

T.C
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

**FİBROMYALJİ'Lİ HASTALARDA
SERUM 25-HİDROKSİ D VİTAMİNİ VE PARATHORMON
DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MAHMUT YENER

DANIŞMAN

Doç. Dr. Selami AKKUŞ

163884

2005, ISPARTA

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgilerinden yararlandığım hocalarım Doç. Dr. Serpil SAVAŞ, Doç. Dr. Selami AKKUŞ, Doç. Dr. Abdullah CİNDAŞ, Yrd. Doç. Dr. Feray SOYUPEK' e, uzmanlık eğitimim süresince bana destek olan asistan arkadaşlarım Dr. Başak ÖĞÜT, Dr. Rukiye TAK, Elif Esen SARI, Dr. Hakan ÇELİK, Dr. Erdem İLGÜN, Dr. Sevilay ERİŞ, Dr. Feride EKİMLER SÜSLÜ' ye, fizyoterapistlerimiz İsmail AKDERE, Ayşe ÇETİN, Aysel TOPÇUOĞLU' na teşekkür ederim.

Tez süresince her türlü kolaylığı sağlayan ve tüm aşamalarda bana yardım eden tez hocam Doç. Dr. Selami AKKUŞ'a teşekkür ederim. Ayrıca laboratuvar çalışmalarında bize yardımcı olan Dr. Hilmi DEMİRİN, Dr. Özlem ÖZTÜRK ve istatistik çalışmalarımız da yardımlarını esirgemeyen Dr. Ertan UZUN' a teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde emeği geçen anne ve babama, kardeşlerim Sinan ve Elif'e , ayrıca bana her konuda destek olan eşime ve oğlum Eren'e teşekkür ederim.

Dr. Mahmut YENER

Isparta-2005

KISALTMALAR

VAS	: Görsel Anolog Skala
FM	: Fibromyalji
HN	: Hassas nokta
SLE	: Sistemik Lupus Eritematosus
MM	: Multipl Myelom
DISH	: Diffüz İdiopatik Skeletal Hiperosteosis
UV	: Ultraviyole
RA	: Romatoid Artrit
PMR	: Polimyalji Romatika
SAM	: S-adenil metionin
SSRI	: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü
PTH	: Parathormon
Glu	: Glukoz
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
AST	: Aspartat transaminaz
ALT	: Alanin transaminaz
T.Protein	: Total protein
Alb	: Albumin
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
Ph	: Fosfor
Ca	: Kalsiyum
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
Wbc	: Lökosit
Rbc	: Eritrosit
Plt	: Platelet
ALP	: Alkalen Fosfataz
BMI	: Vücut Kitle İndeksi

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
KISALTMALAR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fibromyalji	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Etyopatogenez	5
2.1.4.1. Santral Teoriler	6
2.1.4.2. Periferik Teoriler	11
2.1.4.3. İmmunolojik Teoriler	13
2.1.4.4. Diğer Olası Nedenler	14
2.1.5. FM İçin Etyopatogenetik Model	15
2.1.6. Klinik Belirtiler	17
2.1.6.1. Kas iskelet sistemine ait belirtiler	18
2.1.6.2. Kas-iskelet sistemi dışı belirtiler	19
2.1.6.3. Sendroma eşlik eden belirtiler	20
2.1.7. Klinik Bulgular	21
2.1.8. Laboratuvar İncelemeleri Ve Görüntüleme Yöntemleri	23
2.1.9. Tanı Kriterleri	23
2.1.10. Ayırıcı Tanı	25
2.1.11. Prognoz	28
2.1.12. Tedavi	28
2.1.12.1. Hasta eğitimi	28
2.1.12.2. Farmakolojik girişimler	29
2.1.12.3. Diğer tedavi yöntemleri	30
2.2. D Vitamini	32
2.2.1. D-Vitamini Metabolizması	32
2.2.2. 1,25 (OH) ₂ D ₃ 'ün böbrek dışı dokularda üretilmesi	33
2.2.3. D vitamini metabolitleri	34
2.2.4. 1,25 (OH) ₂ D ₃ vitamininin etki mekanizması	34
2.2.5. Primer osteoporozda D-vitamininin rolü	37
2.2.6. D-vitaminin hücre büyümesi ve farklılaşması üzerindeki rolü	37
2.2.7. Hematopoetik sistem ile D-vitamininin etkileşmesi	37
2.2.8. Kanser hücreleri ile D-vitamini etkileşmesi	38
2.2.9. Gebelikte D-vitamini metabolizması	38
2.2.10. Laktasyon ve D-vitamini	39
2.2.11. Siyah derili insanlarda D-vitamini düzeyleri	39
2.2.12. Ultraviyole radyasyonu ve D-vitamininin sentezi	39
2.2.13. Paratiroid hormon	40
2.2.13.1. Paratiroid Hormonun Fizyolojisi	40
2.2.13.2. Hiperparatiroidizm	40
2.2.14. D-vitamini preparatları:	41
3. MATERYAL VE METOD	43
3.1. Vaka Seçimi	43

3.2. Laboratuvar	45
3.3. İstatistiksel Analiz	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	59
7. ÖZET	61
8. SUMMARY	62
9. EK ŞEKİLLER	63
10. KAYNAKLAR	67



1. GİRİŞ

Son zamanlarda yapılan araştırmalar D vitamininin yararlarının sadece kemik sağlığı ile sınırlı olmadığını göstermiştir. D vitamini reseptörleri bir çok insan dokusunda bulunmuştur ve bu durum bu hormonun vücuttaki bir çok fonksiyonda yer aldığını düşündürmektedir. D vitamini optimal immün fonksiyon için de önemlidir (1).

D vitamini , diyetle alınan kalsiyumun etkili kullanımı için esansiyeldir. Bir D vitamini eksikliği durumunda, absorbe edilen kalsiyum miktarı, vücudun kalsiyum ihtiyaçlarını karşılamak için yetersiz kalır (2) bu durum paratiroid hormonun (PTH) üretim ve sekresyonunda bir artışla sonuçlanır. PTH, böbrekleri 1,25 (OH)₂ D₃ (D vitamininin hormonal olarak aktif formu) üretimi için stimüle ederek ve böbreklerde kalsiyumun tübüler reabsorbsiyonunu artırarak kalsiyumu korur. Bununla birlikte, bir D vitamini eksikliği durumunda, yetersiz 1,25 (OH)₂ D₃ miktarı, intestinal kalsiyum absorpsiyonunu sağlamak için üretilir. Sonuç olarak, osteoklast aktivasyonunu içeren bir PTH aracılı proses yoluyla, iskelet kalsiyum kaynağı olarak iş görür (2,3)

D vitamini eksikliği kas iskelet sistem ile ilgili semptomlara neden olmaktadır (1) ve bu durum bazı kas iskelet sistemi hastalıkları ile karışıklığa neden olmaktadır. Reginato ve ark. (4) osteomalazinin FM, PMR, AS, RA, DİSH, MM, metastatik kemik hastalığı gibi hastalıkları taklit eden semptom ve bulgularla ortaya çıkabileceğini bildirmişlerdir. FM semptomlarına sahip Danimarkalı kadınların çoğunda D vitamini eksikliği ve osteomalazi bulunduğu bildirilmiştir (5). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda normal popülasyonda da değişik oranlarda subklinik bir D vitamini eksikliğinin olduğu tespit edilmiştir (6,7,8,9).

D vitamini reseptörleri kalsiyum ve kemik metabolizmasını düzenlemek için barsak ve kemiklerde bulunmakla beraber daha birçok organ ve dokuda da mevcuttur: beyin, pankreas, cilt, gonadlar, mide, kolon, meme, mononükleer hücreler ve aktive B ve T lenfositleri (10). 1,25(OH)₂D₃ selüler proliferasyon inhibitörlerinin en kuvvetlilerinden biridir. B ve T lenfositler üzerinde immunmodulatör etki

göstermektedir (10). Son zamanlarda iskelet kası ve kalp kasında da D vitamini reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (11).

Son zamanlarda Plotnikoff ve Quigley (12) tarafından, şiddetli D hipovitaminozu (25-OH-D₃) ile kronik ve nonspesifik kas iskelet ağrısının ilişkisini gösteren bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada hastalarda kronik, nonspesifik kas-iskelet ağrısı varmış ve yaşlı olmayan, evsiz olmayan ve standart ilaç tedavisine dirençli, olan bu popülasyondaki D hipovitaminozu prevalansı %93 bulunmuş (13).

Bizim bilgilerimize göre FM'li hastalarda D vitamini ve PTH düzeylerinin çalışıldığı sadece bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada Al-Allaf ve ark. FM'li hastaların %45 inde düşük D vitamini seviyeleri (<20 nmol/L) ve yüksek PTH düzeyleri bildirmişlerdir (14). Sadece vitamin D düzeylerinin çalışıldığı diğer bir çalışmada ise Huisman ve ark. FM'li hastaların %48'inde 25-OH-D₃ düzeylerini SLE'li hastalardan daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (15).

Coğrafi bölge, dışarıda geçirilen zamanın uzunluğu, güneş ışığının etki süresi ve yoğunluğu, giyim şekli gibi bir çok faktörün D vitamini düzeyini etkilediği çok iyi bilinmektedir (16,17,18).

Bu çalışmanın amacı Türk toplumunda yaş, ırk, deri rengi, iklim, enlem özellikleri açısından aynı olan premenapozal FM'li ve sağlıklı kadınlarda D vitamini ve parathormon düzeylerini belirlemek ve hastalık parametreleri ile ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromyalji

2.1.1. Tanım

Fibromyalji (FM), kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı ve spesifik anatomik bölgelerde hassas noktalarla karakterize bir sendromdur. Yorgunluk, sabah tutukluğu, uyku bozukluğu, subjektif yumuşak doku şişliği, parestezi, baş ağrısı, irritabl barsak sendromu benzeri şikayetler, depresyon, anksiyete olabilir (19). Reynaud sendromu, mitral valv prolapsusu, temporomandibular eklem disfonksiyonu, görsel, işitsel ve vestibüler yakınmalar da bu sendroma eşlik edebilir (20,21).

2.1.2. Tarihçe

Belirli bir organik nedene dayandırılmayan kas ve iskelet sistemi ağrıları Hipokrat zamanından beri bilinmektedir. 1800 lü yılların ortalarında Avrupa'da FM semptomlarına uyan tanımlamalar yapılmıştır. Gowers 1904 yılında fibröz dokuda inflamasyon varlığına yönelik çalışmaları temel alarak ilk kez 'fibrozit' terimini ortaya atmıştır (22). Aynı yıllarda Stockman fibröz dokudaki enflamatuvar değişikliklerden bahsetmiş ancak daha sonraki histopatolojik çalışmalarda bu desteklenmemiştir (20).

Konnektif dokuların yapısında tekrarlanabilir kalıcı ve spesifik değişikliklerin gösterilmesine karşın fibrozit terimi günümüzde kadar organik patolojinin bulunmadığı durumlarda hem lokal hem de genel kas-iskelet sistemi ağrılarını tanımlamakta kullanılmıştır. Halen de çoğu kaynakta bu isim kullanılmaktadır (22). Bunun dışında bu hastalığın tanımlanmasında musküler romatizma, yumuşak doku romatizması, psikojenik romatizma ve tansiyon myalji gibi terimler de sıklıkla kullanılmıştır (20,21,22).

Smyth ve Moldofsky, 1960-1970' li yıllarda yaptıkları çalışmalarda FM ile ilgili günümüzdeki görüşleri ortaya koymuşlar ve hassas noktaların (HN) kesin anatomik lokalizasyonlarını bildirmişlerdir. Bu kişiler ayrıca FM' li hastaların uykularının 4. döneminde bozukluk olduğunu ve deneysel olarak bu dönemde bozukluk oluşturulunca FM semptomlarının ve HN' nin ortaya çıktığını belirtmişlerdir (20)

Henech adlı araştırmacı 1976 yılında sendromun ortaya çıkışındaki temel sorunun kas ağrısı olduğunu belirterek ilk kez 'fibromyalji' terimini kullanmıştır. Yunus ve arkadaşları da biyopsilerde gerçek bir inflamasyon saptanmaması nedeni ile gerçek patoloji bulunana kadar bu terimin kullanılmasının uygun olacağını söylemişlerdir (23)

FM ile ilgili tanı kriterleri 1980'li yıllarda çeşitli araştırmacılar tarafından önerilmiştir. Daha sonra 1990 yılında American Collage of Rheumatology (ACR) Multicenter Criteria Commitee tarafından tanı kriterleri yayınlanmış ve bu kriterler genel kabul görerak yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (24)

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

2.1.3. Epidemiyoloji

FM çocuk ve yaşlılarda da görülmekle birlikte daha çok, orta yaşlı kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Hastaların %73-88'i kadındır ve hasta popülasyonlarına göre ortalama yaş 34-57 arasında değişmektedir. ACR 1990 çalışmasında ortalama yaş 49 olarak saptanmış ve hastaların %89'unun kadın olduğu bildirilmiştir. Beyaz ırkta daha çok görülürken siyah ırkta nadiren görülmektedir. Hastaların çoğu, orta ve yüksek sosyoekonomik düzeye sahiptir. Hastalığın insidansı bilinmiyor, fakat prevelansının genel dahiliye kliniklerinde %5.7 iken romatoloji kliniklerinde %14-20 arasında değiştiği bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda, prevelans oranı, kadınlarda %0.7-%13, erkeklerde ise %0.2-%3.9 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir(25).

Son zamanlarda ABD'de yapılan popülasyon çalışmasında, Wichita ve Kansas bölgelerinde FM prevelansının %2 olduğu, kadınlar arasında prevelans oranının %3.4 , erkekler arasında ise, %0.5 olduğu bildirilmiştir. İsveç'te yapılan

popülasyon çalışmalarında ise rastgele seçilmiş şahısların %1'inin FM'li oldukları bildirilmiştir (25).

2.1.4. Etyopatogenez

FM ile ilgili biyolojik ve psikolojik değişkenler çok sayıda araştırmacı tarafından çalışılmıştır. Bununla birlikte hastalığın ortaya çıkmasına ilişkin çok fazla şey bilinmemektedir. Periferik ve/veya santral ağrı mekanizmalarına etki eden genetik faktörlerin FM'li hastalar tarafından hissedilen yaygın ve kronik ağrıyı ortaya çıkardığı ileri sürülmektedir (25)

Santral Teoriler

Uyku bozukluğu

Psikolojik disfonksiyonlar ve ağrı modülasyon bozukluğu

Santral sinir sistemi (SSS) biyokimyasındaki değişiklikler

Nöroendokrin disfonksiyon

Periferik Teoriler

Kas ve kas işlevlerinde bozukluk

Sempatik sinir sistemi aktivitesi

İmmunolojik Mekanizmalar

Diğer Olası Nedenler

Genetik Faktörler

Fiziksel Travma

SSS'nin fonksiyonel aktivitesi

Patogenezde santral ve periferik teorilerin birbirlerini tamamladıkları ve sendromun geniş değişik klinik bulgu ve belirtilerini ancak bu iki teorinin birlikte açıklayabileceği düşünülmektedir (22).

2.1.4.1. Santral Teoriler

i. Uyku bozukluğu

Moldofsky ve arkadaşları; FM' li hastalarda yaptıkları uyku EEG' si çalışmalarında, non-REM de denilen 4. dönemde , yani saniyede 1-2 dalganın olduğu peryotta, bu dönemin saniyede 10-12 dalgalık bir seri alfa dalgaları akımıyla bölündüğünü saptamışlardır. Daha sonra sağlıklı gönüllülerde non-REM döneminde, deneysel benzer bir uyku düzensizliği oluşturmuşlar ve ortalama 7 gün sonunda bunlarda da hassas ve diğer klinik belirtileri ile FM tablosu geliştiğini gözlemlemişlerdir. Aynı yazarlar, daha sonra yaptıkları çalışmalarında EEG'de saptadıkları alfa EEG non-REM uyku bozukluğu paterninin FM hastalarına özgü olduğunu ve izleme için kriter olabileceğini savunmuşlardır(26).

Roizenblatt ve arkadaşları FM'li çocuklar ve anneleri üzerinde yaptıkları çalışmalarında uyku etkinliğinin FM'li çocuklarda (%79,4) ve annelerinde (%100) anlamlı derecede azaldığını, uykuda uyanmanın da aynı çocuklarda (%82,3) ve annelerinde (%63,7) anlamlı derecede arttığını saptamışlardır. Yine aynı FM'li çocuklar ve annelerinin EEG analizinde alfa/delta zamanı ve yavaş dalga uyku fazında alfa+teta/delta zaman indekslerinde normal kontrollere göre artış olduğunu, bu artışın hassas nokta sayısı ile doğru orantılı, bu noktaların ortalama hassasiyet eşiği ile ters orantılı olduğunu, sabah yorgunluğu veya nonrestoratif uyku ile yavaş dalgalı uykudaki alfa+teta/delta indeksi arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (26).

FM'de alfa aktivitesinin ağrı ve/veya psikopatolojik bozukluklar nedeni ile artmış olabileceği kabul edilmektedir. Uyku sürecinde alfa aktivitesinin; gece boyu hassasiyette artışla, delta aktivitesinin de hassasiyette azalma ile birlikte olduğu bildirilmiştir. FM'li hastalarda uyanma sıklığı ve endeksinde artış saptanmış ve bu bozukluk apne veya hipopne şeklindeki respiratuvar anomali ile bağlantılı bulunmuştur (26).

Alfa-delta uykusu da denilen 4. Dönem uyku problemlerinin; bazı psikiyatrik sendromlarda, emosyonel streslerde, fiziksel travma sonrasında, romatoid artrit,

nocturnal miyoklonusta ve uyku apnelerinde de görülebildiği belirtilmiştir (26). Bu nedenle non-REM uyku bozukluğunun FM için tipik olmadığı söylenebilir.

Sonuç olarak uyku bozukluğunun sadece tek bir endojen bozukluğa mı bağlı yoksa anksiyete, depresyon veya FM'nin gece ağrısına sekonder olarak mı geliştiği kesin olarak bilinmemektedir.

ii. Psikolojik disfonksiyonlar ve ağrı modülasyon bozukluğu

FM'li hastaların büyük çoğunluğunda, psikolojik sıkıntıların varlığı bilinmektedir. Spesifik patofizyolojik mekanizması izah edilemediğinden bazı araştırmacılarda, hastalığın psikolojik orijinli olduğu yönünde bir kanaat gelişmesine neden olmuştur ve bu konu ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda daha çok Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) gibi ölçümler kullanılmıştır. Wolfe ve ark. MMPI profilini FM'li Romatoid Artritli (RA) hastalarda uygulamışlar ve FM'de %28 ve RA'de %60 olarak bulmuşlardır. Bundan başka Arthritis Impact Measurement Scalas (AIMS) skalasına göre FM'li hastalarda yüksek anksiyete ve depresyon skorları elde edilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, MMPI'nin kronik ağrılı durumlarda çok uygun bir test olmadığı ve yanıltıcı olabileceği bildirilmiştir. MMPI ve AIMS'den başka, FM'li hastalarda, Hamilton depresyon sklası, Beck depresyon skalası ve SCL-90 (Symptom Checklist-90) gibi skalalar bu hastalardaki depresyon, anksiyete ve panik bozukluk gibi psikolojik durumları ortaya çıkarmak için kullanılmıştır (25).

FM' li hastalarda, major affektif hastalıkların familyal prevelansının yüksek olması karakteristik bir bulgudur. Buradan yola çıkarak, FM'nin major affektif hastalığın bir formu olabileceği veya bu psikiyatrik hastalığın bazı kimselerde FM gelişmesine predispozan faktör olabileceği ileri sürülmüştür. Bu hastalarda migren baş ağrıları, irritabl kolon ve kronik yorgunluk sendromu yüksek oranda görülmektedir. Bazı araştırmacılara göre, FM, irritabl kolon ve panik bozukluk ve major affektif bozukluk aynı patofizyolojiyi paylaşan farklı klinik tablolarıdır. Buna karşın bu hastalardaki yüksek psikolojik sıkıntının, onlardaki fiziksel semptomlar ve çevresel streslerle ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar da vardır (25).

FM'li hastalardaki anormal ağrı algılanması ve diğer semptomlar bu hastalığın psikiyatrik bir tablo olduğu anlamına gelmemektedir, yani psikiyatrik hastalıklar ve psikolojik sıkıntılar FM etyolojisi ile direkt ilişkili görünmemektedir (25).

iii. Santral Sinir Sistemi biyokimyasında değişiklikler

Triptofan aminoasitinden sentezlenen serotonin (5-hidroksitriptamin), non-REM uykusu, ağrı ve ruh halinin düzenlenmesinde rol alan ve P maddesinin işlevlerini değiştiren bir nörotransmitterdir. Azaldığında non-REM uykusunda azalma, somatik yakınmalar, depresyon ve ağrı hissinde artış olmaktadır (27,28).

Serum triptofan düzeyleri ile ağrı arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Buna dayanarak beyin serotonin seviyesinin azaldığı öne sürülmüş ve FM tedavisinde triptofan denenmiş, ancak semptomlarda düzelme olmamıştır, uyku düzelmesine rağmen kas ağrılarının arttığı gözlenmiştir. Başka çalışmaların da gösterdiği gibi serum triptofan düzeyleri ile ağrı arasında negatif bir korelasyon bulunmakla birlikte hastalara triptofan verilmesi yorgunluk ve ağrı gibi semptomlarda düzelmeye yol açmamaktadır (22).

Serotonin hipotezi özellikle trisiklik antidepresanlarla yapılan ilaç çalışmalarlarıyla da gösterilmek istenmiştir. FM semptomatolojisinde bu ilaçların etkilerinin mekanizmaları tam olarak açıklanamamakla birlikte ağrı kesici ve uyku düzenleyici etkilerinin serotonin geri alınımını bloke etmelerine bağlı olduğu düşünülmektedir (22).

Endorfinler ağrı duyumunu vücudun bir çok bölgesinde modüle ederler. Patolojide endorfinlerin rolü çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Moldofsky zorlu egzersize bağlı olarak endorfin sistemi aktive olduğu bilinen maraton koşucularında uyku bozukluğu oluşturarak bu grupta FM oluşmadığını göstermiştir. Mc Cain ise kardiyovasküler uyum egzersizleri yapan kişilerde ağrı, hassas nokta skorları ve psikolojik sıkıntılarda azalma olduğunu göstermiştir(22). Vaeroy, yaptığı çalışmada serebro spinal sıvı endorfin düzeylerinde bir değişiklik olmadığını göstermiştir (29).

Bir diğer çalışmada siklobenzapirin ve plasebo ile tedavi edilen ve 5 ay boyunca izlenen FM'li hastaların plazma endorfin, prostoglandin E ve katekolamin profilleri diğer kronik ağrı sendromlarındaki ile benzer bulunmuş, endorfin düzeyleri normal olarak tespit edilmiştir (30).

Yunus ve ark., plazma ve idrardaki katekolamin düzeylerinde normal kişilere kıyasla anlamlı bir farklılık bulamamışlardır (31).

Bir nöropeptit olan P maddesi, primer nosiseptif afferentlerin nöromodülatörüdür ve ayrıca davranışsal aktivasyonla da ilgilidir ve immun fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynar. Substansiya jelatinoza, arka boynuz nöronları ve SSS de varlığı gösterilmiştir. FM'li hastalarda, plazma P maddesi düzeyleri normal bulunurken, beyin omirilik sıvısında (BOS) arttığı gösterilmiştir (22,27,32). Schwartz ve ark FM'li hastalarda ağrı ve uyku kalitesiyle P maddesi arasında negatif bir korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir (33). Bu bilgiler ışığında P maddesinin ağrıya spesifik olmaması FM'deki rolünü tartışmalı yapmıştır.

iv. Nöroendokrin Disfonksiyon

FM'li hastalarda, adrenal cevap azlığı ve fazla ACTH salınımı gibi hipotalamik-hipofizer-adrenal (HPA) aksın fonksiyon bozukluğu ile ilgili nöroendokrin bozukluklar bildirilmiştir. Crafford ve ark., benzer yaşlarda 12 FM'li kadın ile 10 sağlıklı kadında HPA aks fonksiyonlarını değerlendirmişler ve FM'li hastalarda 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Akşam toplanan total ve serbest kortizol seviyelerinin ise FM'li hastalarda önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada, CRH stimülasyonuna kortizol cevabının, FMS'lu hastalarda kontrol grubuna oranla azaldığı gösterilmiştir. Araştırmacılar, bazal üriner ve akşamki plazma kortizol düzeylerindeki farklılığın bozulmuş HPA aks fonksiyonunu, CRH'ya düşük kortizol cevabının ise adrenal cevap azlığını gösterdiğini belirtmişlerdir (25).

Bagge ve ark. ları yaptıkları bir çalışmada FM'li hastalarda büyüme hormonunun serum seviyelerinin sağlıklı konrollere göre istatistiksel olarak daha anlamlı olmak üzere düşük bulmuşlardır. Serum insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyelerinde ise anlamlı bir fark bulamamışlardır (34).

Tirotropik hormona (TRH) troid hormonlarının yanıtının belirgin olarak düşük olduğu, serbest ve bağlı kalsiyum ile kalsitonin düzeylerinde düşme olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (27).

Bennett ve ark.ları kontrol grubuna kıyasla FM'li hastalarda, dolaşımdaki somatomedin C seviyelerini anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Muhtemelen kronik olarak düşük somatomedin düzeyleri, büyüme hormonu salınımını persistent olarak bozmakta ve bunun sonucu olarak HPA aks cevabı bozulmakta veya adrenal cevap azlığı gelişmektedir. Büyüme hormonu salınısındaki azalma, aynı zamanda hastalarda kas mikrotravmasına ve/veya mikrotravmanın normal iyileşmesinin bozulmasına neden olabilir (25).

FM'deki nöroendokrin sistemin rolünün araştırılması kapsamında seratonin ve P maddesi seviyeleri ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır. Russell ve ark.ları bir seri çalışma sonrasında, FM'li hastalarda düşük serum serotonin düzeyleri ile birlikte bir serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA)'ın beyin omurilik sıvısında (BOS) sağlıklı kontrollere oranla düşük olduğunu göstermişlerdir. Aroy ve ark.ları. FM' li hastaların BOS'nda , P maddesi düzeylerinin kontrol grubuna oranla yüksek olduğunu ilk olarak göstermişlerdir. Daha sonra, bu çalışmadan bağımsız olarak, Russel ve ark.ları benzer sonuçları bildirmişlerdir. Her iki çalışma grubu da kontrol grubuna oranla FM'li hastalarda P maddesi düzeylerini 3-4 kez daha yüksek olarak bulmuşlardır(25).

Serotonin ve P maddesi çalışmaları FM'li hastalardaki klinik semptomların anlaşılmasına ve bu hastalardaki düşük ağrı eşiğinin izahına yardımcı olabilir.serotonin, derin uyku ve ağrı algılamasından sorumlu bir kimyasal mediyatördür, bu nedenle plazmada serotonin ve BOS'da 5-HIAA düzeylerinin düşük olması bu hastalarda görülen uyku bozukluğuna katkıda bulunabilir. Serotonin eksikliği ile birlikte yüksek P maddesi düzeylerinin kombinasyonu, rölatif olarak düşük yoğunluktaki sensorinöral uyarılara cevap olarak ağrı algılanması şeklinde ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, BOS'da yüksek P maddesi düzeyleri ile FM'iu hastalardaki ağrı algılanması veya ağrı eşiği seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bu nedenle nöro endokrin anomalilerin bu hastalardaki anormal ağrı algılanmasından tek başına sorumlu olmadığı düşünülmektedir (25).

Son zamanlarda, FM ile seks hormonları arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır. Hastaların çoğunluğunun kadın olması, insidansın premenapoz ve menapoz döneminde artması ve çoğu hastada semptomların cerrahi veya doğal menapozdan sonra ortaya çıkması araştırmacıları bu konuya yöneltmiştir. Yapılan çalışmalarda östrojen ile P maddesi ve serotonin arasında bir ilişkinin var olduğu ve bu iki nörotransmitterin beyinde östrojen tarafından modüle edildiği gösterilmiştir. Yine son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda iskelet kası miyoblastlarında östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak, FM' li hastalarla sağlıklı kontroller arasında östrojen ve diğer seks hormonlarının serum düzeyleri çalışılmıştır. Her ne kadar bu çalışmalarda anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte bu konuda yapılacak daha ileri çalışmaların FM etyopatogenezinin aydınlatılmasına katkıda bulunacağı ümit edilmektedir (25)

2.1.4.2. Periferik Teoriler

i. Kas ve kas işlevlerinde bozukluk

FM'de yapılan çeşitli kas çalışmalarında kasa özgü bir inflamasyon saptanmaması fibrozit teriminin yanlışlığını ortaya çıkarmıştır. Ancak yine de bu sendromda primer patolojinin kasta olabileceğini savunanlar vardır. Kalyan-Raman ve ark..larının çalışmalarında hiçbir FM' li hastada enflamasyon saptamamışlar, tümünde glikojen depolarında artış ve myofibriller nekroz, bazı hastalardaysa tip 2 lif atrofisi ve güve yeniği tip 1 fibriller olduğunu tesbit etmişlerdir (35).

Fibrozitik nodül içinde arttığı gösterilen asit mukopolisakkaritler yapılarına ek olarak kitle etkisi yapan yer kaplayan bir lezyon oluşturduğundan çevre kas liflerini gererek hiperirritabiliteye yol açabilirler. Bu nedenle fibrozitik nodül ve/veya kasta palpasyonla şişlik hissedilmektedir. Mukopolisakkaritlerin birikimi kasın enerji depolarını da etkileyerek kas liflerine oksijen akımını bozup iş performansını zorlaştırır. Kasta oluşan düşük pH duyuşal nosiseptif sinir uçlarını duyarlı hale getirir. Bu da nosiseptif sinir uçlarının hiperekstabilitesine yol açar. Ayrıca biriktiği düşünölen bu madde inaktivite ve soğukta jelleşerek kasın çevre dokular üzerinde

rahatça kaymasını engeller. Sıcak, egzersiz veya doku ısısının artışı ile çözünürlükleri arttığında kasın hareketi kolaylaşır (22).

Grassi ve ark. yaptıkları çalışmada, FMS' lu hastalarda, transkapiller permeabilitenin düşük olduğunu bulmuşlar, bunun da kapiller akımda azalma ve/veya kapiller yataktaki hipotansiyona bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (36). Bu durum lokal hipoksi sebebi olabilir.

Kas mitokondri enzim sistemlerinde bir bozukluk olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (23), normal olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (37). Bazı hassas noktalar çevresinde adenozin trifosfat ve fosfokreatinin seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir (32). Hastalarda egzersiz esnasında kas kan akımının kontollere oranla daha düşük olduğu gösterilmiştir (38). Ancak Simms yaptığı bir çalışmada FMS' lu hastalar sedanter kontroller arasında kas enerji metabolizmasında hiçbir fark olmadığı belirtilmiştir (39).

Biyopsilerde kas lifi çevresinde onu sıkıca saran 'rubber band' olarak adlandırılan bir oluşum tesbit edilmiştir. Ancak bu görünüm olduğu tüm hastalarda tanının kesinlikle FM olduğu gösterilememiştir (20).

FM' li hastalarda dinamik kas gücü azalmıştır ve egzersiz intoleransı vardır. Bu hastalar repetitif dinamik iş ve uzun süreli statik iş yapamazlar. Özürlülüğün başta gelen nedeni olan bu belirtiler santral kökenli de olabilir. Çünkü hastalar elektrik stimülasyonu ile sağlam kişilerdeki gücünü elde edebilmektedirler (40). FM' li hastalarda egzersiz esnasında oksijen alımı normaldir. İstirahat ile aerobik ve anaerobik egzersiz esnasında ağırlı kaslarda normal biyokimyasal cevaplar mevcuttur(20).

Lindh, FM hastalarında maksimal istemli kas kontraksiyonunu araştırmış, dinamometre ile kas gücünde azalma olduğunu, elektrik stimülasyonu sonrası submaksimal düzeylere erişildiğini tesbit etmiştir. Hastalar tabureye tırmanırken ise testtekinden çok daha yüksek bir kasılma aktivitesi oluşturmuşlardır. Bu nedenle gözlenen güçsüzlüğün nedeninin supraspinal kaynaklı olabileceği öne sürülmüştür (41).

Kosek ve ark.ları FM'li hastalar ve kontrol hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, izometrik kontraksiyon esnasında ve sonrasında basınç ağırlı eşliğinde

kontrollerde artma olurken hastalarda azalma olduğunu tesbit etmişlerdir. Hastalardaki bu azalmanın nedeninin, kas iskemisine bağlı mekanoreseptörlerin duyarlılığında artış ve/veya kas kontraksiyonu boyunca anormal ağrı modülasyonunun nedeni ile olabileceğini belirtmişlerdir(42).

EMG ve tek lif EMG çalışmalarında anormal bir elektrofizyolojik bulguya rastlanılmamıştır (22,40).

Özetle, yapılan çalışmalara göre kas biyopsilerinde göze çarpan en önemli bulgu, inflamasyon değil, lokal anoksidir. Kasta bir sorunun varlığı kesin olmakla birlikte bu durum şimdilik histolojik ve elektromyografik çalışmalarla açıklanamamaktadır.

ii. Sempatik Sinir Sistemi Aktivitesi

Sempatik sinir sisteminde de yine Vaeroy'un bir çalışmasında saptadığı ve FM de görülen cilt belirtilerini açıklayabilecek değişiklikler mevcuttur. FM olan hastalarda cilt vazokonstriktör yanıtının bozuk olması nedeniyle sempatik sinir sisteminde aşırı bir aktivasyon hali olduğu düşünülmektedir (22) Aynı sonuca varan ve sempatik sistem aktivitesinin bozuk olduğunu iler süren bir diğer araştırmacı da Van Denderen dir (43). Bennett ise FM'lilerde alfa-2 adrenerjik reseptörlerde bir up-regülasyondan söz etmektedir (44). Sempatik sinir sistemine bağlı tonus değişiklikleri vasküler perfüzyonu da etkileyebilir (45).

2.1.4.3. İmmunolojik Teoriler

FM'li hastaların yaklaşık yarısı şikayetlerinin hafif bir ateşli hastalıktan sonra başladığını belirtmektedir. Ayrıca Coxackie virüs, Parvovirüs, hepatit ve HIV gibi enfeksiyonlardan sonra da FM' nin oluştuğu rapor edilmiştir. Fakat hastaların çoğunda spesifik tedavilerle FM semptomları düzelmemektedir (46). Romatizmal hastalıkların çoğunun etyolojisinde immünolojik mekanizmalar olduğundan FM' nin de benzer mekanizma bozukluklarından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Bu görüşlerin ortaya çıkmasında akut enfeksiyöz ateşli hastalıkların uyku düzenini bozarak FM semptomlarının ortaya çıkmasında tetikleyici rol oynayabilmesi, kronik

yorgunluk sendromu ile FM arasında çeşitli benzerliklerin olması (22,46), bazı çalışmalarda dermoepidermal bileşkede IgG depozitlerinin gösterilmesi (47), düşük titrede antinükleer antikorlar, reynaud fenomeni ve bazı hastalarda ağız ve göz kuruluğu semptomlarının olması etkili olmuştur (48).

FM de deride immunoreaktan birikimi, doğal öldürücü hücre aktivitesinde azalma, periferik T helper ve/veya supresör hücre sayısında artış ve serum interlekin-2 (IL-2) yolunda bir hata varlığı gibi bazı immunolojik anormallikler gösterilmiştir (49). Bu değişiklikler, naturel killer ve T hücre aktivasyonunun, serotonin seviyeleri ile olan ilişkisine bağlı olabilir. Hastaların yaklaşık yarısında düz ve çizgili kasa karşı antikorlar tesbit edilmiştir. Ancak bu sonuçların henüz hiçbirisi kesin olarak ispatlanmamış ve diğer mekanizmalar ile ilişkisi açıklanamamıştır (22,46).

2.1.4.4. Diğer Olası Nedenler

i. Genetik faktörler

FM' li hastaların aile fertlerinden bir veya daha fazlasında, ağrı semptomları veya romatolojik hastalıkların olduğu klinisyenler tarafından sık olarak gözlemlenmektedir. Bir çalışmada 17 hastalık FM grubunun yakın akrabalarının %73' ünde FM benzeri semptomlar veya palpasyonda anormal kas yoğunluğunun tespit edildiği bildirilmiştir. Son zamanlarda Yunus ve ark.ları FM'deki ailevi toplanmayı göstermelerine rağmen, hastalık ile herhangi bir Klas II major histokompabilite kompleksi (MHC) antijeni arasında ilişkiyi gösterememişlerdir. Bununla birlikte, FM'li hastaların, kas mikrotravmaları ve nörohormonal disfonksiyon gibi ağrı semptomlarına katkıda bulunan durumlara genetik yatkınlığının olabileceği ileri sürülmektedir (25).

ii. Fiziksel travma

FM' li hastaların %14-23' ünde semptomların fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası başladığını bildiren yayınlar vardır. Buradan yola çıkarak, fiziksel travmanın C liflerinde P maddesi seviyelerinde değişime ve santral kaynaklı ağrıya neden olabileceği veya dolaylı olarak hareketsizlik ve sakatlık

sonucu FM semptomlarının başlayabileceği belirtilmiştir (26). Bununla birlikte bu hastalarda fiziksel travma ile kronik ağrı arasında direkt bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir (25).

iii. Santral Sinir Sisteminin fonksiyonel aktivitesi

FM' li hastalarda etyopatogenezi aydınlatmaya yönelik nöroendokrin bozukluklar, immün sistem ve psikolojik faktörlerle ilgili çalışmalara göre, SSS yapılarının araştırılmasına daha az önem verilmiştir. Bu yapılardan en çok talamus ve kaudat nükleus ilgi çekmiştir. Bilindiği gibi talamus, ağrı algılanmasında ve integrasyonunda önemli bir role sahip olduğu gibi, HPA aksını regüle eden uyarılar da talamustan orijin almaktadır. Kaudat nükleusun ağrı regülasyonundaki rolü hakkında ise daha az bilgi mevcuttur. Yapılan bir çalışmada metastatik kanser ağrısı olan hastalarda, kaudat nükleusa elektrik stimülasyonu yapılmasını takiben 30 dakika ile 18 saat arasında değişen analjezik etki olduğu gösterilmiştir. Mountz ve ark.ları 1995 yılında yaptıkları çalışmada, FM ve normal kontrol grubundaki kadınlara single photon emission computed tomographic (SPECT) görüntüleme ile beyinde bölgesel serebral kan akımını incelemişler ve FM' li hastalarda kontrole oranla sağ ve sol hemitalamus ve kaudat nükleusda serebral kan akımında azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgunun FM' li hastalardaki düşük ağrı eşiği ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (26).

FM' li hastalarda, afferent stimulusların nörosensoryal işleminde de değişiklik olduğunun delilleri davranışsal ve psikofizyolojik olarak gösterilmiştir. Gibson ve ark.ları FM' li hastalarda düşük ağrı eşiği ve termal uyarılara yüksek amplitüdü serebral evok potansiyel cevabını gözlemişlerdir. Böylece, rölatif olarak düşük eşik olmasına rağmen, ağrı eşiği düzeylerinde kontrole oranla daha büyük nöral aktivite olduğu bildirilmiştir(25).

2.1.5. FM İçin Etyopatogenetik Model

Daha önce yapılan bazı çalışmalar temel alınarak FM etyopatogenezi hakkında teorik modeller ortaya atılmıştır. Yunus, santral ve periferik bazı faktörlerin kompleks interaksiyonunun , yüksek düzeyde ağrı ve yorgunluk ile karakterize

FM'den sorumlu olduğunu ileri sürmüştür. Yunus'a göre genetik predispozisyonu olan şahısların viral enfeksiyon veya diğer streslere maruz kalmaları sonucu, HPA aksında bozukluk gibi nörohormonal disfonksiyona neden olduğu ve bu durum, spinal veya supraspinal seviyelerde inhibitör transmitterlerde (ör:serotonin) fonksiyonel azalma ve eksitatör transmitterlerde (ör: P maddesi) ise yüksek aktivite ile karakterize aberan santral ağrı mekanizmasına yol açabilir. Düşük serotonin ve yüksek P maddesi düzeyleri bu hastalardaki düşük ağrı eşiğini izah edebilir (25) (Şekil 1).

Yunus'un modelinde, başka periferik ve santral faktörlerin de FM' li hastalardaki ağrı ve diğer semptomlara katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Moldofsky'nin tarif ettiği alfa EEG non REM anomalisi ve psikolojik sıkıntılar bu santral faktörlerdendir. Periferik faktörler ise, sempatik aktivitede artış, mekanik stres veya travma ve kas mikrotravmalarıdır. Bununla birlikte FM gelişmesinde santral faktörlerin daha önemli olduğunu vurgulanmaktadır (25).

Bennett, aynı şekilde santral ve periferik faktörlerin karmaşık interaksyonu sonucu FM' nin geliştiğini gösteren bir model tanımlamıştır. Bennett'e göre FM, düşük fiziksel aktiviteye bağlı gelişen kas mikrotravması ile başlamaktadır. Bu kas mikrotravması, growth hormon sekresyonundaki azalma, HPA aksında bozukluk, alfa EEG non REM anomalisi ve bölgesel ağrı sendromuna bağlı olabileceği gibi, genetik predispozisyona da bağlı olabilir. Bennett aynı zamanda bir feedback ilişkiden de bahsetmektedir, şöyleki; non REM anomalisi ile ilişkili yorgunluk ve kas ağrıları fiziksel inaktivite ve kondisyon bozukluğuna yol açmakta ve bu durum da kas mikro travmasını artırmaktadır. Bu modelde de serotonin ve P maddesi düzeylerindeki anomalilerin ağrı algılanmasını artırdığı tanımlanmıştır (25) (Şekil 2).

Bradley ve ark.ları da FM'deki anormal ağrı algılanmasının etyopatogenezi ile ilgili bir model tanımlamışlardır. Bu modelde, Yunus ve Bennett'in modelinden elemanlar bulunmakta, ancak daha çok talamus ve kaudat nükleus gibi beyin yapılarının anormal fonksiyonlarını içeren santral faktörlerin rolü vurgulanmaktadır. Buna göre, genetik predispozisyonu olan şahıslarda fiziksel travma, enfeksiyon ve stres gibi bir veya daha fazla presipitan faktörün etkisiyle FM ortaya çıkmaktadır. Bu faktörlerden bir kısmının nöroendokrin fonksiyonu bozduğu (ör; enfeksiyon) veya P

maddesi düzeylerinde artış ve serotonin düzeylerinde azalma yaptığı (ör; kas injürisi ile ilgili nosisepsiyon) bilinmektedir. Benzer şekilde nosisepsiyon non REM delta uykusunu ve HPA aks fonksiyonlarını olumsuz olarak etkileyebilir. Bu model ayrıca, nöroendokrin fonksiyon ve nörotransmitter seviyelerindeki değişikliklerin talamus ve kaudat nükleustaki serebral kan akımında azalma gibi anormal fonksiyonel beyin aktivitesine de yol açabileceğinden bahsetmektedir (Şekil3) (25). Araştırmacılar bu modelleri test etmeye başlamışlardır. Örneğin, Bennett ve ark son zamanlarda kendi modellerinden yola çıkarak, FM’li hastalara growth hormon vermişler ve plaseboya oranla ağrı ve uyku düzeninde belirgin düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Yine Bradley ve ark.ları talamus ve kaudat nükleustaki kan akımının beyin omurilik sıvısındaki P maddesi düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. FM etyopatogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi için yukarıda tanımlanan modellerin test ve modifiye edilmesine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır (25).

2.1.6. Klinik Belirtiler

FM, bir klinik belirtiler bütünüdür. Bu sendromda görülen belirtiler kas iskelet sistemine ait olanlar, olmayanlar ve sendroma eşlik eden diğer belirtiler şeklinde sınıflandırılabilir (20,24). FM de gözlenen belirtiler ve yüzde olarak dağılımları Tablo1 de gösterilmiştir (26).

Tablo 1.FM’de görülen semptomlar ve yüzde olarak dağılımları

Semptomlar	%
1- Kas iskelet sistemine ait	
- Multipl alanlarda ağrı	100
- Kaslarda sertlik	78
- İncinme hissi	64
- Yumuşak dokularda şişlik	47
2- Kas iskelet sistemine ait olmayan	
- Yorgunluk	86
- Sabah tutukluğu	78
- Rahat uyuyamama	65
- Parestezik yakınmalar	54
3- Diğer yaygın semptomlar	
- Anksiyete	62
- Baş ağrısı	53
- Dismenore	40
- İritabl kolon sendromu	40
- Depresyon	34
- Ağız kuruluğu	15
- Reynaud fenomeni	13
- Kadın üretral sendrom	12
- Mitral valv prolapsusu	75

2.1.6.1. Kas iskelet sistemine ait belirtiler

i. Ağrı : Hastaların en önemli şikayetidir. Hastalar genelde tüm vücutlarının ağrıdığını ancak ağrının eklemden 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. Yaygın ve simetrikten kasıt, ağrının vücudun sağında, solunda, belin üzerinde ve altında olmasıdır. Daha önce de belirtildiği gibi hastaların ifade ettikleri ağrı şiddeti, romatoid artrit gibi hastalıklara oranla daha fazladır (20,50). Ağrı gün

boyu değişiklikler gösterir . genellikle soğuk., nem stres, fiziksel çevre ve işyeri şartları, travma, aşırı yorgunluk gibi faktörlerle artar (26). Hastayı hekime getiren ilk semptom önemlidir. Akkuş ve ark.. larının 220 FM hastasında yaptığı çalışmada hastayı hekime getiren ilk semptomun %22 bel ağrısı, %15 diz ağrısı, %12 ayak-kruris ağrısı, %10 boyun ağrısı, %9 kol-el ağrısı, %9 yaygın ağrı, %9 omuz ağrısı, %8 sırt ağrısı %3 kalça ağrısı, %2 tek taraf ağrısı, %2 göğüs ağrısı olduğu tespit edilmiş.(25).

ii. Tutukluk : FM'de görülen tutukluk sabahları daha belirgindir, ancak bütün gün sürebilir. Romatoid artritte görülen tutukluktan farkı, tutukluluğun tüm vücutta olması ve fonksiyonel kayıp yapmamasıdır. Tutukluk osteoartritte olduğu gibi yataktan kalkmada zorluk yaratmaz. Tutukluk diğer şikayetlerle korelasyon göstermez (50).

iii. Yumuşak dokularda ve eklemlerde subjektif şişlikler : Çoğu hasta yumuşak dokularda ve bazen eklemlerde şişlik tarif eder. Ancak bu şişlik muayenede tespit edilemeyen sübjektif bir şişliktir. Artrit bulguları yoktur. Şişlik hissi genellikle ekstremitelerdedir. Hastalar bazen şişlikle birlikte eller ve ayaklarda renk değişikliği, kızarma ve morarma tanımlayabilirler. (51).

2.1.6.2. Kas-iskelet sistemi dışı belirtiler

i. Yorgunluk-halsizlik : Bir çok hastada bu şikayet 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 aktiviteler dahi yorgunluğu artırır, ev işlerinde dahi zorlanırlar. Muayenelerinde kas güçleri normaldir. Hastalar zamanla sedanter bir yaşam biçimi geliştirirler. Yorgunluk nedeniyle hastalarda özürülük baş gösterir ve giderek günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştiremez olurlar (20).

ii. Sabah yorgunluğu : Uyku kalitesinin en önemli göstergelerindendir. Mevsim dönümlerinde daha belirgindir. Hastalar yataklarından kalkamadıklarını ve dayak yemiş gibi kalktıklarını ifade ederler (50).

iii. Uyku bozukluğu : Hastaların çoğu uyku bozukluklarının olmadığını, bununla beraber uykularının hafif olduğunu, geceleri sık sık uyandıklarını ve tekrar

uyumakta zorluk çektiklerini ifade ederler. Hastalar gece genellikle ağrı sebebiyle uyandıklarını belirtirler. Daha önce de belirtildiği gibi uyku bozukluğunun rolü etyopatogeneizde ve kronik ağrıda bir çok klinik araştırmada incelenmiştir (20,50).

iv. Paresteziler : Genellikle uyuşukluk ve karıncalanma şeklinde ifade edilen paresteziler, mevcuttur. Nörolojik muayene normaldir. Daha çok üst ekstremitede görülür. FM de tanı konulmayarak atlanan karpal tünel sendromu vakaların olabileceği de bildirilmiştir (52).

2.1.6.3. Sendroma eşlik eden belirtiler

i. Kişilik bozuklukları ve depresyon : FM' li hastalarda anksiyete, stres ve sağlıklı aşırı ilgilenme yaygın görülmektedir. Bu kişilik problemlerinin hastalığın bir nedeni mi? yoksa kronik ağrı sonucu mu? meydana geldiği tartışmalıdır. Fibromyaljikler genellikle mükemmeliyetçi, sinirli, huzursuz ve ifade güçlüğü içinde bir görünüm sergilemekle beraber, somatizasyon bozukluğu ve ruh çökkünlüğü de nadir değildir. Aktif depresyona %30 sıklıkta rastlanmaktadır (26).

ii. Baş ağrısı: Özellikle frontooksipital bölgede hissedilen gerilim tipi baş ağrıları ve migren tipi ağrılar FM hastalarında görülebilir (20).

iii. Dismenore: Premenstrüel sendrom ve dismenore sık görülen yakınmalardır (20).

iv. İrritabl barsak sendromu bulguları: Bu hastalarda spastik kolon hastalığını andıran bulgular vardır. Hastalar genellikle kabızdırlar ve karın şişkinliğinden yakınır(50).

v. Ağız ve göz kuruluğu: Sikka sendromuna benzer ağız ve göz kuruluğu bulguları olabilir. Ağız kuruluğu, herhangi bir ilaç kullanımına bağlı değildir. %12 oranında bildirilmiştir (26).

vi. Reynaud fenomeni: FM'li hastalar soğukta ekstremitelerinin renk kaybedip beyazlaştığını söylerler, % 9 oranında bulunmuştur (26).

vii. Kadın üretral sendromu: Sık miksiyon, dizüri ve suprapubik rahatsızlık hissidir, hastaların % 12 sinde vardır (26).

viii. 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 ve temporomandibular eklem disfonksiyonu gibi çeşitli semptomlar olabilir (53).

2.1.7. Klinik Bulgular

FM'de çok fazla fizik muayene bulgusu yoktur. Lokomotor sistem ve nörolojik muayene normaldir. En Önemli fizik muayene bulgusu parmakla palpasyonda multipl hassas noktaların (Tender points) varlığı, cilt kıvrım hassasiyeti, kutanöz hiperemi ve deride retiküler pigmentasyon bulgularıdır (20,24,54).

i Hassas Noktalar (Tender points, HN) : FM de en önemli muayene bulgusudur. HN'lar karakteristik anatomik bölgelerdeki yumuşak doku hassasiyeti olarak tanımlanabilir. Rutin olarak tanı için 18 noktanın en az 11 tanesinde hassasiyet olması gereken 9 çift anatomik bölge palpe edilmelidir (24).

ACR çalışmasında fibromiyaljili hastalarda diğer kronik ağrı sendromlarından (RA, SLE gibi) farklı olarak 18 tane hassas nokta tanımı yapılmıştır. Bu noktalar bilateral olmak üzere:

- a) *oksiptut*, suboksiptal kas insersiyonu,
- b) *altservikal*, C5-6 intertransvers boşluğun önü,
- c) *trapezius*, trapez kası üst kenar orta noktası,
- d) *supraspinatus*, spina skapula üzerinde medial kenara yakın supraspinatus kas origosu,
- e) *2. kosta*, 2. kosta-kondral eklem,
- f) *gluteal*, kalça üst dış kadranı,
- g) *lateral epikondil*, lateral epikondil'in 2cm distali,
- h) *büyük trokanter*, trokanterik çıkıntının arkası,
- i) *diz*, artiküler hattın proksimalinde medial yağ yastıkçığı

Aynı komite tarafından kontrol noktaları da tanımlanmıştır. Bu kontrol noktaları;

- a) *ön kol*, ön kolun dorsalinde alt 1/3'ü,
- b) *ayak ortası*, dorsal 3. metatars.
- c) *ayak baş parmağı tırnağı*'dır.

Bu noktalar FM'li hastalarda genellikle hassas değildir ve FM'nin konversiyon reaksiyonlarından (Psikojenik romatizma gibi) ayırt edilmesinde faydalı olduğu ileri sürülmektedir. Ancak son yapılan çalışmalarda, FM'li hastalarda yaygın olarak palpasyonda ağrı eşiği düşük olduğu için, bu kontrol noktalarının 18 hassas nokta kadar olmasa da, hassas olabileceği bildirilmiştir. Kontrol noktalarında ağrı ortaya çıkarmak için gerekli basınç düzeylerinin normal hassas noktalara uygulanandan daha fazla olma eğiliminde olduğu da ifade edilmiştir (25).

Hassas noktalar genellikle kasta veya kas-tendon birleşme yerlerinde bulunmaktadır. Bu noktaların muayenesinde algometre ve dolorimetre (4 kg'lık basınç uygulanarak) cihazlarının kullanılması daha net sonuçlar vermesine rağmen klinik olarak tanı koymak için dijital muayene ile hassasiyet saptanması yeterlidir. Hassas noktalar fibromyalji için duyarlı ve özgüldür. Hem gözlemciler arası hem de aynı gözlemcide tekrarlanan güvenilirliğin yüksek olduğu ve zaman içinde bu noktaların sabit kaldığı tesbit edilmiştir (25).

ii. Cilt kıvrımı hassasiyeti (skinfold tenderness) : Deri ve derialtı dokusunun bir kıvrımının kavranması ile ortaya çıkarılan cilt kıvrımı hassasiyeti hassas nokta bölgelerinde görülmekte ve hassas noktalara çok sıkı bir korelasyon göstermektedir.(51).

iii. Kutanöz hiperemi (dermografizm) : Hastalarda kontrollere oranla daha belirgin olarak kutanöz hiperemi mevcuttur (51).

iv. Deride retiküler pigmentasyon : Soğuklarda ekstremitelerde, özellikle de alt ekstremitelerde görülen erguvani noktalarıdır (51).

2.1.8. Laboratuvar İncelemeleri Ve Görüntüleme Yöntemleri

FM'de rutin laboratuvar incelemeleri, serolojik testler, röntgen, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), sintigrafik yöntemler ve EMG incelemeleri normaldir. Temel değerlendirmede, temel kan testleri veya gereğinde kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, standart kan biyokimyası 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. RF, ANA ve Lyme antikoru gibi serolojik testler sağlıklı kişilerde de pozitif olabileceğinden ve FM'de anlamlı olmadığından, Lyme hastalığı veya herhangi bir romatolojik hastalık düşünülmüyorsa bakılmamalıdır (20,55).

İnflamatuvar veya metabolik myopati düşündürülen klinik bulgu olmadıkça biyopsiye gerek yoktur. Uykuda çekilen EEG'de görülen patolojik bulgu ve nöroendokrin testler şu anda diagnostik test olarak kullanılmamaktadır (22).

2.1.9. Tanı Kriterleri

FM klinik bir sendromdur. Tanı kriterlerine göre tanı konur. FM %80-90 oranında primer FM diyebileceğimiz şekilde, başka bir hastalık olmadan yalnız başına görülebilir. Daha az oranda başka bir hastalıkla birlikte (örneğin, romatoid artrit, osteoartrit, hipotiroidi gibi) bulunur. Ancak bu hastalıklar FM'na yol açmaz, biri diğerinin sebebi değildir, sadece birlikte bulunurlar. Daha az olarak da Lyme hastalığı ve bazı viral enfeksiyonlar gibi durumlar esnasında görülebilir (56).

Kesin ve çabuk tanı konulması; uygun tedavinin yapılması, hastanın eğitimi ve bilgilendirilmesi, hastanın çeşitli doktor dolaşmaması ve özürülük gelişmemesi açısından önemlidir. Eksiksiz bir öykü ve fizik muayene ile birlikte bazı yakınmalara dikkat edilmesi ve HN muayenesinin yapılması sonucunda çoğunlukla doğru tanı konulabilir.

FMS tanısı için 1980 li yıllarda çeşitli araştırmacılar tarafından tanı kriterleri önerilmiştir. Son olarak ACR (American College of Rheumatology) 1990 yılında FMS tanı kriterleri yayınlamıştır (Tablo 2.) (24). Bu tanı kriterleri genel kabul görmüştür ve günümüzde de halen kullanılmaktadır.

Tablo 2. ACR 1990 FMS Tanı Kriterleri

1.Kronik ve yaygın ağrı öyküsü

Tanım, ağrının yaygın kabul edilmesi için vücudun sağ tarafında, vücudun sol tarafında, belin üzerinde ve belin altında alması gerekmektedir. Buna ilaveten, aksiyel iskelet ağrısı (boyun veya göğüs ön duvarı veya torakal veya bel ağrısı) olmalıdır.

2. Parmakla palpasyonla 18 bilinen hassas noktanın en az 11 adedinde ağrı bulunmalıdır.

Digital palpasyon yaklaşık 4 kg ile yapılmalıdır.

Bir noktanın ağrılı sayılması için hasta palpasyonunun ağrılı olduğunu söylemelidir. 'Hassas' ağrılı olarak kabul edilmez.

Sınıflandırma amacıyla, her iki kriteri de karşılayan hastalar FM olarak kabul edilirler.

Yaygın ağrı en az 3 ay süreli olmalıdır.

İkinci bir klinik bozukluğun varlığı FM tanısını ekarte ettirmemektedir.

Bununla birlikte hastalar genellikle o an için şikayetleri nerede daha fazla ise o bölgenin ağnsından yakınrlar ve sorulmadığı taktirde yaygın ağrının varlığı ortaya çıkarılamaz. Wolfe ve arkadaşları, boyun ve bel ağnsının, Yunus ve ark.ları ise bel ve diz ağrsının en sık rastlanan semptom olduğunu bildirmişlerdir. Akkuş ve ark. larının yapmış olduğu çalışmada, FM tanısı konan hastalarda hekime başvuru şikayetleri araştırıldığında en fazla bel ağnsı (%23.07) ile başvurdukları gözlenmiştir. Aynı çalışmada, ilk semptomun yaşa göre de farklılık gösterdiğini, genç yaşlarda boyun ve omuz ağnsı daha fazla iken, ileri yaşlarda bel ve diz ağrılarının daha fazla başvuru nedeni olduğunu tespit edilmiş. Yaygın ağrı ile doktora başvuranların oranı ise sadece %9.89 imiş (25).

Bundan dolayı, ACR tarafından yapılan yaygın ağrı tanımlamasını pratikte kullanırken dikkatli olmamız gerekmektedir. Hastalar yönlendirilmeden sorulacak bazı sorularla yaygın ağrının varlığı ortaya konabilir. Aksi halde, fizik muayene daha çok hasta tarafından şikayet edilen bölgeye lokalize kalmakta ve FM teşhisi

konmamaktadır. FM sıklığının, değişik çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmesinin nedeni muhtemelen budur (25).

2.1.10. Ayırıcı Tanı

Yaygın ağrı ve yorgunluk romatizmal ve romatizmal olmayan çok sayıda hastalıkta görülen bir semptomdur. Romatoid artrit, Sjögren sendromu ve sistemik lupus gibi enflamatuvar romatizmal hastalıkların başlangıcında yaygın ağrı ve yorgunluk görülebilir. Bundan başka FM, bu hastalıklarla bir arada bulunabilir. Raynaud fenomeni ve kuru göz ve kuru ağız FM'li hastaların %20-35'inde, pozitif ANA testi ise %10-20'sinde görülebilir. Bununla birlikte karakteristik sinovit ve bağ dokusu hastalıklarının diğer özellikleri FM'de görülmez.(25).

Ankilozan spondilit ve diğer omurgayı tutan enflamatuvar hastalıklarda iskeler ağrısı ve tutukluk görülür, ancak bu hastalıklardaki karakteristik radyolojik görüntüler tanı koydurucudur.(25).

Polimyalji Romatika (PMR), FM'yi taklit edebilir, ancak hassas noktalar PMR'de bulunmaz ve genellikle yüksek sedimentasyon değerleri ve düşük doz steroid tedavisine dramatik cevap alınması ile karakterizedir. (25).

Enflamatuvar miyositis ve metabolik miyopatiler yaygın ağrı ile birlikte kas güçsüzlüğü ve yorgunluğuna neden olurlar. FM'de ağrıya rağmen kas güçsüzlüğü pek görülmez. Ayrıca kas enzimleri ve kas biyopsisi sonuçları FM'de normaldir.(25).

Hipotiroidi gibi bazı romatizmal olmayan sistemik hastalıklar başlangıçta FM'yi taklit edebilir. Bazı hipotiroidi vakalarının FM gibi başladığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, hipotiroidi tedavisi ile FM semptomlarının düzeldiğine ait yayınlar olmadığı gibi, FM'li hastaların çok azında tiroid fonksiyon testleri bozuktur. (25).

Periferik nöropatiler, tuzak nöropatileri (karpal tünel sendromu gibi), multipl skleroz ve myastenia gravis gibi bazı nörolojik hastalıklar ayırıcı tanıda bazen düşünülmelidir. (25).

FM'ye benzer semptom verebilen diğer hastalıklar; sarkoidoz, osteomalazi, sistemik enfeksiyonlar, paraneoplastik sendromlar, hiperparatiroidi, enflamatuvar

barsak hastalıkları ve anemilerdir. Ayırıcı tanıda göz önünde bulunması gerekli hastalıklar ve dikkat edilecek özellikler Tablo 3'de özetlenmiştir. (25).

Tablo 3: Ayırıcı Tanıda Göz Önünde Bulundurulması Gereken Hastalıklar ve Dikkat Edilecek Hususlar

Romatoid artrit* deimentasyon	Sinovit, pozitif serolojik testler, yüksek
Sistemik lupus eritamatozus*	Dermatit, serozit
Polimyalji romatika cevap	Yüksek sedimentasyon, yaşlı hasta, steroide
Myozit güçsüzlüğü	Artmış kas enzimleri, ağrıdan ziyade kas
Hipotroidi*	Anormal troid fonksiyon testleri
Nöropatiler	Nöropatinin klinik ve elektrofizyolojik bulguları

* Fibromyalji bu hastalıklarla birlikte bulunabilir.

Yapılan çalışmalarda depresyonun, romatoid artrit ve sağlıklı kontrollerden daha fazla olarak FM'de görüldüğünü göstermiştir. Uyku bozuklukları ve yorgunluk gibi depresyon semptomlarının FM'de de görülmesi, bazı otörlerin FM'yi depresyonun bir göstergesi olarak görmelerine neden olmuştur. Ancak, FM'li hastaların %75'inde psikopatolojik bulguya rastlanmaması bu görüşe ters düşmektedir. FM'de, hassas noktalar dışında fizik muayene bulgusunun olmaması ve yapılan tüm tetkiklerin normal olması hastalığı bilmeyen doktorları psikolojik bozukluk düşüncesine yöneltmektedir. Bu nedenle FM'nin somatoform ağrı bozukluğu ve psikojenik romatizmadan ayırt edilmesi gerekmektedir. Her iki hastalık arasındaki farklılıklar Tablo 4'de gösterilmiştir. (25).

Tablo 4: Fibromyalji ile Psikojenik Ağrı Arasındaki Farklar

	Fibromyalji	Psikojenik ağrı
Semptomlar	Artabilir	Değişken
Bulgular	Belirli hassas noktalar	Yaygın hassasiyet
Sorulara verilen yanıtlar	Uygun	Uygun değil
Tedaviye yaklaşım	Uyumlu	Tutarsız
Genel tavır	Normal	Anormal

Ayırıcı tanıda en fazla karışıklığa yol açan hastalıklar, FM'nin bir parçası olduğu düşünülen kronik yorgunluk sendromu ve miyofasyal ağrı sendromudur. Kronik yorgunluk sendromu (KYS), etyopatogenezi bilinmeyen 6 aydan daha fazla süre devam eden, normal aktivitelerin yapılamaması ve yatak istirahati ile düzelmeyen yorgunluk ile karakterize bir tablodur. Bu hastaların çoğunda FM kriterleri mevcuttur. Ancak, KYS genellikle bir enfeksiyonu takiben ortaya çıkar ve ağrılı lenfadenopatiler, boğaz ağrısı, kas güçsüzlüğü, miyalji, artralji, uyku düzensizliği ve nöropsikolojik semptomlar ve egzersiz sonrası 24 saatten daha fazla süren yorgunlukla karakterizedir. Yapılan serolojik testler ve viral enfeksiyon odağı araştırmaları enfeksiyon yeri ve kaynağını ortaya çıkaramamıştır (25)

Miyofasyal ağrı sendromu, yaygın ağrı, tutukluk ve yorgunluk olmaksızın lokalize kas ağrısı olarak tanımlanmaktadır. Kas içerisinde palpe edilebilir ağrılı bantlar şeklinde olan bölgeler "Trigger point (tetik nokta)" olarak tanımlanır. Genellikle FM'nin lokalize formu olarak düşünülmesine karşın tedavileri farklıdır. Miyofasyal ağrı sendromu, gerilim baş ağrıları, idyopatik bel ağrıları, servikal strain ve temporomandibüler eklem sendromu gibi diğer lokalize ağrı sendromları içerisine dahil edilebilir. Patogenezi bilinmemekte olup ancak mekanik, nosiseptif ve primer kas patolojileri sorumlu tutulmaktadır. Bu potansiyel patofizyolojik faktörler FM için tanımlanan mekanizmalara benzemektedir. Dahası, miyofasyal ağrı ve FM'de benzer psikolojik ve uyku anomalilerinin varlığı bildirilmiştir. En önemli fark, miyofasyal ağrı sendromunda lokalize veya bölgesel ağrı bozukluğu söz konusu iken FMS yaygın ağrıya neden olmaktadır. Diğer farklılıklar, Tablo 3'de gösterilmiştir (25).

Bununla birlikte son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, miyofasyal ağrı sendromlu hastalarda da hassas noktaların görüldüğü, aynı şekilde FM'li hastalarda suskun tetik noktaların bulunabileceği gösterilmiştir. Bu sonuçlar, miyofasyal ağrının FM'nin sıklıkla üst vücut bölgesini tutan lokalize formu olduğu düşüncesini desteklemektedir (25).

2.1.11. Prognoz

FM'nin rölatif olarak benign bir hastalık olduğu düşünülmesine rağmen, bu görüşü desteklemeyen çalışmalar da vardır. Hastalığın gidişi çeşitli şekillerde olabilir: a) remittan-intermittan; semptomlar kaybolabilir veya sık olmayarak tekrarlayabilir, b) flüktüasyon gösteren; semptomlar hiç kaybolmaz, ancak aralıklı olarak hafifler, c) progresif; semptomlar giderek artar. Sonuçta, bir kez ortaya çıktıktan sonra yaşam boyu fibromiyaljik yakınmalar aralıklı olsa da gözlenmektedir. Hastalığın gidişini ve tedavilere verdiği yanıtı takip etmek için çeşitli skalalar geliştirilmiştir. Bunlar; Arthritis Impact Measurement Scala (AIMS), Fibromyalgia impact Questionnaire (FIQ) ve Quality of Life (QOL)'dır. Bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir (25).

2.1.12. Tedavi

2.1.12.1. Hasta eğitimi

FM tedavisindeki en önemli faktör hasta eğitimidir. Hastaya rahatsızlığının ne olduğunu anlatılması ve güveninin kazanılması birinci koşuldur. Hastalığının gerçek olduğu ve ağrısının gerçekten dayanılmaz olabileceği söylenmelidir. Bununla birlikte hayatını tehdit etmeyen ve kozmetik bir problem yapmayan bir hastalık olduğunu bilen hastalar tedavi yaklaşımlarına yardımcı olmakta ve iş birliği yapmaktadırlar. Hasta kendisinin çevresi tarafından eleştirilen bir "sinirsel hasta" değil, değişik nedenleri olabilen bir romatizmal hastalığı olduğunu ve aynı yakınmalarla tedavi gören çok sayıdaki hasta grubunun bir üyesi olduğunu bilmesi, tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkilemektedir. Eşler başta olmak üzere ailenin de hastalık hakkında bilgilendirilmesi faydalıdır (25).

FM'li hastalardaki tedavi girişimlerinin gelişmesine en büyük engel, hastalığın etyopatogenezi hakkındaki bilgilerin yeterli ve güvenilir olmamasıdır. Buna rağmen bu hastalardaki tedavi sonuçları ile ilgili iyi planlanmış çalışmalar 1986'dan beri

yayınlanmaktadır. Bu çalışmalarını, farmakolojik ve diğere tedavi girişimleri olarak iki kategoride değerlendirmek mümkündür (25).

2.1.12.2. Farmakolojik girişimler

M'deki ilk farmakolojik çalışmalar, amitriptilin ve siklobenzapirin ile yapılmıştır. Amitriptilin'in depresyonda kullanılan dozlardan çok daha düşük dozlarda (10-50 mg) FM'de etkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum, bu ilaçların FM'de farklı bir mekanizma üzerinden etki ettiklerini göstermektedir. Bu ilaçlar, kas spazmında azalma, non REM uykuyu düzeltme ve serotonin düzeylerini artırma amacıyla kullanılmıştır. Serotonin beyinde spinal inhibitör yol aracılığı ile ağrı inhibisyonuna neden olabilir. Yapılan çalışmalarda amitriptilinin plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Yine bazı çalışmalarda, amitriptilinin ağrı eşiğini yükselttiği ve hassas nokta sayısında azalma yaptığı bildirilmiştir. Siklobenzapirin ise daha çok uyku bozukluğunu düzeltmekte, ağrı üzerine ise etkisi daha zayıf olmaktadır(25).

Bu ilaçlardan başka, alprozolam, S-adenil metionin (SAME) ve selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin (SSRI) kısa süreli etkileri incelenmiştir. Bu ilaçlar anksiyolitik ve antidepresan etkileri nedeniyle FM'li hastalarda faydalı olabilmektedir. Alprozolam ve ibuprofen birlikte verildiğinde, hassas nokta sayısı ve hastalığın şiddetinde azalma olmaktadır. Bununla birlikte tek başına ibuprofenin plaseboya üstünlüğü yoktur. SAME bir metil donorüdür ve antidepresan, antiinflamatuvar ve analjezik etkileri vardır. Yapılan çalışmalarda plaseboya üstün bulunmuştur. Ancak ABD dahil bir çok ülkede mevcut olmadığından uzun vadede etkileri hakkında yeterli bilgi yoktur. SSRI'ların FM'li hastaların yorgunluk ve depresyonlarını azaltmada olumlu etkileri olmasına rağmen plaseboya üstünlükleri gösterilememiştir. Ancak bu konuda yeterli klinik çalışmalar mevcut değildir (25).

Selektif monoaminooksidaz inhibitörü olan maklobemidin FM'li hastalarda kullanılması ile ilgili çeşitli yayınlar bildirilmiştir. Hannonen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada maklobemidin FM ağrılarını azaltmakla birlikte uyku kalitesi üzerine negatif etkileri nedeniyle FM'de kullanımının sınırlı olacağını bildirmişlerdir (25).

Bununla birlikte Yöndemli ve ark.larının yaptığı bir çalışmada maklobemid iki ayrı dozda (150mg/gün ve 300 mg/gün) FM'li hastalarda kullanılmış. Düşük dozda

dahi FM ağrılarını azaltmakta pleseboya üstün olduğu ve eşlik eden semptomları azalttığı gözlenmiş (25).

Son zamanlarda, amitriptilin ile birlikte fluoksetin kullanımının, bu iki ilacın tek başına kullanımına oranla daha etkili olduğu gösterilmiştir (25).

Steroid olmayan antienflamatuvarların FM'de etkinliğinin olmadığı bilinmektedir. Ancak, hastalarda birlikte osteoartrit semptom ve bulguları var ise tedavi protokolüne eklenebilir. Parasetamol veya aspirin gibi analjezikler ağrıyı geçici olarak azaltabilir (25).

Farmakolojik tedavinin süresi konusunda da görüş birliği yoktur. Bununla birlikte ortalama 6 ay süre ile etkin dozda farmakolojik tedavinin sürdürülmesi önerilmektedir (25).

Bu hastaların bir kısmında anksiyete ve depresyon daha fazla olmakta ve yukarıda bahsedilen tedavilerin bir faydası olmamaktadır. Bu hastaların somatik semptomlar konusunda deneyimli bir psikiyatrist tarafından konsülte edilmesi gerekir.

2.1.12.3. Diğer tedavi yöntemleri

i. Aerobik egzersizler

Bu amaçla daha çok kardiyovasküler form ve fleksibilite egzersizleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Kardiyovasküler form egzersizlerinin diğerine üstün olduğu ve ağrı eşiği üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler form egzersizleri ile kombine olarak, eklem hareket açıklığı egzersizleri, havuz tedavisi ve fiziksel form programı ile tedavi sonrası hastaların fiziksel fonksiyonlarında 4-8 aylık düzelmeler elde edilmiştir. Bununla birlikte bu tedavi şeklinin ağrı eşiği ve hassas noktalar üzerine etkisi yoktur (25).

ii. Kognitif davranış tedavileri

Kognitif davranış tedavisi, relaksasyon girişimleri, sağlıklı davranış paternlerinin güçlendirilmesi, maharet çalışmalarının desteklenmesi ve kişilerin ağrı

semptomlarını kontrol etme konusundaki uygun olmayan inançlarının düzeltilmesi gibi çeşitli tedavi yaklaşımlarını kapsamaktadır. Bu tedavi şeklinin romatoid artritli ve osteoartritli hastaların ağrı ve disabilitesinde belirgin azaltma yaptığı gösterilmiştir. FM'li hastalarda da yapılan iki çalışmada fonksiyonel kapasite, psikolojik stress ve ağrıda belirgin iyileşme yaptığı bildirilmiştir. Ancak bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (25).

iii. Diğer davranış tedavileri

FM'li hastalarda elektromyografik (EMG) biofeedback ve hipnoterapi çalışmaları yapılmıştır. Her iki yöntemin ağrıyı azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir. EMG biofeedback yapılan hastalarda aynı zamanda hassas nokta sayısında azalma olduğu bildirilmiştir (25).

Ancak çok küçük ve selektif hasta grubu üzerinde yapılan bu EMG biofeedback çalışmasının sonuçlarını ihtiyatla karşılamak gerekir. Bununla birlikte evde hastanın kendisinin yapabileceği daha ucuz biofeedback ve hipnoterapi yöntemlerinin geliştirilmesi ile bu tedavi yöntemlerinin etkilerinden daha fazla yararlanmak mümkün olabilir (25).

iv. Lokal fizik tedavi

Bu tedavi şekli kısa süreli fayda sağlamakla birlikte uzun vadeli iyileşme sağlayamamaktadır. Bu amaçla yüzeysel ısı, buz tatbiki, TENS, laser ve masaj kullanılmıştır. Hassas noktalara yapılacak lokal enjeksiyonlar da bazı durumlarda fayda sağlayabilir. Kaplıca tedavisinin FM'li hastalarda etkinliği tartışılabilir. Hastaların bir kısmı kaplıca sonrası bir süre şikayetlerinin azaldığını ifade etmesine karşın, bir kısım hasta ise şikayetlerinde artış olduğundan bahsetmektedirler. FM'li hastalarda yapılan sınırlı sayıda bazı çalışmalarda, kaplıca tedavisinin faydalı olduğu gösterilmesine rağmen uzun süreli sonuçlar henüz mevcut değildir (25).

2.2. D Vitamini

D vitamini sekosteroid yapısında bir hormondur. İntra ve ekstrasellüler kalsiyum ve fosfor regülasyonunda en etkili hormon olarak tanımlanmaktadır. En büyük (27 C) steroid hormondur (57)

2.2.1. D-Vitamini Metabolizması

Deride bulunan provitamin-D₃ (7-dehidrokolesterol)'den previtamin-D₃ (prekolekalsiferol) ultraviyole ışınları tarafından katalize edilen bir reaksiyonla sentez edilir. Alternatif olarak diyetteki D-vitamini (kolekalsiferol,) proksimal ince barsaktan kana geçer. Hayvansal D-vitamini kolekalsiferol veya D₃, bitkisel kaynaklı D-vitamini ise ergokalsiferol veya D₂ olarak adlandırılmaktadır. Süt genellikle ergokalsiferol ile takviye edilir. Ancak kolekalsiferol (D₃) ve ergokalsiferol (D₂) arasında metabolik olarak fark yoktur (57).

Kanda D-vitamini metabolitleri "Vitamin D-Binding Protein" ile taşınır. Bu protein ilk olarak "Group specific component" ve "Ge Protein" olarak adlandırılmıştır (57).

D-vitamini metabolizmasında daha sonra karaciğer önemli bir rol oynamaktadır. 25-karbon atomunun hidroksilasyonu ile 25-hidroksikolekalsiferol (Calcidiol = 25-0H-vitamin D₃ = 25-0H-D₃) oluşturulmaktadır. Bu basamağın (25-C atomunun hidroksilasyonu) çok sıkı bir metabolik regülasyonla gerçekleştiği için kanda 25-0H-D₃ düzeyi D-vitamininin en doğru göstergesidir (57).

Aşırı miktarda D-vitamini alınımı (peroral, parenteral, transdermal) serum 25-0H-D₃ düzeyinde önemli bir artışa yol açmaktadır. Birlikte 1,25 (OH)₂ D₃ de verildiğinde bu artış önlenmektedir (114) Serum 1,25-(OH)₂-D₃ (Calcitriol) düzeyinin yükselmesi 25-0H-D₃ 'ün parçalanmasını hızlandırır, böylece 25-0H-D₃ düzeyi bir miktar azalmaktadır (57).

D-vitamini metabolizmasında ikinci önemli organ böbrektir. Böbrekte bulunan 25-0H-D₃ 1- α -hidroksilaz enzimi D-vitamininin A-halkasının 1.karbon

atomunun α pozisyonuna. bir OH grubu katar. 1- α -hidroksilaz enziminin aktivitesi, klasik sitokrom p-450 steroid hidroksilaz gibidir, böbrek nefronlarının proksimal tubulusunda meydana gelir. Bu reaksiyon ile aktif metabolit olan 1- α -25(OH)₂ D₃ (=1,25-dihidroksikolekalsiferol=calcitriol) oluşturulmaktadır. Bu metabolit 25-OH-D₃'den 100-500 kez daha aktiftir(108). Ayrıca böbrekte 25-OH-D₃'den ikinci hidroksilasyonla 24,25 (OH)₂ D₃ hidroksilaz enzimi tarafından 24,25 (OH)₂ D₃ de üretilmektedir. 24,25 (OH)₂ D₃'ün biyolojik aktiviteye sahip olup olmadığı tartışılmaktadır (57).

25-OH-D₃'ün aktif hormon olan 1,25 (OH)₂ D₃'e dönüşümü düzenli bir kontrol altındadır. 1,25 (OH)₂ D₃'ün böbrekte yapılması vücudun kalsiyum ihtiyacı ile ilişkilidir. 1,25 (OH)₂ D₃ üretimi ayrıca paratiroid hormon (PTH) tarafından da kontrol edilmektedir. PTH direkt olarak böbrek hücrelerinin üzerine olan etkisiyle 1- α -hidroksilaz aktivitesini uyarır. Bu enzimin inhibisyonu da 1,25 (OH)₂ D₃ aracılığı ile olmaktadır (feed-back). Bu inhibisyon böbrek üzerine olan direkt etki ile olmaktadır. 1,25 (OH)₂ D₃ üretiminde diğer önemli bir faktör diyetle alınan fosfor miktarıdır. Diyet ile alınan fosfatın kısıtlanması ve hipofosfatemi birkaç gün içinde 1,25 (OH)₂ D₃'ün serum konsantrasyonunda bir artış oluşturmaktadır; oysa diyet ile yüksek oranda fosfat alınması 1,25 (OH)₂ D₃'ün serum seviyesini düşürmektedir. Birkaç gün süreyle fosforun alınmaması (veya eksikliğinde) serum 1,25 (OH)₂ D₃'ün düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır (57).

2.2.2. 1,25 (OH)₂ D₃'in böbrek dışı dokularda üretilmesi

1,25 (OH)₂ D₃'in başlıca yapım yeri böbreklerdir. Yeni araştırmalar, bazı durumlarda, insanda ekstrarenal (ektopik) 1,25 (OH)₂ D₃ üretildiğini göstermiştir. Böbrekleri alınmış (anefrik) veya son dönem böbrek hastalığı olan tüberkülozlu ve sarkoidozlu hastalarda hiperkalsemi ile birlikte 1,25 (OH)₂ D₃'ün serum düzeylerinin arttığı birkaç vaka bildirilmiştir. Ektopik 1,25 (OH)₂ D₃ sentezi gebelikte plasenta ve desidua hücrelerinde de yapılmaktadır. Bu nedenle gebelerde 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyi yükselmektedir. Bununla birlikte plasenta ve desidüadan elde edilen 1,25 (OH)₂ D₃'ün maternal-fetus kalsiyum değişiklikleri üzerine olan etkileri bilinmemektedir. Çeşitli dokularda 1- α hidroksilaz bulunduğu in-vitro olarak saptanmıştır. Sarkoidoz

ve tüberkülozun granüloamatöz dokularında bulunan makrofajların 1,25 (OH)₂ D₃'ü ürettiği saptanmıştır. Bu hastalarda lenf düğümlerinden elde edilen homojen granülom içinde 1,25 (OH)₂ D₃ tespit edilmiştir. Normal sağlıklı kişilerin alveolar makrofajlarından yapılan kültürden 1,25 (OH)₂ D₃'ün sentez edilmesi için in-vitro olarak interferon-gamma (IFN- γ) veya bakteriyel lipopolisakkarite ihtiyaç duyulmaktadır. insan kemik iliğinden alınan makrofajlar ve daha önce peritonit geçiren kişilerden periton diyalizi ile alınan makrofajların IFN- γ ile uyarıldıklarında 1,25 (OH)₂ D₃'ü ürettikleri gösterilmiştir. Aynı şekilde yenidoğanın alın derisinden elde edilen kültürde keratositlerin 1,25 (OH)₂ D₃ ürettiği gösterilmiştir (57).

2.2.3. D vitamini metabolitleri

Ana vitamin ve onun metabolitlerine 25-0H-D₃, 1,25 (OH)₂ D₃ ve 24,25 (OH)₂ D₃ ek olarak insan ve hayvanlarda yaklaşık 30 başka metabolit izole edilmiştir (129). Bu metabolitlerin hiçbir biyolojik özelliği saptanmamıştır (57).

2.2.4. 1,25 (OH)₂ D₃ vitamininin etki mekanizması

1,25 (OH)₂ D₃'ün etki mekanizması diğer steroid hormonların etki mekanizmasına benzer. 1,25 (OH)₂ D₃ intrasellüler reseptör proteinleriyle non-kovalent bağ yapar. Bu steroid-reseptör kompleksi hedef hücrelerin nükleusunun DNA'sıyla birlikte bulunur ve gen transkripsiyonunu selektif bir tarzda hızlandırır (57).

Çeşitli türlerde 1,25 (OH)₂ D₃ vitamininin biyokimyasal olarak 50.000-60.000 dalton ağırlığında bir protein ile taşındığı gösterilmiştir. Bu protein 1,25 (OH)₂ D₃ 'e yüksek afinite ile bağlanmaktadır. D-vitamini metabolitlerinin reseptör proteinlerine bağlanma afiniteleri genellikle onların biyolojik potansiyelleri ile paraleldir. Steroid hormonların DNA'yı bağlayıcı bölümleri ile V-erb A onkogeninin yapısında güçlü benzerlikler mevcuttur. Bu nedenle 1,25 (OH)₂ D₃ diğer steroid hormonları gibi, bir "super family"inin üyesidir. 1,25 (OH)₂ D₃ reseptörleri hemen hemen tüm dokularda bulunmaktadır. 1,25 (OH)₂ D₃'ün organizmaya girmesinden itibaren ilk 1-15 dakika içinde çok hızlı bir etkisi vardır. Bu hızlı etki tavuk

barsağında kalsiyumun barsaktan emiliminin uyarılması ve insan fibroblastlarında cGMP seviyesinin yükselmesidir (57).

Mineral hemostazının devamlılığı için D-vitaminin önemi büyüktür. Bu durum mineral ve kemik metabolizması bozukluklarının olduğu klinik tablolardan D-vitamini eksikliği ve vitamin-D'ye direnç durumlarında belirgindir. D-vitamini, PTH ve kalsitonin klasik hedef dokularda (barsak, kemik, paratiroid bezleri ve böbrek) ortak bir denge çerçevesinde etkilerini gösterirler (57).

Kemik dokusundaki sabit yeniden yapılanma (remodelling) osteoklastların resorpsiyonu hızlandırmasına karşılık osteoblastların dengeli bir şekilde yeni kemik oluşturmasıyla sağlanmaktadır. İlk aşama olan "aktivasyon" aşamasında kemik yüzeyini döşeyen aktive olmayan osteoblastlar uyarılır. Bunların verdiği sinyallerle osteoklastlar oluşurlar ve harekete geçerler. Daha sonra kemiği yıkmaya ve rezorbe etmeye başlarlar (resorpsiyon aşaması). Yeteri kadar temizlenmiş kemik yüzeyine osteoblastlar gelerek yeni kemik oluşumunu başlatırlar (yapım aşaması) (57).

Çeşitli lokal ve sistemik hormonlar kemik döngüsünü etkilemektedir. 1,25 (OH)₂ D₃ yeni oluşan kemiğin mineralizasyonu ve kemik rezorpsiyonu için gerekli bir hormondur. 1,25 (OH)₂ D₃'e bağlı olarak kemik büyümesinin uyarılması ve kemiğin mineralizasyonu muhtemelen osteoblastlar üzerindeki direkt etkisi aracılığı ile olmamaktadır. 1,25 (OH)₂ D₃'ün dolaylı etkisi ile barsaklardan emilen kalsiyum ve fosfat kemik matriksinin oluşturulmasını sağlamaktadır. Diğer yandan, osteoblastlar 1,25 (OH)₂ D₃ reseptörlerine sahiptir. D-vitamini osteoblastlar tarafından üretilen osteokalsin (osteocalcin= γ -karboksiglutamik asid proteini) düzeyini artırmaktayken tip-1 kollojen sentezini azaltmaktadır. D-vitamininin böylece osteoblast fonksiyonlarının regülasyonunda kısmen rol oynadığı görülmektedir. Ayrıca, sıçanlara 1,25 (OH)₂ D₃ verilmesini izleyerek birkaç gün içinde osteoklast sayısında bir artış meydana geldiği gösterilmiştir. 1,25 (OH)₂ D₃'ün osteoklast sayısını arttırıcı etkisi myeloid hemopoetik öncü hücreler üzerindeki olgunlaştırıcı etkisine bağlıdır. 1,25 (OH)₂ D₃ osteoklastları sayısal olarak arttırmakta, ancak osteoklast fonksiyonlarını değiştirmemektedir. 1,25 (OH)₂ D₃'ün kemik üzerindeki kısa süreli etkisi kemik kültürlerinde saptanmıştır. Kültür ortamına 1,25 (OH)₂ D₃ eklenmesinden sonraki birkaç saat içerisinde kemikten kalsiyum

salınımı olduğu gösterilmiştir. Bu osteoklast deposunun hormon etkisi ile arttığını göstermektedir. Kemikten kalsiyumun bu kısa süre içindeki mobilizasyonunun mekanizması bilinmemekle birlikte osteoklastları uyaran "Osteoblast Oerived Resorption Factor" (OROF) salınımını artırdığı kabul edilmektedir (57).

PTH böbrekte 1,25 (OH)₂ D₃ sentezini katalize eden 1- α -hidroksilaz enzimini uyarmaktadır. Serumda 1, 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyinin artması, PTH salgılanmasını iki mekanizma ile inhibe eder:

1. Uzun feed-back mekanizması: Artan iyonize kalsiyum düzeyi PTH için bir inhibitördür.

2. Kısa feed-back mekanizması: 1,25 (OH)₂ D₃ paratiroid hormon geni ile etkileşerek PTH sentezini direkt olarak azaltmaktadır. Paratiroid bezlerindeki 1,25 (OH)₂ D₃ reseptörleri kronik böbrek yetersizliğinde azalmaktadır. Bu nedenle D-vitamininin PTH üzerindeki negatif feed-back mekanizması bozularak sekonder hiperparatiroidizm ortaya çıkmaktadır (57)

1,25 (OH)₂ D₃'ün böbrek üzerindeki en önemli etkisi, 25-(OH)-D₃-1- α -hidroksilaz aktivitesinin inhibisyonudur. Böylece 1,25 (OH)₂ D₃ biyosentezi azalmaktadır. D-vitamini renal kalsiyum ve fosfat atılımının düzenlenmesinde rol oynamaktadır (57)

1,25 (OH)₂ D₃'e bağlı en önemli etkilerden birisi barsaktan kalsiyum (Ca) ve fosfat (Ph) emilimini arttırmasıdır. Bu emilim 1,25 (OH)₂ D₃ ile barsaktaki reseptörleri arasındaki etkileşme ve calbindin-D (barsak mukozasındaki kalsiyum-bağlayıcı proteindir) aracılığı ile olmaktadır. Barsak mukozasındaki calbindin-D miktarı ile kalsiyum emilimi ve transportu arasında pozitif bir ilişki vardır (57).

2.2.5. Primer osteoporozda D-vitamininin rolü

Primer osteoporozun başlıca iki nedeni postmenopozal ve senil osteoporoz olarak tanımlanmıştır. Senil osteoporoz primer olarak 25-OH-D₃-1- α -hidroksilaz aktivitesinin azalması ile birlikte iken, postmenopozal osteoporozda hastalarda serum 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyinin orta derecede azaldığı ve birlikte barsaklardan kalsiyum emiliminin azaldığının saptandığı çalışmalar vardır. Asemptomatik kadınlarda erken postmenopozal kemik kaybının plazma 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyinde herhangi bir değişiklikle birlikte olmadığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda, erken postmenopozal dönemde osteoporozlu kadınlarda kontrol grubu arasında 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyi açısından fark bulunmamıştır. Bu farklı sonuçların muhtemel sebebi, çalışılan grupların diyetlerindeki, yaşadıkları çevredeki veya kullanılan metoddaki farklılıklardır. Primer osteoporozda D-vitaminin önleyici ve tedavi edici rolü hakkında da tartışmalar sürmektedir. D-vitaminin kalsiyum dengesini sağladığı ve kalsiyum absorpsiyonunu arttırdığı, trabeküler kemik volümünü arttırdığı ve postmenopozal fraktür oranını azalttığı bildirilmiştir (57).

2.2.6. D-vitaminin hücre büyümesi ve farklılaşması üzerindeki rolü

D-vitaminin, A-vitamini gibi, çeşitli dokuların büyümesi ve farklılaşmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca glukokortikoidler ve östrojen gibi immünoregülatör etkiye de sahiptir (57).

2.2.7. Hematopoetik sistem ile D-vitamininin etkileşmesi

Osteomalasi ve raşitizmde, hastalarda hematopoetik sistemde bazı bozukluklar bulunmuştur. Nötrofillerin fagositoz fonksiyonu -bozulmuştur ve böylece infeksiyon sıklığı artmış bulunmaktadır. Anemi, kemik iliği hücrelerinin ve ekstramedüller hematopoezin arttığı gözlenmiştir. D-vitamini uygulanması bu bozuklukları düzeltmektedir. D-vitamini eksikliği olan farelerde yapılan bir çalışmada, peritoneal makrofajların fagositoz kapasitelerinde azalma ve inflamatuvar cevapta bozulma olduğu gösterilmiştir (57)

2.2.8. Kanser hücreleri ile D-vitamini etkileşmesi

D-vitamini reseptörleri çeşitli kanser hücrelerinde bulunabilmektedir. D-vitamininin büyüyen kanser hücrelerinin üzerinde etkili olduğu çalışmalarla desteklenmektedir. D-vitamini reseptörlerinin bazı lösemi hücrelerinde anti-proliferatif aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. D-vitamininin yüksek konsantrasyonları solid tümörlerden elde edilen hücrelerin proliferasyonunu inhibe etmektedir. Hormonun büyüyen tümörler üzerindeki inhibitör etkileri bazı in-vivo çalışmalarda da bulunmuştur. Farelerde 1- α -OH-D₃ uygulanması ile transplante edilen sarkom hücrelerinin boyutu küçülmüştür. Bu farelere "Lewis akciğer karsinom" hücreleri implante edildikten sonra yüksek doz 1- α -OH-D₃ vitamini verilerek tümör hücrelerinin büyümesi inhibe edilmiştir. Bir başka çalışmada ise, osteosarkomlu farelere 1,25 (OH)₂ D₃ uygulanmış ancak tümör büyümesi artmıştır. Günlük 1 μ g'lık 1-OH-D₃ dozunun Hodgkin dışı lenfomalı (düşük grade) bir hastaya verilmesinin anti-tümör etkisi olduğu gösterilmiştir. İnsan kanserlerinde 1,25 (OH)₂ D₃'e bağlı fibronektin üretiminin uyarılmasının hormonun engelleyici etkisinde önemli bir yeri olduğu gösterilmiştir. D-vitamininin tümör hücrelerinin üzerindeki inhibitör etkisi gösterilmiş olmasına rağmen, bu etkinin tümörün hücre tipine göre değişebileceği anlaşılmaktadır (57).

2.2.9. Gebelikte D-vitamini metabolizması

Gebelik sırasında serum D-vitamini düzeyinde çok önemli bir değişikliğe rastlanmamıştır. Serum 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyleri gebeliğin üçüncü trimestrinde artmaktadır. Gebelikte Ca ihtiyacının arttığı için PTH'nun artması da (feed-back) beklenmektedir. PTH, östrojen, prolaktin ve büyüme hormonu 25-OH-D₃'den 1,25 (OH)₂ D₃'ye dönüşümde önemli pozitif rol oynamaktadır (57).

Kalsiyum homeostazı çok az miktardaki 25-OH-D₃'den bile etkilenir. Besinsel kökenli raşitizmde 1,25 (OH)₂ D₃ konsantrasyonu sıklıkla normal veya yüksek bulunmaktadır. 25-OH-D₃ vitamininin kalsiyum üzerindeki etkisinin 1,25 (OH)₂ D₃'den bağımsız olduğu anlaşılmaktadır (57).

D-vitamini verilen gebelerde 25-OH-D₃ konsantrasyonu ve serum kalsiyum düzeyi verilmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur. Bir çalışmada Hindistan'da

gebelere 1000 İÜ D-vitamini verilmiştir. Bu gebelerin üçüncü trimesterde D-vitamini almayanlara göre daha fazla kilo aldıkları görülmüştür. Bunun nedeni D-vitamini eksikliği olan osteomalazik gebelerdeki halsizlik ve iştahsızlık olarak bildirilmiştir. Gebelere 200-400 İÜ/gün D-vitamini verilmesi gereklidir. Gebelikte D-vitamini eksikliği anneden çok bebeği etkilemektedir (57).

2.2.10. Laktasyon ve D-vitamini

Laktasyonda 25-0H-D₃ düzeyinde bir değişikliğe rastlanmamıştır. Bir çalışmada, emziren kadınlara düşük doz kalsiyum (486 mg/gün) verilmesinin, yüksek doz alanlara oranla vücutta daha fazla D-vitamini yapımına yol açtığı tespit edilmiştir. Bunun bir adaptasyon mekanizması olduğu açıklanmıştır. Bir başka çalışmada ise emziren ve emzirmeyen kadınlar arasında D-vitamini ve PTH düzeylerinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Hiçbir çalışmada laktasyon esnasında D-vitamini ihtiyacının arttığı rastlanmamıştır (57).

2.2.11. Siyah derili insanlarda D-vitamini düzeyleri

Siyah derili insanlarda kemik kitlesinin beyazlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Siyah derili insanlarda deriden UV ışınlarının geçişinin daha az olması nedeniyle, deride D-vitamini üretimi düşüktür ve D-vitamini eksikliğine daha eğilimlidirler. Melanin pigmenti güneşten koruyucu bir etkiye sahip olmasına rağmen normal D-vitamini düzeyi oluşumunu engellememektedir. Siyahlarda oluşan hipokalsemi D-vitamini eksikliğinden çok beslenme yetersizliğinin nedeni olduğu gösterilmiştir (57).

2.2.12. Ultraviyole radyasyonu ve D-vitamininin sentezi

UV etkisi ile epidermiste 7-dehidrokolesterol (provitamin D₃) fotokimyasal transformasyonla 7-dehidrokolekalsiferol'e (previtamin D₃) dönüşür. 7 - dehidrokolekalsiferol de UV'ye bağlı isomerizasyonla D₃-vitaminine çevrilir. Bu çevrilme vücut ısısında 2-3 günde gerçekleşir. Previtamin-D₃ fotolabil olduğundan aşırı güneş ışınlarının ürünlere çevrilmesine yol açar. Bu ürünler lumisterol ve tachysterol'dur. Güneş ışınlarının 290-315 nm dalga boyunda olması gerekmektedir.

295 nm dalga boyunda D-vitamini sentezi en fazladır. Yer küresinin hareketleri güneş ışınlarının geliş açısını (Zenith angle) değiştirmektedir. Buna göre yaz aylarında öğle saatlerinde UV ile deride D-vitamini sentezi en fazladır (57).

2.2.13. Paratiroid hormon

Paratiroid hormon (PTH) paratiroid bezlerinde yapılmakta, kalsitonin ve aktif D-vitamini ile beraber kalsiyum ve fosfor homeostazisini düzenlemektedir. PTH hücre zarındaki reseptörlerine bağlanır. Adenilat siklazı uyararak cAMP üretimini hızlandırır ve intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun artmasını sağlar. Böbreklerde, kalsiyum reabsorbsiyonunu ve fosfatın ekskresyonunu uyarılmaktadır. PTH barsaktan kalsiyum absorpsiyonunu arttırmaktadır. Bu etki aktif D-vitamini sentezini arttırmasının bir sonucudur. Sonuç olarak kalsiyum ve fosfat döngüsü serum Ca düzeyi artmakta ve serum P düzeyi azalmaktadır (57).

2.2.13.1. Paratiroid Hormonun Fizyolojisi

PTH vücutta kalsiyum dengesini sağlayan önemli bir regülatördür. PTH kemiklerden Ca'u mobilize eder. Ca'un renal tubululardan reabsorbsiyonu ve barsaklardan emilimini arttırmaktadır. Artan kan Ca'u negatif feed-back mekanizması ile PTH salgısını inhibe eder. PTH, kalsiyumun yanı sıra kemik fosfat, magnezyum ve sitrat metabolizmaları üzerine de etki etmektedir (57).

2.2.13.2. Hiperparatiroidizm

Hiperparatiroidizm; paratiroid bezlerinde oluşan çeşitli nedenler sonucu, PTH'unun fazla yapılması ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır . Primer hiperparatiroidide genellikle. paratiroid bezlerinde selim tek adenom vardır. Paratiroid bezlerinde hiperplazi ya da karsinoma daha az rastlanmaktadır. Multipl neoplazmalar ekseri familyaldır. Pankreas, hipofiz, tiroid, adrenal (sürrenal) gland neoplazmaları daha sıklıkla paratiroid bezlerinin hiperplazisi ile beraber bulunurlar (Multipl adenomatozis tip I ve tip II A ve tip II B) (57).

Sekonder hiperparatiroidi hemen daima dört glandın hiperplazisi ile beraberdir. Nadir olgularda hiperplastik glandlardan otonomik glandlar oluşur. Buna da tersiyer hiperparatiroidi denir. Raşitizm, osteomalasi, akromegali, böbrek yetersizliği, vitamin D'ye dirençli raşitizm, renal tubular asidozis, Fanconi sendromu ve hipofosfatazyada sekonder hiperparatiroidi görülmektedir (57).

2.2.14. D-vitamini preparatları:

i. D2 veya D3-vitamini:

Doğal D-vitamini preparatlarıdır. Uzun süre aktivite gösterirler. Karaciğer ve böbrekte metabolize olan bu preparatların en önemli dezavantajları ise zor kontrol edilmesi, masif doz gerektirmesi, yağ dokusunda birikmesi ve barbitürat veya anti-konvülzanlar ile etkileşmeleridir. Ticari olarak piyasada pek çok D2 veya D3-vitamini preparatları bulunmaktadır (57).

ii. Dihidrotakisterol:

Karaciğerde metabolize edilir, orta derecede süreli aktiviteye sahiptir. En önemli dezavantajları ise zor kontrol edilmesi, yüksek doz gerektirmesi ve barbitürat veya antikonvülzanlarla etkileşmeleridir. Metabolizması tam bilinmemektedir (57).

iii. 25-(OH) D3 (Kalsidiol):

Prekürsör, uzun süre aktivite gösteren bu metabolitin en önemli dezavantajı hiperkalsemi ve yüksek doz gerektirmesidir (57).

iv. 1- α -(OH) D3:

Karaciğerde metabolize edilir. Kısa yarı ömrü ve tampon etki nedeniyle hiperkalsemi kolay kontrol edilir. En önemli dezavantajları barbitüratlar ve antikonvülzanlarla etkileşimidir (57).

v. 1,25 (OH)₂ D₃ (Calcitriol):

D-vitamininin en aktif metabolitidir. Bu metabolitin kullanımına bağlı gelişebilen hiperkalsemi kolay kontrol edilir. Çok kısa yarı ömrü vardır. En önemli dezavantajları, kısa ömrü nedeniyle, ideal olarak günde birkaç kez alınmasıdır (57).



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Vaka Seçimi

FM' li vakalar Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine Kasım, Aralık 2004; Ocak, Şubat 2005 tarihinde başvuran ACR 1990 FM tanı kriterlerine uyan yeni ve eski tanılı 34 premenapozal FM''li kadın hastadan (ortalama yaş 35,2±4,2.) elde edildi. Kontrol grubu olarak sağlıklı ve semptomsuz 34 premenapozal kadın (ortalama yaş 33,8±3,8) alındı.

Her iki grup için kilo, boy, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, ilaç kullanımı, menarş yaşı, doğum sayısı, giyim şekli, cerrahi menapoz durumu, diyet alışkanlığı, sigara ve alkol kullanımı, sistemik hastalık öyküsü, güneşten koruyucu krem kullanımı, güneşe maruz kalma süresi, mobilite durumu, Beck depresyon ölçeği, hassas nokta sayısı, ağrı ve uyku bozukluğu için 10 ölçekli Görsel Analog Skalası, FM' li hastalar için ilave olarak şikayet süresini de içeren bir form dolduruldu. Diyete bağlı D vitamini eksikliği bulunmadığının gösterilmesi için bir diyet değerlendirme tablosundan yararlanıldı (tablo 5).

Tablo 5. Diyet Değerlendirme Tablosu

Diyet türleri ve miktarı	Haftada kaç defa	Her gün	Puan
Süt ve süt ürünleri (Ö: 1 bardak süt, 250 g peynir)	6-7	evet	4
Et, tavuk, balık, yumurta, nohut ve diğer proteinler (Ö: ~1g/kg)*	6-7	evet	3
		evet	4
Meyve ve sebzeler	6,7	evet	} 4
Un ve unlu ürünler, pilav, tatlı vs.	7	evet	
Yağ (zeytinyağı, margarin vs.)	5-7	evet	

*(Ö:ölçü)

Tablo 6. D Vitamini Düzeyini etkileyen Hastalıklar

Anoreksia nervoza
A vitaminin farmakolojik olarak alınması
Böbrek hastalığı
Cushing sendromu (veya hastalığı)
D vitamini eksikliği
D vitaminin farmakolojik olarak alınması
Hiperprolaktinemi
Homosistinüri
İdiyopatik hiperkalsemi
Karaciğer hastalığı
Kemik hastalıkları
Kemik tümörleri
Laktoz intoleransı
Malabsorbsiyon ve malnutrisyon
Mide ve barsak operasyonu
Süt-alkali sendromu
Osteoporoz
Primer hiperparatroidizm
Renal osteodistrofi

Bu tabloya göre besinlerin türlerine, tüketilen miktarlarına ve tüketilme sıklıklarına göre bir puanlama yapılmaktadır. Malnutrisyonlu vakaların ekarte edilmesi için bu tabloya göre puanı 12 ve altında olanlar çalışmaya alınmadı.

Daha önce ve şu anda D vitamini düzeyini etkileyen hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

D vitamini, PTH, Ca, ve/veya Ph düzeylerini etkileyen ilaçları kullananlar çalışmaya alınmadı.

Tablo 7. D Vitamini Düzeyini etkileyen İlaçlar

Antiepileptikler
Troid hormonu preparatları
Diüretikler
D vitamini
Kalsiyum ve fosfat
Oral kontraseptifler
Steroidler
Troid hormonu preparatları
İnsülin
INH(İzoniazid)
Tetrasiklin
Barbitüratlar
Fosfor bağlayıcı ajanlar

Vakalar giyim şekillerine göre; tüm vücudu güneşe maruz kalabilen ya da fazla güneş görebilecek şekilde giyinen kadınlar (açık), sadece elleri ve yüzleri güneş gören kadınlar (kapalı) olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Sigara kullanımı şu anda sigara içenler, geçmişte sigara içenler ve hiç içmeyenler olmak üzere üç gruba ayrıldı. Kilo ve boy ölçülerek vücut kitle indeksi hesaplandı. Alkol kullanımı; düzenli içenler (haftada 1-14 ünite), arada içenler, hiç içmeyenler olmak üzere üçe ayrıldı. Düzenli alkol alanlar çalışmaya alınmadı. Vakalara güneşe direkt olarak (açık havada) maruz kalma süresi soruldu. Ortalama günlük güneşe maruz kalma süresi (saat/gün olarak) tahminen hesaplanmıştır. Güneş kremi kullanma durumu hiç kullanmayan, ara sıra kullanan, her zaman kullanan olmak üzere üçe ayrılmıştır. Ayrıca cerrahi menapoz olanlar, immobilitesi olanlar veya mobilizasyonu herhangi bir nedenle kısıtlı olanlar, sistemik hastalık öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Şikayet süresi ay olarak hesaplandı.

3.2. Laboratuvar

Serum biyokimya sonuçları Roche Hitachi Modular P800 (Tokyo, Japon) otoanalizörü ile spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Tam kan sonuçları Beckman

Coviter Gen-S. (Miami, USA) flowsitometrik yöntemle ölçüldü. Serum PTH değeri İmmulite 2000 (Los Angeles, USA) Analyzeri ile intact PTH kemiluminesans yöntemiyle ölçüldü. PTH normal aralığı 12-65 pg/ml olarak kabul edildi.

25-OH-D₃ analizi için serum veya plazma kullanılabilir. Bu çalışmada kan örnekleri jelli tüplere alındı. Örneklerin transportu 2-4 derece de yapıldı. 4000 rpm de 4 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar ayrı plastik tüplere ayrıldı. Hemolizli lipemik örnekler sonucu etkileyebileceğinden, bu hastalardan yeniden kan alındı. Örnekler -20 derecede saklandı. Daha sonra oda ısısında erimeye bırakıldı. Daha sonra chromsystems reagent kiti kullanılarak, örneklerde önce etkili bir protein presipitasyonu ve daha sonra selektif solid faz ekstraksiyonu ile vitamin D sonucunu etkileyebilecek (interfere edecek) komponentler uzaklaştırıldı ve çalışılacak analitler konsentre edildi. Daha sonra elde edilen örnekler, (Aqilent 1100) UV dedektörlü HPLC sisteminde sıvı mobil faz aracılığı ile sabit kolondan geçirildi ve UV dedektörde 265 nm'de 10 dakika boyunca ölçüm yapıldı. Kalibrasyon yapıp, kontrol serumları çalışılarak çalışmanın güveninilirliği sağlandıktan sonra sonuçlar değerlendirildi ve ng/ml cinsinden sonuçlar verildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, Windows için SPSS 12.0 paket programı ile gerçekleştirildi. Hasta ve kontrol grubunda oranlar ki-kare testi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunda ortalamalar t-testi ile oranlar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Vitamin D değerleri ikiye ayrıldı ve bu iki grup arasında oranlar ve ortalamalar için t-testi kullanıldı. Hasta ve gruplar içerisinde korelasyonlar basit linear regresyon ile analiz edildi. İstatistiksel analizler $P < 0.05$ ise anlamlı kabul edildiler. Sonuçlar $\text{mean} \pm \text{SD}$ olarak verildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan FM'li hastaların yaş ortalaması $35,2\pm 4,2$ iken; kontrol grubunda $33,8\pm 3,8$ idi. FM'li hastaların BMI ortalaması $25,7\pm 4,0$ iken kontrol grubunda $24,2\pm 3,5$ idi. Yaş, boy, kilo vücut kitle ağırlığı (BMI), eğitim durumu açısından gruplar arasında tespit edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

	FM (n=34)	Kontrol (n=34)	P
Yaş (yıl)	$35,2\pm 4,2$	$33,8\pm 3,8$	0,1
Boy (cm)	$161,3\pm 6,2$	$161,4\pm 5,2$	0,9
Kilo (cm)	$67,1\pm 38,2$ 10,6	$63,0\pm 8,0$	0,08
BMI (kg/m^2)	$25,7\pm 4,0$	$24,2\pm 3,5$	0,08
Eğitim durumu (%*)			0,09
eğitimsiz	1 (%2,9)	0	
ilkokul	13 (%38,2)	4 (%11,8)	
-ortaokul	1 (%2,9)	0	
-lise	7 (%20,6)	10 (%29,4)	
-üniversite	12 (%35,3)	20 (%58,8)	

Veri numarası (yüzde) veya ortalama \pm standart sapma
 $p>0,05$

FM'li grupta ortalama şikayet süresi $38,2\pm 31,5$ aydı. 8 FM'li hasta FM tedavisi için D vitamini düzeyini etkilemeyen çeşitli ilaçlar kullanmaktaydı. D vitaminini etkileyen bazı parametreler sorgulandı (Tablo.9) .

Diyet değerlendirmesinde 15 puandan oluşan diyet tablosu kullanıldı (Tablo 5). Diyet skoru ortalaması FM'li hasta grubunda $13,7\pm 1$ iken; kontrol grubunda $14,2\pm 0,5$ idi. Gruplar arasında günlük diyet alışkanlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,2$). Vakalarımızın çoğunda en fazla güneşe maruz kalınan zaman hafta sonudur. Hafta içi günlerde vakalarımızın çoğu ancak iş yerine giderken ve gündelik ihtiyaçları için sokağa çıktıklarında güneşe maruz kalabilmekte idiler. Güneşe maruz kalma süresi FM'li hasta grubunda ortalama

2,7±0,7 saat/gün iken; kontrol grubunda 2,6±0,6 saat/gün idi. Güneşe maruz kalma süresi açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,6).

Doğum sayısı ortalaması FM'li hasta grubunda 2,2±1,2 iken; kontrol grubunda 1,4±0,7 olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,01). Menarş yaşı ortalaması FM'li hasta grubunda 13,4±1,4 iken; kontrol grubunda 13,4±1,3 idi, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,8). Düzenli sigara kullanımı FM'li hasta grubunda 5 (%14,7) iken; kontrol grubunda 3 (%8,8) idi (p<0,4). FM ve kontrol grubunda düzenli güneş kremi kullanan 1 (%2,9) vaka vardı. Açık giyinenlerin sayısı FM'li grupta 13 (%38,2) iken; kontrol grubunda 20 (%58,8) idi (p=0,09). Kapalı giyinenlerin sayısı FM'li grupta 21 (%61,8) iken; kontrol grubunda 14 (%41,2) idi. Giyim şekli her iki grupta istatistiksel olarak farklı değildi. (p=0,09). Vakalarımızın hiçbirisinde aşırı tuz ve kahve alımı, düzenli alkol kullanımı, D vitamininin etkileyen ilaç kullanımı, immobilité, cerrahi menapoz, sistemik hastalık öyküsü yoktu.

Tablo 9. Serum D Vitaminini Etkileyen Günlük Parametreler.

	FM (n=34)	Kontrol(n=34)	P
Diyet skoru	13,7±1	14,2±0,5	0,1
Güneşe maruz kalma süresi (saat/gün)	2,7±0,7	2,6±0,6	0,2
Doğum sayısı	2,2±1,2	1,4±0,7	0,01*
Menarş yaşı	13,4±1,4	13,4±1,3	0,8
Sigara kullanımı %	5 (%14,7)	3 (%8,8)	0,4
Düzenli güneş kremi kullanımı %	1 (%2,9)	1 (%2,9)	1
Giyim %			0,09
-açık	13 (%38,2)	20 (%58,8)	
-kapalı	21 (%61,8)	14 (%41,2)	

Veri numarası (yüzde) veya ortalama±standart sapma

*p<0,05

Vakaların sistemik hastalıklarının ekarte edilmesi için bakılan laboratuvar parametreleri Tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 10. Sistemik Hastalıkları Ekarte Etmek İçin Bakılan Laboratuvar Parametreleri

	FM (n=34)	Kontrol (n=34)	P
Glu (mg/dl)	86,6±6,4	84,4±8,1	0,2
Kreatinin (mg/dl)	0,7±0,1	0,7±0,1	0,3
BUN (mg/dl)	11,4±2,8	10,3±2,8	0,1
Ürik asit	3,8±±0,4	3,6±0,7	0,3
LDH	331,5±56,3	322,4±58,2	0,5
AST (U/L)	22,1±4,5	20,9±4,3	0,2
ALT (U/L)	15,5±6,3	15,4±4,8	0,9
T. protein (g/dl)	7,5±0,3	7,4±0,3	0,1
Alb (g)	4,4±0,2	4,4±0,2	0,8
GGT (U)	14,0±5,8	12,2±4,3	0,1
ALP (U/L)	164,3±49	148,3±35,9	0,1
Ca (mg/dl)	9,6±0,5	9,6±0,3	0,7
P (mg/dl)	3,6±0,4	3,8±0,4	0,1
Hb (g/dl)	13,7±1,0	13,7±0,4	0,7
Hct (%)	38,6±2,7	39,2±1,6	0,2
Wbc (10 ³ /μL)	7,1±1,5	6,4±1,4	0,09
Rbc (10 ⁶ /μL)	4,5±0,2	4,5±0,3	0,2
Plt (10 ³ /μL)	253,5±51,8	242,1±42,7	0,3

FM'li ve kontrol grubu arasında tablo 10'da verilen laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Ortalama HN sayısı FM'li hasta

grubunda $13,6 \pm 1,7$ iken; kontrol grubunda 0 (sıfır) idi. Ağrı skoru (VAS) ortalaması FM'li grupta $7,7 \pm 1,21$ iken kontrol grubunda 0 idi. Uyku problemleri skoru (VAS) FM'li grupta $6,1 \pm 2,2$ iken; kontrol grubunda 0 idi. Beck depresyon skoru FM'li grupta $11,5 \pm 5,7$ iken; kontrol grubunda $3,4 \pm 3,4$ idi. FM'li grupta ortalama HN sayısı, Beck depresyon skoru, ağrı skoru (VAS) ve uyku problemleri skoru (VAS) yüksekliği kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (tablo 11).

Tablo 11. FM ve Kontrol Grubunda Ağrı, Uyku, HN, Beck Depresyon Skoru

	FM (n=34)	Kontrol (n=34)	P
Ağrı (VAS)	$7,7 \pm 1,21$	0	$< 0,001^*$
Uyku problemi (VAS)	$6,1 \pm 2,2$	0	$< 0,001^*$
HN sayısı	$13,6 \pm 1,7$	0	$< 0,001^*$
Beck depresyon skoru	$11,5 \pm 5,7$	$3,4 \pm 3,4$	$< 0,001^*$

Uyku problemleri skoru (VAS) ve ağrı skoru (VAS) ı ile PTH ortalaması arasında korelasyon vardı ($r = -0,170$ ve $-0,134$).

Tablo 12. FM ve Kontrol grubunda Vitamin D Metabolizmasının Serum Parametreleri

	n	Ca (mg/dl)	Ph (mg/dl)	ALP (U/L)	PTH (pg/ml)	25-OH-D ₃ (ng/ml)
FM	34	$9,6 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,4$	$164,3 \pm 49$	$61,3 \pm 21,2$	$27,6 \pm 15,2$
Kontrol	34	$9,6 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,4$	$148,3 \pm 35,9$	$49,2 \pm 12,2$	$36,3 \pm 24,4$

FM'li hasta ve kontrol grubunda Ca, Ph, ALP, 25-OH-D₃ düzeyleri ortalamaları arasında fark bulunmadı. ($p > 0,05$). 25-OH-D₃ düzeyleri ortalamaları FM'li grupta daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,08$) Ancak PTH ortalaması FM'li grupta $61,3 \pm 21,2$ iken; kontrol grubunda $49,2 \pm 12,2$ idi, hasta grubundaki ortalama PTH değeri yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,006$). (tablo 12). Ortalama 25-OH-D₃ düzeyleri ile PTH düzeyleri arasında FM'li grupta negatif bir korelasyon vardı ($r = -0,103$).Düşük

(<20 ng/ml) ve yüksek (>20 ng/ml) serum 25-OH-D₃ seviyelerine göre klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki farklar anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 13. Düşük (<20 ng/ml) Ve Yüksek (>20 ng/ml) Serum 25-OH-D₃ Seviyelerine Göre Tüm Vakaların Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin karşılaştırılması

	25-OH-D ₃ (<20 ng/ml) n=30	25-OH-D ₃ (>20 ng/ml) n=38	P
Yaş (yıl)	34,0±4,0	34,9±4,08	0,3
BMI (kg/m ²)	25,46±3,8	24,6±3,81	0,3
Ağrı (VAS)	4,03±3,9	3,7±4,0	0,7
Uyku problemi (VAS)	3,1±3,4	3,0±3,5	0,9
Beck depresyon skoru	7,3±6,2	7,6±6,3	0,8
HN sayısı	7,1±6,9	6,6±7,1	0,7
Doğum sayısı	1,9±0,9	1,7±1,2	0,6
Menarş yaşı	13,7±1,4	13,2±1,2	0,1
Şikayet süresi	23,8±33,1	15,4±25,8	0,2
Güneşe maruziyet	2,7±0,6	2,6±0,7	0,7
Ca (mg/dl)	9,5±0,4	9,6±0,4	0,2
Ph (mg/dl)	3,7±0,4	3,7±0,4	0,5
ALP (U/L)	150,0±34,9	161,3±49,0	0,2
PTH (pg/ml)	56,2±21,8	54,5±15,1	0,6
Sigara kullanımı %	1 (%6,3)	4(%22,2)	0,2
Giyim şekli %			0,2
-açık	5 (%31,3)	8 (44,4)	
-kapalı	11 (%68,8)	10 (%55,6)	
Güneş kremi kullanımı %	0	1 (%5,6)	0,06

p>0,05

Düşük (<20 ng/ml) ve yüksek (>20 ng/ml) serum 25-OH-D₃ seviyelerine göre FM'li hasta grubunda laboratuvar parametreleri arasında anlamlı fark bulunamıdı (p>0,05) (tablo 14).

Tablo 14. Düşük (<20 ng/ml) Ve Yüksek (>20 ng/ml) Serum 25-OH-D₃ Seviyelerine Göre FM'li Hastalarda Laboratuvar Parametreleri

	25-OH-D ₃ (<20 ng/ml)	25-OH-D ₃ (>20 ng/ml)	P
Ca (mg/dl)	9,5±0,5	9,6±0,4	0,7
Ph (mg/dl)	3,7±0,4	3,6±0,4	0,7
ALP (U/L)	152,0±41,9	174,6±53,7	0,1
PTH (pg/ml)	63,2±23,3	59,6±19,7	0,8

5. TARTIŞMA

D vitamini iskelet sisteminin sağlıklı mineralizasyonu için hayati öneme sahiptir. D vitamini ihtiyacı güneş ışığı ve besinlerden karşılanmaktadır. Diğer bir çok ülkede olduğu gibi ülkemizde yiyeceklere D vitamini eklenmemektedir ve D vitamini gereksinimi çoğunlukla güneş ışınlarıyla karşılanmaktadır. Ancak çeşitli faktörler güneşin etkisini, süresini ve gücünü etkilemektedir. Bunlar arasında, bölgenin coğrafi konumu (58), mevsimler (57), hava durumu, güneşe direkt olarak ya da cam arkasından maruz kalınması (59), derideki melanin yoğunluğu (57), kullanılan koruyucu kremler (60), ve giyinme şekli sayılabilir. Bu faktörler güneşin ultraviyole (UV) (290-315 nm) ışınlarının, derideki D vitamini sentezi açısından, gücünü etkilemektedir. Doğal olarak güneşe ne kadar fazla maruz kalınırsa derideki D vitamini sentezi o kadar fazla olacaktır. Bununla birlikte el ve yüzü açık olacak şekilde giyinenlerde güneş ışığından yeterince yararlandığı, ancak eşlik eden malabsorbsiyon, ilaçlar veya diyetle yetersiz D vitamini alınımının bu kişilerde de D vitamini eksikliğine neden olduğu bildirilmiştir (57)

S.Arabistan'da yapılan epidemiyolojik bir çalışmada (61) tamamen örtünen kadınların %59'unda serum 25-OH-D3 düzeylerinin düşük olduğu bulunmuş. Benzer şekilde, Shihadeh'in Türkiye'de sağlıklı ve semptomsuz kadınlarda yaptığı bir çalışmada (57) kadınlar giyim şekillerine göre üç gruba ayrılmışlar. Birinci grup tüm vücudu güneşe maruz kalabilen ya da daha fazla güneş görebilecek şekilde giyinen kadınlar, ikinci grup yalnızca el ve yüzleri güneş gören kadınlar ve üçüncü grup sadece gözleri açık eldiven giyinen kadınlar olarak ayrılmış ve birinci grupta D vitamin ortalaması $22,5 \pm 16,6$, ikinci grupta $12,8 \pm 9,8$, üçüncü grupta ise $4 \pm 2,3$ olarak bulunmuş ve birinci ve ikinci grup arasında fark istatistiksel olarak anlamsız imiş. Aynı çalışmada PTH ortalamaları birinci grupta $16,5 \pm 10,9$,ikinci grupta $21,4 \pm 12$ ve üçüncü grupta $55,3 \pm 87,8$ olarak bulunmuş(57). Bizim çalışmamızda da giyim şekline göre açık ve kapalı olarak ayrılan vakaların D vitamini düzeyleri arasında Shihadeh'in çalışmasıyla (57) uyumlu olarak anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca hasta ve kontrol grubunda giyim şekli açısından fark yoktu.

Literatürlerde D vitamini'nin sınır değeri konusu tartışmalıdır. Plazma 25-OH-D3, D vitamini durumunun en iyi klinik göstergesidir çünkü kutanöz sentez ve diyetle alınan vitamin D'nin toplamını ifade eder (62). Yapılan bazı çalışmalarda 25-OH-D3 'nin normal aralığının alt limitinin (15 ng/mL) uygun iskelet bütünlüğünün sağlanmasında yetersiz kaldığı gösterilmiştir (63,64).ve bir başka çalışmada 49 yaşın üzerindeki yetişkinlerde, optimum paratiroid seviyelerine ulaşmak için en az 50 nmol/L (20 ng/mL)'lik serum 25-OH-D3 seviyelerinin gerektiği (64) belirtilmiş. Bazı çalışmalarda ise serum 25-OH-D3, seviyeleri 70 nmol/l (28 ng/ml) 'nin üstünde olduğunda PTH seviyelerinin en düşük aralık içinde olacağı belirtilmiş (6,12,65). Biz çalışmamızda D vitamini sınır değerini 20 ng/ml olarak kabul ettik.

Çalışmamızda FM'li hastalar ve kontrol grubu arasında ayrıca 25-OH-D3 i düşük (<20 ng/ml) ve yüksek (>20 ng/ml) olan gruplar arasında Ca; P, ALP değerleri açısından bir fark bulunamamıştır. Albright'in hipotezine göre D vitamini eksikliğinde barsaklardan Ca Emilimi azaldığı için hipokalsemi beklenir (57). Ancak Shaunak ve ark.ları tarafından İngiltere' de yaşayan 159 sağlıklı (semptomuz) Hindistan'lı yetişkin kadında D hipovitaminozu saptanmış ve serum 25-OH-D3 düzeyi ancak 4 ng/ml nin altına düştüğünde serum kalsiyum fosfor ve ALP düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler göstermiştir (66). Ortadoğu'da tamamen örtünen halk üzerinde yapılan yapılan bir başka çalışmada önemli derecede D hipovitaminozu saptanan vakaların serum Ca, P ve ALP serum düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur (57). Çok aşırı D vitamini eksikliği olmadan hipokalseminin beklenmemesinin doğru olacağı görüşü bu çalışmada, Shihadeh'in çalışmasında (57) ve bizim çalışmamızda desteklenmiştir.

D vitamini eksikliği her zaman semptom vermeyebilir ancak semptomatik olduğu zaman da genellikle fibromyalji, polimyalji romatika, polimyozit, romatoid artrit, ankilozan spondilit, diffüz idiyatik skeletal hiperosteosis (DISH), ağrılı osteoporoz, algodistrofi, osteitis fibrosa sistika, metastatik kemik hastalıkları, multipl miyelom gibi çok çeşitli hastalıklar ile karışabilmektedir (4). Semptomatik D hipovitaminozu erişkinde osteomalazi (OM) olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanı konduğunda tedavisinin çok kolay ve yüz güldürücü olması nedeniyle yukarıda sayılan hastalıklarda altta yatan bir D vitamini eksikliği araştırılmalıdır. Akkuş ve ark (67) ankilozan spondilit kliniğini taklit eden bir ostaomalazi olgusunda sadece

vitamin D tedavisi ile hastanın semptomlarındaki düzelme ile birlikte bel ve kalça hareket kısıtlılığının dramatik olarak normale döndüğünü bildirmişlerdir.

Plotnikoffn ve Quigley'in yaptığı bir çalışmada (12) kronik non spesifik ağrısı olan kişilerde %93 oranında serum D vitamini (25-OH-D3) düzeyleri eksik bulunmuş ve bu hastaların yaygın ağrılarınin nedeninin düşük D vitamini düzeyleri olabileceği ileri sürülmüştür. Bu otörlere göre, non-spesifik kas-iskelet ağrısı olan hastalar değerlendirildiklerinde, serum 25-OH-D3 seviyelerine de bakılmalı (12) ve bu şikayetlerle başvuran hastalarda doktorlar D vitamini eksikliği açısından alarında olmalıdırlar (12). Biz çalışmamızda yaygın ağrı nedenlerinden biri olan FM'de vitamin D ve PTH düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırarak bu konuya açıklık getirmeye çalıştık.

Fibromiyalji tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde en sık görülen kas-iskelet sistem hastalıklarından biridir. Tedavisi zordur ve bu hastalar uzun yıllar boyunca yaygın ağrı, uyku düzensizliği ve sabah yorgunluğundan muzdarip olurlar. Hastalığa spesifik bir laboratuvar veya radyolojik bulgu bulunmaz. Bu durum, FM'nin farklı bir klinik antite olmadığı ve depresyon gibi başka hastalıkların bir formu şeklinde yorumlanmasına neden olmuştur. D vitamini eksikliğinin benzer semptomlara yol açması nedeniyle yeni yayınlanan bir derlemede (1) bu hastaların yanlışlıkla FM tanısı aldığıını ileri sürülmüştür.

Yapılan literatür taramasında FM ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği sadece 2 çalışmaya rastlandı (14,15) Bu çalışmalardan birinde Al-Allaf ve ark. bizim çalışmamıza benzer şekilde premenopozal FM'li ve sağlıklı kadınlarda vitamin D düzeyini karşılaştırmışlar ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde FM'li hastalarda düşük bulduklarını bildirmişlerdir. Çalışmanın devamında parathormon düzeylerine de bakmışlar (daha az sayıda hasta ve kontrolde), ancak parathormon düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığını gözlemlemişler. Bu otörler FM'deki bu vitamin D düşüklüğünün, bu hastaların fiziksel olarak daha az aktif olmalarına ve güneş ışığından daha az yararlanmaları ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bununla birlikte malabsorbsiyon gibi alternatif nedenlerin olabileceğini, fakat kendilerinin buna bakmadıklarını bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda FM'li grupta kontrol grubuna göre D vitamini düzeylerini düşük tespit etmekle birlikte, bu

farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Ancak Al-Allaf ve ark 25-OH-D3 düzeyi 8 ng/ml'nin altında olanları düşük olarak kabul etmişler ve ortalamaları karşılaştırmamışlardır. Muhtemelen farklılık buradan kaynaklanmaktadır. Buna karşın bizim çalışmamızda FM'li hastalarda parathormon düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Diğer çalışma (15) dizayn ve hasta popülasyonu yönünden bizim çalışmamızdan oldukça farklıdır. Bu nedenle bu çalışma ile bizim bulgularımızın direkt karşılaştırılması sağlıklı değildir. SLE'li ve FM'li hasta grupları arasında D vitamini seviyelerini karşılaştıran bu çalışmada FM'li hasta grubunda düşük serum 25-OH-D3 (20 ng/ml altında) %48 oranında bulunmuş. Ancak mevcut çalışmada sağlıklı kontrol grubu alınmamış ve SLE'li hastalarla karşılaştırma yapılmıştır. Bizim çalışmamızda benzer olarak bu oran %47 olarak bulunmakla birlikte, kontrol grubunda da %41 oranında (20ng/ml seviyesine göre) D vitamini eksikliği tespit edilmesi FM'li hastalarda D vitamini düzeylerinin düşük olduğunu göstermez.

Bu çalışmada FMS'li hastalar ile kontrol grubu arasında PTH yüksekliği FM lehine anlamlı bulunmuş iken 25-OH-D3 i düşük (<20 ng/ml) ve yüksek (>20 ng/ml) olan gruplar arasında PTH değerleri açısından fark bulunmamıştır. Serum PTH düzeyi D vitamini eksikliğinde artmaktadır. D hipovitaminozu olan vakalarda normal değer üst düzeyinde beklenir. Bu çalışmada FM'li hasta grubunda anlamlı yüksek olan PTH değerlerine karşılık 25-OH-D3 i düşük ve yüksek olan gruplar arasında PTH değerleri açısından fark olamamasının iki nedeni olabilir. Birincisi D vitamini yetmezliği için esas gösterge olan (1)sekonder hiperparatroidiye yol açan D vitamini sınır seviyesinin 20 ng/ml altında bir değer olma ihtimalidir. Literatürlerde de D vitamini yetmezliğinin sınır değeri konusunda tartışma olmasının nedeni budur. Literatürlerde bizim almış olduğumuz D vitamini sınır değerinin (20 ng/ml) daha altında (8,9,68) ve daha üstünde (6,69,70) alınması gerektiğini gösteren çeşitli farklı çalışmalar vardır. Ayrıca bizim aldığımız değer de kullanıldığı birçok literatür vardır (71,65,72,73,64). İkinci neden ise çalışmamızda PTH yüksekliğinin D vitamini düşüklüğünden bağımsız olarak başka nedenlerden kaynaklanıyor olmasıdır.

AL-Allaf ve ark. PTH düzeyleri arasında hasta ve kontrol grunda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmediklerini bildirmekle birlikte yeni yapılan bir

çalışmada Akkuş ve ark. postmenapozal (74) FM'li kadınlarda PTH oranlarının FM'li olmayanlara oranla yüksek olduğunu ve bu durumun D vitamini eksikliğinden kaynaklanmış olabileceğini bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda parathormon düzeylerini yüksek bulmakla birlikte vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark tespit etmedik. Bu durum bu hastalarda PTH yüksekliğinin D vitamininden bağımsız olarak gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Oldukça yeni yayınlanan bir makalede (75)sekonder hiperparatroidili 31 hastanın 30'unda (%97) uyku problemlerinin olduğu bildirilmiştir. Bu hastalardaki uyku probleminin yüksek parathormon düzeyleri ile korelasyon gösterirken, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve melatonin düzeyleri ile korele olmadığı bildirilmiştir. Olguların hepsine paratroidektomi operasyonu yapılmış. Operasyon sonrası üçüncü ayda uyku düzensizliğinin belirgin olarak düzeldiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda FM'li grupta PTH yüksekliği ile uyku şikayetleri ve ağrı skorları arasında zayıfta olsa bir korelasyon bulundu. FM etyolojisi henüz bilinmeyen bir hastalıktır ve çeşitli teoriler ileri sürülmektedir. Bunlardan biri de melatonin teorisi (76). Çeşitli nedenlere bağlı olarak melatonin düzeylerindeki ortaya çıkan değişikliklerin uyku düzenini bozduğu ve daha sonra hormonal değişikliklere neden olarak FM tablosunun geliştiğini iddia eden bu teorinin aksine Chou ve ark (75) sekonder hiperparatroidili hastalarda uyku düzensizliğinin melatonin ile ilişkili olmayıp yüksek parathormon düzeyleri ile ilişkili olduğunu ve cerrahi sonrası bu durumun düzeldiğini bildirmişlerdir. FM etiyolojisini aydınlatmak için parathormon ile ilgili daha ileri çalışmaların yapılması bu konuyu aydınlatacaktır.

Bu çalışmada D vitamini düzeyleri ile doğum sayısı ve diğer reproduktif faktörler arasındaki ilişki de incelendi. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, doğum sayısı fazla olan kadınlarda vitamin D düzeylerinin daha düşük saptandığı bildirilmiştir (76). Bizim çalışmamızda D vitamini düzeyi ile ilişki bulunmamakla birlikte doğum sayısı ile FM arasında anlamlı ilişki gözlemlendi. FM'li hastalar kontrol grubuna göre daha fazla çocuk sahibi olduğu tespit edildi. Bizim bilgilerimize göre literatürde FM'li hastaların doğum sayısı ile ilgili iki çalışma rapor edilmiştir (77,78) ve bu çalışmalarda FM'li hastalarda doğum sayısının kontrol gruplarına oranla daha az olduğu bulunmuştur. Fakat bu iki çalışmanın potansiyel kısıtlamaları vardır.

Birinci çalışmada (77) FM'li hastalardaki azalmış doğurganlığı açıklayarak birlikte, bu hastaların ağrılarında artma endişesi nedeniyle hamile kalmak istememelerinin rolü olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu durum kültürel ve sosyo-ekonomik farklılıklara göre değişiklik gösterebilir. Ülkemizde yapılmış henüz yayınlanmamış bir özet bildiri (74) bizim çalışmamıza benzer şekilde doğum sayısı FM'li hastalarda yüksek bulunmuştur. İkinci çalışmada (78) stresin aktive ettiği HPA aksın seks hormon bozukluğuna yol açtığı ve doğurganlık oranını azalttığı öne sürülmüştür. Fakat çalışmalar seks hormonları ile FM arasındaki ilişkiyi henüz göstermemiştir (79,25,80,81). Ayrıca son çalışmalara göre HPA aks aktivitesinin FM'li hastalarda aktive olmadığı ve tersine hiporeaktivite gösterdiği bildirilmiştir. Biz de FM'deki artmış doğurganlık oranını izah edemiyoruz. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ

Çalışmaya alınan FM li hastaların yaş ortalaması $35,2\pm 4,2$ iken; kontrol grubunda $33,8\pm 3,8$ idi. FM'li hastaların BMI ortalaması $25,7\pm 4,0$ iken kontrol grubunda $24,2\pm 3,5$ idi. Yaş, boy, kilo vücut kitle ağırlığı (BMI), eğitim durumu açısından gruplar arasında tespit edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). FM'li grupta ortalama şikayet süresi $38,2\pm 31,5$ aydı. Diyet skoru ortalaması FM'li hasta grubunda $13,7\pm 1$ iken; kontrol grubunda $14,2\pm 0,5$ idi. Gruplar arasında günlük diyet alışkanlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,2$). Güneşe maruz kalma süresi FM'li hasta grubunda ortalama $2,7\pm 0,7$ saat/gün iken; kontrol grubunda $2,6\pm 0,6$ saat/gün idi. Güneşe maruz kalma süresi açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,6$). Düzenli sigara kullanımı FM'li hasta grubunda %7,4 iken; kontrol grubunda %4,4 oranında bulundu. Doğum sayısı ortalaması FM'li hasta grubunda $2,2\pm 1,2$ iken; kontrol grubunda $1,4\pm 0,7$ olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,01$). Menarş yaşı ortalaması FM'li hasta grubunda $13,4\pm 1,4$ iken; kontrol grubunda $13,4\pm 1,3$ idi, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,8$). Düzenli sigara kullanımı FM'li hasta grubunda 5 (%14,7) iken; kontrol grubunda 3 (%8,8) idi ($p<0,4$). Açık giyinenlerin sayısı FM'li grupta 13 (%38,2) iken; kontrol grubunda 20 (%58,8) idi ($p=0,09$). Kapalı giyinenlerin sayısı FM'li grupta 21 (%61,8) iken; kontrol grubunda 14 (%41,2) idi. Giyim şekli her iki grupta istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,09$). Ortalama HN sayısı FM'li hasta grubunda $13,6\pm 1,7$ iken; kontrol grubunda 0 (sıfır) idi. Ağrı skoru (VAS) ortalaması FM'li grupta $7,7\pm 1,21$ iken kontrol grubunda 0 idi. Uyku problemleri skoru (VAS) FM'li grupta $6,1\pm 2,2$ iken; kontrol grubunda 0 idi. Beck depresyon skoru FM'li grupta $11,5\pm 5,7$ iken; kontrol grubunda $3,4\pm 3,4$ idi. FM'li grupta ortalama HN sayısı, Beck depresyon skoru, ağrı skoru (VAS) ve uyku problemleri skoru (VAS) yüksekliği kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı. FM'li hasta grubunda; ağrı skoru (VAS) ile uyku problemleri skoru (VAS) arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=+0,498$). Ayrıca HN sayısı ve ağrı skoru (VAS) skoru arasında pozitif bir korelasyon vardı ($r=+0,355$). Uyku problemleri skoru (VAS) ve ağrı skoru (VAS) ile PTH ortalaması

arsında negatif bir korelasyon bulundu ($r = -0,170$ ve $-0,134$). FM'li hasta ve kontrol grubunda Ca, Ph, ALP, 25-OH-D3 düzeyleri ortalamaları arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$). 25-OH-D3 düzeyleri ortalamaları FM'li grupta daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,08$). Ancak PTH ortalaması FM'li grupta $61,3 \pm 21,2$ iken; kontrol grubunda $49,2 \pm 12,2$ idi, hasta grubundaki ortalama PTH değeri yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,006$) (tablo 12). Ortalama 25-OH-D3 düzeyleri ile PTH düzeyleri arasında FM'li grupta negatif bir korelasyon vardı ($r = -0,103$). Düşük (< 20 ng/ml) ve yüksek (> 20 ng/ml) serum 25-OH-D3 seviyelerine göre klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki farklar anlamlı değildi ($p > 0,05$). Düşük (< 20 ng/ml) ve yüksek (> 20 ng/ml) serum 25-OH-D3 seviyelerine göre FM'li hasta grubunda laboratuvar parametreleri ortalamaları arasındaki farklar anlamlı değildi ($p > 0,05$).

7. ÖZET

Fibromyalji'li Hastalarda Serum 25-Hidroksi D Vitamini Ve Parathormon Düzeyleri

Son zamanlarda yapılan araştırmalar D vitamininin yararlarının sadece kemik sağlığı ile sınırlı olmadığını göstermiştir. D vitamini reseptörleri bir çok insan dokusunda bulunmuştur ve bu durum bu hormonun vücuttaki bir çok fonksiyonda yer aldığını düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda normal popülasyonda değişik oranlarda subklinik bir D vitamini eksikliğinin olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte çeşitli literatürlerde de FM'li hastalarda düşük D vitamini seviyelerinin olduğu söylenmektedir. Biz bu çalışmada premenapozal kadın FM'li hastaların D vitamini eksikliği durumunun varlığını ve bu durumun yaş, ırk, deri rengi, iklim, enlem özellikleri açısından aynı olan kontrol grubu ile kıyaslamasını amaçladık. Aynı zamanda hasta ve kontrol grubunun PTH durumunu da değerlendirdik. Çalışmaya 34 FM'li premenapozal kadın ve 34 sağlıklı ve semptomsuz premenapozal kontrol alındı. Çalışmamızda parathormon düzeylerini FM'li hastalarda yüksek bulmakla birlikte vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark tespit etmedik ve Düşük ve yüksek D vitamini olan vakaların parathormon değerleri arasında fark bulamadık. Bu durum bu hastalardaki parathormon yüksekliğinin D vitamininden bağımsız olarak gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu sonuca göre biz sekonder hiperparatroidiye yol açacak olan D vitamini sınır değerinin 20 ng/ml' nin altında olabileceğini düşündük. FM etiyolojisini aydınlatmak için parathormon ile ilgili daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Fibromyalji, D vitamini, Parathormon

8. SUMMARY

Levels Of Serum 25-Hydroxy Vitamin D And Parathormon In Patients Who Suffer FM

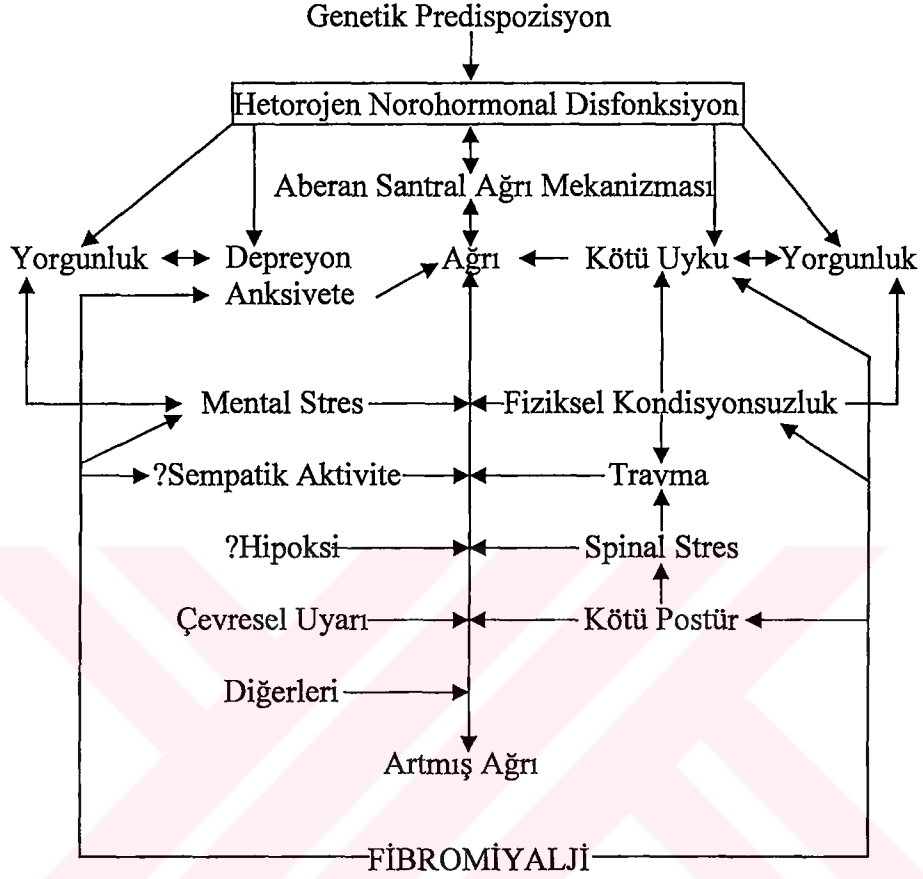
Nowadays researches showed that Vitamin D is not limited only bone health. Receptors of Vitamin D found in many human tissues and this situation let to think that, this hormone involves in many functions. In some researches it is found that there is different rates of subclinical vitamin D deficiency in normal population. However, several studies tell that low vitamin D levels are found in patients who suffer FM. In this study we aimed to show the vitamin D deficiency in premenopausal women with FM and to compare this situation with the control group who are similar according to age, race, skin color, climate and latitude with the study group. Also we evaluated PTH levels in case and control groups. 34 premenopausal women who suffer FM for case group and 34 healthy premenopausal women without any complaint and any symptoms chosen for study. Although high PTH levels found in case group, there is no significant difference between case and controls by Vitamin D levels. There is also no significant difference in subjects who has low and high vitamin D levels by PTH. This situation suggest that high levels of PTH in this patients might be developed independent from vitamin D. Additionally, we thought Vitamin D levels lower than 20 ng/ml lead secondary hypoparathyroidism according to these results. To illuminate the etiology of FM further studies dealing with PTH are needed.

Keywords: Fibromyalgia, Vitamin D, Parathormon



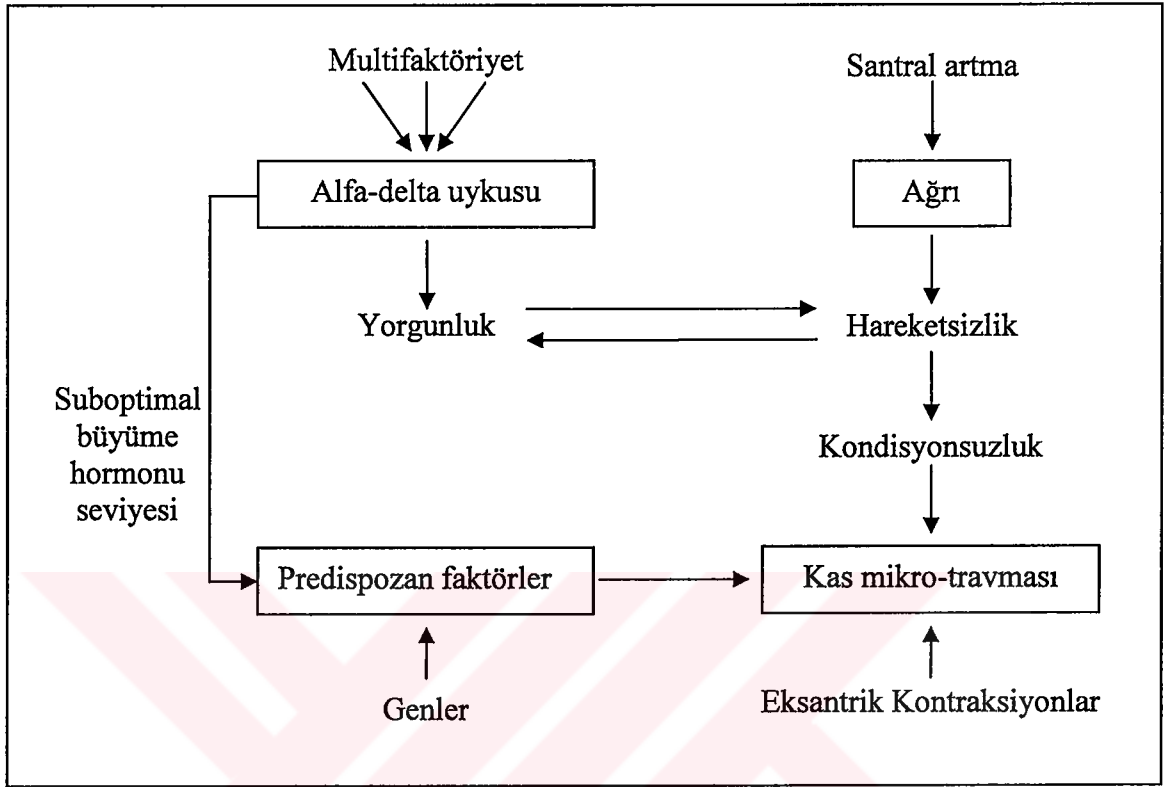
9. EK ŞEKİLLER

Ek A :



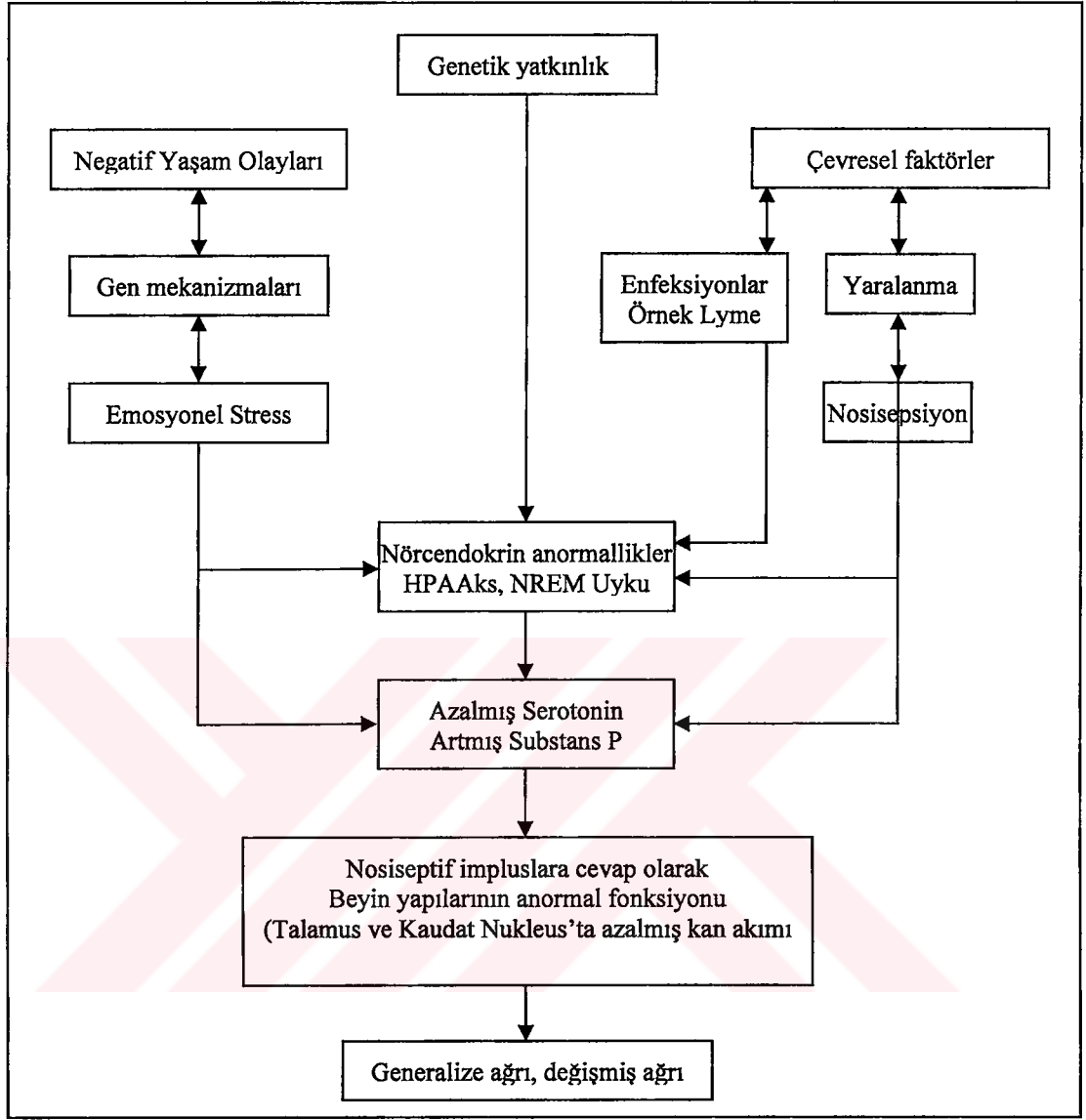
Şekil 1. Yunus' un Fibromyalji'de Etyopatogenez Modeli

Ek B :



Şekil 2. Bennett'in etyopatogenetik modeli

Ek C :



Şekil 3.Bradley ve arkadaşlarının etyopatogenez modeli

10. KAYNAKLAR

1. Holick MF. Too little vitamin D in premenopausal women: why should we care?. *Am J Clin Nutr* 2002;76:3–4
2. Holick MF. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 5th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2003:129-137.
3. Holick MF. Vitamin D: a millenium perspective. *J Cell Biochem*.2003;88:296-307.4
4. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B, Agha A Musculoskeletal manifestation of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:287-304
5. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000;66:419–24.
6. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in an Adult Normal Population. *Osteoporos Int* 1997;7:439–443
7. Mishal AA. Effects of Different Dress Styles on Vitamin D Levels in Healthy Young Jordanian Women. *Osteoporos Int* 2001;12:931–935
8. Scharla SH. Prevalence of Subclinical Vitamin D Deficiency in Different European Countries. *Osteoporos Int* 1998;8:7-12
9. Carnevale V, Modoni S, Pileri M, Di Giorgio A, Chiodini I, Minisola S, Vieth R, Scillitani A.. Longitudinal Evaluation of Vitamin D Status in Healthy Subjects from Southern Italy: Seasonal and Gender Differences. *Osteoporos Int* 2001;12:1026–1030
10. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:87–98.
11. Zanello SB, Collins ED, Marinissen MJ, Norman AW, Boland RL. Vitamin D receptor expression in chicken muscle tissue and cultured myoblast. *Horm Metab Res*. 1997 May;29(5):231-6
12. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1463–1470.
13. Mascarenhas R, Mobarhan S. Hypovitaminosis D-induced Pain. *Nutrition Reviews*, 2004;62:354-359
14. A.W.Al-Allaf, P.A Mole, C.R.Paterson and T. Pullar. Bone health in patients with fibromyalgia. *Rheumatology* 2003;42:1202-1206

15. Huisman A.M, White K.P, Algra A, Harth M, Vieth R, Jacobs J.W.J, Bijlsma, and Bell A.D. Vitamin D Levels in Women with Systemic Lupus Erythematosus and Fibromyalgia. *J rheumatol* 2001;28:2535-9
16. Thomas MK, Demay MB Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *J Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:611-627
17. Gannage –Yared MH, Chemali R, Yaaccoub N, Halaby G Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* 2000;15:1856-1862
18. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, Charles P, Eriksen EF, Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000;247:260-268
19. Goodman and Synder. Nonspecific rheumatic disorders. In: Goodman CC, Teresa E, Synder K, editors. *Differential diagnosis in physical therapy*, second edition. 1992;505-514
20. Goldenberg DL. Fibromyalgia. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. London: Mosby, 1994;5:16.1-12.
21. Waylonis GW, Heck W. Fibromyalgia syndrome. New associations. *Am J Phys Med Rehabil.* 1992;71(6):343-348.
22. Kayahan Ö. Ağrı serisi. *Fibromyalji*. Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 1995.
23. 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;69:451-455.
24. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-172.
25. Akkuş S. *Fibromyalji*. In: Göksoy T, editör. *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*. İstanbul: YÜCE reklam/yayın/dağıtım a.ş. 2002;777-789.
26. Cantürk F In: Beyazova M, Gökçe-kutsal Y, editor. *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon* Ankara. Güneş kitabevi Ltd.Şti 2000 1654-1681
27. Çapacı K, Hepgüler S. *Fibromyalji sendromu: Etiyopatogenez*. *Ege Fiz Tıp Reh Der.* 1998;4(3):219-226
28. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. *Fibromyalgia and quality of life: A comparative analysis*. *J Rheumatol.* 1993;475-479.
29. Vaeroy H, Nyberg F, terenius L. No evidence for endorphin deficiency in fibromyalgia following investigation of cerebrospinal fluid (CSF) dynorphin A and met-enkephalin-arg-phe. *Pain.* 1991;46:139-143

30. Hamaty D, Valentine JL, Howard CW, et al. The plasma endorphin, prostaglandin and catecholamine profile of patient with fibrositis treated cyclobenzaprine and placebo: A 5-month study. *J Rheumatol.* 1989;16(Suppl 19):164-168
31. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT. Plasma and urinary catecholamines in primary fibromyalgia: A controlled study. *J Rheumatol.* 1992;95-97
32. Bennett RM. The fibromyalgia syndrome: Myofascial pain and the chronic fatigue syndrome. In: Kelley WN, Harris EH, Ruddy S, Sledge GB, editors. *Textbook of rheumatology.* 4 th edition. Philadelphia: WB Saunders, 1993;471-483.
33. Schwartz MJ, Spath M, Muller-Bardorff H, Pongratz DE, et al. Relationship of substance P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. *Neurosci Lett.* 1999;15:196-198.
34. Bagge E, Bengtsson BA Carlsson L, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia-A preliminary report on 10 patients and controls. *J Rheumatol.* 1998;25:145-148.
35. Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K, Yunus MB, Masi AT. Muscle pathology in primary fibromyalgia syndrome: a light microscopic, histochemical and ultrastructural study. *J Rheumatol.* 1984;11:808-813.
36. Grassi W, Core P, Carlino G, Salaffi F, et al. Capillary permeability in fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1994;21:1328-1331.
37. Sietsema KE, Cooper DM, Caro X, Leibling MR, et al. Oxygen uptake during exercise in patients with primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1993;20:860-865.
38. Kushmerick MJ. Muscle energy metabolism, nuclear magnetic resonance spectroscopy and their potential in the study of fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1989;16(suppl 19):40-49
39. Simms RW, Roy SH, Hrovat M, Anderson JJ, et al. Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum.* 1994;37(6):794-800.
40. Zidar J, Backman E, Bengtsson A, Henriksson KG. Quantitative EMG and muscle tension in painful muscles in fibromyalgia. *Pain.* 1990;40:249-254.
41. Lindh MH, Johansson LG, Hedberg M, Grimby GL. Studies on maximal voluntary muscle contraction in patients with fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994;75:1217-1222.
42. Kosek E, Ekholm J, Hansson P. Modulation of pressure pain thresholds during and following isometric contraction in patients with fibromyalgia and in healthy controls. *Pain* 1996;64:415-423.
43. Van Denderen JC, Boersma JW, Zeinstra P, Hollander AP, et al. Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS): is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity? *Scand J Rheumatol.* 1992;21:35-37.
44. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, IngramSB, et al. Symptoms of Reynaud's syndrome in patient with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1991;34:264-269

45. Wilke WS. Fibromyalgia. Recognizing and addressing the multiple interrelated factors. *Postgrad Med.* 1996;100(1):153-156
46. Bradley LA, Alarcon GS: Fibromyalgia. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and Allied Conditions. A textbook of Rheumatology.* 13 th edition, volume 2. Williams and Wilkins, 1997;1619-40
47. Caro XJ, Wolfe F, Johnston WH, Smith AL. A controlled and blinded study of immunoreactant deposition at the dermal-epidermal junction of patients with primary fibrositis syndrome. *J Rheumatol.* 1986;13:1086-1092
48. Dinerman H, Goldenberg DL, Felson DT: A prospective evaluation of 118 patients with the fibromyalgia syndrome: prevalence of Reynaud's phenomenon, sicca symptoms, ANA, low complement, and Ig deposition at the dermal-epidermal junction. *J Rheumatol.* 1986;13:368-373.
49. Hader N, Rimon D, Kinetary A, Lahat N. Altered interleukin-2 secretion in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1991;34(7):866-872
50. Fan PT, Blanton ME. Clinical features and diagnosis of fibromyalgia. *J Musculoskeletal Med.* 1992;4:24-42
51. Yıldız N. Fibromyalji sendromunda multidisipliner tedavi programının etkinliğinin değerlendirilmesi. Samsun-2000 (Uzmanlık tezi)
52. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Alonso-Ruiz A, Herrero A, et al. High prevalence of undetected carpal tunnel syndrome in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1995;22:501-504.
53. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromyalji sendromu: Tanı ve tedavi. *Ege Fiz Tıp Reh Der.* 1999;5:73-82
54. Bradley LA, Alarcon GS: Fibromyalgia. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and Allied Conditions. A textbook of Rheumatology.* 13 th edition, volume 2. Williams and Wilkins, 1997;1619-40
55. Littlejohn GO. A database for fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995;21(2):527-557
56. Yunus MB, Masi AT, Calobro JJ, Miller KA, et al. Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum.* 1981;11:151-171.
57. Shihadeh Y. Güneşe maruz kalma şekillerinin D vitamini üretimindeki rolü İstanbul-1998 (Uzmanlık tezi)
58. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and elderly. *Am J Med* 1992; 7:69-77.
59. Haddad JG. Vitamin D-Solar rays, the milky way or both? *N Engl J Med* 1992; 18:1213-5.

60. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 6:1165-8.
61. Sedrani SH, Al-Arabi KM, Abanny A, Elidrissy A. Frequency of vitamin D-deficiency rickets in Riyadh. In: Study of vitamin-D status and factors leading to its deficiency in Saudi Arabia. Riyadh: King Saud Univ Press 1990; 281-5.
62. Calvo MS, Whiting SJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in Canada and the United States: importance to health status and efficacy of current food fortification and dietary supplement use. *Nutr Rev*. 2003;61:107-113.
63. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*. 1998;338:777-783.
64. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-6.
65. Holick MF. Vitamin D Deficiency: What a Pain It Is. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1457-1459
66. Shaunak S, Ang L, Maxwell JD. Osteomalacia presenting as pathological fracture during pregnancy in Asian women of high social class. *Br Med J* 1985; 16:1215.
67. Akkuş S, Tamer M.N, Yorgancıgil H. A case of osteomalacia mimicking ankylosing spondylitis *Rheumatol Int* 2001;20:239-242
68. Need AG, Horowitz M, Morris AM, Nordin BEC. Vitamin D status: effects on parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1577-
69. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall E, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-6
70. Kinyamu HK, Gallagher JC, Rafferty KA, Balhorn KE. Dietary calcium and vitamin D intake in elderly women. *Ann Intern Med* 1991;115:505-12
71. Mascarenhas R, Mobarhan S. Hypovitaminosis D-induced Pain. *Nutrition Reviews*, 2004;62:354-359
72. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol*
73. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:204-210.
74. Akkuş S, Okudan B, Yener M, Cindaş A, Savaş S, Yıldız M. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with fibromyalgia. Fifth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, Roma, Italy, 2005;S78-79 (abstract).
75. Weber CJ, O'Dorisio TM, Howe B, D'Agati V, Ward L, Russell J, Feind CR. Vasoactive intestinal polypeptide-, neurotensin-, substance P-, gastrin-releasing peptide-, calcitonin-,

calcitonin gene related peptide-, and somatostatin-like immunoreactivities in human parathyroid glands. *Surgery*. 1991 Dec;110(6):1078-85

76. Korszun A, et al. Melatonin levels in women with FMS and CFS. *J Rheumatol* 1999; 26(12): 2675-2680

77. Gannage –Yared MH, Chemali R, Yaacoob N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny countr: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* 2000 Sep; 15(9)

78. Raphael KG, Marbach JJ Comorbid fibromyalgia accounts for reduced fecundity in women with myofascial face pain. *Clin J Pain* 2000;16: 29-36.

79. Schoctat T, Beckmann Sociodemographic characteristics, risk factors and reproductive history in subjects with fibromyalgia-results of a population-based case-control study. *Z Rheumatol* 2003;62: 46-59.

80. Gür A, Cevik R, Nas K, Colpan L, Sarac S Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. *Arthritis Research Therapy* 2004;6: 232-238.

81. Korszun A, Young AE, Engleberg NC, et al Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 2000;27: 1526-1530.

82. Macfarlane TV, Blinkhorn A, Worthington HV, Davies RM, Macfarlane GJ Sex hormonal factors and chronic widespread pain: a population study among women. *Rheumatology* 2002;41: 454-457.