

**T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Biyokimya ve Klinik Biyokimya  
Anabilimdalı**

**KRONİK YAYGIN ve LOKAL MUSKULOSKELETAL  
AĞRILI HASTALARDA 25-OH VİTAMİN D ve  
DİĞER BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İLE  
PSİKOLOJİK DURUM-YAŞAM KALİTESİ İLİŞKİSİ**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Revşa Evin CANPOLAT ERKAN**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Nuriye METE**

**DİYARBAKIR  
2009**

## TEŞEKKÜR

*Çalışmamın gerçekleştirilmesinde gerekli imkanı sağlayan, bilimsel katkı ve desteklerini tüm eğitimim boyunca esirgemeyen, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı, değerli hocam Prof. Dr. Naime CANORUÇA'a,*

*Çalışmam süresince tez danışmanlığımı üstlenerek bana yol gösteren, tez konumun belirlenmesinde, çalışmamın planlanmasında, gerçekleştirilmesinde ve sonuçlandırılmasında her türlü bilimsel katkı ve manevi desteği esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr.Nuriye METE'ye,*

*Tez çalışmam süresince hastaların seçiminde ve çalışmamın sürdürülmesinde gerekli ortamı sağlayarak yardımcı olan, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç.Dr.Remzi ÇEVİK'e, Doç.Dr.Kemal NAS'a ve F.T.R. A.B.D. asistanlarına,*

*Çalışmam sırasında her türlü yardım ve desteklerinden beni mahrum etmeyen, ihtiyacım olan çalışma ortamının ve zamanın temininde katkıda bulunan ve tecrübe, görüş ve önerilerinden yararlandığım değerli bölüm hocalarıma,*

*Biyokimya A.B.D'da birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve her zaman destekleri ile yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma; özellikle Dr.Özlem DEMİRPENÇE'ye,*

*Tezimin analizlerinin gerçekleştirilmesinde bana yardımcı olan tüm labratuar çalışanlarına,*

*Eğitimim süresince başarılarımı borçlu olduğum ve en büyük desteği aldığım sevgili aileme;*

*Asistanlığım boyunca her türlü sorunumda yanımda olan, desteği ve sevgisi için eşim M.Emin ERKAN'a ve minik kızım Zehra Şevin'e minnet dolu sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr.Revşa Evin CANPOLAT ERKAN*

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
İÇ KAPAK	
TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER DİZİNİ .....	II
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	IV
TABLolar DİZİNİ .....	IV
GRAFİKLER DİZİNİ .....	V
KISALTMALAR .....	VI
TÜRKÇE ÖZET .....	VII
İNGİLİZCE ÖZET .....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. AĞRI .....	3
2.2. FİBROMYALJİ SENDROMU (FMS) .....	4
2.2.1. Epidemiyoloji .....	4
2.2.2 Etyopatogenez .....	5
2.2.2.1. Santral Teoriler .....	5
2.2.2.2. Periferik Teoriler .....	6
2.2.2.3. İmmunolojik Mekanizmalar .....	7
2.2.2.4. Diğer Olası Nedenler .....	7
2.2.3. Klinik Belirtiler ve bulgular .....	8
2.2.4. Tanı .....	8
2.2.5. Ayırıcı Tanı .....	9
2.2.6. Laboratuvar Bulguları .....	10
2.3. MYOFASİYAL AĞRI SENDROMU (MAS) .....	10
2.3.1. Epidemiyoloji .....	11
2.3.2. Etyopatogenez .....	11
2.3.3. Klinik Belirtiler ve Bulgular .....	13
2.3.4. Tanı .....	13
2.3.5. Ayırıcı Tanı .....	14
2.3.6. Laboratuvar Bulguları .....	15

<b>2.4. D VİTAMİNİ</b> .....	<b>15</b>
<b>2.4.1. Vitamin D Kaynakları</b> .....	<b>16</b>
<b>2.4.2. Vitamin D Biyosentezi</b> .....	<b>17</b>
<b>2.4.2.1. Deri</b> .....	<b>17</b>
<b>2.4.2.2. Karaciğer</b> .....	<b>18</b>
<b>2.4.2.3. Böbrek</b> .....	<b>19</b>
<b>2.4.3. Vitamin D sentez ve Metabolizmasının Düzenlenmesi</b> .....	<b>21</b>
<b>2.4.4. Vitamin D'nin Etki Mekanizması</b> .....	<b>23</b>
<b>2.4.5. Vitamin D'nin Katabolizması</b> .....	<b>24</b>
<b>2.4.6. Vitamin D'nin Biyolojik Etkileri</b> .....	<b>25</b>
<b>2.4.7. Vitamin D Eksikliği</b> .....	<b>28</b>
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1. Örneklerin Toplanması</b> .....	<b>29</b>
<b>3.2. Kullanılan Aletler</b> .....	<b>29</b>
<b>3.3. İstatiksel Analiz</b> .....	<b>31</b>
<b>4.BULGULAR</b> .....	<b>32</b>
<b>5.TARTIŞMA</b> .....	<b>42</b>
<b>6. SONUÇ</b> .....	<b>48</b>
<b>7.KAYNAKLAR</b> .....	<b>49</b>

## ŞEKİLLER

	<u>SAYFA</u>
Şekil 1. Kolekalsiferol (vitamin D <sub>3</sub> ) ve Ergokalsiferol (vitamin D <sub>2</sub> )	16
Şekil 2. Vitamin D Biyosentezi	20
Şekil 3. Vitamin D Sentez ve Metabolizması	22
Şekil 4. Vitamin D'nin Hücre Çekirdeğindeki Etki Mekanizması	24

## TABLolar

	<u>SAYFA</u>
Tablo 1: MAS ve FMS Ayırıcı Tanısı	14
Tablo 2: 1,25(OH) <sub>2</sub> D'nin Sentezini Arttıran ve Azaltan Etkenler	22
Tablo 3: FMS, MAS, FMS+MAS ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri	33
Tablo 4: FMS, MAS, FMS+MAS ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Parametreleri	35
Tablo 5: FMS, MAS, FMS+MAS ve Kontrol Gruplarının 25OH D Vitamini Düzeyleri	36
Tablo 6: Hasta ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Parametreleri	37
Tablo 7: FMS'li Hastalarda 20ng/ml Düzeyinin Altında ve Üstünde 25OH D Vitamini Seviyelerine Göre Klinik ve Biyokimyasal Parametreler	38
Tablo 8: MAS'lı Hastalarda 20ng /ml Düzeyinin Altında ve Üstünde 25OH D Vitamini Seviyelerine Göre Klinik ve Biyokimyasal Parametreler	39
Tablo 9: FMS+MAS'lı Hastalarda 20ng /ml Düzeyinin Altında ve Üstünde 25OH D Vitamini Seviyelerine Göre Klinik ve Biyokimyasal Parametreler	40

**GRAFİKLER****SAYFA**

Grafik 1: FMS, MAS, FMS+MAS ve Kontrol Gruplarının NHP Skor Karşılaştırması	34
Grafik- 2. FMS, MAS, FMS+MAS ve kontrol gruplarının klinik ve HAD skorları	34
Grafik 3: FMS, MAS, FMS+MAS ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Parametreleri	35
Grafik 4: FMS, MAS, FMS+MAS ve Kontrol Gruplarının 25OH D Vitamini ve PTH Düzeyleri	36
Grafik 5: FMS+MAS'lı Hastalarda 20 ng /ml Düzeyinin Altında ve Üstünde 25OH D Vitamin Seviyelerine Göre PTH ve Klinik Parametreler	41

## KISALTMALAR

<b>FMS:</b> Fibromyalji Sendromu	<b>IL:</b> İnterlökin
<b>MAS:</b> Miyofasiyal Ağrı Sendromu	<b>EGF:</b> Epidermal Growth Factor
<b>PTH:</b> Paratiroid Hormonu	<b>cAMP:</b> Siklik Adenozin Monofosfat
<b>ACR:</b> American College of Rheumatology	<b>TGF:</b> Transforming Growth Faktör
<b>İBS:</b> İrritabl Barsak Sendromu	<b>CBP:</b> Kalsiyum Bağlayıcı Protein
<b>HPA:</b> Hipotalamik-Pituiter-Adrenal	<b>RANK:</b> Receptor Activator of NF-Kappa
<b>CRH:</b> Kortikotropin Salgılatıcı Hormona	<b>BMI:</b> Beden kitle indeksi
<b>ACTH:</b> Adrenokortikotropik Hormon	
<b>BH:</b> Büyüme hormonu	
<b>IGF-1:</b> İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü I	
<b>TSH:</b> Tiroid Stimüle Edici Hormon	
<b>TRH:</b> Tirotropin Releasing Hormon	
<b>ANA:</b> Antinükleer Antikor	
<b>NK:</b> Naturel Killer hücre	
<b>TNF<math>\alpha</math>:</b> Tümör Necrosis Faktör Alfa	
<b>HLA:</b> Human Leukocyte Antigens	
<b>BT:</b> Bilgisayarlı Tomografi	
<b>MRI:</b> Manyetik Rezonans Görüntüleme	
<b>ESH:</b> Eritrosit Sedimentasyon Hızı	
<b>RF:</b> Romatoid faktör	
<b>ATP:</b> Adenozin Trifosfat	
<b>EMG:</b> Elektromiyografi	
<b>UV:</b> Ultraviyole	
<b>VDBP:</b> D Vitamini Bağlayıcı Protein	
<b>NADPH:</b> Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat-H	
<b>VDR:</b> Vitamin D Reseptör	
<b>VDRE:</b> Vitamin D Responsive Element, D vitamini Yanıt Elemanı	
<b>VAS:</b> Ağrı ve Günlük Aktivitelere Yorgunluk Etkisi	

**NHP:** Nottingham Sağlık Profili

**HAD:** Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

**HPLC:** High Performance Liquid Chromatography

## ÖZET

### **Kronik Yaygın ve Lokal Muskuloskeletal Ağrılı Hastalarda 25OH-Vitamin D ve Diğer Biyokimyasal Parametreler ile Psikolojik Durum-Yaşam Kalitesi İlişkisi**

Fibromiyalji ve miyofasiyal ağrı sendromları en sık rastlanan kas iskelet sistemi kaynaklı ağrı nedenleridir. Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, fibromiyalji ve miyofasiyal ağrı sendromlu hastaların fonksiyonel kapasiteleri ve günlük aktivite düzeyleri azalmaktadır. Refrakter kas-iskelet ağrısı ve nöromuskuler disfonksiyonun vitamin D eksikliği ile ilişkisi olduğu belirtilmektedir.

Bu çalışmadaki amacımız bölgemizde yaş, ırk, deri rengi, iklim, enlem özellikleri açısından aynı olan FMS, MAS, FM+MAS'lı hastalarda D vitamini düzeyini araştırmak ve hastalık parametreleri ile ilişkisini tespit ederek; Özellikle FMS ve MAS' birlikteliğinde oluşabilecek farkı ortaya koymaktır.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ACR 1990 FMS tanı kriterlerine uyan 23 FMS'li, 36 MAS'lı ve her iki tanıyı birden taşıyan 21 hastadan, 39 sağlıklı semptomsuz bireyden kan örnekleri alınarak laboratuarda analiz edildi. 25OHD<sub>3</sub> ölçümleri HPLC sisteminde isocratic metodla C<sub>18</sub> reversed faz kolonu kullanılarak UV dedektörde yapıldı. Sonuçlar pik alanı değerlendirilerek hesaplandı.

Çalışmamızda; FMS ve FMS+MAS hastalarında normal popülasyonla kıyaslandığında D vitamini eksikliğinin meydana geldiği saptandı. D vitamini eksikliğinin FMS, MAS, FMS+MAS'lı hastalarda ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk, depresyon, anksiyete üzerine etkilerinin olduğu tespit edilmiştir.

FMS ve FMS+MAS'ta normal kabul ettiğimiz sınırın altında vitamin D seviyesi tespit edilmesine rağmen sadece FMS'deki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). D vitamini düzeylerini ortalama olarak FMS'li grupta 16,5 ng/ml, MAS'lı grupta 25,5 ng/ml, FMS+MAS'lı grupta ise 20,6 ng/ml kontrol



grubunda 26,5 ng/ml seviyelerinde tespit edildi. FMS'li grubun %78,3'ünde, MAS'lıların %52,8'inde, FMS+MAS'ın %66,7'sinde, kontrolün ise %11,8'inde D vitamini düzeyinin 20ng/ml'nin altında olduğu tespit edildi. PTH düzeyleri sadece FMS'de düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ )

Tüm hasta gruplarında ağrı süresi, VAS ağrı Skoru, Hasas Nokta Sayısı, Tetik Nokta Sayısı, HAD-Depresyon, HAD-Anksiyete, NHP-Ağrı, NHP-Fiziksel Aktivite, NHP-Yorgunluk ve NHP-Uyku skoru istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösterdi. ( $p < 0,05$ ).

FMS+MAS'lı hastalarda D vitamini düzeyi 20ng/ml altında olanlarda NHP-Ağrı skoru , NHP-Fiziksel Aktivite skoru , NHP uyku skoru , NHP Yorgunluk skoru ve PTH düzeyi D vitamini 20ng/ml'nin üstünde olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ).

MAS'lılarda tetik nokta sayısı  $2,2 \pm 1,2$  iken FMS+MAS'ta  $3,2 \pm 1,3$  idi. FMS ve MAS birlikteliğinde tetik nokta sayısının istatistiksel olarak anlamlı arttığı görüldü ( $p < 0,05$ ). Uyku skorunun FMS+MAS'lı hastalarda ciddi bir şekilde etkilendiği tespit edildi ( $49,2 \pm 29,6$ ) ( $p < 0,05$ ).

Sonuç olarak FMS ve MAS hastalarında sağlıklı kontrollere göre D vitamini düzeyi düşük bulundu. FMS ve MAS birlikteliğinde D vitamini yetersizliğinin psikolojik durum ve yaşam kalitesini daha ciddi anlamda etkilediği tespit edildi. Bu nedenle ağrı, yorgunluk gibi şikâyetlerle polikliniklere başvuran hastalarda vitamin D düzeyi düşüklüğünün olabileceği düşünülüp araştırılmalıdır. Tedaviye D vitamini eklenmesinin FMS ve MAS prognozunda olabilecek olumlu etkilerinden söz etmek için daha ileri araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Fibromiyalji, Miyofasiyal Ağrı Sendromu, 25-OH D Vitamini

## ABSTRACT

### **The Relation Between 25OH-Vitamin D and Other Biochemical Parameters and Psychological Situation-Life Quality in The Patients with Chronic Widespread and Local Musculoskeletal Pain**

Fibromyalgia and myofascial pain syndromes are the most common causes of musculoskeletal pain. When compared to healthy subjects, functional capacity and daily activity levels decreased in patients with fibromyalgia and myofascial pain syndromes. It is pointed out that vitamin D deficiency is related to refractory musculoskeletal pain and nonmuscular dysfunction.

Our aim in this study was to search the level of vitamin D in the patients with FMS, MAS, FM+MAS that have the same characteristics in terms of age, race, skin colour, climate and latitude in our region, and, by determining its relation with the illness parameters, to elicit the difference that may be formed with the togetherness of FMS and MAS in particular.

Blood samples that were taken from 23 patients with FMS, 36 with MAS, 21 that have both two diagnoses who matched ACR 1990 FMS diagnosis criteria, 39 healthy subjects with no symptoms that applied to Dicle University, Department of Physical Medicine and Rehabilitation clinics, were analysed in the laboratory. 25OHD<sub>3</sub> measurements were done in HPLC system with isocratic method by using C18 reversed phase column at UV-detector. The results were calculated by evaluating peak areas.

In our study, it was determined that there occurred vitamin D deficiency in patients with FMS and FMS+MAS when compared to normal population. It was also determined that vitamin D deficiency had effects on the patients with FMS, MAS, FMS+MAS about pain, sleep disturbance, fatigue, depression and anxiety.

Even though vitamin D level under the limits we regarded as normal in FMS and FMS+MAS was determined, only the decreasing in FMS was considered as

statistically significant ( $p < 0,05$ ). Vitamin D levels were determined 16.5 ng/ml in the group with FMS, 25.5 ng/ml in the group with MAS, 20.6 ng/ml in the group with FMS + MAS, 26.5 ng/ml in the control group on average. It was seen that vitamin D level in 78.3 % of the group with FMS, 52.8 % of the group with MAS, 66.7% of the group with FMS + MAS and 11.8% of the control group was below 20ng/ml. PTH levels were found low and statistically significant only in FMS ( $p < 0,05$ ).

In all patient groups, the difference according to statistical analysis results was found significant with regard to pain period, VAS pain score, tender points number, trigger point number, HAD-Depression, HAD-Anxiety, NHP- pain, NHP-physical activity, NHP-fatigue and NHP-sleep score ( $p < 0,05$ ).

In the patients with FMS+MAS whose vitamin D levels were below 20 ng/ml, NHP-pain score ( $p < 0,05$ ), NHP-physical activity score ( $p < 0,05$ ), NHP-sleep score ( $p < 0,05$ ), NHP-fatigue score ( $p < 0,05$ ) and PTH level were found significantly high.

While trigger point number of the subjects with MAS was  $2,2 \pm 1,2$ , it was  $3,2 \pm 1,3$  with FMS+MAS. The togetherness of FMS and MAS increased the number of trigger points and this difference was found statistically important ( $p < 0,05$ ). It was determined that the sleep score was seriously affected in the patients with FMS+MAS  $49,2 \pm 29,6$  ( $p < 0,05$ ).

Consequently, vitamin D level of the patients with FMS and MAS was found low when compared to healthy controls. It was determined that, with the togetherness of FMS and MAS, vitamin D deficiency affected psychological situation and life quality more seriously. The patients who apply to clinics with the complaints like pain and fatigue should be checked by considering the probability of vitamin D level's droopiness. The possible positive effects in FMS and MAS prognosis by adding to the treatment with vitamin D need to do further researches.

**Keywords:** Fibromyalgia, Myofascial Pain Syndrome, 25-OH Vitamin D



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada kas iskelet sistemi hastalıkları en sık görülen hastalıklardan biridir (1). Bu hastalıklarının çoğu kronik ağrıya neden olmaktadır (2). Ağrı, birinci basamak sağlık merkezlerine başvuran hastaların en sık yakınma nedenidir ve bu hastaların yaklaşık %10 ila %20'si kronik ağrıdan yakınmaktadır (3).

Fibromyalji Sendromu (FMS) son yıllarda önemi anlaşılan ve rastlanma sıklığı yüksek olan ağrılı romatizmal bir sendromdur (4). Bu terim özellikle kadınlarda görülen belirgin bir patolojiyle açıklanamayan, lokalize olmayan, çok çeşitli ağrı yakınmalarını tanımlamakta ve sendroma genel kas ağrısı, tutukluk, yorgunluk ve nonrestoratif uyku gibi karakteristik bulgular eşlik etmektedir (3, 5).

Miyofasiyal Ağrı Sendromu (MAS) miyofasiyal yapılar içindeki tetik noktalardan kaynaklanan bölgesel kronik kas ağrısının yaygın bir nedenidir. Kas spazmı, kas liflerinde gerginlik ve bant şeklinde oluşan doku sertlikleri, eklem hareketlerinde kısıtlanma, güçsüzlük ve belirli bölgelere yayılan yansıyan ağrı sendroma eşlik eder (6). İki ağrı sendromu arasında bilinen en önemli farklılık MAS'da lokal ağrının FMS'de ise daha yaygın bir ağrının bulunmasıdır (7).

Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasının en önemli fizyolojik düzenleyicilerinden birisi D vitamini (8). D vitamini kalsiyum homeostazisi ve kemik metabolizması dışında da çok önemli biyolojik etkilerinin olduğu bildirilmiştir (9).

Nonspesifik muskuloskeletal ağrısı olan hastaların %93'ünde D vitamini eksikliği bulunmuştur. Burada dikkat edilmesi gereken husus muskuloskeletal ağrısı olan bu hastalardan 30 yaş altında olanların %100'ünde D vitamini eksikliği görülmesidir. D vitamini eksikliği klinisyenler tarafından nadiren araştırılmasına rağmen rehabilitasyon kliniklerine başvuran populasyonun çoğunluğu D vitamini eksikliği açısından risk grubundadır (10). Kronik yaygın ağrı ile D vitamini düşüklüğü arasında ilişkinin olduğu bildirilmektedir (11). D vitamini eksikliği ve buna sekonder gelişen diğer laboratuvar parametrelerindeki bozukluk hastayı, ağrı gibi duyumlara daha sensitif hale getirip semptomları daha da şiddetlendirebilir.

Düşük vitamin D düzeyleri fibromiyalji ve kronik refrakter nonspesifik muskuloskeletal ağrısı olan hastalarda da çok sık görülmüştür. Al-Allaf ve arkadaşları FMS'li hastalarda yaptıkları çalışmada, hastaların %45'inde vitamin D

seviyelerini (<20 nmol/L) düşük ve paratiroid hormon (PTH) düzeylerini yüksek bulmuşlardır (12). Bu çalışmayla birlikte kas-iskelet sistemi üzerine D vitamininin rolünün araştırılması ilgi çekmiştir. Ülkemizde de Yener ve Demircan'da FMS'li kadınlarda D vitamini, kemik metabolizması üzerine etkili diğer laboratuvar parametreleri (PTH, ALP, kalsiyum, fosfor, magnezyum), uyku problemleri, depresyon, anksiyete açısından değerlendirme yapmışlardır. Yener premenapozal FMS'li kadınlarda D vitamini düzeyini kontrole göre daha düşük bulmasına rağmen farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmamış, PTH düzeylerini ise düşük bulmuştur (13). Demircan'da pre- ve perimenapozal FMS'li kadın hastaları normal popülasyonla kıyasladığında D vitamini eksikliği ve/veya yetersizliğinin arttığını ve D vitamini düzeyinin tanı süresi uzadıkça düştüğünü, PTH düzeyinin de buna paralel olarak yükseldiğini tespit etmiştir. Ayrıca D vitamini eksikliğinin FMS'li hastalarda yaşam kalitesi, ağrı, yorgunluk üzerine etkilerinin olabileceğini vurgulamıştır (14).

Bizde çalışma grubunu seçerken FMS ve MAS yanı sıra diğer çalışmalarda yapılmamış olan FMS+MAS birlikteliğini taşıyanları ayrı bir grup olarak ele aldık.

FMS, MAS, FMS+MAS'lı hastalarda D vitamininin söz konusu etkilerini ortaya koymak amacı ile hastaları kendi grupları içerisinde Al-Allaf, Yener ve Demircan'ında kabul ettikleri gibi 20 ng/ml sınır değere göre sınıflandırmayı esas aldık (12, 13, 14). Her üç grup 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml altında ve üstünde olarak ayrılıp, kendi içinde yaş, güneşlenme süresi, vücut alanı, ağrı süresi, VAS ağrı Skoru, Hasas Nokta Sayısı, Tetik Nokta Sayısı, HAD-Depresyon, HAD-Anksiyete, NHP-Ağrı, NHP-Fiziksel Aktivite, NHP-Yorgunluk, NHP-Uyku skoru, kalsiyum, fosfor, ALP, PTH bakımından karşılaştırıldı.

Bölgemizde yaş, ırk, deri rengi, iklim, enlem özellikleri açısından aynı olan FMS, MAS, FMS+MAS'lı hastalarda D vitamini düzeyini araştırmayı ve hastalık parametreleri ile ilişkisini tespit ederek; Özellikle FMS ve MAS' birlikteliğinde oluşabilecek farkı ortaya koymayı amaçladık.

D vitamini ile hastaların sosyal yaşamını etkileyen uyku, fiziksel aktivite, ağrı, yorgunluk, anksiyete, depresyon sorunları ile bir ilişkinin ortaya konması durumunda çoğunlukla klinisyenler tarafından gözden kaçan D vitamini eksikliği bakımından hastaların takibinin gerekebileceği yönünde yeni çalışmaların yapılmasına ışık tutacaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. AĞRI

Ağrı insanın varoluşundan itibaren yaşamın her noktasında olmuştur. Asırlar boyu bu ağrının nedeninin bulunması ve başarılı bir şekilde tedavisi hekimliğin hem varoluş kaynağı hem de tek hedefi olmuştur (15). Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; "Vücudun herhangi bölgesinde hissedilen, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygu deneyimi" olarak tanımlanır (16). Bu tanıma göre ağrı bir duyum ve hoş gitmeyen yapıda olduğundan her zaman öznedir. Bu nedenle ağrı dediğimiz deneyimi değerlendirirken hem fiziksel hem de fiziksel olmayan bileşenlerini birlikte değerlendirmek gerekir (5). Süresine göre ağrıyı, akut ve kronik ağrı olarak sınıflayabiliriz.

Kronik ağrı beklenenden daha uzun süren ve iyileşme sürecinden sonra da devam eden ağrıdır. Doku hasarı kaybolduktan sonra da ağrı devam etmektedir. Bu süre farklı kaynaklarda 3 veya 6 ay olarak tanımlanmaktadır (17). Birinci basamak sağlık merkezlerine başvuran hastaların en sık yakınma nedeni ağrıdır. Bu hastaların yaklaşık %10 ila %20'si kronik ağrıdan yakınmaktadır (3).

Kronik kas iskelet sistem ağrıları; kaslar, eklemler ve kemik yapılarıdaki ağrılar olarak tanımlanmaktadır (18). Dünyada yaşlı nüfusun giderek artması ve beklenen yaşam süresinin uzaması nedeniyle bu hastalıkların görülme sıklığı önemli bir şekilde artmaktadır (1). Ağrı şikayetine, belli hasta gruplarında daha sık oranda rastlanmaktadır. Genel bir toplumsal ankette 15 ile 84 yaş arası popülasyonun %80'i muskuloskeletal yakınmalarda bulunmuş olup bunların %13'ü ciddi ağrı tariflemişlerdir. Muskuloskeletal patolojiler (ki bunlar sıklıkla kronik ağrı ile birlikte) hastane masrafları açısından beşinci sırayı alırken işe devamsızlık ve sakatlık nedeniyle olan giderlerde ilk sırayı almaktadır (3).

Hareket sisteminin ağrılı sendromları lokalizasyonuna göre, kaynaklandığı dokuya ve ana hastalık başlıklarına göre de incelenmektedir. Kaynaklandığı dokuya göre kas kaynaklı ağrılar (myofasiyal ağrı sendromu, fibromyalji sendromu), eklem ağrıları (osteoartroz, romatoidartrit vb.) ve kemik ağrıları (osteoporoz, tenovajinit, bursit, tuzak nöropatileri, vb.) olarak sınıflandırılır (19).

## 2.2. FİBROMYALJİ SENDROMU (FMS)

Fibromyalji (FMS) son yıllarda önemi anlaşılan ve rastlanma sıklığı yüksek olan ağrılı romatizmal bir sendromdur (4). Bu terim özellikle kadınlarda görülen belirgin bir patolojiyle açıklanamayan, lokalize olmayan, çok çeşitli ağrı yakınmalarını tanımlamakta kullanılmaktadır (3). Derin hassas noktaların varlığına genel kas ağrısı, tutukluk, yorgunluk ve nonrestoratif uyku gibi karakteristik bulgular eşlik eder (5). Değişik oranlarda görülen diğer özellikleri ise baş ağrısı, irritabl barsak sendromu (İBS), subjektif şişlik, nondermatomal parestezi, psikolojik bozukluklar, dismenore, sık idrar, göğüs ağrısı, çene ağrısı karın ağrısı, Raynaud Fenomeni, Sikka semptomları, deri duyarlılığı, retiküler deri renk değişikliği, hipermobilitate sendromu, huzursuz bacak sendromu, mitral valv prolapsusu ve belirgin fonksiyonel yetersizliktir (20).

FMS' li hastalarda bedensel yakınmaların yanı sıra, bilişsel işlev bozukluklar ve çeşitli psikopatolojiler ortaya çıkmaktadır. Bu hastaların özellikle konsantrasyon gücünden ve kısa süreli bellek bozukluklarından sık olarak yakındıkları belirtilmektedir (21).

American College of Rheumatology (ACR) oluşturduğu FMS'in özel kriterlerine göre; en az 3 aydır devam eden yaygın ağrı ve vücutta belirlenmiş 18 hassas noktadan en az 11'inde hassasiyet olması gerekmektedir (4, 22).

### 2.2.1. Epidemiyoloji

Genel popülasyonda prevalans % 3,7–20 arasında değişirken (5, 22) bu oran romatoloji kliniklerinde % 14–20 arasında olduğu (23), kadınlarda erkeklerden 9 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (22, 24). Hastaların % 80-90'ını 40–60 yaş grubu kadınlar oluşturmakta (25) ve hasta popülasyonuna göre ortalama yaş 34–57 arasında değişmektedir (5, 22). Fibromyalji görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta olup, 60 yaş üzerindeki kadınlarda %7'e ulaştığı (3), beyaz ırkta siyah ırka nazaran daha fazla görüldüğü ve hastaların çoğunluğunun orta ve yüksek sosyoekonomik düzeye sahip insanlardan oluştuğu bildirilmiştir (22). Fibromyalji hastaları arasında yapılan bir çalışmada kadın ve erkek hastalardaki ağrının şiddeti benzer bulunurken, aşırı yorgunluk, tüm vücutta ağrı ve İBS yakınmalarına kadın hastalarda daha sık rastlanmıştır (3).



### 2.2.2. Etyopatogenez

FMS'nin fizyopatolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte periferik ve/veya santral ağrı mekanizmalarına etki eden genetik faktörler, uyku bozuklukları, kas mikrotravmaları, nöroendokrin-nöropeptid değişiklikler, metabolik ve immün anormallikler gibi hipotezler ileri sürülmüştür (5, 7, 22). Bazı enfeksiyonlarla ve genetik geçişle ilişkili olabileceği üzerinde de durulmaktadır. Genetik geçişi öne sürenlere göre; hastalığın var olan bir kalıtsal bozukluğun, latent seyirli bir döneminden sonra ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hastaların, hastalığın öncesinde en sık viral bir enfeksiyon, büyük fiziksel travmalar, bazı emosyonel travmalar ya da özellikle kortikosteroid kesilmesi gibi ilaç değişikliklerinden bahsettiği bildirilmiştir (26). FMS en sık Lyme, spiroket, bazı parvo virus, HIV, Hepatit B-C ve influenza enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir (26, 27).

FMS patogenezine ilişkin görüşler; santral teoriler, periferik teoriler, immunolojik mekanizmalar ve diğer olası nedenler başlığı altında incelenmektedir (5, 13)

#### 2.2.2.1. Santral Teoriler

**Uyku Bozukluğu:** FMS'li hastaların büyük çoğunluğunda dinlendirmeyen uyku hikâyesi vardır. Genellikle uykuya dalmada sorun vardır ve hastalar sık sık uyanarak uykularının bölündüğünden yakınır (26).

**Psikolojik Disfonksiyonlar ve Ağrı Modülasyon Bozukluğu:** Ruhsal durum ile FMS arasındaki ilişki çok net değildir. Fakat FMS'li hastalarda psikolojik sorunlarla birliktelik sıklıkla rastlanan bir durumdur (26). Depresyon en fazla eşlik eden ruhsal sorunlardandır (28). FMS, sadece depresyonla değil, aynı zamanda kronik yorgunluk sendromu, migren, İBS ve bazı anksiyete bozukluklarının içinde yer aldığı psikofizyolojik anormalliklerle birlikte görülmektedir (5, 26).

**Santral Sinir Sistemi (SSS) Biyokimyasındaki Değişiklikler:** FMS'de serotonin, endorfin veya substans P gibi maddelerin primer ya da sekonder değişiklikleri uyku, ağrı ya da mizaç değişimlerini etkiler (26). FMS'li hastalarda yapılan araştırmalarda plazmada substans P düzeyleri normalden BOS substans P düzeyinde 3 kat artış, serotonin mekanizmasında bozukluk ve serotonin azlığı bildirilmiştir (22, 26, 27). Düşük serotonin düzeyleri, düşük ağrı eşiği ile bağlantılı olabileceği, ayrıca nonREM uykusunda azalma, somatik yakınmalar, depresyon ve ağrı hissinde artış olduğu

bildirilmektedir. Substans P ağrıya özgü olmadığı ama FMS’de düşük ağrı eşiğinden sorumlu olabileceği, artışının üzüntü, gerginlik, konsantrasyon zorluğu, ağrı, bellek bozukluğuyla bağlantılı olduğu bildirilmektedir (22, 29).

**Nöroendokrin Disfonksiyon:** FMS’de hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) anormallikleriyle ilişkili bir dizi nöroendokrin bozukluk bulunmaktadır. Diurnal paternde düzleşme ile birlikte plazma kortizol düzeyleri yüksek fakat hastaların 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeyleri düşük bulunmuştur. Kortikotropin salgılatıcı hormona (CRH) abartılı adrenokortikotropik (ACTH) hormon yanıtı da mevcuttur (26, 29).

HPA aks anormalliklerine ek olarak hipotalamo-hipofizer-tiroid ve büyüme hormonu (BH) bozukluklarına rastlanmakta ve nedeni bilinmemektedir. FMS’de yavaş dalga uyku anormallikleri BH salınımını bozabilmekte ve bu da insulin benzeri büyüme faktörü I (IGF-1) salınımının azalmasına neden olmaktadır (26, 30). BH sekresyonun eksikliğinin klinik bulguları, genel sağlığın zayıflaması, disfori, azalmış enerji, bozulmuş zihin fonksiyonu, azalmış egzersiz kapasitesi, kas güçsüzlüğü, soğuk intoleransdır. Suboptimal BH üretiminin tayini fibromyaljinin semptomatolojisinde önemlidir (30).

Hipotiroidizm ile fibromyalji birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir (29). FMS’ de bazal tiroit hormonları normaldir fakat TRH’a TSH ve tiroit hormonlarının azalmış cevabı izlenmektedir (31). Serbest ve bağlı kalsiyum ile kalsitonin düzeylerinde düşme olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir (29).

Geniş serilerde ortalama fibromyalji yaşı 48’dir, bu yaş aynı zamanda doğal menopoz ortalama yaşıdır. Bu gözlemler gonadal steroidlerin fibromyalji patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (29). FMS’de hiperprolaktinemi saptanmış ve hassas nokta sayısı ile ilişkili bulunmuştur (22).

#### 2.2.2.2. Periferik Teoriler

**Kas ve Kas İşlevlerindeki Bozukluk:** FMS’ de yapılan çeşitli kas çalışmalarında kasa özgül bir inflamasyon saptanmamıştır. Ancak yine de bazı araştırmacılar fibromyaljide primer patolojinin kasta olabileceğini savunmaktadırlar (32).

**Santral Sinir Sistemi Aktivitesi:** Tilt table testi ile yapılan bir çalışmada, fibromyalji sendromlu hastalarda anormal yanıtlar saptanarak, bu sendromun

gelişiminde otonom sinir sistemi disfonksiyonunun da rol oynayabileceği düşünülmüştür (31). Ayrıca egzersiz sonrası norepinefrin düzeylerinin kontrollerden düşük bulunması, sempatik aktivite bozukluğunu desteklemektedir. FMS'li hastalarda plazma nöropeptid Y düzeyi kontrol deneklerinden anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ve sempatik aktivite bozukluğu lehine değerlendirilmiştir (29).

### 2.2.2.3. İmmunolojik Mekanizmalar

FMS' li hastaların %55'inde semptomların aniden grip benzeri ateşli bir hastalık sonrasında başlaması sendromunun immun sistem regülasyon bozukluğuna bağlı olarak gelişebileceği iddialarını kuvvetlendirmiştir. Ayrıca Lyme hastalığı, cocsackie, hepatit, parvovirus, mycoplazma ve HIV enfeksiyonlarından sonra da fibromyalji vakaları bildirilmiştir (22, 29).

Yapılan bir çalışmada hastaların %14'ünde antinükleer antikor (ANA) pozitif bulunmuş, %18'inde pozitif Schirmer testi ve %30'unda Raynaud fenomeni öyküsü saptanmıştır. Ayrıca diğer çalışmalarda da Naturel Killer hücre (NK) aktivitesinde azalma, periferik T helper ve/veya supresör hücre sayısında artış ve serum inter lökin-2 (IL-2) yolunda bir hata varlığı gibi bazı immunolojik anormallikler gösterilmiştir (22).

Fibromiyaljili hastalarda; periferik makrofajlarda interleukin-1 receptor antibody (IL-1Ra) ve IL-6 seviyeleri artmıştır. İnflamatuvar sitokinlerden IL1- $\beta$ , IL-6 ve tümör necrosis faktör alfa (TNF $\alpha$ ) fibromiyaljili hastaların deri biyopsilerinde tespit edildiğinde nörojenik inflamasyonun muhtemel belirteci kabul edilir (27).

### 2.2.2.4. Diğer Olası Nedenler

**Genetik Faktörler:** FMS' in Human Leukocyte Antigen (HLA) bağlantılı olduğunu ve otozomal dominant geçişli bir kas iskelet sistemi hastalığı olabileceğini ileri süren yayınlar vardır (22). Bir çalışmada hastaların her birinin, en az birinci derece yakınında benzer bulgular olduğu bildirilmiştir (26). Fakat hastalık ile herhangi bir klas II majör histokompabilite kompleksi (MHC) arasındaki ilişkiyi gösterememişlerdir (23). Bu hastaların ağrıya neden olan kas mikrotravmaları veya nörohormonal disfonksiyona yol açan genetik yatkınlıkları olabileceği düşünülmektedir (22).

**Fiziksel Travma:** FMS' li hastaların %14-23'ünde semptomların fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası başladığını bildiren yayınlar vardır (33). Bununla birlikte bu hastalarda fiziksel travma ile kronik ağrı arasında direk bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir (23).

**SSS'nin Fonksiyonel Aktivitesi:** FMS'de sağ ve sol hemitalamus ile kaudat nükleusun sağ ve sol baş kısmında bölgesel kan akımında anlamlı derecede azalma saptanmıştır. FMS'de düşük ağrı eşiği anormal ağrı algılanmasının talamus ile kaudat nükleustaki fonksiyonel aktivitenin inhibisyonuna bağlı olabileceği veya bu yapılarıdaki kanlanma azlığının ağrılı uyarana uzun süreli maruz kalmaya konpensatuvar bir cevap olabileceği bildirilmiştir (22).

### 2.2.3. Klinik Belirtiler ve Bulgular

Fibromyaljili hastalar birçok değişik yakınmalar ile doktora başvurmalarına rağmen en sık ve en önemli klinik belirtiler; kronik yaygın ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk, tutukluk, pareteziler ve yumuşak doku ve eklemlerde subjektif şişliklerdir (22, 26, 31, 33, 34). FMS'de görülen belirtiler kas-iskelet sistemine ait olanlar, olmayanlar ve sendroma eşlik eden belirtiler olarak sınıflandırılabilir

Klinik bulgu olarak ise hassas noktalar (tender points), cilt kıvrımı hassasiyeti, kutanöz hiperemi ve deride retiküler pigmentasyonlar görülmektedir.

### 2.2.4. Tanı

Fibromyalji klinik bir sendromdur. Klasifikasyon kriterlerine göre tanı konur. Fibromyalji % 80–90 oranında primer fibromyalji diyebileceğimiz şekilde, başka bir hastalık olmadan yalnız başına görülebildiği gibi bazen başka bir hastalıkla birlikte de (romatoid artrit, osteoartrit, hipotiroidi gibi) görülebilir.

Fibromyalji tanısı için ACR 1990 yılında, sensitivitesi %88,4 spesifitesi %81,1 olan fibromyalji klasifikasyon kriterlerini yayınlamıştır (35). Bu klasifikasyon kriterleri genel kabul görmüş ve halen günümüzde de kullanılmaktadır:

1. En az 3 ay süren yaygın ağrı (belin alt ve üstünde, vücudun sağ ve sol yarısında)
2. Aksiyal dağılımlı (servikal omurga, anterior göğüs, torakal omurga veya alt bel) ağrı öyküsü

3. 18 spesifik duyarlı noktadan 11'inde, yaklaşık 4 kg'lık palpasyonda (başparmak tırnağında beyazlaşmaya yetecek kadar bası) duyarlılık olması, Tanıda en az iki kriteri taşıyan olgu fibromyalji olarak kabul edilir. Başka bir hastalık varlığı fibromyalji tanısını ekarte ettirmez (36, 37).

FMS'li hastalarda sağ ve sol vücut yarısında simetrik olarak yer alan 18 adet hassas nokta belirlenmiştir:

- 1-Oksiput; Suboksipital kas inervasyonu
- 2-Alt servikal; C 5–6 intertransvers boşluğun önü
- 3-Trapezius; Trapez kası üst kenar orta noktası
- 4-Supraspinatus; Spina skapula üzerinde medial kenara yakın supraspinatus kas origosu
- 5-İkinci Kosta; İkinci kosta-kondral eklem
- 6-Gluteal; Kalça üst dış kadranı
- 7-Lateral Epikondil; Lateral epikondilin 2 cm distali
- 8-Büyük Trokanter; Trokanterik çıkıntının arkası
- 9-Diz; Artiküler hattın proksimalinde medial yağ yastıkçığıdır (36).

### 2.2.5. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda en önemli iki hastalık fibromyalji ile çakışan veya fibromyaljinin parçası kabul edilen myofasial ağrı sendromu (MAS) ve kronik yorgunluk sendromudur (35).

Myofasial Ağrı Sendromu: İstirahat ve hareket halinde tespit edilebilen, tetik noktalar ile karakterize bölgesel ağrı olarak tanımlanır. İki ağrı sendromu arasında bilinen en önemli farklılık, MAS'da lokal ağrının FMS'de ise daha yaygın bir ağrının bulunması, ayrıca FMS'de diğer sistemlere ait bulguların daha sık görülmesidir (7).

Kronik Yorgunluk Sendromu: Etiyolojisi ve patofizyolojisi bilinmeyen, 6 ay ve daha uzun süredir var olan bir hastalıktır. Her iki sendromda baş ağrısı, uyku bozukluğu, kas güçsüzlüğü bulunması, her ikisinin de enfeksiyöz bir ortak yol izledikleri düşüncesini uyandırmıştır. Kronik yorgunluk sendromu ve fibromyalji; yorgunluk, yaygın ağrı ve depresyonun özelliklerini paylaşırlar. Kronik yorgunluk sendromu olanların 2/3'ünde fibromyaljide mevcuttur (5, 26).

Ayırıcı tanıda psikojenik ağrı, tümörler, periferik nöropatiler, tuzak nöropatileri, Multipl Skleroz ve Myastenia Graves de düşünülmelidir (31). Yaygın ağrı ve yorgunluk Romatoid artrit, Sjögren Sendromu ve Sistemik Lupus Eritematozusda da görülebilir. Ayrıca bu hastalıklar ile fibromyalji birlikte de bulunabilir. Fibromyaljide Raynaud Fenomeni, kuru ağız ve kuru göz, pozitif ANA testi görülebilir fakat bağ dokusu hastalıklarında görülen sistemik bulgu ve karakteristik sinovitis gözlenmez (26). Yaygın osteoartrit, Forestier hastalığı, ankilozan spondilit, polimiyozit, Polimyalgia Rheumatica ve vaskülitte benzer yakınmalar olmasına karşın, FMS eşlik etmediği sürece duyarlı nokta sayısı hiçbir zaman anlamlı sayıya ulaşmaz. FMS bulgularına neden olabilen diğer tanılar; nöropati, sarkoidoz, osteomalazi, sistemik enfeksiyonlar, paraneoplastik sendromlar, hipotiroidi, hipoparatiroidi, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve anemilerdir (35).

### **2.2.6. Laboratuvar Bulguları**

FMS tanısını koymada spesifik ve sensitiv bir laboratuvar bulgusu yoktur (38). FMS'de laboratuvar ve radyolojik incelemeler daha ziyade ayırıcı tanıya yardımcı olur. Fibromyalji sendromunda laboratuvar incelemelerinde, serolojik testler, röntgen, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), sintigrafik yöntemler, EMG incelemeleri, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), standart kan biyokimyası ve tiroid hormonları normaldir. Ancak birlikte görülebilecek artrit, diskopati gibi bir durum veya başka bir hastalık varsa radyolojik incelemeler, BT, MRI ve sintigrafik incelemeler yaptırılmalıdır (26). Romatoid faktör (RF), ANA ve Lyme antikoru gibi serolojik testler sağlıklı kişilerde de pozitif olabileceğinden ve fibromyalji sendromunda anlamlı olmadığından, Lyme hastalığı veya herhangi bir romatolojik hastalık düşünülmüyorsa bakılmamalıdır (34). İnflamatuvar veya metabolik myopati düşündürülen klinik bulgu olmadıkça kas biyopsisine gerek yoktur (26).

### **2.3. MYOFASİYAL AĞRI SENDROMU (MAS)**

Miyofasiyal yapılar içindeki tetik noktalardan (trigger point) kaynaklanan bölgesel kronik kas ağrısının yaygın bir nedenidir. Tetik noktaların yanı sıra diğer karakteristik özellikleri; kas spazmı, kas liflerinde gerginlik ve bant şeklinde oluşan

doku sertlikleri (taut bantlar), eklem hareketlerinde kısıtlanma, güçsüzlük, otonomik disfonksiyon ve uyarılmış tetik noktalar tarafından belirli bölgelere yayılan yansıyan ağrıdır (6).

MAS' ın karakteristiği; kasların derin palpasyonu ile sert bir alan hissedilmesi, bu kas bandının gerilmesi ile ağrı oluşması, bu alanların "taut bandları" olarak adlandırılmasıdır. Tetik noktasına bu ismin verilmesinin nedeni bu noktanın basınç veya kas aktivasyonu ile stimülasyonunun bir silahın tetiğini çekmek gibi bir başka yerde (yansıma alanı) etkiler yaratmasından dolayıdır (5). Sıklıkla başka muskuloskeletal hastalıklarla karıştırılabilen hastalık daha çok omuz, boyun ve bel bölgesinde lokalize kas ağrılarına yol açar (26).

### **2.3.1. Epidemiyoloji**

Genel olarak muskuloskeletal sistem şikâyeti ile hekime başvuran hastaların yaklaşık %30-50'sinde MAS bulunduğu bildirilmiştir (22). Sola, 200 asemptomatik hastada yaptığı çalışmada kadınların %54'ünde, erkeklerin %45'inde omuz kavşağında latent tetik noktaları olduğunu saptamıştır. Yine 1000 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada %32 olguda aktif tetik nokta saptamış olup, prevalansı kadınlarda %36 ve erkeklerde ise %26 olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre 30 ile 49 yaşlar arasında ve de kadınlarda olduğu, en çok tutulan bölgenin ise baş-boyun, omuz kuşağı ve bel bölgesi olduğu bildirilmiştir (5, 22, 39).

### **2.3.2. Etyopatogenez**

Kesin etyoloji ve patogenez açıklanamamıştır. Sendrom sıklıkla minör travma veya dejeneratif osteoartrit sonucunda oluşmaktadır. Tetik noktaların gelişiminde; muskuloskeletal yaralanmalar, kaslar üzerine akut ve aşırı yüklenme, genetik etkenler, yorgunluk ve stres en önemli nedenler arasındadır. Miyofasiyal yapılara travma ve kaslara aşırı yüklenme MAS'ın en kolay saptanabilen nedenleridir (5).

MAS'ı arttıran faktörler lokal ve sistemik olarak sınıflandırılabilir:

Lokal olanlar; anatomik varyasyonları, oturma, ayakta durma ve uyku esnasındaki postüral stresleri içerir. Postürdeki anormallikler yapısal olabileceği gibi meslekten de kaynaklanabilir. Yapısal nedenler arasında; bir bacağın kısa oluşu,

küçük hemipelvis, artmış servikal veya lomber lordoz, kompanse edilemeyen skolyoz, kötü baş pozisyonu sayılabilir (40, 41).

Sistemik şiddetlendiren faktörler arasında, vitamin (özellikle B1, B6, B12, folik asit) eksikliği, mineral yetersizliği (düşük serum potasyumu ve kalsiyum eksikliği), demir eksikliği anemisi, magnezyum ve kurşun elementlerinin eksikliği, metabolik ve endokrin bozuklukların (tekrarlayan hipoglisemi epizodları, hipotiroidi ve östrojen yetmezliği) rolü olduğu belirtilmektedir. Ayrıca bakteriyel, viral ve paraziter kronik enfeksiyonların da predispozan olabileceği düşünülmektedir. Sıcak havadan soğuk ve nemli havaya geçiş de şiddetlendirici faktörler arasındadır (5, 40, 41, 42).

Tetik nokta ve MAS hakkında bilgiler klinik gözlemlere, çok sınırlı fizyolojik bulgulara ve bunlarla ilgili teorilere dayanmaktadır (5). Klinik araştırmalar sonucu kasın aşırı yüklenmesine bağlı gelişen tetik nokta, nöromusküler bir disfonksiyondur ve sonrasında organik musküler distrofiler gelişir (41).

Kasın aşırı yüklenmesi gibi fiziksel travmalara bağlı olarak sarkoplazmik retikulum ve sarkolemma yırtılır. Sarkoplazmik retikulum içinde depo edilen kalsiyum serbest kalır. Kalsiyum salınımı artarken, geri alım mekanizması hemen işlemeyebilir ve kalsiyum kontrolsüz lokalize bir kas kontraksiyonunu başlatır. Serbest kalan Ca, ortamdaki Adenozin trifosfat (ATP) ile birleşerek aktin ve myozin filamentlerinin birbirine yaklaşmasına ve lokal bir kontraktıl aktivitenin başlamasına yol açar. Bu durumda, kas lifi demetleri kısalmaktadır ve gerilmektedir. Böylece lokalize ani kas fibrillerinin kısalması sonucunda tetik nokta zonundaki lokal kapiller sirkülasyonu kesilir. Lokal iskemi, ATP'nin sarkoplazmik retikulum kompartmanına depolanmasını engeller ve devam eden kontraksiyon ile devamlı bir enerji tüketilir. Kas, bu artan metabolizmaya karşı, şiddetli bir lokal vazokonstriksiyonla cevap verir. Bu lokal bir reaksiyon olabildiği gibi, tetik noktaların merkezi sinir sistemine sempatik sistem yoluyla olan refleks bir cevap da olabilir. Bu durumda çeşitli mekanizmalarla aljezik ve sensitizan maddeler ortaya çıkar. Tetik noktaların lokal hassasiyeti en iyi grup 3 ve 4 kas nosiseptörlerinin sinir sonlanmalarının sensitize edilmesi ile açıklanır. Sensitizasyon ile afferent duysal sinirin duyarlılığı artar, uyarılma eşiği düşer ve uyarma cevabı artar. Böylece sensitizasyon önceden spontan aktivitesi olmayan bir sinirin spontan olarak uyarı üretmesine neden olur. Doku



duyarlılığını arttıran maddeler potasyum (K), bradikinin, prostoglandin, histamin, serotonin, P maddesi ve lökotrienlerdir. Bu sensitizan maddeler; lokal olarak afferent duysal sinirleri irrite ederek tetik noktalarda lokal ağrıya neden olur. Gelişen ağrıya karşı koruyucu spazm gelişerek olay aynı şekilde devam eder. Kontraktıl aktivitenin devamı ile ATP giderek azalır, lokal kan akımı, oksijenizasyon, kalsiyum pompalanması azalır ve kontraksiyon devam ederek spazm-iskemi-ağrı döngüsü gelişir (40, 41).

Tetik noktaların histolojik araştırmasında MAS'a özgün bir patoloji saptanmasada bu olgularda ATP ve fosfokreatinin azaldığı, glikojen konsantrasyonunun da düşük olduğu saptanmıştır (5).

### **2.3.3. Klinik Belirti ve Bulgular**

MAS' da ağrı yanında sıkışma ve acıma hissi, hareketin genliğinde kısıtlılık ve/veya genel bir yorgunluk vardır. Bunun yanında güçsüzlük, depresyon, uyku bozuklukları gibi klinik belirtiler görülmektedir (5, 22).

Klinik bulgular olarak ise tetik noktalar, gergin bant (Taut bant), lokal seyirme yanıtı ve sıçrama belirtisi görülmektedir (22). MAS ve tetik noktalar için diagnostik laboratuvar ve görüntüleme sistemi olmadığından, tanı sadece anamnez ve fizik muayeneye dayanmaktadır. Kural olarak hekimin tetik noktayı bulabilmesi için her şeyden önce aklına getirmesi ve araması gereklidir (5).

### **2.3.4. Tanı**

#### **Majör Kriterler**

1. Bölgesel ağrı şikâyeti
2. Tetik noktadan belirli bir alana yansıyan ağrı ve duysal değişiklik
3. Erişilebilen kaslarda palpabl gergin bant
4. Gergin bant boyunca bir noktada aşırı hassasiyet
5. Ölçülebilen hareket açıklığının azalması

#### **Minör Kriterler**

1. Tetik noktanın basınçlı palpasyonu ile klinik ağrı şikayeti ve/veya duysal değişikliğin ortaya çıkması
2. Gergin banttaki duyarlı noktanın palpasyonu ve iğneleme ile lokal seğirme yanıtı

3. Duyarlı noktanın enjeksiyonu veya kasın gerilmesi ile ağrının azalması

Miyofasyal ağrı sendromunun klinik tanısı için 5 majör ve en az 1 minör kriter gereklidir (5, 22).

### 2.3.5. Ayırıcı Tanı

Miyofasyal ağrı sendromu müskuloskeletal ağrı yapan başta fibromyalji sendromu olmak üzere diğer hastalıklarla karışabilir. Farklı tanı kriterlerine rağmen, FMS ve MAS arasında klinik bulgular, laboratuvar testleri, fonksiyonel durum ve psikososyal problemler yönünden benzerlikler mevcuttur (43).

**Tablo 1: Mas Ve Fibromyalji Sendromu Ayırıcı Tanısı (22)**

ÖZELLİKLER	FİBROMYALJİ	MAS
PREVALANS	Genel poliklinik popülasyonunun % 4-6'sı	Kronik ağrı hastalarının % 30-60'ı
CİNSİYET (K/E)	10 / 1	1 / 1
YAŞ	40-60	Her yaş
BAŞLANGIÇ	% 50 idiopatik % 20 fiziksel travma % 20 viral % 10 emosyonel	Travma veya Strain
UYKU BOZUKLUĞU YORGUNLUK	Her zaman	Sıklıkla
AĞRI	Yaygın	Lokelize
YANSİYAN AĞRI	?	Spesifik patern
HASSASİYET	Tendon yapışma bölgesi, kasların motor noktaları veya kemikler üzerinde multipl hassas noktalar	Kasların motor noktalarında Birkaç nokta
LOKAL SEĞİRME YANITI, PALPABL GERGİN BANT	?	Var
PROGNOZ	Genellikle kronik	Genellikle kendi kendini sınırlayıcı
TEDAVİ	İlaç, egzersiz	Lokal önlemler

Ayrıca Kronik Yorgunluk Sendromu, miyopatiler (polimiyozit, dermatomiyozit), artritler (osteoartrit, gut artrit, romatoid artrit, psöriatik artrit), fokal enflamasyon (tendinit, bursitler), nörolojik hastalıklar, visseral hastalıklar, enfeksiyonlar, psikojenik ağrılar, neoplazmalar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (41).

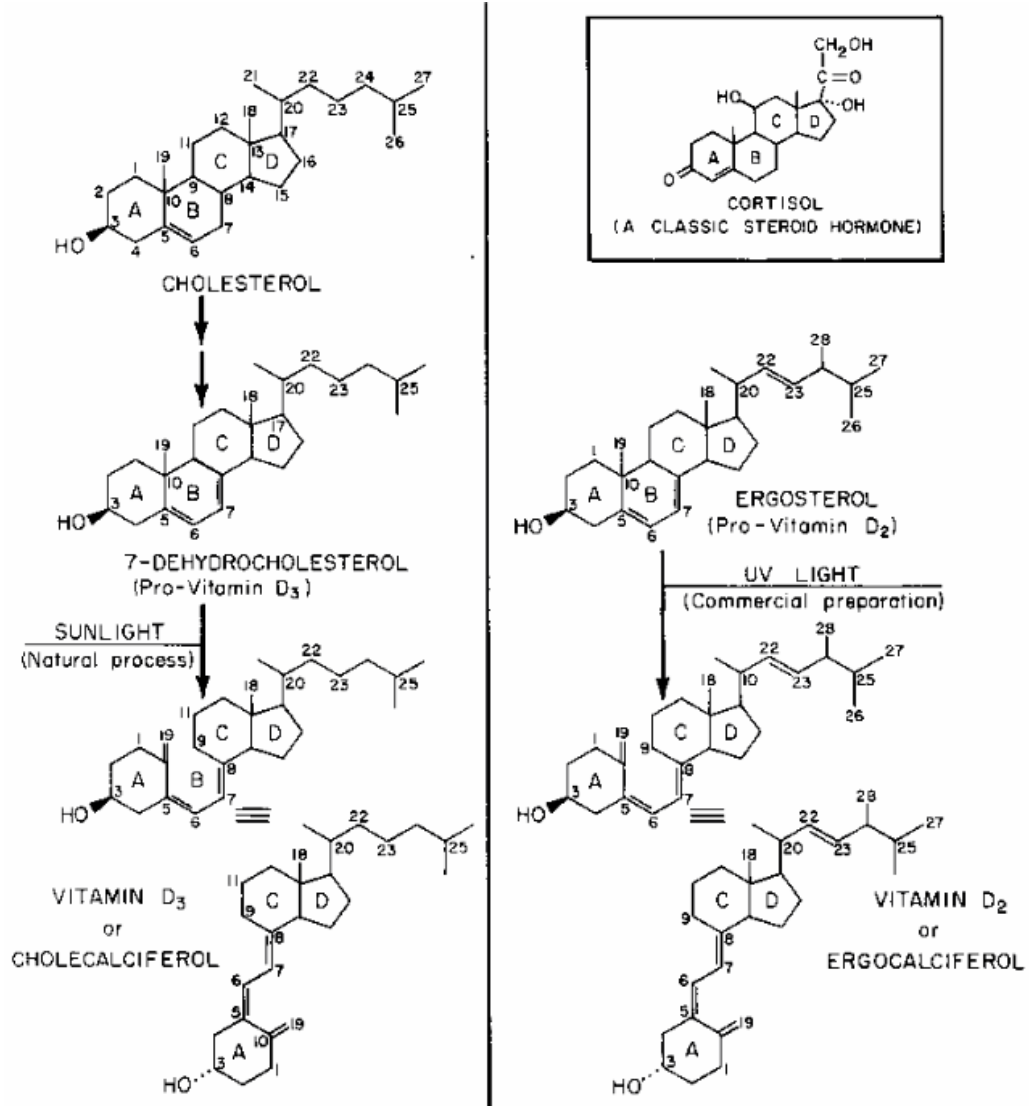
### 2.3.6. Laboratuvar Bulguları

MAS ve tetik noktalar için diagnostik labratuvar ve görüntüleme sistemi yoktur. Bu tip hastalarda ATP ve fosfokreatinin azaldığı, laktat ve glikojen konsantrasyonunun düşük olduğu bildirilmiştir (22, 41). MAS'da radyolojik teknikler ve BT kullanılarak yapılan incelemelerde anlamlı bulgular gösterilememiştir (5). Elektromiyografi (EMG) ile istirahatta normal bulgular saptanır. Tetik noktada lokal seyirme yanıtı sırasında elektriksel aktivite alınabilir (22).

## 2.4. D VİTAMİNİ

Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasının en önemli fizyolojik düzenleyicilerinden birisi olan D vitamini, serum kalsiyum düzeyinin düzenlenmesinde Parathormon (PTH) ile sinerjik etki göstermekte ve kemik mineralizasyonuna katkıda bulunmaktadır (8). D vitamini bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin “feedback” mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir (44).

Bir ön hormon olan D vitamininin kolekalsiferol (vitamin D3) ve ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Her ikisinde steroid türevidir. Kolekalsiferol (vitamin D3) doğal olarak bulunan ana bileşik olup, 290–310 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarının (UV) etkisiyle deride 7-dehidrokolesterolden yapılı ve bu endojen üretim D vitamininin temel kaynağıdır. Ergokalsiferol (vitamin D2) ise bitkisel sterollerin (mayalarda yapılan ergokalsiferolün ) irradiasyonuyla oluşur ve daha çok süt ürünlerinin güçlendirilmesi amacıyla kullanılır (45, 46, 47). Vitamin D3 ve D2 benzer yolla metabolize olduklarından ortak bir isimle, D vitamini olarak isimlendirilebilir (47).



Şekil 1. Kolekalsiferol (vitamin D3) ve Ergokalsiferol (vitamin D2) (48).

#### 2.4.1. Vitamin D Kaynakları

Vitamin D diyet ile alınabildiği gibi aynı zamanda vücut tarafından da sentez edilebilmektedir. Bitkilerde bulunan ergokalsiferol ve hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol vitamin D kaynaklarıdır. Somon, uskumru, sardalya, ton balığı gibi yağlı balık türleri; yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir (44).

Vücutta sentezi; 7-dehidrokolestrol, insanlarda dermis ve epidermiste güneş ışığına maruz kaldığında kolekalsiferole çevrilir (49).

## 2.4.2. Vitamin D Biyosentezi

### 2.4.2.1. Deri

Ergosterol bitkilerde, 7-dehidrokolesterol hayvanlarda bulunur. Bu iki bileşik arasındaki tek fark ergosterolün yan zincirindedir, bu yan zincir doymamış (21. ve 22.karbonlar arasında) olup fazladan metil grubu içerir (8, 50). Her iki vitaminde eşdeğer güçtedir (45, 50).

Oluşan kolekalsiferol miktarı ülkenin bulunduğu enleme, güneş ışığındaki mevsimsel değişimlere (ki bu ultraviyole ışınlarının miktarı ile doğru orantılıdır), güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açıya (Zenith açısı), hava kirliliği düzeyine, deriye sürülen koruyucu kremlere, giyilen giysilerin miktarına, ciltteki pigmentasyon miktarına (ki bununla ters orantılıdır) ve diğer faktörlere bağlıdır (8, 44, 45). Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilir. Özellikle besinlere dışarıdan katılmadıkça alınan vitamin D'nin büyük bir önemi yoktur. Bu nedenle güneş ışığı temel kaynaktır ve yeterince faydalanılırsa ilave D vitamini almaya gerek yoktur (44, 51).

290–310 nm dalga boyundaki ışınların etkisi ile epidermiste 7-dehidrokolesterol'ün (pro D<sub>3</sub> vitamini) nonenzimatik fotolizi sonucu önce previtamin D<sub>3</sub> sentezlenir (52). Pro D<sub>3</sub> vitamini, Pre D<sub>3</sub> vitaminine dönüştükten sonra derhal pre-D<sub>3</sub> ve D<sub>3</sub> vitamini vücut ısısında termal bir dengeye girerler (53). Güneşe bir süre maruz kalındıktan sonra provitamin D<sub>3</sub> uzunca bir süre termal izomerizasyona uğrayarak vitamin D<sub>3</sub> sentezlenir. Bir süre daha fotolize uğramaya devam eden provitamin D<sub>3</sub>'ten biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi bir takım fotoliz inaktif yan ürünleri meydana gelir (51, 54, 55, 56). Sonuç olarak, provitamin D<sub>3</sub> hem termal enerjiye hem de ultraviyole B (UVB) ışınlarına hassastır. Bir kere deride previtamin D<sub>3</sub> oluştuğu zaman ya vitamin D<sub>3</sub>'e ya da inaktif metabolitlere dönüşüm olmaktadır. Bu durum gereksiz vitamin D sentezini önleyerek canlıyı vitamin D intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmasıdır (51, 56).

Melanin pigmenti, doğal bir filtre olup özellikle vitamin D<sub>3</sub> sentezlettiren 290–310 nm dalga boyundaki UV ışınlarını absorbe eder. Melanin, pro vitamin D<sub>3</sub> ile güneş ışığı için yarışmaya girer. Ayrıca cildin pigmentasyonu UV'ye maruziyetle elde edilecek D vitamini miktarını değiştirmez. Ancak beyaz tenlilerde 20 dakikada

denge sağlanırken, koyu tenli kişilerde bu süre 6–10 kata kadar uzayabilir. Koyu derililerin aynı miktarda vitamin D sentezi için 10 kat daha fazla güneşe maruz kalmaları gerekmektedir.

Coğrafi konum (>35. paralel), mevsimler, hava kirliliği, güneşe cam arkasından maruz kalınması, kullanılan koruyucu kremler (>koruma faktörü 8) ve giyinme tipi gibi pek çok diğer faktör güneş ışınlarının deriden vitamin D sentezi üzerine olan etkisini azaltmaktadır (51, 53).

Vitamin D'nin tüm formları serumda D vitamini bağlayıcı bir proteine (VDBP) veya diğer adı ile transkalsiferine (% 85–88) ve albumine (% 12-15) bağlanmakta ve genel dolaşıma katılarak karaciğere gelmektedir (8, 44, 56). VDBP  $\alpha$  globülin yapısında olup karaciğerde yapılır (44). Normal konsantrasyonu 4–8  $\mu\text{M}$ 'dür. VDBP, D vitamini metabolitlerine karşı yüksek afiniteye sahiptir, öyleki normal durumlarda yaklaşık olarak 25OH-D ve 24–25(OH)<sub>2</sub>-D'nin %0.03'ü ve 1,25(OH)<sub>2</sub>-D'nin %0,4'ü serbestir (45, 56). Ayrıca D vitamini gastrointestinal sistemden etkin bir şekilde emilmektedir. Emilim sonrası vitamin doğrudan şilomikronlara bağlanır ve başlangıçta lenfatik yolla taşınır. Buda aynı şekilde D vitamini bağlayıcı proteinle karaciğere taşınır (44, 45, 50, 51). Östrojen kullanımında, gebelikte (44), glukokortikoid, epidermal growth factor (EGF), IL-6'nın etkisiyle VDBP düzeyinde artış, transforming growth faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) etkisiyle de VDBP'de azalmanın olduğu bildirilmiştir (56).

#### 2.4.2.2. Karaciğer

D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> vitaminleri biyolojik olarak aktif değillerdir. Biyolojik aktivitelerini gösterebilmeleri için metabolik olarak değişikliğe uğrarlar. Yani iki hidroksilasyon reaksiyonu ile aktif vitamin D şekline çevrilirler (45, 49). Bu aktivasyon olayında vitamin D<sub>2</sub> veya D<sub>3</sub>'ün 25. karbonu karaciğerde özel bir hidroksilaz tarafından 25-hidroksikolekalsiferol (kalsidiol) yapmak üzere hidroksillenir (8, 49, 50, 57). 25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde (CYP27A1,CYP2C11), %10'u fibroblast, böbrek, duodenum ve kemik gibi diğer dokularda (CYPA1) gerçekleşir (44).

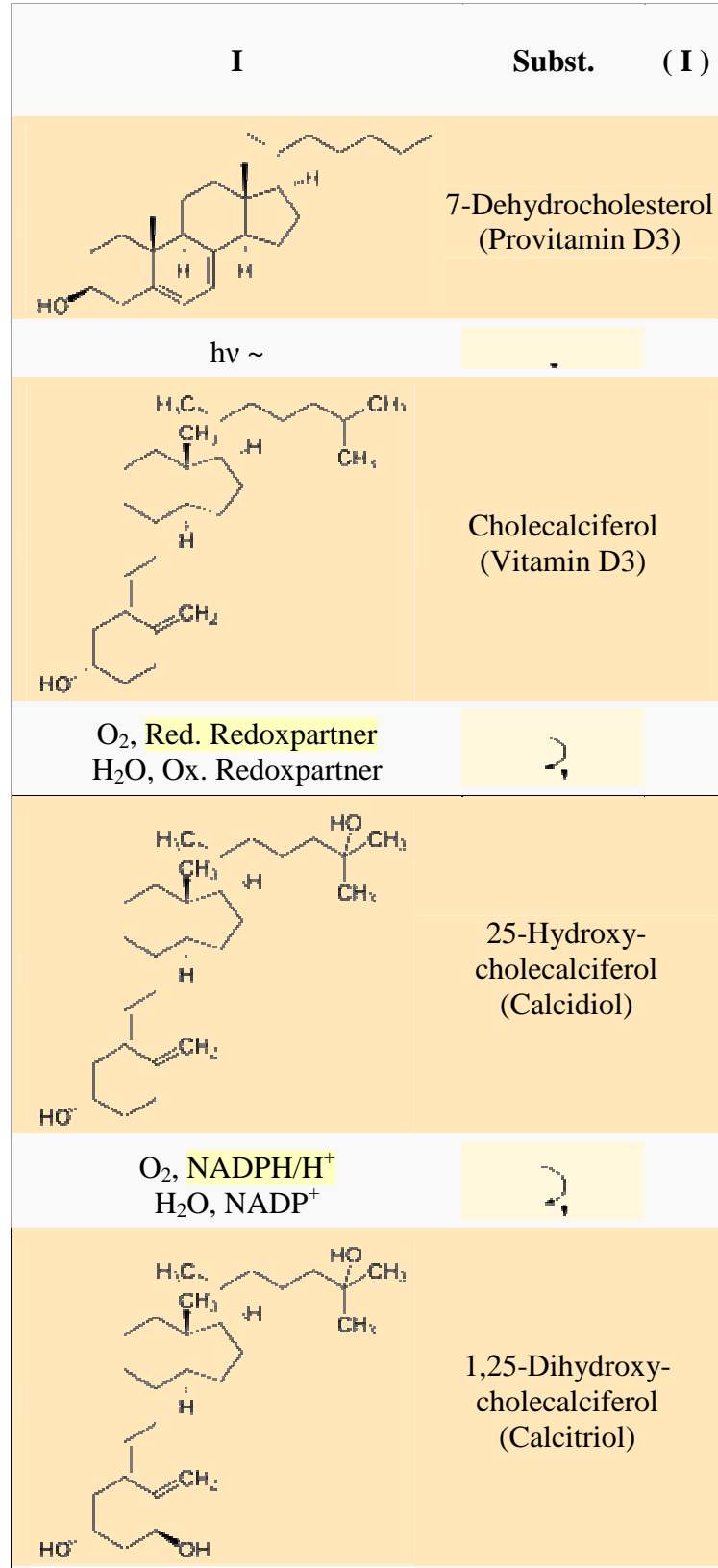
Tepkime karaciğer endoplazmik retikulum ve mitokondrisinde enzimatik aktiviteyle meydana gelmektedir (56). Tepkimeyi bu organellerde bulunan ve mağnezyum, moleküler oksijen, Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat-H

(NADPH) ile karakterize edilmemiş stoplazmik bir faktör kullanan bir monooksijenaz olan 25-hidroksilaz enzimi (CYP27A1, CYPA4, CYP2R1, CYP2 olarak ta bilinir) katalizlemektedir (8, 50). Bir NADPH'a bağımlı sitokrom P450 redüktaz ve sitokrom P450 olmak üzere iki enzim bu olaya katılır (50).

### 2.4.2.3. Böbrek

25-OH D etkili bir bileşik değil, zayıf bir agonistir. Tam bir biyolojik etkinlik için, halka yapısının (A halkasının) 1.karbonu bir hidroksilasyona daha uğratarak 1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)'e dönüşmesi gerekir. Bu tepkime, proksimal tüp hücrelerinin mitokondrilerinde bulunan ve kompleks bir monooksijenaz sistemi olan 1 $\alpha$  hidroksilaz (CYP27B1) ile katalizlenmektedir (8, 49, 50). Proksimal tubülü hücrelerinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D sentezi PTH etkisi ile olur. PTH hücre zarındaki adenil siklaz enzimini aktive eder ve hücre içinde siklik adenozin monofosfatı (cAMP) arttırır. cAMP'de özel bir protein kinazı aktive ederek 1  $\alpha$  - hidroksilaz enzim aktivesini arttırır (58). Bu olay, NADPH, Mg<sup>+2</sup>, moleküler oksijen ve bir flavoprotein olan renal ferrodoksin redüktaz, bir demir kükürt proteini olan renal ferrodoksin ve sitokrom P450 gibi en az üç enzim gerektiren karmaşık, üç bileşenli bir monooksijenaz tepkimesi ile başılır (8, 50). Bu basamak aktif hormonun üretilmesinde hız sınırlayıcı basamaktır (57).

Böbreklerde 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin yanı sıra D vitaminin diğer bazı hidroksilasyon ürünleride oluşmaktadır. Böbreklerde bulunan 24-hidroksilaz ile 25-hidroksikolekalsiferol 24,25-dihidroksikolekalsiferole, 1,25(OH)<sub>2</sub>D'ise 1,24,25-trihidroksikolekalsiferole dönüştürülmektedir. Bu bileşiklerin fizyolojik önemleri bilinmemektedir (8).



Şekil 2. Vitamin D Biyosentezi (59).



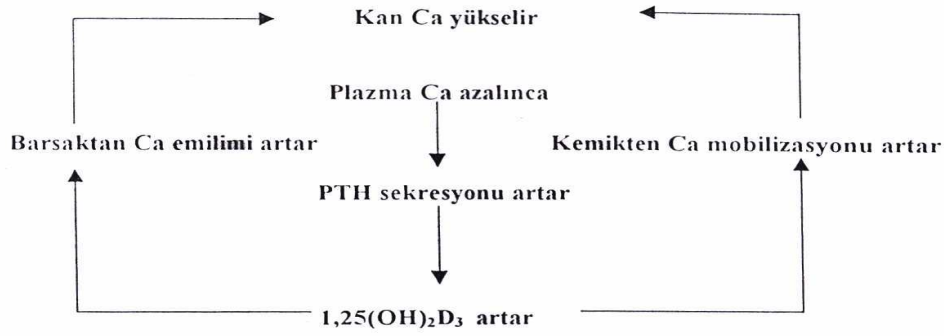
Dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmı 25(OH) D olup karaciğerde depo edilen inaktif formudur (44, 51). Kas ve yağ dokusunda depolanmış vitamin D ile bir denge halindedir (52). 25(OH)D konsantrasyonu 1,25(OH)<sub>2</sub>-D'nin yaklaşık 1000 katı kadar iken 1,25(OH)<sub>2</sub>-D etki yönünden 25(OH)D'den 100 kat daha güçlüdür (45, 57, 60). Yarılanma ömrü 48 saat olan ve yağ dokusunda depolanan 1,25(OH)<sub>2</sub> D'nin fonksiyonu serum Ca ve P konsantrasyonlarını, kemik hücre farklılaşmasını ve proliferasyonunu düzenlemektir (61).

25(OH)D vücudun tüm vitamin D havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir ve yarı ömrü yaklaşık 15–20 gündür (47, 61). 25(OH)D'nin bir kısmı ise 24-hidroksilaz aktivitesine bağlı olarak 25,24 dihidroksi-vitamin D'ye dönüşerek inaktive olur. Son yıllarda Asya kökenlilerdeki 25(OH)D düzeyindeki kronik düşüklüğün 24-hidroksilaz aktivitesindeki artışa bağlı olabileceği, dolayısıyla bu topluluklarda rikets sıklığının daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir (47). 25(OH) D havuzu 1,25(OH)<sub>2</sub> D oluşumunu düzenler ve intestinal epitelyumdan Ca emilimini sağlar. Temelde 25(OH) D ve 1,25(OH)<sub>2</sub> D arasındaki denge değiştiğinde kemik rezorpsiyonu artar (61).

#### **2.4.3. Vitamin D Sentez ve Metabolizmasının Düzenlenmesi**

1,25(OH)<sub>2</sub> D diğer steroid hormonlarda olduğu gibi feed-back mekanizma ile çok sıkı bir şekilde düzenlenmektedir (8, 50).

Hormonun üretimini düzenleyen temel faktörler; serum kalsiyum düzeyi, serum fosfor düzeyi, parathormon ve 1,25(OH)<sub>2</sub> D düzeyidir. 1,25(OH)<sub>2</sub> D'nin oluşması hormonal ve enzimatik etkilerin yanında hücre içindeki kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile de ilgilidir. Düşük serum Ca ve P düzeylerinde 1,25(OH)<sub>2</sub> D sentezi artarken, serum P düzeyleri yükseldiğinde (Kronik böbrek yetmezliğinde olduğu gibi 8 mg/dl nin üzerinde) 1,25(OH)<sub>2</sub> D sentezi durmakta, 24,25(OH)<sub>2</sub>D yapımı artmaktadır. 1,25(OH)<sub>2</sub> D kan düzeyi yüksekse sentez durmaktadır. Kan Ca düzeyi düştüğünde ise PTH salgılanması artarak, böbrekte 1,25(OH)<sub>2</sub> D sentezi artar.



Şekil 3. Vitamin D Sentez ve Metabolizması (58).

Kanda PTH, kalsitonin, büyüme hormonu, östrojen seviyesi yükseldiğinde, laktasyon ve gebelikte 1,25(OH)<sub>2</sub>D sentezinin arttığı bildirilmiştir (58).

Tablo 2: 1,25(OH)<sub>2</sub>D ün Sentezini Arttıran ve Azaltan Etkenler (58).

Olumlu Etkileyen Faktörler	Olumsuz Etkileyen Faktörler
Parathormon	Kan Ca yüksekliği
Kalsitonin	Kan P yüksekliği
Büyüme hormonu	Kan 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> yüksekliği
Östrojen	Stronsiyum
Gebelik	Alüminyum
Laktasyon	Kürsun
Proksimal tübülde Ca ve P düşüklüğü	Kadmiyum

**1 α hidroksilasyon kontrolü:** Temel kontrol noktası böbreklerdeki 1α hidroksilaz enziminin aktivitesidir (8). Enzimatik aktivitenin artışına yol açan kalsiyumdan fakir diyet ve hipokalsemiler, serum 1,25(OH)<sub>2</sub>-D düzeyini artırmaktadır. Bu etki, hipokalsemiye yanıt olarak açığa çıkan PTH'a gereksinim duyar. Ayrıca fosfordan fakir diyet ve hipofosfatemi de 1α hidroksilaz etkinliğini uyarırsa da görüldüğü kadarı ile bu uyarı, hipokalseminin sağladığı uyarıdan daha zayıftır (8, 49, 50).

**25 hidroksilasyon kontrolü:**

D vitamini alımı arttıkça karaciğerde 25 hidroksilasyon hızı azalmaktadır. Yüksek dozda D vitamini alındığında 25(OH) D sentezindeki bu regülasyon D vitamini zehirlenmesini önleyememektedir (51).

**24 hidroksilasyon kontrolü:** Serum Ca, P, PTH düzeyleri normal olduğu durumlarda 25(OH)D ve 1,25(OH)<sub>2</sub> D, 24 α hidroksilaz enzimi aktivasyonu yolu ile

biyolojik olarak inaktif formlara metabolize olmaktadır (51).  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ , kendi üretiminin önemli bir düzenleyicisidir. Yüksek  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  düzeyleri renal  $1\alpha$  hidroksilaz'ı inhibe ederek 24-hidroksilazı uyarır. Bu enzimde görünürde etkin olmayan bir yan ürün olan  $24,25-(\text{OH})_2\text{-D}$  oluşumuna yol açar (8, 50).

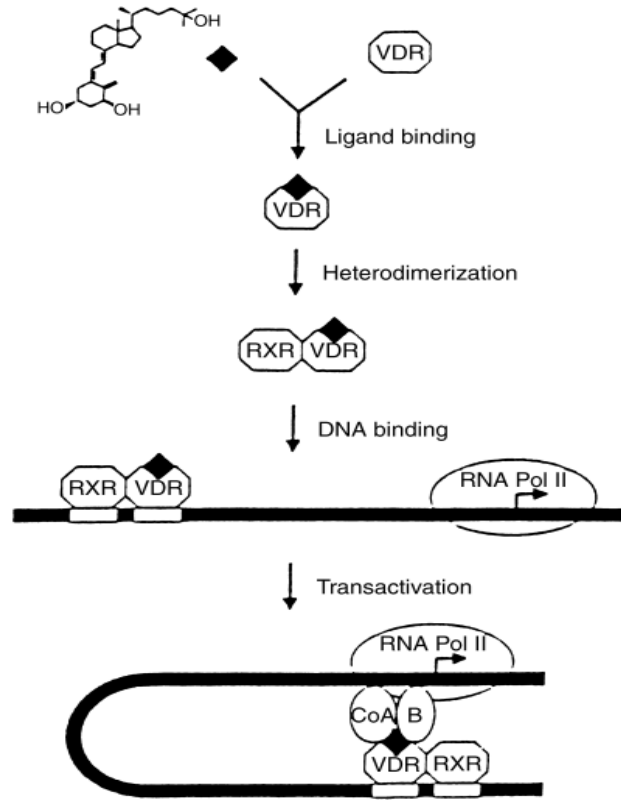
#### 2.4.4. Vitamin D'nin Etki Mekanizması

Aktif vitamin D'ye ait reseptörler vücutta çok yaygın bulunmaktadır. Hipofiz, ovaryum, derinin stratum bazale tabakası, kıl folikülleri, mide, pankreas, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri, periferik lökositler, normal ve tümör hücre serileri, miyokard düz kası ve iskelet miyoblastları bunlardan bazılarıdır (8, 50, 51, 53, 57, 62). D vitamininin aktif formu olan  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin çoğu biyolojik etkisi, yüksek afiniteli vitamin D reseptör (VDR) varlığını gerektirir. Vitamin D, hücrel reseptörüne bağlanma sonrası, bu biyolojik etkilere aracılık edecek genlerin transkripsiyonlarını regüle eder. VDR'ler steroid hormonlar için nükleer reseptör süper ailesine üyedir ve ligandla aktive olan bir transkripsiyon faktörü gibi görev yaparlar (9).

Hedef hücreye giren  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ilk aşamada sitozolik reseptörüne bağlanarak reseptörü aktive etmektedir (8). Bu reseptörün ligand bağlayıcı bölgesi  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'i yüksek afinite ve düşük kapasite ile bağlar. Bu bağlanma doyurulabilir, özgül ve geri dönüşümlüdür (50). Ligand ile bağlanma neticesi, VDR'de yapısal değişiklik meydana gelir ve retinoid X reseptör (RXR) ile bağlanıp heterodimer oluşturur. Sonuçta, nükleusta " $1,25(\text{OH})_2\text{D-VDR-RXR}$ " birimlerinden oluşan bir kompleks meydana gelir. Sonra bu kompleks nükleus kromatinine bağlanır. Reseptör, diğer steroid reseptörleri için de karakteristik olan çinko parmak motifine benzeyen bir DNA bağlanma bölgesi içerir.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  reseptör kompleksi, DNA üzerinde bulunan AGGTCANNAGGTCA dizisine sahip bir D vitamini yanıt elemanına (responsive element, VDRE) bağlanır. VDRE, Liganda bağlı  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  reseptörü PTH geninin promotor bölgesinde bulunur ve transkripsiyonu bastırıcı düzenleme uygular (9, 50, 52).

Çekirdeğe transloke olan hormon reseptör kompleksi, çekirdekte kompleks kromatine bağlanarak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin gen transkripsiyonu, özgül mRNA'ların oluşumu ve RNA Polimeraz aktivitesinin artmasına yol açar (8, 50). Buna bağlı

olarak barsaklarda iki özgün protein olan Ca-ATPaz ve spesifik kalsiyum bağlayıcı protein (CBP, kalbindin) sentezi hızlanmaktadır. Diğer yandan aktif vitamin D'nin ince barsaklardan fosfor emilimini artırdığı bilinmektedir (8, 50, 52). Yani hormon reseptör kompleksi aktif vitamin D'nin etkisine aracılık eden proteinleri şifreleyen genleri aktive eder. Örneğin barsak mukoza hücrelerinde, kalsiyum taşıyan proteinleri şifreleyen genlerin transkripsiyonunu aktive eder. Bu proteinler bağırsak lümeninden hücrenin üzerinden geçerek emilen Ca ve P'u taşıyabilir ve bunun en sonunda dolaşıma geçmesine olanak sağlar (57). 1,25(OH)<sub>2</sub>D kemik ve böbrekler üzerindeki etki mekanizmasının barsaklardakine benzer olduğu düşünülmektedir (8).



Şekil 4. Vitamin D'nin Hücre Çekirdeğindeki Etki Mekanizması (62).

#### 2.4.5. Katabolizması

D vitamininin katabolize olma yolu 24-hidroksilasyondur (hem karaciğer hem böbrekte). 24,25-dihidroksivitamin D daha polardır. Hızlı olarak böbrekten

atılır. 1,25-dihidroksivitamin D ise 24-hidroksilasyonla “calcitroik aside” dönüşür ve safra yolu ile atılır (44).

#### 2.4.6. Vitamin D'nin Biyolojik Etkileri

1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin temel etkisi, kemik mineralizasyonunun oluşması ve devamlılığı için gereken serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini düzenlemektir (45). Yürütülen çalışmalar, vitamin D'nin hücre farklılaşması, proliferasyon inhibisyonu ve immün modülasyonunu da içine alan çok önemli biyolojik etkileri olduğunu ortaya koymuştur (44). Kemik mineralizasyonu ile ilgili fonksiyonlarını ince barsaklardan Ca emilimini artırarak, böbrekten Ca kaybını azaltarak, gerek duyulduğunda kemik rezorpsiyonunu uyararak sağlar (8, 49, 63). 1,25(OH)<sub>2</sub>D duodenumda kalsiyum, ileumda ise fosfat absorpsiyonunu sağlar (45). Vitamin D yokluğunda Ca emilimi %10–15 dolayındayken, D vitamini etkisiyle bu oran %30–80'e çıkar (47).

**Barsak:** Barsaklarda hormon, aktif taşıma mekanizmaları ile kalsiyum ve fosforun emilimini uyarmaktadır. Kalsiyuma eşlik eden fosfor, tamamen bağımsız bir aktif taşınım olayıyla emilime uğramaktadır. Kalsiyum ve fosforun barsak mukozasından taşınması; fırça kenar ve mikrovillus zarından yakalama, mukoza hücre zarından taşınma, bazal lateral zar üzerinden hücre dışı sıvıya akışı gerektirir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D bu basamaklardan bir veya daha fazlasını uyardığı açık ise de kesin mekanizma henüz belirlenmemiştir (58).

1,25(OH)<sub>2</sub>D barsak mukoza hücresinde sentez edilen CBP sentezini artırır (58). 1,25(OH)<sub>2</sub>D'ye yanıt olarak ortamda artan CBP'nin aktif taşımada sorumlu olduğu düşünülmüş, fakat kalsiyum translokasyonunun kalsitriol uygulamasından 1–2 saat sonra, daha henüz CBP miktarında herhangi bir artış olmadan meydana gelmesi, bu düşünceyi geçersiz hale getirmiştir (8,50). CBP'nin Ca'un vena portaya geçişini düzenlediği kabul edilmektedir (58). CBP, kalsiyum bağlayabilir ve mukoza hücresini, taşıma olayı ile eş zamanlı olarak belirecek aşırı kalsiyum akışlarından korur. Taşımada etkili başka proteinlerin bulunduğu veya erken membran değişikliklerinin aktif taşımadan sorumlu olduğu öne sürülmektedir (8,50). Vitamin D eksikliği oluşturulmuş hayvanlarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D enjeksiyonundan yarım saat sonra barsak mukoza epitelinde ALP ve Ca bağımlı ATP aktivitesinin artması sonucu kalsiyum emiliminin arttığı bildirilmiştir (58).

**Kemik:** Parathormonun etkilerine benzer etkiler gösteren 1,25(OH)<sub>2</sub>D, kemik dokusundan mineral ve matriks mobilizasyonuna yol açmaktadır. İnvivo çalışmalar, 1,25(OH)<sub>2</sub>D tarafından kemikten kalsiyum mobilizasyonunda parathormon gerekliliğini ortaya koymuştur (8, 49).

Vitamin D'nin hem osteoblast hemde osteoklastik serinin farklılaşmasında rolü olduğu bilinmektedir (47). D vitamininin osteoblastlara uyarıcı etkisi vardır. Ayrıca IL 6 sekresyonuna baskılayıcı etki ile osteoklast aktivitesini yavaşlatır (61). PTH ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D, osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak immatür osteoklast prokürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır (51, 52, 64). Kan Ca düzeyi yükselip, 25(OH)<sub>2</sub>D sentezi azaldığında 24,25(OH)<sub>2</sub>D artar ve buda kemikte hidroksiapatit kristallerinin çökmesini yani kalsifikasyonunu sağlayarak plazma Ca hemeostazında ve kalsifikasyonun oluşmasında rol oynar (58).

1,25(OH)<sub>2</sub>D kemik dokusunda kalsiyum bağlayıcı bir protein olan osteokalsin yapımını da uyarmaktadır. Osteokalsin, kalsiyum iyonunu kemik matriksine bağlayan bir protein ve hidroksiapatit oluşumunun etkili bir kısıtlayıcısı olduğundan, kemiğin aşırı mineralizasyonunu önleyebilmektedir (8, 65).

**Böbrek:** Böbreklerde kalsitriol, kalsiyum ve fosforun renal atılımlarını kısıtlayıcı bir etki göstermektedir (8). 1,25(OH)<sub>2</sub>D azaldığında fosfatürinin artması yükselen PTH yüzeyi ile açıklanır. Kanda 1,25(OH)<sub>2</sub>D artınca böbrek tubülü hücrelerinden P reabsorbsiyonu artar (58). 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin iyonize kalsiyumu yükselterek PTH sekresyonunu azalttığı bunun yanında kan düzeyi yüksek olduğunda PTH geni üzerine doğrudan etki ederek PTH yapımını azaltabileceğide gösterilmiştir (45, 58).

**Muskulosketelyal:** D vitamini eksikliğinin tanısı klinisyenler tarafından nadiren konmasına rağmen rehabilitasyon kliniklerine başvuran populasyonun çoğunluğu D vitamini eksikliği açısından risk grubundadır. D vitamini eksikliği sonuçları açısından pek çok semptom ve bulgusu olan hastada bu sonuçların D vitamini replasmanı ile düzeldiği bildirilmektedir (10). Vitamin D eksikliği primer olarak kas-iskelet sistemi şikayetleriyle görülür ve osteomalazinin erken uyaranıdır (10, 11, 66). Nonspesifik muskuloskeletal ağrısı olan hastaların %93'ünde D vitamini eksikliği bulunmuştur. Burada dikkat edilmesi gereken husus muskuloskeletal ağrısı

olan bu hastalardan 30 yaş altında olanların %100'ünde D vitamini eksikliği görülmesidir ve bunun %55'i ciddi eksikliklerdir (10). ABD'de ki son çalışmalarda da nonspesifik muskuloskeletal ağrısı olan hastalarda D hipovitaminozunun prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir. İsviçrede sığınmacılar arasında yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği ile somatoform bozukluklar, kronik bel ağrısı ve pek çok açıklanamayan semptom ilişkili bulunmuştur. Bu semptomlar D vitamini tedavisi ile düzelmiştir (11). Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinde %94 hastada kas güçsüzlük ve kemik ağrısı görülmüştür (10). Yetersiz D vitamini sebebiyle artmış fraktür riski sadece kemik mineral dansitesinin azalmasından kaynaklı değildir. Aynı zamanda kas güçsüzlüğünden, muskuloskeletal ağrıdan ve düşme riskinin artmasına bağlı düşmeyle ilgili kırıkların artmasından kaynaklanmaktadır (67). D vitamini eksikliğinin kas zayıflığındaki mekanizması kalsidiolün vitamin D bağımlı reseptörlere bağlanması ile ilişkilidir. D vitamini eksikliğinde VDR'ler ve kalsidiolün bağlanma bölgeleri azalır. Burada dikkate değer olan durumda; 1,25(OH)<sub>2</sub>D ile tedavide kas kuvvetinde artış görülmezken kalsidiol ile tedaviyle kas kuvveti sağlanmaktadır (10).

D vitamininin kas hücrelerinin bütünlüğü ve fonksiyonunda da pek çok önemli görevi vardır (67). Kas biyopsi çalışmaları bu mekanizmayı destekler. Osteomalazide yapılan kas biyopsisinde tip I ve tip II fibrillerde hafif atrofi görülmüştür. Vaka çalışmaları ciddi tip II kas atrofisi hastalarında kas güçsüzlük ve ağrının olduğunu göstermiştir (10). D vitamini eksikliğinde primer olarak hızlı, güçlü ve düşmeden kaçınmamızı sağlayan tip II fibriller etkilenir (67). D vitamini ile tedavi edildikten sonra tip II fibrillerin sayısında ve boyutunda artış görülür (10). D vitamini eksikliği nedeniyle oluşan kas zayıflığı predominant olarak proximal kas gruplarında görülür, bacaklarda ağırlık hissi, kolay yorulma, sandalyeden zorlanarak kalkma ile klinikte kendini gösterir. Eksiklik destek tedavisi ile geriye dönüşümlüdür (60).

D vitamini eksikliği öncelikle denge ve yürümenin sağlanmasında özellikle gerekli olan alt ekstremitelerdeki kasları etkiler. 25(OH) D konsantrasyonu ve yaşlılarda düşmelerin arasında belirgin bir korelasyon vardır. D vitamini eksikliği olan yaşlı popülasyonda D vitamini desteğinin kas gücünü, yürüme mesafesini, fonksiyonel kapasiteyi arttırdığı, düşmeleri ve nonvertebral fraktürleri azalttığı görülmüş (67).

#### 2.4.7. Vitamin D Eksikliği

D vitamini, PTH ve Ca dengesi arasındaki ilişkiler nedeniyle D vitamini yeterliliği, PTH yükselmesine neden olmayacak serum 25(OH)D düzeyi (eşik değer) saptanarak değerlendirilmektedir. Erişkinlerdeki çalışmalar 25(OH)D düzeyinin 37,5 nmol/L (15 ng/ml) altına indiğinde PTH düzeyinin yükseldiğini göstermekte, dolayısıyla 15 ng/ml değeri, erişkinlerde 25(OH)D yeterliliği için 'eşik değer' olarak kabul edilmektedir. Bu eşik değer, 25(OH)D düzeyinin en düşük olduğu kış ve kış sonu aylar için daha çok geçerlidir. Organizma, 25(OH)D düzeyi 11 ng/ml'nin altına indiğinde 1,25 (OH)<sub>2</sub>D düzeyini yükseltmekte; artan aktif D vitamini etkisiyle kemiklerden Ca mobilize edilerek bir 'kompanzasyon' sağlanmakta, ancak serum Ca düzeyini normal değerlere yaklaştıran bu süreç kemik mineralizasyonunu bozmaktadır(47).

25(OH)D düzey düşüklüğü yalnızca basit bir biyokimyasal bozukluk olmayıp; beraberinde PTH salınımında artma, kemik yapım-yıkım hızında artma, osteoporoz, hafif osteomalazi, kalça ve diğer kemiklerdeki kırık olasılığında artma gibi fizyolojik, klinik ve patolojik bulgulara yol açmaktadır. Örneğin, kışın örtünme nedeniyle 25(OH)D düzeyleri çok düşen ve D vitamini almayan kişilerin kemikleri PTH ve 1,25 (OH)<sub>2</sub>D gibi 'osteotropik' hormonların etkileriyle karşılaşmakta, yazın D vitamini düzeyleri normale dönse de, bu süreç kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir. Bir başka söyleyişle rikets, osteomalazi geliştirmeyen ama PTH yükselmesine neden olacak şiddetteki subklinik D vitamini yetersizliği halk sağlığı açısından önemli bir sorun konumuna gelmektedir (47). Serum 25(OH)D 50 nmol/L (20 ng/ml) düzeyinde vücut gücünü korur. Seviyeleri 30 nmol/L (12 ng/ml)'nin altına indiğinde adalelerde güç kaybı, ağrı, yürüme, merdiven inip çıkmakta zorlanma gelişir (61).



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Örneklerin Toplanması

Örnekler, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ACR 1990 FMS tanı kriterlerine uyan yeni tanı 23 FMS'li hasta (ortalama yaş  $40,35 \pm 10,87$ ), Miyofasiyal Ağrı Sendromu tanı kriterlerine uyan yeni tanı 36 hasta (ortalama yaş  $33,36 \pm 10,31$ ) ve her iki tanıyı birden taşıyan 21 hastadan (ortalama yaş  $36,19 \pm 9,91$ ) kan örnekleri alınarak elde edildi. Kontrol grubu olarak sağlıklı ve semptomsuz 39 kişi (ortalama yaş  $33,6 \pm 10,0$ ) alındı.

Her dört grup için kilo, boy, beden kitle indeksi (BMI), ilaç kullanımı, diyet alışkanlığı, sistemik hastalık öyküsü, ilaç kullanım öyküsü, mobilite durumu, güneşe maruz kalma süresi, güneşe maruz kalan vücut yüzey alanı (9'lar kuralına göre hesaplandı), şikayet süresi, hassas nokta sayısı, tetik nokta sayısı, VAS ağrı skoru, ağrı, fiziksel aktivite, yorgunluk ve uyku bozukluğu için NHP (Nottingham Sağlık Profili), HAD (Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği) içeren bir form dolduruldu. Olgulara güneşe direkt olarak (açık havada) maruz kalma süresi soruldu. Ortalama günlük güneşe maruz kalma süresi (saat/gün olarak) tahminen hesaplandı. İmmobilitesi olanlar veya mobilizasyonu herhangi bir nedenle kısıtlı olanlar, sistemik hastalık öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Şikayet süresi ay olarak hesaplandı. Daha önce ve şu anda D vitamini düzeyini etkileyen hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. D vitamini, PTH, Ca düzeylerini etkileyen ilaçları kullananlar çalışmaya alınmadı.

#### 3.2. Kullanılan Aletler

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden 12 saat açlığı takiben saat 8:00 ile 10:00 arasında 10 dakika dinlenmeden sonra hasta supine pozisyonundayken brachial venden kan örnekleri alındı. Standart serum örnek tüplerine alınan kanlar 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı, hemoliz ve lipemi olmamasına dikkat edildikten sonra bekletilmeden çalıştırıldı.

Biyokimyasal parametreler (glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, total protein, albumin, Ca, P, LDH, AST, ALT, ALP) enzimatik-kolorimetrik yöntemle Architect C16000 (Abbott, USA) otoanalizöründe spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Tam kan ölçümleri (RBC, Htc, Hbg, WBC, PLT) için kanlar EDTA'lı tüplere alınarak CELL-DYN 3700 (Abbott, USA) cihazında empedans ve optic scatter yöntemiyle çalışıldı.

Sedimentasyon hızı ölçümü için kanlar sodyum-sitratlı tüplere alındı. Ölçümler Westergren metoduyla Sed Rate Screener Automatic Sed-Rate Analyzer (GREINER Labortechnik-Austria) cihazıyla yapıldı.

Serum PTH ölçümleri E 170 Modüler Analitik Sistem (Roche-USA) cihazında elektrokemillüminesans yöntemiyle yapıldı.

25-OH-D<sub>3</sub> analizi için EDTA'lı tüplere alınan periferik kanlar ilk 30 dakika içinde laboratuvara ulaştırıldı. 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen plazmalar ayrı eppendrof tüplere konup -80 °C'de (Heto Ultra Freze UF 4420) saklandı. Çalışma 25OHD<sub>3</sub> HPLC (ImmuChrom, GmbH-Heppenheim) kiti ile HPLC sisteminde isocratic metodla yapıldı. Tek noktalı kalibrasyon eğrisi hazırlanıp, kontrol serumları (level-1 21,3–35,5 µg/l; level-2 53,05–88,4 µg/l) çalışılarak çalışmanın güvenilirliği sağlandıktan sonra ölçüm işlemine başlandı. Çalışmanın yapılacağı gün plazmalar çözdürüldü. Çözünmüş plazmadan 400 µl alınıp üzerine 400 µl asetonitril içeren internal standart (ISTD soğuk olursa çökme daha iyi olur) eklendi. Örnekler 3 dk vortexlenip buz üzerine kondu. Bu işlemin ardından her vial buzdan alınıp üzerine 500 µl asetonitril içeren presipitasyon reaktifi (PREC) eklenip tekrar 3 dakika vortexlenip 15 dakika buzdolabında inkübasyona bırakıldı. Buzdolabından çıkarılan eppendroflar 10.000 g'de 5 dakika santrifüj edildi. Bu işlem sonucunda 2 faz oluştu. Bunlardan en üstteki faz alınıp kapaklı viallere kondu. 50 µl supernatant HPLC (Shimadzu LC 10 A Kyoto, Japon) sistemine enjekte edildi. Ölçüm sırasında; 125 mm× 4 mm, ebatında, 4µm partikül çaplı, C<sub>18</sub> Reversed faz kolonu kullanıldı. Kolonun sıcaklığı 30°C'ye ayarlandı. UV dedektörde (Shimadzu SPD-10AV Kyoto, Japon) 264 nm dalga boyunda, 15 dakika boyunca ölçüm yapıldı. Sonuçlar pik alanı değerlendirilerek hesaplandı. 25-OH-D<sub>3</sub> için normal aralık olarak kış dönemi için 10–60 µg/l, yaz dönemi için 20–120 µg/l kabul edildi (68).

**Ağrı ve günlük aktivitelere yorgunluk etkisi (VAS):** 0 dan 100 kadar ilerler (100 mm'lik ölçek). 0'da yok, 100'da çok Şiddetli olduğunu ifade eder.

**Nottingham Health Profile (Nottingham sağlık profili):** Sağlık durum profilini değerlendirir. Alt baŐlıklar hastanın aktivitesi hakkında bilgi verir. Ağrı (8 madde), fiziksel aktivite (8 madde) , yorgunluk (3 madde), uyku (5 madde), sosyal izolasyon (5 madde), emosyonel reaksiyonlar (9 madde) toplam 38 sorudan oluşur. Sorulara evet veya hayır yanıtı verilir. Her bir maddenin kendi puanı vardır. Skorlar 0 (en iyi skor) ile 100 (en kötü skor) arasında puanlandırılır (69).

**Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) leği:** lek bir kendini-bildirim ölçeğidir ve 7'si depresyon, 7'si anksiyete belirtilerini araŐtıran toplam 14 maddeden oluşmaktadır. Tek sayılar anksiyeteyi, çift sayılar depresyonu gösterir. Yanıtlar dörtlü Likert biçiminde değerlendirilmektedir ve 0–3 arasında puanlanmaktadır. Ölçeğin amacı tanı koymak değil bedensel hastalığı olanlarda anksiyete ve depresyonu kısa sürede tarayarak risk grubunu belirlemektir. Anksiyete alt leği için kesme puanı 10/11, depresyon alt leği için ise 7/8'dir (70).

### 3.3. İstatiksel Analiz

İstatiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Science) 13,0 paket programı ile gerçekleŐtirildi. FMS, MAS, FMS+MAS ve kontrol grubunda oranlar Oneway Anova testi ile değerlendirildi. Anlamlı olanlar arasındaki değerlendirme Tukey HSD, Dunnett t, Tamhane testleriyle yapıldı. FMS, MAS, FMS+MAS ve kontrol grubundaki kesikli deđiŐkenlere Kruskal-Wallis testi ile analiz yapıldı. Bu analiz sonucunda anlamlı çıkan parametreler için kendi aralarında ki ilişkiler Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi uygulandı. Vitamin D değerleri ikiye ayrıldı ve bu iki grup arasındaki oranlar ve ortalamalar için t-testi kullanıldı. Korelasyon için pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel analizler  $p < 0,05$  ise anlamlı kabul edildiler. Sonuçlar ortalama (mean)  $\pm$  SD olarak verildi (71).

## 4.BULGULAR

Çalışmamızda ki FMS, MAS, FMS+MAS ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özellikleri Tablo 3'te verilmiştir. FMS'li hastaların yaş ortalaması  $40,3\pm 10,8$ , MAS'lı hastaların yaş ortalaması  $33,3\pm 10,3$ , FMS+MAS'lı hastaların yaş ortalaması  $36,1\pm 9,9$  iken kontrol grubunda  $33,6\pm 10,2$  olarak tespit edildi ( $p>0.05$ ).

Boy, BMI bakımından FMS ve MAS arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Tüm gruplar arasında kilo, güneşlenme süresi, vücut alanı bakımından tespit edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Ağrı süresi, VAS ağrı skoru, Hassas Nokta Sayısı, Tetik Nokta Sayısı, HAD-Depresyon, HAD-Anksiyete, NHP-Ağrı, NHP-Fiziksel Aktivite, NHP-Yorgunluk, NHP-Uyku skoru bakımından istatistiksel analiz sonuçlarına göre fark anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). (Grafik 1, Grafik 2)

FMS'li hastalarda NHP-Ağrı, NHP-Fiziksel Aktivite, NHP-Yorgunluk skorları MAS'lı hastalardan daha yüksek ve farkda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P<0.05$ ).

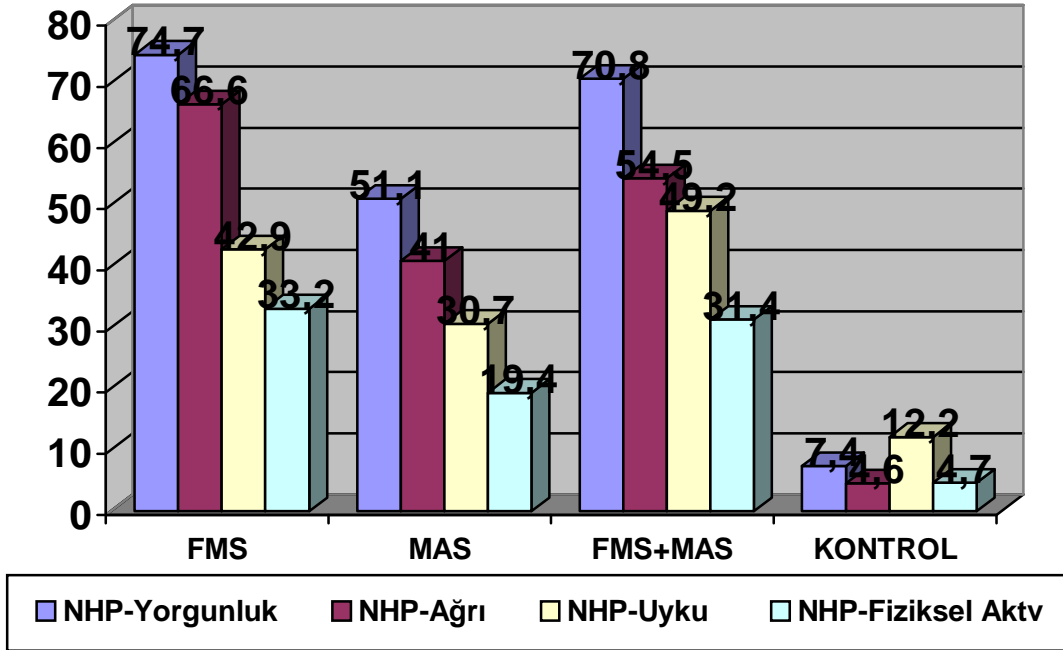
Çalışmamızda FMS ve FMS+MAS'lı hasta grubunun %100'ü kadınlardan oluşurken MAS'lı hasta grubunun %83,3'ü kadın, %16,7'si erkek hastalardan kontrol grubunun ise %84,6'sı kadın %15,4'ü erkeklerden oluşmaktadır.

Tüm grupların Ca, P, ALP, PTH ve 25(OH)D değerleri Tablo 4'de verilmiştir. Ca, P, ALP düzeyleri hasta gruplarının birbirleri arasında ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi ( $p>0,05$ ). (Grafik 3). FMS'de PTH kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, 25(OH)D düzeyi ise hem MAS'a hem de kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ( $p<0,05$ ). (Tablo 4 ) (Grafik 4)

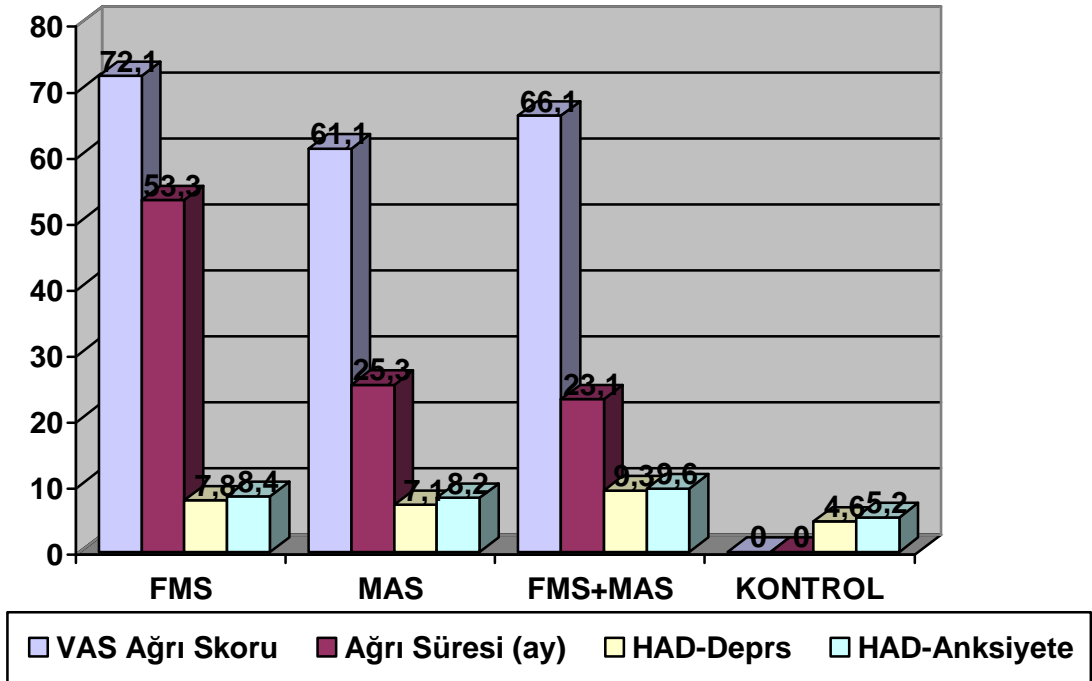
Tablo 3: FMS, MAS, FMS+MAS ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri ( $\pm$  SD)

Parametreler	FMS n:23	MAS n:36	FMS+MAS n:21	KONTROL n:39	P
Yaş (yıl)	40,3 $\pm$ 10,8 <sup>a</sup>	33,3 $\pm$ 10,3 <sup>a</sup>	36,1 $\pm$ 9,9 <sup>a</sup>	33,6 $\pm$ 10,0 <sup>a</sup>	0,051
Cinsiyet % (kadın)	100	83,3	100	84,6	0,05*
(erkek)	0	16,7	0	15,4	
Boy (cm)	159,2 $\pm$ 5,7 <sup>a</sup>	163,8 $\pm$ 7,2 <sup>b</sup>	160,0 $\pm$ 6,0 <sup>a</sup>	161,7 $\pm$ 6,6 <sup>ab</sup>	0,04*
Kilo (kg)	67,30 $\pm$ 12,9 <sup>a</sup>	63,56 $\pm$ 13,2 <sup>a</sup>	61,95 $\pm$ 10,1 <sup>a</sup>	63,5 $\pm$ 10,4 <sup>a</sup>	0,48
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1,59 $\pm$ 0,05 <sup>a</sup>	1,63 $\pm$ 0,07 <sup>b</sup>	1,60 $\pm$ 0,06 <sup>a</sup>	1,61 $\pm$ 0,06 <sup>ab</sup>	0,04*
Güneşlenme Süresi (sa/gün)	1,91 $\pm$ 1,48 <sup>a</sup>	1,68 $\pm$ 1,19 <sup>a</sup>	2,16 $\pm$ 1,51 <sup>a</sup>	1,5 $\pm$ 1,0 <sup>a</sup>	0,33
Güneşe Maruz Vücut Alanı	21,82 $\pm$ 16,72 <sup>a</sup>	33,44 $\pm$ 22,47 <sup>a</sup>	28,00 $\pm$ 24,25 <sup>a</sup>	32,6 $\pm$ 21,3 <sup>a</sup>	0,17
Ağrı süresi (ay)	53,3 $\pm$ 52,3 <sup>a</sup>	25,3 $\pm$ 24,1 <sup>b</sup>	23,1 $\pm$ 17,8 <sup>b</sup>	0 <sup>c</sup>	0,00*
VAS Ağrı	72,1 $\pm$ 15,0 <sup>a</sup>	61,1 $\pm$ 17,5 <sup>b</sup>	66,1 $\pm$ 17,8 <sup>ab</sup>	0 <sup>c</sup>	0,00*
Hassas Nokta Sayısı	13,6 $\pm$ 2,0 <sup>a</sup>	0 <sup>b</sup>	13,3 $\pm$ 2,2 <sup>a</sup>	0 <sup>b</sup>	0,00*
Tetik Nokta Sayısı	0 <sup>a</sup>	2,2 $\pm$ 1,2 <sup>b</sup>	3,2 $\pm$ 1,3 <sup>c</sup>	0 <sup>a</sup>	0,00*
HAD-Deprs	7,8 $\pm$ 5,4 <sup>a</sup>	7,1 $\pm$ 4,0 <sup>a</sup>	9,3 $\pm$ 4,3 <sup>a</sup>	4,6 $\pm$ 3,5 <sup>b</sup>	0,001 *
HAD-Anksiyete	8,4 $\pm$ 3,8 <sup>a</sup>	8,2 $\pm$ 3,8 <sup>a</sup>	9,6 $\pm$ 4,3 <sup>a</sup>	5,2 $\pm$ 3,2 <sup>b</sup>	0,00*
NHP-Ağrı	66,6 $\pm$ 28,6 <sup>a</sup>	41 $\pm$ 33,4 <sup>b</sup>	54,5 $\pm$ 28,4 <sup>ab</sup>	4,6 $\pm$ 6,8 <sup>c</sup>	0,00*
NHP-Fiziksel Aktivite	33,2 $\pm$ 16,4 <sup>a</sup>	19,4 $\pm$ 18,8 <sup>b</sup>	31,4 $\pm$ 16,8 <sup>a</sup>	4,7 $\pm$ 7,3 <sup>c</sup>	0,00*
NHP- Yorgunluk	74,7 $\pm$ 29,0 <sup>a</sup>	51,1 $\pm$ 40,6 <sup>b</sup>	70,8 $\pm$ 33,9 <sup>a</sup>	7,4 $\pm$ 16,3 <sup>c</sup>	0,00*
NHP-Uyku	42,9 $\pm$ 27,2 <sup>ab</sup>	30,7 $\pm$ 26,4 <sup>a</sup>	49,2 $\pm$ 29,6 <sup>b</sup>	12,2 $\pm$ 14,3 <sup>c</sup>	0,00*

a, b, c, ... Aynı satırda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki fark istatistiksel açıdan önemlidir. (  $p < 0,05$  )



Grafik- 1. FMS, MAS, FMS+MAS ve Kontrol Gruplarının NHP Skor Karşılaştırması

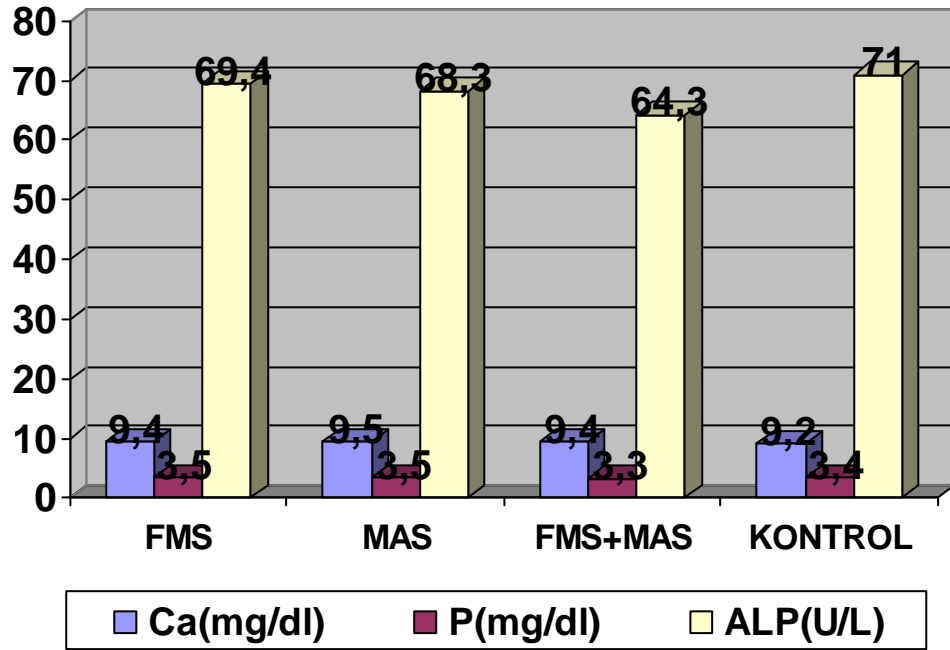


Grafik- 2. FMS, MAS, FMS+MAS ve Kontrol Gruplarının Klinik ve HAD Skorları

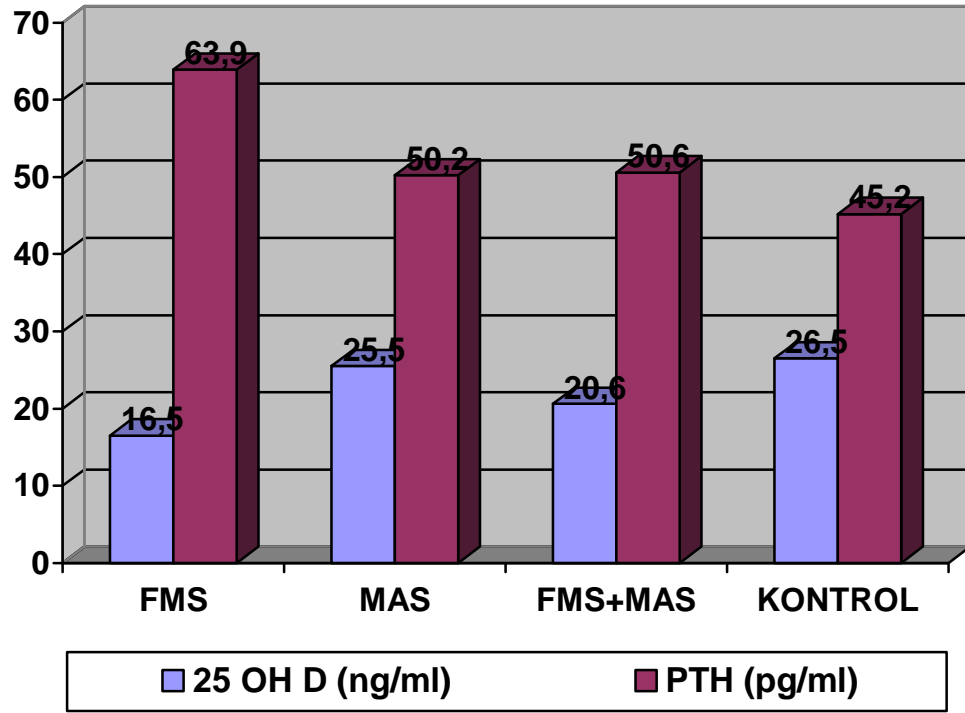
Tablo 4: FMS, MAS, FMS+MAS ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Parametreleri

Parametreler	FMS n:23	MAS n:36	FMS+MAS n:21	KONTROL n:39	P
Ca (mg/dl)	9,4±0,3 <sup>a</sup>	9,5±0,4 <sup>a</sup>	9,4±0,4 <sup>a</sup>	9,2±0,5 <sup>a</sup>	0,20
P (mg/dl)	3,5±0,5 <sup>a</sup>	3,5±0,5 <sup>a</sup>	3,3±0,4 <sup>a</sup>	3,4±0,5 <sup>a</sup>	0,58
ALP (U/L)	69,4±24,8 <sup>a</sup>	68,3±20,7 <sup>a</sup>	64,3±26,9 <sup>a</sup>	71,0±34,8 <sup>a</sup>	0,84
PTH (pg/ml)	63,9±33,2 <sup>a</sup>	50,2±23,2 <sup>ab</sup>	50,6±17,2 <sup>ab</sup>	45,2±25,1 <sup>b</sup>	0,05*
25(OH)D (ng/mL)	16,5±11,2 <sup>a</sup>	25,5±16,9 <sup>b</sup>	20,6±11,2 <sup>ab</sup>	26,5±15,2 <sup>b</sup>	0,04*

<sup>a, b, c, ...</sup>Aynı satırda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki fark istatistiksel açıdan önemlidir. ( p<0,05)



Grafik 3: FMS, MAS, FMS+MAS ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Parametreleri



**Grafik 4: FMS, MAS, FMS+MAS ve Kontrol Gruplarının Vitamin D ve PTH Düzeyleri**

FMS, MAS, FMS+MAS ve kontrol gruplarının 25(OH)D düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri tablo 5’de verilmiştir.

**Tablo 5: FMS, MAS, FMS+MAS ve Kontrol Gruplarının 25(OH)D Vitamini Düzeyleri**

25(OH)D düzeyi (ng/mL)	FMS n:23	MAS n:36	FMS+MAS n:21	KONTROL n:39
En düşük	4,46	7,8	3,49	7,3
En yüksek	49,19	69,53	47,72	77,91
Ortalama	16,5	25,5	20,6	26,5



FMS, MAS, FMS+MAS ve kontrol gruplarının sistemik hastalıkları ekarte etmek için bakılan biyokimyasal parametreler tablo 6 'da verilmiştir. Glu, Üre, Kreatinin, Ürik asit, LDH, AST, ALT, T.protein, Albumin, ALP, Ca, P, Hb, Htc, WBC, RBC, PLT, Sedimentasyon düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6: Hasta ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Parametreleri**

<b>Parametreler</b>	<b>FMS n:23</b>	<b>MAS n:36</b>	<b>FMS+MAS n:21</b>	<b>KONTROL n:39</b>	<b>P</b>
<b>Glukoz (mg/dl)</b>	101±16,6	94,8±16,4	94,4±17,6	91,6±8,7	0,11
<b>Üre (mg/dl)</b>	27,9±8,8	25,4±8,3	24,6±7,4	23,7±5,8	0,21
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,7±0,1	0,7±0,1	0,7±0,08	0,7±0,1	0,34
<b>Ürik asit (mg/dl)</b>	3,2±1,02	3,8±1,20	3,1±1,09	3,3±1,0	0,07
<b>LDH (U/L)</b>	190,2±45,6	166,8±20,1	179,5±46,9	171,1±33,3	0,08
<b>AST (U/L)</b>	20,7±8,2	20,1±8,2	18,7±5,3	18,0±3,7	0,36
<b>ALT (U/L)</b>	21,1±11,1	23,5±22,4	19,8±17,5	17,8±8,6	0,48
<b>T.protein (gr/dL)</b>	7,4±0,4	7,3±0,3	7,3±0,3	7,2±0,3	0,11
<b>Albumin (gr/dL)</b>	4,2±0,3	4,2±0,3	4,2±0,3	4,1±0,3	0,26
<b>ALP (U/L)</b>	69,4±24,8	68,3±20,7	64,3±26,9	71,0±34,8	0,84
<b>Ca (mg/dl)</b>	9,4±0,3	9,5±0,4	9,4±0,4	9,2±0,5	0,20
<b>P (mg/dl)</b>	3,5±0,5	3,5±0,5	3,3±0,4	3,4±0,5	0,58
<b>Hb (gr/dL)</b>	12,4±2,6	13,4±1,3	12,8±1,2	13,1±1,8	0,22
<b>Htc (%)</b>	37,7±2,7	39,2±3,6	37,2±2,9	38,3±3,6	0,14
<b>WBC (10<sup>3</sup>/UL)</b>	7,5±1,7	7,5±2,1	6,9±1,2	7,5±1,9	0,58
<b>RBC (10<sup>6</sup>/UL)</b>	4,6±0,3	4,6±0,4	4,6±0,2	4,6±0,4	0,86
<b>PLT (10<sup>3</sup>/UL)</b>	276,1±67,5	244,1±62,7	257,5±71,7	252,1±44,3	0,25
<b>Sedim (mm)</b>	11,0±6,3	7,5±4,4	9,1±8,1	9,5±6,1	0,19

( $p<0,05$ )

FMS'li hastalarda 20 ng/ml düzeyinin altında ve üstünde 25(OH) D vitamini seviyelerine göre klinik ve biyokimyasal parametreleri tablo 7'de verilmiştir. NHP-Ağrı skoru ve güneşlenme süresi 25(OH) D vitamini 20 ng/ml üstünde olanlarda anlamlı derecede daha yüksek iken, ağrı süresi 25(OH) D vitamini 20 ng/ml altında olanlarda anlamlı derecede daha yüksek bulundu, diğer parametreler bakımından oluşan fark istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur.

**Tablo 7: FMS'li Hastalarda 20 ng /ml Düzeyinin Altında ve Üstünde 25OHD Seviyelerine Göre Klinik ve Biyokimyasal Parametreler**

FMS	Vitamin D<20ng/ml n:18	VitaminD>20ng/ml n: 5	P
<b>Ortalama 25(OH)D (ng/ml)</b>	11,7±4,3	33,8±11,7	<b>0,000*</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	40,6±10,0	39,4±14,9	<b>0,46</b>
<b>Ağrı Süresi (ay)</b>	59,1±54,8	22,5±12,3	<b>0,031*</b>
<b>VAS Ağrı Skoru</b>	69,4±14,7	82,0±13,0	<b>0,94</b>
<b>HAD Depresyon</b>	8,1±5,6	6,8±4,8	<b>0,85</b>
<b>HAD Anksiyete</b>	8,6±3,8	8,0±4,3	<b>0,82</b>
<b>NHP-Ağrı</b>	62,0±29,9	83,5±15,7	<b>0,023*</b>
<b>NHP-Fiziksel Aktivite</b>	29,8±15,1	45,2±17,0	<b>0,887</b>
<b>NHP-Yorgunluk</b>	72,0±30,8	84,8±20,8	<b>0,30</b>
<b>NHP-Uyku</b>	40,5±25,2	51,6±35,6	<b>0,10</b>
<b>Hassas Nokta Sayısı</b>	13,2±2,0	15,0±1,8	<b>0,59</b>
<b>Güneşlenme Süresi</b>	1,6±1,1	2,7±2,2	<b>0,02*</b>
<b>Vücut Alanı</b>	19,9±15,1	28,6±22,1	<b>0,55</b>
<b>Kalsiyum(mg/dl)</b>	9,4±0,5	9,6±0,5	<b>0,70</b>
<b>Fosfor(mg/dl)</b>	3,5±0,6	3,5±0,6	<b>0,79</b>
<b>ALP(U/L)</b>	69,1±24,5	70,8±28,9	<b>0,94</b>
<b>PTH(pg/ml)</b>	59,1±26,5	81,0±51,1	<b>0,09</b>

\*p<0,05

Yaptığımız korelasyon çalışmasında ise FMS'de fosfor düzeyi ile ağrı süresi arasında ( $r = -0.587$ ,  $p = 0.004$ ) negatif korelasyon, hassas nokta sayısı ile VAS ağrı skoru arasında ( $r = 0.579$ ,  $p = 0.004$ ) pozitif korelasyon tespit ettik.

MAS'lı hastalarda 20ng/ml düzeyinin altında ve üstünde 25(OH) D vitamini seviyelerine göre klinik ve biyokimyasal parametreleri tablo 8'de verilmiştir. HAD anksiyete skoru, NHP-Fiziksel Aktivite skoru ve ALP düzeyi 25(OH) D vitamini 20ng/ml üstünde olanlarda anlamlı derecede daha yüksek iken, güneşe maruz kalan vücut alanı 25(OH) D vitamini 20ng/ml altında olanlarda anlamlı derecede daha yüksek bulundu; diğer parametreler bakımından oluşan fark istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur.

**Tablo 8: MAS'lı Hastalarda 20 ng /ml Düzeyinin Altında ve Üstünde 25(OH)D Seviyelerine Göre Klinik ve Biyokimyasal Parametreler**

MAS	Vitamin D<20ng/ml n:19	VitaminD>20ng/ml n:17	P
<b>Ortalama 25(OH)D (ng/ml)</b>	14,4±4,9	39,4±16,4	<b>0,000*</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	33,1±9,8	33,6±11,0	<b>0,56</b>
<b>Ağrı Süresi (ay)</b>	25.1±24.8	25,4±24,0	<b>0,90</b>
<b>VAS Ağrı Skoru</b>	60,5±18,4	61,7±17,0	<b>0,88</b>
<b>HAD Depresyon</b>	5,9±3,2	5,2±3,6	<b>0,77</b>
<b>HAD Anksiyete</b>	6,7±1,9	7,2±5,6	<b>0,004*</b>
<b>NHP-Ağrı</b>	32,8±30,8	22,9±32,4	<b>0,618</b>
<b>NHP-Fiziksel Aktivite</b>	14,3±13,1	14,2±19,8	<b>0,049*</b>
<b>NHP-Yorgunluk</b>	43,8±41,3	25,3±31,2	<b>0,18</b>
<b>NHP-Uyku</b>	19,2±22,4	26,8±22,9	<b>0,32</b>
<b>Hassas Nokta Sayısı</b>	2,1±1,1	2,3±1,0	<b>0,44</b>
<b>Güneşlenme Süresi</b>	1,6±1,3	1,7±1,0	<b>0,51</b>
<b>Vücut Alanı</b>	25,5±17,6	42,3±24,4	<b>0,009*</b>
<b>Kalsiyum(mg/dl)</b>	9,5±0,6	9,5±0,5	<b>0,24</b>
<b>Fosfor(mg/dl)</b>	3,5±0,5	3,5±0,5	<b>0,83</b>
<b>ALP(U/L)</b>	67,0±14,7	69,7±26,3	<b>0,04*</b>
<b>PTH(pg/ml)</b>	50,9±25,7	49,6±20,8	<b>0,74</b>

p<0,05

Yaptığımız korelasyon çalışmasında MAS'lı hastalarda, fosfor düzeyi ile ağrı süresi (r =0.349, p =0.037) arasında pozitif korelasyon ve PTH ile güneşe maruz kalan vücut alanı (r =-0.428, p =0.009) arasında negatif korelasyon tespit ettik.

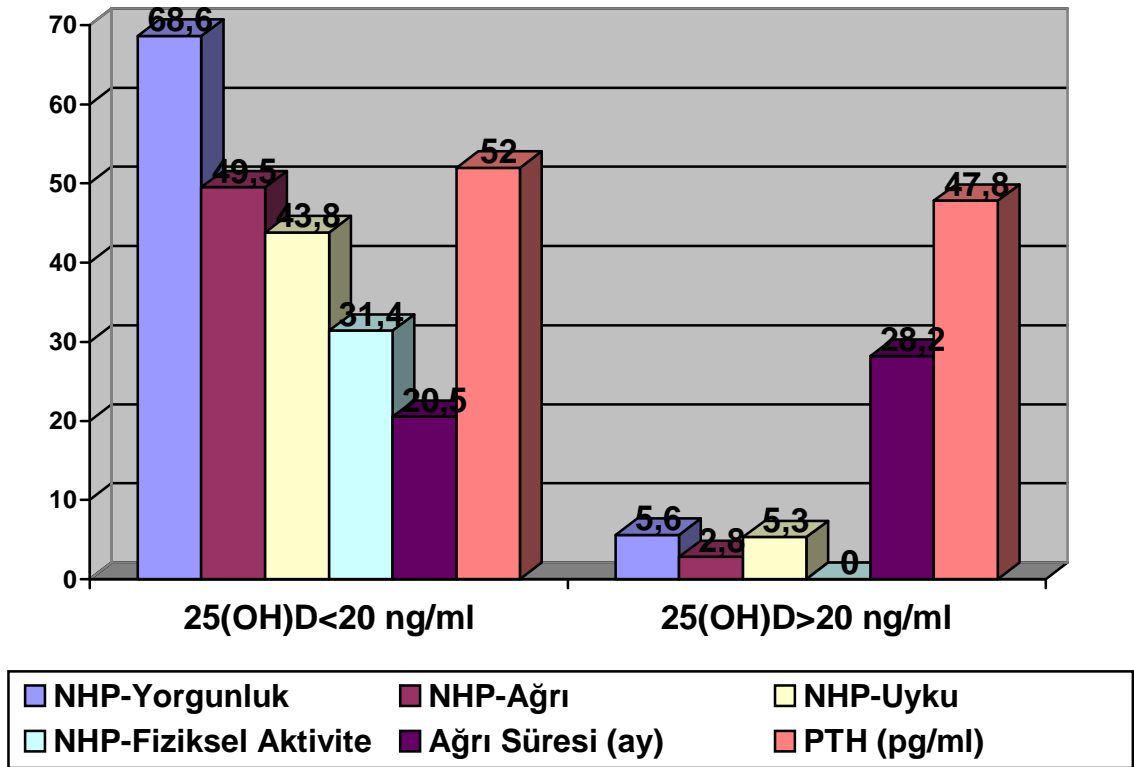
FMS+MAS'lı hastalarda 20ng/ml düzeyinin altında ve üstünde 25(OH) D vitamini seviyelerine göre klinik ve biyokimyasal parametreleri tablo 9'da verilmiştir. NHP-Ağrı skoru, NHP-Fiziksel Aktivite skoru, NHP uyku skoru, NHP Yorgunluk skoru ve PTH düzeyleri 25(OH) D vitamini 20ng/ml altında olanlarda anlamlı derecede daha yüksek bulundu, ağrı süresi ise 25(OH) D vitamini 20ng/ml üstünde olanlarda anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Diğer parametreler bakımından oluşan fark istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur (Grafik 5).

**Tablo 9: FMS+MAS'lı Hastalarda 20 ng /ml Düzeyinin Altında ve Üstünde 25OHD Seviyelerine Göre Klinik ve Biyokimyasal Parametreler**

<b>FMS+MAS</b>	<b>Vitamin D&lt;20ng/ml</b> <b>n:14</b>	<b>VitaminD&gt;20ng/ml</b> <b>n:7</b>	<b>P</b>
<b>Ortalama 25(OH)D(ng/mL)</b>	14,1±4,6	33,4±9,1	<b>0,000*</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	33,1±8,3	42,2±10,5	<b>0,46</b>
<b>Ağrı Süresi (ay)</b>	20,5±12,0	28,2±26,3	<b>0,001*</b>
<b>VAS Ağrı Skoru</b>	63,5±12,1	71,4±12,1	<b>0,88</b>
<b>HAD Depresyon</b>	9,8±4,3	2,8±2,4	<b>0,29</b>
<b>HAD Anksiyete</b>	10,1±3,9	3,0±2,3	<b>0,12</b>
<b>NHP-Ağrı</b>	49,5±30,8	2,8±7,6	<b>0,017*</b>
<b>NHP-Fiziksel Aktivite</b>	31,4±19,1	0,0±0,0	<b>0,003*</b>
<b>NHP-Yorgunluk</b>	68,6±35,7	5,6±14,8	<b>0,002*</b>
<b>NHP-Uyku</b>	43,8±28,8	5,3±6,7	<b>0,003*</b>
<b>Hassas Nokta Sayısı</b>	13,2±2,1	13,5±2,6	<b>0,59</b>
<b>Güneşlenme Süresi</b>	2,3±1,6	2,0±2,0	<b>0,26</b>
<b>Vücut Alanı</b>	31,9±25,6	20,0±20,5	<b>0,07</b>
<b>Kalsiyum(mg/dl)</b>	9,6±0,6	9,2±0,4	<b>0,23</b>
<b>Fosfor(mg/dl)</b>	3,5±0,4	3,0±0,4	<b>0,64</b>
<b>ALP(U/L)</b>	59,2±20,1	74,5±36,7	<b>0,37</b>
<b>PTH(pg/ml)</b>	52,0±13,8	47,8±23,5	<b>0,01*</b>

\* p<0,05

Yaptığımız korelasyon çalışmasında FMS+MAS'lı hastalarda 25(OH) D vitamini ile vücut alanı ( $r = -0.458$ ,  $p = 0.037$ ), NHP-Ağrı skoru ( $r = -0.567$ ,  $p = 0.008$ ), NHP-Fiziksel Aktivite skoru ( $r = -0.696$ ,  $p = 0.000$ ), NHP uyku skoru ( $r = -0.575$ ,  $p = 0.006$ ), NHP Yorgunluk skoru ( $r = -0.554$ ,  $p = 0.009$ ), HAD Depresyon skoru ( $r = -0.494$ ,  $p = 0.032$ ), HAD Anksiyete skoru ( $r = -0.675$ ,  $p = 0.001$ ) arasında negatif korelasyon varken, PTH ile ağrı süresi ( $r = 0.749$ ,  $p = 0.000$ ), ALP ile VAS ağrı skoru ( $r = 0.519$ ,  $p = 0.016$ ), tetik nokta sayısı ( $r = 0.609$ ,  $p = 0.003$ ) arasında pozitif korelasyon tespit ettik.



**Grafik 5: FMS+MAS'lı Hastalarda 20 ng /ml Düzeyinin Altında ve Üstünde 25(OH) D Vitamini Seviyelerine Göre PTH ve Klinik Parametreler**

## 5.TARTIŞMA

D vitamini kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasının en önemli fizyolojik düzenleyicilerinden biridir. Aynı zamanda serum kalsiyum düzeyinin düzenlenmesinde parathormon ile sinerjik etki göstermekte ve kemik mineralizasyonuna katkıda bulunmaktadır (8). Vitamin D diyet ile alınabildiği gibi aynı zamanda vücut tarafından da sentez edilebilmektedir. Bitkilerde bulunan ergokalsiferol ve hayvansal dokularda bulunan kolekalsiferol vitamin D kaynaklarıdır (44). 7-dehidrokolestrol dermis ve epidermiste güneş ışığına maruz kaldığında kolekalsiferole çevrilir (49).

Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilir. Özellikle besinlere D vitamini katılmadıkça gıdalara alınan vitamin D'nin büyük bir önemi yoktur (44, 51). El ve yüz açık olacak şekilde giyinenlerde güneş ışığından yeteri kadar yararlanıldığı ancak eşlik eden malabsorbsiyon, ilaçlar veya diyetle yetersiz D vitamini alınımının D vitamini eksikliğine neden olabileceği bildirilmiştir (13).

Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada güneş ışığına maruz kalma ve vitamin D eksikliği arasındaki ilişki irdelenmiş; 31 kadından sadece 3'ünün vitamin D seviyelerinin normal olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeninin multi faktöriyel olduğu; diyetle vitamin D yetersizliği, güneşten yararlanımın az olması ve ten rengi gibi faktörlere bağlı olabileceği bildirilmiştir (72). Yaptığımız çalışmada; FMS ve FMS+MAS'ta normalin altında Vitamin D seviyesi tespit etmemize rağmen FMS, MAS, FMS+MAS ve kontrol grubunda güneşlenme süreleri ve güneşlenen vücut alanı açısından istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi. Ama gruplar kendi içinde 20 ng/ml'nin altında ve üstünde diye sınıflandırıldığında D vitamini 20 ng/ml'nin altında olan FMS'li hastalarda güneşlenme süresi, MAS'lı hastalarda ise güneşe maruz kalan vücut alanı anlamlı derecede düşük bulundu.

D vitamini, PTH ve Ca dengesi arasındaki ilişkiler nedeniyle D vitamini yeterliliği, PTH yükselmesine neden olmayacak serum 25(OH)D düzeyi (eşik değer) saptanarak değerlendirilmektedir. Erişkinlerdeki çalışmalar 25(OH)D düzeyinin 37,5 nmol/L (15 ng/ml) altına indiğinde PTH düzeyinin yükseldiğini göstermekte, dolayısıyla 15 ng/ml değeri, erişkinlerde 25(OH)D yeterliliği için 'eşik değer' olarak kabul edilmektedir. Bu eşik değer, 25(OH)D düzeyinin en düşük olduğu kış ve kış

sonu aylar için daha çok geçerlidir. Organizma, 25(OH)D düzeyi 11 ng/ml'nin altına indiğinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D düzeyini yükseltmekte; artan aktif D vitamini etkisiyle kemiklerden Ca mobilize edilerek bir 'kompanzasyon' sağlanmakta, ancak serum Ca düzeyini normal değerlere yaklaştıran bu süreç kemik mineralizasyonunu bozmaktadır (47). Çalışmamızda FMS'li grupta vitamin D düzeyini ortalama olarak 16,5 ng/ml; en düşük 4,46 ng/ml bulurken, MAS'lı grupta vitamin D düzeyi ortalama olarak 25,5 ng/ml; en düşük 7,80 ng/ml bulundu. FMS+MAS'lı grupta ise vitamin D düzeyi ortalama olarak 20,6 ng/ml en düşük 3,49 ng/ml seviyelerinde tespit edildi. Kontrol grubunda vitamin D düzeyini ortalama olarak 26,5 ng/ml en düşük 7,3 ng/ml seviyelerinde tespit ettik. Çalışmamıza katılan FMS, MAS, FMS+MAS ve kontrol grubunun toplamının % 54'ünde vitamin D seviyesinde düşüklük olduğu saptandı. D vitamini düzeylerindeki düşüklüğe rağmen Ca ve P düzeyleri normal aralıkta bulundu.

Literatürlerde Vitamin D'nin sınır değerleri tartışmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda sınır değer olarak 15 ng/ml kabul edilirken bazı çalışmalarda 15 ng/ml alt sınır değerinin normal iskelet bütünlüğünün sağlanmasında yetersiz olduğu bildirilmiştir (73). 25(OH)D düzeyi, < 20–25 nmol/L (< 8 ng/ml) ise ağır D vitamini yetersizliği; 25–40 nmol/L (8–15 ng/ml) ise, sınırdaki D vitamini yetersizliği; > 220 nmol/L (88 ng/ml) ve hiperkalsemi var ise, D vitamini intoksikasyonu düşünülmelidir (74). Serum 25(OH)D 50 nmol/L (20 ng/ml) düzeyinde vücut gücünü korurken seviyesi 30 nmol/L (12 ng/ml) nin altına indiğinde adalelerde güç kaybı, ağrı, yürüme, merdiven inip çıkmada zorlanma gelişir (61). Bizde yaptığımız çalışmada; FMS, MAS, FMS+MAS'lı hastaları kendi grupları içindeki karşılaştırmalarında 25(OH)D düzeyi için sınır değerini daha önce yapılan benzeri çalışmalarda (12, 13, 14) olduğu gibi 20 ng/ml kabul ettik.

D vitaminine bağlı olarak yetersiz Ca-P düzeyinin, kemiğin genişleyen kollajen matriksinin yeterince mineralize olamayıp kemiğin yumuşamasına ve kas-iskelet ağrısına neden olabileceği bildirilmiştir. Bu esnek matriks hidrate olarak genişlemekte ve bu da periost örtüsü altında dışa doğru basınç oluşturarak ağrıya yol açmaktadır (55). Schineder ve arkadaşları D vitamini seviyesini şizofren, alkolik ve depresyonlularda çalışmışlar ve vitamin D düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğunu tespit etmişler Ancak kalsiyum, fosfat ve PTH düzeyleri arasındaki

farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır (75). Bizim çalışmamızda da FMS'li hastalarda D vitamini azalmasına karşılık PTH artmıştır. Bu nedenle Ca-P düzeylerinde bir azalma saptanmamıştır. FMS+MAS'lı hastalarda ise D vitamini düzeyi kontrole göre düşük ve PTH düzeyi ise kontrole göre yüksek olmasına karşılık fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Gerwin D vitamini düşüklüğünü FMS ve MAS persistansına yol açtığını ve kronik FMS ve MAS hastalarında D vitamini düzeyine bakılmasını önermiştir (42).

Yener yapmış olduğu çalışmada FMS'lilerde PTH düzeylerini yüksek ve kontrole göre farkı istatistiksel açıdan önemli bulmuştur (13). Al-Allaf PTH düzeylerini yüksek ama kontrol grubuna göre farkı istatistiksel açıdan önemsiz bulmuştur (12). Demircan çalışmasında PTH düzeyini FMS hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunduğunu, D vitamini düşük ve normal hastalar karşılaştırıldığında PTH düzeylerinde herhangi bir istatistiksel anlamlılık saptanmadığını ancak, D vitamin düzeyi ile PTH düzeyi arasında negatif korelasyon saptandığını bildirmiştir (14). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da FMS'li hastalarda PTH düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. D vitamini düşük ve normal olan hastalar kıyaslandığında PTH düzeyleri sadece FMS+MAS'lı hastalarda yüksek ve farkı istatistiksel açıdan önemli bulundu. Bizim sonuçlarımız Demircan ve Yener'in bulmuş olduğu sonuçlarla paralellik göstermektedir

Al-Allaf ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalar da FMS'li kadınlarda kontrole göre anlamlı düşük vitamin D düzeyleri tespit etmiştir (12). Yener yaptığı çalışmada FMS hastalarında %47 oranında, kontrol grubunda ise %41 oranında D vitamini eksikliği tespit etmiş ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptamamıştır (13). Demircan ise yapmış olduğu çalışmada FMS'li hasta grubunda D vitamini eksikliği %46.58, kontrol grubunda ise %25.81 olarak saptamış ve farkı istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuştur (14). Bir başka çalışmada 75 FMS hastasının %70'inde D vitamini eksikliği saptanmış olup FMS hastalarının %13.3'ünde D vitamini eksikliği (25 nmol/L), %56'sında ise yetersizlik değerleri (25–50 nmol/L) bulunmuştur. Diğer bir çalışmada 150 persistan kas-iskelet ağrısı olan farklı yaş ve etnik grupta ki kadın ve erkek hastada %95 oranında vitamin D eksikliği saptanmıştır (76, 77). Plotnikoff ve Quigley'in yapmış oldukları çalışmada



ise kronik nonspesifik ağrısı olan hastaların %93'ünde vitamin D düzeyi ortalama olarak 12.08 ng/ml bulunmuştur. Hastaların %28'inde şiddetli hipovitaminosis D ( $\leq 8$  ng/ml) tespit edilirken, 5 hastada vitamin D seviyesini tespit edilebilir seviyenin altında bulduklarını bildirmişlerdir. Bu hastaların yaygın ağrı nedenlerinin düşük vitamin D düzeylerinden kaynaklanabileceğini bildirilmişlerdir (76). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada FMS'li grubun %78,3'ünde, MAS'lıların %52,8'inde, FMS+MAS'ın %66,7'sinde, kontrolün ise %11,8'inde D vitamini düzeyinin 20ng/ml'nin altında olduğunu tespit ettik. Demircan'ın bulguları bizim bulgularımızla uyumluluk göstermektedir. Bizimde çalışmamızda D vitamini düzeyi FMS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. FMS ile FMS+MAS'lı hastalardaki vitamin D düzeyi MAS'lı ve kontrol grubuna göre düşük bulundu. MAS'lılarda D vitamini düzeyi kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi.

Yener'in yaptığı çalışmada hastaların ağrı skorları kontrol grubuna göre anlamlıyken, D vitamini yüksek ve düşük olgular arasında ağrı skorlarında farklılık tespit edilememiş. PTH düzeyleri ile ağrı skorları arasında negatif korelasyon saptanmıştır (13). Demircan'nın yaptığı çalışmada PTH ile ağrı skorları arasında bir korelasyon saptanmazken; fosfor düzeyi ile hastanın ağrı şiddeti (VAS) ve yorgunluk derecesi (VAS) arasında korelasyon bulunmuştur (14). Biz de çalışmamızda FMS'de ağrı süresi ile fosfor düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit ederken, MAS'ta ağrı süresi ile fosfor düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit ettik. PTH düzeyleri ile ağrı süresi arasında bu korelasyonu saptamadık. FMS+MAS'ta ise PTH ile ağrı süresi arasında pozitif korelasyon tespit edilirken fosfor düzeyi ile korelasyon tespit edilmedi. FMS ve MAS ağrı ve yorgunluk gibi bazı semptomlara duyarlı hastalık grubudur. D vitamini eksikliği ve buna sekonder gelişen diğer laboratuvar parametrelerindeki bozukluk hastayı, ağrı gibi duyumlara daha sensitif hale getirip semptomları daha da şiddetlendirebilir. Osteomalazinin yaygın kemik ve kas ağrısı yapan bir hastalık olduğunu düşünürsek D vitamini eksik ve /veya yetersizliğinin ağrı duyarlılığını arttırdığı kanaatindeyiz.

Düşük D vitamini düzeylerinin daha çok anksiyete ve depresyonla bağlantılı olduğu belirtilmiştir (77). Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, vitamin D'nin kış aylarında pozitif affektı artırdığı, negatif affektı azalttığı bulunmuş (78). Berk ve

arkadaşlarında D vitamini yetersizliğinin fibromiyaljili hastalarda anksiyete ve depresyonla ilişkili olduğunu bildirmiştir (79). Schineder ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada vitamin D seviyesinin şizofrenlerde (n:34), alkoliklerde (n:30) ve depresyon (n:25) hastalarında kontrol grubuna (n:31) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğunu tespit etmişler ancak bunun nedeninin sosyo ekonomik ve beslenme ile ilgili olabileceğini düşünmüşlerdir (75). Armstrong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, D vitamini eksikliği (<25 nmol/l) ve D vitamini yetersizliği (25–50 nmol/l) olan hastaların sağlıklı kontrole göre daha yüksek anksiyete ve depresyon skorlarına sahip oldukları tespit edilmiştir (77). FMS, MAS, FMS+MAS'lı hastalarda anksiyete ve depresyon skorlarını kontrole göre istatistiksel olarak yüksek anlamlı bulduk. FMS+MAS'lı hastalarda diğer gruplara göre fark istatistiksel açıdan önemli olmamakla birlikte belirgin bir artış göstermiştir. Ayrıca FMS+MAS'lı hastalarda anksiyete ve depresyon bakımından D vitamini 20 ng/ml'nin altında olanlarda 20 ng/ml'nin üstünde olanlara göre çok daha yüksek skorlar elde edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Anksiyete skoru FMS'li hastalardan D vitamini 20 ng/ml'nin üzerinde olanlarda 20 ng/ml'nin altında olanlara göre anlamlı bir fark göstermezken MAS'lı hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edildi.

Gloth ve arkadaşları da mevsimsel affektif bozukluğu olan hastalarda bir gruba 100.000 I.U. D vitamini diğer gruba fototerapi vermiş; D vitamini verilen grupta depresyon ölçümlerinde düzelme görülürken; fototerapi verilen hastalarda bir düzelme gözlemlenmemiştir (80). Bizim çalışmamızda da eşik değer üstündeki D vitamini düzeyine sahip FMS+MAS'lı hastalarda uyku, yorgunluk, ağrı, anksiyete ve depresyon skorlarında belirgin bir düzelme tespit edilmiştir. D vitamini düşüklüğünün kronik kas ağrılarında fiziksel aktivitede azalma ile beraber anksiyete ve depresyonda ağırlaştırdığını göstermektedir. Başaran ve arkadaşları D vitamininin yetersizliği ve eksikliğinin osteoporozlu hastalarda yaşam kalitesinin, fiziksel, sosyal ve mental fonksiyonların kötüleşmesine yol açtığını bildirmişlerdir (67).

Armstrong ve arkadaşları yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan hastaların kontrole göre daha yüksek anksiyete ve depresyon skorlarına sahip olduğunu bildirmiştir (77). Demircan ise yapmış olduğu çalışmada,

kontrol grubuna göre FMS'li hastalarda anksiyete ve depresyon skorları istatistiksel olarak anlamlı ancak hasta grubunda D vitamin düzeyleri 20 ng/ml'nin altında ve üzerindeki arasındaki karşılaştırmada anksiyete ve depresyon skorlarını birbirine yakın bulunduğunu bildirmiştir (14). Yener'in yaptığı çalışmada da depresyon skorları Demircan'ın bulgularına benzer olarak, FMS hastalarında daha anlamlı bulunmuş, D vitamini eksik ve normal olgular arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır (13, 14). Bizim çalışmamızda depresyon ve anksiyete skorları kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Tüm gruplar arasında güneşlenme süresi ve güneşe maruz kalan vücut alanında fark saptanmazken FMS'li grupta güneşlenme süresi açısından D vitamini seviyesi 20 ng/ml altında olan hastalar ile 20 ng/ml'nin üstünde olanla kıyaslandığında oluşan fark istatistiksel açıdan anlamlı düşük bulundu. MAS'lı grupta ise güneşe maruz kalan vücut alanı yüzdesi D vitamini seviyesi 20ng/ml altında olanlarda anlamlı düşük bulundu.

Demircan yapmış olduğu çalışmada hassas nokta sayısını, uyku skorunu kontrole göre yüksek saptamış ve farkı istatistiksel açıdan önemli bulmuştur (14). Yener de yapmış olduğu çalışmada hassas nokta sayısını, uyku skorunu kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuştur (13). Çalışmamızda da FMS'lilerde ve FMS+MAS'ta hassas nokta sayısını birbirine yakın ve kontrol grubuna göre farkı istatistiksel açıdan önemli tespit ettik. Uyku skorunu ise FMS'lilerde ve FMS+MAS'ta kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit ettik. Hassas nokta sayısı ve uyku problemi bakımından incelendiğinde bizim çalışmamız ile Yener ve Demircan'ın yapmış olduğu çalışma paralellik göstermektedir.

MAS'lılarda tetik nokta sayısı  $2,2 \pm 1,2$  iken FMS+MAS'ta  $3,2 \pm 1,3$  olarak tespit ettik. FMS ve MAS birlikte olduğu zaman tetik nokta sayısı artmıştır ve bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Uyku skoru açısından FMS ile FMS+MAS istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilemezken MAS ile FMS+MAS arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir. Uyku skoru FMS+MAS'lı hastalarda ciddi bir şekilde etkilenmektedir.

## 6.SONUÇ

Sonuç olarak FMS ve MAS oluşumunda tek bir patofizyolojik süreç olmamakla birlikte yapılan çalışmalar, birçok mekanizmanın bu sendromların oluşumuna katkıda bulunduğunu ve ayrıca her iki hastalığın da sıklıkla birlikte bulunabileceğini göstermektedir. FMS ve MAS birlikteliğinde D vitamini yetersizliğinin psikolojik durum ve yaşam kalitesini daha ciddi anlamda etkilediği görülmektedir.

Yaptığımız bu çalışmada; FMS ve FMS+MAS hastalarında normal popülasyonla kıyaslandığında D vitamini eksikliğinin ve/veya yetersizliğinin arttığı saptandı. D vitamin eksikliğinin FMS, MAS, FMS+MAS'lı hastalarda yaşam kalitesi, ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk, depresyon, anksiyete üzerine etkilerinin olduğu görüldü. Ağrı yorgunluk gibi şikâyetlerle polikliniklere başvuran hastalarda vitamin D düzeyi düşüklüğünün olabileceği düşünülüp D vitamini düzeyi de araştırılmalı. D vitamini eksikliğinin tespit edildiği durumlarda tedaviye eklemesinin faydalı olabileceği sonucuna varmak için daha geniş çaplı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kronik kas iskelet sistemi ağrılarında D vitamini düzeyinin araştırılması; refrakter anksiyete ve depresif duygulanım bozukluğuna sahip ve yaşam kalitesi olumsuz etkilenmiş hastalarda etkin tedavinin belirlenmesinde yol gösterici olabilir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Woolf A. D., Pfleger B. Burden Of Major Musculoskeletal Conditions. Bulletin of the World Health Organization. 2003; 81: 646–656.
2. Guyatt G.H.,Feeny D.H., Donald L.P. Measuring Health-related Quality of Life. Annals of İntenal Medicine. 1993;118 (8): 622–629
3. Marcus D.A. Kronik Ağrı ve Baş Ağrısı, Siva A. Kronik Ağrı Pratik Uygulama İçin Bir Birinci Basamak Bakım Rehberi. Newjersey. Humana Pres. 2005. 137–171
4. Sofu M., Akı S., Eskiuyurt N. ve ark. Fibromyalji Sendromunda Moklobemid'in Ağrı ve Psikolojik Parametreler Üzerine Etkinliği. Fizik Tedavi Rehabilitasyon Dergisi. 1996; 20 (3): 115–121
5. Uyar M. Amyofasiyal Ağrı Sendromu ve Diğer Muskuloskeletal Kökenli Ağrılar. Raj P.P. Ağrı. 2. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2002. 383–396
6. Kaya A, Kamanlı A, Saitoğlu M. ve ark. Miyofasiyal Ağrı Sendromlu Hastaların Serum Lipit Düzeyleri. Fırat Tıp Dergisi 2006; 11(3): 160–162
7. Raj P.P., Paradise L.A. Myofascial Pain Syndrome and Its Treatment in Low Back Pain. Semin Pain Med. 2004; 2: 167–174
8. Onat T., Emerk K., Sözman E.Y. İnsan Biyokimyası. Ankara. Palme Yayıncılık. 2002
9. Ardeniz Ö. Vitamin D ve İmmün Sistem. Türkiye Klinikleri J. Med. Sci. 2008; 28: 198–205
10. Heath K.M., Elovic E.P. Vitamin D Deficiency Implications in the Rehabilitation Setting. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2006; 85 (11): 916–923
11. Macfarlane G.J., Palmer B., Roy D. et al. An Excess of Widespread Pain Among South Asian: are Low Levels of Vitamin D İmplicated. Ann Rheum Dis. 2005; 64: 1217–1219
12. Al-Allaf A. W., Mole P. A, Paterson C. R. And Pullar T. Bone Health in Patients with Fibromyalgia. Rheumatology. 2003; 42: 1202–1206
13. Yener M. Fibromyaljili Hastalarda Serum 25-Hidroksi D Vitamini ve Parathormon Düzeyleri. Uzmanlık Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Rehabilitasyon A.B.D. 2005
14. Demircan Z. Fibromiyalji Hastalarında D Vitamini ve Diğer Laboratuar Parametrelerinin Klinik, Emosyonel Durum ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri. Uzmanlık Tezi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı 2008.
15. Göksoy T. Bel Bacak ağrılarının Dünyü, Bugünü ve Yarını. Aktüel Tıp Dergisi. Bel Ağrısı Özel Sayısı. 2006; 11 (1): 1–9
16. Aydınlı I. Ağrının Fiziopatolojisi, Türk Fiz Tıp Rehab. Derg. 2005; 51: 8–13
17. Çeliker R. Kronik Ağrı Sendromları. Türk Fiz Tıp Rehab. Derg. 2005; 51: 14–18

18. Aytar A. Kas İskelet Sistemi Hastalıklarına Bağlı Kronik Ağruların Yaşam Kalitesi Üzerine Olan Etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2007.
19. Eryavuz M. Hareket Sisteminin Ağrılı Sendromları. Günümüzde Hipokrat Aylık Sağlık Dergisi. 1998; 68: 19–24
20. Gürer G., Şendur Ö.F. Fibromyaljili Hastalarımızın Klinik Özellikleri ile Bulgular arasındaki Korelasyonlar, Romatizma, 2006; 21 (2): 41-44
21. Baysal Ö., Özcan C., Ersoy Y., Fibromyalji Sendromlu Hastalarda Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller (P300). Romatizma. 2000; 15 (2): 113–116
22. Tüzün F., Dinç A. Sırt Ağrılarında Yumuşak Doku Romatizmaları. Kemik Eklem Dekadında Sırt Ağrıları ve Yumuşak Doku Romatizmaları. İstanbul. Aka Ofset Aş. 2003;
23. Akkuş S. Fibromyalji. Göksoy T. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. İstanbul. Yüce Yayın. 2002. 777–789
24. Cöster L., Kendall S., Gerdle B. et al. Chronic Widespread Musculoskeletal Pain – A Comparison Of Those Who Meet Criteria For Fibromyalgia and Those Who Do Not. European Journal of Pain. 2008; 12: 600–610
25. Yılmaz H., Uğurlu H., Sallı A. Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda Kas Performansı. Romatizma. 2007; 22: 43–7
26. Şendur Ö.F., Ağrılı Kas Sendromları, Oğuz H., Dursun E., Dursun N. Tıbbi Rehabilitasyon. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. Cilt 3. 2004. 1221–1239
27. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia. Joint Bone Spine. 2008; 75: 273–279
28. Erdal A., Yıldırım K., Hacıbeyoğlu H., Fibromiyalji Sendromunda Kemik Mineral Yoğunluğu Değerleri: Osteoporoz İçin Bir Risk Faktörü mü?. Osteoporoz Dünyasından. 2003; 9 (2) : 59–62
29. Çapacı K., Hepgüler S. Fibromyalji Sendromu: Etiyopatogenez. Ege Fiz. Tıp. Reh. Der. 1998; 4 (3): 219–226
30. Bennett R.M., Clark S.C., Walczyk J. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Growth Hormone in the Treatment of Fibromyalgia. 1998; 104 (3) : 227–31
31. Ünal O.Ü. Denizli Honaz Organize Sanayii Bölgesinde Çalışan Tekstil İşçilerinde Fibromyalji Prevalansı ve Sosyodemografik Özellikleri. Uzmanlık Tezi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. 2006
32. Bengtsson A. The Muscle in Fibromyalgia. Rheumatology. 2002; 41: 721–724

33. Cantürk F. Fibromiyalji ve Diğer Eklem Dışı Romatizmal Hastalıklar. Beyazova M.,Gökçe-Kutsal Y. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara. Güneş Kitabevi. Cilt 2. 2000. 1654–1681
34. Goldenberg DL. Fibromyalgia and Related Syndromes. Rheumatology. Second Edition. Ed Klippel JH, Dieppe PA. 2000; 4 (15): 1–12
35. Koçanaoğulları H. Fibromyalji Sendromu.Gümüşiş G., Doğanavşargil E. Klinik Romatoloji. Deniz Matbaası. İstanbul. 1999; 549–554
36. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria For The Classification of Fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1990; 33 (2): 160–172
37. Bliddal H. Chronic Widespread Pain in the Spectrum of Rheumatological Diseases. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2007; 21 (3): 391–402
38. Hsu E. S. Myofacial Pain Syndrome and Fibromyalgia. Seminars in Anesthesia, Preoperative Medicine and Pain. 2003; 22 (3): 152–158
39. Bennett R., Myofascial Pain Syndromes and Their Evaluation. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2007; 21 (3): 427–445
40. Simons, D.G., Travell, J.G. Myofascial Pain And Dysfunction: The Trigger Point Manuel The Lower Extremities., Baltimore. Williams and Wilkins. 1992. Bölüm 2: 5–36
41. Tüzün F.,Eryavuz M.,Akarırmak Ü. Yumuşak Doku Romatizmaları. Hareket Sistemi Hastalıkları. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri LTD ŞTİ. 1997; 159–173
42. Gerwin R.D. A Review Of Myofascial Pain and Fibromyalgia – Factors That Promote Their Persistence. Acupuncture in Medicine. 2005; 23 (3): 121–134
43. Pearce J.M.S. Myofascial Pain, Fibromyalgia or Fibrositis, European Neurol, , 2004; 52: 67–72
44. Ataş A., Çakmak A., Soran M., D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. Bakırköy Tıp Dergisi. 2008; 4: 1–7
45. Burtis C.A., Ashwood E.R., Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Aslan D. 5. Baskı. Ankara. Palme Yayıncılık. 2005.
46. Nelson D.L.,Cox M.M. Lehninger Biyokimyanın İlkeleri. Kılıç N. 3.Baskı. Ankara. Palme Yayıncılık. 2005.
47. Hatun Ş., Bereket A.,Çalikoğlu A.H. Günümüzde D Vitamini Yetersizliği ve Nutrisyonel Rikets. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2003; 46: 224–241
48. Chemistry of Vitamin D. vitamind.ucr.edu/chem.html. 10.08.2008
49. Champe P.C., Harvey R.A. Lippincott's Mustrated Reviews Serisinden Biyokimya. Toklugil A., Dirican M., Ulukaya E. 2.Baskı.İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 1997.

- 50.** Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., et al. Harper Biyokimya. Dikmen N., Özgünen T. 25. baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2004
- 51.** Özkan B. Rickets. Güncel Pediatri. 2007; 5 (1): 34–41
- 52.** Holick M.F. Resurrection of Vitamin D Deficiency and Rickets. J Clin Invest. 2006; 116 (8): 2062–2072
- 53.** Karadavut K.İ., Başaran A., Çakçı A. Osteoporoz Tedavisinde Vitamin D'nin Yeri. Turkish Journal of Geriatrics. 2002; 5 (3): 115–122
- 54.** Faustino R. Pérez-López. Vitamin D and its Implications for Musculoskeletal Health in Women: An update. Maturitas. 2007; 58: 117–137
- 55.** Heath K.M., Elovic E.P., Vitamin D Deficiency Implications in the Rehabilitation Setting. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2006; 85 (11): 916–923
- 56.** Bikle D. D. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action. Singer F. Diseases of Bone and Mineral Metabolism. www.endotext.org (www.endotext.org/parathyroid/parathyroid3/parathyroidframe3.htm). 12.08.2008
- 57.** Smith C., Marks A.D., Lieberman M. Marks Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım. İnal M.E., Atik U., Aksoy N. ve ark. 2. Baskı. Ankara. Güneş Tıp Kitabevleri. 2007
- 58.** Özsoylu Ş. D vitamini Metabolizması. Katkı Pediatri Dergisi. Rickets. 1990; 11 (4): 359–366
- 59.** Biochemie und Pathobiochemie: Vitamin D-Stoffwechsels. [http://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie\\_und\\_Pathobiochemie:\\_Vitamin\\_D-Stoffwechsel](http://de.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Vitamin_D-Stoffwechsel). 10.08.2008
- 60.** Janssen H.C.J.P., Samson M.M, Verhaar H.J.J., Vitamin D Deficiency, Muscle Function, And Falls in Elderly People. Am J Clin Nutr. 2002; 75: 611–5.
- 61.** Kokino S., Pekindil Y., Hakgüder A. Postmenopozal Kadınlarda Kemik Mineral Yoğunluğu ile D Vitamini ve Diğer Laboratuar Değerlerin Karşılaştırılması. Osteoporoz Dünyasından. 2004; 10 ( 2): 70–73
- 62.** Transcriptional control of gene expression by 1,25(OH)2D3. www.nature.com/.../n73s/fig\_tab/4491279f1.html. 10.08.2008
- 63.** DeLuca H.F., Plum L.A., Clagett-Dame M. Selective Analogs of 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 for the Study of Specific Functions of Vitamin D. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology. 2007; 103: 263–268
- 64.** Holick M.F., Krane S.M. Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları .Braunwald E. Harrison. İç Hastalıkları Prensipleri. 14. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri. 2004. 2198–2201



65. Haspolat K, Soker M. Kemiğe Ait Biyokimyasal Değerler ve Onkoloji. Dicle Tıp Dergisi (Journal Of Medical School). 2002; 29 (3): 83–90
66. Lotfi A., Abdel-Nasser A.M., Hamdy A. at all. Hypovitaminosis D in Female Patients with Chronic Low Back Pain. Clin Rheumatol. 2007; 26: 1895–1901
67. Başaran S., Güzel R., Coşkun-Benlidayı İ. at all. Vitamin D Status: Effects On Quality of Life in Osteoporosis Among Turkish Women. Qual Life Res. 2007; 16: 1492–1499
68. Reichel H, Koeffler H.P, Norman A.W. The Role of the Vitamin D Endocrine System in Health and Disease. The New England Journal of Medicine. 1989; 320 (15): 980–991
69. Haussien D.A., McKenna S.P., Scott D.L. The Nottingham Health Profile as a Measure of Disease Activity and Outcome in Rheumatoid Arthritis. The British Journal of Rheumatology. 1997; 36: 69–73
70. Aydemir Ö. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenirlilik Çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi. 1997; 8 (4): 280–287
71. Akgül A. Tıbbi Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Teknikleri- SPSS Uygulamaları. YÖK Matbaası. Ankara. 1997
72. Fonseca V., Tongia R., El-Hazmi M., Abu-Aisha H. Exposure to Sunlight and Vitamin D Deficiency in Saudi Arabian Women. Postgraduate Medical Journal 1984; 60: 589–591
73. Thomas M.K., Lloyd J. M., Thadham R.I. Hypovitaminosis D in Medical Inpatients. The New England Journal of Medicine. 1998; 338 (12): 777–783
74. Alagöl M.F. D Vitamini Metabolizması. Türkiye Klinikleri J Endocrin. 2004; 2: 141–145
75. Schineider B., Weber B., Frensch A and et al. Vitamin D Schizophrenia, Major depression and Alcoholism. Journal of Neural Transmission. 2000; 107(7): 839–842
76. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of Severe Hypovitaminosis D in Patients with Persistent, Nonspecific Musculoskeletal Pain. Mayo Clin Proc. 2003; 78: 1463–1470
77. Armstrong DJ, Meenaagh GK. Vitamin Deficiency is Associated with Anxiety and Depression in Fibromyalgia. Clin Rheumatol. 2007; 26: 551–554
78. Özen Ş., Haspolat K. D Vitamini, Kalsiyum, Kemik Metabolizması ve Psikiyatrik Bozukluklar. Klinik Psikiyatri 2003; 6: 102–113
79. Berk M., Sanders K.M., Pasco J.A. and et al. Vitamin D Deficiency May Play a Role in Depression. Medical Hypotheses. 2007; 69: 1316–1319
80. Gloth F.M, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs Broad Spectrum Phototherapy İn The Treatment Of Seasonal Affective Disorder. J Nutr Health Aging. 1999; 3 (1): 5–7