yaptıkları çalışmalarda %64 oranında işe devam saptamışlar, yüksek oranda özrürlük ve iş kaybı saptanmıştır (221). FM'de prognoz açısından araştırmacılar arasında 3 konuda görüş birliğı vardır:

1. Bir kez ortaya çıktıktan sonra yakınmalar hastanın yaşamı boyunca aralıklı olsa da gözlenmektedir.
2. Çok ağırlı ve rahatsız edici olmakla birlikte eklemlerde kısıtlılık ve deformitelere yol açmaz.
3. Hastalarda belirgin yorgunluk, tutukluk, paresteziler ve subjektif kas gerginliğı geçici değildir ve kronikleşir (38,162).

Yunus ise remitan-intermitan ( semptomlar kaybolabilir ama sık olmayarak tekrarlar), fluktuasyon gösteren (semptomlar devamlıdır, zaman zaman hafifler) ve progresif (semptomlar zaman içerisinde artar) olmak üzere üç sonuç önermektedir (162).

## **5.2. D VİTAMİNİ METABOLİZMASI**

Bir ön hormon olan D vitaminin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D<sub>2</sub>) olmak üzere iki kaynağı vardır. Vitamin D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> ün her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize olduklarından dolayı ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılırlar. Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez

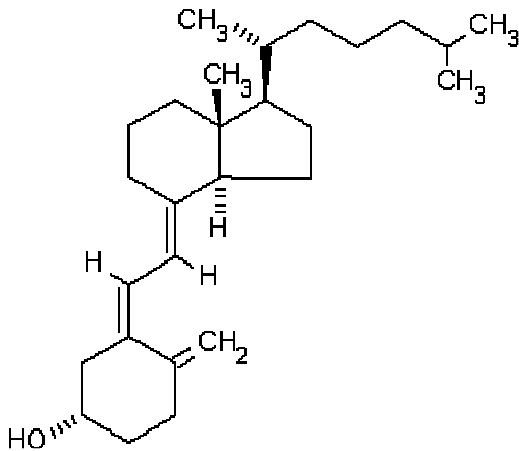
edilir. Özellikle içine katılmadıkça besinlerle alınan vitamin D'nin büyük bir önemi yoktur. Güneş ışığı temel kaynaktır ve yeterince faydalanılırsa ilave D vitamini almaya gerek yoktur.

Bitkisel kaynaklarda vitamin D, öncül molekül şeklinde (ergosterol) bulunur ve vücutta vitamin D2'ye dönüşür. Vitamin D3 ile aynı fonksiyona sahip olan besin kaynaklı vitamin D barsaktan emildikten sonra lenf damarları ile karaciğere aktarılır. D vitaminleri, çocukluk çağı kemik hastalıklarının önlenmesinde etkileri yıllardır bilinen bir grup yağda eriyen vitaminlerdir (222). D vitamini aile üyeleri siklopentanoperhydrofenanthene halkasından derive olurlar ve steroide benzerler. Ancak dört halka yapıları olmadığından dolayı gerçek anlamda steroid degillerdir. Otuzdan fazla D vitamini metaboliti bildirilmekle birlikte çoğunluğu inaktif bileşiklerdir (223).

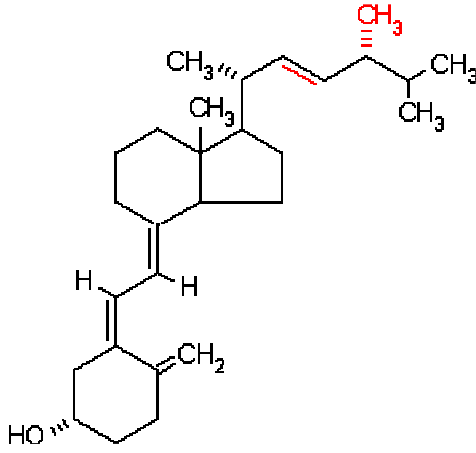
D vitamini, kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Temelde aktif D vitamininin sentezi, metabolik kontrol altında, karaciğer ve böbrekte ardışık hidroksilasyonlarla olur, daha sonra kanla kalsiyum homeostazının düzenlendiği hedef dokulara (ince barsak ve kemik ) taşınır.

### 5.2.1. FOTOBİYOGENEZ

Vitamin D<sub>3</sub> , kolesterolün prekürsörü olan 7-dehidrokolesterolün ( provitamin D<sub>3</sub>) bir türevidir. Cilt, gün ışığı veya belirli yapay ışık kaynaklarına maruz kaldığında, ultraviyole radyasyon epidermise girer ve 7-dehidrokolesterolün vitamin D<sub>3</sub>'e transformasyonuna neden olur.290–315 nm arasındaki dalga boyları 7-dehidrokolesteroldeki C5 ve C7 'deki çift bağlar tarafından emilir ve böylece vitamin D<sub>3</sub> oluşur. Bir defada güneşe maruz kaldıktan birkaç saat sonra ciltte previtaminden vitamin D<sub>3</sub> yapılır. Vitamin D<sub>3</sub> sentezlendikten sonra vitamin D-bağlayıcı protein (DBP) ile epidermisten dolaşıma taşınır. DBP geni insanda 4. kromozomda bulunur. DBP, böbrek hücrelerinde bulunan “megalin” denen hücre reseptörüne bağlanır.

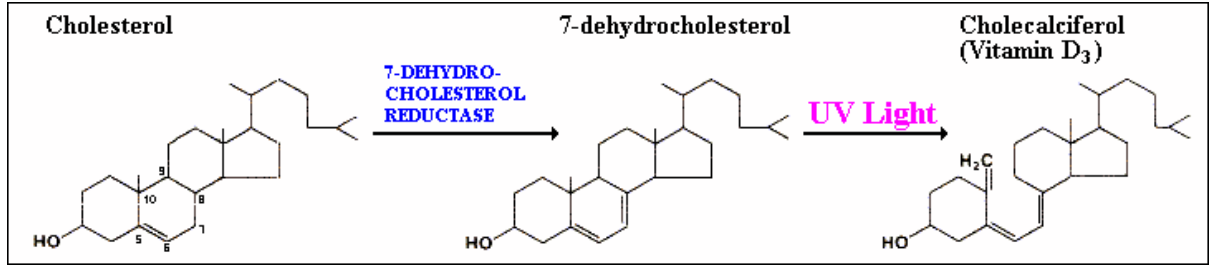


Şekil 2: Vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol)



**Şekil 3: Vitamin D2 (Kalsiferol veya Ergosterol)**

Ciltteki melanin ultraviyole fotonları için 7-dehidrokolestrolle yarışır ve böylece vitamin D<sub>3</sub> sentezini sınırlayabilir. Güneşe uzun süre maruziyette previtamin D<sub>3</sub> ve vitamin D<sub>3</sub>'ün biyokimyasal olarak aktif olmayan ürünler fotokimyasal izomerizasyonudur (224).



**Şekil 4: Kolesterolde kolekalsiferol oluşumu**

Yaş ilerledikçe cildin vitamin D<sub>3</sub> üretim kapasitesi azalır. Bu kapasite 70 yaşından sonra 4 kattan daha fazla azalma gösterir. Topikal güneş kremleri ciltte previtamin D<sub>3</sub> sentezinden sorumlu olan solar radyasyonu emerek kütanöz vitamin D<sub>3</sub> sentezini azaltabilir veya engelleyebilir. Kütanöz vitamin D<sub>3</sub> etkileyen diğer faktörler rakım, coğrafi bölge, güneşe çıkılan günün zamanı ve maruz kalan alandır. Kış yaklaştıkça güneşin zirve açısı arttığı için previtamin üretiminden sorumlu olan yüksek enerjili ultraviyole fotonların daha fazla bir kısmı ozon tabakası tarafından emilir (224).

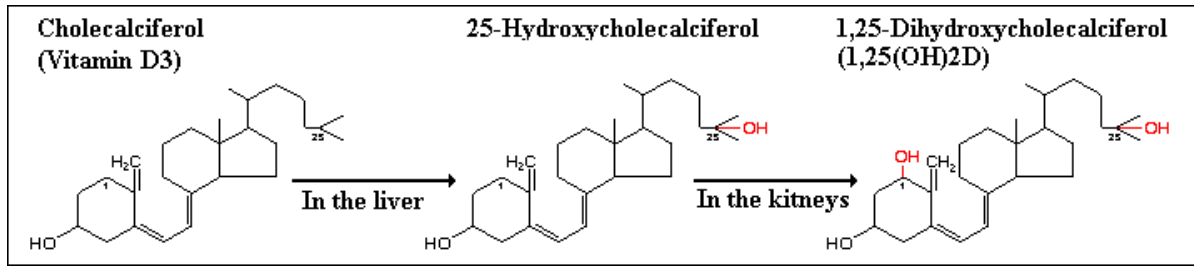
Tüm vücut hafif eriteme neden olacak kadar yeterli güneş ışığına maruz tutulduğunda, kan vitamin D düzeyindeki artış yaklaşık olarak oral 10,000 -25,000 IU (1 IU= 0,025 µg) vitamin D alımına eşdeğerdir. Sadece cilt irradyasyonu, gerekli miktarda vitamin D<sub>3</sub> üretemeyecek yetersizlikte ise iskelette mineralizasyon defektlerinin gelişmesini önlemek amacıyla diyetle destek gerekir. Süt ve bazı tahıl ürünlerinin kristalize vitamin D<sub>2</sub> ile veya vitamin D<sub>3</sub> ile zenginleştirilmesi rikets ve osteomalaziye önleyebilir (224).

1997'de FDA yenidoğanlar, çocuklar ve 50 yaşına kadar olan erişkinler için günlük 200 IU alımın yeterli olacağını önermiştir. Komite 51-70 ve 71 yaş sonrası için ise sırasıyla 400 ve 600 IU/gün vitamin

D tavsiye etmektedir. Güneş ışığının yetersiz olduğu durumlarda tüm çocuk ve erişkinlerin günde en az 400–600 IU almaları gerekir (224).

### 5.2.2. METABOLİZMA

Vitamin D karaciğerde hepatik mitokondrial ve/veya mikrozomal enzimlerle 25-hidroksivitamin D'ye [ 25(OH) D ] metabolize edilir. Dolaşımdaki esas metabolitlerden birisi olan 25(OH) D 'nin yarılanma ömrü yaklaşık 21 gündür. Serumda 25(OH) D ve bazı metabolitleri 'Competitive binding assay' yöntemiyle ölçülmektedir. Farklı laboratuvarlarda normal serum 25(OH) D düzeyi 20–200 nmol/L ( 8–80ng/mL) arasında değişmektedir. Güneş ışığına yoğun maruz kalan şahıslarda 25(OH) D düzeyi, kalsiyum metabolizması üzerine herhangi bir kötü etkisi olmaksızın 250 nmol/L'e (100 ng/mL) kadar çıkabilmektedir. Serum 25(OH) D düzeyleri genellikle hem 25-hidroksi vitamin D<sub>2</sub> [ 25(OH) D<sub>2</sub> ] hemde hem 25-hidroksi vitamin D<sub>3</sub> [ 25(OH) D<sub>3</sub> ] 'ün ikisini birden yansıtmaktadır. Bu iki 25- hidroksillenmiş radikalın oranı diyetle vitamin D<sub>2</sub> ve vitamin D<sub>3</sub> 'ün göreceli miktarına ve gün ışığına maruziyet sonucu oluşan previtamin D<sub>3</sub> miktarına bağlıdır (224).



**Şekil 5: Kolekalsiferolün karaciğer ve böbrekte hidroksilasyonu ile 1, 25(OH)<sub>2</sub> D'ye dönüşmesi**

D vitamininin hepatik 25-hidroksilasyonu, ürünün “feedback” kontrolü yoluyla denetlenir. Öte yandan diyetle alım ya da diyetle alım ya da endojen vitamin D<sub>3</sub> sentez artışı, serum 25(OH) D düzeylerini yükseltir. 25(OH) D, karaciğerde oluşuktan sonra vitamin D-bağlayıcı proteine bağlanır. Ardından, hem C1 ve hem de C24'te bir stereospesifik hidroksilasyona uğrayarak böbreğe taşınır. Böbrek 25(OH) D'nin biyolojik olarak aktif metabolite metabolizasyonunda çok önemli bir rol oynar. Hipokalsemi varlığında renal 25(OH) D–1-hidroksilaz aktivitesi artar ve 25(OH) D'nin 1, 25(OH)<sub>2</sub> D 'ye dönüşüm hızı yükselir. Bununla birlikte hipokalsemi bu hidroksilasyonu direkt olarak kontrol etmeyebilir.

Serum kalsiyumunda normalin altında herhangi bir düşüş PTH sekresyonunun artışı için bir uyarıdır ki bu da renal proksimal “convoluted” tübülde 1, 25(OH)<sub>2</sub> D sentezini artırır. Renal 1, 25(OH)<sub>2</sub> D üretimi PTH'nın dolaşımında (ve muhtemelen renal intraselüler) fosfat konsantrasyonunu düşürücü etkilerini artırır. 1,25(OH)<sub>2</sub>D aynı zamanda 25(OH)D-1- $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesini azaltıp 25(OH) D'nin 24R,25-dihidroksivitamin D'ye [ 24,25 (OH) 2D ] dönüşümünü artırarak 25(OH) D metabolizmasını da etkiler (224).

24,25 (OH)<sub>2</sub> D normalde serumda 1–10 nmol/mL (0,5–5,0 ng/mL) konsantrasyonunda bulunur. 24,25 (OH)<sub>2</sub> D aynı zamanda 25(OH) D–1- $\alpha$ -hidroksilaz içinde bir substrat olup 1 $\alpha$ 24R,25-trihidroksivitamin D'ye [1,24,25(OH)<sub>3</sub>D] dönüştürülür, bu da biyolojik olarak inaktif bir madde olan kalsitriol asite metabolize olur. 1,25 (OH)<sub>2</sub> D için nükleer reseptörler içeren kondrositler, derideki keratinosit ve fibroblastlar ve inestinal ve melanom hücreleri de 25(OH) D'yi 24,25 (OH)<sub>2</sub> D'ye metabolize edebilir. Sıçanlarda vitamin D–24-hidroksilaz çalışmaları 24-hidroksilasyonun esas rolünün 1,25(OH)<sub>2</sub> D düzeylerinin düzenlenmesi olduğunu göstermiştir (224).

### 5.2.3. FİZYOLOJİ

Böbrek ve plasenta tarafından üretilen 1,25(OH)<sub>2</sub> D, vitamin D'nin bilinen önemli tek metabolitidir ve diğer metabolitlerin potansiyel rolleri belirlenememiştir. 1,25(OH)<sub>2</sub> D vitamin D-bağlayan bir proteine bağlanarak farklı hedef dokulara taşınır, burada serbest formu hücrelerce alınarak spesifik bir nükleer transport proteine taşınır. Vitamin D reseptörü (VDR), steroid-retinoid-tiroid hormon-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörlerin nükleer reseptör süperfamilyasındandır. VDR'nin retinoik asit X reseptörü (RXR) ile etkileşerek oluşturduğu heterodimerik (RXR-VDR) kompleks vitamin D cevap elementleri (VDRE) denilen spesifik DNA sekanslarına bağlanır. 1,25(OH)<sub>2</sub> D reseptöre bağlandıktan sonra oluşturduğu yapısal değişiklik, hedef genlerin transkripsiyonunu uyaran çeşitli transkripsiyonel koaktivatörlerin ortama toplanmasını sağlar. Aktive olmuş VDR, barsaklarda kalsiyum-bağlayıcı protein sentezini uyarır; kemikte osteokalsin, osteopontin ve alkalen fosfataz üretimini uyarır.

1,25(OH)<sub>2</sub> D'nin hedef dokularda nonnükleer etkileride olabilir; 1,25(OH)<sub>2</sub> D kalsiyumun ekstraselüler alandan intraselüler alana taşınmasını artırır. Ayrıca intraselüler kalsiyum havuzlarından kalsiyumu mobilize edebilir ve fosfatidilinositol metabolizmasını artırır. Barsaklarda, 1,25(OH)<sub>2</sub> D'nin net etkisi ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır. 1,25(OH)<sub>2</sub> D'nin kemik rezorbsiyonunu artırıcı etkisi, PTH'nin etkisi ile sinerjistikdir. Matür osteoklastlarda ne PTH nede 1,25(OH)<sub>2</sub> D reseptörü yoktur. Hem PTH hem de 1,25(OH)<sub>2</sub> D osteoblastlar ve stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücresinin yüzeyinde RANK ligandının üretimin uyarır.

Yukarda anlatıldığı gibi RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklastlara değişimi uyarır. 1,25(OH)<sub>2</sub> D'nin renal kalsiyum ve fosfor tutulumunda rolü halen belli değildir (225). Ekstraintestinal VDR'lerin rolü ne olursa olsun elde edilen güçlü veriler normal mineral homeostazında VDR null sıçan fenotipinin düzeldiğini göstermektedir. O halde VDR ablasyonunun iskelet üzerine olan etkileri intestinal kalsiyum emiliminde bozukluğa ve/veya eşlik eden sekonder hiperparatiroidi ve hipofosfatemiye bağlıdır (224).

1,25(OH)<sub>2</sub> D reseptörleri bu hormon için klasik hedef organlar olarak bilinmeyen cilt, meme, hipofiz, paratiroidler, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ile aktive B ve

T lenfositlerinde de bulunmaktadır. Bu hücrelerde ki fizyolojik fonksiyonu hala keşfedilmeyi beklemektedir. 1,25(OH)<sub>2</sub> D keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder, keratinositlerin terminal diferansiyasyonunu uyarır, monositlerin interlökin (IL) 1 üretimini ve makrofaj ve osteoklast benzeri hücrelere diferansiyasyonunu indükler. Ayrıca, PTH üretimini inhibe eder ve yine T ve B hücrelerinden sırasıyla IL-2 ve immunoglobulin üretimini inhibe eder (224).

Ayrıca meme kansinimleri, melanomlar ve promyeloblastlardan kaynaklananları da içeren çeşitli tümör hücreleri serileride 1,25(OH)<sub>2</sub> D reseptörlerine sahiptir. 1,25(OH)<sub>2</sub> D reseptörü olan tümör hücre serileri, hormona proliferasyon hızını azaltarak ve diferansiyasyonu artırarak cevap verirler. Örneğin, malign reseptör-pozitif insan promyelositik hücreleri (HL-60) 1,25(OH)<sub>2</sub> D'e maruz bırakıldığında, hücreler bir hafta içinde fonksiyonel makrofajlara olgunlaşır. Kalsitriol [1,25(OH)<sub>2</sub> D] lösemi tedavisinde faydalı değilse, kalsitriolün ve analogu olan kalsipotrienin antiproliferatif etkileri psöriazis tedavisinde kullanımlarına temel oluşturmaktadır (225). 1,25(OH)<sub>2</sub> D negatif feedbackle PTH sentezini düzenler. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda dolaşımdaki PTH düzeylerini düşürmek için 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ve kalsemiyi daha az indükleyen bir analogu olan 19-nor-1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> kullanılması nı nedeni bu etkidir (224).

1,25(OH)<sub>2</sub> D üretimini kontrol eden temel fizyolojik mekanizma PTH sekresyonunda resiprok değişikliklere neden olan ekstraselüler kalsiyum konsantrasyonunda ki değişikliklerdir. Bu son kontrolde PTH muhtemelen serum veya doku fosfor düzeylerini, 1,25(OH)<sub>2</sub> D üretim hızını düzenlemektedir. Östrojen, prolaktin ve büyüme hormonu, 1,25(OH)<sub>2</sub> D üretimini artıran diğer faktörlerdendir. İnsanlar büyüme, gebelik ve laktasyon dönemlerinde artan kalsiyum ihtiyacına intestinal kalsiyum emiliminin etkinliğini artırarak ve muhtemelen 25(OH) D-1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesini artırarak adapte olmaktadır. Gebeliğin ilk iki trimestirinde 25(OH)<sub>2</sub> D düzeyleri vitamin D-bağlayıcı protein konsantrasyonunda artışa paralel olarak artar; serbest 1,25(OH)<sub>2</sub> D konsantrasyonunda ve maternal intestinal kalsiyum emiliminde artışla karşılanır (224).

Serum vitamin D ve 25(OH)<sub>2</sub> D düzeyleri, mevsimlerle ve D vitamini alımı ile değişirken, 1,25(OH)<sub>2</sub> D düzeyleri mevsimsel varyasyonlar, diyetle vitamin D artışı ya da gün ışığına maruziyetten etkilenmemektedir. D vitamini alımı ve dolaşımda 25(OH)<sub>2</sub> D düzeyi yeterli olduğu sürece dolaşımda 1,25(OH)<sub>2</sub> D konsantrasyonunu sıkı kontrol etmek amacıyla metabolik etkiler renal 25(OH) D-1 $\alpha$ -hidroksilazı kontrol eder. Serum 1,25(OH)<sub>2</sub> D konsantrasyonu 40-160 pmol/L (16-65 pg/mL) ve serum yarılanma ömrü 3-6 saat arasında değişir (224). Böbrekteki hidroksilasyon paratiroid hormon (PTH),hipokalsemi ve hipofosfatemi ile regüle olurken, 1,25-dihidroksivitamin D ile inhibe olur. Vitamin D'nin kalsiyum metabolizmasında ki rolünü kısaca özetlersek;

1- Kalsiyum ve fosforun barsaktan emiliminin uyarılması

2- PTH ile birlikte kemikten kalsiyum emiliminin uyarılması

3- Böbreğin distal tubullerdeki PTH'na bağımlı kalsiyum geri emiliminin uyarılması

4- Direkt olarak barsaktan emilimi uyararak kalsiyum/fosfor seviyelerinin dengelenmesi

5- Besinle alınan kalsiyum vücudun ihtiyaçlarını karşılamayacak kadar yetersiz ise, nöromusküler aktivitenin korunması için serum kalsiyum seviyelerini normal değerlerde tutmak üzere kemikteki kalsiyum depolarını serbest bırakacak olan olgun osteoklastları oluşturmaları için monositik hücrelerin uyarılması

6- Hücre büyümesi ve farklılaşması.

#### **5.2.4. 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ÜN EKSTRARENAL DOKULARDA ÜRETİLMESİ**

1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ün başlıca yapım yeri böbreklerdir. Yeni araştırmalar, bazı durumlarda, insanda ekstrarenal (ektopik) 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> üretildiğini göstermiştir. Böbrekleri alınmış (anefrik) veya son dönem böbrek hastalığı olan tüberkülozlu ve sarkoidozlu hastalarda hiperkalsemi ile birlikte 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> 'ün serum düzeylerinin arttığı birkaç vaka bildirilmiştir. Ektopik 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> sentezi gebelikte plasenta ve desidua hücrelerinde de yapılmaktadır. Bununla birlikte plasenta ve desiduadan elde edilen 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ün maternal-fetüs kalsiyum değişiklikleri üzerine olan etkileri bilinmemektedir. Çeşitli dokularda 1- $\alpha$  hidroksilaz bulunduğu in vitro olarak saptanmıştır. Sarkoidoz ve tüberkülozun granulomatöz dokularında bulunan makrofajların 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ü ürettiği saptanmıştır. Bu hastalarda lenf düğümlerinden elde edilen homojen granülom içerisinde 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> tespit edilmiştir.

Normal sağlıklı kişilerin alveolar makrofajlarından yapılan kültürden 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ün sentez edilmesi için in vitro olarak interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) veya bakteriyel lipopolisakkarite ihtiyaç duyulmaktadır. İnsan kemik iliğinden alınan makrofajlar ve daha önce peritonit geçiren kişilerden periton diyalizi ile alınan makrofajların IFN- $\gamma$  ile uyarıldıklarında 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ü ürettikleri gösterilmiştir. Aynı şekilde yenidoğanın alın derisinden elde edilen kültürde keratinositlerin 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ürettiği gösterilmiştir (225). D vitaminin, A vitamini gibi, çeşitli dokuların büyümesi ve farklılaşmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca glukokortikoidler ve östrojen gibi immünoregülatör etkiyede sahiptir (225).

**Tablo 4: Vitamin D'nin fonksiyonları (226);**

| ORGAN VEYA SİSTEM                                       | YETERLİ VİTAMİN D ETKİLERİ                                                                                                                                                                                                                                   | VİTAMİN D NİN YETERSİZ VEYA EKSİK DÜZEYLERİNİN ETKİSİ                                                                                                                                                           | SAĞLIK İÇİN OPTİMAL VİTAMİN D ALIMI                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Jejunum ve ileum</b>                                 | Kalsiyum ve magnezyum absorpsiyonunu % 30'a çıkarmak                                                                                                                                                                                                         | Kalsiyum ve magnezyum absorpsiyonunu %10'a indirir                                                                                                                                                              | 85 nmol/L maksimum absorpsiyona izinverir; yeterli VTD düzeyleri ile kalsiyumun >800 mgı gerekli olmayabilir                                                                           |
| <b>Kemik</b>                                            | Kalsiyum ve fosfat homeostazını sürdürmek ve uygun mineralizasyon ihtiyacı                                                                                                                                                                                   | Rikets veya osteomalazi; kısa latentli hastalık                                                                                                                                                                 | VTD düzeyleri >25 nmol/L ise Rikets ve osteomalaziyi önler.                                                                                                                            |
| <b>Paratiroid</b>                                       | Kalsiyum ve fosfat düzeylerini düzenler, 25-hidroksivitamin D'nin 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüşümünü kontrol eder                                                                                                                                        | Paratiroid hormon salgılanması artışının olduğu, örneğin VTD düzeylerinin azalması sonucunda gelişen sekonder hiperparatiroidizmde kemikten kalsiyum resorpsiyonu olur ve osteoporozun şiddetlenmesine yol açar | VTD düzeylerinin >50 nmol/L devam etmesi ile Paratiroid hormon düzeyleri dramatik olarak süprese olur; düzeyler 25-hidroksivitamin D düzeyleri <78 nmol/L düştüğünde yükselmeye başlar |
| <b>VDR yoluyla Kardiovasküler sistem</b>                | Vasküler düz kas proliferasyonunun inhibisyonu; vasküler kalsifikasyon supresyonu; proinflamatuvar sitokinlerin down-regulasyonu; antiinflamatuvar sitokinlerin up-regulasyonu. VTD renin-angiotensin sisteminin negatif endokrin regülatörü gibi rol oynar. | Belki de konjestif kalp yetmezliğine katkıda bulunuyordur; eksiklik uzun latanslı hastalıkta kalsiyotropik etkinin kaybolması ile sonuçlanır                                                                    | Kesin olarak bilinmiyor, ama vitamin D3 2000–4000 IU önerilmektedir.                                                                                                                   |
| <b>VDR yoluyla kas</b>                                  | Kalsiyum transportunu, protein sentezini ve kas kontraksiyon kinetiğini module eder                                                                                                                                                                          | Kas güçsüzlüğü, ekstremitte ağrısı ve fiziksel fonksiyonu bozar; kalsiyotropik etki kaybolur                                                                                                                    | Maximum nöromusküler performans VTD düzeylerinin 125nmol/L olması ile başarılı olur                                                                                                    |
| <b>VDR yoluyla cilt</b>                                 | Kalsitriol üretimi keratositlerde selüler fonksiyonu düzenler                                                                                                                                                                                                | Antiproliferatif, immunosupresif ve prodifferensiyasyon edici etkiler                                                                                                                                           | VTD analogları psöriazis için kullanılır                                                                                                                                               |
| <b>VDR yoluyla islet hücreleri</b>                      | İnsülin sensitivitesini geliştirir                                                                                                                                                                                                                           | İnsülin sekresyonu azaltarak beta hücre fonksiyonlarında negatif etki; immünmodulator etkinin kaybı                                                                                                             | VTD düzeylerinin 25 den 75 nmol/L'ye yükselmesi %60'la sensitivite geliştirir; optimal düzey tanımlanmamıştır                                                                          |
| <b>VDR yolu aracılığıyla kesin kanser hücre tipleri</b> | Büyümeyi süprese eder ve apoptozisi artırır; kromozomal yapıları stabilize eder ve DNA bozulmasını engeller                                                                                                                                                  | Antiproliferatif etkinin kaybı                                                                                                                                                                                  | Optimal seviye belirlenemez                                                                                                                                                            |
| <b>İmmün sistem modulatorü</b>                          | Stimule edilmiş potent antimikrobiyal peptidlerin ekspresyonu, makrofajlarda artmış "oksidatif patlama" potansiyeli                                                                                                                                          | Artmış influenza ve tüberküloz duyarlılığı                                                                                                                                                                      | Optimal seviye belirlenemez; 125 nmol/L ün yaz seviyelerine olasılıkla gereksinim vardır                                                                                               |
| <b>Doğumsal immün fonksiyon</b>                         | Katolisidinlerin üretiminde artışla <i>Escherichia coli</i> , methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ve <i>Candida</i> 'ya karşı etki                                                                            | Azalmış yara bariyeri fonksiyonu                                                                                                                                                                                | Optimal seviye belirlenemez                                                                                                                                                            |

\*VTD—vitamin D \*VDR—vitamin D reseptör

### **5.2.5. Hematopoetik sistem ile D vitamininin etkileşmesi**

Osteomalasi ve raşitizmde, hastalarda hematopoetik sistemde bazı bozukluklar bulunmuştur. Nötrofillerin fagositoz fonksiyonu bozulmuştur ve böylece enfeksiyon sıklığı artmış bulunmaktadır. Anemi, kemik iliği hücrelerinin ve ekstremiteler hematopoiezini arttırdığı gözlenmiştir. D vitamini uygulanması bu bozuklukları düzeltmektedir (225).

### **5.2.6. Kanser hücreleri ile D vitamini etkileşmesi**

D vitamini reseptörlerinin bazı lösemi hücrelerinde antiproliferatif aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. D vitamininin yüksek konsantrasyonları solid tümörlerden elde edilen hücrelerin proliferasyonunu inhibe etmektedir. Hormonun büyüyen tümörler üzerinde ki in vivo çalışmalarda da bulunmuştur. Farelerde 1- $\alpha$ -OH-D<sub>3</sub> uygulanması ile transplante edilen sarkom hücrelerinin boyutu küçülmüştür.

Günlük 1  $\mu$ g'lık 1-OH-D<sub>3</sub> dozunun Hodgkin dışı lenfomalı (düşük grade) bir hastaya verilmesinin anti-tümör etkisi olduğu gösterilmiştir. İnsan kanserlerinde 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'e bağlı fibronektin üretiminin uyarılmasının hormonun engelleyici etkisinde önemli bir yeri olduğu gösterilmiştir. D vitamininin tümör hücrelerinin üzerindeki inhibitör etkisi gösterilmiş olmasına rağmen, bu etkinin tümörün hücre tipine göre değişebileceği anlaşılmaktadır (225,227).

Yetersiz vitamin D seviyelerinin göğüs, kolon, over ve prostat kanserleri için risk faktörü olduğu yapılan 63 gözlem çalışmasında bulunmuştur. Vitamin D ve vitamin D analogları bazı kanser hücre serilerinde hücre ölümünü indükleyebilir. Güneşlenmek deri kanseri riskini artırabilir, ama vitamin D'nin melanoma hücrelerinde büyümeyi süprese ettiği ve apoptozu artırdığı gösterilmiştir (226).

### **5.2.7. Nöromuskuler etkiler**

D vitamini iskelet kas hücrelerinde ki vitamin D reseptörleri üzerine etki eder, nükleer reseptöre ve bir hücre membran reseptörüne bağlanıp sayısız fizyolojik aktivitelere neden olur. Şiddetli vitamin D eksikliği kas güçsüzlüğü, ekstremitelerde ağrısı ve bozulmuş fiziksel fonksiyonlara yol açar. Bir meta-analiz ambulator ve düşük yaşlı hastalarda vitamin D kullanımı ile beraber düşmede %20'den fazla azalma gözlenmiştir. Bu etki kalsiyum suplementasyonundan bağımsızdır. Düşük yaşlı hastada yapılan birçok geçerli multidoz çalışmada, vitamin D'nin 800 IU suplementasyonu düşmelerde %72 azalma ile sonuçlanmıştır. Başka bir makale herhangi bir ilişki bulamamıştır. Diğer bir delilde vitamin D eksikliği olan idiopatik alt bel ağrılı hastalarda vitamin D seviyeleri restore edildiğinde belirgin düzelmenin olmasıdır. Düşük vitamin D düzeyleri fibromiyalji ve kronik refrakter nonspesifik muskuloskeletal ağrısı olan hastalarda da çok görülür (226).

### **5.2.8. Tip 1 ve Tip 2 Diyabet**

Bir prospektif çalışma (1966'da başlanmış) çocuklarda 2000 IU vitamin D kullanılmış, yakın 30 yıl içerisinde Tip 1 diyabette %80 düzelme ile sonuçlanmıştır. Yaşamın erken dönemlerinde 400 IU kullanan çalışmalarda koruyucu etki gösterilmemiştir ve yüksek dozların kullanımı önerilmiştir (226–227).

Vitamin D seviyelerinin 25 den 75 nmol/L'ye yükseltilmesi insülin sensivitesinde %60 düzelme ile sonuçlanmıştır. Düşük vitamin D seviyelerinin beta hücre fonksiyonları üzerinde negatif etkileri ayrıca gösterilmiştir. Vitamin D ile insülin sensivitesinde düzelme, troglitazonla veya metformin (%54) ile görülen düzelmeden daha fazladır.

### **5.2.9. Multiple Skleroz ve Romatoid Artrit**

37° nin üzerinde ki enlemde yaşamak %100'den fazla multiple skleroz gelişim riskini artırır. 400 IU D vitamini ile birlikte bir multivitamin alımı bu riski %40 azaltır. 400 IU D vitamini ile birlikte bir multivitamin alan kadınlar % 40 Romatoid Artrit gelişim riskini azaltırlar (226).

### **5.2.10. Kardiyovasküler Hastalık**

Artmış vitamin D seviyeleri renin ekspresyonunu ve renin seviyelerini suprese eder, nedeni ise hayvanlarda ki renin-angiotensin sistemin down-regülasyonudur. Çeşitli mekanizmalar vitamin D'nin kardiyovasküler hastalıkta kardioprotektif rolünün olduğunu önermektedir.

Kritik olarak hasta kişilerde vitamin D suplemantasyonu C-reaktif protein seviyelerini azaltır. Düşük vitamin D seviyeleri konjestif kalp yetmezliğine katkıda bulunuyor olabilir. Bununla birlikte üç geniş prospektif kohort çalışmalarında yüksek vitamin D alımı ile düşük hipertansiyon riski arasında bir ilişki bulunmamıştır. Klinik çalışmaların kardiyovasküler hastalık ile bağlantılı morbidite ve mortaliteyi azaltmak için optimal vitamin D alımını değerlendirmeye ihtiyacı vardır (226–227).

### **5.2.11. Psoriasis**

Vitamin D analogları psöriaziste ultraviyole-B ışınları ile birlikte kullanılır. Tedavinin başarısı vitamin D'nin antiproliferatif, immünsüpresif ve prodifferansiye edici etkilerinden kaynaklanmaktadır (226).

### **5.2.12. D Vitamini Hipervitaminozu**

Genel olarak serum 25(OH)D3 düzeyinin 120 nmol/L ve üzerinde olması D vitamini hipervitaminozu olarak kabul edilmektedir. D hipervitaminozunda yağ dokusunda depolanan D vitamini bazen bir yıla kadar uzayabilen yüksek 25(OH)D3 düzeylerine neden olabilmektedir. 25(OH)D3 düzeyinin sürekli yüksek olması ince barsaktan Ca Emilimini artırmakta, daha önemlisi kemiklerden Ca mobilizasyonu yolu ile siddetli ve inatçı hiperkalsemiye neden olmaktadır (223,228). Eksojen verilen D vitamini barsaktan Ca Emilimini ve kemiklerden Ca rezorbsiyonunu artırarak hiperkalsemi meydana getirir. D vitamini

intoksikasyonu vakalarında serum 25(OH)D3 düzeyi yüksek, serum 1,25(OH)2D3 düzeyi normal veya yüksek, serum PTH düzeyi düşük seviyelerde olup hiperfosfatemik ve hiperkalsiüri mevcuttur. Hastalarda nefrokalsinozis ve erisinde koroner ateroskleroza neden olabilir (229).D vitamini hipervitaminozu, genellikle hipoparatiroidizm, hipofosfatemik rikets, psödohipoparatiroidizm ve renal osteodistrofisi olan hastaların uzun süreli D vitamini tedavileri esnasında görülür.

D vitamini intoksikasyonu hemen daima iatrojeniktir, ya sağlık personelinin rikets olmadan yüksek doz D vitamini önermesine ya da ailelerin uygunsuz dozda D vitamini vermesine bağlıdır. Hipervitaminozun erken belirtileri; istahsızlık, kabızlık, bulantı ve kusmadır. Kas güçsüzlüğü, halsizlik, apati, hipergastrinemi, ülser, pankreatit, bradiaritmiler, EKG bozuklukları, idrar konsantrasyon yeteneğinde bozulma, hipertansiyon, nefrokalsinozis görülebilir. Aort, kalp, kas, solunun ve merkezi sinir sisteminde kalsifikasyonlar saptanabilir. D vitamini intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemi tedavisinde acil tedavi için gerekenler yapılırken en kısa sürede bifosfanad tedavisine başlanmalıdır (223).

### 5.2.13. D vitamini eksikliği veya yetersizliği

Global olarak vitamin D eksikliği veya yetersizliği tüm ülkelerde not edilmiştir. 25 nmol/L altında ki seviyeler genellikle eksiklik olarak tanımlanırken; 80 nmol/L altı ise yetersizlik olarak tanımlanır. Bu sınırı 30ng/mL olarak kabul eden yayınlarda mevcuttur.

Nedeni ne olursa olsun laboratuvar değerlerine bakıldığında vitamin D eksikliğinde kalsiyum düzeyleri normal ve ya düşük, oysa fosfor ve 25(OH) D düzeyleri sürekli düşüktür. Bunun tersine sekonder hiperparatiroidi nedeniyle 1,25(OH)2D düzeyleri normal veya yükselmiş olabilir ve gerçekte dolaşımdaki 1,25(OH)2D düzeyleri 25(OH) D düzeyinden 1000 kat daha düşüktür. Hipokalsemi sadece vitamin D eksikliğinin kronik ve ağır olduğu durumlarda görülür. Bu durum tetani oluşturabilecek kadar ağır olabilir. Sekonder hiperparatiroidizme bağlı hafif asidoz ve jeneralize aminoasidüri olabilir.

**Tablo 5: Vitamin D seviyelerinin ölçümü iki şekilde yapılabilir (226);**

| TETKİK                             | ÖLÇÜM                                                                   | DEĞERLENDİRMELER                                                                                                                                                            |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| •Radioimmunoassay                  | Hem 25(OH)D3 ve hemde 25(OH)D2 tanınması için antikorların kullanılması | En çok kullanılan tetkiktir; ölçümlerde değişkenliğin koefektif %12–%18 olup VTD'nin normal değerleri (85–147,5 nmol/L) ve VTD (20–62,5 nmol/L)'nin %10–%25 düşük değerleri |
| •Competitive binding protein assay | Belirteç VTD'yi bağlayıcı proteinlerden ayırır                          | Sıklıkla ürün değerleri yaklaşık %30 daha yüksektir (nonspecifik) ama 25(OH)D2 yi ortaya çıkarmaz                                                                           |

\*25(OH)D3—25-hidroksivitamin D3 \*25(OH)D2—25- hidroksivitamin D2 \*VTD—vitamin D.

D vitaminin bir global çalışmada, osteoporozlu postmenopozal kadınların %28.4 ünde eksiklik seviyeleri gösterilmiştir (226).

**Tablo 6: Düşük serum vitamin D düzeyleri için risk faktörleri (226);**

| RİSK FAKTÖRLERİ                                                | NEDEN                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Yetersiz Güneş Işını</b>                                    |                                                                                                                                                                                                                              |
| • Cilt tipi                                                    | — Koyu cilt melanin içeriğinden dolayı 5 kat daha ışın almaya ihtiyaç duyar.                                                                                                                                                 |
| • Mevsim, enlem, güneş görüş açısı                             | — 37. paralelden dahanyüksek enlemde yaşayan insanlar kış ayları sırasında güneşten UVB'yi yeterli miktarda alamıyor.                                                                                                        |
| • Güneş koruyucu kullanma                                      | — Faktör 8 UVB koruyucusundan daha yüksek güneş koruyucu kullanmaya devam etmek; cilt kanseri riskinden dolayı tartışmalıdır, ama UVB içsel kanser riskini azaltır.                                                          |
| • Gün zamanı                                                   | — Ultraviyole B maksimum olarak saat 10 ile 14 arasında bulunur; mayo ile 1 minimal eritematöz ışın dozu almak vitamin D'nin 10 000 IU eşdeğerinde koruma sağlar.                                                            |
| • Cildi örtmek                                                 | Çeşitli dini ve kültürel nedenlerinden dolayı                                                                                                                                                                                |
| • Diyetle yetersiz alım                                        | Vitamin D den zengin yiyecekleri kısıtlamak, örneğin yağlı balık ve balık karaciğer yağı, zenginleştirilmiş yiyecekleri alım düşüklüğü veya bu katkıları kullanmamak; kesin vejeteryanlar ve süt içmeyenler risk altındadır. |
| • Obesite                                                      | Yağ havuzlarında geridönüşümsüz vitamin D sekestrasyonları; özellikle BMD 30'un üzerinde ise ve kişinin çok az ev dışı aktivitesi var ise.                                                                                   |
| • Kişiyi özel emzirme                                          | Meme sütünde vitamin D düşüktür; Vitamin D'nin 4000 IU vitamin D ile suplementasyonu hem annede hemde çocukta yeterli düzeylerde başarı sağladığı gösterilmiştir.                                                            |
| • Gebelik                                                      | Yeterli maternal vitamin D düzeyleri fetal kemik sağlığı ve anne ve çocuğun genel sağlığı için kesin olarak ihtiyaç duyulur.                                                                                                 |
| <b>Yaş</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                              |
| • Ciltten vitamin D üretiminin azalması                        | — 70 yaşındaki bir kişinin cildi genç bir kişinin sentezlediği vitamin D'nin en çok %25'ini sentezleyebilir; yaşlanmış bir cilt 7-dehidrokolesterolü dönüştürmesi epeyce azalmıştır.                                         |
| • Yaş bağlantılı laktoz intoleransı                            | — Süt alımında azalma                                                                                                                                                                                                        |
| • İmmobilite                                                   | — Çoğu zaman evden çıkmamak veya hastanede olmak; çoğu alışkanlık haline gelmiştir                                                                                                                                           |
| • Yaşlanan böbrekler                                           | — Vitamin D'nin renal dönüşümünde azalma                                                                                                                                                                                     |
| • Komorbid şartlar                                             | Malabsorpsiyon hastalıkları, örneğin Crohn hastalığı, Whipple hastalığı, kistik fibrosis ve sprue, çeşitli karaciğer hastalıkları                                                                                            |
| <b>İlaç etkileşimleri</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                              |
| • Vitamin D aktivitesini bozan veya klirensini artıran ilaçlar | — Fenitoin, Karbamazepin, rifampin, simetidin, tiazidler; lityum paratiroid hormon düzeylerini artırır ve aktif hormon 1,25-dihidroksivitamin D düzeylerini düşürür.                                                         |
| • Vitamin D absorpsiyonunu bozan ilaçlar                       | — Mineral yağlı laksatifler veya yağ yerine geçenler, örneğin Olestra; obesite üstesinden gelen medikasyonlar, örneğin orlistat veya safra asit sekestrasyonları, örneğin kolestiramin ve kolestipol                         |
| • Vitamin D metabolizma varyasyonları                          | Bazı hint-asyalılar 24-hidroksilaz aktivite artışları olup düşük serum 25-hidroksi vitamin D düzeylerinin düşmesine neden olur.                                                                                              |

\* IU—internasyonal ünite \* UVB—ultraviyole B

**Patofizyoloji:** Çeşitli hastalıklar, özellikle vitamin D alımı ya da metabolizmasında değişiklikler veya fosfat kaybına yol açmaları nedeniyle, rikets veya osteomalazi ile ilişkilidir. Hipovitaminöz D, vitamin D3'ün ciltte yetersiz endojen yapımı, diyetle yetersiz alımı ve/veya diyetle alınan vitamin D'nin ince barsaktan yeterli miktarda emilememesi nedeniyle gelişir.

Vitamin D etkilerine direnç ise;

1- Vitamin D etkisini antagonize eden ilaçların kullanımı

- 2- Vitamin D metabolizmasında değişiklikler
- 3- 1,25(OH)<sub>2</sub>D reseptörlerinin yetersiz sayıda veya fonksiyonda olması nedeniyle gelişir.

Hipovitaminozis D sonucunda;

- 1- Mineral iyon metabolizması ve PTH salınımında bozukluklar ve
- 2- İskelette mineralizasyon defektleri (rikets, osteomalazi) gelişir.

Glomerüler filtrasyon hızı normal olduğunda ana değişiklikler normal veya normale yakın serum kalsiyum düzeyleri, PTH düzeylerinde artış ve düşük 25(OH) D düzeyleridir.

Kalsiyum metabolizması yönünden, vitamin D etkisindeki eksiklik barsaktan kalsiyum emiliminin azalmasına ve hipokalsemiye neden olur. Hipokalsemi PTH sekresyonunu uyarır (sekonder hiperparatiroidizm),buda kemikten kalsiyum salınımını artırır, böbrekten kalsiyum klirensini azaltır ve böylece hipokalsemiyi düzeltmeye çalışır. Sonuç olarak çoğu hastada kalsiyum düzeyi normal ya da normale yakın olur (Tedavi edilmemiş ağır hipovitaminöz D'nin son dönemlerinde ağır hipokalsemi gelişir). Özellikle hastalığın erken dönemlerinde hipofosfatemi hipokalsemiden daha belirgindir. İntestinal fosfat emilim etkinliğide azalmıştır. PTH sekresyonunda artış kısmen hipokalsemiyi düzeltsede renal tubuler geri emilimini azaltarak idrarda fosfat kaybına yol açar. Bu etki hipofosfatemi gelişiminde en önemli faktördür. Yaşla renal 25(OH) D-1 hidroksilazın PTH'ya cevabı azalır, dolaşımda 1,25(OH)<sub>2</sub>D düşer ve yaşlılıkta kalsiyum emiliminin azalmasına katkıda bulunur (224).

#### **5.2.13.1. Osteomalazi ve Raşitizm**

Osteomalazi ve raşitizm, bozuk kemik ve kıkırdak mineralizasyonu sonucunda gelişen patolojik klinik tablolardır. Mineralizasyon bozukluğu epifiz kıkırdakları kapanmadan ortaya çıkar ve büyümekte olan kemikler etkilenirse raşitizm tablosu gelişir; eğer epifiz kıkırdakları kapandıktan sonra ortaya çıkarsa osteomalazi gelişir. Osteomalazi de klinik bulgular fazla dikkat çekici değildir. Buna karşın raşitizmde düzensiz, dejenere kıkırdak birikimi nedeniyle epifiz hatlarında genişleme, kostokondral köşelerde tesbih tanesi gibi şişkinlikler, uzun kemiklerin uçlarında genişleme ve büyümede geri kalma nedeniyle dikkat çekici klinik bulgular vardır.

D vitamini eksikliği yetersiz alım ve güneş ışığından yeterince yararlanmama sonucunda gelişir. Güneş ışığından yararlanmada yaşanan bölgenin coğrafi özellikleri yanında, kıyafetlerde önem taşır. Ayrıca gastrointestinal sistemde absorpsiyonu bozan cerrahi girişimler, enterit, kolestaz ve ilaç kullanımı gibi durumlarda osteomalaziye neden olabilir. Nefrotik sendromda ise idrarda fazla kayba bağlı D vitamini eksikliği gelişebilir. Nefrotik sendromda daha çok idrarla D vitamini bağlayıcı protein (DBP) kaybına bağlı total D vitamini düzeyi düşüklüğü söz konusudur. Serbest D vitamini düzeyi ise normaldi (230).

D vitamini, ekstraselüler ortamda mineralizasyon için yeterli kalsiyum ve fosfor konsantrasyonları sağlar. Eksikliğinde mineralizasyon bozulur. Ayrıca, osteoblast ve kondrositlerin metabolik ve transport fonksiyonları normal ve çapraz-bağlı (cross-linked) kollajen matriks üretiminin yeterli olmasına ihtiyaç vardır (224). Kıkırdakta ki başlangıç mineral fazı, membrana-bağlı ekstraselüler veziküllerde gerçekleşir. Osteoblast yeterli mineralize olmayan matriks komponentlerini üretmeye devam ederse rikets veya osteomalazi gelişir. Bu nedenle bu bozukluğun karakteristik bir özelliği osteoid hacminde ve kalınlığında ki artışı (normalde < 12–14µm) artış ve mineralizasyon sahasında ki kalsifikasyondaki azalmadır (224).

Büyüme çağı çocuklarındaki kıkırdak matriksinin yetersiz mineralizasyonu, hipertrofiye uğramış kıkırdak hücrelerinin oluşturduğu son derece düzenli kolonların yapısındaki bozulmalara bağlı olarak uzun kemiklerin epifiz plaklarında genişlemeye yol açar. Ek olarak, iyi mineralize olmamış uzun kemikler genelde karşılaşılan mekanik baskılara dayanamaz ve eğilme şeklinde deformiteler gelişir. Epifiz plaklarının büyümesindeki yavaşlama sonunda uzun kemiğin büyümesi durur. Osteomalazi erişkinde de iskeletin mimari yapısını ve kuvvetini bozar ve kırıklarda artışa yol açar.

Biyopsi ile kanıtlanmış osteomalazisi olan bazı hastalarda serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D konsantrasyonları normal veya yüksektir. Ancak, 25(OH)D konsantrasyonları ise düşük veya ölçülmez düzeydedir. Bu hastalarda aynı zamanda sekonder hiperparatiroidizm de bulunur ve kısmen tedavi edilmiş bir durumu yansıtabilir. Eğer diyetle az miktarda D vitamini alınırsa ya da ciltte üretiliyorsa vitamin çok verimli bir şekilde 1,25(OH)<sub>2</sub>D'ye dönüştürülmektedir. Net etki dolaşımında düşük veya ölçülemeyen 25(OH)D konsantrasyonları ile birlikte normal veya yüksek 1,25(OH)<sub>2</sub>D konsantrasyonlarıdır. Bununla beraber, ağır vitamin D eksikliğinde dolaşımında ki 1,25(OH)<sub>2</sub>D konsantrasyonu düşük veya ölçülemeyecek düzeydedir (224). D vitamini eksikliği etyopatogenezinde;

- 1- D vitamini hormon sistemi ile ilgili bozukluklar
- 2- Eksik D vitamini sağlanması ve fazla D vitamini kaybı
- 3- D vitamini metabolizma bozukluğu
- 4- Hedef dokuların yanıtında bozukluk
- 5- Fosfor eksikliği
- 6- Kalsiyum eksikliği
- 7- Kemik matriksinin primer bozuklukları
- 8- Mineralizasyon inhibitörlerinin alınması düşünülebilir.

Klinik özellikler; riketsin klinik manifestasyonları iskelet deformiteleri, kırık yatkınlığı, güçsüzlük ve hipotoni ve büyüme bozukluklarının sonucudur. Hastalık ilerledikçe, özellikle vitamin D eksikliği ile

ilişkili olanlarda, alt ekstremitelerde iskelet deformitelerine ve ağır kas güçsüzlüğüne bağlı olarak çocuklar desteksiz yürüyemez hale gelir. Kranial, kostokondral, uzun kemik ve pelvik deformiteler sık görülür. Fraktürler sıktır, dişlerin çıkması sıklıkla gecikir ve mine defektleri yaygındır (224).

Erişkinde osteomalazi kliniği genellikle çok daha sinsidir. Kemik ağrısı ve kas güçsüzlüğü sık rastlanan şikâyetler olup vitamin D eksikliğinin göstergesi olarak değerlendirilmeyebilir. ABD ve Avrupa’da 50 yaş üzeri nüfusun % 40’ından fazlasında vitamin D eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Normal 25 (OH) D aralığı için standart alt sınır 10 ng/mL olmasına karşın, çeşitli çalışmalarda vitamin D eksikliği için “cut off” değer 20 ng/mL’e yükseltilmesi gerektiği öne sürülmektedir. Bu öngörü farklı 1,25 (OH)<sub>2</sub> D düzeylerine PTH cevaplarına dayanmaktadır. Örneğin 25(OH) D düzeyi 10–20 ng/mL arasında olan pek çok kişide artmış PTH düzeyine sıklıkla rastlanmaktadır ve vitamin D (8 hafta süreyle haftada bir 50,000 ünite vitamin D ) verilmesi PTH düzeylerini düşürmektedir. Vitamin D ve mineral metabolizmasında ki bu bozukluklara iskelet mineralizasyon defektleri eşlik edebilir (224).

Radyolojik özellikler; ricketsteeki en belirgin radyolojik değişiklik büyüme plağında olup kalınlık artışı, kubbeleşme ve hipertrofik zonun kalsifikasyonunda azalma vardır ve primer “spongioza”nın yetersiz mineralizasyonu nedeniyle metafizyal sınır net değildir. Metafizal trabeküler paterni anormaldir, diyafiz korteksleri incelmış olabilir ve şaftlar eğrilmiş olabilir. Osteomalazide, kemik dansitesindeki azalma, genellikle trabeküla kaybı ve kortekslerde incelme ile beraberdir. Radyolojik ve kemik dansitometrik değişiklikler, osteoporozdakinden ayırtedilemez. Trabeküler patern bulanıklaşabilir ve homojen bir “buzlu cam” görünümü oluşabilir. Uzunluğu birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen ve genellikle kemik yüzeyine dik yerleşmiş radyolus bantlar osteomalazi varlığını düşündürür. Bunlar genellikle femurun iç kısımlarında (özellikle femur boynuna yakın), pelviste, skapulanın dış kenarında, fibulanın üst kısımlarında ve metatarslarda görülür. Psödofraktür veya looser zonları denilen bu radyolus bantlar sıklıkla major arterlerin kemikleri çarprazladığı yerlerde olup az mineralize olmuş bu bölgelerde damarların pulsasyonuna bağlı oldukları düşünülmektedir. Vitamin D eksikliği olan hastalara kıyasla renal tubuler bozukluğu olan hastalarda kemik yoğunluğu azalmaktan çok artmıştır. Ayrıca spongioz kemik korteksinde belirgin kalınlaşma ve trabeküler patern oluşabilir. Birim hacme düşen kemik kütlesi artmış olmakla beraber; trabeküla, osteomalazinin tipik özelliği olan kalınlaşmış osteoid tabakalarıyla çevrilmiştir. Benzer bulgular kronik böbrek yetmezlikli hastalarda da gelişebilir. Hiperosteozisin nedeni bilinmemektedir, kemik mimarisi normal değildir ve küçük travmalarla kırılmaya meyillidir (224).

Tedavide; diyetle vitamin D yetersizliği sonucunda ya da güneş ışığına az çıkmaya bağlı gelişen rikets ve osteomalazide 6–12 hafta süreyle günde 800–4000 IU (0.02–0.1 mg) dozunda oral vitamin D<sub>2</sub> veya vitamin D<sub>3</sub> tedavisini takiben günde 200–600 IU destek tedavisi, diğer yönlerden normal kişilerde hastalığın gelişmesini önlemeye yeterlidir (224).

### 5.3. PARATİROİD HORMON

Paratiroid bezi; tiroid bezinin arkasına yerleşmiş dört adet bezdir. Bu bezler, kalsiyum fizyolojisinin başlıca düzenleyicisi olan paratiroid hormonu (PTH) üretirler. PTH, 84 aminoasitten oluşan tek zincirli bir peptiddir. PTH kemik üzerine direkt etki ederek kalsiyum rezorbsiyonuna yol açar ve böbrekte kalsiyum geri emilimini stimule eden bir hormon olan dihidroksivitamin D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] sentezini uyarır. Serum PTH düzeyleri negatif feedback döngüsü tarafından sıkı bir şekilde regüle edilir. Kalsiyum, kalsiyum algılayan bir reseptör aracılığıyla etki göstererek ve vitamin D, nükleer reseptörü aracılığıyla etki göstererek, PTH sentezini ve salınımını inhibe eder (224).

Fizyopatolojisinde, PTH'nun öncelikli fonksiyonu ekstraselüler sıvının kalsiyum konsantrasyonunu dar bir normal aralıkta tutmaktır. Hormon kemik ve böbrek üzerine direkt ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  sentezi üzerinden etkileriyle barsakta indirekt etki göstererek serum kalsiyum konsantrasyonunu artırır. PTH üretimi serum iyonize kalsiyum konsantrasyonu tarafından düzenlenir. Bu feedback sistemi ekstraselüler sıvı kalsiyumunun ayarlanmasında kritik homeostatik mekanizmadır. Kan kalsiyumunun hızlı kontrolü muhtemelen hormonun kemik ve daha az olarak renal kalsiyum klirensi üzerindeki etkilerine bağlıdır. Diğer taraftan kararlı durumda kalsiyum dengesinin sağlanması, muhtemelen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin kalsiyum emilimi üzerindeki etkilerinin sonucunda oluşur (224).

Paratiroid hücreleri PTH üretimine artmış ihtiyaca uyumu pek çok yolla sağlarlar. En hızlı olarak (dakikalar içinde) hipokalsemiye cevap olarak daha önceden oluşmuş hormonun sekresyonudur. İkinci olarak saatler içinde devam eden hipokalseminin yol açtığı gen aktivitesinde değişiklik ve artmış PTH mRNA şeklindedir. En son olarak, inatçı durumlar günler içinde hücrel replikasyonuna neden olarak bezin kitlesini artırır. PTH sekresyonu, kalsiyum konsantrasyonunun normalden  $1.9\text{--}2.0\text{ mmol/L}$  ( $7.5\text{--}8.0\text{ mg/dL}$ ) (total kalsiyum olarak) düzeyine düşmesiyle bazal hızda sekresyonun beş kez fazlasına olmak üzere maksimal değere hızla artış gösterir. Kan kalsiyumunun iyonize fraksiyonu hormon sekresyonunun önemli belirleyicisidir. Magnezyum hormon sekresyonunu kalsiyuma benzer yolla etkileyebilir. Ancak magnezyum konsantrasyonunda fizyolojik değişikliklerin PTH sekresyonunu etkilemesi olası değildir. Ciddi intraselüler magnezyum eksikliği PTH sekresyonunu bozar (224).

#### 5.3.1.Hiperparatiroidizm

Hiperparatiroidizm; paratiroid bezlerinde oluşan çeşitli nedenler sonucu, PTH'nın fazla yapılması ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Primer hiperparatiroidi de genellikle, paratiroid bezlerinde selim tek adenom vardır. Paratiroid bezlerinde hiperplazi ya da karsinoma daha az rastlanmaktadır. Multiple neoplazmalar ekseri familiyaldır. Pankreas, hipofiz, tiroid, adrenal gland neoplazmaları daha sıklıkla paratiroid bezlerinin hiperplazisi ile birlikte bulunurlar (Multiple adenomatozis tip 1 ve tip 2A ve tip 2B) (225) .

Sekonder hiperparatiroidi hemen daima dört glandın hiperplazisi ile beraberdir. Nadir olgularda hiperplastik glandlardan otonomik glandlar oluşur. Buna tersiyer hiperparatiroidi denir. Rikets, osteomalazi, akromegali, böbrek yetersizliği, vitamin D'ye dirençli rikets, renal tubuler asidoz, Fankoni sendromu ve hipofosfatazyada sekonder hiperparatiroidi görülmektedir (225).

#### 5.4. KALSİTONİN

Kalsitonin pek çok memeli türlerinde PTH'nın fizyolojik antagonisti olarak davranan hipokalsemik peptid hormondur. Kalsitoninin sporadik ve herediter medüller karsinomada tümör belirteci olarak ve ciddi hiperkalsemi ve kemiğin Paget hastalığı ve osteoporoz tedavisinde kullanımı nedeniyle tıbbi önemi vardır.

Kalsitoninin hipokalsemik etkisi öncelikle osteoklast aracılı kemik rezorbsiyonunun inhibisyonu ve ikincil olarak renal kalsiyum klirensinin uyarılması sonucundadır. Bu etkiler osteoklastlar ve renal tubuler hücreler üzerindeki reseptörler aracılığıyla olur. Kalsitonin beyin ve gastrointestinal sistemdeki reseptörler aracılığıyla ve immün sistemde ek etkiler gösterir. Örneğin hormon hipotalamus ve ilgili yapılardaki hücrelerde muhtemelen kalsitonin geni-ilişkili peptid (CGRP) veya amilin gibi benzer peptid hormonların reseptörleriyle etkileşerek analjezik etkiler gösterir.

Kalsitonin 32 aminoasitlik peptid zincirinden oluşur. Canlı türleri arasında dizilim farklılıkları vardır. Somon balığı kalsitonini hayvanlarda serum kalsiyumunu düşürmede memeli formlarına göre 10–100 kez daha güçlüdür. Kalsitoninin salınımı kan kalsiyumunun direkt kontrolü altındadır. İnsanlarda kalsitonin üretiminde aşırı değişiklikler olsada kalsiyum ve fosfat metabolizmasında değişiklik görülmez; kalsitonin eksikliğine (total tiroidektomili hastalar sadece tiroksin replasmanı alırlar) veya artışına (kalsitonin salgılayan bir tümör olan tiroidin medüller karsinomu olan hastalar) bağlı etkiler yoktur. Artmış kalsitonin düzeyleri olan hastalarda kalsiyum metabolizmasında belirgin bozukluk olmasa da kemik remodelingi kronik olarak baskılanmıştır (224).

## 6. OLGU SEÇİMİ VE YÖNTEM

### 6.1. Hasta ve Kontrol Grupları

Olgu seçimi, Ekim 2007 ve Temmuz 2008 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, halsizlik ve uykusuzluk şikâyetleri ile başvuran; anamnez, klinik muayene ve tetkikler sonucunda ACR 1990 FM tanı kriterlerini karşılayan eski ve yeni tanı 73 pre- ve perimenapozal FM'li hasta ile 31 sağlıklı ve semptomsuz pre- ve perimenapozal kadın alındı.

Her iki grup için menapoz durumu, medeni hali, gebelik sayısı, canlı doğum sayısı, çocuk sayısı, boy, kilo, vücut kitle indeksi, tanı süresi (yıl), eğitim durumu, geçirilmiş cerrahi öykü, eşlik eden sistemik hastalık, kullandığı ilaçlar, aile öyküsü, yaşam şekli, sigara ve alkol alışkanlığı, güneş koruyucu krem kullanımı, giyim şekli (açık veya kapalı), hassas nokta sayısı, 10 cm ölçekli görsel analog skala (VAS), fibromiyalji etki sorgulaması (FIQ), Hamilton anksiyete ve depresyon değerlendirme ölçeği, modifiye yorgunluk etki skalası ve Nottingham sağlık profili skalasını içeren hastanın bilgilendirildiği ve imzalı onayının alındığı form dolduruldu.

Postmenapozal FM'li hastalar, malignitesi olan, diabetes mellitus, hipo/hipertiroidi, kronik enfeksiyon ve inflamasyonu (tüberküloz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, ülseratif kolit, crohn hastalığı, ankilozan spondilit vb), kardiyak ve renal hastalığı olan, daha önce D vitamini düzeyini etkileyen hastalığı olan hastalar ile D vitamini, PTH, kalsitonin ve kalsiyum seviyelerini etkileyen ilaç, antiosteoporoz, oral kontraseptif tedavisi alan hastalar ve geçirilmiş GİS, renal vb. cerrahi öyküsü olanlar, immobilitesi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca çalışmamıza daha önce sakroileit tanısı almış 2 hasta,1 Behçet hastalığı,1 myastenia gravis olan hasta,11 daha önce FM tanısı alıp farklı medikal tedaviler almış toplamda 15 FM tanı kriterini karşılayan hasta alınmadı.

### 6.2. Örneklerin Hazırlanması ve Yöntem

**Laboratuvar Yöntemleri:** 77 FM'li hasta ve 31 sağlıklı kontrolün serum 25-hidroksivitamin D seviyeleri Shimadzu LC 10A serisi (Kyoto, Japan) HPLC cihazında açık kromatografik yöntemi ile ölçüldü. Tam kan tüpüne alınan kanlar ilk yarım saat içinde güneş görmeyecek şekilde alüminyum folya ile kaplanarak laboratuvara ulaştırılıp 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Daha sonra EDTA'lı tüplere alınan kanların plazmaları ayrıldı. Çalışılacağı güne kadar -80 °C' lik deepfreeze de saklandı. Daha sonra örneklerin çalışılacağı gün oda ısısında erimeye bırakıldı. Çalışma sırasında Lev 1 ve Lev 2 (düşük ve yüksek kontroller) kalibrasyonda sonuç alındı. Değerler belirtilen güvenilirlik aralığında ise örnekler çalışıldı. Sonuçlar ug/L (ug/L = ng/mL) cinsinden ölçüldü ( Konversiyon faktörü: nmol/L = 2,5 x ug/L ). DÜTF Biyokimya AD laboratuvar 25-hidroksivitamin D referans aralığı; tercih edilen değer (preferable) için > 40 ug/L, subklinik eksiklik ( subclinical deficiency) için < 40 ug/L, yetersizlik (insufficiency) için < 20 ug/L, eksiklik (deficiency) için < 10 ug/L olarak alınmıştır.

Paratiroid hormon (PTH) değeri, Roche Modular Analytics E170 cihazında elektrokemiluminesans (ECLIA) yöntemiyle kalibrasyon yapıldıktan sonra ölçüldü. PTH referans aralığı 15-65 pg/mL olarak kabul edildi. Kalsitonin düzeyi, Siemens Immulite 2000 cihazıyla kemiluminesans yöntemiyle kalibrasyon yapıldıktan sonra çalışıldı. Kalsitonin referans aralığı 2-5 pg/mL olarak kabul edildi.

**Nottingham Health Profile (Nottingham sağlık profili):** Sağlık durum profilini değerlendirir. Alt başlıklar hastanın aktivitesi hakkında bilgi verir. Ağrı (8 madde), fiziksel aktivite (8 madde), yorgunluk (3 madde), uyku (5 madde), sosyal izolasyon (5 madde), emosyonel reaksiyonlar (9 madde) toplam 38 sorudan oluşur. Sorulara evet veya hayır yanıtı verilir. Her bir maddenin kendi puanı vardır. Skorlar 0 (en iyi skor) ile 100 (en kötü skor) arasında puanlandırılır. (231)

**Modifiye yorgunluk etki skalası:** Yorgunluk 21 soru ile değerlendirilir. Üç alt bölümden oluşur. Bu skor 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 skor 0 ile 84 arasında bir değerdir. Puan artışı soruların şiddeti ile koreledir. En yüksek skor, en şiddetli yorgunluk değerini verir. Bu hesaplamalar; fiziksel fonksiyon subskalası, kognitif fonksiyon subskalası ve psikososyal fonksiyon subskalası için aynı şekilde hesaplanır (232).

**Ağrı ve günlük aktivitelere yorgunluk etkisi (VAS):** 0 dan 10 kadar ilerler (10 cm'lik ölçek). 0'da yok, 10'da çok şiddetli olduğunu ifade eder.

**Fibromiyalji etki sorgulaması (FIQ):** Bu sorgulama fibromiyaljinin hastayı ne kadar etkilediğini değerlendirmek için hesaplanır. On maddeden oluşur. Her bir maddenin alabileceği maximum değer 10 dur. Böylece toplam skor 100 olarak elde edilir. Orta şiddette etkilenen hastalarda skor 50 iken şiddetli etkilenenlerde skor 70 ve üzerinde elde edilir.

İlk bölümde fiziksel fonksiyonlar sorgulanır. 11 tane soru sorulur. Her madde Likert tip scalaya göre 4 tane puan ile oranlanır. 0'da sürekli, 3'te ise asla olarak yorumlanır. Raw skoru hesaplanır. En yüksek total raw skoru 33 olarak bulunur. Bazı hastalar için listedeki bazı maddeler geçerli olmayabilir. Bu maddeler hesaplamadan çıkarılır. Final skoru hesaplanırken her bir maddenin aldığı değerler toplanır ve sorulan toplam madde sayısına bölünür. Örneğin 9 soru sorulmuşsa ve her bir sorunun aldığı değer 2 puan ise  $9 \times 2 / 9 = 2$  sonucu elde edilir. Ortalama Raw skoru 0 ile 3 arasında elde edilir. 2. ve 3. maddede, iyi hissettiği gün sayısı ve ağrı -hastalık nedeniyle kaç gün işe gitmediği sorgulanır.

2. madde hesaplanırken, 0gün=7, 1gün=6, 2gün=5, 3gün=4, 4gün=3, 5gün=2, 6gün=1, 7gün=0 puan alır. Raw skor oranı 0 ile 7 arasındadır. 3. madde hesaplanırken direk olarak: 7=7 ve 0=0 olarak hesaplanır. Raw skor oranı 0 ile 7 arasındadır. 1. madde de bulunan skor derecesi 3,33 ile çarpılarak normalizasyon değeri elde edilir. 2. ve 3. maddelerde ise bulunan skor normalizasyon için bulunan skor 1,43 ile çarpılır. Diğer bölümlerde ise düz çizgi üzerinden işteki zorluk derecesi, ağrı, yorgunluk, sabah

yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon sorgulanır. 10 üzerinden sorgulanır. Raw skor 0 ile 10 arasındadır. Hasta iki vertikal çizgi arasında bir yere (10cm lik) işaret koyar.

Normalize edilmiş skorlar 0 ile 10 arasındadır. 0 da etkilenme yok. 10 da ise etkilenme maximum düzeydedir. Eğer hasta soruların hepsine cevap vermişse maximum skor 100 dür. Hasta soruların hepsine cevap vermemişse eşitlemek gereklidir. Bunun için bir veya daha fazla soruya cevap vermemişse, çarpma işlemi yapılır. Ör: hasta 10 maddeden 1 tanesine cevap vermemişse 10/9 ile 2 tane soruya cevap vermemişse 10/8 ile çarpılır (233).

**Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDÖ):** Ölçek, Hamilton (1960) tarafından geliştirilmiştir. Hastada depresyonun düzeyini ölçer. 17 sorudan oluşur. En yüksek 53 puan alınır. 14 puan ve üzeri depresyona işaret eder. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır (234).

**Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAÖ):** Hamilton (1959) tarafından geliştirilen bu ölçek bireylerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla hazırlanmıştır. Hem ruhsal hem bedensel belirtileri sorgulayan 14 maddeden oluşur. Ölçekte maddelerin varlığı ve şiddeti görüşmeci tarafından değerlendirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır (235).

### 6.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz, Windows için SPSS 11.5 paket programı ile gerçekleştirildi. Hasta ve kontrol grubu arasındaki oranlar ki-kare testi ile D vitamini seviyeleri ve FM hastalarında vitamin D düzeyi 20 ug/L ve altı grubu ile 20 ug/L üstü grubu arasındaki karşılaştırmalar için t testi kullanıldı. Korelasyon için pearson korelasyon analizi kullanıldı. Veriler, ortalama (mean)  $\pm$  SD olarak gösterildi.  $p < 0,05$  anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

## 7. BULGULAR

Çalışmaya ACR 1990 tanı kriterlerine göre FM tanısı alan 73 pre- ve perimenapozal kadın hasta ile kontrol grubu olarak sağlıklı 31 pre- ve perimenapozal kadın dahil edildi. Çalışmaya alınan FM'li hastaların yaş ortalaması  $32,40 \pm 7,88$  (16-51 yaş) ile sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması  $30,77 \pm 7,02$  (21-45 yaş) idi ( $p=0,324$ ). FM'li hastaların kilosu ortalama  $64,88 \pm 14,31$ , kontrol grubunun ise  $60,00 \pm 15,13$  idi ( $p=0,121$ ). Her iki grupta yaş ve kilo açısından anlamlı istatistiksel farklılık yoktu. Ancak kontrol grubunda boy açısından istatistiksel farklılık mevcuttu. Hasta grubunda boy ortalaması  $161,07 \pm 6,01$  olup, kontrol grubunda  $163,77 \pm 5,90$  ( $p=0,037$ ) idi. Vücut kitle indeksi (BMI) FM'li hasta grubunda  $25,42 \pm 5,29$ , kontrol grubunda  $22,70 \pm 4,69$  olarak bulundu ( $p=0,015$ ) ve istatistiksel olarak hasta grubunda anlamlı bulundu. FM'li hastaların 71'i premenapozal dönemde iken, 2'si perimenapozal dönemde idi.

Kontrol grubunda ise 29 kişi premenapoz, 2 kişi de perimenapoz döneminde idi (p=0,373). Gebelik sayısı, FM'li hasta grubunda 2,95±2,41 iken, kontrol grubunda 1,55±1,93 idi (p=0,005). Canlı doğum sayısı, hasta grubunda 2,44±2,12 ile kontrol grubunda 1,16±1,37 olarak değerlendirildi (p=0,003). Çocuk sayısı hasta grubunda 2,34±2,08 ile kontrol grubunda 1,13±1,34 idi. FM hastaların 54'ü evli,16'sı bekâr,2'si dul ve 1 tanesi evli ve ayrı yaşıyordu. Kontrol grubunda ise 16 kişi evliyken,15 hasta bekârdı (tablo 7).

**Tablo 7: FM ve kontrol gruplarının demografik özellikleri**

|                                              | FM ( N=73)  | KONTROL(N=31) | P                |
|----------------------------------------------|-------------|---------------|------------------|
| <b>Yaş (yıl)</b>                             | 32,40±7,88  | 30,77±7,02    | <b>0,324</b>     |
| <b>Kilo (kg)</b>                             | 64,88±14,31 | 60,00±15,13   | <b>0,121</b>     |
| <b>Boy(cm)</b>                               | 161,07±6,01 | 163,77±5,90   | <b>0,037</b>     |
| <b>Vücut kitle indeksi(kg/m<sup>2</sup>)</b> | 25,42±5,29  | 22,70±4,69    | <b>0,015</b>     |
| <b>Gebelik sayısı</b>                        | 2,95±2,41   | 1,55±1,93     | <b>0,005</b>     |
| <b>Canlı doğum sayısı</b>                    | 2,44±2,12   | 1,16±1,36     | <b>0,003</b>     |
| <b>Menapoz Durumu</b>                        |             |               |                  |
| 1)premenapoz                                 | 71 (%97,3)  | 29 (%93,5)    | <b>0,373</b>     |
| 2) perimenapoz                               | 2 (%2,7)    | 2 (%6,5)      |                  |
| <b>Eğitim durumu:</b>                        |             |               |                  |
| 1) okur-yazar değil                          | 11 (%13,4)  | 0             | <b>&lt;0,001</b> |
| 2) okuma yazma biliyor                       | 11 (%13,4)  | 1 (%3,2)      |                  |
| 3) ilkokul mezunu                            | 24 (%29,3)  | 1 (%3,2)      |                  |
| 4) ortaokul mezunu                           | 4 (%4,9)    | 1 ( %3,2)     |                  |
| 5) lise mezunu                               | 17 (%20,7)  | 8 (%25,8)     |                  |
| 6) üniversite mezunu                         | 3 (%3,7)    | 17 (%54,8)    |                  |
| 7) yüksek lisans/doktora                     | 3 (%3,7)    | 3 (%9,7)      |                  |

\* p<0,05

FM'li hastaların eğitim durumu değerlendirildiğinde; 11 hasta okur-yazar değildi, 11'i okuma yazma biliyordu, 24 hasta ilkokul mezunu, 4'ü ortaokul mezunu, 17'si lise mezunu,3'ü üniversite mezunu, 3 hasta ise yüksek lisans/doktora yapmıştı. Kontrol grubunda ise 1 kişi okuma yazma biliyordu,1 kişi ilkokul

mezunu,1 kişi ortaokul mezunu,8 kişi lise mezunu,17 kişi üniversite mezunu ve 3 kişide yüksek lisans/doktora yapmıştı.

Olgular giyim şekillerine ( vücutu güneşten etkilenebilecek şekilde açık ve el ve yüzü güneş görecektir şekilde kapalı giyinenler diye iki gruba ayrılarak) ve güneş koruyucu kullanımlarına göre değerlendirildi. 73 FM'li hastanın 17'sinin ( %23,29) vücutu güneşten etkilenebilecek şekilde açık giyinmeyi, 56 hasta (%76,71) ise daha kapalı giyinmeyi, 31 sağlıklı kontrol grubunda ise 23 kişi (%74,19) vücutu güneşten etkilenebilecek şekilde açık giyinmeyi, 8 kişi (%25,81) ise kapalı giyinmeyi tercih ettiği görüldü. FM'li hasta grubunda 12 hasta (%16,44) güneş koruyucu kullanıyor musunuz sorusuna evet cevabı verirken, 61 hasta (%83,56) hayır cevabı verdi. Kontrol grubunda ise güneş koruyucu kullanıyor musunuz sorusuna 14 kişi (%45,16) evet derken,17 kişi (%54,84) ise hayır cevabını verdi.

Hastaların 43'ü hiç sigara kullanmamış, 7'si uzun süre önce sigarayı bırakmış, 10 hasta nadiren/günde bir adetten az kullanıyorken, 13'ü ise günde bir adetten fazla kullanıyordu. Alkol alışkanlığı ise, 72 hasta daha önce hiç kullanmamışken, 1 hasta ise uzun süre önce alkol almayı bırakmıştı. Kontrol grubunda 17 kişi daha önce hiç sigara kullanmamış, 1 kişi uzun süre önce sigarayı bırakmış, 2 kişi nadiren/günde bir adetten az kullanıyorken, 11 kişi günde 1 adetten fazla kullanıyordu. Kontrol grubunda 25 kişi daha önce hiç alkol kullanmamış, 2 kişi uzun süre önce alkol almayı bırakmış, 4 kişi ise nadiren/günde bir kadehten az kullanıyordu. Sigara kullanımı açısından her iki grup arasında istatistiksel farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).

FM hastalarında hastalık süresi  $4,01 \pm 3,66$  yıl idi. Tanı süresi ise  $0,49 \pm 1,39$  yıl idi. FM grubunda 100 metre yürüme süresi (dk)  $3,99 \pm 1,75$  iken, kontrol grubunda  $2,77 \pm 1,54$  idi ( $p=0,001$ ). FM'li hastalarda; hastanın hastalık şiddetini global değerlendirme skoru (VAS) ortalaması  $7,33 \pm 2,06$ , doktorun hastalık şiddetini global değerlendirme skoru (VAS) ortalaması  $6,31 \pm 1,83$  idi. Hassas nokta (HN) sayısı ortalaması FM hastalarda  $15,86 \pm 2,00$  iken kontrol grubunda ise  $5,29 \pm 3,14$  olarak bulundu. Ağrı şiddeti (VAS) ortalaması FM'de  $7,15 \pm 1,88$  idi. Yorgunluk derecesi (VAS) hasta grubunda  $8,19 \pm 2,22$  iken, kontrol grubunda  $2,97 \pm 2,63$  idi. Kişinin hissettiği depresif düzey (VAS) FM grubunda  $5,53 \pm 3,38$  iken, kontrol grubunda  $2,13 \pm 2,69$  idi. FM'li hastalarda kontrol grubuna göre klinik özellikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ).

Fibromiyalji etki sorgulaması total skoru (FIQ) ortalaması hasta grubunda  $60,47 \pm 13,31$  iken, kontrol grubunda  $18,58 \pm 15,82$  idi. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği (HADÖ) toplam skoru ortalaması FM hastalarında  $22,80 \pm 7,64$  iken, kontrol grubunda ise  $7,65 \pm 7,37$  idi. Hamilton depresyon değerlendirme (HDDÖ) ölçeği toplam skoru ortalaması hasta grubunda  $16,51 \pm 6,62$  iken, kontrol grubunda  $3,29 \pm 3,59$  idi. Modifiye yorgunluk etki skalası-toplam skor ortalaması hasta grubunda  $38,92 \pm 15,40$  iken, hasta grubunda  $15,39 \pm 14,68$  idi. FM'li hasta grubunda hastanın hastalık şiddetini global değerlendirme skoru, doktorun hastalık şiddetini global değerlendirme skoru, hassas nokta sayısı, ağrı (VAS), Hamilton anksiyete ve depresyon skoru, fibromiyalji etki sorgulaması skoru (FIQ), modifiye yorgunluk etki skalasında (tablo 8) kontrole göre istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,001$ ).

**Tablo 8: FM ve kontrol gruplarının klinik özellikleri**

|                                                           | <b>FM ( N=73)</b> | <b>KONTROL(N=31)</b> | <b>P</b>         |
|-----------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|------------------|
| <b>Hastalık süresi (yıl)</b>                              | 4,01±3,66         | 0                    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Tanı süresi (ay/12=yıl)</b>                            | 0,49±1,39         | 0                    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>100 m yürüme süresi(dk)</b>                            | 3,99±1,75         | 2,77±1,54            | <b>0,001</b>     |
| <b>Hastanın kendini global değerlendirmesi (VAS) (cm)</b> | 7,33±2,06         | 0                    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Doktorun global değerlendirmesi (VAS) (cm)</b>         | 6,31±1,83         | 0                    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Hassas nokta sayısı</b>                                | 15,86±2,00        | 5,29±3,14            | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Ağrı şiddeti (VAS) (cm)</b>                            | 7,15±1,88         | 0                    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Yorgunluk şiddeti (VAS) (cm)</b>                       | 8,19±2,22         | 2,97±2,63            | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>FIQ- total skoru</b>                                   | 60,47±13,31       | 18,58±15,82          | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>HADÖ-total skor</b>                                    | 22,80±7,64        | 7,65±7,37            | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>HDDÖ- total skor</b>                                   | 16,51±6,62        | 3,29±3,59            | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>MYES -toplam skor</b>                                  | 38,92±15,40       | 15,39±14,68          | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>NHP-ağrı</b>                                           | 79,43±20,49       | 14,10±22,44          | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>NHP-fiziksel aktivite</b>                              | 39,33±18,34       | 6,84±15,64           | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>NHP-yorgunluk</b>                                      | 81,25±24,19       | 10,58±21,94          | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>NHP-uyku</b>                                           | 53,72±30,54       | 18,50±26,61          | <b>&lt;0,001</b> |

\*Nottingham sağlık profili (NHP), Fibromiyalji etki sorgulaması total skoru (FIQ), Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği (HADÖ), Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği (HDDÖ), Modifiye yorgunluk etki skalası (MYES)

\*\* p<0,05

Nottingham sağlık profili (NHP)-ağrı total subskorunun hasta grubunda ortalama değeri 79,43 ±20,49, kontrol grubunda ise 14,11±22,44 idi. NHP-fiziksel aktivite total subskorunun hasta grubunda ortalama değeri 39,33±18,34 iken, kontrol grubunda ise 6,84±15,64 idi. NHP-yorgunluk total subskoru hasta grubunda 81,25±24,19 iken, kontrol grubunda ise 10,58±21,94 idi. NHP-uyku total subskoru ortalaması

hasta grubunda  $53,72 \pm 30,54$  iken, kontrol grubunda ise  $18,50 \pm 26,61$  idi. NHP-total subskor değerleri kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ) (tablo8).

**Tablo 9:FM hasta grubunda ve kontrol grubunda semptom ve bulgular**

|                                         | FM ( N=73) | KONTROL(N=31) | P      |
|-----------------------------------------|------------|---------------|--------|
| Eklemlerde sabah sertliği               | 61         | 4             | <0,001 |
| Kronik ağrı                             | 73         | 2             | <0,001 |
| Bölgesel ağrı                           | 71         | 16            | <0,001 |
| Yansıyan ağrı                           | 49         | 3             | <0,001 |
| Ekstremitelerde subjektif şişlik yks | 54         | 3             | <0,001 |
| Dinlendirmeyen uyku                     | 65         | 8             | <0,001 |
| Parestezi                               | 63         | 5             | <0,001 |
| Yorgunluk                               | 72         | 16            | <0,001 |
| Kadın retral sendrom                   | 43         | 6             | <0,001 |
| Raynaud fenomeni                        | 34         | 3             | <0,001 |
| Sıkıntı                                 | 65         | 12            | <0,001 |
| Başağrısı                               | 70         | 15            | <0,001 |
| Dismenore                               | 33         | 10            | 0,220  |
| İrritabl barsak sendromu                | 45         | 5             | <0,001 |
| Depresyon                               | 47         | 2             | <0,001 |
| Alerjik rinit                           | 23         | 8             | 0,561  |
| Sicca kompleksi                         | 38         | 1             | <0,001 |

\*  $p < 0,05$

FM hastalarında; eklemlerde sabah sertliği, kronik ağrı, bölgesel ağrı, yansıyan ağrı, ekstremitelerde subjektif şişlik öyküsü, dinlendirmeyen uyku, parestezi, yorgunluk, kadın üretral sendrom, raynaud fenomeni, sıkıntı, başağrısı, irritabl kolon sendromu, depresyon, sicca kompleksi oranı kontrol grubuna göre daha anlamlı bulundu (tablo 9).

**Tablo 10: FM ve kontrol gruplarının laboratuvar özellikleri:**

|                            | FM ( N=73)  | KONTROL(N=31) | P            |
|----------------------------|-------------|---------------|--------------|
| <b>25(OH)vit D3 (ug/L)</b> | 24,63±14,12 | 32,49±13,99   | <b>0,011</b> |
| <b>PTH (pg/mL)</b>         | 63,08±33,79 | 42,46±17,16   | <b>0,002</b> |
| <b>Kalsitonin (pg/mL)</b>  | 2,40±1,12   | 2,93±1,84     | <b>0,075</b> |
| <b>Kalsiyum (mg/dl)</b>    | 9,31±0,38   | 9,30±0,52     | <b>0,879</b> |
| <b>Fosfor (mg/dl)</b>      | 3,51±0,59   | 3,48±0,52     | <b>0,766</b> |
| <b>ALP (U/L)</b>           | 63,53±23,04 | 60,03±17,08   | <b>0,448</b> |
| <b>Magnezyum (meg/L)</b>   | 1,80±0,15   | 1,78±0,21     | <b>0,690</b> |

\* p<0,05

25 (OH) vitaminD3 düzeyinin hasta grubunda (n=73) ortalama değeri 24,63±14,12 iken, kontrol grubunda (n=31) ise 32,49±13,99 idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,011). Paratiroid hormon düzeyi hasta grubunda ortalaması 63,07±33,79, kontrol grubunda ise 42,46±17,16 idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,002). Kalsitonin düzeyi hasta grubunda ortalama 2,40±1,12 iken kontrol grubunda ise 2,93±1,84 idi (p=0,075). Diğer laboratuvar bulguları tablo 10'da belirtilmiş olup FM'li hasta ve kontrol grubunda kalsiyum, fosfor ve magnezyum düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (tablo10).

Güneş koruyucu kullanımına göre alınan tüm vakaların D vitamin düzeyi değerlendirildiğinde; güneş koruyucu kullanan hastalarda 25 (OH) vitamin D düzeyi ortalama 26,04± 14,49, kullanmayan vakalarda 27,29 ± 14,55 idi (p=0,705) ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Giyim şekline göre D vitamini değerlendirildiğinde ise; güneş görecektir şekilde açık giyinenlerde 30,82±15,18 olup, el ve yüzü güneş görecektir şekilde kapalı giyinen hastalarda ise 24,57±13,59 idi, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,031). FM hasta grubunda güneş koruyucu kullanımı ve giyim şekli sorgulandığında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı (tablo 11).

**Tablo 11: D vitamin düzeyinin, güneş koruyucu kullanımı ve giyim şekli ile karşılaştırılması**

|                            |                   | GÜNEŞ KORUYUCU KULLANIMI |             |              | GİYİM ŞEKLİ |             |                  |
|----------------------------|-------------------|--------------------------|-------------|--------------|-------------|-------------|------------------|
|                            |                   | Evet                     | Hayır       | P            | Açık        | Kapalı      | P                |
| <b>Tüm vakalar (n=104)</b> | <b>D vitamini</b> | 26,03±14,49              | 27,28±14,55 | <b>0,705</b> | 30,82±15,18 | 24,57±13,59 | <b>0,031</b>     |
|                            | <b>PTH</b>        | 45,30±18,42              | 60,81±33,64 | <b>0,027</b> | 41,29±17,56 | 17,56±33,89 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>FM (n=73)</b>           | <b>D vitamini</b> | 19,57±10,99              | 24,63±14,53 | <b>0,176</b> | 24,50±13,74 | 24,67±14,36 | <b>0,965</b>     |
|                            | <b>PTH</b>        | 54,11±19,50              | 64,84±35,79 | <b>0,318</b> | 46,88±20,35 | 67,99±35,62 | <b>0,023</b>     |
| <b>Kontrol (n=31)</b>      | <b>D vitamini</b> | 31,58±15,15              | 33,24±13,39 | <b>0,748</b> | 35,50±14,75 | 23,85±6,36  | <b>0,040</b>     |
|                            | <b>PTH</b>        | 37,74±14,07              | 46,34±18,86 | <b>0,169</b> | 35,50±14,26 | 57,69±16,28 | <b>0,002</b>     |

\* p&lt;0,05

FM'li hastalar içindeki oranlar pearson korelasyon testi ile analiz edildi. D vitamini düzeyi ile hastanın FM tanısı alma süresi arasında negatif korelasyon saptandı ( $r = -0,242$ ,  $p = 0,039$ ). Buna göre tanı alma süresi uzadıkça hastaların D vitamini düzeyinin düştüğü görüldü. FIQ skoru ile D vitamini arasında negatif korelasyon mevcuttu ( $r = -0,282$   $p = 0,016$ ). Diğer kemik metabolizması üzerine etkili laboratuvar parametrelerinin korelasyonunda ise PTH düzeyi ile yaş ( $r = 0,254$   $p = 0,030$ ), hastanın şikayetlerinin başladığı süre ( $r = 0,310$   $p = 0,008$ ) ve ALP düzeyi ile güçlü pozitif korelasyon ( $r = 0,312$   $p = 0,007$ ) mevcuttu. Kalsitonin düzeyinin yaş arttıkça düştüğü ( $r = -0,281$   $p = 0,016$ ) ve hassas nokta sayısı ( $r = 0,258$   $p = 0,028$ ) ile pozitif korelasyonun olduğu görüldü. Kalsiyum düzeyi ile Hamilton anksiyete skoru ( $r = -0,287$   $p = 0,014$ ), modifiye yorgunluk total skoru ( $r = -0,268$   $p = 0,022$ ), Nottingham yorgunluk total subskoru ile güçlü negatif ( $r = -0,380$   $p = 0,001$ ), ALP ( $r = 0,260$   $p = 0,026$ ) ve fosfor ( $r = 0,283$   $p = 0,015$ ) düzeyi ile pozitif korelasyonu mevcuttu. Fosfor düzeyi ile hastanın ağrı şiddeti (VAS) güçlü ( $r = -0,323$ ,  $P = 0,005$ ), yorgunluk derecesi (VAS) ( $r = -0,322$   $p = 0,006$ ) arasında negatif korelasyon, kalsiyum düzeyi ( $r = 0,283$   $p = 0,015$ ) ile pozitif korelasyon mevcuttu. Magnezyum düzeyi ile BMI ( $r = -0,250$   $p = 0,033$ ), Hamilton anksiyete total skoru ile güçlü negatif ( $r = -0,330$   $p = 0,004$ ) korelasyon bulundu (tablo 12).

**Tablo 12: FM hastalarında korelasyon tablosu**



**Tablo 13: 20 ug/L ve altındaki ile 20 ug/L’in üstünde ki serum 25(OH) vitamin D3 seviyelerinin vaka dağılımı**

|                 | 25(OH)VİT D3 (UG/L)<br>FM | 25(OH)VİT D3 (UG/L)<br>KONTROL | 25(OH)VİT D3 (UG/L)<br>TÜM VAKALAR |
|-----------------|---------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| 20 ug/L ve altı | N=34 (%46,58)             | N=8 (%25,81)                   | N=42 (%40,39)                      |
| 20 ug/L’in üstü | N=39 (% 53,42)            | N=23 (%74,19)                  | N=62 (%59,61)                      |

FM’li hastaların 34’ünde (%46,58) D vitamin düzeyi 20 ug/L ‘ın altındayken, 39’unda (% 53,42) ise 20 ug/L’in üstündeydi. Kontrol grubunda ise 8 kişide D vitamin düzeyi 20 ug/L ‘ın altındayken (%25,81) , 23’ünde ise 20 ug/L’in üstündeydi (%74,19). Bu durumda alınan 104 vakanın 42 sinde (%40,39) D vitamin düzeyi 20 ug/L ‘ın altındayken,62’sinde ( %59,61) ise 20 ug/L’in üstündeydi (tablo 13).

**Tablo 14: Serum 25(OH) vitamin D3 seviyeleri 20 ug/L ve altındaki ile 20 ug/L’in üstünde olan FM hasta grubunun laboratuvar özellikleri**

|                     | 20 UG/L VE ALTI<br>(N=34) | 20 UG/L’İN ÜSTÜ<br>(N=39)) | P     |
|---------------------|---------------------------|----------------------------|-------|
| 25(OH)vit D3 (ug/L) | 12,66±4,95                | 35,07±10,80                | 0,011 |
| PTH (pg/mL)         | 65,18±35,67               | 61,24±32,42                | 0,622 |
| Kalsitonin (pg/mL)  | 2,43±0,86                 | 2,37±1,32                  | 0,831 |
| Kalsiyum (mg/dl)    | 9,41±0,40                 | 9,23±0,35                  | 0,040 |
| Fosfor (mg/dl)      | 3,54±0,57                 | 3,49±0,61                  | 0,683 |
| ALP (U/L)           | 62,21±25,09               | 64,69±21,36                | 0,649 |
| Magnezyum (meg/L)   | 1,85±0,17                 | 1,76±0,12                  | 0,011 |

\* p<0,05

FM hastaların D vitamin düzeyi 20 ug/L ‘ın altında olan hastaların ortalama 25(OH) vitamin D3 düzeyi 12,66±4,95 iken, D vitamin düzeyi 20 ug/L’in üstünde olan hastalarda ise bu ortalama 35,07±10,80 idi (tablo 14).

20 ug/L ve altındaki ile 20 ug/L’in üstündeki serum 25(OH) vitamin D3 seviyeleri olan FM hasta grubunda klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması sonucunda; iki grup arasında kalsiyum ve

magnezyum seviyeleri arasında ve NHP-yorgunluk total subskorunda istatistiksel anlamlılık mevcuttu bunun dışındaki diğer oranlarda anlamlılık saptanmadı (tablo 14,15).

**Tablo 15: Serum 25(OH) vitamin D3 seviyeleri 20 ug/L ve altındaki ile 20 ug/L’in üstünde olan FM hasta grubunun klinik bulguların karşılaştırılması**

|                                                    | 20 UG/L VE ALTI (N=34) | 20 UG/L’İN ÜSTÜ (N=39) | P     |
|----------------------------------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| Hastanın kendini global değerlendirmesi (VAS) (cm) | 7,15±2,15              | 7,49±1,99              | 0,484 |
| Doktorun global değerlendirmesi (VAS) (cm)         | 6,18±2,01              | 6,44±1,67              | 0,548 |
| Hassas nokta sayısı                                | 16,00±1,86             | 15,74±2,14             | 0,589 |
| Ağrı şiddeti (VAS) (cm)                            | 7,12±1,97              | 7,18±1,83              | 0,890 |
| Yorgunluk şiddeti (VAS) (cm)                       | 8,38±2,28              | 8,03±2,17              | 0,496 |
| FIQ- total skoru                                   | 61,56±13,93            | 59,51±12,84            | 0,516 |
| HADÖ-total skor                                    | 22,29±8,35             | 23,23±7,05             | 0,605 |
| HDDÖ- total skor                                   | 16,35±6,92             | 16,64±6,43             | 0,854 |
| MYES -toplam skor                                  | 40,56±16,38            | 37,49±14,55            | 0,399 |
| NHP-ağrı                                           | 81,87±20,60            | 77,31±20,43            | 0,346 |
| NHP-fiziksel aktivite                              | 38,15±18,56            | 40,35±18,33            | 0,613 |
| NHP-yorgunluk                                      | 75,04±26,16            | 86,67±21,22            | 0,040 |
| NHP-uyku                                           | 55,48±31,25            | 52,18±30,23            | 0,649 |

\* p<0,05

D vitamin düzeyi 20 ug/L ‘ın altında olan hastalarda yaş ile ( $r = -0,388$   $p = 0,023$ ) negatif korelasyon olduğu ve yaş artıkça D vitamin düzeyinde azalma olduğu görüldü. Buna ilaveten, D vitamin düzeyinin; PTH düzeyi ( $r = -0,376$   $p = 0,028$ ) ve hastanın şikâyet süresi ( $r = -0,347$   $p = 0,044$ ) arasında negatif korelasyon saptandı. Buna göre D vitamin düzeyi azaldıkça PTH düzeyi artış gösteriyordu. D vitamin düzeyi 20 ug/L ‘ın altında olan hastalarda, PTH düzeyinin ise yaşla pozitif korelasyonu ( $r = 0,388$   $p = 0,023$ )

mevcuttu. Kalsitonin düzeyinin yorgunluk (VAS) ( $r = -0,470$   $p = 0,005$ ) ile güçlü negatif korelasyonu mevcuttu.

## 8. TARTIŞMA

FM, etiyojisi bilinmeyen, nöroendokrin, metabolik ve immunolojik anormallikler gösteren, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, vücudun çeşitli yerlerinde hassas noktalar ve sıklıkla baş ağrısı, sabah sertliği, psikolojik bozukluklar, karın ağrısı, dismenore gibi birçok semptomun eşlik ettiği edinilmiş bir sistemik bozukluktur (2,30).

Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, daha sık kadınlarda görülür. Hastaların %73-80'i kadın olup; prevalans kadınlarda % 3,4- 4,9, erkeklerde ise % 0,5 -1,6 arasında değişmektedir (10-12). Fibromiyalji görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta, 60 yaş üzerinde ki kadınlarda % 7 'ye ulaşmaktadır. Türkiye'de her yıl yaklaşık olarak 100.000 kişiye FM tanısı konmakta olup bu sayının her geçen gün arttığı bildirilmiştir (13). Sıklıkla da doğurganlık dönemindeki bayanlar etkilenmektedir (8). Günümüzde American College of Rheumatology (ACR) 1990 kriterlerine göre tanısı çok kolay konulan, tedavisi çok yönlü ve zor olan fibromiyalji sendromu (FMS)'nda fizyopatolojik mekanizmalar üzerinde çok yönlü araştırmalar ve tartışmalar süregelmektedir ( 55).

D vitamini, kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. D vitamini eksikliği kişinin cilt tipi, güneş koruyucu kullanımı, güneş ışınlarından faydalandığı gün diliminden, kişinin giyim şeklinden, kullandığı ilaçlardan, sistemik hastalıktan etkilenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda çeşitli toplumlarda subklinik D vitamini eksikliği olduğu göze çarpmaktadır. Subklinik D vitamini eksikliği, eve bağımlı yaşlı bireylerde, postmenapozal kadınlarda ve ayrıca sağlıklı genç insanlarda da yüksek prevalanslarda görülmektedir. (224). Yaş ilerledikçe cildin vitamin D<sub>3</sub> üretim kapasitesi azalır. Bu kapasite 70 yaşından sonra 4 kattan daha fazla azalma gösterir. Hasta ve kontrol grubumuza katılan bireyler pre ve/veya perimenapozal dönemde olan kadınlardı. Çalışmaya alınan FM'li hastaların yaş ortalaması 32,40±7,88 (16-51 yaş) ile sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 30,77±7,02 (21-45 yaş) idi.

Serum 25(OH) D düzeyleri genellikle hem 25-hidroksi vitamin D<sub>2</sub> [ 25(OH) D<sub>2</sub> ] hemde 25-hidroksi vitamin D<sub>3</sub> [ 25(OH) D<sub>3</sub> ] 'ün ikisini birden yansıtmaktadır (225). Serum 25(OH) vitamin D<sub>3</sub> seviyeleri için sınır değerleri ise tartışmalıdır. 25 nmol/L (10 ng/mL) altında ki seviyeler genellikle eksiklik olarak tanımlanırken; 80 nmol/L altı (32 ng/mL) ise yetersizlik olarak tanımlanır. Vitamin D düzeyleri 150 ng/mL'ye çıktığında toksiteden bahsedilir. Normal 25 (OH) D aralığı için standart alt sınır 10 ng/mL olmasına karşın, çeşitli çalışmalarda vitamin D eksikliği için "cut off" değerin 20 ng/mL'e yükseltilmesi gerektiği öne sürülmektedir. Bu öngörü farklı 1,25 (OH)<sub>2</sub> D düzeylerine PTH cevaplarına dayanmaktadır (224). Yaptığımız çalışmada; FM'li hasta ile kontrol grubu arasındaki ve hasta grubunun kendi içindeki karşılaştırmalarında 25-hidroksivitamin D sınır değerini (cut off), daha önce yapılan benzeri çalışmalarda

olduğu gibi 20 ng/mL olarak aldık (224–225). Kendi çalışmamızda, FM'li hasta grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 25(OH) D düzeyleri hasta grubunda ortalama  $24,63 \pm 14,12$  iken, kontrol grubunda ise  $32,49 \pm 13,99$  olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ).

Yaklaşık 35 derece enlemin altında güneş ışıklarının açısı (zenith=zirve açısı) oldukça doğrudandır ve previtaminin D3 sentezi tüm yıl gerçekleşebilir. 35 derece enlemin üzerinde güneş ışıklarının açısı kış aylarında daha eğiktir ve güneş ışınlarının daha fazla ozon tabakasından geçmesi gerekir. Kış yaklaştıkça güneşin zirve açısı arttığı için previtamin üretiminden sorumlu olan yüksek enerjili ultraviyole fotonların daha fazla bir kısmı ozon tabakası tarafından emilir (224). Yaptığımız bu çalışmada; FM hastaların kontrol grubuna göre D vitamin düzeyinin anlamlı çıkma nedeni olarak, çalışmaya vakaların sonbahar ve kış döneminde alınmasından dolayı mevsimsel varyasyonun etkisinin olabileceğini düşündük.

Topikal güneş kremleri ciltte previtamin D3 sentezinden sorumlu olan solar radyasyonu emerek kütanöz vitamin D3 sentezini azaltabilir veya engelleyebilir. Kütanöz vitamin D3'ü etkileyen diğer faktörler rakım, coğrafi bölge, güneşe çıkılan günün zamanı, giyim tarzı ve maruz kalan alandır (224). Yener ve ark.larının yaptığı çalışmada, giyim şekline göre D vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamış. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise giyim şekilleri ve D vitamin düzeyleri karşılaştırılmış açık giyinen ve el ve yüzü güneş görececek şekilde kapalı olan kadınlarda D vitamin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamış (225,236). Bizim çalışmamızda el ve yüzü güneş görececek şekilde kapalı giyinen tüm olgularda D vitamin düzeyini istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulduğumuz halde, hasta grubunda giyim şekilleri arasında farklılığa rağmen D vitamini düzeylerinde anlamlı istatistiksel farklılık bulunmadı ( $p = 0,965$ ). Güneş koruyucu kullanan FM hastaları ve kontrol grubu hastalarında D vitamini düzeyinde anlamlı bir farklılık yoktu.

FM ile yapılan çalışmaların ikisinde, vitamin D eksikliğinin FM'li kişilerde sık olduğuna işaret edilmiştir.3 yayın FM'ye benzer persistan kas-iskelet ağrısı olan kişilerde de vitamin D eksikliğiyle birliktelik olduğunu belirtmiştir. Huisman ve arkadaşlarının yaptığı ilk çalışmada (237), 25 SLE tanısı alan hasta 25 FM tanısı alan hasta ile karşılaştırılmış. Bu çalışmada lupuslu hastaların güneş ışığından kaçınmaları ve birçok lupus hastasının hidroksiklorokinle tedavi olması nedeniyle, D vitamin düzeyinin düşük olacağı düşünülmüş. Ancak her iki hasta grubunun yarısında D vitamini eksikliği (yaklaşık %48) bulunmuştu (237). Türkiye'de Yener ve ark. larının yaptığı çalışmada ise FM hastalarında %47 oranında, kontrol grubunda ise %41 oranında D vitamini eksikliği tespit edilmiş gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştı (225). Kendi çalışmamızda; FM hasta grubunda D vitamini eksikliği %46,58 olup kontrol grubunda ise %25,81 idi. FM hastalarında kontrol grubuna göre D vitamin düzeyini anlamlı olarak düşük bulduk ( $p < 0,05$ ).

Yener ve ark. larının yaptığı çalışmada hastaların ağrı skorları kontrol grubuna göre anlamlıyken, D vitamini yüksek ve düşük olgular arasında ağrı skorlarında farklılık yoktu. PTH düzeyleri ile ağrı skoru arasında negatif korelasyon saptanmıştı (225). Bizim çalışmamızda ise D vitamini ve PTH ile ağrı skorları

arasında anlamlı bir korelasyon saptanmazken; fosfor düzeyi ile hastanın ağrı şiddeti (VAS) ve yorgunluk derecesi (VAS) arasında korelasyon bulundu. FM hastaları ağrıya ve yorgunluk gibi bazı semptomlara duyarlı hasta grubudur. D vitamini eksikliği ve buna sekonder gelişen diğer laboratuvar parametre değerlerinde ki bozukluğun hastanın ağrı vb duyumlara daha sensitif hale getirebilir ve mevcut bu semptomları ağırlaştırabilir düşüncesindeyiz.

SLE hastalarıyla yapılan başka bir D vitamini çalışmasında ise bu hasta grubunda D vitamini eksikliğinin yüksek oranda yorgunluk derecesi ile ilişkili olduğu, ancak SLE şiddeti ile bir ilişkisinin olmadığı belirtilmişti (238). Meme kanseri olan hastalarla yapılan bir çalışmada %75 D vitamin eksikliği saptanmış ve bu hastalara D vitamini suplementasyonu yapılmış ve sonraki takiplerinde eklem ağrıları ve yorgunluk şikâyetlerinde anlamlı düzelme saptanmış (239). FM hastalarında ağrıdan sonraki en önemli semptom yorgunluktur. Çalışmamızda MYES-toplam skor ortalaması ve NHP- yorgunluk total subskoru hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. D vitamini eksikliği olan ve olmayan FM’li hastalar arasında karşılaştırma yapıldığında, MYES’de farklılık saptanmadı. Sadece D vitamin düzeyi 20 ug/L nin altında olan hastalarda NHP-yorgunluk total subskorunda istatistiksel anlamlılık mevcuttu. D vitamin düzeyi düştükçe hastalarda ağrıdan ziyade yorgunluk skorlarının yükseldiği görüldü. Buna göre D vitamin seviyesinde ki azalmanın lupuslu hastalarda olduğu gibi yorgunlukla ilişkisinin olabileceğini düşünüyoruz.

Yaptığımız çalışmada FM’li hastaların %46,58’inde D vitamin düzeyi 20 ug/L ‘ın altındayken, % 53,42’sinde ise 20 ug/L’in üstündeydi. Yapılan bir çalışmada 75 FM hastasının %70’inde D vitamini eksikliği saptanmış. Bu çalışmada FM hastalarının %13,3’ünde D vitamini eksikliği (25 nmol/L) , %56,0’da ise yetersizlik değerleri (25–50 nmol/L) bulunmuş. Yakın zamanda yapılan diğer bir çalışmada ise, 150 persistan kas-iskelet ağrısı olan farklı yaş grubunda ve etnik grupta ki kadın ve erkeklerle yapılan çalışmada, hastalarda %95 oranında vitamin D’nin eksik düzeyleri saptanmış (240–241). Bu iki çalışmanın ilkinde, çalışma ekibi D vitamini düzeyi ile hastaların yaşı, fiziksel fonksiyon, depresyon ve anksiyete skorları arasında ki korelasyonu araştırılmış. Fiziksel fonksiyon ile D vitamini arasında bir bağlantı saptanmamış ancak çalışmaya katılan hastaların şiddetli sakatlayıcı (örneğin fiziksel fonksiyonda çok az varyasyonların olması gibi) durumları mevcutmuş. Düşük D vitamini düzeylerinin daha çok anksiyete ve depresyonla bağlantılı olduğu belirtilmiş (240). Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, vitamin D3’ün kış aylarında pozitif affektif artırdığı, negatif affektif azalttığı bulunmuş (242). Yaşlı insanlarla yapılan çalışmalarda D vitamini ve depresyon arasında anlamlı bağlantılar saptanmış. Ayrıca mevsimsel affektif hastalığı olan hastalarda D vitamini replasmanı depresyonda anlamlı düzelmeler sağlamışken, fototerapi uygulanan hastalarda ise herhangi bir değişiklik saptanmamış (243). Armstrong ve ark. larının yaptığı çalışmada D vitamini eksik olan bireylerde, yetersizliği olan hastalarda veya sağlıklı kontrole göre daha yüksek anksiyete ve depresyon skorları bulunmuş (240). Kendi çalışmamız da, kontrol grubuna göre FM’li hastalarda anksiyete ve depresyon skorları istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak D vitamin düzeyi normal ve düşük hastaların karşılaştırmalarında anksiyete ve depresyon skorları birbirine yakın bulundu. Yener ve ark. larının yaptığı çalışmada depresyon skorları bizimkine benzer olarak, FM hastalarında daha anlamlı

bulunurken, D vitamini eksik ve normal olgular arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamış (225). Biz bu durumu FM hastalarında, major affektif hastalıkların daha sık görülmesine bağlayarak, D vitamin eksikliğine bağlamadık. Başka bir açıdan bakarsak, FM hastalarında D vitamini eksikliğinin affektif bozuklukların şiddetine katkıda bulunuyor olması ihtimal dahilindedir.

Depresyon ve anksiyete ile yapılan diğer çalışmalarda ise daha çok primer hiperparatiroidi ve hiperkalsemili vakalarda bu insidansın arttığı belirtilmiştir. Depresyonu olan primer hiperparatiroidili hastalarda cerrahi sonrasında depresyonda düzelme olduğunda yapılan bazı çalışmalarda belirtilmiştir (242). Fibromiyalji hastalarında kemik turnover ve hormonal pertubasyon üzerine yapılan bir çalışmada; PTH, kemik turnover parametreleri, HPA hormonları ile ağrı ve yorgunluk arasında önemli istatistiksel bir korelasyon bulunmamış (244). Ayrıca kalsitonin etkilerine bakıldığında; ağrı kontrolü, iştah, prolaktin sekresyonu, laktasyonun başlaması ve strese karşı koyma ile ilgili SSS bölgelerinde kalsitonin ve reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (242). Bizim çalışmamızda ise PTH düzeyi ile depresyon arasında da bir ilişki saptanmadı. Ancak kalsitonin düzeyinin yaş arttıkça düştüğü ve hassas nokta sayısı ile pozitif korelasyonun olduğu görüldü. Kalsiyum düzeyi ile HADÖ skoru, MYES total skoru, NHP- yorgunluk total subskoru ile güçlü negatif korelasyon saptandı. Kalsiyum düzeyi azaldıkça hastanın anksiyete, yorgunluk skorlarında anlamlı artışlar mevcuttu.

Çalışmamızda FM ve kontrol grubunun karşılaştırmalarında; Fibromiyalji etki sorgulaması (FIQ) total skoru ortalaması hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Ayrıca D vitamini ve FIQ skoru arasında negatif korelasyon mevcuttu. Hastaların D vitamin düzeyi düştükçe FIQ skorlarının yükseldiği görüldü. Armstrong ve ark. larının yaptığı çalışmada FIQ skoru ve D vitamin düzeyleri arasında ki ilişki değerlendirilmiş ve herhangi bir bağlantı saptanmamış. Ayrıca FIQ skoru ile anksiyete arasında da bir korelasyon bulunmamış (240). Al-Allaf ve ark. larının yaptığı çalışmada ise FIQ skorları FM hastalarında kontrole göre anlamlı bulunurken, D vitamini düşük ve normal olan FM hastaları arasında farklılık bulunmamıştı (245). Biz çalışmamızda, Armstrong ve ark. larının yaptığı çalışmanın aksine D vitamini düzeyi ile FIQ skoru arasında anlamlı istatistiksel bir ilişki saptadık.

Al-Allaf ve ark. ları yaptıkları çalışmada; premenapozal FM'li ve sağlıklı kadın kontrol grubunda vitamin D düzeyleri karşılaştırmış ve kontrol grubuna göre FM hastalarında vitamin D düzeyini daha düşük bulmuşlar. Bu çalışmada FM'de D vitaminin düşük olma nedenini, hastaların güneş ışığından yeterince faydalanmadığına ve fiziksel olarak inaktif olmalarına bağlamışlardı. Başka bir neden olarak da malabsorbsiyona dikkat çekilmiş (245).

Yener ve ark. larının yaptığı çalışmada PTH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuş ve bunun D vitamini düzeyinden bağımsız olduğu belirtilmişti (225). Ayrıca bazı araştırmacılar, D vitamini eksikliğinden bağımsız olarak kemik yapım-yıkım hızında artma olduğunu, bunun serum kalsiyumunu artırdığını, böylece PTH'yı baskıladığını ileri sürmüşlerdir.(242). Kendi çalışmamızda PTH düzeyi FM hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu. D vitamini düşük ve normal

hastalar arasındaki oranlara bakıldığında PTH oranlarında herhangi bir istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Ancak, D vitamin düzeyi ile PTH düzeyi arasında negatif korelasyonu saptandı. Buna göre D vitamin düzeyi azaldıkça PTH düzeyi artış gösteriyordu. Normalde serum D vitamini düştükçe PTH düzeyinin artması (sekonder hiperparatiroidi) beklenir, yani bu durumla uyum mevcuttu. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada serum PTH düzeyinin yaş, 25(OH) D ve kalsiyum alımı ile belirgin korelasyonu saptanmış (246). Çalışmamızda hem FM hastalarında hemde D vitamin düzeyi 20 ug/L'nin altında olan hastalarda PTH düzeyinin yaş ile pozitif korelasyonu mevcuttu.

Al-Allaf ve ark. larının yaptığı çalışmada ayrıca FM hasta grubunda BMI düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştu (245). Kendi çalışmamızda da BMI (vücut kitle indeksi) FM'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Hastaların kiloları arasında farklılık saptanmazken, kontrol grubundaki boy uzunluğunun daha yüksek çıkmasından dolayı bu durum rölatif olarak BMI'i artırmış olmasına bağlanabilir. FM ve obezite birlikteliği ile yapılan bir çalışmada morbid obezlerdeki metabolik sendromla D vitamini eksikliğinin bağlantılı olduğu belirtilmişti (247). Bizim çalışmamızda BMI ve D vitamini seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Al-Allaf ve ark.ları çalışmalarında serum alkalen fosfatazı FM hastalarında anlamlı bulmuşlardı. Hepatik ALP'dan ziyade kemik kaynaklı ALP olabileceğini düşünmüşler. Hepatik kaynaklı olan gama-glutamil transferazın sigaraya bağlı ve/veya düşük inflamatuvar bir duruma bağlı yüksekliği ile açıklayarak ALP yüksekliğini kemiksel olabileceğini düşünmüşler (245). Bizim çalışmamızda ALP düzeyi FM hasta grubunda istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Ancak PTH düzeyi ile ALP seviyesi arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

Almanya'ya göç eden diffüz kas-iskelet sistemi ağrısı olan Türk popülasyonu ile yapılan çalışmada; D vitamini eksikliği Türk kadınlarının daha koyu cilde sahip olmalarına ve çok çocuk doğurmalarına bağlanmış. Ayrıca bu çalışmada kemik ve/veya jeneralize ağrı ile düşük D vitamin düzeyi arasında güçlü korelasyon bulunmuş (248). Yapılan başka bir çalışmada, kronik yaygın ağrılı beyaz hasta popülasyonunda D vitamin eksikliği prevalansında artış saptanmamış, vitamin D düzeylerinin kronik yaygın kas-iskelet ağrısının markırı olmadığını ve sonuç olarak D vitamini tedavisi ile bu grup hastalarda ağrının düzelmeyeceğini belirtmişti (249). Son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada da aynı şekilde diffüz kas-iskelet ağrısının düşük D vitamin düzeyi ile ilişkili olmadığını veya vitamin D tedavisi ile düzelmeyeceğini belirtmiştir. Çalışmada diffüz kas-iskelet ağrısı (n=184) ve kontrol olarak osteoartrit hastaları (n=104) alınmış, D vitamin seviyesi 20 ng/mL ve altı olan hastalara rastgele plasebo veya ergokalsiferol 3 ay verilmiş. VAS ve fonksiyonel ağrı skorları ile değerlendirilmiş. Vitamin D tedavisinin ağrı üzerine herhangi bir etkisi saptanmamış (250). D vitamini eksik veya yetersiz olan hastalara D vitamini tedavisinin etkinliği üzerine daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Romatoloji hastalarıyla yapılan bir çalışmada (n=263) kronik ağrı, dejeneratif ve inflamatuvar artriti ve yumuşak doku hastalıkları olan hastalar ve diğer hastalar ile osteoporozu/osteopenisi olan hastalar

karşılaştırılmış. Tüm vakaların %31'inde yetersizlik saptanmış. 25(OH) vitamin D düzeylerinin inflamatuvar artriti olan ve kronik ağrı/fibromiyaljisi olan hastalarda diğer gruplara göre düşük bulunmuş. Ayrıca 25 (OH) vitamin düzeyleri ile RA, SLE ve inflamataur artriti olan hastalarda hastalık aktivite indeksleri ile ters korelasyon saptanmış (251). Yaptığımız bu çalışmada, FM'li hastalarda ağrı, yorgunluk, fiziksel inaktivite ve yaşam kalitesinde ki etkilenmenin D vitamin eksikliği ile birlikte şiddetlenebileceğini düşündük. Özellikle FIQ skorunun D vitamini ile negatif korelasyonunun olması, D vitamini eksikliğinin FM hastalık aktivitesinde de artışa yol açtığını göstermektedir.

Magnezyum, vücutta ATP sentezinde rol alan bir elementtir ve kalsiyumla birlikte, yeterli kas metabolizması ve fonksiyonu için son derece önemlidir. FM'li hastalarda, ATP sentezinde en kritik elementlerden biri olan magnezyumun normal sınırların altında olduğunu bildiren bazı kanıtlar vardır. Malik asitle kombine verilen magnezyum tedavisinin FMS hastalarında ağrı ve hassas nokta sayısını azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir. İkinci ve ark.larının yaptığı çalışmada FM'li hastalar gündüz ve gece ağrısı, hassas nokta sayısı ve fonksiyonel kapasiteleri açısından değerlendirilmiş. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 2. ay sonunda hassas nokta sayısı, gündüz ve gece ağrısı ve FIQ skorunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ( $p<0,001$ ) iyileşme saptanmış (252). Bizim çalışmamızda magnezyum düzeyinin, Hamilton anksiyete total skoru ile Nottingham fiziksel aktivite skoru arasında negatif korelasyon bulundu. Magnezyumun antistress ve kaslarda kalsiyum gibi işlev gördüğünü düşünürsek anksiyete ve fiziksel fonksiyonlarla bağlantısının olmasını anlamlı bulduk.

Sonuç olarak, yaptığımız bu çalışmada; FM hastalarında normal populasyonla kıyaslandığında D vitamini eksikliği ve/veya yetersizliğinin arttığı ve D vitamin düzeyinin tanı süresi uzadıkça düştüğü saptandı. Ayrıca FM hastalarında D vitamini düzeyi düştükçe Fibromiyalji etki skorlarında (FIQ) ve yorgunluk skorlarında anlamlı olarak yükselme mevcuttu. D vitamin eksikliğinin FM hastalarında yaşam kalitesi, ağrı, yorgunluk, depresyon ve anksiyete üzerine etkilerinin olabileceğini ve FM semptomlarının D vitamin eksikliği ve/veya yetersizliği ile şiddetlenebileceğini düşünüyoruz. Bu yüzden FM hastalarının semptomlarının çok şiddetli olduğu düşünüldüğünde D vitamini seviyesine bakılmasını ve eksiklik ve/veya yetersizlik tespit edildiğinde bu hastalara D vitamini takviyesinin uygun bir tamamlayıcı tedavi seçeneği olabileceğini düşünüyoruz.

## 9. ÖZET

### FİBROMİYALJİ HASTALARINDA D VİTAMİNİ VE DİĞER LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KLİNİK, EMOSYONEL DURUM VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

**Amaç:** Fibromiyalji Sendromu etyopatogenezi bilinmeyen ve kronik ve diffüz kas-iskelet ağrısı, non-restoratif uyku, jeneralize yorgunluk ve sabah tutukluğu ile karakterize bir yumuşak doku romatizması tipidir. Etyopatogeneze yönelik teorilerinden biride bu hastalarda altta yatan D vitamin eksikliği/yetersizliği üzerinedir. Vitamin D eksikliği, refrakter kas-iskelet ağrı ve nöromuskuler disfonksiyonla ilişkilidir. Bizim bu çalışmada FM hastalarında D vitamin düzeyleri ve diğer labaratuvar parametrelerinin klinik semptomlar, emosyonel durum ve hasta yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

**Olgu seçimi ve Metod:** Ekim 2007 ve Temmuz 2008 tarihleri arasında, ACR 1990 FM tanı kriterlerini karşılayan 73 FM'li hasta ile 31 sağlıklı kadın çalışmaya alındı. Her iki grup için; menapoz durumu, medeni hali, gebelik sayısı, canlı doğum sayısı, çocuk sayısı, boy, kilo, vücut kitle indeksi, hastalık tanı süresi, eğitim durumu, geçirilmiş cerrahi öykü, eşlik eden sistemik hastalık, kullandığı ilaçlar, sigara ve alkol alışkanlığı, güneş koruyucu krem kullanımı, giyim şekli, hassas nokta sayısı, görsel analog skala, fibromiyalji etki sorgulaması (FIQ), Hamilton anksiyete ve depresyon skalası, modifiye yorgunluk etki skalası ve Nottingham sağlık profili skalasını içeren detaylı form dolduruldu.

**Bulgular:** Bu çalışmada FM hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve kilo açısından bir farklılık saptanmadı. FM'li hasta grubunda doktorun ve hastanın hastalık şiddetini global değerlendirme skoru, hassas nokta sayısı, ağrı skoru (VAS), Hamilton anksiyete ve depresyon skorları, fibromiyalji etki sorgulaması (FIQ) skoru, Nottingham sağlık profili total subskor değerleri ve modifiye yorgunluk etki skalasında kontrole göre istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). FM'li hastalarda ortalama 25 (OH) vitamin D3 düzeyi  $24,63\pm14,12$ , PTH düzeyi  $63,07\pm33,79$ , kalsitonin düzeyi  $2,40\pm1,12$  idi. FM hastalarında düşük 25(OH) vitamin D düzeyi ve artmış PTH düzeyi anlamlı bulundu. D vitamini düzeyi ile hastanın FM tanısı alma süresi arasında negatif korelasyon ve FIQ skoru ile D vitamini arasında negatif korelasyon bulundu. Ayrıca PTH düzeyi ile yaş, gebelik sayısı, hastanın şikayetlerinin başladığı süre ve ALP düzeyi ile güçlü pozitif korelasyon mevcuttu. Kalsitonin düzeyinin yaş arttıkça düştüğü ve hassas nokta sayısı ile pozitif korelasyonun olduğu görüldü.

**Sonuç:** Yaptığımız bu çalışmada; D vitamini eksikliği/yetersizliğinin FM hastalığına eşlik edebileceği bulundu. Ayrıca düşük D vitamini düzeyleri FIQ ve yorgunluk total skorlarında anlamlı olarak yükselmeler yapıyordu. D vitamin eksikliğinin FM hastalarında yaşam kalitesi, ağrı, yorgunluk, depresyon ve anksiyete gibi semptomlar üzerine semptomları şiddetlendirici etkilerinin olabileceğini düşünüyoruz.

## 9. SUMMARY

### THE EFFECTS OF VITAMIN D AND OTHER LABORATORY PARAMETERS ON CLINICAL AND EMOTIONAL CONDITIONS AND QUALITY OF LIFE IN FIBROMYALGIA PATIENTS

**Objective:** Fibromyalgia Syndrome has an unknown etiopathogenesis and is a type of soft tissue rheumatism which is characterised by chronic and diffuse musculo-skeletal pain, non-restorative sleep, generalize fatigue and morning stiffness. One of the theory on its etiopathogenesis is underlying vitamin D deficiency/insufficiency. Vitamin D deficiency is associated with refractory musculoskeletal pain and neuromuscular dysfunction. In this study we aimed to investigate the effects of vitamin D and other laboratory parameters on clinical and emotional conditions and quality of life in fibromyalgia patients.

**Materials and Methods:** 73 patients with fibromyalgia syndrome who were diagnosed according to ACR 1990 FM diagnosis criteria and 31 healthy women were included between October 2007 and July 2008 were taken in this study. A detailed patient's form was filled that included menopause, marital status, number of pregnancy, alive childbirth and children, height, weight, body mass index, disease diagnosis time, education level, surgical history, accompanied systemic illness, used medications, smoking and alcohol habits, using sun-protect cream, styles of wearing, number of tender points, visual analogue scale (VAS), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), Hamilton Depression and Anxiety Scale, Modified Fatigue Impact Scale and Nottingham Health-Profile scale.

**Results:** In this study, no significant difference was found in age and weight between FM patients and controls groups. Patient's and phsician's global evaluation of disease severity impact, number of tender points, pain score (VAS), Hamilton Depression and Anxiety scale scores, Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) scale, Nottingham Health-Profile scale total subscores and Modified Fatigue Impact scale were significantly higher in fibromyalgia patients group when compaired with control group ( $p < 0,05$ ). We found that mean levels of 25(OH) vitamin D3 as  $24,63 \pm 14,12$ , PTH  $63,07 \pm 33,79$ , calsitonin  $2,40 \pm 1,12$  in FM patients. Low 25(OH) vitamin D levels and high PTH levels were found significantly in fibromyalgia patients. We found negative corelations between vitamin D levels and FM diagnosis time and between vitamin D levels and FIQ score. In addition, we found strong positive corelation between PTH levels and age, number of pregnancy, FM diagnosis time and ALP levels. Calsitonin levels were declined with age, and had a positive corelation with number of tender points.

**Conclusion:** In this study; we found that vitamin D deficiency/insufficiency may be associated with FM disease. In addition we concluded that low levels of vitamin D increase significantly total scores of FIQ and fatigue. We suggested that vitamin D deficiency had effects on quality of life, pain, fatigue, depression and anxiety and can aggravate the symptoms in FM patients.

## 10. KAYNAKLAR

- 1-Yunus MB, Masi A.T: Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb, Movement Disorder and Psychogenic Pain; In arthritis and allied Condition, 12th edition, Lea & Febiger edited by D.J. Mc Carty and WJ. Kopman, 1992;1383–1405.108-112a
- 2-Bradley L.A. Alarcon G.S. :Fibromyalgia, In Arthritis and Allied Conditions, 1996: 84,1619, 199.
- 3-Henriksson KG, Bengtsson A;fibromyalgia, a clinical entity;Can. J. Physiol.Pharmacol. 1991;69,672-77.
- 4-Carette S:Fibromyalgia 20years later:What heve we really accomplished;J. Rheumatol,1995 22/4, 590-92.
- 5- Kayhan Ö; Fibromiyalji: Medikomat Basın Yayım, Ankara, 1995.
- 6-Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ: Primary Fibromyalgia: Clinical study of 50 Patients with matched normal controls. Semin Arthritis Rheum; 1981; 11:151–171
- 7-Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al. The American Coltege of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum.1990;33:160–172.
- 8-Wolfe F.Fibromyalgia: the clinical syndrome. Rheum Dis Clin North Ame 1989;15:1–18
- 9-Bennet RM. Fibromyalgia and the Facts. Sense or nonsense. Rheum Dis Clin North Ame 1993;19:45–59
- 10-Wolfe F.Fibromyalgia: the clinical syndrome. Rheum Dis Clin North Ame 1989;15:1–18,
- 11-White KP, Speechly M,Ostbye T.The London Fibromyalgia Epidemiology Study: The prevalance of Fibromyalgia send in London, Ontario. J Rheumatol 1999;26:1570- 6.
- 12-Marder WD, Meenan RF, Felson DT et al. The present and future adequeaty of rheumatology man power. A study of health care needs and physician supply (editorial).Arthritis Rheum 1991;34:1209–17
- 13-Gür A, Çevik R, Nas K, Saraç AJ, Özen Ş. Quality of life in young fibromyalgia patients and effect of depression Applar journal of Rheumatology. 2006;9:70–78
- 14-Buskila D,NeumannL, HersmanE, Gedalia A, Press J, Sukenik S. Fibromyalgia syndrome in children -outcome study. J Rheumatol. 1995;22: 525–28).
- 15-Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. Semin Arthritis Rheum 1996;26:605–11

- 16-Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A.** Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;70:61–3
- 17-Neeck G:** Patogenic mechanisms of fibromyalgia. *Elsevier Ageing research Reviews* 1; 2002:243–255
- 18-Yunus MB.** Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation (editorial). *J Rheumatol* 1992;19:846–850,
- 19-Reisine S,Field J,Feinn R.**do employment and family work affect the health status of women with fibromyalgia? *J Rheumatol* 2003;30:2045–2053)
- 20-Goldenberg DL.** Fibromyalgia and related syndromes. In; Klippel JH, Dieppe PA (eds) *Rheumatology*. Mosby London.1998; 15.4.1
- 21-Goldenberg DL, Mossey Cj, Schmid Ch.** A model to assess severity and impact of fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1995; 22:2313–18.
- 22-Goldenberg DL:** What is the future of fibromyalgia? *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(2) :393-406
- 23-Russel, Orr MD, Littman B,et al;** Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (11):1593–1601
- 24-Norregaard J., Bülov PM., Washergoard Paulsen P. and colleagues:** Muscle strength, voluntary, activation and cross sectional muscle area in patients with fibromyalgia; *British Journal of Rheumatology*, 1995, 34,: 925-931.
- 25-Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J,** Reduced high –energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum*.1986;29:817–21
- 26-Kozanoğlu E, Şahin M.** Fibromiyalji Sendromunun etiyopatogenezi. *Ç.Ü. Sağlık Bil. Derg.*2002;17(3):23–29
- 27-Bennet RM, Clark SR, Goldenberg L.** Aerobics fitness in patients with fibromyalgia – a controlled study of respiratory gas Exchange and 133 xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum* 1989; 32:454–60
- 28-Yunus MB, Masi AT; Kalyan – Raman K:** Pathologic changes in muscle in primary fibromyalgia syndrome. *Am J Med ( Suppl 3A )* 1986; 1981: 38–42.
- 29-Bradley LA, Alarcon GS.** Fibromyalgia. In: Koopman WJ ed. *Arthritis and allied Conditions*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins.2001:1811–44

- 30-** Bennett RM, The fibromyalgia syndrome. nTextbook of Rheumatology. Kelley WN, Haris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds.) WB Saunders Company, Philadelphia, 1997: 511–19
- 31-** Arnold LM, Hudson JI, Hess EV. Family study of fibromyalgia. Arthritis Rheum 2004;50:944–52.
- 32-**SEVİMLİ D; Fibromiyalji sendromlu hastalarda farklı egzersiz uygulamalarının fiziksel ve psikolojik parametreler üzerine etkisi (doktora tezi) 2007
- 33-** Crofford LJ, Demitrack MA. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1996; 22(2) : 267–284
- 34-**Akkoç Y. Fibromiyalji Sendromunda etyopatogenez, nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi. IV. RASD Geleneksel Sempozyumu Özet Kitabı, Elazığ, 2001
- 35-**Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. Pain 2005;114:295–302.
- 36-**Horven S, Stiles TC, Holst A. HLA antigens in primary fibromyalgia syndrome. J Rheumatol 1992; 19: 944
- 37-**Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia. Syndrome. J Rheumatol 1990; 19:1120
- 38-**Boissevan M. D. , Mc Cain G. A.: Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, I. Medical and pathophysiological aspects; Pain, 1991:45, 227-38.
- 39-**Caro VJ.: IS there an immunologic comonent to the fibromyalgia syndrome?; Rheumatic Disease Clinics of North America, 1989, 15:1;169-186.
- 40-**Leventhal L.J., Naides S.J., Freundlich B.: Fibromyalgia and parvovirus infection;Arthritis and rheumatism, 1991, :34:.10, 1319.
- 41-**Russell IJ.: A metabolic basis for fibromyalgia syndrome; Fibromyalgia and Myofascial Pain, H. Vaeroy & H.Merskey, Elsevier science Publishers, 1993,283-309.
- 42-**Yunus MB, Hussey FX, Aldag JL Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome; a controlled study. J Rheumatol 1993;20:1557–60.
- 43-**Bridges AJ. Fibromyalgia, antinuclear antibodies and clinical features of connective tissue disease. Clin Exp Rheumatol. 1993 Nov-Dec;11(6):696–7

- 44-Caro XJ, Wolfe F, Johnston WH, Smith AL. A controlled and blinded study of immunoreactant deposition at the dermal-epidermal junction of patients with primary fibrositis syndrome. *J Rheumatol*. 1986 Dec;13(6):1086–92.
- 45-Gur A, Karakoc M, Nas K, et al. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20(6):753–60.
- 46-Gur A, Karakoc M, Nas K, et al Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):358–61.
- 47-Salemi S, Rethage J, Wollina U et al. Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003; 30: 146–50
- 48-Kelley KW, Bluth RM, Dantzer R, et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2003; 17: 112–18.
- 49-Hayley S, Merali Z, Anisman H, Stres and cytokine-induced neuroendocrine and neurotransmitter sensitization: implications for depressive illness. *Stress* 2003; 6: 19–32
- 50-Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, et al. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Jul;40(7):743–9.
- 51-Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. *Curr Pharm Des*. 2006;12(1):17–22.
- 52-Salemi S, Rethaya J, Wollino U, Michel BA, Gay RE, Gay S, et al. Detection of interleukin 1 beta (IL-1 beta), IL6 and tumor necrosis factor-alpha in the skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003;30:146–50
- 53-Larson AA, Giovengo SL, Russel IJ, Michalek JE. Changes in the concentrations of aminoacids in the CSF that correlate with pain in fibromyalgia: implications for nitric oxide pathways. *Pain* 2000;87:201–11
- 54-Pall ML. Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrate. *Med Hypoth* 2001;57:138–45.)
- 55-Berker E: Fibromiyalji Sendromunda Fizyopatolojik Mekanizmalar; *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2007; 53 Özel Sayı 2: 36–40
- 56-Moldofsky H, Scarisbrick P, Engleand BA: Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbances in patients with fibrositis syndrome and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975; 37:341.
- 57-Moldofsky H: Fibromyalgia, sleep disorder and chronic fatigue syndrome. *Ciba Found Symp* 1993; 173: 262–71.

- 58-**Moldosky H,Lue FA: The relationship of alpha and delta EEG frequencies to pain and mood in fibrositis patients treated with chlorpromazine and L-tryptophan. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1980;50:71–80
- 59-** Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Medicine*,2001;5:387-398.
- 60-**Bradley LA, Alarcon GS, Aaron LA, Martin MY, Alberts KR, Sotolongo A. Abnormal pain perception in patients with fibromyalgia: comment on the article by Bendtson et al (letter). *Arthritis Rheum.* 1997 Dec;40{12):2275–77.
- 61-**Jennum P, Drewes AM, Andreassen A, Nielsen KD: Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. *J Rheumatol* 1993;20:1756–1759
- 62-**Bennet RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992; 35(10):1113–6.
- 63-**Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21(11): 2125–30.
- 64-**Mountz JM, Bradley LA, Model JG, et al. Fibromyalgia in women: abnormalities of regional cerebral blood flow in thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995;38:926–38.
- 65-**Staud R, Are Tender Point Injections Beneficial? The Role of Tonic Nociception in fibromyalgia. *Current Pharmaceutical Design* 2006;12(1);23–27.
- 66-**Russell IJ, Michalec JE, Vipraio GA. Platelet 3H- imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 104–109.
- 67-**Yunus MB, Dailey JW: Plasma tryptophan and Other amino acids in primary fibromyalgia: A Controlled study. *J Rheumatol* 1992;19:90–94.
- 68-**Moldofsky H. Sleep and fibrositis syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15(1) : 91–103.
- 69-**Russell IJ.: A metabolic basis for fibromyalgia syndrome; *Fibromyalgia and Myofascial Pain*, H. Vaeroy & H.Merskey, Elsevier science Publishers, 1993,283-309.
- 70-**Houvenagel E,Forzy G,Corted B: 5-Hydroxy indole acetic acid in cerebrospinal fluid in fibromyalgia: *Arthritis Rheum (Suppl)* 1990;33–55
- 71-**Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G et al; Serotonin Levels, pain, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997; 24:555–559

**72-**Edirne S: Ağrı Sendromları ve Tedavisi 2003;5:34–35

**73-**Evengard B, Nilsson CG, Lindh G, Lindquist L, Eneroth P. Chronic fatigue syndrome differs from fibromyalgia. No evidence for elevated P levels in cerebrospinal fluid of patients with chronic fatigue syndrome. Pain 1998 Nov;78 (2):153–5

**74-**Moldofsky H, Warsh JJ: Plazma tryptofan and muskuloskeletal pain in monoarticular rheumatism (fibrositis syndrome). Pain 1978;5:65–71.

**75-**Mc Cain GA, Bell DA, Mai FM, Holliday PD. A controlled study of effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1988;31:1135–41.

**76-**Vaeroy H, Hele R, Forre O, Kass E, Tererius L. Cerebrospinal fluid levels of beta endorfin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). J Rheumatol.1988;16:1804–1806.

**77-**Cantürk F. Fibromyalji ve diğer eklem dışı romatizmal hastalıklar. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (eds.). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000

**78-**Simms RW, Goldenberg DL, Felson DT: Tenderness in 75 Anatomic sites. Distinguishing fibromyalgia patients from controls: Arthritis Rheum 1998;31:182

**79-**Houvenagel E: Fibromyalgia: Pathogenic concepts. Rev Rheum Ed Fr 1993;60:223–228.

**80-**Ablin JN, Cohen H, Buskila D. Mechanisms of disease: genetics of fibromyalgia. Nat Clin Proct Rheumatol 2006;2:671–8

**81-**Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catech-o-methyl transferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. Rheumatol 2003;23:104–7

**82-**Martinez-Lavin M, Romanos-Kuri M, Hernandez F, et al. Exploring a genomic basis for fibromyalgia's dysautonomic nature: catechol-o-methyl transferase val–158-met polymorphism. ACR Meeting Oct 21, 2004, Abst 548

**83-**Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Arthritis Rheum 1999;42:2482–8

**84-**Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, et al. The T102C polymorphism of the 5HT2A receptor gene in fibromyalgia. Neurobiol Dis 1999;6:433–9

**85-**Gursoy S. Absence of association of serotonin transporter gene polymorphism with mentally healthy subset of fibromyalgia patients. Clin Rheumatol 2002;21:194–7

- 86-Kozanoğlu E, Şahin M.** Fibromiyalji Sendromunun etiopatogenezi. Ç.Ü. Sağlık Bil. Derg.2002;17(3):23–29
- 87-Crafford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, et al.** Hypotalamik–pituitary adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994;37:1583–92.
- 88-Gur, Çevik, Saraç AJ, et al.** Hypotalamik–pituitary-gonadal axis and cortisol in young females with fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolizm. *Ann Rheum Dis.* 2004 Nov;63(11):1504–6
- 89-Mc Cain GA, Tilbe KS.** Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis: *J Rheumatol.*1989;16(Suppl 19):154–7
- 90-Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW.** Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28(2): 389–404
- 91-Bethea CL, Pecins-Thompson M, Shutzer WE, et al.** Ovarian steroids and serotonin neural function. *Mol Neurobiol* 1998; 18: 87–123
- 92-Defourny L, Warenbourg M.** Estrogen modulation of neuropeptides: somatostatin, neurotensin and substance P in the ventrolateral and arcuate nuclei of the female guinea pig. *Neurosci Res* 1999;33:223-8
- 93-Kahlert S, Grohe C, Karas RH, et al.** Effects of estrogen on skeletal myoblast growth. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232: 373–8
- 94-Korszun A, Young A E, Engleberg NC, Masterson L, Dawson EC, Spindler K, Crofford LJ, et al.** Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 2000;27:1526–1530
- 95-Akkus S, Delibas N.** Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatology* 2000;39: 1161–63
- 96-Landis JA, Lentz MJ, Rothermel J, et al.** Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1672–78
- 97-Buskila D, Fefer P, Harman –Boehm I.** Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *J Rheumatol* 1993; 20: 2112–15
- 98-Bagge E, Bengtsson B, Carlsson E, et al.** Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia. A preliminary report on 10 patients and 10 controls. *Am J Med* 1998; 104: 227–31
- 99-Korszun A, Lundeen LS, Papadopoulos E, et al.** Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26: 2675–80

- 100-**Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21(11): 2125–30.
- 101-**Staub JJ, Althous BU, Engler H, Ryff AS, Teabucco P, Marguads K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: Effect on Thyrotropin, Prolactin and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *The American Journal of Medicine*. 92:631–41, 1992.
- 102-**Wilke WS, Sheeler LR, Makarowski WS. Hypothyroidism with presenting symptoms of fibrositis. *J Rheumatol* 8:626–31, 1981
- 103-**Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B, Agha A Musculoskeletal manifestation of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:287–304
- 104-**Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000;66:419–24.
- 105-**Simms RW, Goldenberg DL, Felson DT. Tenderness in 75 anatomic sites. Distinguishing fibromyalgia patients from controls. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 182
- 106-**Hein G, Franko S. Are advanced glycation end-product-modified proteins of pathogenetic importance in fibromyalgia. *Rheumatol* 2000;41:1163–71
- 107-**Riedel W, Layka H, Neeck G. Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *Z Rheumatol* 1998; 57(Suppl. 2): 81–7.
- 108-**Russell IJ. Neurohormonal aspects of fibromyalgia syndrome. *Rheumatic disease clinics of North America*. 15(1):149–168
- 109-**Bradley JM, Alarcon GS, Mountz JD, et al. Acute pain produces abnormal regional cerebral blood flow (rCBF) in the anterior cingulate (AC) cortex in patients with fibromyalgia (FM). *Arthritis Rheum* 1998; 41: 353
- 110-**Mountz JM, Bradley LA, Model JG, et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995; 38:926–38
- 111-**Bradley LA, Sotolongo A, Alberts KR, et al. Abnormal cerebral blood flow in the caudate nucleus among fibromyalgia patients and non-patients is associated with insidious symptom onset. *J Musculoskel Pain* 1999; 7: 285–92

- 112**-San-Pedro EC, Mountz JM, Mountz JD, et al. Familial painful restless legs syndrome correlates with pain dependent variation of blood flow to the caudate, thalamus, and anterior cingulate gyrus. *J Rheumatol* 1998; 25: 2270–5
- 113**-Iadarola MJ, Max MB, Berman KF, et al. Unilateral decrease in activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* 1995; 63: 55–64
- 114**- Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2823-33
- 115**- Gür A, Karakoç M, Erdogan S. et al. Regional serebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*, 2002; 20(6): 753–60
- 116**-Gibson SJ, Littlejohn GO, Gorman MM. Altered heat pain threshold and cerebral-event related potentials following painful CO2 laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 1994; 58: 185-93
- 117**-Reynolds MD. Clinical diagnosis of psychogenic rheumatism. *West J Med* 1987; 128: 285
- 118**-Uveges J.M. Parker J.C., Smarr K.L., Psychological symptoms in primary fibromyalgia syndrome relationship to pain, life stres and sleep disturbance: *Arthritis and rheumatism*, 1990, .33:.8,.1279.
- 119**-Boissevain M.D. Mc Cain G.A. ,Towards an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, II. Psychological and phenomenological aspects; *Pain*, 1991,45, 239–48.
- 120**-Buckelew S.P., Buckelew: Fibromyalgia: ARehabilitation Aproach; *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*; 1989; 68:1;37.
- 121**-Peker Ö, Alper S, Miral S, Sonsuz C, Akalın E, Gündüz B, Şenocak Ö, Yemez B; Fibromiyalji sendromunda psikolojik faktörlerin değ erlendirilmesi; *Ege Fiz. Tıp. Reh. Der* 1996,2 (1–2): 41–46.
- 122**-Yunus MB, Ahles T.A, Aldag CJ, Masi AT,.; Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia; *Arthritis & Rheumatism*, 1991 Vol 34:1 15-21.
- 123**-Payne TC, Leavitt F. Fibrositis and psychologic disturbance. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 213–17.
- 124**-Bennett R. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain. Kelley WN, Harris ED, Rudy S, Sledge CB (eds.) *Textbook of Rheumatology* (4th), WB Saunders Co. Philadelrhia 1993, 471–79
- 125**-Sherman JJ, Turk DC, Okifuji A. Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain*. 2000 Jun;16(2):127–34.

- 126-**Cohen H, Neumann L, Haiman Y, et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Aug;32(1):38–50.
- 127-**Staud R. Fibromyalgia pain: do we know the source? *Curr Opin rheumatol* 2004; 16: 157–63.
- 128-** Goldenberg DL. Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1489–92.
- 129-** Greenfeld S, Fitzcharles MA. Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 678–81.
- 130-**Coderr TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259–85.
- 131-**Gracely RH, Lynch SA, Bennett GJ. Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. *Pain* 1993; 52: 251–53.
- 132-**Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis Rheum*. 1997 Mar;40(3):446–52.
- 133-**Kasch H, Bach FW, Stengaard-Pedersen K, Jensen TS. Development in pain and neurologic complaints after whiplash: a 1-year prospective study. *Neurology*. 2003 Mar 11;60(5):743–9.
- 134-** Berglund A, Alfredsson L, Jensen I, Cassidy JD, Nygren A. The association between exposure to a rear-end collision and future health complaints. *J Clin Epidemiol*. 2001 Aug;54(8):851–6.
- 135-**Arendt-Nielsen L, Svensson P. Referred muscle pain: basic and clinical findings. *Clin J Pain*. 2001 Mar;17(1):11–9.
- 136-** Carli G. Neuroplasticity and clinical pain. *Prog Brain Res* 2000; 129: 325–30
- 137-**Hudson N, et al. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 382-86
- 138-** Gedalia A, et al. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 494–96
- 139-** Granges G, et al. *J Musculoskel Pain* 1993; 1:19–35
- 140-**Helmann DB, Stone HJ. Fibromyalgia. *Current Consult*.2006;1:2110–19.
- 141-**Hammond A, Freeman K. Community patient education and exercise for people with fibromyalgia: a parallel group randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation* 2006;20:835–846
- 142-**Brückle W., Lautenschlager J., Müller W.: The course and topography of pain in fibromyalgia; *EULAR Bulletin* 1992, 1: 12-18.

- 143-** Özcan O, İrdesel J, Sivrioğlu K. Kas iskelet sistemi ağrıları. Nobel & Güneş. Bölgesel ağrı sendromu. Fibromiyalji. Konçuy Sivrioğlu 2005:187–196
- 144-** Yunus MB, Masi AT, Aldağ JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol* 1989;19:62–71
- 145-** Buskila D, Neumann L. fibromyalgia syndrome and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol*, 1997;24:941–994.
- 146-** William T Hamilton, Arlene M Gallagher, Janice M Thomas, Peter D White. The prognosis of different fatigue diagnostic labels: a longitudinal survey, *Family Practice* 2005 22 (4): 383–388:10.1093
- 147-** Friedberg F, Sohl S, Schmeizer B: Publication trends in chronic fatigue syndrome: Comparisons with fibromyalgia and fatigue: 1995–2004. *Journal of Psychosomatic Research* 63 (2007) 143–146
- 148-** Yunus MB, Inanici F, Aldag JC. Fibromyalgia in men: Comparison of clinical features primary fibromyalgia syndrome: A controlled and blinded study. *J Rheumatol*. 1989;16:97–101.
- 149-** Bengtsson A, KG, Jorfeldt L. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol*. 1986; 15:340–347,
- 150-** Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome: an emerging but controversial condition. *JAMA*. 1987;257:2782–2787
- 151-** Campbell SM, Clark S, Tindall EA. Clinical characteristics of fibrositis I.A “blinded” controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum*. 1983, 26:817–824.
- 152-** Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1988; 15: 1271–1273.
- 153-** Hawley DJ, Wofe F. Effect of light and season on pain and depression in subjects with rheumatic disorders. *Pain*. 1994; 59:227–234.
- 154-** Veale D, Kavanagh G, Fielding JFI, Fitzgerald O. Primary fibromyalgia and irritable bowel syndrome: different expressions of a common pathogenetic process. *British J of Rheumatology*. 1991 ;30:220-222.
- 155-** Wallece DJ. Genitourinary manifestations of fibrositis: An increased association with female urethral syndrome. *J Rheumatol* 1990 Feb;17(2):238–9
- 156-** İnancı F, Yunus MB, Edward S Rachlin MD. Fibromyalgia Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Biopathophysiologic Mechanisms. In: Rachlin ES, Rachlin IS. Eds. *Myofascial Pain and Fibromyalgia Trigger Point Management*. 2nd.Ed., New York: Mosby Co; 2002.; 3-32.

- 157-**Bronco J.C, Carno MM: Evaluation of pulmonary function and respiratory muscles in patients with primary fibromyalgia syndrome; *Journal of Musculoskeletal Pain*; 1995, (abstract) , supl. 3:1 137.
- 158-**Dinçer G, Yavuzer G, Dalyan M: Primer fibromiyalji sendromlu olgularda solunum fonksiyonları; XV. Ulusal Fizik Tedavi Tedavi ve Rehab. Kongresi özet kitabı, 1995,(Absract)66.
- 159-**Wolfe F. Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16:681–698,
- 160-** Simms RW, Zerbini CA, Ferrante N, Anthony J, Felson DT, Craven DE. Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston City Hospital Clinical AIDS Team. *Am J Med*, 1992;92:368–374.
- 161-**Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med.* 1998;104:227–231.
- 162-**Kayhan Ö. Ağrı serisi Fibromiyalji. Ankara, Hekimler yayın birliği. 1995.
- 163-**Fisher A., Pressure algometry in differential diagnosis of muscle pain; *Myofascial Pain and Fibromyalgia*, Mosby-Year Book, Inc, 1994, 121-39.
- 164-**Reiffenberg DH, Amundson LH. Fibromyalgia syndrome: a review. *Am. Fam. Phys.* 1996; 53:1698–1712
- 165-**Waylonis GW, Ronan PG, Gordon C:A profile of fibromyalgia in occupational enviroments. *Am J Phys Med Rehabil* 1994;73:112–115
- 166-**Dinerman H,Goldenberg DC, Felson DT. A prospective evaluation of 118 patients with the fibromyalgia syndrome, prevalence of Raynaud’s phenomen, sicca symptoms, ANA, low complement and Ig deposition at the dermal-epidermal junction. *J Rheumatol.*1985;12:1159.
- 167-**Friction JR. Myofascial pain syndrome: Characteristics and epidemiology. In: Friction JR Ed. *Advances In Pain Research and Therapy*. New York: Raven Press, 1990: 107–24.
- 168-**Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K. Primer fibromyalgia syndrome and myofascial pain syndrome: Clinical features and muscle pathology. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69: 451–4.
- 169-**McCain GA. Fibromyalgia and myofascial pain syndromes: In: Wall PD, Melzack R eds. *Textbook of Pain*. London: Churchill & Livingstone, 1994: 475–92.
- 170-**Bennett RM. Myofascial pain syndromes and the fibromyalgia syndrome: a comparative analysis. In: Friction JR, Award EA eds. *Advances In Pain Research and Therapy*. New York: Raven Press, 1990: 43–65.

- 171-** Berker E. Miyofasyal ağrı sendromu ve tedavisi. Romatol Tıp Rehab 1997; 8(2): 121–4.
- 172-** Simons DG. Myofascial pain syndrome due to trigger points. In: Goodgold J ed. Rehabilitation Medicine. St Louis: CV Mosby Co. 1988: 686–723.
- 173-** King JC, Goddard MJ. Pain Rehabilitation: chronic pain syndrome and myofascial pain syndrome. Arch Phys Med Rehabil 1994; 75: 9–14.
- 174-** David G, Simons MD: Myofascial pain syndromes: Where are we going. Arch phys Med Rehabil 1988;69:207–212.
- 175-** Göksoy T. Romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi: Akkuş S. Fibromiyalji. Yüce dağıtım ltd. 2002;66: 778–789.
- 176-** Yunus MB. Research in fibromyalgia and myofascial pain syndromes: Current status, problems and future directions. Journal of musculoskeletal pain.1993;1:2341.
- 177-** Simons DG: Muscle pain syndromes II. Am J Phys Med 1976;55.5
- 178-** Travell JG, Rinzler SH: The myofascial genesis of pain. Postgrad Med 1952;11:425.
- 179-** Hong C-Z: Lidocaine enjection versus dry needling to myofascial trigger point. The importance of the local twitch response. Am J Phys Med Rehab.1994;73:256–63.
- 180-** Hopwood MB, Abram SE: Factors associated with failure of trigger point injections. Clin j Pain.1994;59:65–9
- 181-** Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. Pain.1994;59:65–9.
- 182-** Taylor RR, Jason LA, Richman JA, Torres Harding SR, King C, Song S. Epidemiology. In Handbook of Chronic Fatigue Syndrome. Jason LA, Fennell PA, Taylor RR (editors). John Wiley & Sons, Inc. New Jersey 2003:3–26
- 183-** Leese G, Chattington P, Fraser W, Vora J, Edwards R, Williams G. Short-term night shift working mimics the pituitary-adrenocortical dysfunction in chronic fatigue syndrome. J Clin Endocrinol Met 1996; 81:1867–1870
- 184-** Buchwald D, Wener MH, Pearleman T, Kith P: Markers of inflammation and immune activation in chronic fatigue syndrome. J Rheumatol 1997;24.2:372–375.
- 185-** Buchwald D: Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, Fibromyalgia and multiple chemical sensitivities. Arc intern Med 1994;154:2049–2053.

- 186-**Wakefield D,Lloyd A,Brockman A:Immunoglobulin subclass abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 1997;24:2,372–375.
- 187-**Klimas NG, Salvato FR, Morgan R,Fletcher MA: Immünologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J clin Microbiol* 1990;28:1403.
- 188-**Caligiuri M murray C,Buchvald D:Phenotypic and functional deficiency of natlural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome. *J immunol* 1987;139:3306.
- 189-**Goldenberg DL: Fibromyalgia and other chronic fatigue syndromes: Is there evidence for chronic viral diseases? *Semin Arthritis Rheum* 1988;18:11–120.
- 190-**Evengard B, Nilsson CG, Lindh G, Lindquist L, Eneroth P, Terenius L, Fredrikson S, Henriksson KG. Chronic fatigue syndrome differs from fibromyalgia. No evidence for elevated P levels in cerebrospinal fluid of patiens with chronic fatigue syndrome. *Pain.* 1998 Nov; 78(2): 153–5.
- 191-**Bennett AL, Mayes DM, Fagioli LR, Guerriero R. Somatomedin C (insulin-like growth factor I) levels in patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychiatr Res.* 1997Jan-Feb; 31(1): 91–96.
- 192-**Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain.* 1994; 59: 65–9.
- 193-**Jain SS, DeLisa JA. Chronic Fatigue Syndrome: A Literature Review from a Physiatriic Perspective. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 1998; 77: 160–167.
- 194-**Cleare AJ, Sookdeo SS, Jones J, O’Keane V, Miell JP. Plasma leptin in chronic fatigue syndrome, and a placebo-controlled study of the effects of low-dose hydrocortisone on leptin secretion. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 113–119
- 195-**Hamilos DL, Nutter D, Gershtenson J, Ikle DI, Hamilos SS, Redmond DP. Circadian rhythm of core body temperature in subjects with chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol* 2001; 21: 184–195
- 196-**Papadopoulos E, Crofford LJ, Engleberg NC, Korszun A, Brucksch C, Eisner S. Impaired HPA axis activity in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Biol Psychiatry* 1997; 41 (Suppl.1): 29
- 197-**Demitrack M, Crofford L. Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 684–697
- 198-** Wood B, Wessely S, Papadopoulos A, Poon L, Checkley S. Salivary cortisol profiles in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 1998; 37: 1–4

- 199-**Young AH, Sharpe M, Clements A, Dowling B, Hawton KE, Cowen PJ. Basal activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with the chronic fatigue syndrome (neurasthenia). *Biol Psychiatry* 1998; 43: 236–237
- 200-**Hasan Basri İzgi, Seher Sofuoğlu, Akif Asdemir -Kronik Yorgunluk İmmün Disfonksiyon Sendromu: Nöroendokrin Değişiklikler; *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006;16:133–146
- 201-**Goldenberg D, Maskiy M, Mossey C, Ruthazer R. A randomized double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia, *Arthritis Rheum.* 1996;39(11): 1852–9.
- 202-**Martinez JE, Febraz MB, Sato EI, Atra E: Fibromyalgia versus Rheumatoid Arthritis, alongitudinal comparison of the quality of life; *J.Rheumatol*, 1995,22:2; 270-4.
- 203-**Tüzün F,Dinç A:Kemik eklem dekadında sırt ağrıları ve yumuşak doku romatizmaları ,*Ocak* 2003;60-69
- 204-** Clough C. Restless legs syndrome. *Br. Med. J.*1987;294:262–263.
- 205-**Morris CR, Bowen L, Morris AJ. Integrative therapy for fibromyalgia: possible strategies for an individualized treatment program. *Southern Med. J.* 2005: (98):2;177–184.
- 206-**Oltulu H., Cantürk F., Primer fibromyalji sendromunda ultrason ve lazer tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırılması; *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*; 1998,1:1,25-28
- 207-**Öğrendik M., Yalınkılıç A., Kokino S., Sarıkaya A.; Fibromiyalji tedavisinde lineer polarize polikromatik ışığın etkileri; *Fiz. Ted.Rehabil.Der.* XIX, 1995,2;73-76.
- 208-** Low J. Reed A.; *Electotherapy explained*; Butterworth- Heinemann, Oxford, 1990, 163-274.
- 209-**Baltacı G,Tunay VB, Tuncer A,Ergün N.Spor Yaralanmalarında Egzersiz Tedavisi. Su İçeri Egzersizlerin Temel Prensipleri. *Hareket II. Baskı. Alp Yayınları.*2006;43–87
- 210-**Berman BM, Swyers JP, Ezzo J. The evidence for acupuncture as a treatment for rheumatologic conditions. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000 Feb;26(1):103–15.
- 211-**Demaree SR, Powers SK, Lawler JM. Fundamentals of exercise metabolism. ACSM’s resource manual for guidelines for exercise testing andprescription. Fourth Edition. American College Of Sport Medicine. Lippincott Williams &wilkins.2001;133–140.
- 212-**Haverkamp HC, Metelits M, Harnett J, Olsson K, Coast R. Pulmonary Function Subsequent to Expiratory Muscle Fatigue in Healty Humans. *İnt J Sports Med.*2001;22:498–503

- 213-**Cedraschi C, Desmeles J, Rapiti E, Baumgartner E, Cohen P. Fibromyalgia: A randomised, controlled trial of a treatment programme based on self management. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:290–6
- 214-** Goldenberg DL, Treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*.1989;15:61
- 215-**Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H:A randomized controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia: *Arthritis Rheum* 1986; 29:1371–1377
- 216-**Bennet RM, Gatter RA, Campbell SM: A Comparison of cyclobenzaprine and plasebo in the management of fibrositis. *Arthritis Rheum* 1988;31:1535–1542
- 217-**Atalay S. Fibromiyalji sendromlu hastalarda serum IGF–1 düzeyleri ve klinik semptomlarla ilişkisi (uzmanlık tezi)-2006
- 218-**Norregaard J. Volkmann H., Danneskiold B.: A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia; *Pain*,1995,61,445-449.
- 219-** Andersson M. Bogby J. Dyrehag LE., Gottfries Cg.: Staphylococcus toxoid an unspecific activator of the Immune System in Patients with fibromialgia and chronic fatigue syndrome; *Journal of Musculoskeletal Pain*; 1995;(abstract): suppl., 3:1; 119.
- 220-**Crofford LJ. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1264–73.
- 221-**Wolfe F. Anderson J. Harkness D. Disability status of persons with fibromyalgia *J. Rheumatol*, 1997 24:1171–8.
- 222-**Göksoy T. Osteoporozda Tanı ve Tedavi 2000;53–58
- 223-**Cavuldak Ş. Batı Karadeniz Bölgesinde Mevsimlere Göre Farklı Doz D3 Vitamini Kullanımının Serum 25 OH Kolekalsiferol Seviyeleri Üzerine Etkisi (uzmanlık tezi-2007)
- 224-**Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 15. Edisyon. Nobel Tıp Kitapevleri–2004, Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları:2198–2201
- 225-**Yener M. Fibromiyaljili hastalarda serum 25-hidroksi D vitamini ve parathormon düzeyleri (uzmanlık tezi) -2005
- 226-** Schwalfenberg G. Not enough vitamin D, Health consequences for Canadians *Can Fam Physician*. 2007 May; 53(5): 841–854.
- 227-** Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 79, No. 3, 362–371, March 2004

- 228-**Morita R, Yamamoto I, Takada M: Hypervitaminosis D. *Nippon Rinsho*. 1993;51(4):984–988.
- 229-**Hesse V. Jahreis G. Vitamin D-induced tissue calcinosis and arteriosclerosis changes. II Current knowledge and conclusions for preventive vitamin D administration in infancy and early childhood. *Padiatrie und ihre Grenzgebiete* 1990;29:213–219.
- 230-**Endokrinoloji & Metabolizmada Tedavi. Aral-Ünüvar. Metabolik Kemik Hastalıkları -Ali Rıza Uysal; 238–245.
- 231-**Küçükdeveci AA, McKenna SP, Kutlay S, Gürsel Y, Whalley D, Arasil T. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *Int J Rehabil Res*. 2000 Mar;23(1):31–8.
- 232-**Armutlu K, Keser I, Korkmaz N, Akbiyik DI, Sümbüloğlu V, Güney Z, Karabudak R.. Psychometric study of Turkish version of Fatigue Impact Scale in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2007 Apr 15;255(1–2):64–8. Epub 2007 Mar 6
- 233-**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.
- 234-**Akdemir A, Türkçapar MH, Orsel SD, Demirergi N, Dag I, Ozbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry*. 2001 Mar-Apr;42(2):161–5.
- 235-**Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N ve ark. (1998) Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg*, 9:114–7.
- 236-**Shihadeh Y: Güneşe maruz kalma şekillerinin D vitamini. üretimindeki rolü İstanbul–1998 (Uzmanlıktezi).
- 237-**Huisman AM . White KP, Algra A. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatology* -2001,28 (11):2535–9
- 238-**Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology* (Oxford). 2008 Jun;47(6):920–3. Epub 2008 Apr 14
- 239-**Kealing J. Study: Joint pain ebbs with vitamin D. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, Dec 16, 2007 – reported via [LJWorld.com](http://LJWorld.com).
- 240-**Armstrong DJ, Meenaagh GK. Vitamin deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol* (2007) 26:551–4

- 241-**Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1463–1470
- 242-** Özen Ş, Haspolat K: D Vitamini, Kalsiyum, Kemik Metabolizması ve Psikiyatrik Bozukluklar. *Klinik Psikiyatri* 2003;6:102–113
- 243-**Gloth FM 3rd, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging.* 1999. 3(1):5–7
- 244-**El Maghraoui A, Tellal S, Achemlal L, Nouijai A, Ghazi M, Mounach A, Bezza A, Derouiche el M. Bone turnover and hormonal perturbations in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Jul-Aug;24(4):428–31.
- 245-**Al-Allaf AW, Mole PA, Paterson CR. Bone health in patients with fibromyalgia. *Rheumatology* 2003; 42:1202–6
- 246-** Adami S, Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L. Relationship between serum parathyroid hormone, vitamin D sufficiency, age, and calcium intake. *Bone.* 2008 Feb;42(2):267–70. Epub 2007 Oct 16.
- 247-**Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, Villafruela JJ, Balsa JA, Vázquez C, Escobar-Morreale HF. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clin Nutr.* 2007 Oct;26(5):573–80. Epub 2007 Jul 10.
- 248-** Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bödeker RH, Mann M, Bretzel RG, Stracke H, Holick MF. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int.* 2006;17(8):1133–40. Epub 2006 May 23.
- 249-**Block Sidney R. Vitamin D deficiency is not associated with nonspecific musculoskeletal pain syndromes including fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* December 2004;79(12):1585–1591
- 250-**Warner AE, Arnsperger SA. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. *J Clin Rheumatol.* 2008 Feb;14(1):12-6.
- 251-**Mouyis M, Ostor AJK, Hypovitaminosis D among rheumatology outpatients in clinical practice. *Rheumatology* 2008 47(9):1348–1351
- 252-**Ekinci S, Turan Y, Bayram KB, Koçyiğit H, Gürgen A, Atay A. Primer fibromiyalji sendromun da oral magnezyum tedavisinin etkinliği. [www.magnezyum.net](http://www.magnezyum.net)