

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

132248

**FİBROMİYALJİ SENDROMUNDA PARVOVİRUS B19  
SEROPREVALANSI VE ETYOPATOGENEZİNDEKİ ROLÜNÜN  
ARAŞTIRILMASI**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**UZMANLIK TEZİ**

132248

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Erkan KOZANOĞLU**

**Dr. Mehveş BÜYÜKKÖSE**

**ADANA - 2003**

## TEŞEKKÜR

Çalışmanın planlanması ve yürütülmesi sırasında yardımlarından dolayı tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. Erkan KOZANOĞLU'na, değerli katkılarından dolayı Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Fügen YARKIN' a ve Arş. Gör. Dr. Özlem BAYRAMOĞLU' na, uzmanlık eğitimim boyunca bana verilen emek, bilgi ve beceri için Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Kamil GÖNCÜ' ye, Prof. Dr. Tunay SARPEL' e, Doç.Dr. Füsün UYSAL' a, Yrd. Doç. Dr. Rengin GÜZEL' e, çalışma arkadaşlarıma ve eşim Gökhan ŞAHİN' e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dr. Mehveş Büyükköse

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No

|                                                                |      |
|----------------------------------------------------------------|------|
| Tablo listesi .....                                            | IV   |
| Şekil listesi .....                                            | V    |
| Özet .....                                                     | VI   |
| Kısaltmalar .....                                              | VII  |
| Abstract .....                                                 | VIII |
| 1. Giriş ve amaç .....                                         | 1    |
| 2. Genel bilgiler .....                                        | 2    |
| 2.1. Fibromiyalji sendromu .....                               | 2    |
| 2.1.1. Tanım .....                                             | 2    |
| 2.1.2. Tarihçe .....                                           | 2    |
| 2.1.3. Epidemiyoloji .....                                     | 3    |
| 2.1.4. Etyopatogenez .....                                     | 3    |
| 2.1.4. a) Santral Teoriler .....                               | 4    |
| 2.1.4. b) Periferik Teoriler .....                             | 8    |
| 2.1.5. Klinik belirtiler .....                                 | 12   |
| 2.1.6. Klinik bulgular .....                                   | 14   |
| 2.1.7. Laboratuvar incelemeleri ve görüntülemeyöntemleri ..... | 15   |
| 2.1.8. Ayırıcı Tanı .....                                      | 16   |
| 2.1.9. Tedavi.....                                             | 17   |
| 2.2. Human parvovirus B19 .....                                | 20   |
| 2.2.1. Epidemiyoloji .....                                     | 20   |
| 2.2.2. Parvovirus B19'un genel özellikleri.....                | 21   |

|                                                                           |       |
|---------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2.2.3. Patogenez ve immünite .....                                        | 22    |
| 2.2.4. Parvovirus B19'un oluşturduğu hastalıklar ve klinik bulgular ..... | 23    |
| 2.2.5. Laboratuvar tanısı .....                                           | 25    |
| 2.2.6. Tedavi ve korunma .....                                            | 26    |
| 3. Gereç ve Yöntemler .....                                               | 27    |
| 3.1. Hastalar .....                                                       | 27    |
| 3.2. Çalışma Protokolü .....                                              | 27    |
| 3.3. Biyokimyasal analizler .....                                         | 30    |
| 3.4. Fibromiyalji etki anketi .....                                       | 30    |
| 3.5. İstatistiksel değerlendirme .....                                    | 31    |
| 4. Bulgular .....                                                         | 32-39 |
| 5. Tartışma .....                                                         | 40-47 |
| 6. Sonuçlar ve Öneriler .....                                             | 48    |
| 7. Kaynaklar .....                                                        | 49-57 |
| 8. Ekler .....                                                            | 58-63 |
| 9. Özgeçmiş .....                                                         | 64    |

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa No

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. FS etyopatogenezi için geliştirilen model .....                                                         | 11 |
| Tablo 2. Fibromiyalji sendromu ile Myofasyal ağrı sendromu arasındaki farklar .....                              | 16 |
| Tablo 3. Çalışma gruplarının demografik verileri .....                                                           | 32 |
| Tablo 4. FM' li hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında HPV B19 IgM ve IgG antikor oranları .....                  | 34 |
| Tablo 5. HPV B19 IgG ( + ) ve IgG ( - ) FM'li hastalarda viral enfeksiyon semptomlarının karşılaştırılması ..... | 36 |
| Tablo 6. HPV B19 IgG ( + ) ve IgG ( - ) FM'li hastalarda klinik verilerin karşılaştırılması .....                | 37 |
| Tablo 7. HPV B19 enfeksiyonunu geçiren ve geçirmeyen hastaların FIQ sonuçlarına göre karşılaştırılması .....     | 39 |

## ŞEKİL LİSTESİ

| <u>No</u>                                                                                                   | <u>Sayfa</u> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Şekil 1. Fibromiyaljili hastaların ağrı dışındaki yakınmalarının dağılımı .....                             | 33           |
| Şekil 2. FM' li hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında HPV B19 IgM ve IgG antikorlarının yüzde dağılımı..... | 34           |
| Şekil 3. HPV B19 IgG ( + ) ve IgG ( - ) olan FM'li hastaların yaşlara göre dağılımı .....                   | 35           |
| Şekil 4. HPV B19 IgG ( + ) ve IgG ( - ) olan FM'li hastaların semptom sürelerinin dağılımı .....            | 35           |
| Şekil 5. HPV B19 IgG ( + ) ve IgG ( - ) FM'li hastalarda klinik verilerin yüzde olarak dağılımı .....       | 37           |
| Şekil 6. HPV B19 IgG ( + ) ve IgG ( - ) FM'li hastalarda hassas nokta sayılarının dağılımı .....            | 38           |

## ÖZET

### FİBROMİYALJİ SENDROMUNDA PARVOVİRUS B19 SEROPREVALANSI VE ETYOPATOGENEZİNDEKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

Fibromiyalji Sendromu(FS), yaygın ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve spesifik anatomik bölgelerde hassas noktalar ile karakterize olan, etyolojisi bilinmeyen kronik bir kas-iskelet sistemi hastalığıdır. FS etyopatogenezinin tam olarak anlaşılmamasına rağmen, genetik faktörlerle anormal periferik ve santral mekanizmaların birlikteliğini savunan hipotezler mevcuttur.

Çalışmamızın amacı FS'li hastalarda parvovirüs B19 antikor prevalansını değerlendirerek, parvovirüs B19 enfeksiyonu ile FS arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Çalışmamıza, ortalama yaşları  $44.3 \pm 3.8$  olan 75 hasta ile ortalama yaşları  $44.2 \pm 8.1$  olan 75 sağlıklı birey, kontrol grubu olarak alınmıştır. ELISA yöntemi ile her iki grubun serum parvovirüs B19 IgM ve IgG antikorlarına bakılmıştır. Fiziksel fonksiyonlarını ve semptom şiddetlerini değerlendirebilmek için FS' li hastalara Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) ve Görsel Ağrı Skala (VAS) uygulanmıştır.

Akut B19 enfeksiyonu geçirme prevalansı bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. FS' li hastalarda % 81.3, kontrol grubunda % 64 oranında parvovirüs B19 IgG pozitifliği saptanmıştır. Hasta grubunda parvovirüs B19 IgG pozitifliği kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p = 0.027$ ). FS' li hasta grubunda parvovirüs B19 IgG' si pozitif ve negatif olanlar karşılaştırıldığında, klinik özellikler, FIQ skorları ve VAS değerleri arasında fark saptanamamıştır.

FS' li hastalarda B19 IgG pozitifliğinin anlamlı olarak yüksek bulunmasına karşın, fibromiyalji etyopatogenezinde parvovirus B19 enfeksiyonunun tetikleyici bir rol oynadığını söyleyebilmek için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar sözcükler:** Fibromiyalji sendromu , parvovirüs B19 , etyopatogenez ,viral enfeksiyonlar.

## ABSTRACT

### SEROPREVALANCE AND THE ETIOPATHOGENETIC ROLE OF PARVOVIRUS B<sub>19</sub> IN FIBROMYALGIA SYNDROME

Fibromyalgia syndrome (FS) is a chronic musculoskeletal disorder of unknown etiology, characterized by widespread pain, fatigue, sleep disturbance and exquisite tenderness at specific anatomic sites. Although the etiopathogenesis of FS is not completely understood, there are some hypothesis consisting genetic factors in combination with abnormal peripheral and central mechanisms.

The aim of our study was to determine the seroprevalence of parvovirus B19 (B19) antibodies in patients with FS to assess the association between B19 infection and FS.

Serum samples of seventy five patients (mean age  $44.3 \pm 3.8$ ) with FS and seventy five age and sex matched controls (mean age  $44.2 \pm 8.1$ ) were studied. Serum IgM and IgG anti-B19 antibodies were measured by ELISA. We administered the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) and visual analog scale (VAS) to evaluate physical function and symptom severity.

No significant difference was found in the prevalence of acute B19 infection in both groups. 81.3% of patients (n=61) and 64% of the control group (n=48) had positive anti-B19 IgG antibodies. The seropositivity of the patients was significantly higher than the control group ( $p=0.027$ ). No statistically significant difference were found regarding to the clinical features, FIQ scores and VAS values between anti B19 IgG positive and negative patients.

Despite a statistically significant proportion of our patients had positive B19 IgG antibodies, further studies are needed to clarify the role of B19 infection as a triggering factor in the etiopathogenesis of FS.

**Key words :** Fibromyalgia syndrome, parvovirus B19, etiopathogenesis , viral infections

## KISALTMA LİSTESİ

|                |                                              |
|----------------|----------------------------------------------|
| <b>FS</b>      | : Fibromiyalji sendromu                      |
| <b>ACR</b>     | : American College of Rheumatology           |
| <b>RA</b>      | : Romatoid artrit                            |
| <b>NMDA</b>    | : N-metil-D-aspartat                         |
| <b>CGPR</b>    | : Kalsitonin genrelated peptid               |
| <b>SPECT</b>   | : Single photon emission computed tomography |
| <b>HPA</b>     | : Hipotalamo-hipofizer-adrenal aks           |
| <b>CRH</b>     | : Kortikotropin salgılatıcı hormon           |
| <b>ACTH</b>    | : Adrenokortikotropik hormon                 |
| <b>GH</b>      | : Büyüme hormonu                             |
| <b>IGF-1</b>   | : İnsülin benzeri büyüme faktörü             |
| <b>ATP</b>     | : Adenozin trifosfat                         |
| <b>ADP</b>     | : Adenozin difosfat                          |
| <b>PCr</b>     | : Fosfokreatin                               |
| <b>AMP</b>     | : Adenozin monofosfat                        |
| <b>Pi</b>      | : İnorganik fosfat                           |
| <b>MAS</b>     | : Myofasyal ağrı sendromu                    |
| <b>KYS</b>     | : Kronik yorgunluk sendromu                  |
| <b>NSAİİ</b>   | : Non steroid antiinflamatuvar               |
| <b>HPV B19</b> | : Human parvovirus B19                       |
| <b>Eİ</b>      | : Eritema infeksiyozum                       |
| <b>ELISA</b>   | : Enzyme-linked immunosorbent assay          |
| <b>PCR</b>     | : Polimerase chain reaction                  |
| <b>FIQ</b>     | : Fibromiyalji Etki Anketi                   |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji Sendromu; yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, hassas noktalar gibi çeşitli semptom ve bulgularla karakterize olan hasta, yakın çevresi ve toplum için sorun oluşturan kronik romatizmal bir hastalıktır. Özellikle 30-60 yaş arasındaki kadınlarda sık görülmekle birlikte yaşlılarda, çocuklarda ve erkek hastalarda da görülebilmektedir.

Fibromiyalji Sendromunun etyopatogenezi yaklaşık bir yüzyıldır tartışılmaktadır, ancak ne fibromiyaljiye ne de kronik ağrıya yol açan diğer hastalıklarda tek bir faktör neden olarak bulunamamıştır.

Şimdiye kadar fibromiyalji sendromu ile ilişkili biyolojik ve psikolojik değişkenlerin incelendiği oldukça fazla sayıda araştırma yapılmıştır. Bugün artık anormal periferik ve/ veya santral mekanizmaların, genetik faktörlerle birlikte yaygın ve kronik ağrı ile giden fibromiyaljiye yol açtığı düşünülmektedir.

Son yıllarda fibromiyalji sendromunun, enfeksiyonların periferik mekanizmalarından biri olan immün sistem regülasyon bozukluğuna bağlı olarak gelişebileceği iddiaları üzerinde durulmaktadır. Enfeksiyonların diğer stres faktörlerine benzer şekilde etki yaparak; nörohormonal ve psikolojik disfonksiyonları başlatabileceği düşünülmektedir. Literatürde fibromiyalji sendromunun parvovirus B19, Lyme, mycoplasma ve HIV enfeksiyonlarını takiben gelişebildiğini bildiren yayınlar mevcuttur.

Çalışmamızda bu konuda yeterince araştırmanın olmaması göz önüne alınarak, kronik yaygın ağrıyla giden ve American College of Rheumatology sınıflandırma kriterlerine göre fibromiyalji sendromu tanısı konulan hastalarda human parvovirus B19' un klinik ve serolojik bulgularına bakılarak bu ajanın patogenezi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. FİBROMİYALJİ SENDROMU

#### 2.1.1. Tanım

Fibromiyalji Sendromu (FS), yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı ve spesifik anatomik bölgelerde hassas noktalar ile karakterize kronik eklem dışı romatizmal bir sendromdur <sup>1</sup>.

Tanı için gerekli kriterler 1990' da American College of Rheumatology (ACR) tarafından yaygın vücut ağrısı ve hassas noktalar (EkA) olarak isimlendirilen belirli anatomik yerlerde duyarlılık şeklinde tanımlanmış olup, tanıya yardımcı ancak kesin gerekli olmayan diğer klinik özellikler; yorgunluk, uyku bozukluğu, baş ağrıları, tutukluk, irritabl kolon sendromu, paresteziler, raynaud benzeri semptomlar, depresyon ve anksiyetedir<sup>1,2</sup> (EkB). Fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik incelemeler sonucunda sinovit veya miyozit bulgusu olmamalı ve yaygın ağrıya yol açan sistemik hastalıklar ekarte edilmelidir.

Önceleri primer ve sekonder olarak sınıflandırılan FS, tanı ve tedavi açısından farklılık göstermediği için son yıllarda bu ayırım kaldırılmış ve beraberinde başka hastalık olsun olmasın FS şeklinde isimlendirilmiştir <sup>2</sup>. Bu ayırım sadece araştırmalarda kullanılabilmektedir.

#### 2.1.2. Tarihçe

Belirli bir organik nedene dayandırılmayan kas ve iskelet sistemi ağrıları Hipokrat zamanından beri bilinmektedir. 1800' lü yılların ortalarında Avrupa' da fibromiyalji semptomlarına uyan tanımlamalar yapılmıştır. Gowers 1904 yılında fibröz dokuda enflamasyon varlığına yönelik çalışmaları temel alarak ilk kez " fibrozit " terimini ortaya atmıştır <sup>1</sup>.

Konnektif dokuların yapısında tekrarlanabilir kalıcı ve spesifik değişikliklerin gösterilememesine karşın fibrozit terimi günümüze dek organik patolojinin bulunamadığı durumlarda hem lokal hem de genel kas-iskelet sistemi ağrılarını tanımlamakta kullanılmıştır. Halen de çoğu kaynakta bu isim kullanılmaktadır<sup>3</sup>. Bunun dışında bu hastalığın tanımlanmasında müsküler romatizma, yumuşak doku romatizması, psikojenik romatizma gibi terimler de kullanılmıştır <sup>1,3</sup>.

Tanı kriterlerinin netleşmesine yönelik ilk gerçekçi adımlar Smyth ve Moldofsky' nin araştırmalarıyla atılmıştır. 1970' li yılların ortalarında aynı araştırmacıların tanımladığı fibrozitik hassas noktalar rapor edilmiş; aynı zamanda fibromiyaljili hastaların evre 4 uyku

bozukluğuna sahip olduğu gösterilmiştir. Bu arada deneysel olarak oluşturulan evre 4 uyku bozukluğunun fibromiyaljiyle uyumlu semptomlar ve kas hassasiyeti yaptığı da belirtilmektedir <sup>1</sup>.

1976' da Hench, sendromdaki temel sorunun kas ağrısı olduğunu, bu nedenle "fibromiyalji" olarak adlandırılması gerektiğini öne sürmüştür<sup>3</sup>. Kas biyopsilerinde enflamasyon saptanamaması sonucu Yunus ve ark. da hastalığın aynı isimle anılmasının daha uygun olacağı görüşüne katılmışlardır <sup>4</sup>.

FS ile ilgili tanı kriterleri 1980' li yıllarda çeşitli araştırmacılar tarafından önerilmiştir. Daha sonra 1990 yılında American College of Rheumatology çok merkezli kriter komitesi tarafından sınıflandırma kriterleri yayınlanmış ve bu kriterler genel kabul görerek yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır <sup>2</sup>.

ACR kriterlerinden sonra, FS Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilmiş ve FS ile ilgili çelişkili görüşler kısmen azalmıştır.

### 2.1.3. Epidemiyoloji

FS' nin görölme sıklığı üzerine net bir bilgi olmamakla birlikte toplumda FS' ye seyrek olmayan bir biçimde rastlanmaktadır. Genel popölasyonda FS prevalansı özellikle FS için tasarlanmış çalışmalarda % 2.1-10.5 olarak bildirilmektedir <sup>5,6,9</sup>. Romatizmal hastalıklar ile ilgili polikliniklere başvuran hastalar içinde prevalansı % 10-20 arasında değişmekte olup, iç hastalıkları polikliniklerinde % 5, aile hekimliği polikliniklerinde % 2.1 olarak bildirilmiştir<sup>6</sup>. ABD' de 3000 kişide yapılan çalışmada fibromiyalji prevalansı % 2.0 olarak saptanmış olup, oran kadınlar için % 3.4, erkekler için % 0.5' tir <sup>5</sup>. Olguların % 80-90' ı kadın olup, en sık görüldüğu yaş grubu 30-60 yaşlar arasındır<sup>1</sup>. ACR 1990 kriter çalışmasında, ortalama yaş 49 ve hastaların % 89' u kadın olarak tespit edilmiştir<sup>2</sup>. Çocuklarda ve yaşlılarda da bildirilmesine karşın henüz görölme sıklığına yönelik veri çok azdır <sup>7,8</sup>. FS, daha çok düşük eğitim düzeyiyle ilişkili bulunmuştur <sup>5,9</sup>.

### 2.1.4. Etyopatogeneez

FS' de tek bir patofizyolojik süreç bulunmamakla birlikte tüm veriler sendromun oluşmasına katkıda bulunan birçok mekanizma olduğunu düşündürmektedir.

FS' deki ağrı ile aile öyküsü arasındaki ilişkiyi belirlemek için çok sayıda araştırma yapılmış ve aile içindeki ağrı öyküsünün FS gelişiminde bir risk faktörü olabileceği kanısına varılmıştır<sup>10,11,12</sup>. Bu ilişkinin erkeklere nazaran kadınlarda daha da belirgin olduğu

bildirilmiştir. Bu konuda çalışan Pellegrino ve ark.<sup>13</sup> FS' li hastaların ailelerini incelemiş, 17 aileden 50 kişinin araştırıldığı çalışmada FS sıklığı % 52 olarak saptanmış ve otozomal dominant bir geçiş olduğu öne sürülmüştür. Yunus ve ark.<sup>14</sup> bir çalışmalarında, FS' li hastaların yakınlarından oluşan 40 aileyi incelemiş ve HLA ile ilişkili muhtemel bir genin FS gelişiminde rol oynadığını öne sürmüşlerdir.

FS' de ağrı etyopatogenezinde ve yaygın ağrı oluşumunda suçlanan teoriler şu şekilde sınıflandırılabilir<sup>3</sup> :

#### Santral Teoriler

1. Uyku bozukluğu
2. Psikolojik disfonksiyonlar ve ağrı modülasyon bozukluğu
3. MSS biyokimyasındaki değişiklikler
4. Nöroendokrin disfonksiyon

#### Periferik Teoriler

1. Kas ve kas işlevlerinde bozukluk
2. Sempatik sinir sistemi aktivitesi
3. İmmünolojik mekanizmalar

#### 2.1.4. a) Santral Teoriler

##### Uyku bozukluğu

Uykuya dalma; evre I, II, III, IV boyunca ilerleyen nonREM uykusu ile karakterizedir. Uyku ilerledikçe hafifler ve REM uykusu baskın hale gelir. EEG' de nonREM uyku yüksek amplitüd ve düşük frekanslı delta dalgaları ile karakterizedir<sup>15</sup>. Delta dalgaları derin uyku ile ilişkilidir. FS' li hastalarda yüksek frekanslı alfa dalgalarının delta dalgaları içine girişimi sonucu oluşan “ *alfa-EEG nonREM uyku bozukluğu* ” mevcuttur. Bu durum, dinlendirici olmayan uyku, yaygın ağrı ve davranış bozukluklarına neden olmaktadır. FS' de görülen anormallikler ile ilgili ilk objektif bulgu Moldofsky ve ark.<sup>16</sup> tarafından derin uyku esnasında kaydedilen EEG' de gösterilmiştir. Bu araştırmacılar, EEG' de uykunun nonREM evresinin 4. fazında alfa-EEG nonREM uyku bozukluğu tespit etmişlerdir. Sağlıklı gönüllülerde deneysel olarak nonREM döneminde benzer bir uyku düzensizliği oluşturulmuş ve bu kişilerde tipik FS tablosu geliştiği gözlenmiştir. Benzer şekilde, romatoid artrit gibi diğer kronik ağrı sendromlu hastalarda da alfa-delta uykusu görülebilmektedir<sup>1</sup>.

Genel kanı, uyku bozukluğunun sebep değil, bozulan merkezi sinir sistemi biyokimyasının bir sonucu olduğu yönündedir.

### **Psikolojik disfonksiyonlar ve ağrı modülasyon bozukluğu**

Psikolojik faktörler, nedenine bakılmaksızın herhangi bir ağrının (özellikle kronik ağrının) önemli bir belirleyicisidir. Psikolojik stres, ağrıyı kısır bir döngüde devam ettirir. Kronik ağrının kendisi de psikolojik rahatsızlığa neden olup ağrıyı artırabilmektedir.

FS' li hastalarda kronik ağrının ve hassas noktaların muayenesinin subjektif olması, altın standart olarak tanımlanabilecek bir laboratuvar bulgusunun olmaması; anksiyete, depresyon, somatizasyon gibi psikolojik bozukluklara sık rastlanması eski yıllarda hastalığın ayrı bir klinik antite olmadığı yolunda görüşler öne sürülmesine ya da psikojenik romatizma olarak adlandırılmasına yol açmıştır. Ancak hastalığın patogenez ve patofizyolojisi konularındaki son veriler, FS' nin sadece psikojenik kökenli bir rahatsızlık olmadığını; ağrı, parestezi, subjektif şişlik gibi semptomların psikolojik durumdan daha çok hastalığın kendisi ile ilişkili olduğunu ve psikopatolojik durumların ağrı şiddeti ve yaygınlığını etkileyebileceğini ortaya koymaktadır<sup>17,18</sup>.

Primer FS' li hastalarda psikopatolojik durumu değerlendirmek için Ahles ve ark' nın yaptıkları bir çalışmada<sup>19</sup>; 35 FS, 33 romatoid artrit (RA) ve ağrısı olmayan 31 kişilik kontrol grubu incelenmiş; FS ve RA arasında major depresyon, panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu rahatsızlıkların sıklığı FS ve RA' da kontrol grubundan yüksek saptanmış ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kirmayer ve ark.<sup>20</sup> 20 FS ve 23 RA' lı hastayı karşılaştırdıkları çalışmalarında, depresyon bulguları ve daha önce depresyon tanısı konulması açısından iki grup arasında fark olmadığını ancak somatizasyon semptomlarının FS' lilerde daha fazla olduğunu saptamışlardır. Buna karşın, FS' de depresyon oranını RA' den anlamlı oranda yüksek bulan çalışmalar da mevcuttur<sup>21</sup>.

FS' de psikolojik durum ile klinik özellikler arasındaki ilişkiyi araştıran Yunus ve ark<sup>22</sup> ise FS' li hastalarda psikolojik durum ile ağrılı bölge, hassas nokta sayısı, uyku bozukluğu ve yorgunluk arasında bir korelasyon bulamamışlar, ancak ağrı şiddetinin psikolojik faktörlerden etkilenebileceğini belirtmişlerdir. FS' li kadın hastaların yaşam kalitelerini başka kronik hastalığı olanlar (RA, OA, KOAH, insüline bağlı DM) ve sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştıran bir çalışmada, FS' li hastaların en düşük yaşam kalitesi skorlarına sahip oldukları belirlenmiştir<sup>23</sup>. 36 FS ve 33 RA' lı hastanın karşılaştırıldığı bir

başka çalışmada ise, FS' li hastalarda gerek çocukluk ve gerekse erişkinlikte maruz kalınan cinsel, fiziksel ya da emosyonel travma öyküsü anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Hastalığın başlangıcında psikolojik travmaların predispozisyon yaratabileceğine inanılmaktadır<sup>24</sup>.

Özetle, yapılan çeşitli çalışmalarda FS' nin psikiyatrik sendromlarla doğrudan ilgisi gösterilememiştir. Olguların ancak küçük bir grubunda belirgin psikiyatrik bozukluk saptanmakla birlikte FS' li hastalar "affektif spektrum bozukluğu" denen major affektif bozukluk, anksiyete, migren ve spastik kolon gibi hastalıklarla benzer patofizyolojiyi paylaşmaktadırlar<sup>25,26</sup>.

### **Merkezi Sinir Sisteminde biyokimyasal değişiklikler**

FS, belirgin biçimde yaygın ağrı duyarlılığı ile karakterize bir bozukluktur. Hafif dokunma gibi ağrılı olmayan periferik bir uyarının olduğundan çok daha abartılı şekilde MSS'de cevap oluşturmaya hiperaljezi, santral sensitizasyon, olarak adlandırılır. Santral sensitizasyonun diğer bir karakteri de uzayan veya inatçı ağrıdır. Hiperaljezi, yaralanma yerindeki değişiklikler yanında MSS hipereksitabilitesi ile ilişkili olup, sinir sisteminde uzun dönemde plastisite olarak nitelendirilen değişikliklere neden olmaktadır.

Periferdeki inflamasyon veya direkt sinir hasarı gibi nosiseptif bir uyarı C liflerle spinal kordun arka kordonuna bombardıman tarzda afferent uyarılar göndererek spinal ve supraspinal düzeylerdeki nöronlarda belirgin kimyasal, sinaptik ve moleküler değişikliklere yol açar. Bu da, daha yoğun ve uzamış ağrı olarak algılanır. Hipereksitabilite, nöronların N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör bölgelerinin eksitator aminoasitler (glutamat, aspartat) tarafından aktive edilmesi ile gerçekleşir. Bu aminoasitlerin presinaptik bölgelerden salınımı ve arka boynuz nöronlarına etkilerinin, dinorfin, P maddesi, somatostatin ve kalsitonin gen-related peptid (CGRP) gibi nöropeptid transmitterler tarafından artırıldığı hayvan çalışmalarında da gösterilmiştir<sup>27,28,29</sup>.

NMDA reseptör aktivasyonu santral sensitizasyonun başlaması ve devamı için çok önemlidir. Arroyo ve Cohen' in<sup>30</sup> yaptıkları bir çalışmada FS' li hastaların, tehlikeli olmayan bir elektrokütanöz uyarıya yanıtlarının, kontrol grubuna göre daha düşük ağrı toleransı şeklinde olduğu saptanmıştır. Ayrıca FS' de ağrının yayıldığı ve kalıcı bir dizesteziye neden olduğu belirlenmiştir. Bu da santral sensitizasyonu desteklemektedir.

MSS' deki serotonin, norepinefrin, enkefalin, endorfin veya P maddesi gibi nörotransmitterlerdeki primer veya sekonder değişikliklerin uyku, ağrı ve duygu durumunun

düzenlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir. Araştırmalarda FS' li hastaların beyin omurilik sıvılarında P maddesinin kontrollerden daha yüksek olduğu bulunmuştur<sup>31,32</sup>. Salınımı serotonin tarafından düzenlenen P maddesi, primer nosiseptif afferentlerin modülatörüdür. Sinirde antidromik aktivasyon olduğunda P maddesi salınarak nörojen inflamasyona yol açmaktadır. P maddesi sadece ağrıya spesifik değildir, davranışları ve immün fonksiyonları da düzenlemektedir.

Periferik veya MSS' deki serotonin eksikliği normal sensoriyal bir uyarıyı abartılı algılamamıza neden olabilmektedir. FS' li hastalarda hem serum hem de beyin omurilik sıvısında serotonin düzeyleri düşük olarak saptanmıştır<sup>33</sup>. Serotonin azalması, nonREM uykusunda azalma, somatik yakınmalar, depresyon ve ağrı hissinde artışa yol açmaktadır. Bu durum FS' li hastaların yaşam kalitesinde önemli oranda bozukluğa sebep olmaktadır<sup>23,33</sup>.

Sonuç olarak, P maddesi gibi eksitator nörotransmitterlerin aktivitesinin artması veya serotonin gibi inhibitör olanların yetersizliği ağrı algılanmasında artışa yol açmaktadır.

FS' li hastalarda yapılan SPECT (single photon emission computed tomography) incelemelerinde anormal ağrı duyarlılığı ve ağrıya yanıt bölgelerinde beyin kan akımında bölgesel azalmaların olduğu izlenmiştir<sup>27,34</sup>. Mountz ve ark.<sup>35</sup>, 10 FS'li hastanın SPECT incelemesinde; sağ ve sol talamus ve nukleus caudatusun sağ kısmında beyin kan akımının anlamlı oranda azaldığını saptamışlardır. Daha fazla sayıda FS' li hastada yapılan bir başka çalışmada da benzer şekilde talamik kan akımı ve pons kan akımının azaldığı gösterilmiştir<sup>36</sup>.

Her ne kadar talamus ve caudat nucleustaki anormal beyin kan akımının nedeni bilinmese de, talamik aktivitenin inhibisyonu, uzamış bir cevabın görülmesine işaret ediyor olabilir ve muhtemelen bu da santral sensitizasyonun varlığının bir göstergesidir<sup>37,38</sup>.

### **Nöroendokrin Disfonksiyon**

FS, hipotalamo-hipofizer-adrenal aks (HPA) anormallikleriyle ilişkili bir dizi nöroendokrin bozuklukla karakterizedir. Griep, FS' li hastaların 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeylerinin düşük olduğunu, diüral kortizol salınımının bozulduğunu (akşamları kortizol düzeylerinin arttığı) ve kotikotropin salgılatıcı hormona (CRH) abartılı adrenokortikotropik hormon (ACTH) yanıtının olduğunu saptamışlardır. Genel olarak, FS' de ACTH' ın yüksek olduğu göreceli bir kortizol azlığı saptanmıştır<sup>39,40</sup>. Aynı zamanda, bu hastalar kontrol grubuyla kıyaslandığında hipoglisemiye yeterli hipotalamo-hipofizer ve sempatoadrenal cevap gösteremedikleri saptanmıştır. Bu durum, FS' li hastalarda ACTH uyarısına normal kortizol yanıtı elde edildiğinden adrenal korteksin primer hipofonksiyonuna

bağlanmamaktadır<sup>39</sup>. Bir başka çalışmada da IL-6 uyarısına gecikmiş ACTH salınımı gözlenmiştir ki bu, hipotalamik CRH nöronlarının fonksiyon bozukluğuna işaret sayılabilmektedir<sup>41</sup>. Bu durum FS' li hastalarda daha çok CRH' ın santral bir eksikliğiyle açıklanabilmektedir.

HPA aks anormalliklerine ek olarak FS' li hastalarda, hipotalamo-hipofizer-tiroid ve büyüme hormon (GH) aks bozukluklarına da rastlanmakta ve bunun nedeni bilinmemektedir. GH' un kas homeostazisinde önemli olduğu ve esas olarak uykunun 4. devresinde salındığı bilinmektedir. FS' deki yavaş dalga uyku anormallikleri GH salınımını bozabilmekte ve bu da insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-1) düzeylerinin (dolayısıyla GH' un) salınımının azalmasına neden olabilmektedir. GH eksikliği, egzersiz toleransında azalma, kaslarda güçsüzlük hissi ve yorgunluk gibi bazı semptomlara yol açtığından FS etyopatogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, GH sekresyonundaki azalma, kasları mikrotravmalara hassas hale getirmekte ya da mikrotravmalara bağlı bozuklukların iyileşmesini geciktirmektedir<sup>42,43,44</sup>. Kontrollü bir çalışmada, FS' li hastaların tedavisi için uygulanan cilt altı GH enjeksiyonlarının, hastaların fonksiyonel kapasitesinde, genel iyilik halinde ve hassas nokta sayısında belirgin düzelme sağladığı belirlenmiştir<sup>43</sup>. FS' de bazal tiroid hormon düzeyleri normaldir fakat TRH' a TSH ve tiroid hormonlarının azalmış cevabı izlenmektedir<sup>45</sup>.

Gece melatonin salınımı da farklı çalışmalarda normal, artmış ya da azalmış olarak bulunmuştur<sup>46,47,48</sup>.

Prolaktin, hipotalamusun inhibitör kontrolünde olan, ön hipofizden salınan bir hormondur. Bilinen başlıca işlevi postpartum laktasyon olmakla birlikte, davranışsal paternleri etkilediği ve ayrıca immünoregulator bir hormon olduğu ileri sürülmektedir. Uslu ve ark<sup>49</sup>, FS' li hastalarda plazma prolaktin düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yükseklik bulmuşlardır.

GH, prolaktin ve ACTH ile ilişkili nöroendokrin akslardaki anormalliklerin FS 'deki kronik stres ve ağrı yanında fiziksel fitness eksikliğine neden olabilecek olası etkenlerdendir.

#### **2.1.4. b) Periferik Teoriler**

##### **Kas ve kas işlevlerinde bozukluk**

FS semptomlarının çoğu kaslarda olduğu için ilk araştırmalar direkt olarak kasa yönelmiştir. Yapılan ışık ve elektron mikroskopik çalışmalarda; tip II lif atrofisi, tip 1

fibrillerde güve yeniği görünümü, segmenter kas lifi nekrozu, lipid ve glikojen birikimi ile subsarkolemmal mitokondrial birikim saptanmıştır<sup>50</sup>.

Hassas noktalar içinde arttığı gösterilen asit mukopolisakkaritler kitle etkisi yaratan bir lezyon oluşturduğundan çevre kas liflerini gererek hiperirritabiliteye yol açabilirler. Bu nedenle hassas noktalarda veya kasta palpasyonla şişlik hissedilmektedir. Hassas noktalarda asit mukopolisakkaritlerin birikimi, kasın enerji depolarını etkileyerek kas liflerine oksijen akımını bozup, performansı azaltmaktadır. Ayrıca bu birikim nedeniyle kasta oluşan düşük pH'nın duysal nosiseptif sinir uçlarını duyarlı hale getirerek ağrı oluşturduğu düşünülmektedir. Biriken asit mukopolisakkaritler, inaktivite ve soğukta jelleşerek kasın çevre dokular üzerinde rahatça kaymasını engellemektedir. Sıcak, egzersiz veya doku ısısında yükselme ile çözünürlükleri arttığından kasın hareketi de kolaylaşmaktadır. Bu nedenle hastaların ağrı ve diğer semptomlarının soğukta artıp sıcakta azaldığı belirtilmektedir<sup>3</sup>.

FS' li hastaların trapezius kasındaki hassas noktalarında normale göre anlamlı derecede düşük adenosin trifosfat (ATP), adenosin difosfat (ADP), fosfokreatin (PCr) ile artmış miktarda adenosin monofosfat (AMP) ve kreatinin bulunmuştur<sup>51,52</sup>.

FS' de kas kuvveti ve dayanıklılığında azalma bildirilmiştir. Bu hastalar, repetitif dinamik iş ve uzun süreli statik iş yapamazlar. Özürüllüğün başta gelen nedeni olan bu belirtiler, santral kökenli olarak düşünülebilir; çünkü hastalarda elektrik stimülasyonu ile sağlam kişilerdeki güç elde edilebilmektedir<sup>53</sup>. Bazı kas hastalıklarının değerlendirilmesinde yararlı bulunan P-31 manyetik rezonans (MR) spektroskopisi ile FS' de yapılan çalışmalarda istirahat ve egzersiz sırasında kas PCr ve inorganik fosfat (Pi) oranları değerlendirilmiş ve anormal kas enerji metabolizmasına dair bulgu saptanmamıştır<sup>54</sup>. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada istirahat ve egzersiz sırasında quadriceps kasında ATP ve fosfodiester konsantrasyonları ölçülmüş ve FS' lilerde normalden anlamlı derecede daha düşük PCr ve ATP düzeyleri ve PCr/Pi oranları olduğu saptanmıştır<sup>55</sup>. Bu bulgu kas biyopsilerinde saptanan ATP ve PCr düzeylerindeki düşüklük ile de uyumludur.

İmmunohistokimyasal metodlar kullanılarak yapılan kas çalışmalarında ağrı modülasyonunda etkili olan P maddesi ve serotonin gibi maddelerin de olmadığı görülmüştür<sup>56</sup>. EMG ve tek lif EMG çalışmalarında anormal bir elektrofizyolojik bulguya rastlanmamıştır<sup>3,57</sup>.

Sonuç olarak, FS' de kas hassasiyeti ve ağrı ile ilişkili olabilecek bir enflamasyon bulgusu saptanmamıştır. Bugün birçok araştırmacı kaslarda izlenen bu anormalliklerin inaktivite ve ağrıya sekonder geliştiğine inanmaktadırlar<sup>1</sup>.

### **Sempatik Sinir Sistemi Aktivitesi**

FS' de sempatik sinir sistemi aktivitesinin bozuk olduğunu ileri süren birçok çalışma yapılmıştır<sup>58,59,60</sup>. Tilt table testinde, kan basıncı ve kalp hızı değişkenliği ile sempatovagal dengenin araştırıldığı çalışmalarda, FS' li hastalarda anormal yanıtlar saptanarak, bu sendromun etyolojisinde otonom sistem disfonksiyonunun da rol oynayabileceği düşünülmüştür<sup>60,61</sup>. Ayrıca FS 'li kişilerin bazal serum nöropeptid Y düzeylerinin düşük olduğu izlenmiştir<sup>62</sup>. Bu, kronik stresin bir sonucu olabilir. Ancak FS' li hastalarda serum ve idrar katekolamin düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur<sup>63</sup>.

Hipotalamik stimulasyon yapan bir sitokin olan IL-6' ya katekolamin ve onların metabolitlerinin cevabının değerlendirildiği bir çalışmada; IL-6 injeksiyonu sonrası bazal norepinefrin düzeylerinin FS' li hastalarda kontrollerden daha yüksek olduğu izlenmiştir. Hem hasta hem kontrol grubunda kalp atım hızının arttığı fakat fibromiyalji grubunda ilk 30. ile 180. dakikada anlamlı yüksek seviyelere ulaştığı izlenmiştir. Bunun da norepinefrindeki artmaya veya kardiyak  $\beta$  adrenoreseptörlerinin norepinefrine daha hassas olmasına bağlı olabileceği belirtilmektedir. Sempatik sinir sistemindeki bu anormalliklerin fibromiyalji patogenezinde mi rol aldığı yoksa fibromiyaljinin bir sonucu mu olduğunun tam açıklanabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir<sup>41</sup>.

### **İmmünolojik Bozukluklar**

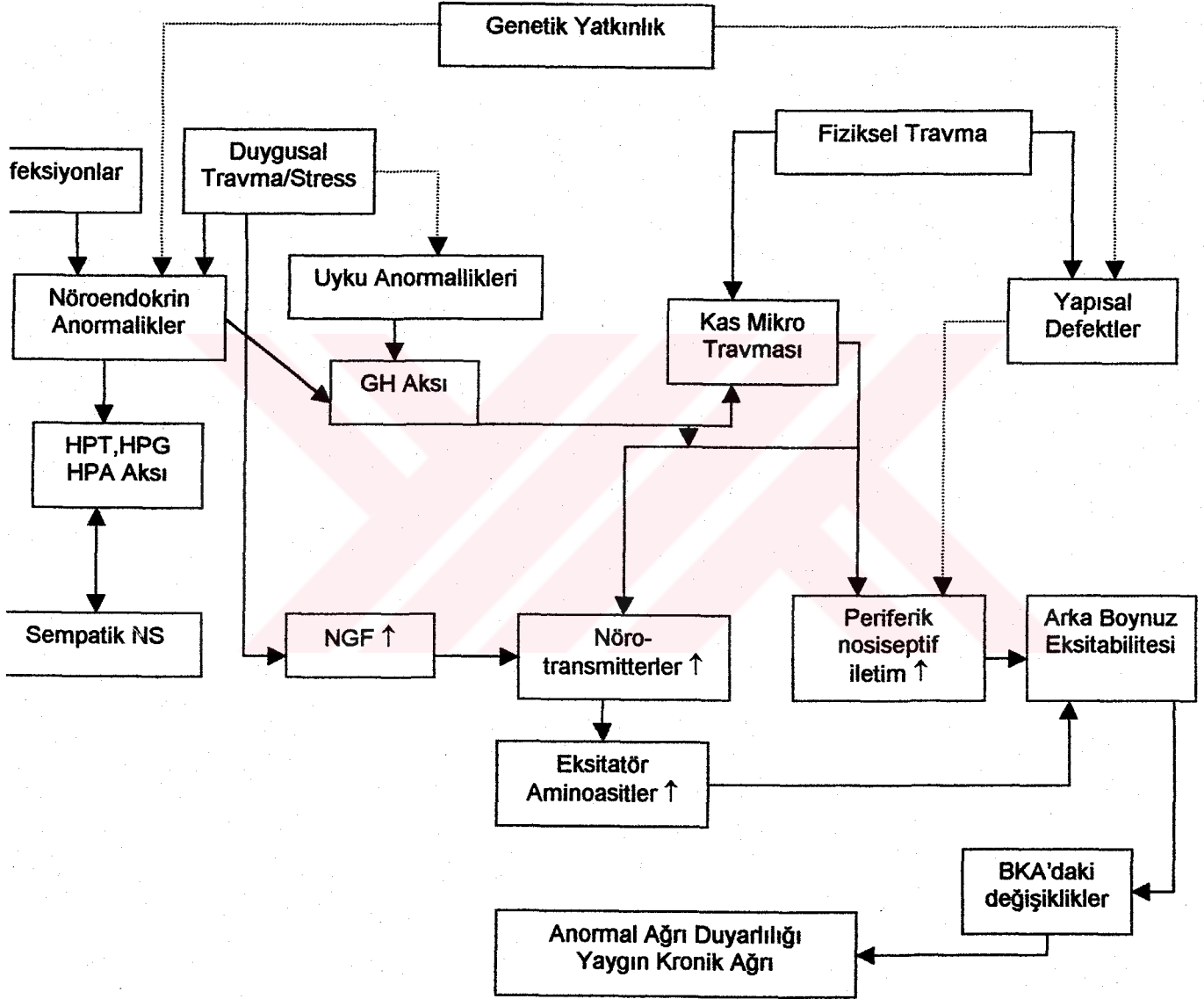
Son yıllarda FS' nin immün sistem regülasyon bozukluğuna bağlı olarak gelişebileceği iddiaları ortaya atılmıştır. FS' li hastaların % 55' inde semptomların aniden grip benzeri ateşli bir hastalık esnasında veya hemen sonrasında başladığı bildirilmiştir<sup>64</sup>. Akut ateşli hastalıklar, fizyolojik uyku düzenleyici mekanizmaları bozabilmekte ve fibromiyalji benzeri yaygın kas ağrılarına yol açabilmektedir. FS' nin parvovirus B19<sup>65,66</sup>, Lyme<sup>67,68,69</sup>, mycoplasma<sup>70</sup> ve HIV<sup>71,72</sup> enfeksiyonlarından sonra gelişebildiğini bildiren yayınlar mevcuttur. Hatta Lyme hastalığı geçirenlerin bir kısmında antibiyotik tedavisine rağmen, ağrı ve yorgunluk gibi bazı semptomların düzelmediği belirtilmiştir<sup>67,69</sup>.

Fibromiyalji ile ilgili olabilecek immünolojik anormalliklerin tespiti için birkaç araştırma yapılmıştır. Mesala Caro, FS' li hastaların % 76' sında dermoepidermal bileşkede IgG depozitlerini göstermiştir<sup>73</sup>. Düşük titrede antinükleer antikorlar, raynaud fenomeni ve bazı hastalarda ağız ve göz kuruluğu semptomlarının olması, fibromiyaljide immünolojik bozukluk kavramının olabilirliğini güçlendirmiştir<sup>74</sup>.

Ayrıca FS 'li kişilerde sağlıklı kontrollere göre daha düşük doğal öldürücü hücre

aktivitesi ile T hücre aktivasyon belirteçlerinde azalma saptanmıştır<sup>75,76</sup>. Ancak doğal öldürücü hücreler ve T hücre aktivasyonu için serotonin düzeylerinin de önemli olduğu bilinmektedir<sup>77</sup>.

Özetle, bütün bunlar şu anda fibromiyaljinin direkt spesifik immünolojik bir bozukluğa veya enfeksiyona bağlı olarak tetiklendiğini gösteren kesin kanıtlar değildir.



**Tablo 1. FS etyopatogenezi için geliştirilen model**

Tablo 1'de kesiksiz çizgiler "ispatlanmış ilişkiyi" ;noktalı çizgiler ise "net olarak açıklanamamış ilişkileri" ifade ediyor. HPT: hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı ; HPG: hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı ; HPA : hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı ; GH : Büyüme hormonu ; NGF : Sinir Growth faktörü ; BKA : Beyin kan akımı.

Tablo 1, FS' deki ağrı etyopatogenezi için geliştirilen bir model olup; genetik yatkınlık zeminde gelişen bu anormal ağrı duyarlılığı nöroendokrin aks kadar kas iskelet sistemindeki olası yapısal defektleri de ele almaktadır. Anormal nöroendokrin aktivite ve yapısal defektler, periferik nosiseptörlerden spinal kord arka boynuzuna abartılı iletiye yol açabilmekte, ayrıca kaslarda mikrotravma, fiziksel veya ruhsal travma, enfeksiyon ajanları gibi çevresel faktörler sensoriyal sinirlerde P maddesi ekspresyonunu sağlayarak yüksek düzeydeki arka boynuzda nosiseptif iletiyi sağlayabilmektedir<sup>78</sup>.

Bütün bu presipite edici faktörlerin aktivasyonu santral sensitizasyona yol açmaktadır. Nöronların NMDA reseptör kısımlarının, eksitator aminoasitlerle aktivasyonu ve P maddesi, kalsitonin-gene-related peptid ve dinorfin arka boynuz spinal nöronlarda yaptığı fonksiyonel değişiklikler, beyne giden nosiseptif iletiyi büyük oranda arttırmaktadır. Artan bu ileti, bölgesel beyin kan akımını özellikle de nosiseptif inputların module edildiği ve üretildiği beyin kısımlarında değişiklik oluşturmaktadır. Bu olanların son noktası da FS' deki anormal ağrı duyarlılığı ve yaygın kronik ağrıdır.

Santral mekanizmalar bozulduğunda periferik mekanizmalar devreye girer. Travma, enfeksiyon gibi tetikleyici faktörler nörohormonal açıdan duyarlı kişilerde FS' nin başlamasına neden olabilir. Kaslarda gözlenen bulgular ve kişilerdeki fiziksel kondüsyon kaybı, FS' de sekonder olarak oluşmaktadır.

#### **2.1.5. Klinik Belirtiler**

FS, bir klinik belirtiler bütünüdür. Bu sendromda görülen belirtiler kas iskelet sistemine ait olanlar, olmayanlar ve sendroma eşlik eden belirtiler şeklinde sınıflandırılabilir<sup>1,2</sup>.

##### **2.1.5.a) Kas iskelet sistemine ait belirtiler**

**Ağrı:** Hastaların en önemli yakınmasıdır. Hastalar genellikle tüm vücutlarının ağrıdığını ancak ağrının eklemde mi yoksa eklem dışından mı kaynaklandığını ayıramadıklarını söylerler. Ağrı genellikle yanıcı, kemirici, sızlayıcı gibi terimlerle ifade edilir ve sıklıkla bir bölgeden, genellikle de boyun ve sırt bölgesinden başlar, fakat daha sonra yaygın hale gelir. Özelliği kronik, yaygın ve simetrik karakterde olmasıdır. Ağrının yaygın olarak nitelendirilmesi için aksiyal iskelet çevresi ve buna ek olarak vücudun sağ veya sol, gövdenin alt ve üst yarısında olması gerekmektedir<sup>1</sup>.

Ağrıyı arttıran başlıca faktörler, soğuk iklim, nemli hava, gürültü, psikolojik stres, yüksek çalışma temposu ve yorgunluktur. Sıcak uygulamalar, masaj, hafif egzersizler, istirahat ve gevşeme, ağrıları hafifleten durumlardır.

**Tutukluk:** FS' de görülen tutukluk sabahları daha belirgindir, ancak bütün gün sürebilir. Romatoid artritte görülen tutukluktan farkı, FS' de görülenin tüm vücutta olması ve fonksiyonel kayıp yaratmamasıdır. Tutukluk osteoartritte olduğu gibi yataktan kalkmada zorluk yaratmaz. Tutukluk diğer yakınmalarla korelasyon göstermez<sup>3</sup>.

**Yumuşak dokular ve eklemlerde subjektif şişlikler:** Çoğu hasta yumuşak dokularda, bazen de eklemlerde şişlik tarif eder. Ancak bu şişlik muayenede tespit edilmeyen subjektif bir şişliktir. Artrit bulguları yoktur. Şişlik hissi genellikle ekstremitelerdedir. Hastalar bazen şişlikle birlikte eller ve ayaklarda renk değişikliği, kızarma ve morarma tanımlamaktadır.

#### **b) Kas-iskelet sistemi dışı belirtiler**

**Yorgunluk-halsizlik:** Bir çok hastada bu yakınma vardır. Sabah kalkınca daha belirgindir, fakat tüm gün sürebilir. Bazı hastalarda ise akşam saatlerinde daha belirgin hale gelir. Hastalar 8-10 saat uyumalarına rağmen dinlenemediklerini ve her zaman yorgun uyandıklarını söylerler. Basit aktivitelerin bile yorgunluğu arttırdığını ve ev işlerinde zorlandıklarını belirtirler. Muayenede kas kuvvetleri normaldir. Hastalar zamanla sedanter bir yaşam biçimi geliştirirler. Yorgunluk nedeniyle özürlülük oluşur ve giderek günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmekte güçlük çekerler<sup>1</sup>.

**Sabah yorgunluğu:** Uyku kalitesinin en önemli göstergelerindendir. Mevsim geçiş dönemlerinde daha belirgindir. Hastalar yataktan kalkamadıklarını ya da dayak yemiş gibi kalktıklarını ifade ederler. Ancak yorgunluk nadiren primer semptomdur ve hastanın günlük yaşam aktivitelerini kısıtlar<sup>79</sup>.

**Uyku bozukluğu:** Hastalar genelde uykuya zor daldıklarını, uykularının hafif olduğunu veya sık sık uyandıklarını belirtirler. Etyopatogeneizde ve kronik ağrıda uyku bozukluğunun da rolü olduğu düşünülmektedir<sup>1</sup>.

**Paresteziler:** Genellikle uyuşukluk ve karıncalanma şeklinde ifade edilen paresteziler, nörolojik muayene normal olmasına rağmen hastaların % 75' inden fazlasında mevcuttur. Daha çok üst ekstremitelerde görülür ve dermatomal bir yayılım göstermez. Ülkemizde yapılan bir çalışmada FS' de baş ağrısı ve dermatomal olmayan uyuşmaların en çok görülen sistemik belirtiler olduğu saptanmıştır<sup>80</sup>.

### c) Sendroma eşlik eden belirtiler

**Kişilik bozuklukları ve depresyon:** FS' li hastalarda anksiyete, stres ve hipokondriasis yaygın görülmektedir. Bu kişilik problemlerinin hastalığın bir nedeni mi yoksa kronik ağrı sonucu mu meydana geldiği tartışmalıdır. Fibromiyalji hastaları genellikle mükemmeliyetçi, sinirli, huzursuz ve ifade güçlüğü içinde bir görünüm sergilemekle beraber, bu hastalarda bazen somatizasyon bozukluğu ve depresyona rastlanabilir<sup>3</sup>.

**Baş ağrısı:** Özellikle frontoksipital bölgede hissedilen gerilim tipi baş ağrıları ve migren tipi ağrılar fibromiyalji hastalarında sık görülebilmektedir.

**Dismenore:** Premenstrüel sendrom ve dismenore sık görülen yakınmalardır.

**İrritabl barsak sendromu bulguları:** Bu hastalarda spastik kolon hastalığını andıran bulgular vardır. Hastalar genellikle kabızlıktan veya karın şişkinliğinden yakınmaktadırlar .

**Ağız ve göz kuruluğu:** Sikka sendromuna benzer ağız ve göz kuruluğu bulguları olabilmektedir. Bu bulguların kullanılan trisiklik antidepresan ilaçlar ve diğer ilaçlara bağlı olabileceği veya altta yatan başka bir romatizmal hastalığa da bağlı olabileceği unutulmamalıdır.

**Raynaud fenomeni:** Hastalarda % 30-38 oranında gerçek raynaud fenomeni veya soğuğa aşırı duyarlılık şeklinde raynaud benzeri durum olabilmektedir. Raynaud fenomeni ve fibromiyalji arasındaki ilişki henüz tam açıklığa kavuşmamıştır<sup>1</sup>.

**Kadın üretral sendromu:** Özellikle kadın hastalarda sık miksiyon ve dizüri ile karakterize üretral sendrom, medikal tedavi ile düzelebilmektedir.

### **Temporomandibular eklem şikayetleri**

**Diğer belirtiler:** Hastalarda göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, çene ağrısı, baş dönmesi, karın ağrısı, huzursuz bacak sendromu, fotosensitivite, kognitif sorunlar (düşünme, konsantrasyon bozukluğu ve bellek bozuklukları), mitral valv prolapsusu gibi çeşitli semptomlar olabilmektedir<sup>79</sup>.

### **2.1.6. Klinik Bulgular**

FS' de çok fazla fizik muayene bulgusu yoktur. Lökomotor sistem ve nörolojik muayene normaldir. En önemli fizik muayene bulguları; palpasyonla multipl hassas noktaların (tender points) varlığı, cilt kıvrım hassasiyeti, kutanöz hiperemi ve deride retiküler pigmentasyon olmasıdır<sup>1,2,78</sup>.

a). **Hassas Noktalar (Tender points):** FS' de en önemli muayene bulgusudur. Hassas noktalar karakteristik anatomik bölgelerdeki yumuşak doku hassasiyeti olarak tanımlanabilir ve genellikle kasta veya kas-tendon birleşme yerlerinde bulunmaktadır. FS' li hastalarda sağ ve sol vücut yarısında simetrik olarak yer alan 18 adet hassas nokta belirlenmiştir (Ek A).

Hassas noktalar, myofasyal ağrı sendromundaki tetik noktalardan farklı olarak yeterli düzeyde bir uyarı ile uyarıldıklarında ortaya çıkan ağrı lokalize kalır ve yayılmaz. Hassas noktaların palpe edilmesi için hasta muayene masasının kenarına rahat bir pozisyonda oturtulduktan sonra algometre ile 4 kg basınç uygulanarak tüm noktalarda ağrı oluşup oluşmadığı kontrol edilir. Çoğu zaman muayenede hastanın ağrıdan şikayetçi olmadığı alanlardaki hassas noktalarda da ağrı olduğu görülebilmektedir. Algometre kullanılmadığı takdirde palpasyon başparmak ya da işaret parmağı kullanılarak da yapılabilir. Hassas noktalar üzerine basıyı yapan parmağın tırnak altı derisinde bir soluklaşma meydana gelmesi, yeterli düzeyde bir bası uygulandığını gösterir. Hassas noktalar fibromiyalji için duyarlı ve özgüldür. Hem gözlemciler arası hem de aynı gözlemcide tekrarlanan, güvenilirliğin yüksek olduğu ve zaman içinde bu noktaların sabit kaldığı tespit edilmiştir. Hastalarda 9 çift spesifik hassas noktanın dışında vücudun daha birçok bölgesinde hassas noktalar vardır.

b). **Cilt kıvrım hassasiyeti (skinfold tenderness):** FS' li hastalarda trapeziusun 1/3 üst bölümünü örten deri parmaklar arasında rulo tarzında yuvarlanıp sıkıştırıldığında ağrı oluşmaktadır. Cilt kıvrım hassasiyeti hassas nokta bölgelerinde görülmekte ve hassas noktalara çok sıkı bir korelasyon göstermektedir.

c). **Kütanöz hiperemi (dermografizm):** Hassas noktaların ağrı yaratacak düzeyde uyarılmasını takiben kısa bir süre içinde deride lokal bir hipereminin ortaya çıkmasıdır. Hastalarda, kontrollere oranla daha belirgin olarak kütanöz hiperemi mevcuttur.

d). **Deride retiküler pigmentasyon:** Soğukta ekstremitelerde, özellikle alt ekstremitelerde görülen deri altında maviden mora değişen renklerde ağ şeklinde bir görünüm olarak rastlanabilmektedir.

#### 2.1.7. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri

FS' de rutin laboratuvar incelemeleri, serolojik testler, röntgen, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), sintigrafik yöntemler ve EMG incelemeleri normaldir. Temel değerlendirmede standart kan biyokimyası, kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve tiroid hormonları incelenmelidir. Eşlik eden artrit, diskopati gibi bir durum yoksa veya başka bir hastalık düşünülmüyorsa radyografik incelemeler, BT, MRI ve

sintigrafik incelemelere gerek yoktur.

İnflamatuvar veya metabolik myopati düşündüren klinik bulgu olmadıkça, biyopsiye gerek yoktur. Uykuda çekilen EEG' de görülen patolojik bulgu ve nöroendokrin testler şu anda diagnostik test olarak kullanılmamaktadır<sup>3</sup>.

#### 2.1.8. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda, myofasyal ağrı sendromu (MAS), kronik yorgunluk sendromu (KYS), psikojenik ağrı, depresyon, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, polimyaljia romatika gibi romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatiler düşünülmelidir. Romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatilerin ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar incelemeleri oldukça yararlıdır<sup>1,3</sup>.

a). **Myofasyal ağrı sendromu:** FS ile en kolay karışabilecek durum myofasyal ağrı sendromudur. Fibromiyaljiye benzer şekilde myofasyal ağrı sendromu da klinik olarak tanı konulan bir durumdur ve bu sendromda görülen tetik noktalar ile fibromiyaljideki hassas noktaların ayrımının iyi yapılamayışı karışıklığa yol açmaktadır. Bu iki sendromun tedavileri birbirinden oldukça farklıdır. Tablo 2' de bu iki sendrom arasındaki farklar gösterilmektedir<sup>1</sup>.

**Tablo 2. Fibromiyalji sendromu ile Myofasyal ağrı sendromu arasındaki farklar**

|                      | FS               | MAS            |
|----------------------|------------------|----------------|
| Cinsiyet             | Çoğunlukla kadın | Eşit?          |
| Fizik muayene        | Hassas noktalar  | Tetik noktalar |
| Lokalizasyon         | Genel            | Bölgesel       |
| Lokal tedaviye yanıt | Devamlı değil    | Tedavi edici   |
| Sistemik semptomlar  | Karakteristik    | ?              |

MAS, kas-iskelet sistemi ağrılarının sık rastlanan nedenlerinden biridir. MAS, tetik noktalar ile karakterize bölgesel kas ağrısı olarak tanımlanabilir. Çizgili kastaki gergin bandın içinde hiperirritabl bir odak şeklinde tanımlanan tetik noktalar, kas dokusunun içinde veya fasyasında olabilir. Bu bölgeler palpasyonla ve kompresyonla ağrılıdır ve palpe edildiklerinde karakteristik olarak yansıyan ağrıya neden olurlar. Bu yansıyan ağrılar, tetik noktaların lokalizasyonuna göre belirli bölgelerde hissedilirler<sup>1</sup>.

Yansıyan ağrı bölgesinde lokal vazokonstriksiyon, terleme, lakrimasyon ve pilomotor aktivite gibi otonom bulgular; dengesizlik, baş dönmesi, tinnitus ve motor koordinasyon bozukluğu gibi proprioseptif bozukluklar MAS' da görülebilmektedir. Myofasyal ağrıda aktif bir tetik noktada izlenen "seyirme yanıtı" patognomoniktir. Seyirme yanıtı kasın gergin bandının çekilmesi ile kasta görülebilen veya palpe edilebilen bir kontraksiyonun oluşmasıdır. Fibromiyalji ve myofasyal ağrı sendromlu hastaların bazılarında semptomlar ve hassas-tetik nokta muayeneleri arasında çok az fark bulunduğu izlenerek; myofasyal ağrı, fibromiyaljinin lokalize veya ağrılı bir formu da olabilir denilmektedir <sup>1,3</sup>.

**b). Kronik yorgunluk sendromu:** FS ile KYS tanı kriterleri birbirlerinden farklı olmasına rağmen (FS' de ağrı ve hassas noktalar; KYS' de ise kronik, şiddetli yorgunluk), bu iki hastalıkta da uyku bozukluğu, baş ağrısı, kas güçsüzlüğü gibi şikayetlerin olması karışıklıklara yol açabilmektedir. KYS genellikle daha önce sağlıklı olan genç ve orta yaştaki kadınlarda daha çok görülür. Bir grup FS' li hastada aynı zamanda KYS da olabileceği söylenmektedir<sup>1</sup>.

**c). Psikojenik Ağrı:** FS' un fizik muayene bulguları arasında HN dışında bulgu olmaması ve hastaların tüm laboratuvar ve radyolojik tetkiklerinin normal oluşu bu sendromu yeteri kadar tanımayan doktorların psikolojik bozukluk tanısını düşünmelerine neden olabilir. Psikojenik ağrı, sinir ve kas iskelet sistemi anatomisi ile uyumlu değildir. Özellikle hasta için bir anlam taşıdığı durumlarda taklit ve istismar olaylarına sıkça rastlanılabilir. Psikojenik kökenli ağrısı olan hastaların depresyon, nöroz ve sosyal uyum bozuklukları gibi ilave ruhsal problemleri vardır. Yakınmalarını garip ve çok dramatik bir biçimde ifade ederler. Ağrının yeri belirsiz ve gezicidir, zaman içerisinde değişir. Hastalar her türlü dokunmaya ani ve abartılmış geri çekilmelerle karşılık verirler ve yakınmaları analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlarla düzelmez. FS' da ise ağrının yeri ve karakteri bellidir. Belirtiler iklim şartlarına göre değişim gösterir. Hafif palpasyona dayanıklılıkları iyidir<sup>3</sup>.

**d). Diğer klinik durumlar:** FS' un ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken diğer durumlar; depresyon, polimyaljia romatika, hipotiroidizm, konnektif doku hastalıkları, yaygın bursit-tendinit, overuse sendromları, diffüz idiopatik skeletal hiperosteozeis, yaygın osteoartrit, metabolik myopati, parkinson hastalığı, alkolik myopati ve hiperparatiroidizmdir. Daha önce de belirtildiği gibi FS bu hastalıklarla birlikte seyredebilir. Bu hastalıkların bir çoğunda klinik ve laboratuvar ayırıcı tanıda yardımcıdır<sup>1</sup>.

### 2.1.9. Tedavi

Hasta ve doktor açısından FS tedavisi zor bir hastalıktır. Hastaların çoğunda ağrı

devamlıdır veya ataklarla seyrederek, çoğunda yorgunluk ve uyku bozukluğu devam eder. Çok az bir oranında, uzun dönemde tüm semptomların düzeldiği görülebilir .

FS' li hasta popülasyonu oldukça heterojendir, bu nedenle hastalığın yönetimi hastaya göre düzenlenmelidir. Tedavi yelpazesi ilaç kullanımından kardiyovasküler egzersizlere, psikoterapiden hipnoterapiye, EMG biofeedback uygulamasından yüzme, su aerobiği gibi spor faaliyetlerine kadar uzanmaktadır. Üstelik her hasta için tedavi sıklığı ve süresi ayrı ayrı planlanmalıdır. Tedavide amaç ağrıyı yok etmekten ziyade kognitif davranışsal tedavi ile fonksiyon kayıplarını düzeltmeye yönelik olmalıdır ve hastanın yaşantısını buna göre ayarlaması sağlanmalıdır. Böylece doktora gitme sıklığı ve ilaç kullanma ihtiyacı azaltılarak, iş ve sosyal hayata geri dönüş sağlanabilmektedir.

FS tedavisi:

1. Hastanın bilgilendirilmesi ve eğitimi
2. Davranış tedavisi
3. Uygunun düzeltilmesi ve düzenli bir yaşam biçimi sağlanması
4. Medikal tedavi
5. Egzersiz ve fiziksel uyumun artırılması
6. Fizik tedavi, relaksasyon, EMG biofeedback, akupunktur, hipnoz
7. Lokal enjeksiyonlar

**1). Hastanın bilgilendirilmesi ve eğitimi:** Hastanın hastalığı hakkında bilgilendirilmesi ve kendi kendilerini kontrol ederek semptomlarını nasıl azaltabileceklerini öğretmek tedavinin önemli bir parçasıdır. Hastalık hakkındaki bilgiler hastalara uygun bir dille anlatılmalı, hastalığın el ve ayaklarında şekil bozukluklarına yol açmayacağı söylenmelidir. Hastaya hastalığın doğal seyri, kişilik özellikleri, sık tekrarlaması hakkında bilgi verilmelidir. Bu şekilde hastanın semptomlarını daha iyi anlaması sağlanır. Eğitim, hastanın ağrı eşiğini azaltmaz ancak kanser ya da kötüye giden başka bir hastalık endişesini giderir. Hastalığın psikolojik kökenli bir rahatsızlık olmadığı, ancak stres, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, travma, aşırı çalışma ve kötü postürün şikayetleri arttırabileceği belirtilmelidir<sup>3</sup>.

Eğitimde özellikle vurgulanması gereken bazı noktalar vardır. Önemli sorunlardan birisi yorgunluktur. Hastalarda kolayca yorgunluk geliştiği için işlerini bölerek yapmalıdırlar. Özellikle günün sonuna doğru çok yorgunluk hisseden hastalara farklı uğraş ve istirahat programları gündüz için yararlı olur. Programın doğru detayları deneme ve yanılma ile

belirlenir.

**2). Davranış tedavisi :** Başarılı bir FS tedavisinde gereklidir. Davranışsal değişiklikler, hastaya hastalığının iyileşmesinin kendi elinde olduğunu belirtmekle başlar. Amaç hastayı mutlu ve fonksiyonel hale getirebilmektir. Fiziksel egzersizler kadar dinlenme ve eğlenme üzerinde de durulmalıdır. Hastalığın mükemmelliyetçi kişilikli olanlarda sık görüldüğü ve düzeltilmesi gerektiği vurgulanmalıdır. İş-meşguliyet terapisiyle hasta yönlendirilebilmekte, hastalık nedeni ile işten ayrılmalara engel olunabilmektedir.

Stresle başa çıkma, birinci veya ikinci vizitte ele alınması gereken ilk problemdir. Bu amaca ulaşabilmek için, relaksasyon, derin solunum ve germe egzersizlerinin de eklendiği bir egzersiz programı uygulanır. Egzersizler mümkün olduğunca sakin bir ortamda ve hoşlanılan bir müzikle uygulanmalıdır.

**3). Uykunun düzeltilmesi ve düzenli bir yaşam biçimi sağlanması:** Hastalara düzenli bir yaşam önerilmelidir. Düzenli uyku saati, her gece yaklaşık 8 saat uyku süresi, uyku öncesi alkol ve kafein alınmaması, sigara içilmemesi, rahat bir yatak ve sessiz bir ortamda uyuması ve gerekirse trisiklik antidepresan ilaç önerilmelidir <sup>1,3</sup>.

**4). Medikal tedavi:** FS' un uzun dönemli tedavisi çok zordur. Doğal seyri, sürekli geçmeyen ağrılar şeklindedir. Yalnız başına herhangi bir ilaç tedavisi şu anda fibromiyalji için yeterli değildir. En sık antidepresanlar, anksiyolitikler, kas gevşeticiler ve nonsteroid antiinflatuvarlar (NSAİİ) kullanılmaktadır. Tek başına NSAİİ' nin veya analjeziklerin çok az yararı vardır. Narkotiklerin, steroid ve hipnotiklerin tedavide yeri çok sınırlıdır <sup>81</sup>.

Antidepresanlardan trisiklikler, selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve monoamin oksidaz inhibitörleri kullanılmaktadır <sup>82,83</sup>. Antidepresanların uyku, yorgunluk, iyilik hali gibi parametrelere olumlu etki ettiği fakat hassas noktaları etkilemediği saptanmış ve ilaçlar arasında belirgin bir fark olmadığı gözlenmiştir. En olumlu etkileri uyku kalitesi üzerine olan etkileridir<sup>84</sup>. Antidepresan ilaçların içinde FS' unda en çok kullanılan ve etkinliği açısından halen ilk sırada olan amitriptilindir<sup>81</sup>.

FS' de son zamanlarda kullanılmaya başlanan ve üzerinde çok çalışılan yeni bir tedavi seçeneği de tropisetrondur <sup>85,86</sup>. Tropisetron selektivitesi yüksek, kompetitif 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistidir ve C fibrillerinden P maddesinin salınımını azalttığı düşünülmektedir. Genellikle iyi tolere edilir; en önemli yan etkileri baş ağrısı ve kabızlıktır.

**5). Egzersiz ve fiziksel uyumun artırılması:** FS tedavisinde egzersizlerin rolü gün geçtikçe daha iyi anlaşılmakta ve kabul görmektedir. Bir meta-analiz sonucuna göre fibromiyalji tedavisinde en iyi sonuç, ilaç tedavisiyle birlikte non-farmakolojik yaklaşımın (egzersiz ve

kognitif terapi) birlikte uygulanması ile elde edilmektedir<sup>87</sup>. Egzersiz tedavisi fiziksel kondüsyonu artırır, kas gücünü korur, mikrotravmaya direnci, dayanıklılığı ve esnekliği artırır, uykuyu düzenler ve depresyonu azaltır. Aerobik egzersiz sonrası endojen endorfin, prolaktin, GH salınımı artarak ağrıya duyarlılık azalmış olur<sup>88</sup>. Ancak egzersizler dikkatli bir şekilde planlanmalı , yavaş başlanmalı ve kademeli olarak artırılmalıdır. Egzersizin iyilik halini sürdürmede yardımcı olduğu aşamada ilaçlar gün aşırıya geçip bırakılabilmektedir<sup>27</sup>.

**6). Fizik tedavi ve diğer yöntemler:** FS' li hastaların tedavisinde çeşitli fizik tedavi modaliteleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Germe, güçlendirme, masaj, manipulasyon, mobilizasyon; sıcak, soğuk, ultrason, elektroterapi, eletromanyetik enerji gibi fiziksel enerji modaliteleri kullanılır. Bunlarla kasların gevşemesi, ağrı ve spazmın azaltılması ve endojen opioidlerin salınımının artırılması ile hastaların egzersize uyumu artırılır. Diğer tedavi modaliteleri olarak TENS, lazer, EMG biofeedback ve hassas nokta enjeksiyonları da uygulanmaktadır. Ne yazık ki bu modalitelerin etkisini değerlendiren, vaka sayısı fazla ve metodolojisi iyi olan kontrollü çalışmalar mevcut değildir<sup>27</sup>.

Sonuç olarak tedavi çok yönlü bir yaklaşım gerektirir ve egzersizler tedavi protokolünde mutlaka olmalıdır.

## 2.2. HUMAN PARVOVİRÜS B19

Human parvovirus B19 (HPV B19) ilk kez 1975 yılında İngiltere' de, Cossart ve ark. tarafından asemptomatik kan donörlerinden alınan serum örneklerinin hepatit B virusu antijeni yönünden araştırılması sırasında B19 kodlu örnekte tesadüfen izole edilmiştir. Sonraki çalışmalarda parvovirus B19' un kronik hemolitik anemili hastalarda geçici aplastik kriz, çocuklarda döküntülü yaygın bir hastalık olan eritema infeksiyozum (EI) veya beşinci hastalık, nonimmün hydrops fetalis, artropati ve immün yetmezliği olanlarda kronik anemiye neden olduğu tespit edilmiştir. HPV B19' un ayrıca vaskülit, miyokardit, nöropati, ensefalopati, hepatit, nefropati, nötropeni, trombositopeni, purpura ve hemofagositik sendromla ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>89,90</sup>.

### 2.2.1. Epidemiyoloji

Human parvovirus B19 enfeksiyonu dünyadaki tüm coğrafik bölgeler üzerinde sporadik olgular veya daha çok epidemiler şeklinde bütün yıl boyunca görülebilmektedir. Ilıman iklimlerde genellikle kış sonu ve erken ilkbahar döneminde başlayıp 2-6 ay süren

epidemilere yol açar. HPV B19 enfeksiyonunun salgınları çoğunlukla okullarda ve kreşlerde meydana gelir. Okullarda çocukların % 10-60' ı B19 ile enfekte olur ve seropozitif hale gelenlerin % 40 kadarı klinik belirti verir. Salgınlar sırasında çocuklar ve erişkinlerde asemptomatik enfeksiyon oranı % 10-60 arasında değişir<sup>90</sup>.

Serolojik çalışmalar HPV B19 immünitesinin yaşla giderek arttığını göstermiştir. Enfeksiyon her iki cinste benzer sıklıkta görülmektedir. Antikorlar en çok 4-10 yaşları arasında kazanılır ve bu yaşlardan sonra daha düşük bir hızda yükselmeye devam eder. Farklı yaş gruplarında HPV B19 IgG antikor prevalansı; 0-4 yaş grubunda % 10, 5-19 yaş grubunda % 15-60 ve erişkinlerde seropozitivite yaklaşık % 40-65 olarak ifade edilmektedir<sup>90,91,92,93</sup>.

Virüs, hastalığın viremi fazı sırasında solunum yolu ve oral sekresyonlarda bulunur ve bulaşmanın temel yolu bu sekresyonlarla direkt temastır. Kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ile parenteral geçiş olur. Ayrıca anneden fötüse vertikal yolla veya nozokomiyal yolla bulaşma da mümkündür<sup>90</sup>.

### 2.2.2. Parvovirus B19' un genel özellikleri

**Sınıflandırılması:** Parvovirus B19 küçük zarfsız DNA viruslarından oluşan Parvoviridae familyasının bir üyesidir. HPV B19, şimdilik insanlar için patojen olduğu bilinen tek parvovirus olarak saptanmıştır. Parvoviridae familyası vertebralıları enfekte eden Parvovirinae ve böcekleri enfekte eden Densovirinae olmak üzere iki subfamilyaya ayrılır. Parvovirinae subfamilyasında Erythrovirus, Parvovirus ve Dependovirus genusları yer alır<sup>89</sup>.

**Virusun yapısı:** Parvovirus B19 18-26 nm büyüklüğünde zarfsız, ikosahedral yapılı bir DNA virusu olup en küçük DNA virusları arasında yer alır. Viral genom 5.5 kb uzunluğunda, negatif polariteli, lineer, tek iplikli DNA' dır. Viral kapsid VP-1 ve VP-2 olmak üzere iki yapısal proteinden oluşur. VP-2 kapsidin majör proteindir. Her iki protein virusun total protein kitlesinin yaklaşık % 80' ini oluşturur. Virusun diğer bir proteini yapısal olmayan proteindir (non strüktürel protein; NS-1) ve hücrenin ölümü ile ilişkilidir<sup>91</sup>. HPV B19' un tek antijenik tipi vardır. Farklı klinik semptomları olan hastalardan izole edilen viruslar benzerdir. Buna karşın HPV B19 enfeksiyonundan sonra yaşam boyu süren immünitenin kazanılması virusun nötralize edilebilen tek tipinin varlığını doğrular<sup>90</sup>.

**Replikasyonu:** Parvovirus B19 ile intranazal olarak enfekte edilen sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalarda, virusun önce üst solunum yolunda çoğaldığı sonra viremi yaparak kemik iliği hücrelerine yayıldığı görülmektedir. HPV B19 için primer hedef hücreler mitotik

olarak aktif eritroid progenitor hücrelerdir. Konak hücredeki kan grubu P antijeni (globoside) B19 için reseptör olarak tanınmıştır. Parvovirus B19, konak hücrenin nükleusunda DNA sentezini gerçekleştirir. DNA sentezi sadece geç "S" fazında bulunan hücrenin bazı ürün ve fonksiyonlarına bağımlıdır. P antijeni taşıyan megakaryosit, endotelyal hücreler, fetal karaciğer ve fetal miyokardiyal hücreler gibi non eritroid hücrelerde viral replikasyon olmasa dahi NS-1' in ekspresyonu hücrenin ölümüne yol açabilir<sup>90</sup>.

### 2.2.3. Patogenezi ve immünite

HPV B19 enfeksiyonlarının patogenezi ile ilgili bilgiler gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. HPV B19 ile intranazal olarak enfekte edilen sağlıklı kişilerde, doğal yoldan gelişen hastalık ile birçok ortak özelliği gösteren bifazik seyirli bir hastalığın olduğu saptanmıştır. Bu kişilerde, virusun intranasal inokülasyonundan yaklaşık bir hafta sonra " dot blot " hibridizasyon yöntemi ile saptanabilen yoğun bir viremi dönemi geliştiği gözlenmektedir. Bu dönemde, virüsler, nasal akıntı ve nasal lavajda da saptanabilmektedir. Dolayısıyla hastalığın *birinci fazı*, vireminin olduğu dönemdir ve bu dönemde kişilerde klinik olarak ateş, halsizlik, baş ağrısı, miyalji, kaşıntı gibi prodromal belirtiler görülmektedir. Yaklaşık 10. günde retikülosit sayısında belirgin azalma, hemoglobin düzeyinde hafif bir düşme ile birlikte nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısında hafif bir artış saptanmaktadır. Bu sırada yapılan kemik iliği analizinde eritroid serinin tüm gelişme evrelerinde belirgin bir azalma olduğu; granülosit-makrofaj öncül hücrelerindeki azalmanın da bunu izlediği saptanabilir. Enfeksiyonun asıl karakteristik bulguları virüsün inokülasyonundan sonra on yedinci günde eritemli döküntü ve artropati izlendiği, vireminin kaybolduğu ve immün cevabın görüldüğü dönem *ikinci fazı* olarak kabul edilmektedir. Bu semptomların gelişmesinde virus ve antikorlardan oluşan immün komplekslerin aracı olduğu düşünülür. Döküntüsüz enfeksiyonun nedeni bilinmez<sup>94</sup>.

Enfeksiyonun serolojik bulguları inokülasyondan yaklaşık on gün sonra belirlenebilmektedir. HPV B19 IgM kompleksinin saptanmasından bir hafta sonra IgG kompleksi saptanabilir. Hastalığın birinci fazının sona ermesi ile vireminin rezolüsyonu ve virüse özgü antikorların saptanabilir düzeyde ortaya çıkışı arasında düzgün bir korelasyon mevcuttur.

Viremi sırasında virus kemik iliğindeki eritroid progenitor hücrelerde litik enfeksiyon oluşturur. Eritropoezis 4-7 gün süreyle durur. Retikülositopeni görülür. Hemotolojik olarak normal konakta bu durum klinik olarak belirtisizdir. Sadece hemoglobinde hafif düşme ile

sonuçlanır. Oysa eritrosit yaşam süresinin kısa olduğu kronik hemolitik anemili hastalarda derin bir retikülositopeni ve hemoglobin konsantrasyonunun çok düşük düzeylere inmesi aplastik kriz denilen geçici anemiye neden olur. Antikor üretiminin başlamasıyla kanda retikülositler tekrar görülür ve hemoglobin normal değerine erişir. Immün yetmezliği olan hastalarda ise muhtemelen yetersiz antikor cevabından dolayı persistan enfeksiyon görülür.

HPV B19 enfeksiyonuna karşı gelişen immün cevap büyük oranda hümoraldir. İyileşme enfeksiyonun başlangıcından yaklaşık 10 gün sonra tespit edilen IgM antikor cevabı ile başlar. Daha sonra IgG antikor cevabı gelişir. IgM cevabı 2-3 aydan fazla sürmez. IgG cevabı ise yıllarca muhtemelen yaşam boyu sürer. Immün cevap önce dominant olarak majör kapsit proteini VP-2, konveselan dönemde ise başlıca VP-1'e karşı gelişir<sup>91,95</sup>.

#### **2.2.4. Parvovirus B19' un oluşturduğu hastalıklar ve klinik bulgular**

##### **Eritema İnfeksiyozum**

HPV B19 enfeksiyonunun en yaygın belirtisi Eİ' dir. Aynı zamanda beşinci hastalık olarak ta bilinir. Sıklıkla 4-15 yaş arası çocuklarda ortaya çıkar. Okullarda büyük salgınlar bildirilmiştir. Sporadik enfeksiyonlar da görülebilir. Hastalığın inkübasyon süresi 4-14 gündür. İnkübasyon periyodundan sonra yaklaşık beş gün süren hafif ateş, baş ağrısı, miyalji, abdominal şikayetler, üst solunum yolu semptomları ve kaşıntı gibi nonspesifik prodromal belirtiler görülür. Bu belirtiler erişkinlerde çocuklara göre daha çok ortaya çıkar. Prodromal belirtilerden sonra yaklaşık yedi gün süren asemptomatik bir dönemden sonra hastalığın döküntü fazı başlar. En belirgin özelliği olan döküntü öncelikle yüzde başlar, daha sonra ekstremitelerde ve boyunda ortaya çıkarak kafes örgü görünümüne yol açar. Tipik olarak malar bölgede, parlak eritemli ve maküler tarzda ortaya çıkar ve tokat atılmış yanak görünümü verir. Bu döküntü kimi zaman göz çukurlarına ve burun kanatlarına doğru da yayılabilir, ağız çevresinde solukluk ve kepeklenme oluşabilir. Hastaların % 10-80' inde döküntüler geçtikten sonra, lokal irritasyon, banyo, emosyonel stres, güneş ışınları ve sıcaklık değişimleri gibi uyaranlar ile çok kısa süreler için döküntü tekrarlayabilmektedir.

Eİ geçiren hastaların çoğu döküntünün varlığı dışında fazla rahatsızlık hissetmez, bu özelliğiyle iyi gidişli bir hastalık olduğu söylenebilir. Ancak hastaların bir kısmında viral hastalıkların semptom ve bulguları az da olsa oluşabilmektedir. Hastalık, erişkinlerde, çocuklara oranla daha ağır bulgularla ortaya çıkabilir. Hastaların % 80' inden fazlasında artralji veya artrit bulguları mevcuttur. Artrit bulguları çoğunlukla kadınlarda görülmektedir<sup>91</sup>.

Çoğunlukla tedaviye ihtiyaç yoktur. Asetaminofen, ibuprofen eklem ağrıları ve şişliği

için verilebilir. Antihistaminik ilaçlar kaşıntıyı azaltmak için kullanılabilir<sup>90,95</sup>.

### **Artropati**

Artrit insidansı kesin olarak bilinmemektedir. Çünkü artrit, döküntü veya diğer bulgular olmaksızın tek başına görülebilmektedir. Ancak erişkinlerde özellikle kadınlarda çocuklara göre daha yaygındır. Artropati erişkinlerin % 50-80' inde, çocukların ise % 10' undan daha azında oluşmaktadır. Karakteristik klinik görünüm akut başlangıçlı, simetrik poliartropatidir. HPV B19 artropatisi olan çoğu erişkinde sadece eklem bulguları görülmekte, enfeksiyonun diğer bulgularına ise çok nadir hastada rastlanmaktadır. En sık tutulan eklemler ve görülme sıklığı sırasıyla, metakarpofalangeal eklemler, proksimal interfalangeal eklemler, dizler, el bileği ve ayak bileğidir. Artropati döküntülü veya döküntüsüz olabilmekte ve döküntünün başlangıcından önce veya sonra ortaya çıkabilmektedir. Akut eklem şişliği ile eklemlerde sertlik görülür ve bu bulgular genellikle 10-14 gün sürer, bazen aylarca, nadiren yıllarca devam edebilmektedir<sup>90,95</sup>.

### **Aplastik Krizler**

HPV B19 enfeksiyonunun en önemli belirtilerinden biri kronik hemolitik anemili hastalarda ortaya çıkan geçici aplastik krizdir. Orak hücreli anemi, hereditör sferozitoz, talasemi, piruvat kinaz eksikliği, otoimmün hemolitik anemi ve demir eksikliği anemisi gibi çeşitli hematolojik bozukluklarda görülen aplastik krizler HPV B19 enfeksiyonuna bağlı olabilmektedir. Hastalık akut başlar ve genellikle 7-10 gün sürer. Hastalarda genellikle kriz öncesi 2-3 gün içinde ateş, solukluk, baş ağrısı ve halsizlik belirtileri görülür. Döküntü de görülebilir. Bu tip hastalarda ortaya çıkan aplastik krizler ile HPV B19 arasında % 90' dan daha fazla bir oranda birliktelik olduğu saptanmıştır<sup>90,95</sup>.

### **Fetal Enfeksiyon**

Fetal enfeksiyon semptomatik veya asemptomatik maternal HPV B19 enfeksiyonundan sonra görülebilmekte ve nonimmün hidrops fetalis, spontan abortus veya ölü doğum gibi komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir. Gebelerde parvovirus enfeksiyonları erişkinlerde olduğu gibi çoğunlukla asemptomatiktir veya grip benzeri semptomlar, rubella tipi deri döküntüleri ve artralji ile seyretmektedir. Maternal HPV B19 enfeksiyonunda oluşan yoğun viremi sırasında virus plasenta ve fötusa geçme riski vardır. Enfeksiyon gebeliğin ilk trimestrinde olursa spontan abortus, ileri dönemde olursa nonimmün hidrops fetalis veya ölü

doğuma neden olabilir. Üçüncü trimesterde oluşursa genellikle komplikasyonla sonuçlanmaz<sup>90</sup>.

### **Kronik HPV B 19 Enfeksiyonu**

İmmün eksikliği olan hastalarda, genel olarak HPV B19 enfeksiyonu kronikleşmektedir. Bu hastalarda, saf eritrosit aplazisi oluşma olasılığı sıktır. İmmün cevabın yetersizliği nedeniyle virüse özgü antikorlar yapılamadığından hastalarda persistan bir viremi oluşmaktadır. Kronik HPV B19 enfeksiyonu akut lenfoblastik lösemi, HIV enfeksiyonu, Burkitt lenfoma, Wilm's gibi maligniteler nedeniyle immünsüpressif ilaç tedavisi alan hastalarda bildirilmiştir. Kronik HPV B19 enfeksiyonlarında Eİ belirtisi pek görülmez. Bu bulgu antikor üretiminin yokluğu ile uyumludur<sup>90</sup>.

Hastalara uygulanan intravenöz immünglobülin tedavisinden sonra aneminin düzeldiği ve vireminin ortadan kalktığı gözlenmektedir. HPV B19 enfeksiyonunun kontrolü için, insanlarda viral kapsid proteinlerine karşı oluşan nötralize edici antikorların önemli rol oynadıkları açıktır. Ancak henüz, HPV B19' a karşı hücrel immün yanıtın nasıl ve ne derecede olduğu açıklık kazanmış bir konu değildir<sup>96</sup>.

### **2.2.5. Laboratuvar Tanısı**

Eİ, klinik olarak salgınlar sırasında yanaklardaki tipik döküntüden dolayı kolaylıkla tanınır ancak sporadik enfeksiyon ve atipik döküntülü hastalar muhtemelen yanlış tanınabilir. Kesin tanı laboratuvar testleri ile konur. Serumda, HPV B19 IgM seviyeleri viremiye ait semptomların başlangıcından sonraki ilk üç gün içerisinde belirlenebilir düzeylere ulaşmakta, 2-3 haftada pik yapıp, 2-3 ay sürmektedir. Nadiren 6 aya kadar pozitif kalabilmektedir. HPV B19 IgM seropozitif hastaların büyük bir kısmında tükürük örneklerinde de tespit edilebilir seviyededir. IgG genellikle üçüncü haftada gelişir, yıllarca devam eder ve geçirilmiş enfeksiyonun göstergesidir.

HPV B19 viral antijen tespiti için ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) veya immüno Floresan testi kullanılabilir. Ancak bu testler DNA testleri kadar duyarlı değildirler. HPV B19 DNA' sını tespit için DNA hibridizasyon testi, dot blot hibridizasyon, in situ hibridizasyon ve PCR (polimerase chain reaction) testi kullanılabilir. PCR yöntemi diğer testlere göre son derece spesifik ve sensitiftir. PCR ile virüs, respiratuar sekresyonlarda, kemik iliğinde, dalakta, değişik fetal organlarda, amniyon sıvısında saptanabilmektedir.

Rubella ve Eİ, klinik olarak birbirlerine benzerlik gösterdiklerinden, özellikle gebelik sırasında rubellayı gözden kaçırmamak için rubella ve HPV B19 antikorları bakılması uygun

olacaktır <sup>97</sup>. Ancak eğer bir erişkinde simetrik, akut artrit bulguları mevcutsa bu kişilerde HPV B19 enfeksiyonunu ekarte etmek için B19 IgM düzeyine bakılmalıdır. Çünkü böyle hastalar kolaylıkla başka artrit sebepleriyle karışabilmektedir. Nitekim HPV B19 enfeksiyonu oldukları sonradan anlaşılan altı hasta, Lyme hastalığına bağlı artrit bulguları olduğu düşünülerek gereksiz yere Lyme hastalığına yönelik tedavi almışlardır <sup>97,98</sup>.

İmmün eksikliği olanlarda kronik HPV B19 enfeksiyonunu göstermek oldukça güç olabilir, spesifik antikorlar geç oluşabilir veya hiç oluşmayabilir bu yüzden hastalığın tanısında PCR ile DNA' nın gösterilmesi gereklidir ayrıca klinik bulgular ve kemik iliği bulgularından yararlanılabilmektedir <sup>94</sup>.

Intrauterin enfeksiyon düşünüldüğünde mutlaka annede HPV B19 IgM bakılmalıdır. HPV B19 ile karşılaşmış gebelerde alfa fetoprotein ve ultrasound ile takiplerin hidrops gelişiminin erken tesbiti açısından önemi vardır. Kordon kanı ve amniyon mayisinden alınan örneklerde PCR ile tanı konulabilmektedir <sup>90,91</sup>.

#### **2.2.6. Tedavi ve korunma**

HPV B19' a karşı spesifik antiviral ajanlar ve aşı henüz geliştirilmemiştir. Enfekte hastalara destekleyici tedavi yapılır. Eİ çoğunlukla benign seyreder ve nadiren tedavi gerekir. Artropati için analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Aplastik krizli çocuklara eritrosit transfüzyonu yapılması gerekebilir. Kronik HPV B19 enfeksiyonu olan immün sistemi bozuk hastalara intravenöz immünoglobulin verilmesi aneminin düzelmesini sağlar. Fetal hidrops gelişen durumlar için intrauterin kan transfüzyonu yapılması uygun olabilir <sup>105</sup>.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Hastalar

Çalışmaya Nisan 2002 - Şubat 2003 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı Polikliniği' ne başvuran yaşları 20 – 65 ( ortalama  $44.25 \pm 8.3$  ) arasında değişen ve fibromiyalji sendromu tanısı konulan 75 hasta alındı.

Fibromiyalji sendromu tanısı 1990 American College of Rheumatology sınıflandırma kriterleri temel alınarak; yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, boyun, sırt ve bel ağrısı yakınması ile polikliniğimize başvuran hastaların ayrıntılı sorgulanması, fizik muayenesi ve laboratuvar incelemeleri sonucunda konulmuştur. Daha öncesine ait ilaç ve fizik tedavi öyküleri de sorgulanarak son 1 ay içinde herhangi bir tedavi almayan, 20 – 65 yaş arasındaki hastalar çalışma grubu olarak seçilmiştir. Bilinen bir metabolik ve endokrin hastalığı olanlar, o anda immünoşüpresif tedavi alanlar, aktif atriti olanlar ve semptomları fiziksel bir travma sonrası başlayanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet açısından uyumlu, yaygın ağrı, uyku bozukluğu ve sistemik hastalık öyküsü bulunmayan 75 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı ve çalışmaya alınacak tüm bireylerin olurları alınmıştır.

#### 3.2 Çalışma Protokolü

Hastalar ve kontrol grubundaki bireylerin ayrıntılı öykü ve fizik muayeneleri yapılarak bir değerlendirme formu doldurulmuş, hasta grubuna ayrıca Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) uygulanmıştır. Her hastaya yaşı, mesleği, hastalık süresi, semptomların başlangıcında viral bir enfeksiyon öyküsü olup olmadığı ve eğer olduysa ne gibi klinik belirtileri olduğu ve klinik olarak izlenen fibromiyalji semptomları sorgulanıp, hassas nokta sayıları belirlenmiştir. Ayrıca tüm hastalarda tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, rutin biyokimyasal analiz, C-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF), anti-streptolizin-O (ASO), anti-nükleer antikor (ANA), kreatin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH) ve tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için serbest T3, serbest T4 ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeylerine bakılmıştır.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden ayrıca standart vakumlu enjektör ile alınan 4-5 cc kan örneğinin serumu ayrılmış ve testin yapılacağı zamana kadar  $-20^{\circ}\text{C}$ ' de

saklanmıştır. Parvovirus B19'a karşı gelişen IgM antikor cevabının tesbiti için Parvovirus B19 IgM ELISA ( IBL Immuno-biological laboratories, Hamburg, Cat Nr:RE 571 31), IgG antikor cevabının tesbiti için Parvovirus B19 IgG ELISA ( IBL Immuno-biological laboratories, Hamburg, Cat Nr: RE 571 21) ticari ELISA kitleri kullanılmıştır.

### **Parvovirus B19 IgM ELISA**

Testin içindekiler;

- 1- Antijen kaplı mikropalak: 1x8 kuyulu 12 striplik plak. Kuyular IgM spesifik Parvovirus antijen ile kaplıdır.
- 2- Konsantre yıkama solüsyonu: 10 kez konsantre 60 ml'lik 1 şişe. Yıkama solüsyonu, 1 kısım konsantre yıkama tamponu 9 kısım distile su ile dilüe edilerek hazırlandı.
- 3- Konjugat: Kullanıma hazır 10 ml'lik 1 şişe. Horseradish peroksidaz ile konjuge anti human IgM antikor
- 4- TMB-substrat solüsyonu: Tetramethylbezidine (TMB) Kullanıma hazır 10 ml'lik 1 şişe
- 5- TMB-stop solüsyonu: 1M sülfirik asit ( $H_2SO_4$ ) Kullanıma hazır 10 ml'lik 1 şişe
- 6- Dilüent solüsyonu: Kullanıma hazır 110 ml'lik 1 şişe
- 7- Pozitif kontrol: 10 kez konsantre 100 µl'lik 1 şişe
- 8- Negatif kontrol: 10 kez konsantre 100 µl'lik 1 şişe
- 9- Standart solüsyonları: Farklı konsantrasyonlarda Parvovirus IgM içeren A, B, C, D standart solüsyonları
- 10- Romatoid faktör (RF) adsorbans solüsyonu: Kullanıma hazır 1 ml'lik 1 şişe

Testin yapılışı;

- 1- Çalışmaya başlamadan önce kit oda ısısında 30 dakika bekletildi.
- 2- Bir seri tüpte serum örnekleri 1/101 oranında dilüe edildi. (10µl serum, 1 ml dilüent solüsyonu)
- 3- 200 µl dilüe serum üzerine 10µl RF adsorbans solüsyonu eklendi ve birkaç kez karıştırıldı.
- 4- Kontrol serumları, standartlar 1/10 oranında dilüe edildi.
- 5- A1 kuyusuna negatif kontrol, B1 kuyusuna pozitif kontrol, C1, D1, E1, F1 kuyularına sırasıyla dilüe standart A, B, C, D, takip eden kuyulara serum örneklerinden 100 µl konuldu.
- 6- Mikropalak 37°C'de 1 saat inkübe edildi.

- 7- İnkübasyondan sonra plak otomatik olarak yıkama cihazı kullanılarak 300 µl yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı.
- 8- Her kuyuya 100'er µl konjugat dağıtıldı.
- 9- Plak 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
- 10- İnkübasyon sonrası plak tekrar 3 kez yıkandı.
- 11- Bütün kuyulara 100µl TMB-substrat solüsyonu konuldu.
- 12- Plak 30 dakika oda ısısında karanlıkta bekletildi.
- 13- Her kuyuya 100'er µl stop solüsyonu ilave edilerek reaksiyon durduruldu.
- 14- Sonuçlar 450 nm dalga boyunda spektrofotometrede okundu.
- 15- Standart C için bulunan adsorbans değerinden yüksek olan değerler pozitif olarak kabul edildi.

### **Parvovirus B19 IgG ELISA**

Testin içindekiler;

- 11- Antijen kaplı mikroplak: 1x8 kuyulu 12 striplik plak. Kuyular VP2 kapsid antijen ile kaplıdır.
- 12- Konsantre yıkama solüsyonu: 10 kez konsantre 100 ml'lik 1 şişe. Yıkama solüsyonu, 1 kısım konsantre yıkama tamponu 9 kısım distile su ile dilüe edilerek hazırlandı.
- 13- Konjugat: Kullanıma hazır 10 ml'lik 1 şişe. Horseradish peroksidaz ile konjuge anti human IgG antikor
- 14- TMB-substrat solüsyonu: Tetramethylbezidine (TMB) Kullanıma hazır 10 ml'lik 1 şişe
- 15- TMB-stop solüsyonu: 1M sülfirik asit (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) Kullanıma hazır 10 ml'lik 1 şişe
- 16- Dilüent solüsyonu: Kullanıma hazır 110 ml'lik 1 şişe
- 17- Pozitif kontrol: 10 kez konsantre 500 µl'lik 1 şişe
- 18- Negatif kontrol: 10 kez konsantre 500 µl'lik 1 şişe
- 19- Standart solüsyonları: Farklı konsantrasyonlarda Parvovirus IgG içeren A, B, C, D standart solüsyonları

Testin yapılışı;

- 1- Çalışmaya başlamadan önce kit oda ısısında 30 dakika bekletildi.
- 2- Bir seri tüpte serum örnekleri 1/101 oranında dilüe edildi. (10µl serum, 1 ml dilüent solüsyonu)
- 3- Kontrol serumları ve standartlar 1/10 oranında dilüe edildi.

- 4- A1 kuyusuna negatif kontrol, B1 kuyusuna pozitif kontrol, C1, D1, E1, F1 kuyularına sırasıyla dilüe standart A, B, C, D, takip eden kuyulara serum örneklerinden 100 µl konuldu.
- 5- Mikroplak 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
- 6- İnkübasyondan sonra plak otomatik olarak yıkama cihazı kullanılarak 300 µl yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı.
- 7- Her kuyuya 100'er µl konjugat dağıtıldı.
- 8- Plak 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
- 9- İnkübasyon sonrası plak tekrar 3 kez yıkandı.
- 10- Bütün kuyulara 100µl TMB-substrat solüsyonu konuldu.
- 11- Plak 30 dakika oda ısısında karanlıkta bekletildi.
- 12- Her kuyuya 100'er µl stop solüsyonu ilave edilerek reaksiyon durduruldu.
- 13- Sonuçlar 450 nm dalga boyunda spektrofotometrede okundu.
- 14- Standart B için bulunan adsorbans değerinden yüksek olan değerler pozitif olarak kabul edildi.

### 3.3 Biyokimyasal Analizler

Fibromiyaljili hastalar ile kontrol grubunun tam kan sayımı , otomatik sayıcı (coulter STKS, USA ) ile yapıldı. Biyokimyasal tetkiklerden; SGOT, SGPT,GGT, BUN ölçümleri, kinetik UV testi ile (GLDH metodu, Olympus System Reagent 5000, Germany) yapıldı. ALP ve kreatinin; kinetik kolorometrik testiyle, albumin; fotometrik kolorometrik testiyle (BCG metodu), ürik asit; ürikaz – PAP metoduyla, kalsiyum; o-CPC- metoduyla, total protein; biüret metoduyla, inorganik fosfat; fotometrik UV testiyle (Olympus System Reagent 5000, Germany ) ölçüldü. LDH; UV-assay (DGKC' ye göre, Roche Modüler sistem, Japon), CK; UV-assay (IFCC' ye göre, Roche Modüler sistem, Japon), ASO; Nefelometrik, Dade Behring, BN- II, Germany; T3,T4, TSH ; Kemilüminesans, Biobak-Bayer, Germany ile yapıldı.

### 3.4 Fibromiyalji Etki Anketi

FS olgularının hastalıktan etkilenme düzeyini ölçmek için 10 bölümden oluşan Fibromiyalji Etki Anketi (Fibromyalgia Impact Questionnaire – FIQ) kullanıldı. Günlük yaşam aktiviteleri, kendini iyi hissetme düzeyi, işe gidememe, çalışma yeteneğini etkileme, ağrı, yorgunluk, sabah iyilik hissi, tutukluk, anksiyete, depresyon ile ilgili 10 parametre ayrı ayrı puanlanarak yapıldı.

Birinci bölüm hastaların günlük yaşam aktivitelerini (yemek yapma, bulaşık yıkama, alış veriş yapma v.s.) yapabilme durumuna odaklanmış olup 10 maddeden oluşur. Hastalar 0-3 arasında cevap verirler. “ 0 = daima yapabiliyor” ve “3 = hiç yapamıyor” şeklindedir. Hastaların rutin olarak yapmadıkları işleri kapsayan soruları cevaplamaması istenir. Bunların toplamı tek bir fiziksel fonksiyon skorunu oluşturur. 11. ve 12. sorular hastanın geçen hafta kaç gün kendini iyi hissettiği ve kaç gün işe gidemediği ile ilgili olup, yüksek skor daha çok etkilenmeyi göstermektedir. Kalan 7 soruda ise skor 0-10 arasında olup, 0 puan etkilenme olmadığını, 10 puan ise maksimum etkilenmeyi göstermektedir.

### 3.5 İstatistiksel değerlendirme

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 9.0 paket program kullanıldı;

- 1) Fibromiyalji ve sağlıklı kontrol grubu arasında demografik veriler ile HPV IgM ve IgG pozitifliğinin karşılaştırılmasında ki – kare testi,
  - 2) Fibromiyaljili hasta grubu içinde HPV IgG ( + ) ve ( - ) olanlardaki klinik veriler ki – kare testi,
  - 3) Fibromiyaljili hasta grubu içinde HPV IgG ( + ) ve ( - ) olanların yaş, semptom süreleri, hassas nokta sayıları ve FIQ skorlarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı.
- P <0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

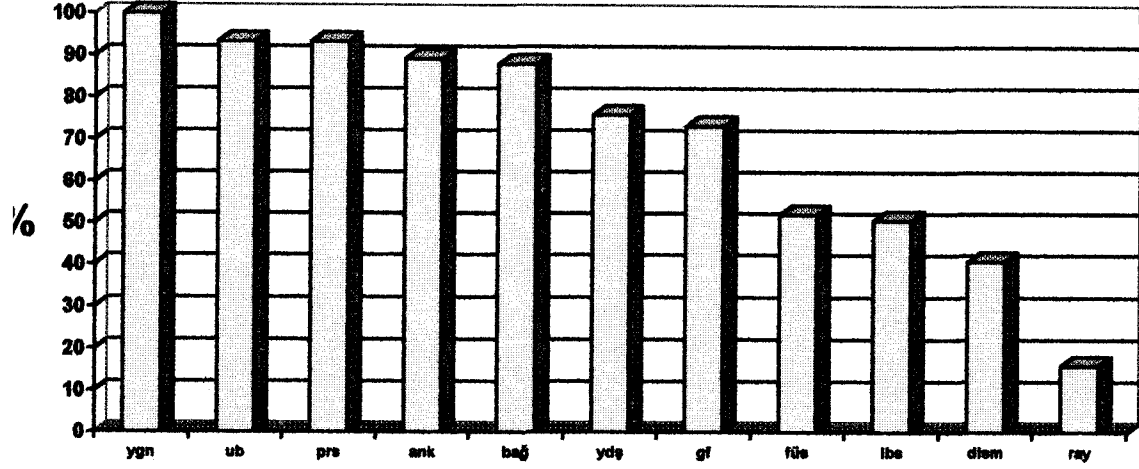
Yaşları 21 - 65 (  $44.3 \pm 8.3$  ) arasında değişen fibromiyalji sendromlu 75 ve yaşları 21 - 65 (  $44.2 \pm 8.1$  ) arasında olan 75 kişilik kontrol grubunun oluşturduğu 150 kişi çalışmaya alındı. Fibromiyaljili hastaların 71' i (% 95) kadın, 4' ü (% 5) erkekti. Yaş ve cins bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Çalışma gruplarının demografik verileri tablo 3' de gösterilmiştir.

**Tablo 3. Çalışma gruplarının demografik verileri**

|                          | FS (n=75)                | Kontrol (n=75)           |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Cinsiyet K / E           | 71 / 4                   | 71 / 4                   |
| Yaş ( ort $\pm$ ss ) yıl | 21-65 ( $44.3 \pm 8.3$ ) | 21-65 ( $44.2 \pm 8.1$ ) |

Fibromiyaljili hastaların çoğunluğu ev hanımıydı ve hastalık semptomlarının başlama süreleri ortalama 7 yıldır (1- 30 yıl). FM' li hastaların sadece % 22.7' sinde (17 hastada) semptomlar başlamadan önce viral bir enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Viral bir enfeksiyon öyküsü olanlarda en sık belirtilen semptom ise artralji-miyalji (% 20) olup daha az sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu (% 18.7), ateş (% 16), lenfadenopati (% 4), diyare (% 1.3) öyküsü bulunmaktadır. Hiçbir hasta rash öyküsü tarif etmedi.

FM' li hastalarda ağrı dışında en fazla yorgunluk, uyku bozukluğu ve parestezik yakınmalara rastlandı, raynaud fenomeni en az olarak tespit edildi. FM' li hastaların ağrı dışındaki yakınmalarının sıklığı ayrıntılı olarak şekil 1' de gösterilmiştir.



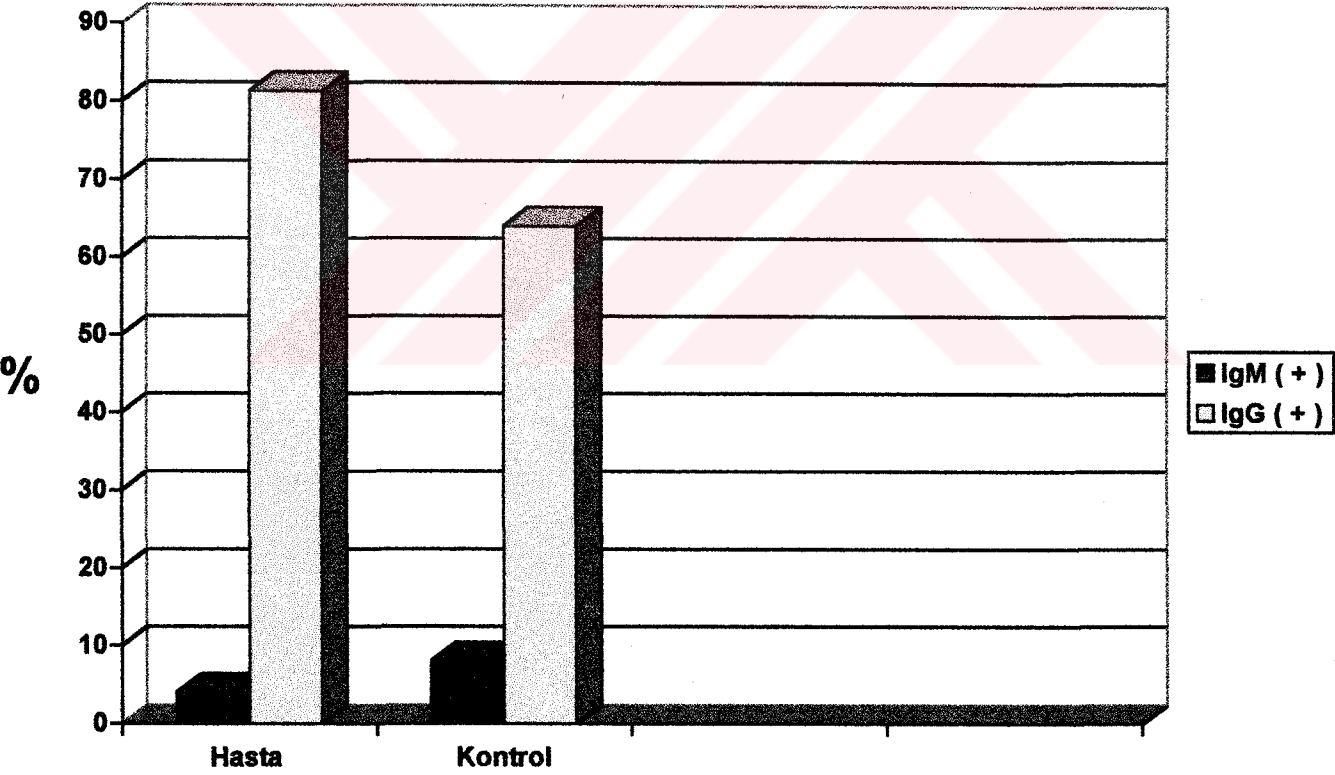
ygn : yorgunluk , ub : uyku bozukluğu , prs : parestezi , ank : anksiyete , bağ : baş ağrısı , ydđ : yumuşak doku şişliği  
gf : gelling fenomeni , füs : kadın türetral sendromu , ibs : irritabl barsak hastalığı , dsm : dismenore ,  
ray : raynaud fenomeni

**şekil 1. Fibromiyaljili hastaların ağrı dışındaki yakınmalarının dağılımı**

Yapılan ELİSA testi sonucunda fibromiyalji hasta grubunda human parvovirüs B19 IgM seropozitifliği 3 hastada (%4), IgG seropozitifliği 61 hastada (% 81.3) mevcutken, sağlıklı kontrol grubunda IgM seropozitifliği 6 kişide (% 8), IgG seropozitifliği ise 48 kişide (% 64) saptandı. FM' li hastalardaki HPV B19 IgG pozitiflik oranı, sağlıklı kontrol grubundaki IgG pozitifliğinden istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur ( $p = 0.027$ ). Tablo 4' de ve şekil 2' de FM' li hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında saptanan HPV B19 IgM ve IgG antikor oranları gösterilmiştir.

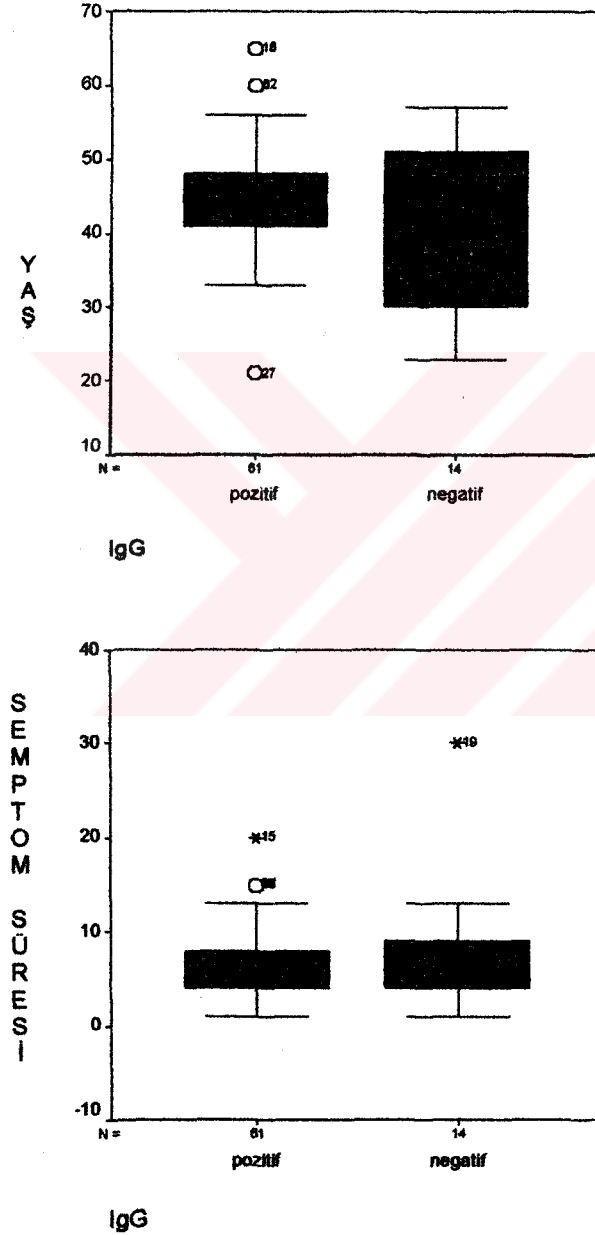
**Tablo 4. FM’ li hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında HPV B19 IgM ve IgG antikor oranları**

|           | FM |          | Kontrol |       | P     |
|-----------|----|----------|---------|-------|-------|
|           | n  | (%)      | n       | (%)   |       |
| IgM ( + ) | 3  | (%4)     | 6       | (%8)  | 0.494 |
| IgG ( + ) | 61 | (% 81.3) | 48      | (%64) | 0.027 |



**Şekil 2. FM’ li hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında HPV B19 IgM ve IgG antikorlarının yüzde dağılımı**

FM' li hasta grubunda human parvovirüs B19 IgG pozitif olan 61 hastanın 58' i kadın, üçü erkek olup yaş ortalamaları  $44.9 \pm 0.9$  ; HPV B19 IgG negatif olan 14 hastanın 13' ü kadın, biri erkek olup yaş ortalamaları  $41.6 \pm 3.1$  olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasında yaş ve cins bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Aynı şekilde hastalık semptomlarının başlama süresi açısından da HPV B19 IgG pozitif olanlarla IgG negatif olan hastalar arasında istatistiksel olarak bir fark izlenmemiştir.



Şekil 3 ve 4' de HPV B19 IgG pozitif ve IgG negatif olan FM' li hastaların yaş ve semptom sürelerinin dağılımı

Hastalık semptomlarının başlangıcında viral enfeksiyon öyküsü olan human parvovirüs B19 IgG pozitif olan FM' li hasta sayısı 16 olup ; HPV B19 IgG negatif olan FM' li bir kişi saptandı. En sık belirtilen semptom ise artralji-miyalji ve üst solunum yolu enfeksiyonu idi.

**Tablo 5. HPV B19 IgG ( + ) ve IgG ( - ) FM' li hastalarda viral enfeksiyon semptomlarının karşılaştırılması**

|                  | HPV IgG ( + ) | HPV IgG ( - ) | Toplam | P     |
|------------------|---------------|---------------|--------|-------|
|                  | n (%)         | n (%)         | n      |       |
| Ateş             | 11 (18)       | 1 (7.1)       | 12     | 0.444 |
| LAP              | 2 (3.3)       | 1 (7.1)       | 3      | 0.467 |
| ÜSYE             | 13 (21.3)     | 1 (7.1)       | 14     | 0.446 |
| Diyare           | 1 (1.6)       | 0 (0)         | 1      | 1     |
| Rash             | 0 (0)         | 0 (0)         | 0      | 0     |
| Artralji-miyalji | 14 (23)       | 1 (7.1)       | 15     | 0.276 |

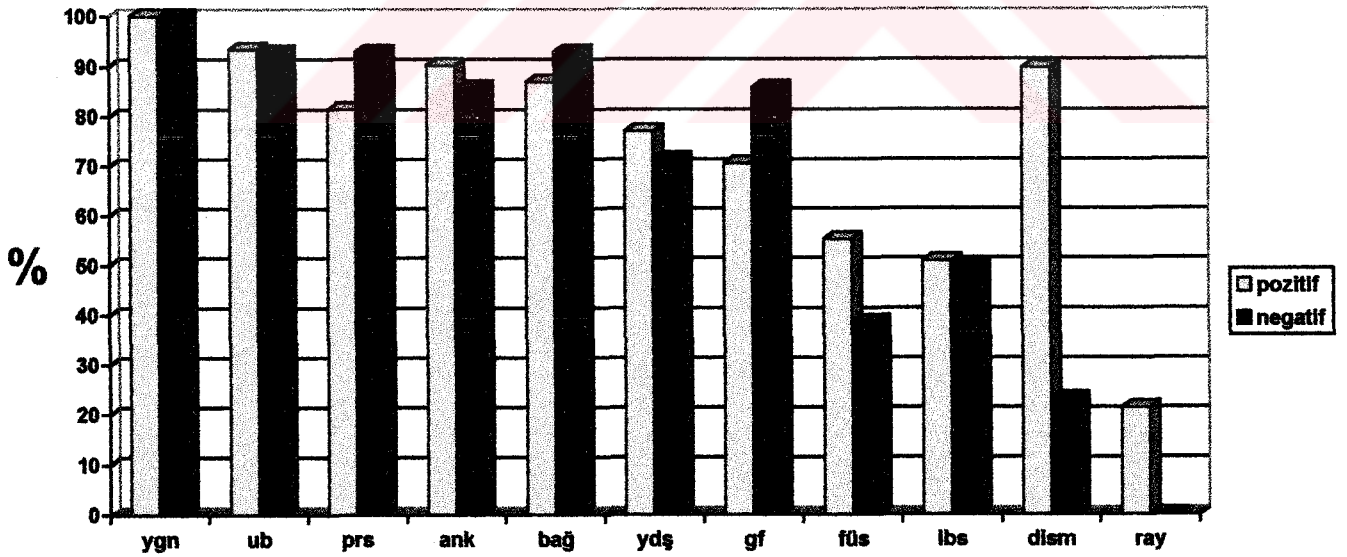
Tablo5'da HPV B19 IgG pozitif ve negatif FS' li hastaların öykülerinde bahsedilen viral enfeksiyon semptomları ve görülme oranları belirtilmiştir. HPV B19 IgG (+) olanlarda her ne kadar hastalığın başlangıcında viral enfeksiyon geçirme öyküsü, HPV B19 IgG (-) olanlardan fazla olsa da, bu istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

HPV B19 IgG pozitif ve IgG negatif fibromiyaljili hastalarda klinik veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yorgunluk, uyku bozukluğu, parestezi yakınmaları her iki grupta da en sık izlenen semptomlar olup; diğer klinik bulgular tablo 6' de, yüzdeleri ise şekil 5' de ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 6. HPV B19 IgG ( + ) ve IgG ( - ) FM' li hastalarda klinik verilerin karşılaştırılması**

|                         | HPV IgG ( + ) | HPV IgG ( - ) | Toplam | P     |
|-------------------------|---------------|---------------|--------|-------|
| Uyku bozukluğu          | 57            | 13            | 70     | 1     |
| Yorgunluk               | 61            | 14            | 75     | 0     |
| Gelling fenomeni        | 43            | 12            | 55     | 0.328 |
| Dismenore               | 26            | 3             | 29     | 0.215 |
| FÜS                     | 32            | 5             | 37     | 0.362 |
| IBS                     | 31            | 7             | 38     | 1     |
| Gerilim tipi baş ağrısı | 53            | 13            | 66     | 1     |
| Parestezi               | 57            | 13            | 70     | 1     |
| Yumuşak doku şişliği    | 47            | 10            | 57     | 0.731 |
| Raynoud fenomeni        | 13            | 0             | 13     | 0.110 |
| Anksiyete               | 55            | 12            | 67     | 0.638 |

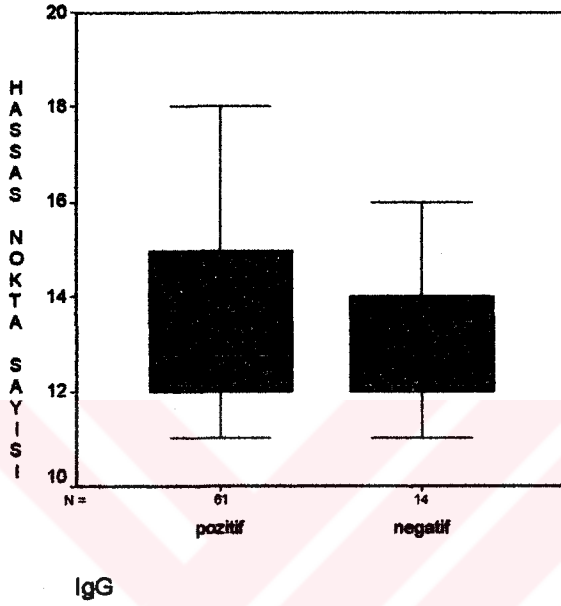
FÜS : kadın üretral sendromu , İBS: irritabl barsak hastalığı



ygn : yorgunluk , ub : uyku bozukluğu , prs : parestezi , ank : anksiyete , bağ : baş ağrısı ,  
ydş : yumuşak doku şişliği , gf : gelling fenomeni , füs : kadın üretral sendromu , ibs : irritabl barsak hastalığı ,  
dism : dismenore , ray : raynaud fenomeni

**Şekil 5. HPV B19 IgG ( + ) ve IgG ( - ) FM' li hastalarda klinik verilerin yüzde olarak dağılımı**

Fizik muayene sırasında saptanan hassas nokta sayısı ortalamaları human parvovirüs B19 IgG pozitif ve negatif olan FM' li hastalarda farklı bulunmayıp, dağılım durumları şekil 6' da verilmiştir.



**Şekil 6. HPV B19 IgG ( + ) ve IgG ( - ) FM' li hastalarda hassas nokta sayılarının dağılımı**

Hasta grubuna uygulanan Fibromiyalji Etki Anketi ( FIQ ) sonuçlarını değerlendirirken human parvovirüs B19 enfeksiyonu geçirenlerle geçirmeyen hastaları karşılaştırdığımızda günlük yaşamlarındaki fiziksel aktivite, kendini iyi hissetme, işe gidememe, işlerini yapmada güçlük, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon bölümlerinde her iki grupta anlamlı bir fark izlenmemekle birlikte; sadece ağrıda HPV B19 IgG negatif olanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik izlenmiştir. Tablo 7' de hastaların FIQ sonuçlarına göre karşılaştırılması verilmiştir.

**Tablo 7. HPV B19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyen hastaların FIQ sonuçlarına göre karşılaştırılması**

| FIQ                  | HPV IgG ( + ) | HPV IgG ( - ) | P     |
|----------------------|---------------|---------------|-------|
| Fiziksel fonksiyon   | 10 ± 3.5      | 9.8 ± 4.1     | 0.820 |
| Son yedi gün         | 2.3 ± 1.3     | 2.4 ± 1.2     | 0.771 |
| İşe gitmeme          | 0.4 ± 1       | 0.2 ± 0.5     | 0.709 |
| VAS çalışma          | 5 ± 2.5       | 5 ± 3.5       | 0.992 |
| VAS ağrı             | 6.7 ± 1.8     | 7.8 ± 1.6     | 0.040 |
| VAS yorgunluk        | 7 ± 2         | 6.9 ± 2.3     | 0.821 |
| VAS sabah yorgunluğu | 6.6 ± 1.8     | 6.1 ± 2.3     | 0.384 |
| VAS tutukluk         | 4.9 ± 2.8     | 5 ± 3.1       | 0.849 |
| VAS anksiyete        | 7.3 ± 1.8     | 7.4 ± 2       | 0.939 |
| VAS depresyon        | 7 ± 2         | 6 ± 3.2       | 0.170 |

Son yedi gün: Son yedi gün içinde hastanın kendini iyi hissettiği gün sayısı , İşe gitmeme: Son hafta içinde işe gidilmeyen gün sayısı , VAS çalışma: Ağrının veya diğer yakınmaların çalışma yeteneğini etkileme derecesi , VAS ağrı: Ağrı şiddeti ,VAS yorgunluk: Yorgunluk derecesi ,VAS sabah yorgunluğu: Sabah uyanıldığında yorgunluk derecesi , VAS tutukluk: Tutukluğun şiddeti , VAS anksiyete: Gerginlik hissi ,VAS depresyon: Depresyon hissi

## 5. TARTIŞMA

Fibromiyalji sendromu, romatizmal hastalıklarla uğraşan kliniklerde sık karşılaşılan ve özellikle kadınları etkileyen, kronik ağrılı bir sendromdur. FS' li hastalarda gerilim tipi baş ağrısına, dismenoreye, irritabl barsak sendromuna, uyku bozukluklarına, ağız ve göz kuruluğuna, raynaud fenomenine, kadın üretral sendromuna normal popülasyona oranla çok daha sık rastlanmaktadır. Hayatı tehdit eden bir hastalık olmamasına rağmen; ağrı ve egzersiz intoleransı hastaların fonksiyonel yeteneğini azaltmakta, iş performansını ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

FS etyopatogenezi her ne kadar tam olarak bilinmese de genetik eğilimli kişilerde nonspesifik bir viral enfeksiyon, fiziksel ve psikolojik bir travma veya ilaç değişikliğinin olayı başlatabileceği bilinmektedir. FS' de yaygın ağrı oluşumunda suçlanan santral teoriler içerisinde uyku bozukluğu, ağrı modülasyon bozukluğu, nörotransmitter imbalansı ve nöroendokrin disfonksiyon bulunmaktadır. Periferik teoriler ise sempatik sistem hiperaktivasyonunu, kasta gözlenen mikrosirkülasyon bozukluğunu ve immünolojik mekanizmaları kapsamaktadır.

Parvovirüs B19 en sık Eİ olmak üzere birçok farklı klinik tabloya neden olabilmektedir. Akut B19 viral enfeksiyonu geçiren çocukların % 50' si asemptomatik olup, semptomatik geçirenlerde ise çocukluk çağı döküntülü hastalığı, Eİ, artralji, hidrops fetalis, fetal ölüm, hemoglobinopatilerdeki geçici aplastik kriz ve immün yetmezlikli hastalardaki kronik kemik iliği supresyonu oluşmaktadır<sup>99</sup>.

Parvovirus enfeksiyonunun doğal seyrinde 4-14 günlük bir inkübasyon döneminden sonra hafif ateş, üşütme, miyalji, yorgunluk, bulantı-kusma ve diyarenin eşlik ettiği viremi izlenmektedir. Vireminin azaldığı 2. haftada anti-B19 IgM görünmeye başlamakta ve 2-3 ay kanda pozitif olarak kalabilmektedir<sup>99</sup>. Bir çalışmada akut parvovirus B19 enfeksiyonu geçiren hastalarda yapılan serolojik takipte ortalama 6.4 hafta IgM pozitifliğinin olduğu ancak bazı hastalarda bunun 26. haftaya kadar devam ettiği saptanmıştır. 3. haftadan itibaren makülopapüler cilt döküntüsü ve artraljinin izlenmesiyle birlikte kanda anti-B19 IgG antikor cevabının geliştiği ve yıllarca devam ettiği bilinmektedir<sup>100</sup>.

Parvovirüs B19 ile ilişkili eklem şikayetleri çocuklarda yaklaşık % 8 oranında izlenirken yetişkinlerde % 80' lere ulaşabilmekte ve sıklıkla da kadınlarda görülmektedir. Yetişkinlerde konstitüsyonel semptomlar, çocuklara nazaran daha sık izlenmektedir<sup>99,100</sup>. B19 artraljisi vücuttaki herhangi bir eklemi etkilemekle birlikte sıklıkla el, ayak, el bileği ve ayak bilek eklemlerini simetrik olarak tutmaktadır. Etkilenen eklemlerde tutukluk, ağrı ve şişlik

olabilmektedir. Eklem şikayetleri ortalama 1 ila 3 hafta sürmekte ve özellikle kadınlarda % 20 oranında kronikleşmektedir. Bu hastalarda anti-B19 IgG miktarı veya antikorun pozitiflik süresiyle de kronikleşme arasında bir bağlantı izlenmemiştir. Eklem şikayetleri, döküntü olmadan önce veya olduktan sonra ortaya çıkabilir ya da döküntü olmaksızın da görülebilmektedir<sup>99</sup>. Parvovirüs B19 artritinin sıklıkla romatoid artrit klinik özelliklerine benzemesi, eklemlerde eroziv değişiklikler yapması, romatoid faktör oluşumundan sonra gözlenmesi ve etkilenen eklem sinovyal sıvı ve dokularında B19 DNA' sının izlenmesi RA' nın oluşumunda bu ajanın olası bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir<sup>99</sup>. Literatürde B19 artropatisi ile RA arasındaki ilişkiyi ele alan oldukça fazla sayıda çalışma olmasına rağmen çalışmaların sonuçlarının çelişkili olduğu görülmektedir. Örneğin Murai ve ark.<sup>101</sup> akut başlangıçlı inflamatuvar artrit olan 67 hastanın 12' sinde (% 18) anti-B19 IgM ve viral DNA' sını saptamışken; Saal<sup>102</sup>, RA' lı hastaların sinovyal biyopsilerinde B19 DNA oranını % 75 olarak belirtmektedir. Kontrol grubu olarak alınan diğer artritlerde ise bu oranın % 17 olduğu tespit edilmiştir. Yakın zamanda yapılan benzer bir çalışmada ise 39 RA' lı hastanın 30' unda sinovyal sıvıda B19 DNA' sına rastlanırken; 26 OA' lı hastanın 4' ünde ve eklem travması geçiren 31 hastanın ise 5' inde saptanmıştır. Ayrıca kontrol grubundakilerin hiç birinde B19 VP1 bulunmamış; aktif sinoviti olan 27 RA' lı hastada ise B19 VP1 gözlenmiştir(49). Literatürde akut B19 enfeksiyonu sonrası 2 ila 4 ayda RA' nın geliştiği üç vaka yer almaktadır. Bu hastaların hepsinde serum RF pozitifliği saptanırken; 2-3 yıl sonra gelişen romatoid nodüller ve eroziv eklem değişiklikleri de belirtilmektedir. 6 yıl sonra B19 DNA' sına kanda rastlanmazken; kemik iliğinde, tonsillerde ve sinovyumda tespit edildiği de belirtilmektedir<sup>101</sup>.

Literatürde, FS oluşumunda parvovirus B19 enfeksiyonunun tetikleyici rol üstlendiğini savunan araştırmalar olsa da; bunların sayısı çok azdır ve sınırlı sayıda hastada gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya fiziksel veya emosyonel bir travma öyküsü olmayan 75 primer FS' li hasta ile hasta grubuyla yaş ve cinsiyet uyumlu 75 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alınmıştır. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hasta grubunda parvovirus B19 IgM antikor 3 hastada (% 4) pozitifken; sağlıklı kontrol grubunda 6 hastada (% 8) pozitif olarak saptanmıştır. Hasta grubundaki anti-B19 IgM pozitif olan 3 hastanın hepsinde aynı zamanda anti-B19 IgG antikor da pozitif izlenmiştir. Bu da, hastaların hepsinin 2 hafta ile 3 ay gibi yakın bir zaman içinde akut parvovirus B19 enfeksiyonu geçirmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Kontrol grubundaki 75 kişinin hiçbirinin öykülerinde akut enfeksiyon geçirme durumu

olmamasına, fizik muayene ve laboratuvar test sonuçlarının tamamen normal olmasına rağmen 6 kişide anti-B<sub>19</sub> IgM pozitif saptanmıştır. Bunların da yarısında anti-B<sub>19</sub> IgG sonuçları pozitif, diğer yarısında ise negatif olarak izlenmiştir. Muhtemelen bunlar ya asemptomatik olarak ya da yakın bir zamanda subklinik olarak enfeksiyonu geçirmişlerdir.

Ülkemizde sağlıklı bireylerde parvovirus B<sub>19</sub> prevalansı ile ilgili çalışma olmamakla birlikte genel olarak literatürde bu oran % 40-65 arasında değişmektedir <sup>90,91,92,93</sup>. Çek Cumhuriyeti'nde yapılan bir seroprevalans çalışmasında 15 yaş üstü popülasyonda % 53.3 ile % 57.7 arasında değişen parvovirus B<sub>19</sub> IgG seropozitifliği saptanırken <sup>104</sup>, Bratislavalı yaşları 17-34 arasında olan kadınlarda ise bu oranın % 67 civarında olduğu bildirilmektedir <sup>105</sup>. Bizim çalışmamızda da sağlıklı kontrol grubunda % 64 oranında anti-B<sub>19</sub> IgG seropozitifliği saptanmıştır. Hasta grubundaki % 81.3 oranındaki anti-B<sub>19</sub> IgG seropozitifliğinin kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur.

Ayrıca çalışmamızda, fibromiyalji hasta grubundaki 17 hasta (% 22.7) hastalık semptomlarının viral bir enfeksiyon sonrası başladığını belirtmektedir. Buchwald ve ark' nın <sup>64</sup> yaptığı çalışmada bu oran % 55 iken Goldenberg' in <sup>106</sup> araştırmasında % 18 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların semptom süreleri ortalaması 9 yıl olduğu için bir çok hastanın özellikle hafif seyirli geçirdiği takdirde enfeksiyonları hatırlayamayabileceği düşünülmektedir.

Akut B<sub>19</sub> enfeksiyonu sırasında artraljisi olan hastaların % 20' sinde artralji şikayetlerinin kronikleştiği, yaygınlaştığı bilinmektedir <sup>99</sup>. Çalışmamıza katılan fibromiyalji hastalarında viral enfeksiyon öyküsü olanlarda en sık belirtilen semptom artralji-miyalji (% 20) olup, rash öyküsü hiç tarif edilmemiştir. Ayrıca viral enfeksiyon öyküsü olan 17 hastanın 16' sının serolojik olarak parvovirus B<sub>19</sub> enfeksiyonunu geçirdiği saptanmış olup, sadece bir hasta semptomların viral bir enfeksiyon sonrası başlama öyküsü olmasına rağmen anti-B<sub>19</sub> IgG negatif olarak tespit edilmiştir. Bu hastada da fibromiyalji oluşumunu tetikleyen başka bir viral ajan olması veya viral enfeksiyon dışında bir sebeple FS' nin tetiklenmesi muhtemeldir.

Çalışmanın sonucunda fibromiyalji hastalarında parvovirus B<sub>19</sub> enfeksiyonunu geçirme oranının normal popülasyondan anlamlı oranda yüksek tespit edilmesine rağmen fibromiyalji hastaları içinde anti-B<sub>19</sub> IgG pozitif olanlarla negatif olanlar arasında yaş, semptom süreleri, klinik veriler ve hassas nokta sayıları açısından bir fark saptanmamıştır. Ayrıca tüm fibromiyalji hastalarına uygulanan FIQ anketi sonuçlarında göre parvovirus B<sub>19</sub> enfeksiyonunu geçirenlerle geçirmeyenler arasında hastalığın şiddeti ve fonksiyonel açıdan da bir fark gözlenmemiştir.

Enfeksiyon ajanları ile FS arasında etyopatogenetik ilişkiyi vurgulayan çeşitli çalışmalar mevcuttur <sup>67,70,71,72</sup>. Parvovirus B19 enfeksiyonu ile FS arasındaki ilişki ilk olarak Levental' in <sup>66</sup> yayınladığı üç olgu ile gündeme gelmiştir. Bu olgularda parvovirus enfeksiyonu ateş, boğaz ağrısı, burun akıntısıyla giden üst solunum yolu enfeksiyonu, yorgunluk ve eritematöz maküler rash şeklinde klinik oluşturup; serolojik testlerin sonucunda hepsinde HPV IgM ve IgG titreleri pozitif olarak belirlenmiştir. İlk hastaya cefaclor tedavisi başlanmasına rağmen semptomlarda hiç düzelme olmaması üzerine amitriptilin 25 mg ve indometazin 75mg kombinasyonu başlanmış ve hastanın ağrı ve yorgunluk şikayetinde orta düzeyde düzelme izlenmiştir. İkinci hastada da devam eden miyalji, artralji şikayeti için piroksikam başlanmış fakat bu sadece geçici bir dönem rahatlama sağlamıştır. Her üç hastada da en az 7 aydır süren, artarak yaygınlaşan ağrılar, ellerde ve ayaklarda uyuşmalar, uyku bozuklukları ve baş ağrıları izlenmiştir. Bu hastaların fizik muayenelerinde palpasyonla ve dolorimetrik ölçümlerde hassas noktaların saptanması ile FS tanıları konulmuştur. İki gece boyunca yapılan uyku incelemesi sonucunda hastaların çok sık uyandıkları ve fibromiyalji ile uyumlu non REM uykuda alfa dalgalarının delta dalgaları içine girişimi izlenmiştir. Sonuç olarak parvovirus B19 enfeksiyonu ile FS arasında etyolojik ilişkinin bu hastalarda çok belirgin olduğu belirtilmiştir.

Levental ve ark.'nın vaka bildirimlerinden esinlenerek bir yıl sonra FS ile B19 enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Berg ve ark. <sup>65</sup> tarafından 26 fibromiyaljili hastada bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu hastaların 18'i 1990 ACR kriterlerine göre fibromiyalji; 8 hasta ise 6-10 hassas nokta ve yaygın ağrılarından dolayı *olası fibromiyalji* olarak değerlendirilmiştir. Fibromiyaljili hastalarının şikayetlerinin başlangıcında viral bir enfeksiyon geçirip geçirmediğine göre gruplandırılmıştır. 15 hastada viral prodrom öyküsü olup (FS + VP) , 11 ' inde ise (FS - VP) olmadığı görülmüştür. Tüm fibromiyalji hastalarında ve kontrol grubunda yapılan parvovirus B19 serolojik testleri sonucunda anti-B19 IgM antikorları negatif olarak saptanmıştır. Bu da ne hasta ne de kontrol grubundaki hiçbir bireyin yakın zamanda B19 viral enfeksiyonu geçirmediğini göstermektedir. Anti-B19 IgG sonuçları açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak viral prodrom öyküsü olanlarda HPV B19 IgG pozitifliği viral prodrom öyküsü olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada hasta sayısı az ve sonuçta fibromiyalji hastaları ile parvovirüs B19 enfeksiyonu geçirme oranı arasında bir fark tespit edilmese de B19' un bazen fibromiyaljiyi tetikleyebileceği belirtilmektedir.

Hechman Wittrup ve ark' nın <sup>107</sup> yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada daha fazla sayıdaki FS' li hasta grubunda parvovirus B19, hepatit B ve C, sitomegalovirus, herpes simpleks virus 6, rubella ve enterovirus bakılmıştır. ACR kriterlerine uyan 39 fibromiyaljili hasta incelenmiş ve bunlardan 19 tanesinde fibromiyalji semptomlarının grip benzeri bir hastalığa benzer şekilde akut başlangıçlı, 20' sinde ise yıllar içinde yavaş progresyon gösteren şekilde başladığı öğrenilmiştir. Hastaların hepsi kadın olup yaş ortalamaları akut başlangıçlılarda 48 , progresif başlayanlarda ise 46 olarak bulunmuştur. Hiçbir hastada araştırmanın yapıldığı anda herhangi bir enfeksiyon belirtisinin olmadığı belirtilmiştir. Hastaların fizik muayeneleri ve hassas nokta sayılarına bakılıp rutin biyokimyasal testler yapılmıştır. Her iki grup arasında klinik, fonksiyonel veya laboratuvar parametreleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Fibromiyalji ve kontrol grubunun her ikisinde de bakılan viral ajanlardan sadece enterovirus IgM düzeylerinin prevelansının oldukça yüksek olduğu bulunmuştur. Parvovirus B19 ve diğer viral enfeksiyonların IgM düzeylerinde ise anlamlı bir yükseklik veya kontrol grubuyla arasında belirgin bir fark izlenmemiştir. Sonuç olarak anormal bir immün cevap veya önceden geçirilen bir enterovirus enfeksiyonu ile bazı fibromiyalji hastaları arasında olası bir ilişkiden bahsedilmektedir. Yazarlar FS veya benzer sendromlu hastalarda viral enfeksiyonların neden olduğu ağrı ve miyaljinin kronikleşebildiği ve beraberinde başka konstitüsyonel, sinirsel veya immün sistemle ilişkili semptomlara da yol açabileceğini öne sürmüşlerdir.

FS ile parvovirus B19 enfeksiyonunu ele alan bir çalışma da Portekizde yapılmıştır. 52 FS' li hasta ve 39 sağlıklı kontrol grubunda yapılan serolojik testlerin sonucunda tüm hasta ve kontrol grubunda spesifik IgG antikorları pozitif olarak izlenmiştir. Aynı laboratuvar da ELISA yöntemi ile yapılan testlerde IgG titreleri kontrollerden daha yüksek saptanmasına rağmen bu durum sonuçları etkilememiştir. Bu çalışmanın sonucuna dayanarak FS ile B19 arasında bir ilişki olmadığı belirtilmektedir <sup>108</sup>.

Bu üç çalışma ve olgu sunumları dışında literatürde parvovirus B19 ile FS arasındaki ilişkiyi ele alan başka çalışmaya rastlanmamıştır. Bu üç çalışmada sırasıyla; Hechman Wittrup' ın 39 hasta, Berg' in 26 hasta, Branco' un çalışmasında 52 hasta alınmış olup bizim çalışmamızda 75 hasta ve 75 kontrol grubu olmak üzere 150 kişilik bir grup incelenmiştir.

FS etyopatogenezinde çeşitli enfeksiyon ajanları suçlanmaktadır. Bunlardan birisi Borrelia burgdorferinin yaptığı multisistem tutulumlu inflamatuvar bir bozukluk olan Lyme hastalığıdır. Lyme hastalığının cilt, kardiyak, nörolojik ve/veya kas-iskelet sistemi ile ilgili semptom ve bulguları oldukça iyi bilinmektedir. Erken ve geç dönem antibiyotik tedavisine

iyi cevap vermektedir. Lyme hastalığı sonrası kalıcı kas-iskelet sistemi ağrıları, kronik yorgunluk, hafif kognitif bozukluklar, dizestezi ve baş ağrısı olan hastalar daha çok “dirençli” veya “kronik Lyme hastalığı” olarak adlandırılmaktadır. Ancak Hsu ve arkadaşları<sup>69</sup> kronik lyme hastalığına bağlı kalıcı semptomları olan 800 hastayı retrospektif olarak değerlendirmeleri sonucunda 77 ( %10 ) hastada kronik miyalji, yorgunluk ve nöropsikolojik bulgularla giden fibromiyalji sendromunu tespit etmişlerdir. Bu hastaların 64’nün (% 83’ ü) kadın olduğu da vurgulanmaktadır. Dinerman ve Steere’ in<sup>67</sup> beraber yaptıkları prospektif bir çalışmada, Lyme hastalığı ile fibromiyalji semptomlarının eş zamanlı başladığı 22 hastadan 15’ i gözlem altına alınarak takip edilmiştir. 15 hastanın 9’ unda Lyme hastalığından ortalama 1.7 ay sonra yaygın kas-iskelet ağrısı, hassas noktalar, dizestezi, unutkanlık ve yorgunluk gelişirken; kalan 6 hastada bu semptomlar Lyme artiriti sırasında gelişmiştir. Tüm hastalara Lyme hastalığı düşünülerek parenteral antibiyotik tedavisi verilmesine rağmen 15 hastanın 14’ ünde fibromiyalji semptomlarının devam ettiği izlenmiştir. Bir hasta ise tamamen asemptomatik olmuştur. Bir yıllık takiplerinde diğer hastaların semptomlarının halen devam ettiği belirtilmektedir.

Enfeksiyöz mononükleoz hastalığına neden olan Epstein-Bar Virus (EBV)’ ün kronik enfeksiyonu ile primer FS arasındaki klinik benzerlikten yola çıkarak literatürde yapılmış birkaç çalışma mevcuttur. Ayrıca EBV enfeksiyonunun yaptığı yorgunluk, miyalji ve artraljinin fibromiyaljiyi tetikleyebileceği düşünülmektedir. Buchwald ve ark’larının<sup>64</sup> takip ettikleri 50 primer FS’ li hastada EBV antikorları kontrollerdekinden farklı bulunmamıştır. Biçer ve ark.’ nın<sup>109</sup> 91 primer FS ile 72 kontrolde yaptığı serolojik çalışmanın sonucunda hastalardaki anti-EBV IgG pozitifliğinin % 14.3 oranı ile kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

FS’ de viral etyoloji ile ilgili bir derlemede Goldenberg, fibromiyalji ile enfeksiyon ajanlarının ilişkisini iki olası nedene bağlamıştır. Birinci modelde; enfeksiyon ajanı, eklem veya MSS dokularına direkt invaze olmaktadır veya kronik miyalji, yorgunluk, baş ağrıları, uyku ve duygulanım bozukluğu gibi faktörleri tetikleyerek FS’ye yol açabileceği öne sürülmüştür. Ancak geçen yüzyıl boyunca yapılan geniş mikrobiyolojik çalışmalar sonucunda fibromiyaljide herhangi bir mikroorganizmanın dokulara invazyonu gösterilememiştir. Ayrıca fibromiyalji ile ilişkili Lyme hastalığında kullanılan antibiyotiklerin hastaların klinik gidişini etkilememesi veya asiklovir gibi antiviral ajanların semptomları düzeltmemesi, bu hastalarda “kalıcı mikrobiyal enfeksiyon” olasılığından uzaklaşılmasına neden olmuştur. Bununla birlikte, enfeksiyon ajanları, sitokinleri aktive ederek ciddi miyalji, yorgunluk ve nörokognitif

bozukluklukları ve dolayısıyla da FS oluşumunu tetikleyebilmektedir. Bu da enfeksiyon ajanının FS gelişiminde potansiyel rolü olduğunu düşündürmektedir. Böyle bir hipotez halen FS semptomlarının geçirilmiş bir enfeksiyondan sonra neden aylar-yıllar boyu devam ettiğini açıklayamamaktadır<sup>110</sup>. Goldenberg ve ark' nın<sup>106</sup> yaptığı prospektif bir çalışmada, 293 FS' li hastada, FS' yi tetikleyici potansiyel faktörler incelenmiştir. Hastaların sadece % 60' ı presipite eden bir olay tanımlamaktadır. Bunlardan % 33' ü fiziksel travma, % 18' i bir hastalık veya enfeksiyon, % 14' ü ise emosyonel bir travmadan bahsetmektedir. Yani enfeksiyon ajanları fibromiyaljiyi tetikleyen birçok faktörden sadece biridir.

İkinci modelde ise "tetikleyici enfeksiyonlar" ın maladaptif bir davranış paterni geliştirerek sonuçta fibromiyaljiye yol açabileceği iddia edilmiştir. Hastalığın bu psikososyal modelinde, hastaların stres karşısındaki adaptasyonu vurgulanmaktadır. Parvovirus enfeksiyonu gibi bir rahatsızlığın kronikleşmesi hastalarda anksiyeteye, bazı davranışlardan sakınmaya, inaktiviteye, uyku ve duygulanım bozukluklarına, kas gerginliğine ve egzersiz toleransında azalma gibi birçok maladaptif davranışa yol açabilmektedir. Ayrıca tam bir tanının konamaması, yalancı pozitif ve negatif serolojik test sonuçları, antibiyotiklere cevabın olmaması medikal incelemelerin derinleşmesine ve farklı tedavi kürlerinin denenmesine yol açabilmektedir. Ayrıca toplumun adı bilinmeyen yeni bir enfeksiyon ajanına, tedavilere, yeni serolojik testlere ve kronik hastalığın yarattığı özürlülüğe olan bakışı da kişilerin hastalıkları üzerindeki kontrollerini kaybettikleri hissini beslemektedir<sup>110</sup>. Hsu ve ark<sup>69</sup> bir çalışmalarında, hastaların çoğunun hastalıklarının Lyme değil, fibromiyalji olduğunu öğrendiklerinde çok rahatsız olduklarını saptamışlardır. Kendilerinde kronik bir hastalığın olduğunu düşünen hastaların zamanla çevreden sürekli öğütler almaya, daha fazla istirahat etmeye, daha az çalışmaya ve de çeşitli tanısall ve terapotik arayışlar içine girme eğiliminde oldukları gözlemlenmiştir.

Sonuçta Goldenberg, FS veya kronik yorgunluk gibi sendromlarda, tek bir enfeksiyon ajanının suçlanmasından veya izole doku anormalliklerinin araştırılmasından ziyade nöroendokrin ve immün fonksiyon bozuklukları ile birlikte biyodavranışsal araştırmaların da yapılmasının daha anlamlı olacağını belirtmektedir<sup>110</sup>.

Yorgunluk, B19 enfeksiyonunun bir komplikasyonu olarak hem akut dönemde hem de sonraki yıllarda izlenebilmektedir. Şimdiye kadar akut B19 enfeksiyonu ile ilişkili Kronik Yorgunluk Sendromlu birkaç olgu bildirilmiş, hatta bir olgunun B19' un spesifik tedavisi olan insan immünoglobulin tedavisine cevap verdiği belirtilmektedir<sup>111</sup>. 2002 yılında yayınlanan bir çalışmada, Manchester Kraliyet Viroloji Departmanına başvuran ve akut B19 enfeksiyonu

geçiren 39 hastanın ortalama 22.5 ay (2-37 ay) takibi sonucunda 19 hastada akut şikayetlerin devam ettiği izlenmiştir. Bunlardan da beş hastanın tam olarak KYS kriterlerine uyduğu saptanmıştır. Akut enfeksiyon sırasında artralji ve yorgunluk şikayeti belirgin olan hastalarda kronikleşme oranının daha fazla olduğu belirtilmektedir<sup>112</sup>. Bu şekilde hastaların akut B19 enfeksiyonu sırasında tespit edilip, takibe alınması suretiyle FS tanısı konulması daha doğru bir sonuç verecektir.

Çalışmamızın temel kısıtlılıkları; FS etyolojisinde suçlanan diğer viral antijenlerin değerlendirilememesi ve persistan viremiyi doğrulamak için dokulardaki B19 DNA' sına bakılamaması şeklinde belirtilebilir. FS' li hastalarda parvovirus B19 IgG' nin, kontrol grubundan yüksek bulunması, bu kişilerde FS gelişme olasılığının yüksek olduğunu düşündürmüştür. Ancak akut B19 enfeksiyonu döneminde hastaların yakalanıp uzun süre takip edilememesi ve toplumdaki IgG antikor pozitifliğinin (asemptomatik olarak enfeksiyonu geçirme oranının) yüksek olması nedeniyle parvovirus B19' un FS' de etyopatogenetik rolü konusunda kesin bir kaniya varmak güçtür. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

FS etyopatogenizinde HPV B19 ile ilişkisinin saptanmasını amaçladığımız araştırmamızın sonuçlarını şu şekilde sıralayabiliriz:

- 1) FS'li hasta grubunda HPV B19 IgM seropozitifliği % 4 iken, sağlıklı kontrol grubunda bu oran % 8 olarak tespit edildi.
- 2) FS'li hastalarda HPV B19 IgG seropozitifliği %81.3 iken, sağlıklı kontrollerde bu oran % 64 olarak tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.
- 3) FS'li hastaların % 22.7' sinde septomlar başlamadan önce viral bir enfeksiyon öyküsü mevcuttu.
- 4) HPV B19 IgG pozitif FS'li hastalar ile IgG negatif olan hastalar arasında yaş, semptom süresi, hassas nokta sayısı veya FIQ skoru açısından anlamlı bir fark yoktu.
- 5) Değişik toplumlarda ve daha geniş hasta gruplarında parvovirus B19 prevalansı ve bunun etyopatogenezdaki rolü ile ilgili çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Goldenberg DL.** Fibromyalgia. In: Klippel JH, Dieppe PA, Eds. *Rheumatology*, 2<sup>nd</sup> Ed, London: Mosby, 1998; 4: 15.1-12.
2. **Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al.** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 1990; 33: 160-172.
3. **Kayhan Ö.** Fibromiyalji. *Ağrı serisi*. Ankara: Hekim Yayın Birliği, 1995: 5-10.
4. **Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K.** Primary fibromyalgia syndrome and myofascial pain syndrome: clinical features and muscle pathology. *Arch Phys Med Rehabil*, 1988; 69(6): 451-454.
5. **Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al.** The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*, 1995; 38(1): 19-28.
6. **Wolfe F.** Fibromyalgia: the clinical syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*, 1989; 15(1): 1-18.
7. **Roizenblatt S, Tufik S, Goldenberg J, et al.** Juvenile fibromyalgia: clinical and polysomnographic aspects. *J Rheumatol*, 1997; 24(3): 579-585.
8. **Yunus MB, Holt GS, Masi AT, et al.** Fibromyalgia syndrome among the elderly. Comparison with younger patients. *J Am Geriatr Soc*, 1988; 36(11): 987-995 (abstract).
9. **White KP, Speechley M, Harth M, et al.** The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol*, 1999; 26(7): 1570-1576.
10. **Edwards PW, Zeichner A, Kuczmierczyk AR, et al.** Familial pain models: the relationship between family history of pain and current pain experience. *Pain*, 1985; 21(4): 379-384.
11. **Buskila D, Neumann L, Hazanov I, et al.** Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum*, 1996; 26(3): 605-611.
12. **Neumann L, Buskila D.** Quality of life and physical functioning of relatives of fibromyalgia patients. *Semin Arthritis Rheum*, 1997; 26(6): 834-839.
13. **Apellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A.** Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil*, 1989; 70: 61-63.
14. **Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, et al.** Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 1999; 26:408-412.

15. Işık E. Uyku ve uyku bozuklukları. In: Işık E. Eds. *Organik Psikiyatri*. Ankara: Nehir Grafik Tasarım Ltd.Şti; 1999: 527-591.
16. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, et al. Musculoskeletal symptoms and non REM sleep disturbances in patients with "fibrositis" syndrome and heath subjects. *Psychosom Med*, 1975; 37: 341-351.
17. Carette S, Oakson G, Guimont C. Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 1995; 38: 1211-1217.
18. Hudson JI, Goldenberg DL, Pope HG, et al. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med*, 1992; 92: 363-367.
19. Ahles TA, Khan SA, Yunus MB, et al. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis, and subjects without pain: A blind comparison of DSM-III diagnoses. *Am J Psychiatry*, 1991; 148: 1721-1726.
20. Krimayer LJ, Robbins JM, Kapusta MA. Somatization and depression in fibromyalgia syndrome. *Am J Psychiatry*, 1988; 145: 950-954.
21. Alfici S, Sigal M, Landau M. Primary fibromyalgia syndrome-a variant of depressive disorder?. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 1989; 51:156-161(abstract).
22. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, et al. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 1991; 34(1): 15-21.
23. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. Fibromyalgia and quality of life : A comparative analysis. *J Rheumatol*, 1993; 475-479.
24. Walker EA, Keegan D, Gardner G, et al. Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: II. Sexual, physical and emotional abuse and neglect. *Psychosom Med*, 1997; 59 (6): 572-577(abstract).
25. Hudson JI, Goldenberg DL, Pope HG, et al. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med*, 1992; 92: 363-367.
26. Hudson JI, Pope HG. Fibromyalgia and psychopathology: is fibromyalgia a form of "affective spectrum disorder." *J Rheumatol*, 1989; 16: 15-22.
27. Yunus MB, İnanıcı F. Fibromyalgia Syndrome: clinical features, diagnosis, and biopathophysiologic mechanisms. In: Rachlin ES, Rachlin IS, Eds. *Myofascial Pain and Fibromyalgia*. Missouri: Mosby, 2002; 3-31.
28. Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, et al. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. *Arthritis Rheum*, 1997; 40: 446-452.
29. Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet* 1999;8; 353(9164):1610-5.

30. Arroyo JF, Cohen ML. Abnormal responses to electrocutaneous stimulation in fibromyalgia. *J Rheumatol*, 1993;20:1925-31.
31. Vaeroy H, Helle R, Forre O, et al. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain*, 1988 ; 32(1):21-6.
32. Russell LJ, Orr MD, Littman B, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*, 1994;37(11):1593-601.
33. Wolfe F, Russell LJ, Vipraio G, et al. Serotonin levels, pain threshold and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol*, 1997; 24: 555-559.
34. Bradley LA, McKendree-Smith NL, Alberts KR, et al. Use of neuroimaging to understand abnormal pain sensitivity in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep*, 2000; 2:141-148.
35. Mountz JM, Bradley LA, Modell 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; 38:926-938.
36. Kwiatek R, Barnden L, Rowe S. Pontine tegmental regional cerebral blood flow is reduced in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 1997; 40-43
37. Pillemer SR, Bradley LA, Crofford LJ, et al. The neuroscience and endocrinology of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 1997; 40(11):1928-39.
38. Weigent DA, Bradley LA, Blalock JE, et al. Current concepts in the pathophysiology of abnormal pain perception in fibromyalgia. *Am J Med Sci*, 1998; 315(6): 405-12.
39. Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, et al. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol*, 1998; 25:1374-381.
40. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 1993; 20:469-474.
41. Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, et al. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 2000; 43(4): 872-80.
42. Bennett RM, Cook DM, Clark SR, et al. Hypothalamic-pituitary-insulin like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 1997; 24:1389-4.
43. Bennett RM, Clark SR, Walczyk J. A randomized, doubleblind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med*, 1998; 104: 227-231.

44. Ath AD, Öztekin F, Erdoğan F, et al. Primer fibromiyalji sendromunda nokturnal growth hormon sekresyonu. *Fizik Ted Rehabil Derg*, 1997; 92: 363-367.
45. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 1992;19:1120-1122.
46. Press J, Phillip M, Neumann L, et al. Normal melatonin levels in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 1998; 25(3):551-5.
47. Korszun A, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E, et al. Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol*, 1999;26(12):2675-80.
48. Wikner J, Hirsch U, Wetterberg L, et al. Fibromyalgia syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998; 49(2):179-83(abstract).
49. Uslu T, Tosun M, Erem C, et al. Romatoid artritli ve primer fibromiyalji sendromlu kadın hastalarda plasma prolaktin seviyeleri. *Fizik Ted Rehabil Derg*, 1996;20:15-17.
50. Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K, Yunus MB, et al. Muscle pathology in primary fibromyalgia syndrome : a light microscopic, histochemical and ultrastructural study. *J Rheumatol*, 1984;11:808-813.
51. Yunus MB, Kalyan-Raman UP. Muscle biopsy findings in primary fibromyalgia and other forms of nonarticular rheumatism. *Rheum Dis North Am*, 1989;15: 115-134.
52. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 1986;29:817-821.
53. Mengshoel AM, Saugen E, Forre O, et al. Muscle fatigue in early fibromyalgia. *J Rheumatol*, 1995; 22(1):143-50.
54. Vestergaard-Poulsen P, Thomsen C, Norregaard J, et al. <sup>31</sup>P NMR spectroscopy and electromyography during exercise and recovery in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 1995; 22(8): 1544-51.
55. Park JH, Phothimat P, Oates CT, et al. Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 1998; 41(3): 406-13.
56. Sprott H, Bradley LA, Oh JJ, et al. Immunohistochemical and molecular biological detection of serotonin , substance P, galanin, pacap and secretoneurin in fibromyalgia muscle tissue. *Arthritis Rheum*, 1998; 41:1689-1694.

57. Zidar J, Backman E, Bengtsson A, et al. Quantitative EMG and muscle tension in painful muscles in fibromyalgia. *Pain*, 1990 ;40(3): 249-54.
58. Cohen H, Neumann L, Shore M, et al. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum*, 2000; 29(4): 217-27.
59. Cohen H, Neumann L, Alhosshe A, et al. Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 2001; 28(3): 581-9.
60. Raj SR, Brouillard D, Simpson CS, et al. Dysautonomia among patients with fibromyalgia: a noninvasive assessment. *J Rheumatol*, 2000; 27(11): 2660-5.
61. Bou-Holaiagh I, Calkins H, Flynn JA, et al. Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*, 1997;15(3):239-46.
62. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 1994; 37(11): 1583-92.
63. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, et al. Plasma and urinary catecholamines in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol*, 1992; 19(1): 95-7.
64. Buchwald D, Goldenberg DL, Sullivan JL, et al. The "chronic, active Epstein-Barr virus infection" syndrome and primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 1987; 30(10): 1132-6.
65. Berg AM, Naides SJ, Simms RW. Established fibromyalgia syndrome and parvovirus B19 infection. *J Rheumatol*, 1993; 20(11):1941-3.
66. Leventhal LJ, Naides SJ, Freundlich B. Fibromyalgia and parvovirus infection. *Arthritis Rheum*, 1991;34(10):1319-24.
67. Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. *Ann Intern Med*, 1992 ;15(4):281-5.
68. Sial LH. Persisting symptoms of Lyme disease--possible explanations and implications for treatment. *J Rheumatol*, 1994;21(4):593-5
69. Hsu VM, Patella SJ, Sigal LH, et al. Chronic Lyme disease as the incorrect diagnosis in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 1993; 36(11): 1493-1500.
70. Nasralla M, Haier J, Nicolson GL. Multiple mycoplasmal infections detected in blood of patients with chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1999; 18: 859-65.
71. Buskila D, Gladman DD, Langevitz P, et al. Rheumatologic manifestations of infection with the human immunodeficiency virus (HIV). *Clin Exp Rheumatol*, 1990; 8(6): 567-73.

72. Simms RW, Zerbini CA, Ferrante N, et al. Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston City Hospital Clinical AIDS Team. *Am J Med*, 1992; 92(4): 368-74.
73. Caro XJ. Immunofluorescent detection of IgG at the dermal epidermal junction in patients with apparent primary fibrositis syndrome. *Arthritis Rheum*, 1984; 27:1174-1179.
74. Dinerman H, Goldenberg DL, Felson DT. A prospective evaluation of 118 patients with the fibromyalgia syndrome: prevalence of Raynaud's phenomenon, sicca symptoms, ANA, low complement, and Ig deposition at the dermal-epidermal junction. *J Rheumatol*, 1986; 13(2): 368-73.
75. Caligiuri M, Murray C, Buchwald D, et al. Phenotypic and functional deficiency of natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome. *J Immunol*, 1987; 15; 139(10): 3306-13.
76. Hernanz W, Valenzuela A, Quijada J, et al. Lymphocyte subpopulations in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol*, 1994; 21(11): 2122-4.
77. Hellstrand K, Hermodsson S. Role of serotonin in the regulation of human natural killer cell cytotoxicity. *J Immunol*, 1987; 1;139(3): 869-75.
78. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromiyalji. In: Koopman WJ, Eds. *Arthritis and Allied Conditions*. 14<sup>th</sup> Ed, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001:1811-44.
79. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji sendromu: tanı ve tedavi. *Ege Fiz Tıp Reh Der*, 1999; 5(1): 73-82.
80. Yazıcıoğlu K, Özgül A, Alaca R, et al. Fibromiyalji sendromunun klinik özellikleri. *Romatizma*, 1999; 14(2): 109-114
81. Lautenschlager J. Present state of medication therapy in fibromyalgia syndrome. *Scand J Rheumatol, Suppl* 2000;113:32-6.
82. Anderberg UM, Marteinsdottir I, von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia- a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain*, 2000; 4(1): 27-35.
83. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med*, 2002; 15(3):191-7.

84. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 2000;15(9): 659-66.

85. Haus U, Varga B, Stratz T, et al. Oral treatment of fibromyalgia with tropisetron given over 28 days: influence on functional and vegetative symptoms, psychometric parameters and pain. *Scand J Rheumatol, Suppl* 2000;113: 55-8(abstract).

86. Faber L, Stratz TH, Bruckle W, et al. Efficacy and tolerability of tropisetron in primary fibromyalgia-a highly selective and competitive 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. German Fibromyalgia Study Group. *Scand J Rheumatol, Suppl* 2000; 113: 49-54.

87. Rossy LA, Buckelew SP, Dorr N, et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann Behav Med*, 1999;21(2):180-191.

88. Sim J, Adams N. Physical and other nonpharmacological interventions for fibromyalgia. *Clin Rheumatol*, 1999;13(3): 507-523.

89. Akan E. *Genel ve Özel Viroloji*. 3. Baskı, İzmir: Saray Medikal Yayıncılık Tic.Ltd.Şti., 1994:17-19.

90. Yarkin F. İnsan parvovirüsleri. Ustaçelebi Ş. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*., Ankara: Güneş Kitapevi Ltd.Şti., 1999: 791-6.

91. Murray PR, Rosenthal KS, Kabayashi GS. *Medical Microbiology*. 3<sup>th</sup>. Ed., Missorvi: Mosby, 1998: 446-449.

92. Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ. *Oxford Textbook of medicine*. 4th Ed, New York: Oxford University Press Inc, 2003:1:414-5

93. Vischer TL, Genova. Viral arthritis. *Rheumatology in Europe*, 1996; 25:3109-110.

94. Portmore AC. Parvoviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4<sup>th</sup>. Ed, USA: Churchill Livingstone; 1995:1439-46.

95. Armstrong D, Cohen J. *Infectious Disease*. 2<sup>nd</sup> Ed, London: Harcourt Publishers Ltd, 1999
96. Frickhofen N, Young NS. Persistent parvovirus B19 infection in humans, *Microbiol Pathog*, 1989; 7:319-27.
97. Anderson MJ, Kidd IM. Human parvovirus and rubella-like illness. *Lancet*, 1985;2:663.
98. Fatehnejad S, Fifrig MK, Rahn DW, et al. Parvovirus arthritis mistaken for Lyme arthritis. *J Rheumatol*, 1992;19:1002-3.
99. Kerr JR. Pathogenesis of human parvovirus B19 in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*, 2000;59(9):672-83.
100. Naides SJ, Scharosch LL, Foto F, Howard EJ, et al. Rheumatologic manifestations of human parvovirus B19 infection in adults. Initial two-year clinical experience. *Arthritis Rheum*, 1990; 33(9): 1297-309.
101. Murai C, Munakata Y, Takahashi Y, et al. Rheumatoid arthritis after human parvovirus B19 infection. *Ann Rheum Dis*, 1999;58(2):130-2.
102. Saal JG, Steidle M, Einsele H, et al. Persistence of B19 parvovirus in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 1992;12(4):147-51.
103. Takahashi Y, Murai C, Shibata S, et al. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci*, 1998; 95(14):8227-32(abstract).
104. Sodja I, Mrazova M, Smelhausova M, et al. Seroprevalence of IgG antibodies against parvovirus B19 in the population of the Czech Republic. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 1995; 44(4):171-4 (abstract).
105. Petrovicova A. Parvovirus B19 antibodies in the blood in 17-34 year old women. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 1999;48(1):8-10 (abstract).
106. Goldenberg DL. Do infections trigger fibromyalgia?. *Arthritis Rheum*, 1993; 36:1489-92.
107. Hechmann Wittrup I, Bente J, Henning B, et al. Comparison of viral antibodies in 2 groups of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 2001; 28; 601-3.
108. Branco JC, Tavares V, Abreu I, et al. Viral infection and fibromyalgia. *Acta Med Port*, 1994;7(6): 337-41 (abstract).
109. Biçer A, Öztürk C, Şahin G, et al. Relationship between Epstein Barr Virus infection and primary fibromyalgia. *T Klin J PM & R*, 2002;2:112-115.

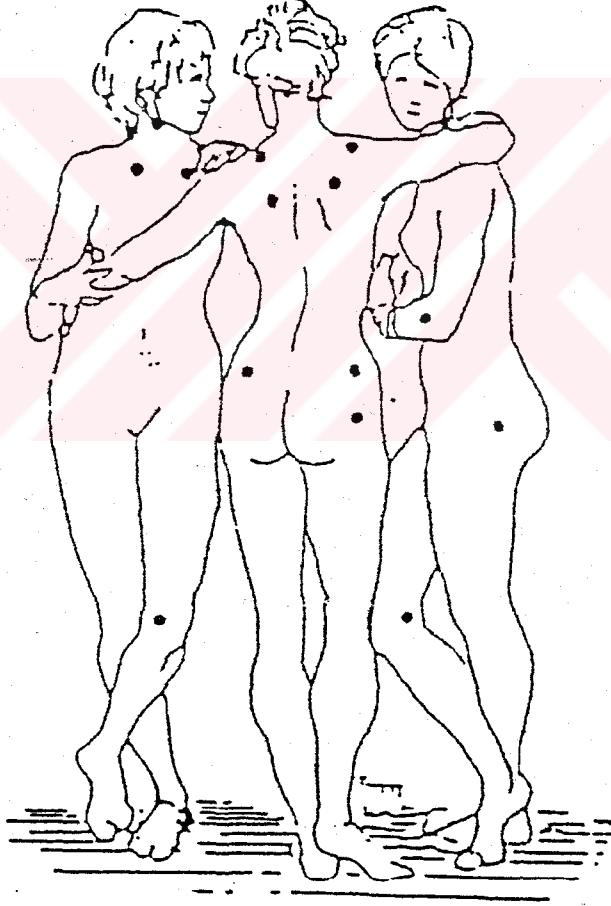
110. **Goldenberg DL.** Do infections trigger fibromyalgia?. *Arthritis Rheum*, 1993; 36:1489-92.
111. **Jacobson SK, Daly JS, Thorne GM, et al.** Chronic parvovirus B19 infection resulting in chronic fatigue syndrome: case history and review. *Clin Infect Dis*, 1997; 24:1048-51.
112. **Keer JR, Bracewell J, Laing I, et al.** Chronic fatigue syndrome and arthralgia following parvovirus B19 infection. *J Rheumatol*, 2002; 29:595-602.



## 8. EKLER

### Ek A:

Fibromyalji sendromunda 18 hassas noktanın lokalizasyonu. Hassas noktaların hepsi bilateral ve 9 çift halindedir. Oksiput, alt servikal, trapez, supraspinatus, ikinci kosta, lateral epikondil, gluteal, büyük trokanter ve diz.



## **EkB :**

### **1990 ACR Fibromiyalji Sınıflandırma Kriterleri**

#### **1. Yaygın vücut ağrısı öyküsü**

*Açıklama.* Ağrı şu bulgular varlığında yaygın olarak kabul edilir: vücudun sol yarısında ağrı, vücudun sağ yarısında ağrı, bel düzeyi üzerinde ağrı, bel düzeyi altında ağrı. Ek olarak, aksiyel iskelet ağrısı (servikal omurga, anterior göğüs, torasik omurga veya bel) olmalıdır. Bu tanımda, omuz ve kalça çevresi ağrısı her iki vücut yarısı için ayrı ayrı değerlendirilir. Bel ağrısı belin alt düzeyinde ağrı olarak kabul edilir. Yaygın ağrı en az 3 ay süreli olmalıdır.

#### **2. Parmakla palpasyonda 18 hassas noktanın 11' inde ağrı olması**

*Açıklama.* Parmakla palpasyon yaklaşık 4 kg' lık bir kuvvetle uygulanmalıdır. Hassas noktanın "pozitif" olarak kabul edilmesi için olgunun ağrılı olduğunu ifade etmesi gerekir.

"Hassas" olması "ağrılı" olduğu anlamına gelmez.

Fibromiyaljide 18 hassas nokta:

1. Suboksipital kas yapışma yeri
2. Servikal 5-7 arası transvers proses ön kısmı
3. Trapezius üst kenarının orta noktası
4. Spina skapula medial sınırı üzerinde supraspinatus başlangıç yeri
5. İkinci kostokondral bileşkenin üst yüzeyinin hemen laterali
6. Lateral epikondillerin 2 cm distali
7. Gluteal kasların üst-dış kadranında kasın öne kıvrım yeri
8. Trokanter major posterioru
9. Diz eklem çizgisi proksimalinde medial yağ yastıkçığı

## EkC : FİBROMİYALJİ HASTA TAKİP FORMU

Adı-Soyadı:

...../...../.....

Yaş:

Cinsiyet:

Meslek:

Adress-tel:

Doğum yeri:

Yaşadığı yer:

Semptomların başlama süresi:.....yıl

Aldığı tedaviler:.....

Viral enfeksiyon öyküsü :

var ( )

yok ( )

Ateş ( )

LAP ( )

ÜSYE ( )

Diare ( )

Rash ( )

Artralji-miyalji ( )

Hastanın Semptomlar :

Uyku bozukluğu

var ( )

yok ( )

Yorgunluk

var ( )

yok ( )

Gelling fenomeni

var ( )

yok ( )

Dismenore

var ( )

yok ( )

FÜS

var ( )

yok ( )

İBS

var ( )

yok ( )

Gerilim tipi baş ağrısı

var ( )

yok ( )

Parestezi

var ( )

yok ( )

Yumuşak doku şişliği

var ( )

yok ( )

Raynoud fenomeni

var ( )

yok ( )

Anksiyete

var ( )

yok ( )

**Fizik Muayene :**

Ateş..... Nabız..... TA.....

Hassas nokta sayısı.....

VAS : |-----|

**Laboratuvar Sonuçları :**

Biokimya.....

Hb.....

BK.....

Sedim.....

CRP.....

RF.....

ASO.....

ANA.....

CPK.....

LDH.....

T3.....

T4.....

TSH.....

**Seroloji Sonucu :**

Parvovirüs B19

Ig M.....

Ig G.....

## EkD : FİBROMİYALJİ ETKİ ANKETİ ( FİQ )

| 1) Aşağıdakileri yapabiliyormusunuz ?        | Daima | Çoğu zaman | Arasıra | Asla |
|----------------------------------------------|-------|------------|---------|------|
| Alışveriş yapmak                             | ( )   | ( )        | ( )     | ( )  |
| Çamaşır makinasıyla yıkama ve kurutma yapmak | ( )   | ( )        | ( )     | ( )  |
| Yemek hazırlamak                             | ( )   | ( )        | ( )     | ( )  |
| Elde bulaşık yıkamak                         | ( )   | ( )        | ( )     | ( )  |
| Elektrikli süpürge ile halı süpürmek         | ( )   | ( )        | ( )     | ( )  |
| Yatak yapmak                                 | ( )   | ( )        | ( )     | ( )  |
| Birkaç yüz metre yürümek                     | ( )   | ( )        | ( )     | ( )  |
| Arkadaş veya akrabaları ziyarete gitmek      | ( )   | ( )        | ( )     | ( )  |
| Bahçede çalışmak                             | ( )   | ( )        | ( )     | ( )  |
| Araba sürmek                                 | ( )   | ( )        | ( )     | ( )  |

2) Son yedi gün içinde kaç gün kendinizi iyi hissettiniz ?

( 1 )      ( 2 )      ( 3 )      ( 4 )      ( 5 )      ( 6 )      ( 7 )

3) Geçen hafta içinde ağrılarınız nedeniyle kaç gün işe gitmediniz ? ( eğer bir işte çalışmıyorsanız boş bırakınız )

( 1 )      ( 2 )      ( 3 )      ( 4 )      ( 5 )

4) İşe gittiğinizde ağrınız veya diğer yakınmalarınız çalışma yeteneğinizi ne kadar etkiledi ?

Hiç etkilemedi |—————| Çok olumsuz Etkiledi

5) Ağrı şiddetiniz ne kadar ?

Ağrı yok |—————| Çok şiddetli ağrı

6) Kendinizi ne kadar yorgun hissediyorsunuz ?

Yorgunluk yok



Çok yorgun

7) Sabah uyandığınızda kendinizi ne kadar yorgun hissediyorsunuz ?

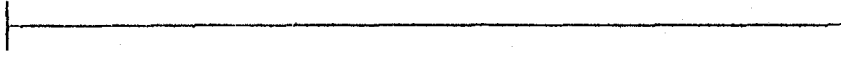
Dinlenmiş  
uyanıyorum



Çok yorgun  
uyanıyorum

8) Tutukluğunuzun şiddeti ne kadar ?

Tutukluk yok



Çok tutuk

9) Kendinizi ne kadar gergin, sinirli veya sıkıntılı hissediyorsunuz ?

Gerginlik yok



Çok gergin

10) Kendinizi ne kadar bunalmış ( depresif ) hissediyorsunuz ?

Depresyon yok



Çok depresif

## 9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mehveş Büyükköse

Doğum Tarihi ve Yeri : 04/10/1971, K.Maraş

Medeni Durumu : Evli

Adres : Turgut Özal Bulvarı , Güzelyalı mah. 63. sok. Rıza Bey Plaza A Blok  
No: 3/6

Seyhan / ADANA

Telefon : 0 322 2333116

0 532 5248852

E-mail : [mehves711@yahoo.com](mailto:mehves711@yahoo.com)

Mezun olduğu Tıp Fakültesi : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev yerleri : Kilis Sağlık Eğitim Merkezi

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon  
Anabilim Dalı

Dernek Üyelikleri : Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği

Çukurova Romatoloji ve Tıbbi Rehabilitasyon Derneği

Yabancı Dil : İngilizce