



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA
HİPOTALAMİK-PİTÜİTER-ADRENOKORTİKAL AKS
VE DÜŞÜK DOZ KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİNİN
ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet DEVECİ

KAYSERİ - 2007



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA
HİPOTALAMİK-PİTÜİTER-ADRENOKORTİKAL AKS
VE DÜŞÜK DOZ KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİNİN
ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet DEVECİ

Danışman

Prof. Dr. Mehmet KIRNAP

KAYSERİ - 2007

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa no |
|---|-----------------|
| GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 3 |
| Giriş | 3 |
| Tarihçe | 3 |
| Epidemiyoloji | 4 |
| Etyopatogenez | 5 |
| Semptomlar | 10 |
| Tanı | 14 |
| Ayırıcı Tanı..... | 16 |
| Prognoz | 18 |
| Tedavi | 18 |
| Hipotalamik-Pitüiter-Adrenokortikal Aks | 22 |
| HPA Aksın Araştırılmasında Kullanılan Testler | 25 |
| Kortikosteroid Tedavisi | 30 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 33 |
| BULGULAR | 41 |
| TARTIŞMA | 52 |
| SONUÇLAR | 66 |
| KAYNAKLAR | 69 |

KISALTMALAR

| | |
|---------------|---|
| ACR | : American Collage of Rheumatology |
| ACTH | : Adrenokortikotrofik hormon |
| ANA | : Antinükleer antikor |
| AVP | : Arjinin-vazopressin |
| CRH | : Corticotropin releasing hormon |
| CRP | : C-reaktif protein |
| DHEAS | : Dihidroepiandrosteron sülfat |
| EEG | : Elektroensefalografi |
| EMG | : Elektromyografi |
| ESH | : Eritrosit sedimentasyon hızı |
| FMS | : Fibromyalji sendromu |
| GH | : Growth hormon |
| HIV | : Human Immundeficiency Virus |
| HPA | : Hipotalamo-pitüiter-adrenokortikal |
| IGF-1 | : Insulin like Growth Faktör-1 |
| IgG | : İmmünglobulin G |
| İTT | : İnsülin tolerans testi |
| KAS | : Kısa ACTH stimülasyon |
| MAS | : Myofasial ağrı sendromu |
| MİF | : Migrasyon inhibitör faktörün |
| MMPI | : Minesota Multiphasic Personalitiy Inventory |
| mRNA | : Messenger ribonükleik asit |
| POMC | : Pro-opiomelanokortin |
| PVN | : Paraventriküler nükleus |
| REM | : Rapid eye movement |
| RIA | : Radioimmune assey |
| TNF- α | : Tümör nekrozis faktör alfa |
| TSH | : Tiroid stimulan hormon |

TABLO LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1. Fibromiyalji sendromunda saptanan bazı nörohormonal bulgular..... | 9 |
| Tablo 2. Fibromiyalji sendromunda görülen semptomlar ve görülme sıklıkları | 11 |
| Tablo 3. Fibromiyalji sendromlu hastalarda ağrıyı artıran ve azaltan faktörler | 12 |
| Tablo 4. 1990 Amerikan Romatizma Derneği (ACR) Fibromiyalji sınıflandırma kriterleri..... | 15 |
| Tablo 5. Glukokortikoid ilaçların eş değer doz cetveli..... | 31 |
| Tablo 6. SF-36'nın Türk toplumu standartları..... | 36 |
| Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının temel özellikleri | 42 |
| Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunda FMS semptomları görülme sıklığı..... | 44 |
| Tablo 9. Hastaların ve kontrol grubunun klinik parametrelerinin kıyaslanması | 45 |
| Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının SF-36 alt boyutları skorları..... | 46 |
| Tablo 11. Hastaların ve kontrol grubunun bazal hormonları düzeyleri | 47 |
| Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun 1µg ACTH testi ile peak kortizol ve DHEAS yanıtları | 47 |
| Tablo 13. Deksametazon supresyon testi ile kortizol ve DHEAS yanıtları | 48 |
| Tablo 14. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası FMS semptomları..... | 49 |
| Tablo 15. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası VAS, FMS hassas noktaları sayısı, BDE skoru, total FIQ skoru, FIQ alt öğeleri skorları..... | 50 |
| Tablo 16. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası SF-36 alt boyut skorları | 51 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | Sayfa no |
|--|-----------------|
| Şekil 1. Fibromiyalji tanı kriterlerinde tanımlanan hassas noktalar | 19 |
| Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun düşük doz deksametazon suoresyon testi sonrası kortizol yanıtı | 48 |

TEŞEKKÜR

Bu araştırma konusunu öneren ve çalışmanın planlanmasından başlayarak her aşamasında devamlı teşvik ve desteğini gördüğüm asistanlık eğitimimde büyük katkıları olan Sayın Hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet KIRNAP'a derin minnet, hürmet ve teşekkürlerimi sunarım.

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon eğitimimin safhalarında yol gösterici olan Sayın Hocalarım Prof. Dr. Hüseyin DEMİR, Doç. Dr. Mustafa ÇALIŞ, Prof. Dr. Ömer Faruk ŞENDUR, Yrd. Doç. Dr. Gülcan GÜRER, Yrd. Doç. Dr. Ali AYDENİZ yardımlarını esirgemediler. Kendilerine eğitime olan katkılarından dolayı müteşekkirim.

Tezimin hazırlanması aşamasında çok yardımını gördüğüm, endokrin testlerin yapılması, verilerin yorumlanması ve tartışılmasında büyük emeği geçen Sayın Hocam Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTİMUR'a ve Yrd. Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ'ye, istatistikleri yapan Ruşen EREZ'e, hastaların psikiyatri konsültasyonunu yapan Dr. Akif ASDEMİR'e, hasta ve kontrol grubunun endokrinolojik testlerini yapan Hemşire Nilgün YILDIRIM'a ve burada adını saymadığım ancak tezimde emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince her konuda yakınlık gördüğüm, uyumlu bir çalışma içinde olduğumuz başta asistan doktor arkadaşlarım olmak üzere, fizyoterapistler, hemşireler ve kliniğin diğer personelini hayatım boyunca unutmayacağım ve hepsini sevgiyle hatırlayacağım.

Ayrıca, bugüne kadar her konuda maddi-manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anne ve babama, hayatımı paylaştığım, iyi-kötü günümde her zaman yanımda olan ihtisası kazanmamda ve tezimi hazırlamamda büyük teşvikini gördüğüm sevgili eşim Dr. Sibel DEVECİ'ye hayatım boyunca teşekkür borçluyum.

ÖZET

Bu çalışma; fibromiyalji sendromlu hastalarda hipotalamik-pituiter-adrenokortikal aks ve düşük doz kortikosteroid tedavisinin etkinliğini araştırmak amacıyla, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniği'ne Mayıs 2006-Nisan 2007 tarihleri arasında başvuran 1990 ACR kriterlerine göre FMS tanısı konmuş 21 kadın hasta ile 11 sağlıklı kadın kontrol grubunda yapıldı.

Hasta ve kontrol grubunda bazal kortizol, TSH, sT3, sT4, prolaktin, DHEAS, İGF-1, SHBG, prolaktin, FSH, LH, östrojen seviyeleri ve 1µg ACTH stimülasyon testi sonrası kortizol ve DHEAS cevapları, düşük doz deksametazon supresyon testi sonrası kortizol ve DHEAS cevapları ile düşük doz kortikosteroid tedavisinin etkinliği klinik olarak (FMS semptomları, fibromiyalji hassas nokta sayısı, ağrı VAS skoru, FIQ skoru, Beck depresyon envanteri skoru, SF-36 alt boyut skorları) ve hormonal olarak değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri benzerdi. Çalışmamızda hastaların bazal kortizol, SHBG seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı, düşük bulundu. 1µg ACTH stimülasyon testi sonrası pik kortizol yanıtı hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunurken DHEAS yanıtlarında fark yoktu. Düşük doz deksametazon supresyon testi sonrası kortizol yanıtı hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. DHEAS yanıtları arasında anlamlı fark bulunmadı. Bazal kortizol düzeyleri ile hastalık süresi arasında negatif korelasyon bulundu.

FMS'nda 6 aylık düşük doz kortikosteroid tedavisi uygulaması ile hastaların tedavi öncesi ile kıyaslandığında fibromiyalji hassas nokta sayısında, VAS skorunda, FIQ skorunda, SF-36 alt boyut skorlarında ve Beck depresyon envanteri skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme tespit edildi.

Sonuç olarak FMS'lu hastalarda hipokortizolemi, 1µg ACTH stimölasyon testine azalmış kortizol yanıtı ve deksametazon supresyon testinde daha az baskılanmış kortizol yanıtı bulunmuştur. Hastalık süresi ile bazal kortizol düzeyi arasındaki negatif korelasyon uzun süreli strese karşı zamanla hipokortizolizm geliştiğini düşündürmektedir. Ayrıca FMS'lu hastalarda düşük doz kortikosteroid tedavisi klinik olarak etkin bulunmuştur. Bu veri daha büyük hasta grubundan oluşan plasebo kontrollü çalışmalarla desteklenmelidir.

SUMMARY

Present study was carried out in 21 female patients with fibromyalgia syndrome (FMS), who were diagnosed according to 1990 ACR criteria, and 11 age-sex matched controls at Erciyes University Medical School Physical Medicine and Rehabilitation Department outpatient clinic between May 2006-April 2007. The main aim of the study was to investigate the hypothalamo-pituitary-adrenal axis changes in patients with FMS and the effects of steroid replacement therapy. .

The following parameters were evaluated in both patients and the controls: basal cortisol, TSH, sT3, sT4, prolactin, DHEAS, IGF-1, SHBG, FSH, LH, estrogen levels; peak cortisol and DHEAS levels after 1 µg ACTH stimulation test; cortisol and DHEAS responses after low dose dexamethasone suppression test; and the clinical (FMS symptoms, number of sensitive points, pain VAS score, Beck depression score, SF-36 subdimension scores) and hormonal effects of low dose corticosteroid treatment.

In patient group mean basal cortisol and SHBG levels were significantly low when compared to controls. Although in patient group peak cortisol response after 1 µg ACTH stimulation test significantly lower than controls, peak DHEAS responses were similar. Additionally cortisol response after low dose dexamethasone suppression test was significantly higher than controls, but DHEAS responses were similar. There was a significant negative correlation between disease duration and basal cortisol levels.

When we compared the parameters before and after 6 months of corticosteroid replacement in patients with FMS; fibromyalgia sensitive point score, VAS score, FIQ scores, SF-36 sub dimension and Beck depression scores were significantly improved after treatment.

In conclusion, hypocortisolemia, low peak cortisol response after 1 μ g ACTH stimulation test and less suppressed cortisol level after dexamethasone suppression test were demonstrated in the present study. The presence of negative correlation between the disease duration and basal cortisol levels suggest that long term stress may be responsible from hypocortisolemia. Additionally low dose corticosteroid replacement was clinically effective. Present findings need to be confirmed by placebo controlled studies with high number of patients.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüze kadar hekimleri en çok uğraştıran sorunlardan birisi ağrı semptomu olmuştur. Özellikle kronik ağrı, karşılaştığımız diğer semptomlar içerisinde oldukça önemli bir yer tutar ve tedavisi en zor olanıdır. Kronik ağrı ciddi fonksiyon kaybına yol açması, hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi ve yaşama isteğinde azalmaya neden olmasıyla da önem arz etmektedir. Kronik ağrı sendromları içerisinde fibromiyalji sendromu (FMS)'nin özel bir yeri vardır. Kronik ağrı ve özürüllüğe yol açan tablolar arasında FMS; görülme sıklığı, iş gücü kaybı, tanı ve tedavi masrafları yönünden ön sıralarda yer almaktadır. Uygulanmakta olan birçok psikososyal test FMS'nin, yaşam kalitesini en fazla etkileyen hastalıklardan biri olduğunu göstermiştir.

Fibromiyalji sendromu, kas iskelet sisteminde kronik yaygın ağrı ve belirli anatomik bölgelerde duyarlılık, beraberinde azalmış ağrı eşiği, uyku bozukluğu, yorgunluk, sabah tutukluğu gibi semptomlarla karakterize oldukça sık rastlanan bir yumuşak doku romatizmasıdır (1). Eşlik eden semptomlar hastadan hastaya değişkenlik gösterir. Fizik muayenede hastalar genellikle sağlıklı görünümde olmasına rağmen bazen endişeli ve depresif görülebilirler. Hassas noktaların varlığı, kütanöz hiperemi ve cilt katlama testi pozitifliğinin dışında fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları ve radyolojik tetkikler normaldir (1,2).

Fibromiyalji sendromunun etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. FMS pek çok faktörün etkileşimi sonucu ortaya çıkabilmektedir. Uyku bozuklukları, kas oksijenasyon bozukluğu, psikolojik, biyokimyasal, hormonal, immünolojik faktörler gibi pek çok faktörün rolü olabileceği ileri sürülmektedir.

Yapılan alışmalar FMS'lu hastalarda bir nöroendokrin ve otonomik disfonksiyonun olduğunu düşündürmektedir. FMS'lu hastalarda HPA aks aktivitesini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda hiperinsülinemik klemp tekniği ile oluşturulan hipoglisemiye ACTH cevabının anlamlı olarak azalmış olduğu, kortizol, dehidroepiandrosteron ve prolaktin cevabının normal olduğu (3) insülin ile oluşturulmuş hipoglisemik strese azalmış kortizol cevabının olduğu (4), yapılan CRH stimlasyon testine artmış ACTH cevabının (5-8) olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmalarda FMS'nda bir HPA aks disregülasyonu ve sonuçta tam olmayan bir kortizol yanıtı söz konusudur.

Fibromiyalji sendromunda genetik faktörler, travma, inflamasyon, mental stres, enfeksiyon gibi faktörler nöroendokrin anormallikleri tetikleyebilir yada modüle edebilirler.

Fibromiyalji sendromu gibi stresle ilişkili hastalıklar grubunda yer alan kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromunda da benzer nöroendokrinolojik bulgular tespit edilmiştir. Kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromlu hastaların üçte birinde adrenal bezden ziyade santral sinir sisteminden kaynaklanan hipokortizolizm söz konusudur (9,10).

Fibromiyalji sendromu tedavisi hasta eğitimi, farmakolojik tedavi, fizik tedavi, aerobik egzersiz, kognitif davranış tedavisi ve multidisipliner yaklaşımdan oluşur. Ancak literatürde 1985 yılında Clark ve arkadaşlarının fibrozit tedavisinde prednizolonun etkinliğini araştıran çalışma haricinde kortikosteroid tedavisinin etkinliği ile ilgili bir başka çalışma bulunmamaktadır (11).

Bu çalışmada primer fibromiyalji sendromu tanısı konmuş hastaların HPA aksındaki patolojinin seviyesi belirlendikten sonra hastalara düşük doz kortikosteroid tedavisi uygulanması ile hastaların klinik semptomları ve fonksiyonel iyileşmeleri üzerine etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GİRİŞ

Fibromiyalji sendromu, kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısı ve palpasyonla hassas noktalarda ağrıya halsizlik, katılık, anksiyete, uyku bozukluğu, ekstremitelerde parestezi, yumuşak dokularda şişlik hissi, irritable barsak sendromu, baş ağrısı ve huzursuz bacak sendromunun eşlik ettiği klinik tablodur (1). Tek başına görülebileceği gibi başka hastalıklara da eşlik edebilmektedir. O zaman hastalık tablosu “sekonder FMS” olarak adlandırılmaktadır.

Fibromiyalji sendromunda yaygın kas iskelet sistemi ağrıları bulunmasına karşın, hastaların çoğunda hassas noktaların varlığı, kütanöz hiperemi ve cilt katlama testi pozitifliğinin dışında fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları ve radyolojik tetkikleri normaldir.

2.2. TARİHÇE

Fibrozit, miyalji, myositis, myofasitis, fibromiyositis, fasiitis, myojelosis, müsküler romatizma, fibropatik sendrom, müsküler gerilim, non artiküler romatizma, psikojenik romatizm terimleri daha önceleri fibromiyalji sendromunu tanımlamak üzere zaman zaman eşanlamlı olarak kullanılmıştır.

On sekizinci yüzyılda Avrupa’da hekimler yumuşak dokularda meydana gelen ağrıları, artiküler romatizmalardan farklı değerlendirip, genel olarak “Müsküler Romatizma” olarak adlandırmışlardır. “Fibrozit” terimini ilk olarak 1904’te Sir

William Gowers, “Lumbago” makalesinde kullanmış, müsküler orijinli bel ağrısının ve müsküler romatizmanın fibröz doku inflamasyonuna bağlı olduğu görüşünü ileri sürmüştür. Bu düşünce; Stockman’ın müsküler romatizmada görülen nodüllerde ödematöz fibröz doku artışı bulguları ile desteklenmektedir (12). Fibromiyalji sendromdaki temel sorunun kas ağrısı olduğu, bu nedenle fibromiyalji olarak adlandırılması gerektiği ne sürülmüştür. Kas biyopsilerinde inflamasyon saptanamaması sonucu Yunus ve arkadaşları FMS’nun inflamatuvar ya da dejeneratif bir hastalık olmadığını, “Fibrozit” yerine “Fibromiyalji” deyiminin daha uygun olacağı görüşünü savunmuşlardır (12).

Tanı kriterlerinin netleşmesine yönelik ilk gerçekçi adımlar 1970’li yılların ortalarında fibrozitik hassas noktaların rapor edilmesi ile atılmıştır. Fibromiyalji terimi 1980’lerde fibrozit yerine tercih edilmeye başlanmış; “fibromiyalji tanı kriterleri”nin oluşturmasıyla hastalık yeni bir boyut kazanmıştır. Günümüze kadar bu kriterlerde bazı değişiklikler yapılmış ve son olarak 1990’da Amerikan Romatoloji Birliği (American Collage of Rheumatology = ACR), çok merkezli kriter komitesi tarafından kriter geliştirme çalışması sonuçları ışığında yaygın ağrı ve hassas noktaların ayrıntılı tanımlandığı kriterler yayınlanmıştır. Yıllardır tartışılmakta olan bu hastalığın varlığına yönelik birçok karşı görüş olsa da Dünya Sağlık rgt’nün 1992’de bu hastalığı resmen tanınması, tartışmalara son vermiştir.

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Romatoloji kliniklerine yeni başvuran hastaların %10-20’sini FMS’lu hastalar oluştururken tüm kliniklere başvuran hastaların %2.1-5.7’sini FMS’lu hastalar oluşturmaktadır (2,13). FMS prevalansı %2-5 olarak bildirilmektedir (2). Hastaların %90’ı kadındır ve bunların çoğunluğu doğurganlık çağındadır (14). FMS çoğunlukla 20-45 yaşları arasında görülmekle beraber, çocuklarda ve yaşlılarda da görülebilmektedir (15). Yaşın ilerlemesi ile görülme sıklığı artmaktadır (13,16). Evli olan ve yksekkul bitirenlerde daha sık görülmektedir (2).

2.4. ETYOPATOGENEZ

Fibromiyalji sendromunun etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber etyopatogenezde uyku bozuklukları, kas oksijenasyon bozukluğu, psikolojik, biyokimyasal, hormonal, immünolojik faktörler gibi pek çok faktörün rolü olabileceği ileri sürülmektedir.

2.4.1. Uyku bozuklukları

Fibromiyalji sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda uykunun non-REM safhasında bozukluklar saptanmıştır. Moldofsky ve arkadaşları; FMS'lu hastalarda yaptıkları uyku elektroensefalogram (EEG) çalışmalarında, uykunun non-REM de denilen 4. döneminde yani saniyede 1-2 dalganın olduğu periyotta, bu dönemin saniyede 10-12 dalgalık bir seri alfa dalgaları akımıyla bölündüğünü saptamışlardır (17). Yaptıkları bir başka çalışmalarında sağlıklı gönüllülerde non-REM döneminde, deneysel olarak benzer bir uyku düzensizliği yaratmışlardır. Yaklaşık 7 günün sonunda bu kişilerde de hassas noktalar ve diğer klinik belirtileri ile FMS tablosu oluştuğunu gözlemlemişlerdir. Aynı yazarlar daha sonra yaptıkları çalışmalarında EEG'de saptadıkları alfa EEG non-REM uyku bozukluğu paterninin FMS hastalarına özgü olduğunu ve izleme için kriter olabileceğini savunmuşlardır (18).

Dördüncü dönem uyku bozukluklarına alfa-delta uykusu da denilmektedir ve bu dönem uyku problemlerinin; bazı psikiyatrik sendromlarda, emosyonel streslerde, fiziksel travma sonrasında, romatoid artrit, nokturnal miyoklonusta ve uyku apnelerinde de görülebildiği belirtilmiştir (19). Dolayısıyla non-REM uyku bozukluğunun FMS için tipik olmadığı söylenebilir. Uyku bozuklukları tek başına FMS'nun etyopatogenezinden sorumlu tutulamaz.

2.4.2. Kas oksijenasyon bozukluğu

Günümüzde artık fibrozit deyiminin yanlış olduğu kabul edilmektedir. Çünkü FMS'lularda kaslarda bir inflamasyon saptanamamıştır. (20-22). Ağrılı kaslarda yapılan EMG çalışmalarında da anormal elektrofizyolojik bulgu saptanamamıştır (23). FMS'lu hastaların ağrılı noktalarından ve nodüllerden alınan kas örnekleri, ışık mikroskopunda incelenmiş ve iyi boyanmış mukopolisakkaritler, nükleus sayısında ve mast hücrelerinde artma olduğu bildirilmiştir (24).

Elektron mikroskobu incelemelerinde; Fassbender ve arkadaşları erken dönemde kapiller endotelial hücrelerde hipertrofi, mitokondrilerde azalma, güve yeniği görünümünde filamentler ve geç dönemde ise miyofibriler nekroz, glikojen depolarında artma ve sarkomerlerde düzensizlik saptamışlardır (25). Biyopsi araştırmalarında Yunus ve arkadaşları, ışık mikroskobunda hiç inflamasyon bulgusu görmemişler, 12 hastadan 7'sinde tip-2 lif atrofisi, 5'inde tip-1 liflerde güve yeniği görünümü saptamışlardır (22).

Bengtsson ve arkadaşları yaptıkları kontrollü çalışmalarında, ATP, ADP ve fosforilkreatin seviyelerinde azalma, AMP ve kreatinde artma saptamışlardır (26). Bu araştırma, FMS'lu hastalarda fiziksel uyumun düşük olduğunu gösteren kanıtlardandır. Sims ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FMS'nda kaslarda fosfokreatin, inorganik fosfat ve intrasellüler pH değerlerinde normal kontrollerden farklı bulgular saptamadıklarını bildirmişlerdir (27). Bengtsson ve arkadaşları, FMS'lu hastalarda kas O₂ doku basıncını da araştırmışlar, normal kontrollerle karşılaştırdıklarında etkilenen kasların hassas noktalarında, mikrosirkülasyonda azalma saptamışlardır (28).

Özetle; yapılan çalışmalara göre kas biyopsilerinde göze çarpan en önemli bulgu, inflamasyon değil, lokal anoksidir. Kasta bir sorunun varlığı kesin olmakla beraber bu durum şimdilik histolojik ve elektromiyografik çalışmalarla açıklanamamaktadır (29).

2.4.3. Psikolojik bozukluklar

Bugüne kadar yapılan çalışmalar FMS'lu hastalarda psikolojik faktörlerin rolü olduğunu göstermektedir. Yapılan araştırmalarda depresyon ve stresli yaşamın FMS'unda önemli bir yere sahip olduğunu ancak bu tip psikolojik bozuklukların kronik ağrı sendromlu hastalarda da bulunabileceğini ortaya koymuştur.

Fibromiyalji sendromu ile psikojenik ağrılar, psikonevrozlar ve kişilik bozuklukları arasında sıkı ilişki vardır (30). Psikolojik sendromlar ve FMS arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmalar mevcuttur (31,32). Payne ve arkadaşları FMS olan ve romatoid artritli iki hasta grubunu karşılaştırmışlar, FMS'lu hastalarda

acelecilik, hipokondriazis, histeri, psikopatik sapmalar, psikoasteni şizofreni ve manik patolojileri anlamlı oranda fazla saptamışlardır (33).

Yapılan bir araştırmada FMS'lu hastaların sadece %30'unda psikolojik bozukluk saptanırken %70'inde psikopatoloji saptanamamıştır (21). FMS'unda en sık karşımıza çıkan psikolojik rahatsızlık depresyondur (31).

2.4.4. İmmünolojik bozukluklar

Fibromiyalji sendromu bir immün sistem bozukluğu olabilir. Birçok romatizmal hastalığın etyolojisinde otoimmünite yer almaktadır. Son yıllarda FMS'nun da etyolojisinde de immün sistemdeki regülasyon bozukluğundan söz edilmektedir (34). FMS'nda hastaların %55'nde semptomların, aniden grip benzeri ateşli bir hastalık esnasında veya hemen sonrasında başladığı bildirilmiştir (35). Ayrıca FMS'nun Lyme hastalığı, Coxsaki ve Parvovirüs enfeksiyonları ve HIV enfeksiyonlarını takiben de gelişebildiğini bildiren yayınlar vardır (36-41).

Caro ve arkadaşları, FMS'lu hastaların distal ön kol deri biyopsilerinde dermoepidermal bileşkede %76 oranında IgG depolanması saptamışlardır (42). Aynı araştırmacı bir başka çalışmada FMS'lu hastaların %53'(36 hastanın 19)ünde, sağlıklı kontrollerin %17'(12 kontrolün 2'sinde)sinde dermoepidermal bileşkede IgG depozitleri bulmuştur (43).

2.4.5. Otonomik disfonksiyon

Fibromiyalji sendromlu hastalar düşük ağrı eşiği ve basınç, soğuk, sıcak gibi stimuluslara azalmış toleranstan oluşan anormal ağrı duyusuna sahiptirler. FMS patogenezinin anormal ağrı duyusu ile sonuçlanan santral sinir sistemindeki bozuklukları içerdiği belirtilmiştir (44,45). Adrenerjik sistemin aktivasyonundaki hata ağrı eşiğindeki azalma, artmış yorgunluk hissi, tutukluk ve ortostatik intoleransın sebebidir. Ayrıca paresteziler, baş ağrısı ve irritabl barsak sendromu da disotonominin belirgin işaretleridir (29).

Kontrollü yapılan bir çalışmada stellar ganglion blokajı ve bölgesel sempatik blokaj ile hassas nokta sayısının ve ağrının azaldığı gözlenmiştir (46). Mekanizması tam bilinmemekle beraber mekanizmalardan birinin kas hipoksisinin iyileşmesi olabileceği ileri sürülmüştür. Ağrıyı rahatlatma mekanizması santral de olabilir.

Çünkü sempatektomi, santral nedene bağılı refleks sempatik distrofinin de ağrısını iyileştirir (47). FMS'li hasta hastaların tilt table testi ile sağlıklı kontrollerden daha fazla oranda ortostatik hipotansiyonlarının olduğu gösterilmiştir (48).

2.4.6. Nörohormonal disfonksiyon

Fibromiyalji sendromunun etyopatogenezi tam anlaşılabilmiş değildir. Etyopatogeneze üzerinde durulan mekanizmalardan biri de nörohormonal disfonksiyondur. FMS'nda saptanan bazı nörohormonal bozukluklar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda gösterilen serebrospinal sıvıda substans P düzeyinde artma, serotonin metabolizması bozukluğu ve serotonin düzeyinde azalma FMS'nu santral ağrı bozukluğu olarak kabul edilen hipotezi desteklemektedir. Serotonin merkezi sinir sisteminde non-REM uykunun düzenlenmesinde ve talamus ile periferik sinir sisteminde ağrı algılamasında rol alır. Organizmanın duysal uyaranlara yanıtını sağlayan P maddesindeki değişiklikleri düzenler. Serotonin esansiyel bir aminoasit olan triptofandan yapılır. Azlığında non-REM uyku bozular, somatik yakınmalar, depresyon ve ağrı duyusunda artma meydana gelir.

Fibromiyalji sendromu ile ilişkili bir diğere peptid grubu da endorfinlerdir. Endorfinler ağrı duyumunu vücudun birçok bölgesinde modüle ederler. Kardiyovasküler kapasitesi yüksek, fiziksel kondüsyonu iyi olan kişilerde ağrı, hassas nokta sayısı ve psikolojik sıkıntı azalmakta, uyku bozukluğu oluşsa da fibromiyalji oluşturulamamaktadır. Bu durum fiziksel kondüsyonu yüksek kişilerde artmış endorfin salınımına bağlanmaktadır. Yapılan bir başka çalışmada FMS'lu hastalarda kontrol grubuna göre plazma nöropeptid Y düzeyi yüksek bulunmuştur. Nöropeptid Y düzeyi ile FMS semptomları (anksiyete, baş ağrısı ve tutukluk) arasında bir korelasyon bulunmuştur (49).

Tablo 1: Fibromiyalji sendromunda saptanan bazı nörohormonal bulgular

-
- Serum serotonin düzeyinde düşüklük
 - Serum triptofan düzeyinde düşüklük
 - Serebrospinal sıvıda P maddesi yüksekliği
 - Plazma nöropeptid Y düzeyinde düşüklük
 - Serum somatomedin C düzeyinde düşüklük
 - Büyüme hormonu düzeyinde düşüklük
 - Kortizol düzeyinin fizyolojik diüurnal dalgalanmasında bozukluk
 - CRH stimülasyon testinde artmış ACTH yanıtı
 - 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinde düşüklük
 - Otonomik sinir sistemi fonksiyonlarında sapma
 - Talamus, kaudat nükleus ve kortekste azalmış kan akımı
-

Yapılan çalışmalarda FMS'unda hipotalamus tarafından kontrol edilen pek çok hormonal aksta bozukluk olduğu gösterilmiştir. En sık gösterilen bulgu TSH yanıtında küntleşmedir. Yapılan çalışmalarda tiroid hormon konsantrasyonu düşük-normal bulunurken eş zamanlı tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi düşük bulunmuştur (50,51). Neeck ve Riedel TRH'ya küntleşmiş TSH ve artmış prolaktin cevabı bulmuşlardır (52). FMS'lu hastalarda hipotiroidi semptomlarına benzer şekilde soğuk intolaransı, düşük kan basıncı ve konstipasyon gibi bir çok otonomik bozukluk saptanır. Ayrıca fibromiyalji sendromlu hastalarda serum somatomedin C (insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)) düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır ki bu hormon büyüme hormonunun etkilerini yönlendirir ve kronik stresin nöromedyatörüdür. IGF-1, büyüme hormonu ile beraber uykunun 4. evresinde salgılanır ve FMS'nda düşük bulunmuştur (53).

Bagge ve arkadaşları FMS'lularda büyüme hormonu sekresyonunu sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (54). Bir başka çalışmada FMS'nun kadınlarda daha fazla görülmesinden yola çıkılarak seks hormonları incelenmiştir. Follikül stimüle edici hormon (FSH) artmasına rağmen östrojen düzeyi anlamlı olarak azalmış bulunmuştur.

Hipotalmo-pitüiter-adrenokortikal aks strese cevabın düzenlenmesinde major rol oynamaktadır. HPA aksını değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda FMS'li hastaların bazal nöroendokrin sistem aktivitesinin değerlendirilmesinde 24 saat boyunca her 10-20 dakikada bir alınan kan örneklerinde bakılan kortizol düzeyi FMS'li hastalarda sağlıklı kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (55). Hareketliliği azalmış FMS'lu hastalarda 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeyi düşük bulunmuştur (5,6,56). FMS'nda strese HPA aksının cevabını inceleyen çalışmalarda hiperinsülinemik klemp tekniği ile oluşturulmuş hipoglisemiye anlamlı azalmış ACTH cevabı ve normal kortizol, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve prolaktin cevabı bulunmuştur (3). Kırnap ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada insülin infüzyon tekniği ile oluşturulan hipoglisemiye azalmış kortizol cevabı bulunmuştur (4). Yapılan 3 çalışmada egzersize HPA aksının cevabı değerlendirilmiş kortizol normal ve azalmış olarak bulunmuştur (57-59). FMS'lu hastalara CRH stimülasyon testi yapılmış ve ACTH cevabının artmış olduğu bulunmuştur (5-8). Çalış ve ark. yaptıkları bir çalışmada primer FMS'lu hastalarda HPA aks aktivitesinin azalmış olduğunu bildirmişlerdir (60).

Çalışmaların sonuçlarında her ne kadar farklılık olsa da FMS'unda plazma kortizol cevabı anormaldir. Hipokortizolemi stresle ilişkili hastalıkları olan hastaların en azından bir alt grubunda yaygın endokrin bir anormalliktir. Farklı stresle ilişkili hastalıkların ve hatta kesin hastalığı olan subgrupların farklı hipokortizolizm paternleri ile karakterize olduğunu belirtmek önemlidir.

FMS'unda genetik faktörler, travma, inflamasyon, mental stres, enfeksiyon gibi faktörler nöroendokrin anormallikleri tetikleyebilir yada modüle edebilirler.

2.5. SEMPTOMLAR

Fibromiyalji sendromu semptomları, kas iskelet sistemi semptomları, kas iskelet sistemi dışı semptomları ve eşlik eden semptomlar olmak üzere geniş bir yelpazeye sahiptir. FMS'unda gözlenen semptomlar ve görülme sıklıkları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Fibromiyalji sendromunda görülen semptomlar ve görülme sıklıkları

| Semptom | Görülme sıklığı(%) |
|------------------------------------|---------------------------|
| Kas iskelet sistemi | |
| Yaygın ağrı | 100 |
| Katılık | 76 |
| Tüm vücutta acı | 62 |
| Yumuşak dokularda subjektif şişlik | 52 |
| Kas iskelet sistemi dışı | |
| Halsizlik | 87 |
| Sabah yorgunluğu | 75 |
| Uyku bozukluğu | 72 |
| Kognitif disfonksiyon | 61 |
| Mental stres | 61 |
| Anksiyete | 60 |
| Parestezi | 54 |
| Baş ağrısı | 54 |
| Sersemlik/baş dönmesi | 59 |
| Dismenore | 43 |
| Depresyon | 37 |
| Tinnitus | 17 |
| Sicca semptomları | 15 |
| Reynaud fenomeni | 14 |
| Eşlik eden semptomlar | |
| İrritabl barsak sendromu | 38 |
| Huzursuz bacak sendromu | 31 |
| Kadın üretral sendrom | 15 |

2.5.1. Kronik yaygın ağrı

Fibromiyalji sendromunun en temel semptomudur. Ağrı kronik, yaygın ve genellikle simetrikdir. En sık olarak boyun, sırt, omuz, bel ve göğüs duvarı

bölgesinde hissedilir. Aksiyal iskelet çevresindeki bu ağrılar dermatomal bir yerleşim göstermezler. Ağrının karakteri yanıcı, oyucu tarzdadır ve genellikle değişkenlik gösterir. Ağrılar sabahları artış gösterebilir ve şiddetli sabah tutukluğu ile beraber olabilir. Fibromiyalji sendromunda ağrıyı arttıran ve azaltan faktörler Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Fibromiyalji sendromlu hastalarda ağrıyı artıran ve azaltan faktörler

Ağrıyı artıran faktörler

Psikolojik stres(anksiyete/depresyon)

Kalitesiz uyku

Soğuk ve nemli hava

Fiziksel inaktivite

Gürültü

Yüksek çalışma temposu

Yorgunluk

Ağrıyı azaltan faktörler

Sıcak uygulamalar

Masaj

İstirahat

Germe egzersizleri

Hafif egzersizler

Tatil yapma

2.5.2. Yorgunluk ve halsizlik

Fibromiyalji sendromlu hastalar sabah yorgun kalktıklarını ifade ederler. Hastalar genelde gün boyu süren bir bitkinlik hissiyle gündelik işleri yapmada güçlük ve halsizlikten yakınrlar.

2.5.3. Uyku bozuklukları

Fibromiyalji sendromlu hastalarda sık rastlanan bir durumdur. Hastaların uykuya dalmada güçlük çekme, huzursuz uyuma, yatakta sık sık dönme, hemen uyanma ya da aralıksız uykuya rağmen sabah dinlenmemiş ve halsiz olarak kalkma gibi yakınmaları vardır.

2.5.4. Sabah Tutukluğu

Gün boyu süren tutukluk sabahları daha belirgindir. Tüm vücutta yaygın olmasına rağmen yataktan kalkma zorluğu oluşturmaz ve fonksiyonel bir kayıp oluşturmaz.

2.5.5. El ve ayaklarda subjektif şişme hissi

Hastaların yarısından fazlasında sabahları daha belirgin olan gerçek bir şişlik olmaksızın bir şişlik hissi vardır. Subjektif olan bu şişme hissi daha çok ekstremitelerdedir. Hastalar ellerini kolayca yumruk yapamadığını ifade ederler. FMS'unda objektif eklem şişliği bulunmaz (20).

2.5.6. Anksiyete ve depresyon

Fibromiyalji sendromlu hastalarda anksiyete ve depresyon prevalansı normal popülasyona göre daha yüksektir. FMS'nin tanısı için psikiyatrik bozukluğun olması ne gerekli nede yeterlidir. Psikolojik stres ve travma bu sendrom için predispozisyon yaratmaktadır. FMS'li hastalarda anksiyete ve mental stres depresyondan daha sık görülmekle beraber hastaların %50'ye yakınında görülmektedir.

2.5.7. Pareteziler

Hastaların uyuşma, karıncalanma, iğne batması şeklinde paretezik yakınmaları yaygındır. Bu yakınmalar daha çok üst ekstremiteler ve gövdedir. Bu hastalarda spesifik bir nöropatiye ait bulgular olmadığından ileri nörofizyolojik çalışmalar gereksizdir.

2.5.8. Baş ağrısı

Tipik gerilim tipi baş ağrısı olarak adlandırılan fronto-okspital baş ağrıları olabilir.

2.5.9. Diğer belirtiler

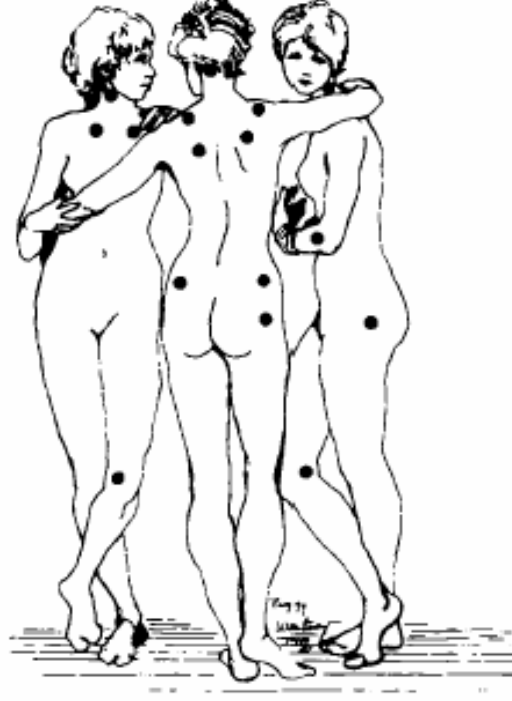
Raynaud fenomeni, irritabl barsak sendromu, kadın üretral sendrom, dismenore, huzursuz bacak sendromu, tinnitus, sersemlik-baş dönmesi, iç sıkıntısı, çarpıntıdır.

2.6. TANI

Kronik, yaygın kas iskelet sistemi ağrısı olan ve palpasyonla hassas noktalarda ağrısı bulunan bu hastaların tanısını koymak zor değildir. Ağrının yaygın kabul edilebilmesi için vücudun sağ ve sol, üst ve alt tarafında olmalıdır. Bunlara ek olarak aksiyal iskelet ağrısı (boyun, göğüs ön duvarı, torakal omurga ve bel ağrısı) olmalıdır.

Fibromiyalji sendromlu hastalarının fizik muayenesinde fibromiyalji hassas noktaları, deri kıvrım duyarlılığı, dermografizm, deride retiküler renk değişikliği dışında başka bulgu saptanmaz. Eşlik eden bir başka hastalık bulunmadıkça laboratuvar bulguları, radyolojik tetkikler ve EMG bulguları normal sınırlar içindedir.

Fibromiyalji sendromlu hastalarda fibromiyalji hassas noktaları vücudun sağ ve sol, üst ve alt yarılarında 18 tane olmak üzere simetrik olarak belirlenmiştir (Şekil 1). Fibromiyalji hassas noktaları yeterli düzeyde bir uyarı ile uyarıldığında ortaya çıkan ağrı lokalize kalır ve yayılmaz. Hassas noktaların muayenesi dolorimetre ile 4 kilogram basınç uygulanması ile yada pratik olarak en sık el baş parmağı olmak üzere işaret parmağı ile parmağın tırnak altı derisinde bir soluklaşma meydana gelinceye kadar bastırılarak yapılır. Bu muayene sırasında bir noktanın ağrılı kabul edilmesi için palpasyon hasta tarafından ağrılı olarak tanımlanmalıdır. Noktanın hassas olarak tanımlanması ağrı olarak kabul edilmez.



Şekil 1. 1990 ACR Fibromiyalji tanı kriterlerinde tanımlanan hassas noktalar

Tanı için şu anda en güncel ve geçerli görüş American Collage of Rheumatology (ACR) Multicenter Criteria Commitee tarafından 1990'da kabul edilen fibromiyalji klasifikasyon kriterleridir (1). Bu kriterler tablo 4'de verilmiştir. Bu kriterler FMS tanısı konmasında % 88.4 duyarlılığa ve % 81.1 özgüllüğe sahiptir (1).

Tablo 4. 1990 Amerikan Romatizma Derneği (ACR) Fibromiyalji sınıflandırma kriterleri (1)

1. En az üç aydır devam eden yaygın vücut ağrısı öyküsü olmalıdır.
2. Parmakla palpasyonda 18 bilinen hassas noktanın 11'inde ağrı olmalıdır.
3. Diğer bir klinik bozukluğun varlığı FMS tanısını geçersiz kılmaz.

2.7. AYIRICI TANI

Dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ile FMS tanısı rahatlıkla konulabilmektedir. Birçok hastada gerekli laboratuvar çalışmaları ve görüntüleme yöntemleri diğer hastalıklardan ayırt edilmesinde yararlı olur. Fibromiyalji sendromu ile karışabilen hastalıkların başında miyofasial ağrı sendromu (MAS) ve kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu gelmektedir. Ayrıca aşağıda sayılan diğer hastalıklarla da ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

1. Myofasial ağrı sendromu

Myofasial ağrı sendromu (MAS), derin kasların palpasyonu ile ağrıyı tetikleyen hassas noktaların, gergin fibröz bantların bulunduğu bölgesel ağrı ile karakterize bir klinik sendromdur. MAS tanısı FMS gibi klinik olarak konulmaktadır. Tetik nokta ile hassas nokta ayırımı iyi yapılmalıdır. Tetik nokta genellikle çok hassastır ve derindeki kasın en şişkin kısmında yerleşmiştir. FMS'unda hassas noktalar yeterli uyarılarla uyarıldığında ortaya çıkan ağrı lokalize kalır ve yayılmaz. Tetik noktalar dışında fizik muayene tamamen normal sınırlardadır.

2. Kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu

Kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu nöropsikiyatrik, nöroendokrinolojik, immünolojik semptomlarla kendini gösteren multisistemik tutulumlu, 6 aydan fazla süreli sakatlayıcı ve ağır bitkinlik ile karakterize bir santral sinir sistemi işlev bozukluğudur. Sürekli bitkinlik, ağrılar, uyku bozuklukları ve bilişsel bozukluklarla karakterize bu sendromun özgün bir tanı testi yoktur. Hastalığın tanısı semptomaya dayalı veya klinik temele dayalıdır. Hastalığın komorbid durumları ise fibromiyalji sendromu, myofasiyal ağrı sendromu, temporomandibuler eklem sendromu, irritable barsak sendromu, üretral sendrom, Reynaud fenomeni, depresyon, migren, alerjiler, Hashimoto tiroiditi, mitral valv prolapsusudur.

3. Romatizmal hastalıklar

- a. Romatoid artrit
- b. Sistemik Lupus Eritematozus
- c. Progresif sistemik skleroz

- d. Polimiyalji Romatika
- e. Sjögren Sendromu
- f. Polimiyozit, dermatomyozit
- g. Spondiloartropatiler

4. Metabolik hastalıklar

- a. Hipotiroidi
- b. Hipofosfatemi
- c. Hiperparatiroidi
- d. Osteomalazi
- e. Osteoporoz

5. Nörolojik hastalıklar

- a. Periferik nöropatiler
- b. Tuzak nöropatileri
- c. Multipl skleroz
- d. Myastenia gravis

6. Depresyon

7. Malignensi

8. Refleks sempatik distrofi sendromu

9. Temporomandibuler eklem ağrısı

10. Obstrüktif uyku apnesi ve diğer uyku bozuklukları

11. Kostokondritis

13. Osteoartrit

12. Enfeksiyonlar

- a. Hepatit C
- b. HIV
- b. Lyme hastalığı
- c. Cytomegalo virus enfeksiyonu

13. İlaçlar

- a. Statin sınıfı lipid düşürücü ajanlar
- b. Diüretikler

- c. Klofibrat
- d. Simetidin
- e. Lityum
- f. Sitotoksikler
- g. Alkol
- h. Amfetamin

2.8. PROGNOZ

Fibromiyalji sendromlu hastalar hastalıklarının ilerleyici olmadığı, uzun dönemde hiçbir organ hasarının olmayacağı konusunda muhakkak bilgilendirilmelidir. Buna rağmen klinik remisyon nadirdir (48).

Üç türlü klinik seyir görülebilir;

1. Remittan-intermittan: Semptomlar kaybolabilir veya sık olmayan bir biçimde tekrarlayabilir.

2. Fluktuasyon gösteren: Semptomlar hiç kaybolmaz ama aralıklı olarak hafifler.

3. Progresif: Semptomlar zaman içerisinde artar.

2.9. TEDAVİ

Fibromiyalji sendromunun tedavisi oldukça zor ve zaman alıcıdır. Tedavi modelleri remisyonu sağlarlar. Klinik tablonun oluşumunda ruhsal faktörler de önemli rol oynadığı için hasta bu yönüyle de ele alınmalı iyi bir hasta hekim diyalogu kurulmalıdır. Hastaların çoğu entellektüel kişiler olduğu için hastalıklarının nedeni kendilerine açıklanmalı, hastalığın tedavi edilebileceği, tehlikeli ve ilerleyici olmadığı, herhangi bir sakatlık bırakmadan iyileşebileceği anlatılmalıdır.

FMS tedavi ilkeleri şöyle sıralanabilir.

- Hekim hasta diyalogu
- Doğru tanı konulması

- Eşlik eden hastalıkların tanı ve tedavisi
- Hastanın eğitimi ve endişelerinin giderilmesi
- Semptomları şiddetlendiren faktörlerin tanımlanması ve ortadan kaldırılması
- Kişisel tedavi planı çizilmesi
- Uykunun düzenlenmesi ve kalitesinin artırılması
- Fiziksel aktivitenin basamaklı artırılması
- Farmakolojik tedavi
- Farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları
- Multidisipliner yaklaşım

Farmakolojik tedavi

Fibromiyalji sendromunda kullanılan ilaçlar daha çok santral sinir sistemi üzerine etki eden ilaçlardır. Bu ilaçlar antidepresan, kas gevşetici yada antikonvülzan etketi taşımakla beraber beyin ve spinal korda ağrı duyusu ve toleransını modüle eden çeşitli nörokimyasallar üzerinden (serotonin, norepinefrin, P maddesi gibi) analjezik etki gösterirler (61).

Antidepresan ilaç tedavisi

Kanıtı dayalı tıp çerçevesinde FMS tedavisinde etkili bulunan ajanlar (61) trisiklik antidepresanlar grubundan amitriptilin ve yine trisiklik yapıdaki kas gevşetici siklobenzapindir. Amitriptilin yatmadan önce 25-50 mg/gün alındığında hastaların ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluklarında düzelme sağlamıştır (62). Ancak hassas nokta ağrısında bir azalma sağlamamıştır. Benzer etkinlik ve yan etki 10-30mg/gün alınan bir myorelaksan olan siklobenzaprin ile de elde edilmiştir (61).

Fibromiyalji sendromu tedavisinde selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörlerinin (SNRI) etkinliği için orta derecede kanıt vardır. Fluoksetin 20-80mg/gün dozunda uygulandığında etkin bulunmuştur (63). Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) total skoru, ağrı, yorgunluk ve depresyon (kendini baskılanmış hissetme) gibi alt skorları iyileştirdiği kaydedilmiştir. Fluoksetin ve amitriptilin kombinasyonu semptomları azaltmada ayrı ayrı verilmelerine göre daha etkin olduğu bildirilmiştir (64). Yapılan bir başka

çalışmada sertralin (50 mg), amitriptilin kadar etkili bulunmuştur. Milnacipran ve duloksetin gibi yeni serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri etkili bulunmuştur (61).

Analjezik ilaçlar

Fibromiyalji sendromunda santral etkili tramadol, 200-300 mg/gün dozunda tek başına veya asetaminofen ile kombine edildiğinde ağrıyı iyileştirmede etkili bulunmuştur (61). Parasetamol ve NSAİD'ler etkili bulunmamıştır. Opioidlerin kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Antikonvülzan ilaçlar

Pregabalin ikinci kuşak antikonvülzan olup tek kör randomize kontrollü yapılan bir çalışmada etkili bulunmuştur. 450 mg/gün dozunda verildiğinde ağrının şiddetini birçok hastada %50'den fazla azaltmıştır (61).

Diğer ilaçlar

Tropisetron (5-hidroksitriptamin-3 reseptör antagonisti) ve 5-hidroksi triptofan (triptofan metaboliti) plaseboya göre daha etkili bulunmuştur (61).

Hormon ve destek tedavisi

Fibromiyalji sendromu tedavisinde kortikosteroid kullanımı ile ilgili kontrollü sadece bir çalışma yapılmış ve 10 mg/gün prednizon etkin bulunmamıştır (11). Düşük büyüme hormonu seviyesi tespit edilen FMS'lu hastalara parenteral büyüme hormonu uygulanmış fonksiyonlarda ılımlı düzelme tespit edilmiştir (65). FMS tedavisinde tiroid hormonu, dihidroepiandrosteron, melatonin yada kalsitonin kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışmalarla ilgili veri yoktur.

Kanıt dayalı tıp açısından etkin FMS tedavisi (21)

Etkinliği açısından güçlü kanıt bulunan yaklaşımlar

- Hasta eğitimi
- Amitriptilin
- Siklobezaprin
- Aerobik egzersizler
- Kognitif-davranış tedavisi
- Multidisipliner terapi

Etkinliği açısından orta derecede kanıt bulunan yaklaşımlar

- Tramadol
- Fluoksetin
- Sertralin
- Venlafaksin
- Milnacipran
- Duloksetin
- Pregabalin
- Güçlendirme egzersizleri
- Akupunktur
- Hidroterapi/Balneoterapi
- Biyofeedback

Farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları

Egzersiz

Fibromiyalji sendromu tedavisinde kardiyovasküler egzersizin etkinliği konusunda güçlü kanıt vardır. Aerobik egzersizlerin ve germe egzersizlerinin etkinliği klinik çalışmalarla desteklenmiştir (61). Egzersizin güvenilir ve etkili olduğuna hastalar inandırılmalı ve yavaş başlayıp süre ve şiddeti yavaş yavaş artırma gerekliliği vurgulanmalıdır. Havuz egzersizleri hastalar tarafından iyi tolere edilmiş ve özellikle faydalı bulunmuştur (61).

Kognitif-davranış tedavisi

Fibromiyalji sendromu tedavisinde psikolojik ve davranış tedavisi özellikle kognitif-davranış tedavisinin etkinliği konusunda güçlü kanıt bulunmaktadır. FMS'nda kognitif-davranış tedavisi ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ağrı şiddetinin azaldığı, yorgunluğun, mizacın ve fonksiyonların iyileştiği gösterilmiştir (66).

Multidisipliner tedavi

Fibromiyalji sendromu tedavisinde multidisipliner tedavi güçlü etkinliğe sahiptir. Yapılan çalışmalarda hastanın eğitimi, kognitif-davranış tedavisi egzersiz ile

kombine edildiğinde FIQ ile ölçülen FMS etki skorunda, anlamlı olarak ağrıda azalma ve 6 dakika yürümede iyileşme bulunmuştur (61).

Diğer tedaviler

Tetik nokta ve duyarlı nokta enjeksiyonları çok sık kullanılmasına rağmen bu konuda randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Kontrolsüz çalışmalarda kuru iğneleme, lidokain ve serum fizyolojik ile yapılan yumuşak doku enjeksiyonları eşit etkili bulunmuştur.

2.10. HİPOTALAMİK-PİTÜİTER-ADRENOKORTİKAL AKS

Hipotalamik-Pitüiter-Adrenokortikal aks strese cevabın regülasyonunda büyük rol oynar. Hipotalamus ve hipofiz çok yakın ilişkileri olan bir ünite oluştururlar. Bu ünite içinde iki sistem ayrı mekanizmalarla ilişkileri sağlar:

A-) Hipotalamus-nörohipofiz sistemi nörosekretuar regülasyon için örneklerden biridir. Gerçekten, belirli hipotalamus “nucleus”larındaki nöronlardan ayrılan sinir uçları, hipotalamus-nörohipofiz ilişkisini sağlayan en önemli elemanları oluşturur. Bu nöronlar vasopressin ve oxytocin salgılarından sorumludurlar. Bu hormonlar aksonlar aracılığıyla genel dolaşıma ulaşır (67).

B-) İkinci nörosekretuar mekanizma, diğer bir grup hipotalamus nucleuslarının nöronlarından kaynaklanan nörotransmitter ve nöral hormonlar, salıverici (releasing) ve engelleyici (inhibiting) etkileri aksonlar yolu ile hipofiz portal sistemine dökülerek hipofiz ön lobuna ulaşırlar ve adenohipofiz hormonlarının regülasyonunu sağlar (67).

Hipotalamus-hipofiz-adrenal korteks ekseninde corticotropin releasing hormon(CRH) ACTH’u salgılatır, bu da adrenal korteksten özellikle glukokortikoid salgısını uyarır (67).

Corticotropin releasing hormon (CRH): Strese cevabın düzenlenmesinde rolü büyük olan CRH 41 aminoasitli bir peptiddir. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 60 dakikadır (68). Hipotalamusta paraventricüler nükleus (PVN)’un ön bölümünde yer alan parvisellüler nöronlar tarafından salgılanır (69).

Bir nöropeptid olan arjinin-vazopressin (AVP), PVN'un parvisellüler nöronlarında üretilir ve hipofizeal portal sisteme salgılanır. Stres olmadan hem AVP hem de CRH portal sisteme pulsatil salınırken stres durumunda pulsasyon amplitüdü artar. Hipofizden ACTH salgılanmasında AVP, CRH'dan sonra ikinci önemli düzenleyicidir (69,70).

Pro-opimelanokortin (POMC): Peptid hormonlar genellikle endokrin hücrelerde prekürsör formda sentezlenir ve sonra matür hormona dönüşürler. Adrenokortikotropik hormonun prekürsörü POMC'dir. POMC genleri ön hipofizdeki kortikotrof hücrelerde yaygın olarak bulunur. Daha az oranda hipotalamusta ve çok düşük miktarlarda da testis, over, plasenta, adrenal medulla ile lökosit ve makrofajlarda gösterilmiştir.

Pro-opimelanokortin gen ekspresyonu birçok faktör tarafından düzenlenmektedir. En önemli uyarıcı faktör CRH'dur (71). Glukokortikoidler direkt kortikotroflara etkiyle ön hipofizde POMC mRNA düzeyini düşürürler ve hipotalamusta CRH'a etki ederek inhibisyon yaparlar. ACTH sekresyonu ağrı, infeksiyon, travma, elektrik şoku gibi streslerle artmaktadır. Bu tip stresler CRH üzerinden hipofizde POMC mRNA düzeylerini de arttıırırlar (72).

Adrenokortikotropik hormon (ACTH): En önemli etkisi adrenal steroidlerin salgılanmasını stimüle etmek olan ACTH, 39 aminoasitli bir polipeptittir. Kısa bir yarı ömrü (7-12 dakika) olan ACTH'nun prekürsörü 241 aminoasitli POMC'dir (68,71). ACTH, adrenal korteksten glukokortikoid ve androjenlerin salgılanmasını stimüle eder (73).

Ön hipofizden ACTH ve ilişkili peptidlerin salgılanması CRH ve vazopressin gibi hormonal faktörler yoluyla santral sinir sistemi tarafından düzenlenir (68). Ağrı, travma, hipoksi, akut hipoglisemi, soğuğa maruz kalma, cerrahi, depresyon ve vazopressin alımı gibi bir çok fiziksel, emosyonel, kimyasal stres ACTH ve kortizol salgılanmasını stimüle eder (68,69). Glukokortikoidler negatif feedback mekanizma ile CRH, AVP ve ACTH salınımını inhibe eder.

Glukokortikoidlerin ACTH salgılanmasına etkileri: Glukokortikoidler negatif feedback etki ile hem hipotalamik hem de hipofizer seviyede etkili olmaktadır.

Glukokortikoidler hem direkt olarak hipofizi hem de hipotalamus ve CRH sekresyonunu değiştiren diğer bölgeleri etkiler (72,73). Hızlı ve gecikmiş inhibisyon olmak üzere iki tip feedback mekanizma vardır. Gecikmiş tip inhibisyon POMC gen ekspresyonu ile açıklanmaktadır. Glukokortikoidlerin feedback etkisi CRH'nun hem sentez ve salınımının inhibisyonu hem de stresin indüklediği cevapların inhibisyonu olmak üzere birkaç düzeyde gözlenir (74). Hızlı tip inhibisyon uyarılmış CRH'unun supresyonu ile birliktedir; fakat bazal ACTH suprese olmaz.

Fizyolojik dozda kortizol strese ACTH cevabında yetersizliğe yol açmaz ancak yüksek doz glukokortikoid bu cevabı baskılar (68). Glukokortikoidlerin farmakolojik dozlarının kronik verililişi kesildikten sonra HPA aksı haftalar veya aylarca suprese kalabilir (75). Uzun süre glukokortikoidlerin verilmesi veya endojen olarak artışı HPA aksı inhibe ederek belirgin adrenal atrofiye neden olur (73). Glukokortikoid aşırı salgılanmasının önlenmesi veya eksojen alınımının kesilmesinden sonraki iyileşme döneminde önce ACTH artar, takiben glukokortikoid sekresyonu artar.

Adrenokortikotropik hormonun salgılanma özellikleri

Sirkadiyen ritim: Diğer canlılarda olduğu gibi insanlarda da endojen bir pacemaker vardır. Hipotalamusta suprakiazmatik nükleus sirkadiyen peryodisite de en önemli beyin bölgesidir (68,74). İnsanlarda plazma ACTH düzeyinde yükselme saat 03.00'da gözlenir ve 08.00'da pik yapar, giderek azalır, gece yarısına doğru en düşük düzeye iner (69,72). Sirkadiyen ritim zamanı güneşle ilgili olarak aydınlık ve karanlık şiftleriyle senkronizedir (74).

Pulsatil sekresyon: Kısa epizodik artışlarla salınan ACTH kortizol salınımını artırır. Ayrıca ACTH büyük amplitüdlerle epizodik salınır ve diüurnal ritim oluşur. İnsanlarda ACTH'un 39 dakikada bir pulsatil salınımının olduğu ve bir salınımın yarılanma süresinin 19 dakika sürdüğü gösterilmiştir (72).

Kortizol salınımı akut değişikliklere dirençlidir. Yatakta uzun süre dinlenme, sürekli yemek yeme, beş gün aç kalma ve iki-üç gün uykusuz kalma ritmi değiştirmez.

Steresin ACTH salgılanmasına etkisi: Akut fiziksel veya psikolojik stresler HPA aksı etkiler ve bu stres ACTH ve kortizol artışıyla sonuçlanır. Fiziksel ve psikolojik stresler ciddi travma, yanık, major cerrahi, hipoglisemi, hipotansiyon, hemoraji, anestezi, immobilizasyon, egzersiz, soğuğa maruz kalma, enfeksiyon, ateş, sigara içme, ağrı bulantı ve korku gibi nedenleri kapsar. Stres tipine göre aktive olan nöron değişse de sonunda ortak yol median eminestir. Günün farklı zamanlarında stresin tipine göre ACTH cevabının miktarı da değişir (72).

Glukokortikoidler: Glukokortikoidler HPA aksında son üründür. Vücut hemostazı ve organizmanın strese cevabını kontrolde hayati önemi vardır.

Özet olarak, glukokortikoid salınımını hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezler arasındaki hormonal etkileşimler sonucu, nöral ve diğer stimüluslar tarafından düzenlenir. Strese cevapta olduğu gibi beyinden gelen nöral stimulus hipotalamik nöronlardan CRH, AVP ve diğer ajanların hipotalamo-hipofizer portal kana salınımına neden olur. Bunlar hipofize taşınır ve sonuçta ACTH salınımına yol açarlar. ACTH adrenal korteksten kortizol ve diğer androjen steroidlerin salınmasına neden olur. Buna karşılık kortizol negatif feedback etki ile CRH, AVP ve ACTH sentez ve salınımını inhibe eder (73).

2.11. HPA AKSININ ARAŞTIRILMASINDA KULLANILAN TESTLER

Hipotalamo-pituiter-adrenokortikal aks yetersizliğinin araştırılmasında ilk basamak ACTH, kortizol ve DHEA/DHEAS'ı kapsayan hormonların bazal düzeylerinin ölçülmesidir. Adrenal yetersizliğin tanısında DHEA/DHEAS'ın önemi açık değildir ve ölçümü rutin olarak yapılmamaktadır. Diğer yandan adrenal yetersizliğin şiddetli olmadığı olgularda seyrek olmayarak sağlıklı olgularda ve hafif veya subklinik HPA aks yetersizliği olan olgularda bazal ACTH ve kortizol kan düzeyleri çakışır. Bu sebeple bazal ACTH ve kortizol seviyeleri ölçümü normal HPA aksı ve hafif HPA aks yetersizliğinin ayırımını yapmak için sadece nadiren kullanışlıdır.

2.11.1. Serum kortizol seviyesi

Kortizol diüurnal ritmi ve gün boyu pulsatil salınımı olan bir hormondur. Hastadan sabah saat 6-8 arasında alınan kanda tayin edilir. Hidrokortizon, metilprednizolon ve prednizolonla kortizol assayleri çapraz reaksiyon verirken deksametazonla vermez. Bu ilaçlar kortizol düzeyi tayininden 24 saat önce kesilmiş olmalıdır. Yine kortizol bağlayan globulini artıran durumlarda serum kortizol düzeyi artar ki bundan etkilenmeyen 24 saatlik idrarda serbest kortizol tayini hiperkortizolemide değerli olsa da adrenal yetmezlikte hastaların %20'sinde normal bulunabileceğinden tanıda değerli değildir (76).

Normal şartlarda sabah ölçülen serum kortizol düzeyi 9-25 µg/dL olup adrenal fonksiyonları bozuk olanlarda normalden farklı olma şartı yoktur (76). Yinede 19 veya 20 µg/dL olanlarda ileri tetkik gerekmediği, 2 veya 3 µg/dL altında olanlarda muhtemel adrenal yetmezlik olduğu ifade edilmektedir (77,78,79). Hipofiz cerrahisi geçirmiş kişilerde erken dönemde tekrarlı sabah serum kortizolü ölçümü 3-9 µg/dL (78) veya 2-10 µg/dL olanlarda dinamik testlerin gerekli olduğu belirtilmiştir (77).

Sepsis yapıcı ciddi hastalıklarda endojen HPA aksın ileri derecede aktive olduğu ve kortizol düzeylerinde belirgin artma gözlemlendiği belirtilmiştir (79). Ciddi strese rağmen rastgele alınan kortizol düzeyi 5µg/dL altında ise adrenal yetmezlik delili olarak alınabileceği ifade edilmektedir (76).

2.11.2. İnsülin tolerans testi

Sıklıkla HPA aksı araştırmada standart test olarak kullanılan İTT'nde insülinle oluşturulan hipoglisemik stres hipotalamik aktivasyon ile hipofizden ACTH salınımında artışa ve bu da adrenal bezlerden glukokortikoidlerin salgılanmasına neden olur (76,77). Yaşlılarda, iskemik kalp hastalığı olanlarda, epilepsi veya tedavi edilmemiş hipotiroidi, uzun sürmüş ileri hipoadrenalizm(karaciğerde glikojen deposu azaldığı, adrenalin ve glukagonun etkinliği bozulduğu için aşırı hipoglisemi riski) ve glikojen depo hastalığı olanlarda İTT kontrendikedir (80).

Sekiz saatlik gece açlığını takiben bazal kan alınıp 0.1-0.15 U/kg kristalize insülin iv olarak verilir. Şişmanlık, diabetes mellitus, cushing sendromu ve akromegali gibi durumlarda doz yüksek tutulur (0.2-0.3 U/kg). Hipoglisemi

semptomları ile birlikte glukoz düzeyleri 2.2nmol/L (40mg/dL) altına düşmüşse teste başlanır ve 2 saat süresince belirli aralıklarla kan alınır. Alınan kan örneklerinden glukoz, kortizol ve gerekli ise GH düzeyleri ölçülür (80). Genellikle testte ulaşılan pik kortizol düzeyi 20µg/dL ise teste cevap normal olarak kabul edilir (77). Bu teste yetersiz cevap bozukluğun yerini göstermez. Test HPA aksı değerlendirmede mükemmel bir testtir, ancak kontrendike olduğu durumların varlığında diğer testler kullanılmaktadır (76).

2.11.3. Metirapon testi

Spesifik olarak hipofiz fonksiyonlarını test etmek üzere geliştirilmiş olup strese cevabı ölçmez (76,81). Metirapon adrenal enzimlerden 11-β hidroksilazı inhibe eder. Bu enzim 11-deoksikortizolu (11-S) kortizole çevirir. Glukokortikoid aktivitesi olmadığından 11-S, ACTH üretimini inhibe etmez. Normal kişilere metirapon verilirse azalan kortizol ACTH'ünü stimüle eder, enzim blokajı sonucu 11-S birikir. Adrenal yetmezlikli bir hastada ise yetersiz 11-S artışı olur (76). Akut adrenal yetmezlik metirapondan sonra presipite olabileceğinden klasik metirapon testi yerine genellikle tek doz gece 30mg/kg ağızdan verilmesi ve ertesi sabah kortizol ve 11-S için kan alınması şeklinde uygulanmaktadır (81). Normal cevap 11-S için 7µg/dL ve yukarısı olmalıdır. Test sonunda enzim blokajının tam olduğunu söyleyebilmek için kortizol düzeyi 5µg/dL altında olmalıdır (76,77).

Fenitoin ve fenobarbital metirapon metabolizmasını artırarak enzim üzerindeki blokajını azaltır. Baş dönmesi, bulantı, nokturnal konfüzyon ve korkulu rüya görme gibi bazı yan etkileri olduğu bildirilmiştir (76). Testin sonuçlarının İTT ile tamamen uyumlu olduğu ve İTT yerine kullanılabilmesi belirtilmektedir (76,81).

2.11.4. Kısa ACTH stimülasyon testi

Bazal olarak 250µg sentetik ACTH iv verilmesinden sonraki 30. ve 60. dakikalarda kan alınarak kortizol düzeyi ölçülür (80). Testin ACTH'unun im veya iv verilerek yapılması halinde sonuçların farklı olmadığı gösterilmiştir (82). Bu test direkt olarak adrenal bezin fonksiyonel durumu test etmesine rağmen indirekt olarak HPA aksı değerlendirilir. Çünkü adrenal bez ACTH'un trofik etkisine bağımlıdır (58). Kronik adrenal yetmezliği olanda Kısa ACTH Stimülasyon (KAS) testi

mükemmel bir testtir (83). Ancak KAS testinin hipofiz cerrahisinden sonra yapılması tartışmalıdır. Çünkü ACTH eksikliği yeni oluştuğu için adrenal bezlerde atrofi gelişmemiştir ve dışarıdan verilecek ACTH'a yeterli cevap verecektir (76,84). Yine kronik glukokortikoid tedavisi alanlarda da testin yanıltıcı sonuçlar verebileceği bildirilmiştir (85).

2.11.5. Düşük doz (1µg) ACTH stimülasyon testi

Standart KAS testinde kullanılan ACTH dozu farmakolojik bir doz olup bu adrenal bezin maksimal sekresyon kapasitesini değerlendirmede yararlı olsa da sublinik adrenal yetmezliği değerlendirmek için fazladır. Sekonder adrenal yetmezliğin hafif formlarının tespitinde 1 µg ACTH ile yapılan testin standart KAS testine göre daha duyarlı olduğu bildirilmektedir (86,87). Normal bireylerde doz-cevap çalışması yapıldığında 0.5 µg ACTH'unun aynı pik kortizol cevabı elde etmede 250 µg ACTH ile ekivalan olduğu ve normal bireylerin 0.5 µg ACTH ile test yapıldığında hepsinin yeterli kortizol cevabı vererek bu testi geçtiği bildirilmiştir (88). Bu nedenle son yıllarda özellikle 250 µg ACTH'un kullanılması halinde yanıltıcı sonuçların alınabileceği hafif veya orta dereceli adrenal yetmezliğin olduğu durumlarda kullanılmak üzere 1 µg ACTH stimülasyon testi geliştirilmiştir. Bu amaçla 250 µg sentetik ACTH serum fizyolojik ile değişik oranlarda dilüe edilerek önce hangi dilüsyonlarda ve hangi sürede preparatın etkinliğini koruyabildiği Dickstein ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (85). Buna göre plastik torbalarda 5 µg/ml olarak hazırlanan preparatın 4 ay süresince + 4°C'de buzdolabında saklanarak kullanılabilceği ve her kullanımında daha fazla dilüsyonların taze hazırlanması halinde 1 µg ACTH dozunun güvenilir etkinlikte olduğu bildirilmiştir.

Değişik dozlarda yapılan çalışmalarda adrenalenden yeterli cevap oluşturacak en düşük dozun 1 µg olduğu vurgulanmıştır (89). Kronik steroid alan hastalarda yapılan çalışmalarda 1 µg ACTH testi, standart dozdan daha sensitif bulunarak KAS testi yerine hafif ve orta derecede adrenal yetmezliği olan hastalarda yapılması önerilmiştir (85,90).

Test, bazal kan alındıktan sonra 1 µg ACTH'un hazırlanıp iv verilmesini takiben 30. ve 60. dakikalarda serum kortizol ölçümü için kan alınarak yapılır (85). Testin yapılışı kolaydır, hastalar için riski yoktur ve diğer çoğu testten daha ucuzdur.

2.11.6. Düşük doz deksametazon supresyon testi

Cushing sendromunun tanısında, polikistik over sendromunun otonom androjen sekrete eden tümörlerden ayırımında kullanılır. Kontrendikasyonu olmamakla beraber diabetes mellitus ve aktif peptik ülseri olan hastalarda dikkatli olmak gerekir. Test 0. günde saat 08.00'da bazal kan alındıktan sonra başlar. Kan alındıktan hemen sonra 0.5 mg oral Deksametazon 6 saat arayla 48 saat boyunca verilir. Son dozdan 6 saat sonra 08.00'da kan alınır. Tüm hastalarda serum kortizol seviyesi, virilize hastalarda da dihidroepiandrosteron (DHEA) sülfat, testosteron, androsteron (AND), 17-OH Progesteron (17-OHP) seviyesine bakılır. Normal cevaplı hastalarda 0. saatte serum kortizol seviyesi 6-25 µg/dL arasındadır. Suprese olanlarda 5 µg/dL altındadır (91).

2.11.7. Glukagon stimülasyon testi

Glukagon stimülasyon testi (GST) HPA aksını değerlendirmek için de kullanılır. Glukagonun indüklediği kortizol salınımının mekanizması iyi bilinmemektedir. Glukagon intramüsküler veya subkutanöz enjeksiyon sonrası kortikotrof ve somatotrof hücrelerden ACTH ve Growth hormon salınımını stimüle eder. Fakat intravenöz uygulamanın böyle bir etkisi yoktur (92). Glukagon uygulaması sonrası kortizol sekresyonu muhtemelen ACTH bağımlı olabilir ve ACTH sekresyonunun kendisi glukagonun indüklediği katekolamin sekresyonundan kaynaklanabilir (92). İTT veya ACTH stimülasyon testleri i.m glukagon stimülasyon testi ile kıyaslandığında daha kısa ve daha pratiktir; glukagon HPA aksını değerlendirmek için ya subkutanöz ya da intramusküler olarak uygulanabilir. İTT kontrendike olduğunda alternatif bir yöntemdir.

2.12. KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ

Kortikosteroidler, adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılu kortizol ve aldosteron gibi hormonlar ve bunların sentez suretiyle yapılan aynı yapıdaki analoglarıdır. ACTH ön hipofiz tarafından salgılanan ve adrenal kortekste kortikosteroid hormonların sentez ve salgılanmasını kontrol eden hormondur.

Kortikosteroidlerin adrenal bezden ilk izole edildikleri yıllarda bunların ayırıcı etkilerinin ölçüsü olarak adrenaletomili sıçanların kalan ömürlerini artırmaları ve karaciğerde glikojen toplanmasını artırmaları, esas alınmıştır. Birinci etkinlik mineralokortikoid etkinin bir göstergesidir; ikinci etkinlik ise glukokortikoid etkinin göstergesidir. Daha sonra antiinflamatuvar etkilerinin karaciğerde glikojen toplanmasını artırmaları ile orantılı bir şekilde oluştuğu ve aynı tür etkinliğin ayrılmaz bir parçası olduğu anlaşılmıştır.

Kortizol ve diğer doğal glukokortikoidler ile adrenal androjenler adrenal korteksin zona fasciculata/retikularis tabakasında kolesterolden sentez edilir. Glukokortikoid reseptörleri 777 aminoasitli (94 kilodalton) bir sitoplazmik proteindir. Vücutta nükleuslu normal hücrelerin hepsinde bulunur.

Glukokortikoidler suprafizyolojik konsantrasyonlarda akut iltihap olayını ve özellikle kronik iltihap olayını inhibe ederler. İltihap olayı hangi etkene bağlı olursa olsun inhibe edilir.

Kortikosteroidler antiinflamatuvar etkiyi aşağıdaki mekanizmalarla sağlamaktadır:

- İltihap hücrelerinin damar dışına migrasyonunu engellerler.
- İltihaba eşlik eden akut faz reaktanlarının makrofajlar, monositler ve endotel hücreleri tarafından sentezini inhibe ederler.
- İnterlökin-1, interlökin-2, interlökin-3, interlökin-6, interferon- γ , granülosit-makrofaj-koloni stimüle edici faktör, tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi sitokinlerin sentezini ve salıverilmesini inhibe eder.
- Lenfositlerin salgıladığı bir lenfokin türü olan makrofaj migrasyon inhibitör faktörün (MİF) makrofajları etkilemesini engelleyerek makrofajların iltihap alanında birikmesini önler.
- İltihap hücrelerinde lizozom membranlarını stabilize ederler.

- Prostaglandinler(PG) inflamatuvar yanıtın muhtemel mediatörleridir ve glukokortikoidler PG sentezini inhibe eder. Ca⁺⁺/fosfolipid bağımlı proteinlerden biri olan lipokortin seviyesini artırır. Bu protein fosfolipaz A2 aktivasyonunu inhibe eder. Böylece PG ve diğer araşidonik asit derivelerinin sentezi inhibe olur.

- Glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkilerinin muhtemel bir mekanizması da plazminojen aktivatörlerinin inhibisyonudur (75).

Sentetik glukokortikoidler genellikle ağızdan kullanılırlar ve kolayca absorbe olurlar. Maksimum kan düzeyine alındıktan 2-8 saat sonra ulaşırlar. Plazma eliminasyon yarılanma ömürleri 90-180 dakikadır. Ağız yolundan günde 2 kez alınır. Günlük dozun üçte ikisinin sabah, kalan üçte birinin akşam alınması tavsiye edilir. Parenteral olarak kullanılan glukokortikoidler, hidrokortizon (alkol şeklindeki) steroidlerdir. Bunlar suda çözünmezler; fakat fosfat veya süksinat esterlerinin sodyum tuzları suda çözünür. Bunların sudaki solüsyonları intravenöz ve diğer yollardan injekte edilebilir ve vücutta kolayca hidroliz edilerek aktif steroide dönüşürler. Asetat diasetat, heksaasetonid ve pivalat esterleri ise suda pek çözünmezler; bunların süspansiyonu veya yağlı solüsyonu doku içine injekte edilir.

Kortikosteroidler büyük oranda karaciğerde metabolize edilirler. Metabolitler ve değişmeden kalan az miktardaki ilaç böbreklerden itra edilmektedir. Hastalıkların tedavisi için kullanılacak glukokortikoid dozu prednizon üzerinden verilir. Prednizon yerine ona eşdeğer dozda diğer glukokortikoidler de kullanılabilir. Glukokortikoidler arasındaki eşdeğer doz cetveli Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Glukokortikoid ilaçların eşdeğer doz cetveli (mg olarak)

| | | | |
|------------------|---|---------------|------|
| Prednizon | 5 | Parametazon | 2 |
| Prednizolon | 5 | Deksametazon | 0.75 |
| Metilprednizolon | 4 | Betametazon | 0.75 |
| Triamsinolon | 4 | Kortizon | 5 |
| Fluprednizolon | 2 | Hidrokortizon | 20 |

Kortikosteroid kullanım alanları

Artritler, vaskülitler, romatizmal kardit, cilt hastalıkları, allerjik hastalıklar ve anaflaktik reaksiyon, şok, intrakraniyal basınç yükselmesi, beyin ödemi, beyin iskemisi, omurilik zedelenmesi, bronşiyal astma, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, aspirasyon pnömonisi, kimyasal pnömoni, red (rejeksiyon) reaksiyonunun önlenmesi, malign tümörler, antenatal (doğum öncesi) kullanılış, hematolojik hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, hiperkalsemi tedavisi, nörolojik hastalıklar, kemoterapi sırasında ortaya çıkan antiemetiklere cevap vermeyen kusmalar, bakteriyel menenjit, endokrin hastalıklarda teşhis aracı gibi çok geniş kullanım alanına sahiptir.

Kortikosteroid yan tesirleri

Kortikosteroidlerin kullanılması ile iyatrojenik Cushing Sendromu (aydede yüzü, ense, omuzlar ve karında yağ toplanması, ödem ve hipertansiyon, ciltte atrofi ve strialar, akne, kıllanma, osteoporoz ve çizgili kaslarda erime), osteoporoz, psişik bozukluklar (ruhsal eksitasyon, depresyon, psikoz, intihara eğilim), peptik ülser oluşumu ve yara nedbeleşmesinde gecikme, enfeksiyon gelişmesinin kolaylaşması, ciltte atrofi, diyabet oluşumu, myopati, halsizlik, büyümenin baskılanması, ödem, hipokalemi, gözde kornea ülseri, kalıcı bulanık görme, göz içi basıncında artma, glokom krizi, katarkt, intrakranial basınç yükselmesi, hiperkoagülabilité, ateroskleroz gelişmesinin hızlanması, konvülsiyonlar, baş ağrısı, kadınlarda amenore, tromboembolizm eğiliminin artması gibi değişik yan etkiler oluşabilmektedir.

Kortikosteroid kontrendikasyonları

Kortikosteroidler, aktif tüberküloz, gözde Herpes Simplex enfeksiyonu, viral ve fungal enfeksiyonlar, gebelik, Diabetes Mellitus, hipertansiyon, peptik ülser, osteoporoz, psikoz eğilimi, tromboflebit, böbrek yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği olanlarda kullanılmamalı ya da kullanılması gerekiyorsa dikkatli olunmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniğine Mayıs 2006- Nisan 2007 tarihleri arasında başvuran 1990 ACR tanı kriterlerine göre FMS tanısı konulan 18 yaşını doldurmuş 21 kadın hasta üzerinde yapıldı.

Çalışmaya tüberküloz ya da sepsis, hepatit, apseler, fırsatçı enfeksiyonlar gibi ciddi enfeksiyonu olan hastalar, kortikosteroidler, sitotoksik ajanlar, östrojen ya da androjen preparatları, fenotiazinler, dopaminerjikler, antidepresanlar, beta blokörler, nonsteroid antiinflamatuvarlar gibi HPA aksını etkileyen ilaç kullananlar ve devam eden kardiopulmoner, böbrek, karaciğer ve kanseröz hastalığı, epilepsi, obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus, tiroid hastalığı, romatolojik hastalıklar gibi HPA aksını etkileyen hastalığı olanlar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Hamile olan ve emziren premenopozal kadınlar çalışmaya alınmadı. Hamile kalma potansiyeli olan tüm hastalara çalışma süresince güvenli bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamaları tavsiye edildi. Primer fibromyalji sendromu olan hastalar çalışmaya alındı.

Kontrol grubu ise HPA aksını etkileyen hastalığı bulunmayan ve ilaç kullanımı olmayan, cins, yaş, boy, ağırlık ve menstrüel durum açısından benzer, sağlıklı 11 gönüllü kadından oluşturuldu.

Çalışma planı ve tedavi

Hastalara tedavileri için 6 ay boyunca sabahları 2.5 miligram, akşamları 1.25 miligram olacak şekilde prednizolon tablet (Deltacortril, Pfizer INC, Türkiye) oral olarak verildi. Hastalara düşük doz kortikosteroid tedavileri süresince asetaminofen dışında FMS semptomlarına yönelik başka bir farmakolojik tedaviye izin verilmedi. Hastalar çalışmaya başlamadan önce kullandıkları kas gevşeticiler, antidepresanlar, antiepileptik ajanlar, kortikosteroidler, benzodiazepinler, opioid analjezikler, tramadol gibi ilaçları en az bir hafta önce, hassas nokta enjeksiyonu ve fluoksetin grubu SSRI kullanımını ise bir ay öncesinde bıraktılar. Hastalara FMS semptomlarına yönelik herhangi bir farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımı uygulanmadı. Hastaların günlük yaşam aktivitelerinde ve egzersiz rejimlerinde herhangi bir değişiklik veya düzenleme yapılmadı.

Hastalara testlerin yan etki ve riskleri ile tedavi için uygulanan kortikosteroidlerin yan etkileri anlatıldı. Kontrol grubuna testlerin yan etkileri ve riskleri anlatıldı. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı izin belgeleri alındıktan sonra testleri ve tedavileri yapıldı.

Hastaların ve kontrol grubunun fizik muayene ve nörolojik muayeneleri yapıldıktan sonra ağrılarının değerlendirilmesi visuel (görsel) analog scale (VAS) ile, FMS ile ilişkili semptomların tümünün ve hastalıkla ilişkili yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi Fibromyalgia Impact (etki) Questionnaire (sorgulaması) (FIQ), Short Form 36 Health Survey (SF-36) ve Beck Depresyon envanteri ile çalışmanın başında ve tedavinin bitimi olan 6. ayın sonunda hastalar tarafından doldurulurak yapıldı.

Hastaların ve kontrol grubunun fibromiyalji hassas noktalarının değerlendirilmesi bir fizyatrast tarafından Wolf ve arkadaşlarının tanımladığı protokol kullanılarak standardize edilmiş 18 hassas noktaya bakılması ile yapıldı. Buna göre fibromiyalji hassas noktalarına el başparmakla yaklaşık 4 kilogramlık basınç uygulandı ve ağrılı olarak nitelendirilen nokta sayıları kaydedildi. Fibromiyalji hassas noktalarının değerlendirilmesi testlere ve tedaviye başlamadan hemen önce ve tedavinin bitimi olan 6. ayının sonunda yapıldı.

Visuel (görsel) analog scale (VAS)

Görsel analog skala çoğunlukla 10 cm uzunluğunda, yatay yada dikey; “ağrı yok” ile başlayıp “dayanılmaz ağrı” ile biten bir hattır. Bu hat sadece düz bir hat olabileceği gibi eşit aralıklar halinde bölünmüş yada ağrı tanımlamada hat üzerine konan tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. Genel olarak vertikal hattın daha kolay anlaşıldığı kabul edilmektedir (93).

Fibromyalgia Impact (etki) Questionnaire (sorgulaması) (FIQ)

Sonuç ölçümleri hastalığa spesifik yöntem olan onaylanmış FIQ ile değerlendirildi (94). FIQ fiziksel, psikolojik, sosyal ve genel iyilik hali gibi parametreleri içeren FMS semptomlarının şiddetini değerlendiren 10 ögeyi içermektedir. İlk öge geniş kas gruplarının işlevlerinin değerlendirilmesini sağlayan 10 alt ögeden oluşur. Hastaların cevapları “0=daima yapabilir”den “3=asla yapamaz”ı içeren bir likert tipi skalada değerlendirilir. Sonraki 2 öge ile son bir haftadaki kendini kaç gün iyi hissettiği ve hastalığı nedeniyle kaç gün işine gidemediği değerlendirilir. Son 7 öge ile işini yaparken karşılaştığı zorluk, ağrı, yorgunluk, sabah dinlenmiş kalkma, sabah tutukluğu, anksiyete ve depresyon 100 milimetrelik yatay görsel analog skala ile ölçülür. Bu skalada düşük skor iyiliği gösterir ve mümkün olan en yüksek skor ise 100’dür. Total FIQ skoru 0-100 arasındadır.

Beck depresyon envanteri

Hastalarda depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılır. Ölçek psikiyatrik hasta ve kontrol gruplarında uygulanabilmektedir. Envanter 21 kendini değerlendirme cümlesi içermektedir. Dörtlü Likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Hastalar ölçeğin üzerinde işaretleyerek yanıt verirler. Hastalar ölçeği kendi başlarına kendi durumlarına en çok uyan ifadeyi işaretlerler. Her madde 0-3 arasında giderek artan

puan alır ve toplam puan bunların toplanması ile elde edilir. Toplam puan 0-63 arasında değişir. Ölçeğin Türkçe için geçerlik ve güvenirlik makalesinde kesme puanının 17 olarak kabul edildiği belirtilmiştir (95).

Kısa Form 36 (SF-36)

Kısa form-36 yaşam kalitesini ölçmede kullanılan en yaygın jenerik ölçektir. Özellikle fiziksel hastalığı olan hastalarda yaşam kalitesini ölçmek için geliştirilmiştir. Ancak sağlıklı kişilerde ve psikiyatrik hastalığı olanlarda da başarıyla kullanılmaktadır. Sağlık durumunun olumsuz olduğu kadar olumlu yönlerini de değerlendirebilir ve özürllülükteki küçük değişimleri saptamada çok duyarlıdır.

SF-36 fiziksel fonksiyon, rol kısıtlamaları (fiziksel ve emosyonel sorunlara bağlı), sosyal fonksiyon, mental sağlık, vitalite (enerji), ağrı ve sağlığın genel olarak algılanması gibi sağlığın 8 boyutunu 36 madde ile incelemektedir. Hastalar ölçeğin üzerinde işaretleyerek cevaplandırır. Ölçeğin kısa ve anlaşılır olması nedeniyle uygulanması kolaydır. SF-36'nın puanlanması ayrıntılı bir dizi işlemle yapılmaktadır. Ölçeğin bir toplam puanı yoktur; yalnızca 8 alt boyutun toplam puanı hesaplanır. Türk toplumuna ait standartlar elde edilmiştir ve aşağıda Tablo 6'da verilmiştir. Ayrıca çeşitli karşılaştırmalı çalışmalarda alt boyut puanları kullanılır.

Tablo 6. SF-36'nın Türk toplumu standartları

| Alt boyutlar | Ortalama ± standart sapma |
|-----------------------|----------------------------------|
| Fiziksel işlevlik | 86.6 ± 25.2 |
| Fiziksel rol güçlüğü | 89.5 ± 29.6 |
| Ağrı | 86.1 ± 20.6 |
| Genel sağlık algısı | 73.9 ± 17.5 |
| Vitalite (canlılık) | 67.0 ± 13.8 |
| Sosyal işlevsellik | 94.8 ± 14.2 |
| Emosyonel rol güçlüğü | 94.7 ± 20.9 |
| Ruhsal sağlık | 73.5 ± 11.6 |

Hastalar çalışmaya alınmadan önce ayırıcı tanısı için CBC, total biyokimya, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA), Anti-ds DNA, Brucella agglutinasyon testi, viral serolojik testler (hepatit B, hepatit C, HIV, CMV, EBV) için kan alındı.

Hastalar ve kontrol grubundakiler test yapılmadan bir gün önce saat 24:00'dan sonra aç bırakıldı. Sabah saat 08:00'da bazal hormonlardan kortizol, ACTH, TSH, sT4, DHEAS, hormonu bağlayan globulin (SHBG), prolaktin, insülin like growth faktör-1 (IGF-1), FSH, LH, estradiol, leptin için kan alındı. Premenopozal hasta ve kontrol grubunun bazal hormonları için kan numuneleri erken folliküler evrede alındı.

Daha sonra hastalara tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında olmak üzere 2 kez, kontrol grubuna ise bir kez HPA aksını değerlendirmek üzere düşük doz (1µg) ACTH stimülasyon testi, düşük doz deksametazon supresyon testi yapıldı. Testler arasında 2 günlük aralar verildi. Hastaların tedavi sonrası HPA aksını değerlendiren testlerden en az 24 saat önce kullandığı kortikosteroid tedavisi kesildi.

Düşük doz (1µg) ACTH stimülasyon testi için Synacten (tetracosactrin) (Ciba Geigy Ltd. Germany) saat:24:00'dan sonra aç bırakılan hasta ve kontrol grubuna damar yolu açıldı. Sabah 08:00'da 1 mikrogram ACTH iv yapılmadan hemen önce 0.dakikada ve daha sonraki takip eden 30., 60., 90., 120.dakikalarda kortizol ve DHEAS için kan numuneleri alındı.

Düşük doz deksametazon supresyon testi için sabah saat 08:00'da başlamak şartıyla 6 saat ara ile 48 saat boyunca 0.5 miligram deksametazon tablet (Dekort, Deva, İstanbul, Türkiye) oral olarak verildi. Son dozdan 6 saat sonra aç olarak kortizol ve DHEAS ölçümü için kan örneği alındı.

Ölçümler

Bu çalışmada tam kan sayımı Coulter- MaxM®-USA cihazında emprens yöntemi ile ölçüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH); westergreen yöntemi (Vacutainer sedimentasyon tüpünde Greiner Lab®-Austria) ile bir saatlik değerlendirmeye çalışıldı, normal değerleri 0-20 mm/saat arasında. Kan biyokimyasal ölçümleri Kone Lab 60İ otoanalizatöründe Kone kiti kullanılarak

çalışıldı. CRP ölçümleri; immunonephelometry sistem ile (Dade Behring®-Germany firmasının kitiyle) çalışıldı, normal değerleri 0-6mg/L arasında (intra assay CV: %3.1, inter assay CV: %2.5).

Hormonal tetkikler ise EÜTF Nükleer Tıp Anabilim Dalı laboratuvarında aşağıdaki yöntemlerle değerlendirildi. Kortizol; Radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile (CORTISOL RIA DSL-2100, Texas, USA) çalışıldı, normal kortizol değerleri sabah 9-23 mikrogram/desilitre, öğle sonu 7-13 mikrogram/desilitre arasında (intra assay CV: %5.3, inter assay CV: %8.9). ACTH; Immunoradiometric assay (IRMA) yöntemi ile (ELSA-ACTH, Schering S.A, France) çalışıldı, normal değeri 10-50 picogram/mililitre (intra assay CV: %6.1, inter assay CV:%5.3). Tiroid stimulan hormon (TSH); IRMA yöntemi ile (KIP1891-KIP1894, Biosource, Belgium) çalışıldı, normal değeri 0.20-4.5 mikro international ünite/mililitre (intra assay CV: %1.4, inter assay CV: %4.1). Serbest Tiroksin (sT4) hormonu; RIA yöntemi ile (RIAZENco FT4 Zen Tec s.a., Angleur, Belgium) yöntemi ile çalışıldı, normal değeri 8.0-20.0 pikogram/mililitre (intra assay CV: %3.6, inter assay CV: %4.5). Growth hormon (GH); IRMA yöntemi ile (GROWTH HORMONE IRMA DSL-1900, Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Texas, USA) çalışıldı, normal değeri erkeklerde 0.09-3.83 nanogram/mililitre, kadınlarda 0.10-7.02 nanogram/mililitre = mikrogram/litre (intra assay CV: %3.9, inter assay CV: %5.9). Dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS); RIA yöntemi ile (DHEA-S-RIA-CT KIP0481, BioSource Europe S.A., Nivelles, Belgium) çalışıldı, normal değeri kadınlarda 25-29 yaş grubunda 72.1-468.1, 30-34 yaş grubunda 56.4-450.6, 35-39 yaş grubunda 33.2-400.1, 40-44 yaş grubunda 20.8-335.0, 45-49 yaş grubunda 9.6-218.1, 50-54 yaş grubunda 15.8-404.8, 55-59 yaş grubunda 27.3-303.7 mikrogram/desilitre (intra assay CV: %3.6, inter assay CV: %5.1). Prolaktin; Automated Chemiluminescence system (Advia Centaur, Bayer HealthCare LLC, NewYork, USA) ile çalışıldı, normal değeri menopoz öncesi kadınlarda 2.8-29.2 nanaogram/mililitre, postmenopozal kadınlarda 1.8-20 nanogram/mililitre (intra assay CV: %2.4, inter assay CV: %3.3). Progesteron; Automated Chemiluminescence System, (Advia Centaur, Bayer HealthCare LLC, NewYork, USA) ile çalışıldı, normal değeri 0-0.62 nanogram/mililitre (intra assay CV: %3.3,

inter assay CV: %7.3). Estradiol (E2); Automated Chemiluminescence System, (Advia Centaur, Bayer HealthCare LLC, NewYork, USA) ile çalışıldı, normal değeri kadınlarda folliküler fazda erken dönemde (-12) 11-69 pg/dl = 40-253 pmol/L, folliküler fazda (-4) 63-165pg/dl = 231-606 pmol/L, postmenopozal ND-37pg/dl = ND- 136 pmol/L (intra assay within-run CV: %5.5, run-to-run CV: % 5.2, inter assay). Follikül stimulan hormon (FSH); Automated Chemiluminescence System, (Advia Centaur, Bayer HealthCare LLC, NewYork, USA) ile çalışıldı, normal değeri Kadınlarda folliküler fazda 2.5-10.2 IU/L, postmenopozal dönemde 23-116.3 IU/L (within-run CV: %2.9, run-to-run CV: %2.7). Luteinizan Hormon (LH); Automated Chemiluminescence System, (Advia Centaur, Bayer HealthCare LLC, NewYork, USA) ile çalışıldı, normal değeri kadınlarda folliküler fazda 1.9-12.5 IU/L, postmenopozal kadınlarda 15.9-54.0 IU/L (within-run CV:% 2.3, run-to-run CV: %1.5). Seks hormonu bağlayan globulin (SHBG); IRMA yöntemi ile (SHBG IRMA DSL-7400, Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Texas, USA) çalışıldı, normal SHBG değerleri kadınlarda folliküler fazda 12-155 nmol/L, postmenopozal dönemde 22-207 nmol/L (intra assay CV: %1.1, inter assay CV: %10.3). Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1); IRMA yöntemi ile (IGF-1 with extraction DSL-5600, Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Texas, USA) çalışıldı, normal değerleri erişkin kadınlarda 25-30 yaş grubunda 96-502, 30-40 yaş grubunda 130-354, 40-50 yaş grubunda 101-303, 50-70 yaş grubunda 78-258 ng/mL (intra assay CV: %3, inter assay CV: %1.5). Leptin; Immunoradiometric assay (IRMA) yöntemi ile (Human Leptin IRMA DSL-23100i Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Texas, USA) çalışıldı, normal değerleri 3.0-17 ng/ml dir.

İstatistiksel analiz

İstatistik çalışmaları SPSS 10.0 for windows programı ile yapıldı. İstatistiksel verilerin değerlendirilmesinde normal dağılım gösteren verilerde parametrik testlerden student t testi, normal dağılım göstermeyen verilerde parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Parametrik koşulu sağlayan veriler ($X \pm SD$) olarak tanımlandı. Korelasyon analizi normal

dağılım gösteren verilerde Pearson, normal dağılım göstermeyen verilerde Spearman testi ile yapıldı.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu:

Bu çalışmaya 1990 ACR tanı kriterlerine göre FMS tanısı konan 21 kadın hasta ve kontrol grubu olarak 11 gönüllü sağlıklı kadın alındı. Hasta ve kontrol grubunun temel özellikleri ve laboratuvar sonuçları aşağıda sunulmuştur.

Çalışmaya alınan 21 hastanın 15 tanesi çalışmayı tamamladı. Çalışmayı tamamlayamayan hastalardan ilki 3 aydır ilaç tedavisi görmesine rağmen tedaviden fayda görmediğini ve ilacın kendisine kilo aldırıldığını, dolayısıyla ilacı bırakmak istediğini belirtti. Bunun üzerine bu hasta çalışmadan çıkartıldı. Bir başka hasta kullandığı ilacın kendisinde baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı yaptığını ve kendisini kötü hissetmesine neden olduğunu belirtti. Hasta iç hastalıkları bölümüne konsulte edildi. Hastanın şikayetlerini açıklayacak başka durum bulunamadı ve hastanın tedavisi sonlandırıldı. Çalışmayı tamamlayamayan hastalardan biri tedaviye başladıktan sonra doktoru ile irtibata geçip eşi ile karar verdiklerini ve çocuk sahibi olmak istediklerini belirtti. Tedavisi sonlandırılan bu hasta da çalışmadan çıkarılmış oldu.

Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrol grubuna çalışmaya başlamadan önce testler ve hastaların kullanacağı kortikosteroid tedavisi ve yan etkileri hakkında bilgi verildi ve hepsinin imzalı onay belgesi alındı. Ancak hastalardan bir tanesi tedavinin daha ilk haftasında kullandığı ilacın yan etkileri konusunda çevresindekilerin telkinlerinden etkilendiğini ve daha önce ilacın olası yan etkileri hakkında kendisine

bilgi verilmesine rağmen ilacı almak istemediğini, çalışmayı bırakmak istediğini belirtti ve hastanın tedavisi sonlandırıldı. İl dışında oturan hastalardan birisiyle tedavi başladıktan sonra irtibat kesildi. Hastanın adresi ve telefon numarasının kaydedilmiş olmasına ve hastaya hastanenin telefon numarası verilmiş olmasına rağmen hastaya bir daha ulaşılamadı. Hastalardan altıncısı tedaviden fayda görmediğini ve başka bir hastanede başka bir doktora başvurduğunu o doktorun da mevcut ilacı kesip başka bir grup ilaç tedavisini verdiğini belirtti. Bu hasta da çalışmadan çıkarılmış oldu.

1- Yaş: Hasta grubundaki 21 hastanın ortalama yaşı 38.7 ± 7.0 (25-53 yaşları arasında) ve kontrol grubundaki 11 kişinin ortalama yaşı ise 36.3 ± 6.8 (29-53 yaşları arasında) idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Hastaların ve kontrol grubunun yaşla beraber diğer temel özellikleri Tablo 7’de sunulmuştur.

2- Cinsiyet: Çalışmaya alınan toplam 21 FMS hastasının hepsi kadındı. Kontrol grubundaki 11 hastanın da hepsi kadındı. Hasta grubundaki hastaların 4’ü postmenopozaldi. Kontrol grubundaki kadınlardan 1’i postmenopozaldi (Tablo 7).

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının temel özellikleri

| | Hasta (X ± Sd) | Kontrol (X ± Sd) | p değeri |
|--|-------------------|---------------------|----------|
| Sayı | 21 | 11 | |
| Yaş (yıl) | 38.7 ± 7.0 | 36.3 ± 6.8 | >0.05 |
| Cinsiyet | 21 Kadın | 11 Kadın | |
| Boy (santimetre) | 159.8 ± 6.2 | 160.8 ± 6.5 | >0.05 |
| Ağırlık (kilogram) | 71.3 ± 8.6 | 66.5 ± 13.3 | >0.05 |
| BMI (kilo (kilogram)/boy ² (metre)) | 27.9 ± 3.2 | 25.7 ± 5.0 | >0.05 |
| Hastalık süresi (ay) | 36.3 ± 38.8 | 0 | |
| FMS HN sayısı(0-18/18) | 16.2 ± 1.6 | 3.3 ± 2.8 | <0.05 |

FMS HN sayısı: Fibromiyalji sendromu hassas nokta sayısı, BMI: Vücut kitle indeksi

3- Hastaların ve kontrol gruplarının beden kitle indeksinin (BMİ) karşılaştırılması: Hastaların BMİ 27.9 ± 3.2 kontrol grubunun BMİ 25.7 ± 5.0 olarak hesaplandı. Hastaların ve kontrol grubunun BMİ karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

4- Hastalık süresi: Çalışmaya alınan hastaların hepsinin FMS tanısı Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniği'nde ilk kez konuldu. Çalışmaya alınan 21 kadın hastanın hastalık süresi ortalama 36.3 ± 12 aydı (3-144 ay arasında). Hastaların hiç biri çalışma öncesinde HPA aksını etkileyecek bir ilaç kullanmamıştı ve HPA aksında değişiklik oluşturabilecek bir tıbbi müdahaleye maruz kalmamıştı.

5- Hastaların ve kontrol grubunun fibromiyalji hassas noktalarının karşılaştırılması: Bu çalışmada hastaların tedavi öncesi fibromiyalji hassas noktalarının sayısı ortalama 16.2 ± 1.6 ve gönüllü sağlıklı kontrol grubunda fibromiyalji hassas nokta sayısı 3.3 ± 2.8 olarak bulunmuştur (tablo 7). Hastaların fibromiyalji hassas nokta sayısı kontrol grubundan farklı ve daha yüksek bulundu. Aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

6- Hastaların ve kontrol gruplarının başlangıçtaki FMS semptomlarının karşılaştırılması: 21 hastanın tamamının yaygın ağrı şikayeti varken kontrol grubunda hiç kimsenin yaygın ağrı şikayeti yoktu. Hastaların 20 tanesinde yorgunluk şikayeti olması rağmen kontrol grubunda bu sayı 8'di. Baş ağrısı şikayeti 13 hasta tarafından bildirilirken 2 kontrol grubu hastası da aynı şikayeti ilettiler. Uyku bozukluğu hastaların 20'sinin kontrol grubundan da 2 kişinin ortak şikayeti idi. İrritabl barsak sendromu şikayeti 9 hasta tarafından söylenirken kontrol grubunda bu konuda şikayeti olan yoktu. 30 dakikayı aşan sabah tutukluğu şikayeti sadece hastalarda olmak üzere 19 kişide vardı. Sabah kalktığında ekstremitelerde subjektif şişlik hissi şikayeti hastaların 18'inde kontrol grubunun 2'sinde söz konusuydu. Raynaud fenomeni yakınması hastaların 5 tanesinde ve kontrol grubundaki kişilerin 1 tanesinde vardı. Hastaların 16'sının anksiyete şikayeti varken kontrol grubunda 3 kişinin aynı şikayeti vardı. Çalışmadaki premenopozal 17 FMS hastasının 9 tanesi dismenore tariflerken 10 tanesi premenopozal tamamı kadın olan kontrol grubunda

bu şikayeti tarifleyen yoktu. Hastaların ve kontrol grubunun FMS semptomu sıklıkları Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8:Hasta ve kontrol grubunda FMS semptomlarının görülme sıklığı

| | Hasta | | Kontrol | |
|--------------------------|---------------|----------|----------------|----------|
| | (n:21) | % | (n:11) | % |
| Yaygın ağrı | 21 | 100 | 0 | 0 |
| Yorgunluk | 20 | 95.3 | 8 | 72.7 |
| Baş ağrısı | 13 | 61.9 | 2 | 18.2 |
| Uyku bozukluğu | 20 | 95.3 | 2 | 18.2 |
| İrritabl barsak sendromu | 9 | 42.9 | 1 | 9.1 |
| Sabah tutukluğu | 19 | 90.5 | 0 | 0 |
| Subjektif şişlik hissi | 18 | 85.7 | 2 | 18.2 |
| Raynaud fenomeni | 5 | 23.8 | 1 | 9.1 |
| Parestezi | 15 | 71.4 | 0 | 0 |
| Anksiyete | 16 | 76.2 | 3 | 27.3 |
| Dismenore | 9 | 42.9 | 0 | 0 |

7- Hastaların ve kontrol gruplarının VAS, total FIQ ve alt ögeleri skorları ve Beck depresyon envanteri skorlarının karşılaştırılması: Hastaların tedavi öncesi ağrılarının değerlendirildiği VAS skoru 79.8 ± 16 ve kontrol grubunun VAS skoru 20.9 ± 13.9 olarak bulundu (Tablo 9). VAS skorları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Yine klinik göstergelerden olan total FIQ skoru hasta grubunda 69.1 ± 12.5 ve sağlıklı kontrol grubunda 21.2 ± 13.4 olarak hesaplandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

FIQ alt ögeleri skorlarının hepsi hastalarda kontrol grubundan farklı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). FIQ alt ögelerinden ilki “işini yaparken karşılaştığı zorluk” değerlendirildiğinde hastalarda 7.1 ± 2.2 kontrol grubunda 1.3 ± 1.9 olarak bulundu. Bir diğer alt öge olan “ağrı” hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında hasta grubunda 8.0 ± 1.6 ve kontrol grubunda 2.4 ± 2.1 olarak bulundu. “Yorgunluk” kıyaslandığında hasta grubunda 8.5 ± 1.8 ve kontrol grubunda 3.6 ± 2.2 bulundu. Kişinin uyku kalitesinin değerlendirildiği alt öge olan

“sabah dinlenmiş kalkma” hasta grubunda 8.7 ± 1.9 ve kontrol grubunda 2.8 ± 2.1 bulundu. “Sabah tutukluğu” hasta grubunda 6.3 ± 2.7 iken kontrol grubunda 0.7 ± 1.6 olarak belirtildi. Hastalarda ve kontrol grubunda “anksiyete” alt öge skoru sırasıyla 7.6 ± 2.4 ve 3.4 ± 1.6 bulundu. Son olarak “depresyon” alt ögesi skoru hasta grubunda 7.2 ± 2.5 ve kontrol grubunda 2.0 ± 1.7 bulundu.

Beck depresyon envanteri skoru hasta grubunda 21.2 ± 9.5 kontrol grubunda ise 8.0 ± 6.6 olarak bulunmuş olup bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Tablo 9: Hastaların ve kontrol grubunun klinik parametrelerinin kıyaslanması

| | Hasta (n:21) ($X \pm Sd$) | Kontrol (n:11) ($X \pm Sd$) | <i>p</i> değeri |
|------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| Ağrı(VAS) | 79.8 ± 16.0 | 20.9 ± 13.9 | <0.05 |
| BDE | 21.2 ± 9.5 | 8.0 ± 6.6 | <0.05 |
| Total FIQ | 69.1 ± 12.5 | 21.2 ± 13.4 | <0.05 |
| FIQ alt ögeler | | | |
| İşini yapmada zorluk | 7.1 ± 2.2 | 1.3 ± 1.9 | <0.05 |
| Ağrı | 8.0 ± 1.6 | 2.4 ± 2.1 | <0.05 |
| Yorgunluk | 8.5 ± 1.8 | 3.6 ± 2.2 | <0.05 |
| Sabah dinlenmiş kalkma | 8.7 ± 1.9 | 2.8 ± 2.1 | <0.05 |
| Tutukluk | 6.3 ± 2.7 | 0.7 ± 1.6 | <0.05 |
| Anksiyete | 7.6 ± 2.4 | 3.4 ± 1.6 | <0.05 |
| Depresyon | 7.2 ± 2.5 | 2.0 ± 1.7 | <0.05 |

VAS: Visüel analog skala, BDE: Beck depresyon envanteri, FIQ: Fibromiyajı impact questionnaire

8- Hastaların ve kontrol grubunun SF-36 alt boyutları skorlarının karşılaştırılması: Hastaların SF-36 alt boyutları skorları kontrol grubu ile mukayese edildiğinde 8 alt boyutun tamamında hastalarda, kontrol grubuna göre daha düşük skorlar bulundu (Tablo 10). Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Fiziksel fonksiyon hasta grubunda 46.2 ± 17.5 ve kontrol grubunda 88.6 ± 5.5 , fiziksel rol güçlüğü hasta grubunda 7.1 ± 14.0 , kontrol grubunda 90.9 ± 16.9 , ağrı hasta grubunda 21.9 ± 11.5 ve kontrol grubunda 69.0 ± 16.5 , genel sağlık algısı hasta

grubunda 38.9 ± 17.6 kontrol grubunda 61.3 ± 12.6 , vitalite (canlılık) hasta grubunda 25.0 ± 14.1 kontrol grubunda 59.1 ± 17.0 , sosyal işlevsellik hasta grubunda 38.7 ± 27.1 kontrol grubunda 76.1 ± 22.0 , emosyonel rol güçlüğü hasta grubunda 22.2 ± 37.0 kontrol grubunda 84.8 ± 22.9 , ruhsal sağlık hasta grubunda 22.2 ± 37.0 ve kontrol grubunda 84.8 ± 22.9 idi.

Tablo 10: Hasta ve kontrol gruplarının SF-36 alt boyutları skorları

| | Hasta (n:21) (X±Sd) | Kontrol (n:11) (X±Sd) | p değeri | Türk toplumu |
|---------------------------|------------------------|--------------------------|----------|--------------|
| SF-36 alt boyutlar | | | | |
| Fiziksel fonksiyon | 46.2 ± 17.5 | 88.6 ± 5.5 | <0.05 | 86.6±25.2 |
| Fiziksel rol güçlüğü | 07.1 ± 14.0 | 90.9 ± 16.9 | <0.05 | 89.5±29.6 |
| Ağrı | 21.9 ± 11.5 | 69.0 ± 16.5 | <0.05 | 86.1±20.6 |
| Genel sağlık algısı | 38.9 ± 17.6 | 61.3 ± 12.6 | <0.05 | 73.9±17.5 |
| Vitalite (canlılık) | 25.0 ± 14.1 | 59.1 ± 17.0 | <0.05 | 67.0±13.8 |
| Sosyal işlevsellik | 38.7 ± 27.1 | 76.1 ± 22.0 | <0.05 | 94.8±14.2 |
| Emosyonel rol güçl. | 22.2 ± 37.0 | 84.8 ± 22.9 | <0.05 | 94.7±20.9 |
| Ruhsal sağlık | 38.5 ± 17.1 | 63.6 ± 9.7 | <0.05 | 73.5±11.6 |

9- Hastaların ve kontrol grubunun bazal kortizol, DHEAS, IGF-1 ve seks hormonu bağlayan globulin(SHBG) düzeylerinin kıyaslanması: Hastaların bazal kortizol seviyesi 10.16 ± 3.76 µg/dL ve kontrol grubunun bazal kortizol 17.55 ± 7.70 µg/dL idi. Hasta grubunda daha düşük bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Bazal DHEAS düzeyi hasta grubunda 1819 ± 1259 µg/dL, kontrol grubunda 1660 ± 622 µg/dL idi. Hasta grubu lehine olan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p>0.05$).

Hastaların bazal IGF-1 düzeyi 226 ± 107 ng/mL ve kontrol grubunun bazal IGF-1 düzeyi 228 ± 124 ng/mL idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hastaların bazal SHBG düzeyi Tablo 11’de görüldüğü üzere kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$).

Tablo 11: Hastaların ve kontrol grubunun bazal hormonları düzeyi

| | Hasta ($\bar{X}\pm Sd$) | Kontrol ($\bar{X}\pm Sd$) | p değeri |
|---|---|---|-----------------|
| Bazal kortizol ($\mu\text{g/dL}$) | 10.16 \pm 3.76 | 17.55 \pm 7.70 | p<0.05 |
| Bazal DHEAS($\mu\text{g/dL}$) | 1819 \pm 1259 | 1660 \pm 622 | p>0.05 |
| Bazal IGF-1 (ng/mL) | 226 \pm 107 | 228 \pm 124 | p>0.05 |
| Bazal SHBG | 43.3 \pm 22.7 | 108.9 \pm 84.6 | p<0.05 |

IGF-1: İnsülin benzeri growth (büyüme) faktörü-1 SHBG: Seks hormonu bağlayan globulin

10- 1 μg ACTH stimülasyon testi ile hastaların ve kontrol grubunun peak kortizol ve peak DHEAS yanıtlarının kıyaslanması: 1 μg ACTH stimülasyon testi ile hastaların peak kortizol yanıtları 19.6 \pm 3.1 $\mu\text{g/dL}$ ve kontrol grubunun peak kortizol yanıtı 29.7 \pm 7.1 $\mu\text{g/dL}$ idi. Hastaların peak kortizol yanıtı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve düşük bulundu (p<0.05). Bu testle DHEAS yanıtları hasta grubunda 1885 \pm 1278 $\mu\text{g/dL}$ ve kontrol grubunda 1951 \pm 939 $\mu\text{g/dL}$ bulundu (Tablo 12). İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Tablo 12: Hasta ve kontrol grubunun 1 μg ACTH testi ile peak kortizol ve peak DHEAS yanıtları

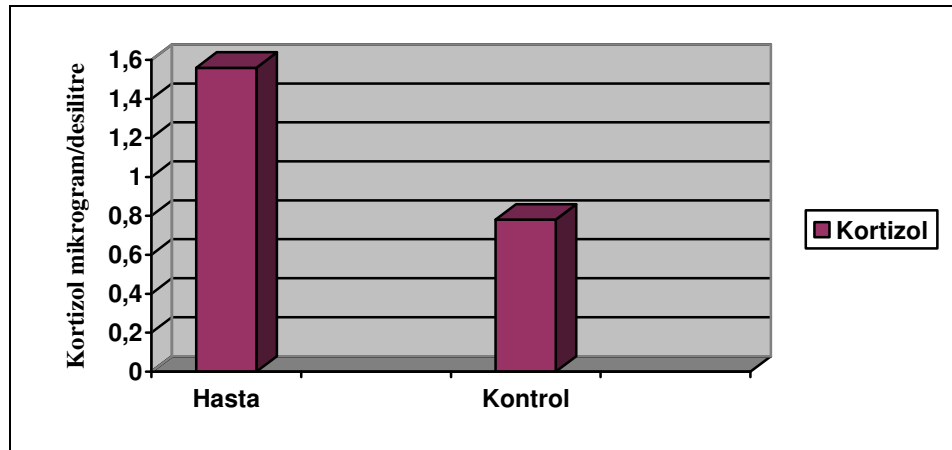
| | Hasta (n:21) ($\bar{X}\pm Sd$) | Kontrol(n:11) ($\bar{X}\pm Sd$) | p değeri |
|-----------------|--|---|-----------------|
| Kortizol | 19.6 \pm 3.1 | 29.7 \pm 7.1 | <0.05 |
| DHEAS | 1885 \pm 1278 | 1951 \pm 939 | >0.05 |

DHEAS: Dihidroepiandrstenodion

11- Hastaların ve kontrol grubunun deksametazon supresyon testi ile elde edilen kortizol ve DHEAS yanıtlarının kıyaslanması: Hastaların ve kontrol grubunun düşük doz deksametazon supresyon testi ile elde edilen kortizol ve DHEAS yanıtları Tablo 13’de ve Şekil 2’de sunulmuştur. Hastaların kortizol değeri 1.56 ± 0.53 $\mu\text{g/dL}$ kontrol grubunda ise 0.78 ± 0.26 $\mu\text{g/dL}$ idi. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Yine bu testle değerlendirilen serum DHEAS seviyesi hasta grubunda 504.9 ± 467.9 $\mu\text{g/dL}$ kontrol grubunda 428.6 ± 160.6 $\mu\text{g/dL}$ idi. DHEAS seviyesi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen iki grup karşılaştırıldığında aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Tablo 13: Dekametazon supresyon testi ile kortizol ve DHEAS yanıtları

| | Hasta | Kontrol | p değeri |
|-----------------|-----------------|-----------------|------------|
| Kortizol | 1.56 ± 0.53 | 0.78 ± 0.26 | $p < 0.05$ |
| DHEAS | 505 ± 468 | 429 ± 161 | $p > 0.05$ |



Şekil 2: Hasta ve kontrol grubunun düşük doz deksametazon supresyon testi sonrası kortizol yanıtı

12– Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası FMS semptomlarının kıyaslanması: Tedavi sonrası yaygın ağrı, yorgunluk uyku bozukluğu, irritabl barsak sendromu, sabah tutukluğu, subjektif şişlik hissi, Raynaud fenomeni ve parestezi şikayeti tarifleyen hastaların sayısı azalırken baş ağrısı tarifleyen hasta sayısının arttığı gözlemlendi (Tablo 14).

Tablo 14: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası FMS semptomları

| | Tedavi öncesi | | Tedavi sonrası | |
|--------------------------|---------------|-----|----------------|----|
| | (n:21) | % | (n:15) | % |
| Yaygın ağrı | 21 | 100 | 11 | 73 |
| Yorgunluk | 20 | 95 | 11 | 73 |
| Baş ağrısı | 13 | 62 | 11 | 73 |
| Uyku bozukluğu | 20 | 95 | 9 | 60 |
| İrritabl barsak sendromu | 9 | 43 | 5 | 33 |
| Sabah tutukluğu | 19 | 91 | 10 | 67 |
| Subjektif şişlik hissi | 18 | 86 | 10 | 67 |
| Raynaud fenomeni | 5 | 24 | 2 | 13 |
| Parestezi | 15 | 71 | 10 | 67 |
| Anksiyete | 16 | 76 | 13 | 87 |
| Dismenore | 9 | 43 | 6 | 43 |

13– Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası VAS, FMS hassas noktaları sayısı, BDE skoru, total FİQ skoru ve FİQ alt öğeleri skorlarının karşılaştırılması: Hastaların ağrılarının değerlendirildiği VAS skorları tedavi öncesi 79 ± 16 ve tedavi sonrası 60 ± 18 idi. Tedavi sonrası VAS skorundaki azalmanın oluşturduğu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Tedavi öncesi hastaların fibromiyalji hassas nokta sayısı 16.2 ± 1.6 iken tedavi sonrası anlamlı azalmış ve 12.5 ± 3.4 olmuştu (Tablo 15). Hastaların Beck depresyon envanteri skoru tedavi öncesi 21.2 ± 9.5 tedavi sonrası 12.5 ± 3.4 bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Hastaların tedavi öncesi total FİQ skoru 71 ± 12 , tedavi sonrası total FİQ skoru 60 ± 18 olup tedavi sonrasında oluşan bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Tablo 15: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası VAS, FMS hassas noktaları sayısı, BDE skoru, total FİQ skoru ve FİQ alt öğeleri skorları

| | Tedavi öncesi | Tedavi sonrası | p değeri |
|--------------------------------|---------------|----------------|----------|
| Ağrı(VAS) | 79 ± 16 | 60 ± 18 | <0.05 |
| FMS hassas nokta sayısı | 16.2 ± 1.6 | 12.5 ± 3.4 | <0.05 |
| BDE | 21.2 ± 9.5 | 17.9 ± 8.0 | <0.05 |
| Total FIQ | 71 ± 12 | 54 ± 14 | <0.05 |
| FIQ alt öğeler | | | |
| İşini yapmada zorluk | 7.1 ± 2.2 | 5.3 ± 2.0 | <0.05 |
| Ağrı | 8.2 ± 1.4 | 6.1 ± 2.0 | <0.05 |
| Yorgunluk | 8.5 ± 2.3 | 7.1 ± 1.8 | <0.05 |
| Sabah dinlenmiş kalkma | 8.7 ± 1.9 | 8.2 ± 1.9 | >0.05 |
| Tutukluk | 6.7 ± 2.8 | 5.0 ± 3.4 | <0.05 |
| Anksiyete | 8.1 ± 1.8 | 6.0 ± 2.5 | <0.05 |
| Depresyon | 7.5 ± 2.2 | 5.1 ± 2.7 | <0.05 |

14– Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası SF-36 alt boyutları skorlarının karşılaştırılması: Hastaların tedavi sonrası SF-36 alt boyutlarından fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, vitalite (canlılık), emosyonel rol güçlüğü ve ruhsal sağlık skorları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösterdiği gözlemlendi ($p < 0.05$). Genel sağlık algısı ve sosyal işlevsellik alt boyut skorları ise tedavi sonrası tedavi öncesine göre iyileşme (artma) gösterdi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Çalışmayı tamamlayan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası SF-36 alt unsurları skorları Tablo 16’da sunulmuştur.

15– Hastaların hastalık süresi ile 1 µg ACTH stimülasyon testi sonrası pik kortizol yanıtı arasındaki ilişki: İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber hastalık süresi arttıkça ACTH testine pik kortizol yanıtı azalmaktaydı.

16– Hastaların bazal kortizol düzeyi ile deksametazon supresyon testinde elde edilen kortizol değerleri arasında ilişki: İki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 16: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası SF-36 alt boyutları skorları

| | Tedavi öncesi (X±Sd) | Tedavi sonrası (X±Sd) | p değeri |
|----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| SF-36 alt boyutları | | | |
| Fiziksel fonksiyon | 42.0 ± 16.7 | 57.7 ± 14.3 | <0.05 |
| Fiziksel rol güçlüğü | 7.1±14.0 | 33.3 ± 35.0 | <0.05 |
| Ağrı | 20.4 ± 12.1 | 31.3 ± 16.7 | <0.05 |
| Genel sağlık algısı | 37.0 ± 18.6 | 39.8 ± 15.7 | >0.05 |
| Vitalite (canlılık) | 21.3 ± 11.9 | 34.7 ± 19.9 | <0.05 |
| Sosyal işlevsellik | 32.5 ± 25.4 | 42.5 ± 19.4 | >0.05 |
| Emosyonel rol güçl. | 22.2 ± 37.0 | 42.2 ± 46.2 | <0.05 |
| Ruhsal sağlık | 36.0 ± 17.6 | 49.1 ± 16.3 | <0.05 |

17– 1µg ACTH stimülasyon testinde elde edilen pik kortizol yanıtları ile deksametazon supresyon testinde elde edilen kortizol yanıtı arasındaki ilişki: İki parametre arasında korelasyon saptanmadı.

18– Hastaların bazal kortizol düzeyi ile VAS değerlerinin ilişkisi: Hastaların ve kontrol grubunun bazal kortizol düzeyi ile ağrının değerlendirildiği bazal VAS skorları arasında negatif korelasyon bulundu.

19– Hastaların hastalık süresi ile bazal kortizol düzeyi arasında ilişki: FMS hastalarının hastalık süresi arttıkça bazal kortizol düzeyi azalmaktaydı. Bu iki parametre arasında da negatif korelasyon söz konusuydu.

5. TARTIŞMA

Fibromiyalji sendromu, kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısı, palpasyonla hassas noktalarda ağrı ve azalmış ağrı eşiği ile karakterizedir. Diğer önemli semptomları uyku bozukluğu, yorgunluk, bitkinlik, parestezi, subjektif şişlik hissi, Raynaud fenomeni, baş ağrısı, anksiyete, depresyon ve irritabl barsak sendromudur.

Fibromiyalji sendromlu hastaların %90'ı kadındır. Bunların çoğunluğunu 20-45 yaş arası doğurganlık çağındaki kadınlar oluşturmaktadır. Benzer şekilde bu çalışmaya alınan tümü kadın olan hastaların, yaş aralığı da 25-54 yaş arasındaydı.

Fibromiyalji sendromunun tanısında kronik yaygın ağrı ve hassas noktaların varlığı önemli kriterlerdir. Bu çalışmaya alınan hastaların ortalama ağrı süreleri 36.33 aydır. Hastaların başlangıçta fibromiyalji hassas nokta sayısı 16.23 ± 1.64 ve kontrol grubunun fibromiyalji hassas nokta sayısı 3.27 ± 2.79 'du ve doğal olarak hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

Fibromiyalji sendromunun etyopatogenezi açık değildir. Ancak etyopatogeneze yönelik olarak uyku bozuklukları, kas oksijenasyon bozukluğu, psikososyal, biyokimyasal, nörohormonal, immünolojik faktörlerle ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır.

Fibromiyalji sendromlu hastalarda etyopatogeneze yönelik HPA aks fonksiyonlarını da içeren pek çok hormonal aksı değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Fibromiyalji sendromunda saptanan endokrin bulguları özetleyecek olursak;

— Orta derecede azalmıştan normal aralığa kadar uzanan bazal kortizol seviyesi, stimülasyonla kortizol hipersekresyonu olmaksızın eşzamanlı olarak ACTH hipersekresyonu ve normal deksametazon supresyon testi sonuçları

— Normal tiroid hormonu seviyesi ve stimülasyon testine cevap olarak biraz küntleşmiş tiroid hormon sekresyonu cevabı

— Normalin altında büyüme hormonu seviyesi ve stimülasyon testine cevap olarak biraz küntleşmiş büyüme hormonu sekresyonu

— Normal dişi seks hormonları düzeyi ve normal ya da azalmış androjenler

— Normal prolaktin düzeyi ve stimülasyonla normal ya da artmış prolaktin sekresyonu

— Normal melatonin düzeyi ve ritmi.

Bu konuda yapılan çalışmaların çoğunda HPA aks fonksiyonları da incelenmiş ve HPA aksta bir bozukluk olduğu bildirilmiştir (3-8,55,56,58,60). HPA aksını değerlendirmek için bazal ACTH, kortizol, DHEA/DHEAS düzeyi, idrarla atılan serbest kortizol ve tükürük kortizol seviyesi ilk basamağı oluşturmaktadır. HPA aksını incelemek için en sık kullanılan dinamik testler insülin tolerans testi, kısa ACTH (250µg) stimülasyon testi, düşük doz (1µg) ACTH stimülasyon testi, CRH stimülasyon testi, metirapon testi, glukagon testi ve AVP stimülasyon testidir (92).

Hipotalamo-pituiter-adrenokortikal aksı, sistemi adaptasyon sınırları içinde tutan birçok regülatuar döngü ile kontrol edilen dinamik bir sistemdir. Bazal ACTH ve kortizol sekresyonu CRH'dan daha bağımsız gözükmektedir fakat bir stresör ile karşılaştırıldığında CRH değerleri ve iletimi ACTH ve kortizol değerlerinde önemli

belirleyicidir. Bir anormallik olup olmadığını ve anormalliğin doğasını anlamak için HPA aks fonksiyonlarını hormonal kaskat içinde birçok noktada değerlendirmek gerekir. HPA aksının hipotalamik komponentinin fonksiyonu fiziksel, psikolojik veya farmakolojik uyaranlarla açıklanmaktadır. Eksojen CRH uygulaması ile hipofizin fonksiyonu, eksojen ACTH uygulaması ile adrenal bez fonksiyonu ve deksametazon supresyon testi ile glukokortikoide negatif feedback ile pituiter veya hipotalamik merkezlerin cevabı değerlendirilir.

Fibromiyalji sendromlu hastalarda yapılan HPA aks çalışmalarının çoğunda saptanan bozukluğun HPA aksının hangi seviyesinde olduğu ile ilgili münakaşalar ise devam etmektedir. HPA aks aktivitesindeki bu bozukluk neticesinde hipokortizolizm geliştiği sonucuna varılmıştır. Yapılan bu çalışmada da FMS'li hastaların bazal serum kortizol seviyesi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (3-7).

Daha önce yapılmış küçük örnekle çalışmalarda karışık sonuçlar elde edilmiştir. FMS'li hastalarda üriner serbest kortizol düzeyleri normal, normal aralıkta, normalden düşük istatistiksel olarak anlamlı veya anlamsız bulunmuştur. Çalışmaların hiçbirinde yüksek değerler bulunmamıştır. Serum serbest kortizol seviyesi normal olarak bulunmuştur. Fakat serum total kortizol düzeyine göre serum serbest kortizol düzeyinden daha karakteristik olan ortalama tükürük kortizol düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Total serum kortizol düzeyleri düşük, normal ve -akşam- yüksek olarak bulunmuştur. Kortizolün diüurnal siklusu azalmış veya normaldir. Kortizol bağlayan globulin düşük, normal veya yüksektir. Daha geniş örnekle çalışmalara ihtiyacımız olduğu açıktır. Bunlar muhtemelen gün boyu serum kortizol düzeyleri normale yakinken FMS'li hastalarda ortalama 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeylerinin biraz daha düşük olduğunu doğrulamaktadır. Azalmış 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeyleri normal tepe yüksekliğin sıklığı daha düşük olduğunda veya uykunun geç fazı

süresince (kortizol genellikle en yüksek düzeydedir) kortizol sekresyonu azaldığında normal diüurnal serum kortizol düzeyleri ile kombinasyonu gözlenebilir. Sonuçta küçük örnekle yapılan önceki çalışmaların karışık sonuçları fibromiyaljili hastalarda bazal kortizol düzeylerinin azalmadığını veya büyük ölçüde artmadığını göstermektedir.

Lentjes ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada FMS'lu hastalarda, low back pain (LBP) ve kontrol grubunda 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı, plazma serbest kortizol konsantrasyonu, kortizol bağlayan globulin konsantrasyonu, hücre başına düşen glukokortikoid reseptör sayısı ve reseptörlere deksametazon bağlanma kat sayısı ölçülmüştür. Üriner kortizol atılımı FMS ve LBP hastalarında kontrol grubuna göre belirgin düşük bulunmuştur. FMS'lu hastalarda total bazal plazma kortizol düzeyi ve kortizol bağlayan globulin konsantrasyonu kontrol grubuna göre daha düşük fakat plazma serbest kortizol düzeyi üç grupta da benzer bulunmuştur. Glukokortikoid reseptör sayısı gruplar arasında farklı bulunmamış fakat LBP ve FMS hastalarında deksametazonun reseptöre bağlanma afinitesi kontrole göre daha düşük bulunmuştur . Bu çalışmada sonuç olarak FMS hastalarında orta şiddette hipokortizolemi, azalmış üriner kortizol atılımı ve lenfositlerin glukokortikoid reseptöründe glukokortikoid bağlama afinitesinde azalma ile karakterize HPA aksında disregülasyon olduğu saptanmıştır. İlave olarak FMS hastalarında mitojen stimülasyonu ile lenfosit proliferasyonu belirgin olarak artmış buna karşın steroidlerin inhibitör etkisine lenfosit duyarlılığının azalmamış olduğu bildirilmiştir (56).

Griep ve arkadaşları primer fibromiyalji sendromunda HPA aksındaki değişimlerini incelemek için 10 primer fibromiyalji sendromlu kadın hasta ve benzer demografik verilere sahip 10 sağlıklı ve sedenter yaşamı olan kontrol grubunda çalışma yapmışlar. Yaptıkları bu çalışmada hasta ve kontrol grubuna deksametazon supresyon testi, CRH stimülasyon testi, insülinin indüklediği hipoglisemik test uygulanmıştır.

Deksametazon supresyon testi ile hasta ve kontrol grubundakilerinin tümünde supresyon sağlanmış kortizol değeri <60 nmol/L'nin altında bildirilmiştir. CRH testinde anlamlı olarak primer fibromiyalji sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla (2 katından fazla) ACTH salınmıştır. PFS'lu hastalarda CRH enjeksiyonundan 5, 10, 30, 60, 120 dakika sonra bakılan ACTH seviyeleri kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Bazal ACTH seviyesi hasta ve kontrol grubunda kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. CRH testine kortizol yanıtı irdelendiğinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. İnsülin hipoglisemi testinde ise CRH testi ile aynı paternde ACTH ve kortizol yanıtı gözlenmiştir. Çalışmalarının sonuçlarını "primer fibromiyalji sendromlu hastalarda artmış pitüiter ACTH salınımı ve nöroendokrin uyarı testlerine karşı rölatif olarak azalmış adrenokortikal cevap olduğu" şeklinde yorumlamışlardır (7).

Klerman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fibromiyaljili kadınlarda melatonin ve kortizol sirkadien ritimleri ve anormalliklerini araştırmışlardır. 10 FMS'lu kadın hasta ve 12 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada kortizol ve melatonin sirkadien ritmini etkileyen ışık düzeyi, postür, uyku-uyanıklık durumu, yiyecekler ve aktiviteyi içeren faktörler kontrol altına alınarak 40 saat takip etmişler. Takibe başlamadan 2 saat önce intravenöz kateter takılarak her 10-20 dakikada kortizol her 60 dakikada melatonin için kan alınmıştır. Bu süre içinde vücut sıcaklığı sürekli olarak kaydedilmiştir. Çalışma sonucunda fibromiyaljili kadınlar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fibromiyaljili kadınlarda ağrı ve sabah tutukluğunda belirgin artış olmasına rağmen her iki grupta kortizol ve melatonin sirkadien ritmlerin benzer gözlendiği bildirilmiştir (55).

Çalış ve arkadaşları, primer fibromiyalji sendromlu hastalarda HPA aksını araştırdıkları bir çalışmada 22 hastayı ve 15 sağlıklı kişiyi çalışmaya dahil etmişlerdir. 1µg ACTH stimülasyon testi ve metirapon testi sonrası pik kortizol seviyesi PFS'lu

hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Adrenal bez hacimleri bakımından ise her iki grup arasında farklılık saptanmamıştır. Araştırmacılar bu çalışma sonucunda, PFS'lu hastalarda HPA aksının aktive olmasından ziyade baskılandığını belirtmişlerdir (60).

Dickstein ve arkadaşları 1991'de normal kişilerde düşük doz (1µg) ACTH'nin etkinliğini araştırmışlar. 250 µg ve 1µg ACTH'ya kortizol cevaplarını karşılaştırdıklarında 30. dakikadaki değerler arasında fark olmamasına rağmen, 60. dakika kortizol değerleri 250 µg doza cevapta önemli artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca yine aynı çalışmada uzun süreli kortikosteroid alan 6 hastaya 250 µg ve 1 µg ACTH'ya 30. dakika kortizol cevapları karşılaştırıldığında 250 µg'a cevaba göre 1 µg'a göre cevapta önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir (85).

Sunulan bu çalışmada FMS'li hastalarda ve kontrol grubunda deksametazon supresyon testi sonrası kortizol ve DHEAS supresyonu elde edilmiştir. Ancak kontrol grubunda hastalara göre daha fazla supresyon elde edilmiştir. Bu sonuç Wingenfeld ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucu ile çelişmektedir.

Wingenfeld ve arkadaşları yakın zamanda yayınlanan çalışmalarında fibromiyaljide HPA aksında artmış negatif feedback hipotezini test etmek için düşük doz deksametazon süpresyon testini kullanmışlar. Araştırmacılar bu çalışmalarında hastalara ve kontrol grubuna gece 23:00'da tek doz olarak oral 0.5 mg deksametazon uygulamışlardır. Çalışmalarının sonucunda deksametazon testi öncesi ACTH konsantrasyonu, kortizol konsantrasyonu ve ACTH/kortizol oranı hasta ve kontrol grubunda farklı bulunmamıştır. Test sonrası ACTH konsantrasyonu hasta grubunda daha düşük bulunmuş fakat bu fark istatistiksel olarak anlamsız olarak bildirilmiştir. Test sonrası kortizol konsantrasyonu ve HCTH/kortizol oranı iki grup arasında anlamlı

olarak farklı bulunmuştur. Kortizol konsantrasyonu hasta grubunda daha düşükken ACTH/ kortizol oranı kontrol grubunda düşük bulunmuş. Ayrıca kortizol süpresyonu ile ağrı, total yorgunluk, fiziksel yorgunluk ve total fiziksel semptomlar arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğunu rapor etmişlerdir. Araştırmacılar bu sonuçlarla FMS'lu hastalarda daha düşük ACTH, kortizol konsantrasyonu olduğunu, pituiter düzeyde değil de adrenal düzeydeki artmış süpresyona katkıda bulunabilen potansiyel pekülatif mekanizmaların olduğunu bildirmişlerdir (96).

Hipotalamo-pituiter-adrenokortikal aksı, birçok romatizmal hastalıkların inflamasyon ve ağrılı durumlarını içeren strese karşı koordineli fizyolojik cevapta önemli rol oynar. Strese bağlı olarak yükselen plazma kortizol seviyesinin, artmış inflamatuvar ve immün yanıtta koruyucu ve düzenleyici etkisi söz konusudur. Bu regülatuar havuzda bir baskılanma olduğunda özellikle otoimmün hastalıklara yatkınlık meydana gelmektedir. Yanı sıra non inflamatuvar kas iskelet sisteminin ağrılı sendromları da HPA aksı ile ilişkili görülmektedir (97).

Romatoid artrit, SLE ve Sjögren sendromu gibi inflamatuvar ve fibromiyalji gibi noninflamatuvar romatizmal hastalıklardaki HPA aksını araştıran çeşitli araştırmalar yapılmıştır (96-99). Bu çalışmalar arsında HPA aksının bu hastalıklarda bozulduğunu gösteren çalışmalara rastlayabiliriz (4,5,96,97.).

Bu çalışmalar da dikkate alındığında; bazı romatizmal hastalıklarda ve otoimmün inflamatuvar hastalıklarda, nöroendokrin-immün regülatuar sistem bozukluğu yetersiz endojen glukokortikoid sentezine neden olmakta ve sonuçta inflamasyon ve hastalığın şiddetlenmesine yatkınlık gelişmektedir şeklinde açıklamalar ileri sürülmektedir (96).

Kortikosteroidler bilinen immün ve inflamatuvar süreçlerde en potent endojen inhibitör ajan olarak kabul edilmektedir ve bu etkisini değişik mekanizmalarla ortaya koymaktadır. HPA aksının kortikosteroid dışında inflamasyonda cevap olarak salınan başka hormonları da vardır.

FMS'nda rölatif hipokortizolizmden bahsedilmesine rağmen 1985'te Clark ve arkadaşlarının (11) fibrozitli hastalarda kortikosteroid tedavisinin etkinliğini araştırdığı çalışma dışında FMS tedavisinde kortikosteroid tedavisinin etkinliğini araştıran başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Clark ve arkadaşları yaptıkları çift kör plasebo kontrollü çalışmalarında 20 fibrozitli hastaya 14 gün süreyle düşük doz prednizon (15miligram/gün) ve plasebo tedavisi vermişlerdir. Hastaların ağrısı ve uyku kalitesinin ölçümü analog skor kullanılarak yapılmıştır. Tedavi sonunda ANOVA ile başlangıç, plasebo ve tedavi sonrası ağrı, uyku kalitesi, yorgunluk ve sabah tutukluğu skorları değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. 5 hastada analog skorda hafif iyileşme görülürken plasebo alan 6 hastada da hafif iyileşme gözlenmiştir. 1 hastada dolorimetri skorunda belirgin iyileşme gözlenmiştir. Aynı hastada ağrıda %20, uyku kalitesinde %60, tutukluk ve yorgunlukta %20 iyileşme görülmüştür (11).

Bizim çalışmamızda hastalara uygulanan glukokortikoid dozu Clark ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki hastalara verilen glukokortikoid dozundan daha düşüktür. Clark ve arkadaşları hastalara 15 mg/gün prednizon tedavisi uygularken çalışmamızda hastalara 3.75 mg/gün prednizolon tedavisi uygulandı. Çalışmamızda glukokortikoid tedavisine bağlı olası yan etkileri en aza indirmek için dozu daha düşük tuttuk. Düşük doz kortikosteroid tedavisi süresini 6 ay olarak planladık. Clark ve

arkadaşları çalışmalarında bu süreyi daha kısa tutmuşlardır (14 gün) . Bizim çalışmamızda hastaların FMS hassas nokta sayıları, ağrılarının değerlendirildiği VAS skorları ve fonksiyonel kapasitelerinin değerlendirildiği total FIQ, FIQ alt ögeleri ve SF-36 alt unsurları hasta grubunda tedavi sonrası tedavi öncesine göre anlamlı şekilde iyileşmiş olarak bulduk.

Kronik yorgunluk sendromu ve FMS'yi içeren stresle ilişkili hastalıkların ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu gibi çeşitli semptomları ortaktır (6). Belirtilen bu hastalıklardan birisinin tanısı konmadan önce organik bir anormallik dışlanmalıdır. Bu hastalıkların klinik tablosu bir diğerine benzeyebilir ve en önemli ortak özelliklerinden biri HPA aks değişiklikleridir. Hipokortizolemi stresle ilişkili hastalıkları olan hastaların en azından bir alt grubunda yaygın endokrin bir anormalliktir. Hipokortizoleminin altta yatan muhtemel mekanizmaları şu şekilde özetlenebilir (100):

- 1- HPA aksının farklı seviyelerinde ilgili hormonun azalmış salınım veya biyosentezi (hipotalamusta CRH/AVP, hipofizden ACTH, adrenal bezlerden kortizol);
- 2- İlgili hedef reseptörlerin down regülasyonu ile hormonlardan birinin hipersekresyonu;
- 3- Glukokortikoidlerin negatif feedback etkisine artmış hassasiyet;
- 4- Serbest kortizolün azalmış kullanımı;
- 5- Hedef dokularda kortizol direncini düşündüren azalmış kortizol etkisi.

Hipotalamo-pitüiter-adrenokortikal aks değişimlerinin -özellikle hipokortizolemi- stresle ilişkili hastalıkların patofizyolojisinde rolü olup olmadığı veya bu hastalıkların bir sonucu olup olmadıkları henüz aydınlatılmamıştır. On yılı aşkın süre önce, Hellhammer ve Wade hipokortizolemi veya HPA aksı düşük aktivitesinin, aşırı glukokortikoid salınımı ve HPA aksının hiperaktivitesi ile beraber uzamış stres periyotlarından sonra gelişebileceğini ifade etmişlerdir (101).

Cleare ve arkadaşları kronik yorgunluk sendromu olan hastalarda yaptıkları çift kör plasebo kontrollü çalışmalarında önce HPA aks fonksiyonunu değerlendiren testler yapmışlar. Daha sonra 28 gün süre ile hastaların bir bölümüne (16 hasta) 5 miligram hidrokortizon replasman tedavisi geriye kalan hastalara (16 hasta) 10 miligram hidrokortizon replasman tedavisi uygulamışlardır. Tedaviyi tamamlayan 32 hastanın %28'inin (9 hasta) bitkinlik skorlarında klinik olarak önemli bir düşüş gözlemlenmişlerdir. 32 hasta tedavi tamamlandıktan sonra tekrar testlere alınmıştır ve bu uygulama ile adrenal supresyon ortaya çıkmamıştır. Bu çalışmanın bulguları daha sonra teyit edilmiştir (102).

Fibromiyalji sendromunda HPA aks fonksiyonlarında sapma olduğu ve bu durumun depresyondaki HPA aks hiperaktivitesinden farklı olduğu bildirilmiştir. Ancak karakteristik bir disfonksiyon profili saptanamamıştır. Yine yapılan çalışmalarda düşük doz steroid faydalı bulunmamıştır. Fibromiyaljili hastalarda insüline ve strese cevapta ACTH'nin arttığı, 24 saatlik idrarda serbest kortizolün ve nöropeptid Y düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (7).

Sitokinler HPA aksının düzenlenmesinde asıldır. Fibromiyaljili hastaların pek çoğunda sendromun başlangıcı viral bir enfeksiyona dayanır. Enfeksiyon süresince salgılanan sitokinler HPA aksını aktive eder, ağrı, depresyon benzeri semptomlar ve yorgunluk gibi fibromiyalji benzeri semptomları indüklerler. Sitokinler ağrıyı pronociceptive maddeler üzerinden düzenlerler. Mesala interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrosis faktör- α (TNF- α)'nın sinir büyüme faktörünün salınımını stimüle ettiği, IL-1'in hiperaljeziyi tetiklediği, TNF- α 'nın allodiniayı (45,103,104) tetiklediği bilinmektedir. Bir diğer sitokin IL-6 sağlıklı kişilerde yorgunluk ve ağrıyı artırırken IL-10 (103) ağrıyı bloke eder. P maddesi IL-6, IL-1 ve TNF- α salınımını stimüle eder. İnterlökin-6 (İL-6) adrenal bez üzerine direkt etki ederek kortikosteroid salınımına neden olur. Ciddi

travmalar, yaralanmalar, kemik kırıklarından sonra adrenal kortikosteroidlerin düzeyleri cevap olarak dakikalar içinde artar, bu dönemde aynı zamanda ACTH seviyesi de artmıştır. Travmadan günler sonra ACTH seviyesi düşerken buna karşılık kortizol seviyesi yüksek seyretmeye devam eder. Bu durum IL-6'dan kaynaklanmaktadır. Strese karşı IL-6'nın bu uyarıcı etkisi 24 saat sonra başlar ve uzun süreli devam eder. IL-6 ayrıca direkt olarak CRH'ünü da uyarır. (105)

Tümör nekroz faktör α primer olarak monosit ve makrofajlarda üretilir ve güçlü bir CRH stimülatörüdür. CRH'a olan bu etkisini eicasonoidler, IL-1, IL-2 ve IL-6'yı kullanarak gösterebilir. TNF α primer etkisi kortikosteroidlerle inhibe edilen CRH sentez eden nöronlar üzerinedir. Ayrıca adrenal korteksi de direkt etkileyerek kortikosteroid sekresyonunu inhibe eder (106).

Fibromiyaljideki immün fonksiyonlarla ilgili az sayıda yayın bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğunda hasta sayısının azlığı ve kontrol grubunun yokluğu nedeniyle değeri azdır. Fibromiyaljide sitokinlerin rolü ile ilgili ileri çalışmalara gereksinim vardır. Çünkü sitokinler HPA aksının pronocceptive maddelerin ve fibromiyaljinin yaygın semptomlarının düzenlenmesinde rol oynarlar.

Serotonin, HPA aksın sirkadien dalgalanmasını etkiler. Çeşitli çalışmalar serotonin ve serotonin agonistlerinin pitüiter adrenal sistemi stimüle ettiğini, olasılıkla hipotalamustan CRH salınımını stimüle ettiğini, HPA aks aktivitesinin serotonin düzeyleri ve serotonin reseptörleri yoğunluğu ile paralel olduğunu göstermiştir (107). Anormal serotoninergic mekanizmaların FMS'ndeki ağrıya yanıt olduğu da ileri sürülmektedir (108).

Depresyonda, endojen CRH hipersekresyonu ve ardı sıra gelen CRH reseptör down regülasyonunu öneren eksojen CRH'ya ACTH yanıtı küntleşir. FMS de bunun daha az veya daha çok karşıtı gözlenmiştir. 10, 20, 40 ve 16 hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda eksojen CRH ya ve insülinin indüklediği hipoglisemiye belirgin artmış ACTH yanıtı gözlenirken kortizol yanıtı normal bulunmuştur. Bu da rölatif adrenal yetersizliğe işaret etmektedir. Bununla birlikte, araştırmalar her zaman bu abartılı ACTH yanıtını ve normal kortizol yanıtını göstermemiştir. 12 ve 15 kişilik çalışmalarda CRH ya ve İL-6 ya ACTH yanıtı belirgin olarak artmamıştır (109).

Somatomedin C, anabolik etkili olup normal kas homeostazında gerekli olan büyüme hormonunun major mediyatörüdür. Büyüme hormonunun yarı ömrü çok kısa olduğu için çalışmalarda serum Somatomedin C düzeyi ölçülmüştür. Büyüme hormonunun %80'i uykunun 4. fazı sırasında olmaktadır. Bennett ve arkadaşları 70 FMS'li kadın hastada serum Somatomedin C ve büyüme hormonu düzeylerini düşük bulmuşlardır. FMS'li hastalarda uykunun 4. fazı bozulduğundan serum Somatomedin C düzeyi yeteri kadar artmamaktadır ve nihayetinde düşük serum Somatomedin C düzeyi ile sonuçlanmaktadır (110).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (İGF-1) seviyesi büyüme hormonu sekresyonunun bir göstergesidir. Erişkinlerdeki büyüme hormonu eksikliğinde gözlenen enerji azlığı, kötü genel sağlık, azalmış egzersiz kapasitesi, kas kuvvetsizliği, soğuk intoleransı, bozulmuş bilişsel fonksiyonlar, distimi ve azalmış vücut kitle indeksi gibi semptomlar FMS'lu hastalarda tanımlanan semptomlarla benzerdir. Bu çalışmada FMS'lu hastaların İGF-1 düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır.

Fibromiyaljinin etyopatogenezinde pek çok hormonal aksta bozukluk olması hastalığın tedavisinde yeni tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmiştir. Nitekim Bennett

ve arkadaşları İGF-1 düzeyi düşük 50 kişilik fibromiyaljili kadın hastaya 9 ay boyunca günlük subkutan büyüme hormonu veya plasebo uygulamışlardır. Çalışmanın sonucunda büyüme hormonu enjeksiyonu IGF-1 düzeyinde artışa neden olmuştur. Tedavi grubunda klinik verilerde belirgin iyileşme görüldüğü, büyüme hormonunu düzensiz kullananlarda semptomların kötüleştiği bildirilmiştir (65).

Bizim çalışmamızda hastalık süresi ile bazal kortizol düzeyi arasında negatif korelasyon bulunmaktadır. Bu bulgu hastalık süresi arttıkça bazal kortizol düzeyinin azaldığını göstermektedir. Bu durum stres uzadıkça HPA aksının azalmış aktivasyonu görüşünü desteklemektedir.

Bu çalışmada hastaların bazal kortizol seviyesi ile ağrı skorları arasında negatif korelasyon olması hastalığın kronikleştiğinin de bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Hastalık kronikleştikçe HPA aksı baskılanmakta ve sonuçta hipokortizolemi gelişmektedir.

Bu çalışmanın eksikliklerinden biri FMS'unda düşük doz kortikosteroid tedavisinin etkinliğini değerlendirirken plasebo kontrol grubunun olmamasıdır. FMS'nda düşük doz kortikosteroid tedavisinin etkinliğini daha iyi değerlendirmek için randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bir diğer eksikliği ise hasta sayısının azlığıdır.

Sonuç olarak bu çalışma FMS'unda düşük doz kortikosteroid tedavisinin etkinliğini değerlendiren çok az sayıdaki çalışmalardan biridir. Sonuçları bakımından önemlidir. Daha önce yapılan çalışmaların aksine FMS'lu hastalarda düşük doz kortikosteroid tedavisi etkili bulunmuştur. Plasebo ve kontrol grubunun olmaması

Çalışmanın handikapıydı. FMS'nda düşük doz kortikosteroid tedavisinin etkinliğini daha iyi değerlendirmek için randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada FMS'lu hastalarda bazal hormonların (kortizol, DHEAS, prolaktin, FSH, LH, SHBG, TSH, sT4, sT3, leptin) seviyeleri, 1µg ACTH stimülasyon testi sonrası pik kortizol ve pik DHEAS cevapları ve deksametazon supresyon testi sonrası kortizol ve DHEAS cevapları ile düşük doz kortikosteroid tedavisinin klinik etkinliği değerlendirilmiştir. Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- 1- Hasta ve kontrol grubunun klinik verileri karşılaştırıldığında fibromiyalji hassas nokta sayısı hasta grubunda bu sayı oldukça yüksekti. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).
- 2- Hastaların ve kontrol grubunun ağrıların değerlendirildiği VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Hasta grubunda VAS skoru daha yüksekti.
- 3- Total FIQ skoru ve FIQ alt öğeleri skorları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Yüksek skorlar kötü kliniği yansıtmaktaydı.
- 4- Hasta ve kontrol grubunun SF-36 alt boyut skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Hasta grubunda daha düşük değerler elde edildi.

- 5- Beck depresyon envanteri skorları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$).
- 6- Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında bazal kortizol seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük değerler saptandı.
- 7- Hasta ve kontrol grubunun bazal DHEAS seviyeleri kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hasta grubunda DHEAS seviyesi daha yüksekti.
- 8- Hasta ve kontrol grubunda $1\mu\text{g}$ ACTH stimülasyon testi sonrası pik kortizol cevapları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Hasta grubunda kortizol seviyesi daha düşük bulundu.
- 9- Hasta ve kontrol grubunda $1\mu\text{g}$ ACTH stimülasyon testi sonrası pik DHEAS cevapları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hasta grubunun DHEAS seviyesi daha düşüktü.
- 10- Hasta grubunun düşük doz deksametazon supresyon testi sonrası kortizol cevabı kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).
- 11- Deksametazon supresyon testi ile elde edilen DHEAS cevapları hasta grubunda daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark anlamsızdı ($p>0.05$).
- 12- Hastaların tedavi öncesi ve sonrası FMS hassas nokta sayısı kıyaslandığında tedavi sonrası anlamlı olarak azalmıştır.
- 13- Hastaların ağrılarının değerlendirildiği VAS skorları tedavi sonrası tedavi öncesine kıyasla anlamlı derecede azalmıştır ($p<0.05$).
- 14- Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası total FIQ skoru ve FIQ alt öğeleri skorları kıyaslandığında tedavi sonrası anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.05$).
- 15- SF-36 alt boyutları skorları tedavi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir ($p<0.05$).

- 16-Spearman testi ile korelasyon yapıldığında hastaların ve kontrol grubunun bazal kortizol değerleri ile VAS skorları arasında negatif korelasyon vardı. Bazal kortizol oranı düşük olanların VAS skorları yüksekti.
- 17-Hastalık süresi ile bazal kortizol değeri arasında negatif korelasyon vardı. Hastalık süresi uzun olanlarda bazal kortizol değeri düşüktü.

KAYNAKLAR

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33:19-28.
2. Wolfe F, Ross K, Andersen J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38:19-28.
3. Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, et al. Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in with fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1999; 106 (5): 534-43.
4. Kirnap M, Colak R, Eser C, Ozsoy O, Tutus A, Kelestimur F. A comparison between low-dose (1 microg), standard-dose (250 microg) ACTH stimulation tests and insulin tolerance test in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in primary fibromyalgia syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 55(4): 455-9.
5. Crafford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994 Nov; 37(11): 1583-92.
6. Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, et al. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol* 1998; 25(7): 1374-81.
7. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Altered Reactivity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in the Primary Fibromyalgia Syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20: 469-74.
8. Riedel W, Layka H, Neeck G. Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *J Rheumatol* 1998; 57(suppl 2):81-7.
9. Demittract MA, Dale JK, Laue L, et al. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1224-1234.

10. Demitract MA. Neuroendocrine correlates of chronic fatigue syndrome: a brief review. *J Psychiat Res* 1997;31:69-82.
11. Clark S, Tindall E, Bennett RM. A Double Blind Crossover Trial of Prednisone versus Placebo in the Treatment of Fibrositis. *J Rheumatol* 1985; 12 (5): 980-983.
12. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, restless leg syndrome, periodic limb movement disorder and psychogenic pain. In: Mc Carthy DJ, Koopman WJ (Ed): *Arthritis and allied conditions* (12th ed.). Lea & Febiger, Philadelphia, 1993; 1383-1405.
13. Wolfe F: Fibromyalgia: the clinical syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15:1-18.
14. Forseth KO, Grand JT. The prevalence of fibromyalgia among women aged 20-49 years in Arendal, Norway. *Scand J Rheumatol* 1992; 21:261-263.
15. Calabro JJ. Fibromyalgia in children. *Am J Med* 1986; 81:57-59.
16. Topbas M, Cakırbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2005; 34:140-144.
17. Moldofsky H, Scarisbrick P, England BA: Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbances in patients with fibrositis syndrome and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975; 37:341.
18. Moldofsky H, Scarisbrick P: Induction of neuroasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976; 38:35.
19. Bradley LA, Alaeco'n GS: Fibromyalgia. In: Kopman WJ (Ed): *Arthritis and allied conditions* (13th ed). Williams & Wilkins, Baltimore, 1997; 1619-1640.
20. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ: Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981; 11:151-171.
21. Bennett RM: The fibromyalgia syndrome, myofascial pain and the chronic fatigue syndrome. In: Kelley WN, Harris ED, Rudy S, Sledge CB (Ed): *Textbook of Rheumatology* (4th ed). WB. Saunders Co, Philadelphia, 1993, 471-479.
22. Yunus MB, Masi AT, Kalyan-Raman K: Pathologic changes in muscle in primary fibromyalgia syndrome. *Am J Med (Suppl 3A)* 1986; 81:38-42

23. Elam M, Johansson G, Wallin BG: Do patients with fibromyalgia have an altered muscle sympathetic nerve activity? *Pain* 1992; 48:371.
24. Award EA: Interstitial myofibrositis: Hypothesis of the mechanism. *Arch Phys Med Rehabil* 1973; 54:449.
25. Fassbender HG: Pathology of rheumatic disease. Springer-Verlag, New York, 1975, 303.
26. Bengtsson A, Hanriksson KG, Larsson J: Reduced high energy phosphate levels in the painful muscle of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 817
27. Simms RW, Roy SH, Hrovat M: Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 794-800.
28. Lund N, Bengtsson A, Thorborg P: Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1986; 15: 165.
29. Cantürk F. Fibromiyalji ve diğer eklem dışı romatizmal hastalıklar. İn: Beyazova M, eds. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş kitabevi; 2000: 1654-1681.
30. Reynolds MD: Clinical diagnosis of psychogenic rheumatism. *West J Med* 1978; 128: 285.
31. Goldenberg DL: Psychologic studies in fibrositis: *Am J Med* 1986; (Suppl 3A): 67.
32. Wolfe F, Cathey MA, Kleinheskel SM: Psychological status in primary fibrositis and fibrositis associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984; 11: 500.
33. Payne TC, Leavitt F, Garron DC: Fibrositis and psychological disturbance. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 213-217.
34. Horven S, Stiles TC, Holst A: HLA antigens in primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 944.
35. Buchwald D, Goldenberg DL, Sullivan JL, Komaroff AL: The "chronic, active Epstein-Barr virus infection" syndrome and primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1132-1136.
36. Leventhal LJ, Naides SJ, Freundlich B: Fibromyalgia and parvovirus infection. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1319-1324.

37. Buskila D, Gladman D, Langevitz P: Fibromyalgia in human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1990; 17: 1202-1206.
38. Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL: The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 1993; 269:1812-1816.
39. Asch ES, Bujak DI, Weiss M: Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 454-461.
40. Berg AM, Naides SJ, Simms RW: Established fibromyalgia syndrome and parvovirus B19 infection. *J Rheumatol* 1993; 20:1941-1943.
41. Goldenberg DL: Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1489-1492.
42. Caro XJ: Immunofluorescent detection of IgG at the dermal-epidermal junction in patients with apparent primary fibrositis syndrome. *Arthritis Rheum* 1984; 27:1174.
43. Caro XJ, Wolf F, Johnston WH: A controlled and blinded study of immunoreactant deposition at the dermal-epidermal junction of patients with primary fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 1086.
44. Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrin features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation* 1997; 4(3):134-53
45. Weigent DA, Bradley LA, Blalock JE. Current concepts in the pathophysiology of abnormal pain perception in fibromyalgia. *Am J Med Sci* 1998; 315 (6):405-12.
46. Bengtsson A, Bengtsson M: Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain* 1988; 33: 161-167.
47. Sckott GD: Mechanism of causalgia and related clinical conditions. *Brain* 1986; 109:717-738.
48. Kennedy M, Felson DT: A prospective long-term study of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 682-685.
49. Anderberg UM, Liu Z, Berglund L, Nyberg F. Elevated plasma levels of neuropeptid Y in female fibromyalgia patients. *Eur J Pain* 1999; 3:19-30.
50. Simons DG, Travell JG. Myofascial pain syndromes, perpetuating factors. In: Wall PD, Malzak R. (Eds.) *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp.368-385.

51. McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1989; 16 (Suppl. 19):154-157.
52. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19:1120-22.
53. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Somatomedin-C levels in patients with the fibromyalgia syndrome: A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992; 35:1113-16.
54. Bagge E, Bengtsson BA, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia—a preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol* 1998; 25:145-148.
55. Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN, et al. Circadian rhythms of women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (3):1034-1039.
56. Lentjes EG, Griep EN, Boersma JW, et al. Glucocorticoid receptors, fibromyalgia and low back pain. *Psychoneuroendocrinology.* 1997; 22 (8):603-614.
57. Paiva ES, Deodhar A, Jones KD, et al. Impaired growth hormone secretion in fibromyalgia patients: evidence for augmented hypothalamic somatostatin tone. *Arthritis Rheum* 2002;46(5):1344-50
58. Gursel Y, Ergin S, Ulus Y, et al. Hormonal responses to exercise stress test in fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol* 2001;20(69):401-5.
59. van Denderen JC, Boersma JW, Zeinstra P, et al. Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS): is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity? *Scand J Rheumatol* 1992;21(1):35-7
60. Calis M, Gokce C, Ates F, Ulker S, et al. Investigation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) by 1 microg ACTH test and metyrapone test in patients with primary fibromyalgia syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27 (1):42-6
61. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crafford L. Management of Fibromyalgia Syndrome. *JAMA* 2004; 292(19):2388-2395.
62. Arnold LM, Keck PE. Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000; 41:104-113.

63. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002; 112:191-197.
64. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, et al. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996; 39 (11): 1852-9.
65. Bennett RM, Clark SC, Walczyk JA. A randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study of Growth Hormone in the Treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998; 104:227-231.
66. Williams DA. Psychological and behavioural therapies in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17:649-665.
67. Koloğlu S: Hipotalamo-pitüiter-adrenal aks. *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. 1996:12-42.
68. Aron DC, Findling JW, Tyrrel JB. Hypothalamus& Pituitary. In: Greenspan FS, Strewler GJ (eds), *Basic & Clinical Endocrinology*. 5 th edition, Prentice-Hall International Inc., London 1997, pp 95-156.
69. Tsigos C, Shrousos GP. Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:451-466.
70. Thorner MO, Vance ML, Horvart E, Kovacs K. The anterior pituitary. In: Wilson JD, Foster DW (eds), *Williams Textbook of Endocrinology*. 8 th edition. WB Saunders, Philadelphia 1992, pp 221-310.
71. Bertagna X. Proopiomelanocortin-derived peptides. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:467-485.
72. Imura H. Adrenocorticotrophic hormone. In: De Groot LJ (ed), *Endocrinology*. 3 rd edition, WB Saunders, Philadelphia 1995, pp 355-367.
73. Findling JW, Aron DC, Tyrell JB. Glucocorticoids & Adrenal androgens. In: Greenspan FS, Strewler GJ (eds), *Basic& Clinical Endocrinology*. 5th edition, Prentice-Hall International Inc., London 1997, pp 135-219.
74. Reichlin S. Neuroendocrinology. In: Wilson JD, Foster (eds), *Williams Textbook of Endocrinology*. 8th edition, W.B. Saunders, Philadelphia 1992, pp135-219 .
75. Orth D.N., The Adrenal Cortex, In J.D. Wilson and W. Foster (Eds) *Williams Textbook of Endocrinology-Philadelphia*, 1992, pp:489-520.

76. Grossman A. Corticotropin-releasing hormone: Basic physiology and clinical applications. In: De Groot LJ (ed), *Endocrinology*. 3rd edition, WB Saunders, Philadelphia 1995, pp 341-354.
77. Grinspoon SK, Biller BMK. Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 923-931.
78. Loriaux DL, McDonald WJ. Adrenal insufficiency. In: DeGroot LJ (ed), *Endocrinology*. 3rd edition, WB Saunders, Philadelphia 1995, pp 1642-1656.
79. Auchus RJ, Shewbridge RK, Shepherd MD. Which Patients benefit from provocative adrenal testing after transsphenoidal pituitary surgery? *Clin Endocrinol* 1997; 46: 21-27.
80. Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 1987; 26:221-226.
81. Kelestimur F, Akgün A, Günay O. Acomparison between short synacthen test and depot synacthen test in the evaluation of cortisol reserve of adrenal gland in normal subjects. *J Endocrinol Invest* 1995; 18. 823-826.
82. Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, McKenna TJ. The overnight single dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 603-609.
83. May ME, Carey RM. Rapid adrenocorticotrophic hormone test in practice. *Am J Med* 1985; 79: 679-684.
84. Orme SM, Peacey SR, Barth JH, Bechetz PE. Comparison of tests of stress-released cortisol secretion in pituitary disease. *Clin Endocrinol* 1996; 45:135-140.
85. Dickstein G. Low dose ACTH test-A word of caution to the word of caution: When and how to use it. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 773-778.
86. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 1206-1212.
87. Dickstein G. Low dose ACTH test-A word of caution: When and how to use it. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 322 (Letter).
88. Crowley S, Hindmarsh PC, Holownia P, et al. The use of low do of ACTH in the investigation of adrenal function in man. *J Endocrinol* 1991; 130: 475-479.
89. Dickstein G, Spiel D, Arad E, Shechner C. One microgram is the lowest ACTH dose to cause a maximal cortisol response. There is no diurnal

- variation of cortisol response to submaximal ACTH stimulation. *Eur J Endocrinol* 1997;137: 172-175.
90. Weintrob N, Sprecher E, Josefsberg Z, et al. Standard and low-dose short adrenocortikotropin test compared with insulin-induced hypoglycemia for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with idiopathic multiple pituitary hormone deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 88-92.
 91. Trainer & Grosman. *Clin Endocrinol*. 1991;34:317.
 92. Tanriverdi F, Karaca Z, Unluhizarci K, Kelestimur F. The Hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress* 2007; 10 (1): 13-25.
 93. Güzeldemir ME. Ağrı Değerlendirme Yöntemleri. *Sendrom Dergisi* 1995; 6:11-21.
 94. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire:Development and Validation. *J Rheumatol* 1991;18:728-733.
 95. Hisli N: Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği. *Psikoloji Dergisi* 1989; 7:3-13.
 96. Wingenfeld K, Wagner D, Schmidt I, Meinlschmidt G, Hellhammer DH, Heim C. The low-dose dexamethasone suppression test in fibromiyalgiya. *J Psychosom Res* 2007; 62: 85-91.
 97. Crofford LJ. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002 Mar;31(1):1-13.
 98. Demir H, Kelestimur F, Tunc M, Kirnap M, Ozugul Y. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis and growth hormone axis in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1999;28(1): 41-6.
 99. Özsoy O, Kirnap M. Ankilozan spondilitli hastalarda HPA aksın incelenmesi. Uzmanlık tezi. Kayseri, 2000.
 100. Geenen R, Jacobs J.W.G, Bijlsma J.W.J, et ai.. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rhem Dis Clin N Am* 2002; 28:389-404.
 101. Hellhammer DH, Wade S. Endocrine correlates of stress vulnerability. *Psychother Psychosom* 1993; 60(1):8-17.
 102. Cleare AJ, Miell J, Heap E, et al. Hypothalamo-Pituitary-adrenal Axis Dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome, and the Effect of Low-Dose

- Hydrocortisone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3545-3554.
103. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hellagaa D, et al. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology* 2001;40:743,9.
 104. Watkins LR, Maier SF, Gochler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness and pathological pain states. *Pain* 1995;63:289-302.
 105. Salas MA, Evans SW, Levell MJ, Whicher JT. Interleukin-6 and ACTH act synergistically to stimulate the release of corticosterone from adrenal gland cells. *Clin Exp Immunol.* 1990 Mar;79(3): 470-3.
 106. Bernardini R, Kamilaris TC, Calogero AE, et al. Interactions between tumor necrosis factor-alpha, hypothalamic corticotropin-releasing hormone, and adrenocorticotropin secretion in the rat. *Endocrinology.* 1990 Jun;126(6):2876-81.
 107. Wolf F, Russell IJ, Vipralo G, et al. Serotonin levels, pain threshold and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997; 24:555-559.
 108. Uvegas JM, Parker JC, Smarr KL, et al. Psychological symptoms in primary fibromyalgia syndrome: relationship to pain, life stress and sleep disturbance. *Arthritis Rheum* 1990;33:1279-1283.
 109. Geenen R, Jacobs J.W.G, Bijlsma J.W.J, et al.. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rhem Dis Clin N Am* 2002; 28:389-404.
 110. Bennett RM, Cook DM, Sharon RC, Carol S, Burckhardt S. Hypothalamic-Pituitary-Insulin-like Growth Factor-I Axis Dysfunction in patients with Fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997 ; 24(7) : 1384-1389.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr.Mehmet DEVECİ'ye ait "Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda Hipotalamik-Pitüiter-Adrenokortikal Aks ve Düşük Doz Kortikosteroid Tedavisinin Etkinliğinin İncelenmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 11/09/2007

İmza

Başkan : Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTİMUR

Üye : Prof. Dr. Mehmet KIRNAP

Üye : Prof. Dr. Hüseyin DEMİR

Üye : Doç Dr. Mehmet HALICI

Üye : Doç. Dr. Mustafa ÇALIŞ

