

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

FİBROMYALJİ SENDROMU TANILI HASTALARDA
VİTAMİN D RESEPTÖR GEN POLİMORFİZM SIKLIĞININ
BELİRLENMESİ

Dr. Erdem MARAŞLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şenay ÖZDOLAP

ZONGULDAK

2013

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

FİBROMYALJİ TANILI HASTALARDA
VİTD RESEPTÖRÜ GEN POLİMORFİZMİ SIKLIĞININ
BELİRLENMESİ

Dr. Erdem MARAŞLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şenay ÖZDOLAP

ZONGULDAK

2013

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi


Tez Başlığı : Fibromiyalji Tanılı Hastalarda VitD Reseptörü Gen Polimorfizmi Sıklığının Belirlenmesi

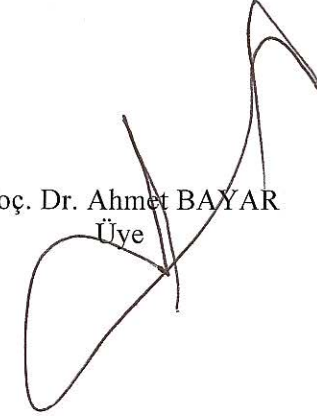
Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Erdem MARAŞLI

Tez Savunma Tarihi : 25/11/2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Şenay ÖZDOLAP


Prof. Dr. Selda SARIKAYA
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Şenay ÖZDOLAP
Üye


Doç. Dr. Ahmet BAYAR
Üye

UYGUNDUR
27/01/2014

Prof. Dr. Selçuk KEŞER
Dekan V.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimini almak için asistanlık yaptığım süre içerisinde her konuda yardımını, bilgisini ve zamanını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Selda SARIKAYA olmak üzere, tezimi hazırlarken bana büyük sabır ve özveri ile danışmanlık yapan Prof. Dr. Şenay ÖZDOLAP'a, ve değerli hocam Doç. Dr. Özgür ORTANCIL'a;

Tezimin istatistiklerinde yardımlarını esirgemeyen öğretim görevlisi Çağatay BÜYÜKUYSAL'a;

Çalışmamın genetik incelemelerinde katkılarından dolayı Yrd.Doç. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK, Dr. Mehmet Fatih KENİ, Dr. Güneş ÇAKMAK'a ve tüm Tıbbi Genetik Anabilim Dalı çalışanlarına;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Aslan ŞANLI, Dr. Hatice İKİZLER MAY, Dr. Nercivan DEMİRBAŞ, Dr. Ferhat EGE, Dr. Gülnur YILDIRIM KALABALIK, Dr. Ezel GÜNAY, Dr. Funda CANPOLAT KUTU, Dr. Eylül YAĞCIBULUT EREN, Dr. Alper MENGİ, Dr. Serap YILMAZ ile klinikte çalışan personel Hasan ALTUNKAYA ve diğer tüm anabilim dalı personeline, rotasyonlarım sırasında eğitimime olan katkıları nedeniyle sayın hocalarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Bana her konuda tecrübeleriyle yardımcı olup, dostluklarını esirgemeyen doktor arkadaşlarım Dr. Ferhat EGE ve Dr. İbrahim YEŞİLDAĞ'a;

Bulduğum konuma gelmemde en büyük pay sahibi olan aileme her şey için teşekkürler.

Dr. Erdem MARAŞLI
ZONGULDAK, 2013

ÖZET

Erdem Maraşlı, Fibromyalji Sendromu Tanılı Hastalarda Vitamin D Reseptör Gen Polimorfizm Sıklığının Belirlenmesi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Tezi. Zonguldak, 2013.

Bu çalışmada Fibromyalji Sendromu (FMS) tanısı olan hastalarda vitamin D reseptör (VDR) gen polimorfizm sıklığının belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmaya Temmuz 2012 ve Ağustos 2013 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran ve fibromyalji tanısı alan 100 kadın hasta ve aynı yaş grubunda 100 sağlıklı kadın (kontrol grubu) dahil edilmiştir.

Vitamin D metabolizmasını bozacak ilaç kullanan veya kronik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan tüm katılımcıların kilosu ve boyu ölçüldü ve vücut kütle indexi (VKI) hesaplandı. Fibromyalji sendromu olan hastalarda ağrı şiddeti görsel ağrı skalası (GAS) ile hastalık aktivitesi ise Fibromyalji Etki Anketi (FEA) ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinde vitamin D reseptör (VDR) gen analizi FokI ile çalışıldı. Ek olarak serum parathormon ve 25-OH-VitD düzeyi ölçümü yapıldı.

İki grup arasında yaş açısından anlamlı fark tespit edildi ($p=0.002$). Hasta grubunda sigara kullanım sıklığı %30 ve alkol kullanım oranı %8 oranında bulundu. VKİ ortalaması hasta grubunda $27,40\pm$ iken, kontrol grubunda $27,20\pm$ bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p= 0,375$). Hastalara uygulanan FEA skoru $53,27\pm 10,77$ bulundu. Bakılan FEA skorları normal kilolu hastalarda $51,28\pm 10,25$, obez hastalarda $54,29\pm 11,03$ olarak saptandı. İki grup arasında FEA skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p= 0,456$). Hasta ve kontrol grubunda serum vitamin D ve parathormon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla $p= 0,056$, $p= 0,462$). VDR gen analizi sonucu hasta grubunda toplam 33 adet ‘‘f’’ alleli varken, 167 adet ‘‘F’’ alleli bulundu. Kontrol grubunda toplam 35 adet ‘‘f’’ alleli varken, 165 adet ‘‘F’’ alleli bulundu. Allel sıklığı açısından hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,790$).

Anahtar Kelimeler Fibromyalji, Vitamin D reseptör gen polimorfizm, Vitamin D

ABSTRACT

Erdem Maraşlı, Vitamin D Receptor Gene Analysis of patients with fibromyalgia syndrome, Bülent Ecevit University School of Medicine, Physical Medicine and Rehabilitation Thesis. Zonguldak 2013.

The aim of this study was to investigate the frequency of the vitamin d receptor (VDR) gene polymorphism in patients with fibromyalgia syndrome.

A hundred female patients who were admitted to Physical Medicine and Rehabilitation department of Bülent Ecevit University between July 2012 and August 2013 and diagnosed with fibromyalgia syndrome (FMS) and hundred age-matched healthy female as controls were enrolled in this study.

Patients who have chronic diseases and drug use which may affect the vitamin D metabolism are excluded from the study. Weight and height were measured and body mass index (BMI) was calculated for all participant. All patients were evaluated for severity pain by visual analog scale (VAS), and the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) to test disease activity. Vitamin D gene polymorphism were detected by PCR. In addition serum levels of parathormon and 25-OH vitamin D were investigated.

There was statistically significant difference between two groups in terms of age (p=0.002). In the patient group, the frequency of smoking and alcohol use were at the rate of 30% and 8% respectively. Mean BMI in the patient and healthy volunteer groups were 27.40 ± 5.83 and 27.20 ± 5.02 there was no statistically significant difference between two groups (p= 0,375). FIQ score that was applied to patient group was $53,27\pm 10,77$ there was no statistically significant difference between the FIQ scores for patients with normal weight and obese patients (p= 0,456). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of vitamin D and PTH level (p= 0,056, p= 0,462, respectively). There were 33 patients with f allele and 167 patients with F allele in the study group. There were 35 patients with f allele and 165 patients with F allele in the control group. The genotype of the FokI polymorphism in the VDR gene was not statistically significant difference between study group and control group (p=0,790).

As a result, our findings showed that the FokI polymorphism of the VDR gene was not associated with fibromyalgia syndrome.

Keywords: Fibromyalgia, Vitamin D receptor gene polymorphisms, Vitamin D

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLO DİZİNİ	ix
ŞEKİL DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Fibromyalji Sendromu	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Etiyoloji.....	5
2.1.5. Patogenez	6
2.1.5.1. Genetik Faktörler	7
2.1.5.2. İmmunolojik Faktörler	7
2.1.5.3. Periferik Teoriler.....	8
2.1.5.4. Santral teoriler.....	9
2.1.6. Klinik Belirtiler	13
2.1.9. FMS Sınıflandırılması.....	16
2.1.10. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	16
2.1.11. Hastaya Yaklaşım	20
2.1.12. Tedavi.....	22
2.2. D Vitamini.....	27
2.2.1. Tanım	27
2.2.2. Yapısı	28
2.2.3. Derideki Sentezi	28
2.2.4. D Vitamininin Besinlerle Alınması.....	29
2.2.5. D Vitamin Emilimi, Taşınması ve Depolanması	29

2.2.6. D Vitamininin Karaciğerdeki Metabolizma ve Katabolizması.....	30
2.2.7. D Vitaminin Böbrekteki Metabolizma ve Katabolizması.....	31
2.2.8. Vitamin D'nin Kalsiyum Metabolizmasındaki Rolü	32
2.2.9. Vitamin D'nin Kalsiyum Metabolizmasıyla İlişkisiz Dokulardaki Rolü.	33
2.2.10. Vitamin D Reseptörü.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Olgu Seçimi ve Çalışma Grupları	37
3.1.2. Laboratuvar Değerlendirmesi.....	38
3.1.3. Genetik Değerlendirme	38
3.2. İstatistiksel Yöntem.....	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	44
6. KAYNAKLAR	50
7. EKLER.....	65
Ek 1: Etik Kurul Onayı	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	: Aminoasit
ACR	: American College of Rheumatology
DBP	: Vitamin D Bağlayan Protein
FEA	: Fibromyalji etki anketi
FMS	: Fibromyalji sendromu
GAS	: Görsel ağrı skalası
KYS	: Kronik yorgunluk sendromu
MAS	: Myofasial ağrı sendromu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PCR	: Polymerase Chain Reaction
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism
PTH	: Parathormon
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VKİ	: Vücut kitle indexi
25(OH)D	: 25 Hidroksi Vitamin D

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Amerikan Romatoloji Koleji 2010 Fibromiyalji Tanı Kriterleri	3
Tablo 2: Fibromiyalji Belirtileri ve Görülme Sıklıkları	13
Tablo 3: Fibromiyalji düşünülen hastaya yaklaşım.....	21
Tablo 4: Fibromiyalji tedavisinde izlenecek yol.....	22
Tablo 5: Kanıtlara Göre FMS İlaç Tedavisi.....	25
Tablo 6: FMS tedavisi için araştırılan ilaçlar:.....	25
Tablo 7: Vitamin D metabolizması	32
Tablo 8: FEA Puan Hesaplaması	38
Tablo 9: Gruplara göre yaş dağılımı	41
Tablo 10: Gruplara göre Vitamin D, Parathormon, VKİ dağılımı	41
Tablo 11: VKİ'ne göre FEA Skorları	42
Tablo 12: Grupların VDR genotip dağılımı	42
Tablo 13: İki grubun VDR allel dağılımı	42
Tablo 14: Grupların VitaminD-VDR düzeyi	43
Tablo 15: Hasta grubunda VitaminD-VDR gen ilişkisi.....	43

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: ACR 1990 Fibromiyalji Klasifikasyon Kriterleri	2
Şekil 2: VDR Reseptörü.....	34
Şekil 3: VDR Geni	35
Şekil 4: VDR Polimorfizmleri	36
Şekil 5: VDR Fok I gen polimorfizmi	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromyalji sendromu (FMS); yaygın kas ağrıları, yorgunluk, bitkinlik ve uyku bozukluğu ile seyreden hassas noktaların tanıda önemli yer aldığı bir kronik ağrı sendromudur.

FMS etiyojisinde, bugüne kadar yapılmış fizyopatolojik mekanizmaları açıklayan çalışmalardan çıkarılan sonuçlar, bu sendromda nöroendokrin ve otonom disfonksiyonun patogeneizde rol aldığı ve genetik olarak predispoze kişilerin ortamsal, fizyolojik, psikolojik streslere maruz kalmaları ile FMS geliştiği yönündedir (1). Son çalışmalar FMS'nin ailesel sıklığına ve gen polimorfizmine işaret etmektedir. Bu sendromda güçlü bir ailesel sıklık yanında serotoninerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerde gen polimorfizminin etiopatogeneizde rol oynadığını gösteren veriler ortaya konulmuştur. Buna karşın bu polimorfizm FMS'e özgü değildir ve diğer fonksiyonel/somatik bozukluklarda da görülebilir (2).

Ailesel sıklık konusunda 90'lı yıllarda yapılan araştırmalarda annelerinde FM olan çocukların %28'inde FMS tespit edilmiş (3), FMS'li hastaların kan bağı olan akrabalarında FMS prevalansı %26 olarak bulunmuştur. Bu sendromda otonom disfonksiyon varlığı ve serotonin metabolizmasının etkisi gibi veriler katekolaminerjik ve serotonerjik sistemlerde gen polimorfizmi araştırmalarına yol açmıştır (4).

Kronik ağrı etiyojisinde Vitamin D'nin rolünü inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Osteomalazi ile Vitamin D direncine sebebiyet veren VDR gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda anlamlı sonuçlar bulunamamıştır (5).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde FMS ile VDR gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yoktur. Bu genetik ilişkilerin ortaya konması ile FMS tanı ve tedavisinde kullanılacak belirleyicilerin tanımlanması ve hastalığın ilerlemesine predispozisyon oluşturabilecek varyasyonların bulunmasına katkı sağlanacaktır. Bu çalışma, FMS olan hastalarda VDR gen polimorfizminin varlığını araştırmak amacıyla tıpta uzmanlık tezi olarak hazırlanmıştır.

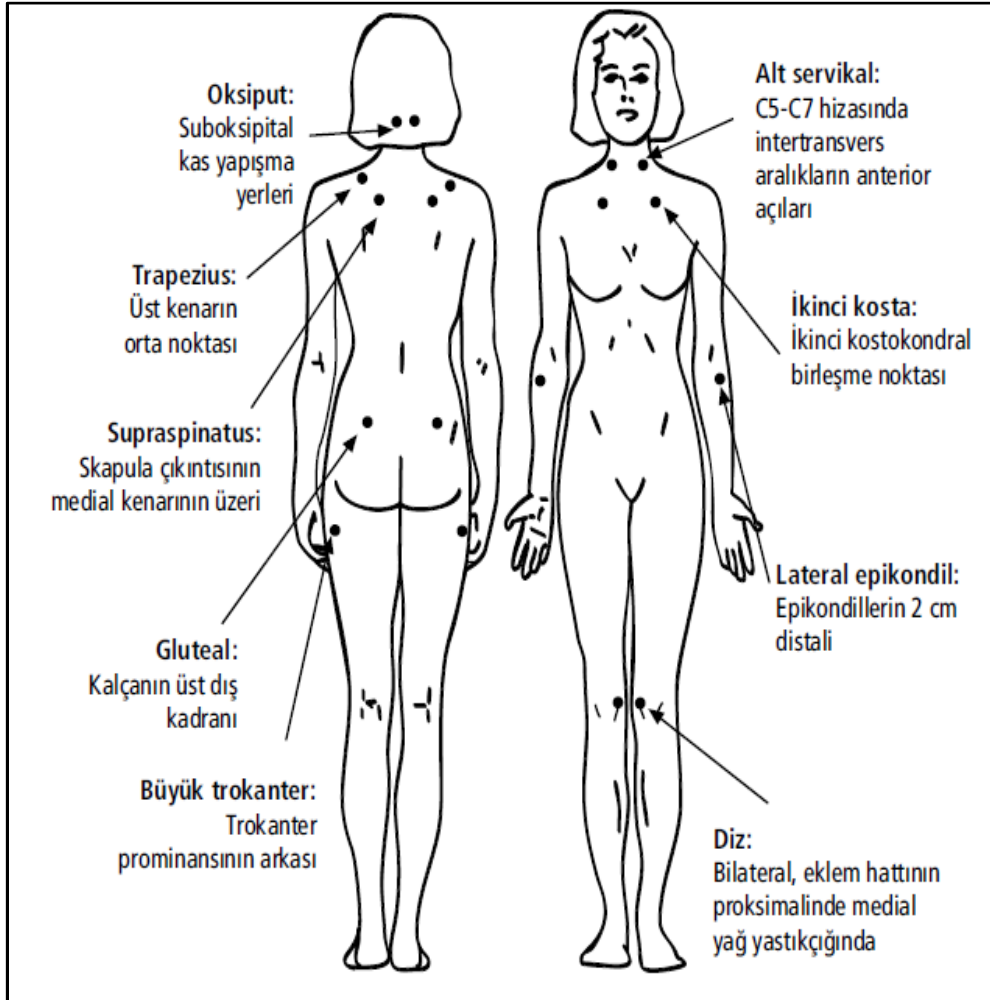
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromyalji Sendromu

2.1.1. Tanım

FMS, yaygın vücut ağrısı (3 aydan daha uzun süreli, bel üst veya alt yarısında, vücut sağ veya sol tarafında) ve 18 spesifik noktanın en az 11'inde (Şekil-1) basınç uygulandığında (parmakla basıldığında tırnak yatağının beyazlaşacağı şiddette bası uygulandığında) ağrı oluşması ile seyreden sendromdur (6).

Şekil 1: Amerikan Romatoloji Koleji 1990 Fibromiyalji Klasifikasyon Kriterleri



ACR en son 2010 yılında FMS tanı kriterleri yayınlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Amerikan Romatoloji Koleji 2010 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

Kriter				
Aşağıdaki 3 durum sağlandığında hasta tanı kriterlerini karşılamış olur.				
1) Yaygın ağrı indeksi (YAI) ≥ 7 ve semptom şiddeti (SŞ) skalası skoru ≥ 5 veya YAI 3-6 ve SŞ skalası skoru ≥ 9 .				
2) Semptomlar en az 3 aydır aynı düzeyde devam ediyor.				
3) Hastanın ağrıyla açıklayacak başka bir rahatsızlığı yok.				
Sorgulama				
1) YAI: hastanın geçtiğiniz hafta ağrı hissettiği bölgelerin sayısını not edin. Hasta kaç bölgede ağrı hissetmiş? Skor 0 ile 19 arasında olmalı.				
Sol omuz kuşağı	Sol ön kol	Sol uyluk	Sol çene	Sırt
Sağ omuz kuşağı	Sağ ön kol	Sağ uyluk	Sağ çene	Bel
Sol üst kol	Sol kalça	Sol bacak	Boyun	Karın
Sağ üst kol	Sağ kalça	Sağ bacak	Göğüs	
2) SŞ skalası skoru				
•Yorgunluk				
•Dinlenememiş uyanmak				
•Kognitif semptomlar				
Aşağıdaki skalayı kullanarak geçtiğiniz hafta yukarıdaki 3 semptomun şiddet düzeyini belirleyin:				
0 = sorun yok				
1 = hafif ya da orta düzeyde sorun var, sorun sıklıkla mevcut ve/veya orta düzeyde				
2 = orta, önemli düzeyde sorun var, sorun sıklıkla mevcut ve/veya orta düzeyde				
3 = şiddetli: yaygın, sürekli ve günlük hayatı etkileyecek düzeyde sorun var				
Somatik semptomları genel olarak değerlendirip hastanın durumunu belirleyin:*				
0 = semptom yok				
1 = hafif semptom				
2 = orta sayıda semptom				
3 = çok sayıda semptom				
SŞ skalası skoru 3 semptomun (yorgunluk, dinlenememiş uyanmak, kognitif semptomlar) şiddetlerinin ortalamasına, genel somatik semptomların derecesi (şiddeti) eklenerek hesaplanır. Final skor 0 ile 12 arasındadır.				
* Değerlendirilecek somatik semptomlar kas ağrısı, irritabl barsak sendromu, yorgunluk/bitkinlik sorunları hatırlamak veya düşünmek, kas zayıflığı, baş ağrısı, abdominal ağrı kramplar; uyuşukluk/yanma hissi, sersemlik, uykusuzluk, depresyon, kortstipasyon. üst abdominal ağrı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı. bulanık görme, ateş, diyare. ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltılı solunum, reynaud fenomeni, ürtiker/ kızarıklık, kulak çınlaması, kusma, mide yanması, oral ülserler, tat kaybı /azalması, nöbet geçirme, kuru göz, nefes darlığı, iştah kaybı, kızarıklık, güneş hassasiyeti, işitme zorluğu, kolay çürük oluşması, saç dökülmesi, sık idrar yapma, ağrılı idrar yapma ve mesane spazmları.				

Bu kriterler ile hassas nokta sayımı kaldırılmış, yerine ağırlı bölgelerin ve FMS’de en sık görülen belirti ve bulguların şiddetinin sorgulanması gelmiştir. Bu kriterlerin getirdiği yenilikler; 1990 kriterleri (Şekil 1) ‘**klasifikasyon**’ kriterleri iken bunlar ‘**tanı**’ kriterleri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca daha önce eleştirilen bazı noktalarda değişiklik yapmıştır. Örneğin; hassas nokta muayenesinin ‘yaygın hiperaljezi’nin göstergesi olduğu ve ağrının şiddeti, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif bozukluklar gibi majör özellikleri yansıtmadığı düşünöldüğünden kaldırılmıştır. Yeni kriterlerdeki “Symptom Severity Scale (semptom şiddeti skalası)” ile numerik bir değer elde edip zaman içinde semptomları ölçmek mümkün olacaktır. Semptomlara göre hastaları gruplayabilmeye imkân sağlayacak, hem tarama (santral komponenti olan ağrı), hem de tedaviyi takipte kullanılabilir. Ayrıca 1. basamakta kullanımı daha kolaydır.

Hassas nokta sayımının kalkmasının fizik muayene yapılmayacağı anlamına gelmediği, başka hastalıkların ekarte edilmesi şartı olduğundan tam fizik muayenenin mutlaka yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Başka hastalığın olması Fibromiyalji sendromu tanısını ekarte ettirmez (7).

2.1.2. Tarihçe

Belli bir organik neden saptanamayan kas iskelet sistemine ait ağrılar Hipokrat zamanından beri bilinmektedir. 16. Yüzyıl Avrupa tıbbi literatüründe kas-iskelet sistemi ağrılarında bahsedilmektedir. 1800’lü yılların ortalarında Avrupa’da FMS semptomlarına uyan tanımlamalar yapılmıştır. 1904 yılında İngiliz nörolog fibröz dokuda inflamasyon varlığına yönelik çalışmaları temel alarak ilk kez fibrozit terimini ortaya atmıştır. Gowers, bel ağırlı hastalarla ilgili bir yazısında spontan ağrıdan, asemptomatik mekanik basınç duyarlılığından, yorgunluk, uyku bozukluğu, soğuk ve kas aktivitesi ile ağrının artmasından bahsetmekte ve ağrının kas fibröz dokusunda inflamasyona bağlı olarak ortaya çıktığını ifade ederek, “...böylece, özelde lumbago, genelde kas romatizmasını fibrozit olarak adlandırıyoruz.” demektedir (8).

Kanadalı romatolog Smythe ve psikiyatrist arkadaşı Moldovsky, kronik ağrı, uyku bozukluğu, sabah katılığı, yorgunluk ve tanımladıkları 14 noktanın 12'sinde hassasiyetten oluşan ilk FMS tanı kriterlerini yayınlamışlardır (9).

1976 yılında, Kahler Hench fibrozit terminolojisinin yanlış kullanılageldiğini, bu hastalarda yapılan pek çok araştırmanın kanıtladığı gibi herhangi bir inflamatuvar sürecin bulunmadığını, bu nedenle fibrozit terimi yerine fibröz doku (fibro) ve kasta (miyo) ağrı (algia) anlamına gelen fibromyaljinin kullanılmasının daha uygun olacağını belirtmiş ve Gowers ile başlayan 72 yıllık terminoloji hatasına son vermiştir (10).

1990 yılında aralarında Yunus'un da bulunduğu ACR çok merkezli ağrı kriter komitesi tarafından oluşturulan 25 kişilik grup, Fibromiyalji(FM) terimini benimsenmiş ve daha önce önerilen tanı kriterleri gözden geçirilerek ACR 1990 yılı kriterleri adı ile anılan klasifikasyon kriterlerinin kullanılmasını önermiştir (6).

2010 yılında ACR mevcut bilgilerle, en son olarak 2010 yılında FMS tanı kriterleri yayınlanmıştır (7).

2.1.3. Epidemiyoloji

FMS prevalansı genel popülasyonda %2-10.1 olarak tahmin edilmektedir (11-12). Kadınlarda erkeklere göre 7 kat daha sık görülür (kadınlarda %3,4, erkeklerde %0,2) (13). Hastaların %90'ı orta yaş grubundaki kadınlardır. Ancak diğer yaş gruplarında ve çocuklarda da görülebilmektedir. Genel sağlık birimlerindeki oranı %2,1 ile %5,7 arasında bildirilmekteyken romatoloji kliniklerinde oran %20'nin üzerindedir (13).

2.1.4. Etiyoloji

FMS etiyolojisi hakkında kesin bilgiler mevcut olmayıp, hastalığın ortaya çıkmasından önce değişik bir latent dönem gösteren kalıtsal bir durum olabileceği (otozomal dominant) gribe benzer bir hastalık, HIV enfeksiyonu, parvovirüs enfeksiyonu, enfeksiyon mononükleoz, hepatit, Lyme hastalığı, toksik yağ sendromu, persistan stres, kronik uyku bozukluğu ve fiziksel travma ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (14).

Hipotiroidizm, tendinit, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus, dermatomyozit, polimyozi, romatoid artrit ve osteoartrit gibi bir çok hastalık FMS ile birlikte görülebilir (15).

Yapılan bir çalışmada sigara içen ve içmeyen FMS'li hastalar kıyaslanmış ve sigara içenlerde semptomların daha ağır olduğu saptanmıştır. FMS hastalarında VKİ artması ile duyarlı nokta sayısında artış ve yorgunlukta artış saptanmıştır (16).

2.1.5. Patogenez

Patogenezi tam olarak anlaşılmamakla birlikte, omurilik veya beyin sapı düzeyinde periferik ya da santral hipereksitabilite, ağrı algısında değişiklik ve somatizasyonun etkili olduğu düşünülmektedir (17). Son yıllarda FMS, fokal hassas noktalarla karakterize ayrı bir hastalık olarak düşünülmeğe çıkmış, daha büyük bir sürecin sonundaki ortak bir son yol olarak düşünülmeğe başlanmıştır. Birçok somatik semptom yanında asıl olan lokalden ziyade yaygın hassasiyettir.

Eskiden psikososyal ve davranışsal faktörler hemen her zaman var diye düşünülürken günümüzde bunların sadece bazı bireylerde olduğu kabul edilmektedir. FMS'de ailesel yatkınlık söz konusudur. Etiyopatogenezde nöroendokrin ve otonom disfonksiyon rol oynamaktadır. Bu disfonksiyonun yanında genetik olarak predispozisyonu olan kişilerde ortamsal, fizyolojik ve psikolojik streslere maruz kalma ile sendromun geliştiği kabul edilmektedir. Serotonerjik, dopaminerjik, katekolaminerjik sistemlerdeki gen polimorfizminin etiyopatogenezde rol oynadığını gösteren veriler saptanmıştır. Ancak bu bulgular etiyopatogenezi tam açıklayamamaktadır. Ağrının santral kaynaklı olduğu ve ağrı algılama/ayarlama sistemlerinde bir disfonksiyon bulunduğu kanıtlanmıştır. Hastalarda görülen allodini ve hiperaljezi de buna bağlıdır.

Bugün bu sendromda etiyopatolojinin multifaktöryel olduğu ve nörohormonal, genetik, psikolojik faktörlerin ortak etkisi ve karşılıklı etkileşimi ile ortaya çıktığı kabul edilmektedir (18).

Bugüne kadar yapılan araştırmalar FMS'de nöroendokrin, otonom ve immünolojik mekanizmaların rol oynadığı ve genetik olarak yakın kişilerde çevresel,

fizyolojik ve psikolojik faktörler gibi bazı stresörlerle hastalığın geliştiğini ortaya koymaktadır. Özellikle son yıllardaki çalışmalar santral mekanizmaların etkinliğini desteklemekte ve tedavide yeni açılımlara yol açmaktadır.

Genel olarak Fibromyalji'nin etiyopatogenezi 4 ana başlık altında toplanabilir (14).

1-Genetik faktörler

2-İmmunolojik faktörler

3-Periferik teoriler

4-Santral teoriler

A-Merkezi sinir sistemi biyokimyasındaki değişiklikler

B-Nöroendokrin disfonksiyon

C-Uyku bozukluğu

D-Psikolojik disfonksiyonlar ve ağrı modülasyon bozukluğu

2.1.5.1. Genetik Faktörler

FMS hastalarının birinci derece yakınlarında FMS sıklığının sekiz kat fazla bulunması ve ailevi birikimi gösteren diğer çalışmalar genetik geçişi akla getirmiştir (20). Genetik çalışmalarda %30 sağlıklı kontrollere karşı FMS'li hastalarda %64 oranında DR4 geni saptanmıştır (21).

Yunus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma HLA ile ilişkili bir genin FMS'de rol oynayabileceğini göstermektedir (22).

2.1.5.2. İmmunolojik Faktörler

Uygun kontrol grubu ile yapılan çalışmalar, FMS'de kas patolojisi olmadığını, histolojik, immunokimyasal ve moleküler çalışmalar kaslarda serotonin, P maddesi ve galanin gibi ağrı ile ilgili biyokimyasal maddelerin normal düzeyde bulunduğunu göstermektedir (23-24).

Bazı hastaların ön kol deri biyopsilerinde dermal-epidermal bileşkede Ig G depolanmasının görülmesi, yine bazı FMS'li hastalarda anti nükleer antikorların pozitif bulunması immünolojik faktörlerin varlığını düşündürmüştür. Takip eden

yıllarda natürel killer (NK) hücre aktivitesinde azalma, periferik T-helper/Tsupressör hücre oranlarında bozukluk, serum interlökin (IL) düzeylerinde değişiklikler, interferon-alfa tedavisi ile FMS gelişimini gösteren çeşitli yayınlar çıksa da sonuçların tartışmalı olduğu kabul edilmektedir. Nitekim tekrarlanan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmemiştir (19).

FMS ile hepatit enfeksiyonları arasındaki ilişki birçok mekanizma ile açıklanmaktadır. Bu mekanizmalar; direkt dokunun virüs ile enfekte olması, enfeksiyon esnasında salınan inflamatuvar mediatorlerin FMS'i tetiklemesi ve düşük IGF-1 düzeyidir. Viral hepatit enfeksiyonları karaciğer dışı tutulumlarını immun mekanizmalar yolu ile de yapmaktadırlar. IL-8, IL-6 gibi lokal ve sistemik sitokin üretimi enfeksiyonun oluşumunda ve ilerlemesinde rol oynamaktadır. FMS'de sempatik ağrıda rol alan IL-8, hiperaljezi, depresyon ve yorgunluğu tetikleyen IL-6 gibi sitokinlerin etiopatogenezde rol aldığı bildirilmiştir. FMS'de IGF-1 düzeyi düşük bulunmuştur (25).

İnflamasyonun en önemli semptomlarından birisi olan ağrı FMS'de en önemli semptomdur. Wallace ve ark. inflamasyonda rol alan IL-6 ve IL-8'in FMS'li hastalarda hiperaljeziden sorumlu olduğunu bildirmişlerdir. Bazzichi ve ark. sitokinlerin yaygın ağrının inflamatuvar ve nöropatik hiperaljezinin oluşumu ile ilgili olduğunu göstermişlerdir (26).

Özet olarak yapılan çok sayıda araştırmada yeni etiyolojik nedenler üzerinde durulmakla beraber günümüzde FMS ile ilgili spesifik immünolojik bir bozukluk veya enfeksiyöz bir tetikleyici faktör ilişkisini gösterecek yeterli kanıt bulunmamaktadır (19).

2.1.5.3. Periferik Teoriler

Yunus MB, Kalyan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FMS'li hastaların hiçbirinde kas dokusunda inflamasyon saptanmamıştır. Hastaların tümünde kas glikojen depolarında artış ve myofibriller nekroz, bazı hastalarda ise tip 2 lif atrofisi ve güve yeniği tip 1 fibriller olduğunu tespit etmiştir (23).

Fibrozitik nodül içerisinde arttığı gösterilen mukopolisakkaritler yapılarına ek olarak kitle etkisi yapan yer kaplayan bir lezyon oluşturduğundan çevre kas liflerini

gererek hipereksitabiliteye yol açabilir. Bu nedenle fibrozitik nodül ve/veya kasta palpasyonla şişlik hissedilir. Mukopolisakkaritlerin birikimi, kasın enerji depolarını da etkileyerek kas lifine O₂ akımını bozarak iş performansını zorlaştırır. Kasta oluşan düşük PH duysal nosiseptif uçlarını duyarlı hale getirir. Bu da nosiseptif sinir uçlarının hipereksitabilitesine yol açar. Ayrıca biriktiği düşünülen bu madde, inaktivite ve soğukta jelleşerek kasın çevre dokular üzerinde rahatça kaymasını engeller. Sıcak, egzersiz veya doku ısısının artışı ile çözünürlükleri arttığında kasın hareketi kolaylaşır (27).

FMS'li hastalarda egzersiz sırasında ve sonrasında kas kan akımında düşüklük ve fonksiyonel mikrosirkulasyonda bozukluk, kas yapısında, mitokondriyumda patoloji, kas fosfojenlerinde (ATP ve fosfokreatin) düşüklük, glikolizde ve enerji yollarında patoloji gösterilmiştir. Bu durumun progresif olarak kas yorgunluğuna ve egzersiz toleransının azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (28-29).

FMS'li hastalarda dinamik kas gücü azalmıştır ve egzersize intolerans vardır. Bu hastalar repetitif ve uzun süreli statik iş yapamaz. Hastalarda egzersiz esnasında O₂ alımı normaldir. İstirahat ile aerobik ve anaerobik egzersiz esnasında ağırlı kaslarda normal biyokimyasal cevaplar mevcuttur (30). Bennett ve arkadaşları egzersiz esnasında hastalarının kaslarında kontrol grubuna kıyasla daha düşük kan akımı olduğunu saptamışlardır (31).

2.1.5.4. Santral teoriler

Merkezi sinir sistemi biyokimyasındaki değişiklikler:

FMS'de gizli ve fark edilmeyen santral sinir sistem (SSS) bozukluklarıyla ilişkili olduğu görüşü, 1869'da Beard'ın nevrasteni tanımıyla başlamış, somatik ve konstitusyonel yakınmaların çok ama fizik bulguların az olduğu bir sendrom olarak tanımlanmıştır.

Klinik gözlemler ve araştırmalar serotonin gibi nörotransmitterlerin FMS'de önemli olduğunu desteklemektedir. Serotonin, norepinefrin ve dopamin metabolitlerinin beyin omurilik sıvısı(BOS) düzeyleri, kontrol deneklerinden düşük, supstans P düzeyi ise yüksektir. Bu nörotransmitterlerin düşük turnover hızı FMS'de

metabolik bir defekt olduğu hipotezini ve nöroregulatuvar düzeyde bir defekt olduğunu desteklemektedir (14).

P maddesi hastaların plazmasında sağlıklı insanlara göre normal düzeyde iken, BOS'da normale göre 3 kat daha fazla bulunur. Serotonin, P maddesi salınımını etkiler. Periferik ya da santral sebepli serotonin eksikliği normal duysal algılamayı abartılı hale getirir (32).

FMS'li hastalarında serum serotonin düzeylerinin ölçümü çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Yapılmış geniş bir çalışmada ağrısı olmayan kişiler ile FMS olan kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (33). Yunus ve arkadaşları plazma ve idrardaki katekolamin düzeylerinde normal kişilere göre anlamlı fark bulamamıştır (34).

Nöroendokrin disfonksiyon:

Çeşitli çalışmaların sonuçları, hipotalamo-pituiter-adrenal(HPA) aksın fonksiyon bozukluğu ile karakterize nöroendokrin bozuklukların FMS patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Hastalarda HPA aksını araştıran çalışmalarda diurnal paternde düzleşme ile birlikte yüksek kortizol düzeyleri bulunmuş ve bu yüksek kortizol düzeylerinin deksametazon uygulaması ile baskılanmadığı bildirilmiştir (11).

Yapılan bir araştırmada, hastalarda 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük iken, akşam toplanan total ve serbest kortizol düzeylerinin ise hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, kortikotrop salgılayıcı hormon(CRH) stimülasyonuna kortizol cevabının hastalarda kontrol grubuna oranla azaldığı gösterilmiş, bazal üriner ve akşam plazma serbest kortizol düzeylerindeki farklılığın bozulmuş HPA aks fonksiyonunu, CRH' ya düşük kortizol yanıtının ise adrenal cevap azlığını gösterdiği belirtilmiştir (11).

Bagge ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FMS'li hastalarda büyüme hormonunun serum seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak daha anlamlı olmak üzere düşük bulmuşlardır. Serum insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyelerinde ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (35). Takip eden dönemde yapılan bir çalışmada yine spontan büyüme hormonu salınımında belirgin düşüklük saptanmıştır. Bu çalışmada eksojen growth hormon salgılatıcı hormona (GHRH)

pituitar cevap normal bulunmuştur. Bu da hipotalamik düzeyde bir bozukluk olduğunu göstermiştir (36).

Menopozal kadınlarda FMS sık görülmesi, hastalık semptomlarından hormonal düzensizliğin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Geniş serilerde ortalama FMS yaşı 48'dir, bu aynı zamanda doğal menopoz ortalama yaşıdır (14).

Uyku bozuklukları:

Uyku bozukluğu şikâyeti FMS'li hastalarda çok sıktır, bazı çalışmalarda %100'e yakın prevalans bildirilmiştir (37). Yapılan bir çalışmada hastaların %99'unda zayıf uyku kalitesi rapor edilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada Fibromyalji olan hastaların ortalama uyku süresi gecede 5 saat olarak saptanmıştır (38).

Moldofsky ve ark. Fibromyalji'nin uyku bozuklukları ile ilişkisini incelemişlerdir. Uykunun normalde saniyede 1-2 alfa dalgasının olduğu 4.fazı olan non-REM evresinin 10-12 dalgalık seri alfa dalgalarıyla bölündüğünü gözlemlemişler. Daha sonra yaptıkları deneysel bir araştırma ile ise sağlıklı insanlarda buna benzer uyku bozukluğu yaratarak ortalama 7 gün sonunda tüm klinik belirtileriyle bir Fibromyalji tablosunun ortaya çıktığını gözlemlemişlerdir (39).

FMS'de alfa aktivitesinin ağrı ve/veya psikopatolojik bozukluklar nedeni ile artmış olabileceği kabul edilmektedir. Uyku sürecinde alfa aktivitesinin; gece boyu hassasiyette artışla, delta aktivitesinin de hassasiyette azalma ile birlikte olduğu bildirilmiştir. FMS'li hastalarda uyanma sıklığında ve yaygın ağrı indeksinde artış saptanmış ve bozukluk apne, hipopne şeklindeki uyku bozukluğu ile bağlantılı bulunmuştur (40).

Ancak yapılan araştırmalarda alfa-delta uykusunun başka bozukluklarda da görülmesi ve hastaların %60'ında alfa delta uykusunun saptanamaması nedeniyle bu uyku paterninin FMS için tipik olduğu söylenemez (39).

FMS'li hastalarda yavaş dalga uykusu, REM uykusu ve total uyku zamanı daha azdır. Ancak bütün bu uyku bozuklukları nonspesifiktir (39).

Psikolojik Disfonksiyonlar ve Ağrı modülasyon bozukluğu:

FMS'li hastaların çeşitli şikâyetlerine rağmen fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde önemli bir bozukluk bulunamayışı hekimlerde semptomların psikolojik kaynaklı olabileceği düşüncesini uyandırmaktadır.

Yapılan çalışmalarda daha çok Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) gibi ölçümler kullanılmıştır. Bundan başka Arthritis Impact measurement Scalas(AIMS), Hamilton depresyon skalası, SCL-90, Beck depresyon skalası gibi ölçümlerle psikolojik durum hakkında bilgi sahibi olmak amaçlanmıştır. Gerçekten de Beck Depresyon Ölçeği, SCL-90 ve anksiyete ölçekleri genellikle kontrollere göre yüksek bulunmuştur (41). Fibromyalji'lilerin doktora başvuru sırasındaki depresyon oranı %20, özgeçmişlerindeki depresyon oranı da %50 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir (41).

Bazı araştırmacılar psikiyatrik hastalıkların FMS gelişmesinde de rol oynadığını öne sürmüşlerdir. FMS'li hastalarda yaşam boyu psikiyatrik hastalıkların yüksek oranda bulunduğu, hastalığının başlamasından önce de psikiyatrik hastalığın var olduğu gösterilmiş ve FMS'nun duygu durum grubu (afektif spektrum) bozukluğunun bir parçası olduğu ileri sürülmüştür(42).

Fibromyaljili hastalarda anormal ağrı algılanması ve diğer semptomlar bu hastalığın psikiyatrik bir tablo olduğu anlamına gelmemektedir, yani psikiyatrik hastalıklar ve psikolojik sıkıntılar FMS etiyojisi ile direkt ilişkili görünmemektedir(43).

FMS'li hastaların ağrılı uyaranlara daha duyarlı oldukları hem uyarılmış potansiyellerle hem de psikofiziksel testlerle gösterilmiştir (44). Normalde ağrı yapmayacak bir uyarının bu hastalarda ağrı oluşturduğu gösterilmiştir (45).

FMS'li hastalarda talamus ve kaudat kan akımının, kontrol grubuna göre daha az olduğu bulunmuştur. Fibromyalji hastalarındaki düşük ağrı eşiği bununla ilişkilendirilmiştir (46).

2.1.6. Klinik Belirtiler

FMS, yaygın ağrı ve hassas noktalarla karakterize, uyku bozukluğu, sabah tutukluğu, yorgunluk, irritabl barsak gibi birçok semptomlar topluluğunun eşlik ettiği kronik ağrı hastalığıdır (47).

Tablo 2: Fibromyalji Belirtileri ve Görülme Sıklıkları

	Ortalama (%)
Kas-İskelet	
• Bir çok yerde ağrı	100
• Tutukluk	75
• "Her yerinde ağrı"	65
• Yumuşak dokularda şişlik hissi	50
Kas-İskelet dışı	
• Yorgunluk(Günün çoğunluğunda)	85
• Sabah yorgunluğu	80
• Uyku bozukluğu	65
• Parestezi	55
Eşlik eden belirtiler	
• Anksiyete	60
• Baş ağrısı	50
• Dismenore	45
• İrritable barsak hastalığı	60
• Depresyon	35
• Sikka kompleksi	15
• Raynaud fenomeni	10
• Kadın üretral sendrom	10

Kas ve İskelet Sistemine Ait Yakınmalar

Ağrı:

Hastalar hekime, en sık ağrı şikâyeti ile başvurmaktadır. Ağrı genelde bir bölgeden başlar fakat daha sonraları yaygın bir hale gelir. Hastalar genelde ağrıyı

lokalize etmekte güçlük çekerler. Genelde vücudun üst ve alt bölgesindeki ağrıdan yakınır. Bazı hastalar daha çok kalça ve omuzdaki ağrıdan, bir kısmı ise sık olarak eklem ağrılarında yakınır. Ağrının tipi yanıcı ve zonklayıcı yoğunluğu ise orta şiddette veya şiddetli olarak tanımlanır (43). Hastalar ağrılarının psikolojik stres, hava değişimleri, soğuk veya rutubet ile arttığını ifade ederler (48).

Tutukluk:

Tutukluk özellikle sabahları daha fazladır ve bir iki saat kadar sürer. FMS’de yaygın sabah sertliğine karşın, romatoid artritde klasik sabah sertliği daha çok hastalanan eklemlerde (49).

Yumuşak doku şişliği:

Parestezi(lokal veya yaygın olabilir) ve yumuşak dokularda şişlik duygusu olağandır. Hastaların %50 kadarı eklemlerinin şiştiğini söyler, ancak hekim şişliği gözlemez. Şişlik sıklıkla eklemeye yakın yerleşimde duyulduğundan hastanın, hatta bir hekimin kendisine artrit tanısı koymasına yol açar (50).

Kas-İskelet Dışı Yakınmalar

Yorgunluk:

FMS’li hastaların büyük kısmında görülür. Yorgunluk şiddeti değişkenlik göstermektedir. Sabah kalkınca daha fazla olmakla beraber tüm gün devam eder. Hastaların fiziksel aktivitesini etkiler, günlük işlerini yaparken hastalarda güçsüzlük ve halsizliğe yol açar (50).

Uyku Bozukluğu:

FMS’li hastaların klinik sorgulamasında hemen hemen %60-90’ında kötü uyku vardır. Ağrı şiddetine bakmaksızın, hastaların büyük kısmı uykuya dalmada ve uykuyu sürdürmede güçlük çekerler, sık uyanırlar ve sabah dinlenmemiş olarak kalkarlar. Bazılarına göre ise uyku bozukluğu ağrıya sekonderdir (14).

Parestezi:

Alt ekstremiteden çok üst ekstremiteden ve gövdede rastlanır; ancak segmental bir dağılım söz konusu değildir. Bazı hastalar tüm ekstremitelerinde parestezik şikâyetlerden yakınabilirler (51).

Fibromyalji Sendromuna Eşlik Eden Belirtiler

İrritabl Barsak Sendromu (IBS):

Hastalar genellikle kabızdırlar ve karın şişliğinden yakınır. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde IBS bulunmuştur. Bu oran kontrol grubunda yalnızca % 10'dur (52). İBS, FMS'li kadın hastalarda % 40, erkeklerde ise % 14 sıklıkta görülmektedir (53).

Anksiyete ve Depresyon:

FMS'de değişik psikopatolojik durumlar bildirilmiştir. Hastaların 1/3 ünde minör depresyon ya da anksiyete görüldüğü bildirilmiştir. Anksiyete ve depresyonun kronik ağrıya sebep olup olmadığı ve semptomların şiddetine katkısı olup olmadığı bilinmemektedir (37).

Sağlıklı kontrollerle yapılan bir çalışmada FMS hastalarında depresyonun ağrının başlangıcından önce bile var olduğu ve hastalarda göreceli olarak daha sık görüldüğü bildirilmiştir (54).

Baş Ağrısı:

Migren ve migren dışı baş ağrıları FMS'li hastalarda %28–58 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (55).

Raynaud Fenomeni:

Özellikle soğukta, bazen de emosyonel ve hormonal etkilerle, özellikle el parmaklarında belirgin olmak üzere ayak parmaklarında, kulak memesi ve burun ucunda solma, morarma ve kızarma renk sırasıyla oluşan vasospastik bir olaydır.

Klasik tanımında bu üç renk olsa da solukluk-morluk veya yalnızca morluk ile giden ataklar da olabilir. Gerçek raynaud fenomeni fibromiyaljide sık değildir ve ACR çok merkezli çalışmasında sadece %12 oranında saptanmıştır (6).

Sikka kompleksi:

Kuru göz ve kuru ağız olağan yakınmalar olmasına karşın, objektif bulgular yoktur. Dudak biyopsisi, gözyaşı değerlendirme testleri, Ro ve La antikorları olumsuzdur (50).

Kadın Üretral Sendrom ve Dismenore:

FMS'li hastaların üriner sistem yakınmalarına sık rastlanır. Bu şikâyetler sık idrara çıkma, dizüri, suprapubik hassasiyet şeklindedir. Yapılan bir çalışmada FMS'de kadın üretral sendrom görülme oranını % 19 bulunmuştur (56).

2.1.9. FMS Sınıflandırılması

A- Primer FMS: Neden olabilecek başka bir hastalığın olmaması halidir.

B- Sekonder FMS: Bilinen bir nedene veya hastalığa bağlı olarak ortaya çıkar.

C- Reaktif FMS: Ani başlangıçlı ve koşullara bağımlı olarak stresli durumlarda Görülür. Stresin azalması ile rahatlar.

D- Yaşlılarda FMS: Primer ve/veya Sekonder FMS özelliklerini taşır.

E- Lokalize Bölgesel FMS: Miyofasial ağrı sendromuna benzerlik gösterir ve Kas zorlanması sonucu ortaya çıkar.

F- Juvenil FMS: 16 yaşın altında ortaya çıkar ve Primer FMS'ye benzer.

Fibromyalji'nin primer ve sekonder şeklindeki sınıflandırılması bugün için kabul görmemektedir. Çünkü eşlik eden diğer hastalığın uygun ve yeterli tedavisi ile FMS semptom ve bulguları düzelmemektedir (57).

2.1.10. Tanı ve Ayırıcı Tanı

FMS tanısı için 1980'li yıllarda çeşitli araştırmacılar tarafından tanı kriterleri önerilmiştir. 1990 yılında aralarında Yunus'un da bulunduğu ACR çok merkezli ağrı kriter komitesi tarafından oluşturulan 25 kişilik grup, Fibromiyalji (FM) terimini benimsenmiş ve daha önce önerilen tanı kriterleri gözden geçirilerek ACR 1990 yılı kriterleri adı ile anılan klasifikasyon kriterlerinin kullanılması önerilmiştir (6).

Amerikan Romatoloji Cemiyeti Fibromiyalji Sınıflandırma Kriterleri

1. Yaygın ağrı öyküsü: Ağrının yaygın kabul edilebilmesi için vücudun sol ve sağ yarısında, belin alt ve üst tarafında ağrı olması gereklidir. Ayrıca aksiyel iskelet (servikal omurga, göğüs kafesi, torasik omurga veya bel) ağrısı olmalıdır.

2. Parmak ile palpasyonda 18 hassas noktanın en az 11'inde ağrı olması.

Oksiput: Suboksipital kas yapışma yerinde, iki taraflı

Alt servikal: C5-C7'de intertransvers aralığın ön yüzleri, iki taraflı

Trapezius: Üst kenarının orta noktası, iki taraflı

Supraspinatus: Skapula dikenini üstünde medial kenara yakın, iki taraflı

İkinci kot: 2. kostakondral bileşkede, iki taraflı

Lateral Epikondil: Epikondillerin 2 cm distalinde, iki taraflı

Gluteal: Kasın ön kıvrımında gluteusun üst dış kadranda, iki taraflı

Büyük trokanter: Trokanterik çıkıntı arkası, iki taraflı

Diz: Eklem çizgisinin proksimalinde Medial yağ yastığında, iki taraflı

Yukarıdaki iki kriteri de taşıyan olgu FMS olarak kabul edilir. Yaygın ağrı süresi en az 3 ay olmalıdır. İkinci bir klinik hastalığın varlığı FMS tanısını dışlatmaz. Parmak ile palpasyon yaklaşık 4 kg bir güçle uygulanmalıdır. Duyarlı noktanın olumlu kabul edilmesi için olgu palpasyonun ağrılı olduğunu vurgulamalıdır. Duyarlılık ağrılı anlamına alınmamalıdır. Aynı komite tarafından kontrol noktaları da tanımlanmıştır. Bu kontrol noktaları;

- a) Ön kol, ön kolun dorsalinde alt 1/3'ü
- b) Ayak ortası, dorsal 3. Metatars
- c) Ayak baş parmağı tırnağı

Bu noktalar FMS'li hastalarda genellikle hassas değildir ve FMS'nin konversiyon reaksiyonlarından (Psikojenik romatizma gibi) ayırt edilmesinde faydalı olduğu ileri sürülmektedir. Ancak son yapılan çalışmalarda, bu hastalarda yaygın olarak palpasyonda ağrı eşiği düştüğü için, bu kontrol noktalarının 18 hassas nokta

kadar olmasa da, hassas olabileceği bildirilmiştir. Kontrol noktalarında ağrı ortaya çıkarabilmek için gerekli basınç düzeylerinin normal hassas noktalara uygulananlardan daha fazla olma eğiliminde olduğu da ifade edilmiştir (43).

2010 yılında ACR mevcut bilgilerle, en son olarak 2010 yılında Fibromiyalji sendromunun tanı kriterleri yayınlanmıştır (Tablo 1) (7).

Bu kriterler ile hassas nokta sayımı kaldırılmış, yerine ağırlı bölgelerin ve FMS'nde en sık görülen belirti ve bulguların şiddetinin sorgulanması gelmiştir. Bu kriterlerin getirdiği yenilikler; 1990 kriterleri (Şekil 1) '**klasifikasyon**' kriterleri iken bunlar '**tanı**' kriterleri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca daha önce eleştirilen bazı noktalarda değişiklik yapmıştır. Örneğin; hassas nokta muayenesinin 'yaygın hiperaljezi'nin göstergesi olduğu ve ağrının şiddeti, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif bozukluklar gibi major özellikleri yansıtmadığı düşünüldüğünden kaldırılmıştır. Yeni kriterlerdeki "Symptom Severity Scale (semptom şiddeti skalası)" ile numerik bir değer elde edip zaman içinde semptomları ölçmek mümkün olacaktır. Semptomlara göre hastaları gruplayabilmeye imkan sağlayacak, hem tarama (santral komponenti olan ağrı), hem de tedaviyi takipte kullanılabilir (7).

Hassas nokta sayımının kalkmasının fizik muayene yapılmayacağı anlamına gelmediği, başka hastalıkların ekarte edilmesi şartı olduğundan tam fizik muayenenin mutlaka yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Başka hastalığın olması fibromiyalji sendromu tanısını ekarte ettirmez (7).

Myofasyal ağrı sendromu (MAS), kronik yorgunluk sendromu, psikojenik ağrı, depresyon, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, polimiyaljiya romatika, miyozitis gibi romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatiler FMS'nin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken durumlardır. Romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatilerin ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar incelemeleri faydalıdır (58).

MAS, kas veya fasyalarda tetik nokta (trigger point) ve gergin bantların (taut band) varlığı ve bu noktaların uyarılması ile yansıyan ağrı, duyuşal değişiklikler ve lokal seğirme cevabının (local twitch response) gelişmesi ile karakterize bir yumuşak doku romatizması (nonartiküler romatizma) veya bölgesel ağrı sendromudur (59).

MAS oldukça yaygındır ve özellikle hassas nokta-tetik nokta ayırımının iyi yapılamaması karışıklığa neden olmaktadır. Yansıyan ağrı bölgelerinde lokal vazokonstriksiyon, terleme, lakrimasyon, salivasyon ve pilomotor aktivite gibi

otonom bulgular, dengesizlik, baş dönmesi, tinnitus ve motor koordinasyon bozukluğu gibi proprioseptif bozukluklar MAS'da görülmektedirler (27).

MAS'da aktif bir tetik noktada izlenen "seyirme yanıtı" patognomoniktir. Seyirme yanıtı, kasın gergin bandının çekilmesi ile kasta görülebilen veya palpe edilebilen bir kontraksiyonun oluşmasıdır (58).

Kronik yorgunluk sendromu (KYS), açıklanamayan ve en az 6 ay süren yorgunlukla beraber, uyku bozukluğu ve psikiyatrik bozuklukların eşlik ettiği, kronik, sakatlayıcı ve tedavisi zor bir kas iskelet sistemi hastalığıdır. Kronik yorgunluk sendromu daha çok kadınlarda ve 30–40 yaş arasında sık görülür. FMS, benzer semptomlarla kendini gösterebilen KYS ile sıklıkla örtüşebilmektedir (60). Sosyodemografik, immünolojik ve psikiyatrik çalışmalar bu iki sendrom arasındaki çeşitli benzerlikleri ortaya koymaktadır. KYS, genellikle önceden sağlıklı olan orta yaşlı kadınlarda görülür. FMS'de ve KYS'de benzer nöroendokrin, psikiyatrik ve beyin görüntüleme bulguları gösterilmiştir. Magnetik rezonans görüntüleme teknikleri ile, kontrol grubuna göre KYS'li hastalarda subkortikal beyaz madde anomalileri ve ventriküllerde genişleme tesbit edilmiştir(60). Evengard ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise KYS'li hastaların serebrospinal sıvılarındaki P maddesi oranı FMS'li hastalarda görülenin tersine normal bulunmuştur (61).

Polimyaljia romatikada FMS benzer semptomlar görülebilir; fakat hassas noktalar görülmez. Genellikle yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve düşük doz steroid tedavisine dramatik yanıt vardır (58).

Spondiloartropatilerde kas-iskelet ağrısı ve sabah tutukluluğu görülür. Fakat bu hastalıklardaki karakteristik radyolojik görüntüler (sakroileit v.b.) FMS'de saptanmaz (50).

Hipotiroidisi olan hastalarda başlangıçtaki semptomlar FMS taklit edebilir. Ancak hastaların çok azında tiroid fonksiyon testleri bozuk saptanır. FMS olan 40 hasta ve 40 kontrol grubunu içeren bir çalışmada tiroid fonksiyon testleri normal saptanmasına rağmen tiroid otoantikörleri kontrol grubuna göre FMS'de yüksek sıklıkta saptanmıştır (62).

Hiperparatiroidi yorgunluk, halsizlik, yaygın ağrı, sinirlilik, proksimal kas güçsüzlüğü yapabilir. Serum alkalin fosfataz ve serum kalsiyum değerleri yüksek ve serum fosforu ise düşük saptanır. Parathormon düzeyi de artar. Myozit ve metabolik

myopatilerde yaygın ağrı, yorgunluk ve kas güçsüzlüğü semptomları mevcuttur. FMS'de ağrıya rağmen kas güçsüzlüğü görülmez, kas enzimleri ve kas biopsi sonuçları normaldir (50).

Yaygın ağrı nedenleri arasında tümörler de hastanın yaşına göre düşünülmelidir. Lösemilerde yaygın infiltrasyona bağlı yaygın eklem ve eklem dışı ağrılar oluşabilir. Tümör metastazları da yaygın ağrıya neden olabilir (50).

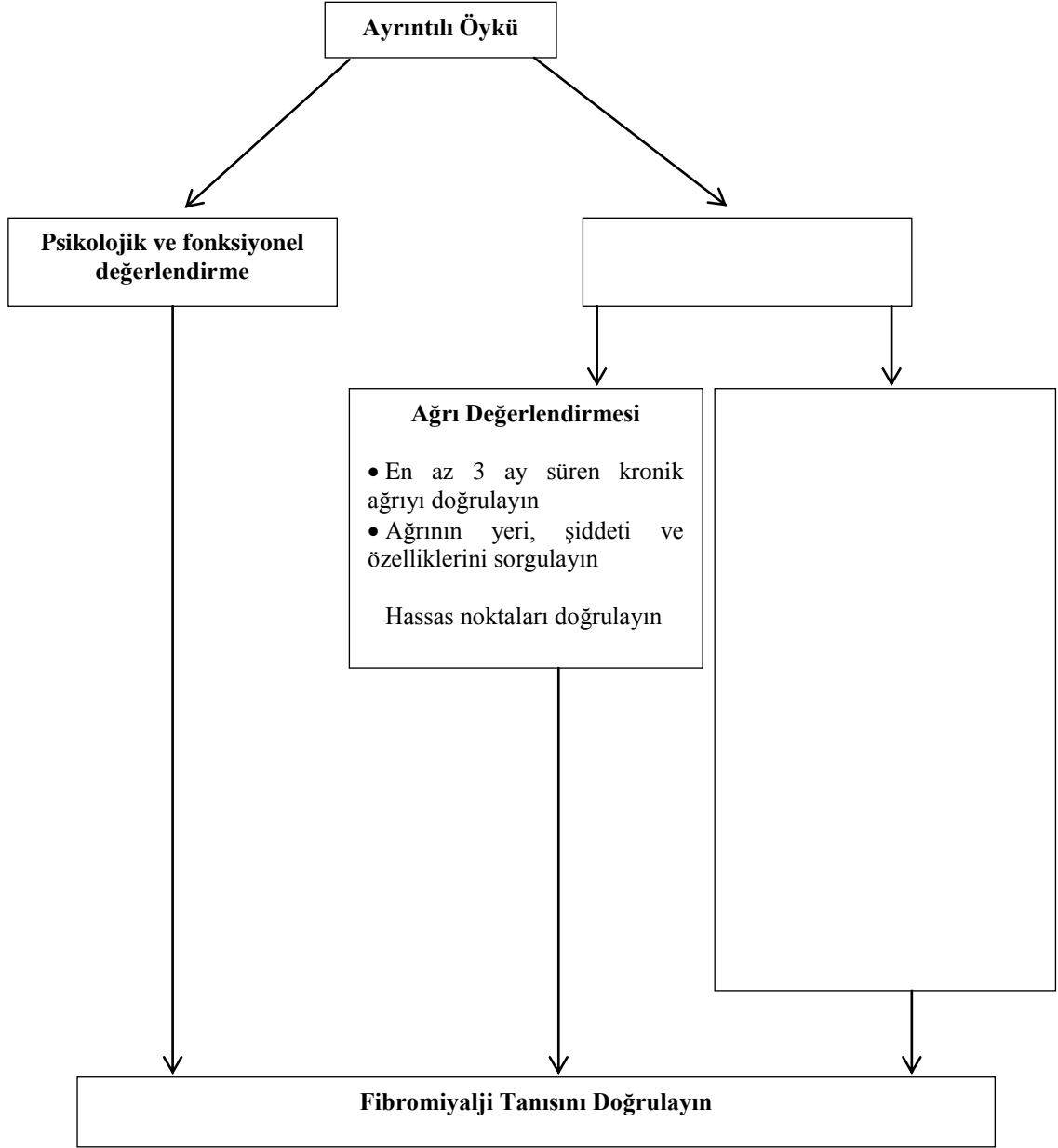
2.1.11. Hastaya Yaklaşım

FMS düşünülen hastada ağrı, yeri, süresi, ağrıyı artıran ve azaltan faktörler, yorgunluk, halsizlik, uyku, uykuya dalma, uyku derinliği, gece sık uyanma, sabah yorgun kalkma, gece terlemesi, huzursuz bacak sendromu, tutukluk, tutukluğun yeri ve süresi, şişlik hissi, güçsüzlük hissi, uyuşukluk, karıncalanma, yanma gibi duyuşal yakınmalar, baş ağrısı, eklem ağrısı, Raynoud fenomeni, kuru ağız-kuru göz, irritabl barsak sendromu, dismenore, idrar yakınmaları, idrar yanması, idrar sıkışıklığı, suprapelvik rahatsızlık, çarpıntı ve kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır.

Laboratuvar muayenesinde minimum olarak, tam kan sayımı, ESH, kas enzimleri, karaciğer fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyon testleri istenmelidir. Gerekli görüldüğünde metabolik hastalıklar, kan kalsiyum düzeyi, Vitamin D düzeyi, otoimmün hastalıklar, romatoid faktör, ANA, enfeksiyöz hastalıklar için hepatit C, tüberküloz, Lyme hastalığı, HIV, kanser araştırmalar yapılmalıdır.

Kanser için menopoz döneminde mamografi, akciğer grafisi istenmelidir (63).

Tablo 3: Fibromiyalji düşünölen hastaya yaklaşım için aşğıdaki şemada yer alan yol



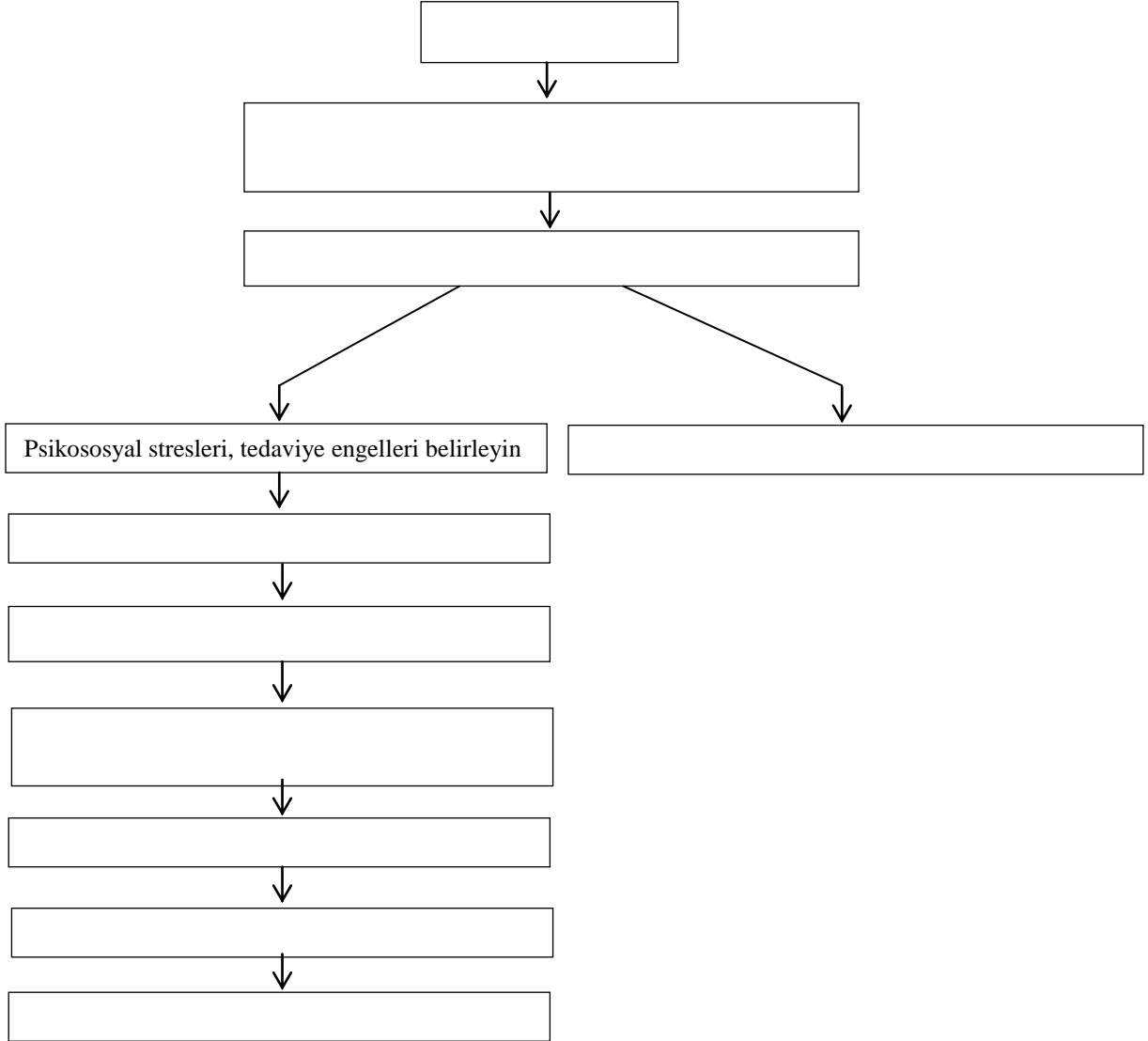
Hastaların değerlendirilmesinde şu ölçeklerden yararlanılabilir:

Ağrı VAS*, LANSS*, McGill Ağrı sorgulaması*, Yorgunluk: VAS, Çok boyutlu yorgunluk değerlendirme Uyku: VAS. Hastanın global değerlendirme Yaşam kalitesi: Sf-36* Hassas noktalar ACR kriterlerine göre sayısı, Hassas Noktalar İndeksi (Tender Point Index) Semptom şiddeti: The Symptom Intensity Scale (SI). Anksiyete, depresyon: Beck Depresyon Envanteri*, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği*, Genel: The fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)*

*:Türkçe geçerlilik ve güvenilirlikleri yapılmış.

Fibromiyalji tanısını doğrulandıktan sonra izlenecek yol şekildeki gibi olmalıdır (63):

Tablo 4: Fibromiyalji tanısını doğrulandıktan sonra izlenecek yol



2.1.12. Tedavi

FMS'yi bütün olarak anlamak için ağrının, işlevselliğin ve psikososyal özelliklerin kapsamlı bir değerlendirmesinin yapılması gerekir. Anormal ağrı sürecinin ve diğer ikincil durumların bir arada bulunduğu kompleks ve heterojen bir sendrom olarak ele alınmalı ve tedavi de buna uygun olarak düzenlenmelidir (64).

İlaç dışı Tedaviler

Hastanın eğitimi, hastanın komorbiditelerinin tedavisi, yeterli, kaliteli uyku sağlanması, fiziksel özellikleri içinde tam aktivite, kognitif davranışsal tedaviler, stresle başla çıkma yöntemleri, submaksimal aerobik egzersizler, kuvvetlendirme ve gevşeme egzersizleri, iş uğraşı tedavisi, fizik tedavi, sıcak havuz tedavisi, biofeedbacktir (64).

İlaç Tedavisi

FMS'de ilk olarak antidepresanlar kullanılmıştır. Bunun yanında nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, antiepileptik ajanlar, sedatif-hipnotikler, kas gevşeticiler, opioidler başta olmak üzere bir çok ilaç Fibromyalji tedavisinde kullanılmaktadır (13).

En çok klinik çalışma antidepresan grubu ilaçlar ile yapılmıştır. Serotoninin 5 hidroksiindolasetik asit(5HIAA)'in oksidatif metabolizmasını inhibe ederek beyinde serotonin veya öteki aminleri arttırmak yoluyla etkilerini gösterirler. TAD, SSRI, DRI, MAO-I olarak gruplandırılmaktadır (13).

TAD grubu ilaçlar uykunun IV. evresini etkileyerek uyku problemini düzeltirler ve iyi düzeyde santral analjezik etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Bu gruptan en sık amitriptilin ile Fibromyalji tedavisinde çalışmalar yapılmıştır. 10 ve 25 mg gibi depresyon tedavisinde kullanılan dozlardan daha düşük dozda kullanılmaktadır ve FMS tedavisinde şu ana kadar en etkili tedavi sonuçları amitriptilin ile alınmıştır. Uyku bozukluğu dışında ağrı ve yorgunluk üzerinde belirgin iyileşmeler saptanmıştır. En önemli problem %20 hastada görülen kilo artışı, konstipasyon, ortostatik hipotansiyon ve ajitasyon gibi yan etkilerdir (13). Trisiklik antidepresanların analjezik etkilerinin sinir uçlarında serotonin ve norepinefrinin geri alımını inhibe ederek, inen antinosiseptif sistem aracılığıyla olduğu kabul edilmektedir. Amitriptilin ile yapılan kısa süreli çalışmalarda belirgin etki görülürken uzun süreli kullanımlarda etkinin azaldığı bildirilmektedir. Duloxetine ve milnacipram FDA onayı alan serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olan SNRI grubu antidepresanlardır. Sadece serotonin geri alım inhibisyonu yapan antidepresan ilaçların (SSRI) depresyonu olmayan hastalarda etkinliklerine ilişkin çalışma sonuçları çelişkilidir.

Fibromiyalji tedavisinde FDA onayı alan diğer bir ilaç bir antiepileptik ilaç olan ve nöropatik ağrıda kullanılan Pregabalindir (41). 529 hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada 8 hafta süresince 150 mg, 300 mg ve 450 mg pregabalin ve plasebo sonuçları karşılaştırılmış ve 300-450 mg pregabalin alan grupta ağrı, uyku, halsizlik, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi parametrelerinde plaseboya göre anlamlı düzeyde iyileşme saptanmıştır. Baş dönmesi ve somnolans dışında yan etki gözlenmediği ve iyi tolere edildiği bildirilmektedir (40).

Nokturnal miyoklonus ve periyodik bacak hareketi bozukluğu olan Fibromyalji'li hastalarda akşam 0.5 mg klonazepam kullanımı ile iyi yanıtlar alınmaktadır. Ancak uyku apnesi açısından bu hastaların uyku polisomnografileri ile değerlendirildikten sonra multidisipliner tedavi edilmeleri uygun olur (40).

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların FMS tedavisinde yeri yoktur.

Son yıllarda santral analjezik etkili tramadol 200-300 mg/gün dozunda kullanılmaya başlanmış ve oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Tramadol mü-opioid reseptörlerine bağlanarak analjezik etki gösterir. Aynı zamanda noradrenalin ve serotonin geri alım inhibisyonu da yapması antinösetif etkisine katkı sağlar (40).

Son yayınlarda FMS tedavisinde antikonvülzanlar (pregabalin, gabapentin), trisiklik antidepresanlar, SNRI'lar (milnasipram, duloksetin, venlafaksin) ve siklobenzaprin için güçlü, tramadol, SSRI'lar ve dopamin agonistleri için orta derecede güçlü, büyüme hormonu, 5-hidroksitriptamin tropisetron ve S-adenosil-L-metionon (SAME) için zayıf kanıt olduğu, opioidler, NSAİ ilaçlar, benzodiazepin ve non-benzodiazepin hipnotikler gibi diğer ilaçlara ait kanıt bulunmadığı belirtilmektedir (65).

Tablo 5: Kanıtlara Göre FMS İlaç Tedavisi

İlaç	Doz	FMS'de Etki	Olumsuzluklar
Pregabalin	300-450 mg/gün (2x75-225 mg/gün)	Ağrı, uyku ve yorgunlukta düzelme -diğer ilaçlarla kombine kullanılabilir	Hafif sedasyon
Duloksetin	30-60 mg/gün 2x60 mg/gün	Ağrı, uyku, yorgunlukta kısa dönem düzelme	Yüksek insidanda yan etki nedeniyle düşük tolerans
Milnasipran	100 mg/gün (2x50 mg/gün)	Ağrı, uyku ve yorgunlukta düzelme	Bulantı, baş ağrısı, konstipasyon, hipertansiyon, nöbet, hepatotoksisite ve intihar riski
Amitriptilin	10 mg/gün / 25-50 mg/gün	Ağrı ve uykuda kısa süreli düzelme	Antikolinergik, antihistaminik, antiadrenergik yan etkiler

Tablo 6: Çalışmalarda denenen ilaçlar:

İlaç	Doz	FMS'de Etki	Olumsuzluklar
Fluoksetin	20-80 mg/gün	Ağrı ve uykuda kısa süreli düzelme	SNRI'lara göre daha iyi tolerabilite profili ancak daha sınırlı etki
Tramadol	100-200 mg/gün	Ağrıda kısa süreli hafif düzelme	Bağımlılık ve suistimal potansiyeli
Siklobenzaprin*	10-20 mg/gün	Ağrıda ve yorgunlukta hafif düzelme	Yüksek insidanda yan etkiler

Optimal Tedavi

Hastanın özelliklerine (ağrının özelliği, depresyon, uyku bozukluğu gibi ek bulgularının olup olmaması, komorbid durumlar gibi) göre belirlenmiş ilaç ve ilaç dışı tedavilerin multidisipliner bir yaklaşımla sunulmasıdır (63).

Nonfarmakolojik yöntemler

Kısa vadede farmakoterapinin etkinliği gösterilmiş olmasına karşın uzun vadede nonfarmakolojik yöntemlerin daha etkili olduğuna dair genel bir kabul vardır. Hastanın eğitimi, hastanın komorbiditelerinin tedavisi, yeterli, kaliteli uyku sağlanması, fiziksel özellikleri içinde tam aktivite, kognitif davranışsal tedaviler, stresle başa çıkma yöntemleri, submaksimal aerobik egzersizler, kuvvetlendirme ve gevşeme egzersizleri, iş-uğraşı tedavisi, fizik tedavi, sıcak havuz tedavisi, biofeedbacktir (65).

Hasta eğitimi

Hasta eğitimi bireysel ya da grup halinde yüz yüze görüşmelerle ve/veya hastalığı açıklayıcı yazılı materyal verilerek yapılabilir. Çalışmalarda hasta eğitiminin FMS semptomları üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Eğitimin amacı, hastanın çaresizlik, engellenmeyen öfke algılamasının, etkinlik ve umut gibi duygulara dönüştürülmesidir. Hasta eğitimi sırasında semptomlar açıklanmalı ve bunun destrüktif bir hastalık olmadığı vurgulanmalıdır. Semptomların tamamen ortadan kaldırılmasına değil fonksiyondaki düzelmeye odaklanılmalıdır. İlaç ve ilaç dışı tedavi seçenekleri ve kullanım amaçları tartışılmalı, hastalara uyku düzeninin ilkeleri ve önemi açıklanmalıdır. Tedavi planlarının tümünde hastanın aktif rolü vurgulanmalı ve aktivitelerin adım adım artırılması sağlanmalıdır. Bilişsel davranışsal uygulamalarla, hastaya düşünce ve davranışlarının semptomlar ve semptomların kontrolü üzerine etkili olduğu gösterilmeli, sorunların üstesinden gelme becerisi eğitimi ve relaksasyon eğitimi verilmelidir (41).

Egzersiz

Etyopatogenezinde kasa ait bir patoloji saptanmamış olmasına karşın FMS olan kadınların kas gücü sağlıklı kadınlara göre düşüktür (66). FMS’de hastalığa bağlı ağrı ve yorgunluğun inaktiviteye, inaktivitenin kaslarda dekondisyona yol açtığı; dekondisyone kasların mikrotravmalardan daha fazla etkilendiği, sonuçta daha fazla ağrı ve yorgunluk ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Egzersizin bu kısır döngüyü ortadan kaldırarak FMS’e bağlı semptomlarda ve psikolojik durumda iyileşmeler ortaya çıkardığı gösterilmiştir (41).

Yapılan bir çalışmada altı hafta süreyle ve haftada en az 3 gün ve en az 20 dakika süre ile ve maksimum kalp hızının %75 ile 60 arasında olacak şekilde yapılan jocking veya kademeli koşu bandı üzerine yapılan kontrollü çalışma aerobik egzersizin fibromyalji belirtilerini azalttığı ve tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (15).

Elektriksel Stimulasyon

Beyin modülasyon teknikleri ile bütün kronik ağrılı durumlarda ve de FMS tedavisi için etkili bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır. Aslında, çeşitli çalışmalarda epidural elektrotlar veya tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) ile

motor korteks stimölasyonu refrakter merkezi ağrısı olan hastalarda ağrıyı azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (67, 68).

Transkranial doğru akım stimölasyonu ağrı tedavisi için güçlü bir teknik olduğu gösterilmiştir. Transkranial doğru akım stimölasyonu ile spinal kord ve FMS’de çalışmalar yapılmıştır. İlk çalışmada spinal kord nedeni ile kronik ağrısı olan hastalarda transkranial doğru akım stimölasyonu yapılan hastaların plasebo grubuna göre ağrısının azaltılmasında etkili olduğu bulunmuştur. Buna ek olarak kümülatif analjezik etkisi olduğu ve bununla beraber son seansla birlikte GAS değerinin azalması belirgin olarak görölmüştür (69).

Akupunktur

FMS tedavisinde akupunktur tedavisinin düşük kanıt düzeyi olup sonuçları hala tartışmalıdır. İleri görüntüleme yöntemlerine rağmen akupunktur MSS yapılarında nöronal aktiviteyi azalttığı görölmüş buna rağmen klinik yararların küçük çapta ve kısa süreli olduğu gözlenmiştir (15).

Enjeksiyon

FMS ile ilişkili bir MAS olan bazı hastalarda, eşlik eden miyofasyal ağrı tedavisi, gevşeme teknikleri öğretimi ile birlikte faydalı olabilir (45).

Prognoz

Semptomlar genellikle yaşam boyu iniş çıkışlarla seyreder. Bazı hastalarda şikayetler yaşamı çok etkilemezken diğeri bir grup hastada süregelen ve şiddetli semptomlar nedeniyle yaşam kalitesi ileri derece bozulabilir (41).

2.2. D Vitamini

2.2.1. Tanım

Vitamin D’nin (1,25 dihidroksivitamin- D₃, Vitamin D₃, kalsitriol, 1 α -25 dihidroksi D₃) fotosentezinin dünya üzerinde 750 milyon yıldan fazla süredir meydana geldiği kanıtlanmıştır. Vitamin D’ nin biyolojik fonksiyonu ilkel canlılarda iyi

bilinmemektedir, Bununla beraber omurgalılarda Vitamin D'nin kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi ve kalsifiye olmuş bir iskelet oluşturmak üzere geliştiği tahmin edilmektedir (66).

2.2.2. Yapısı

Aktif D vitamini vücutta sentez edilmesi, uzak dokularda reseptör aracılığıyla etki göstermesi ve feedback etkisinin olması nedeniyle steroid yapıda hormona benzemektedir. D vitaminleri yapıca kolesterole benzemektedir (70). Kimyasal olarak steroidlerde kolesteroldeki B halkası dağılmış, B halkasının 9. ve 10. karbon atomları arasındaki bağ yapısı bozulmuş ve A halkası da yer değiştirmiştir. D vitamini terimi ergokalsiferolü (D2) ve kolekalsiferolü (D3) kapsar (71, 72). Ergokalsiferol vitamini ve kolekalsiferol vitamini birbirlerinden yan zincir yapılarındaki farklılık nedeniyle ayrılırlar (73).

2.2.3. Derideki Sentezi

D3 vitamini dünya yüzeyine ulaşan en kısa dalga boylu solar ultraviyole ışığın enerjisi ile (300-320 nm), deride 7 hidrokolesterolden fotokimyasal dönüşümle meydana gelir. İnsan derisinin epidermis ve dermisinde 7 hidrokolesterol mevcuttur. UV ışık enerjisi ile 7 dehidrokolesterolden fotokimyasal dönüşümle meydana gelen proD vitamin, ısı bağımlı bir işlemle D3 vitaminine dönüşür (74). Deride D vitamini sentezi 30 dakikalık ultraviyole ışık enerjisiyle plato değere ulaşır (75). D3 vitaminin endojen yapımının 10~100 µgr/gün kadar olduğu bildirilmektedir. D2 vitamini bitkilerde ergosterolden meydana gelir. Ergosterolün de ısıya ve ışığa maruziyeti 7-hidrokolesteroldekine benzer seri reaksiyonların oluşumuna neden olur. Derideki D vitamin sentezi, insandaki ve çoğu vertebralılardaki önemli bir D vitamini kaynağıdır (73). D vitamini'nin %90'dan fazlasının deride sentezlendiği, sadece çok küçük bir yüzdesinin doğal gıdalarla alındığı bildirilmektedir (74).

2.2.4. D Vitamininin Besinlerle Alınması

Yağlı balık, balık yağı, yumurta, karaciğer ve süt dışında çok az doğal gıdada bulunur. Tahılların, meyvelerin içerdiği D vitamin miktarı ihmal edilebilir düzeydedir. Bitkilerdeki ergosterolün irridasyonu sonucu oluştuğu bilinen D2 vitamini, morina balığı gibi bazı balıkların karaciğerinde bol miktarda bulunur (76). D2 vitamininin tedavi amacıyla da kullanıldığı bildirilmektedir (77). Kutuplarda gecelerin aylarca sürmesine, insanların çok fazla giyinmelerine ve derilerinin keratin tabakasının kalın olmasına karşılık osteomalazi oluşmaz. Bunun nedeni burada yaşayan insanların besinlerin önemli bir kısmını balıkların oluşturmasıdır (78). D3 vitamini, deride oluşumu dışında sentetik olarak elde edilmektedir (77).

İnsan ve inek sütü D vitamini için yeterli kaynaklar değildir (73). İnek sütündeki D vitamini içeriğinin, ineğin D vitamini durumuna bağlı olduğu, litresinde kış döneminde yaklaşık 4 İU, yaz döneminde ise 40 IU D vitamini bulunduğu bildirilmiştir. Hem D2 vitamininin hem D3 vitamininin diyet supplementi olarak kullanılabilen formları mevcuttur. İnfant formlarına, kahvaltılık tahıllara, pişmiş gıdalara, hamura, pirinçli yiyeceklere, katı ve sıvı yağlara, alkolsüz içeceklere ilave edilmektedir (18). Oral D3 vitamin alımının aynı miktardaki D2 vitamin alımına göre %70 daha yüksek serum kalsidiol düzeyleri sağladığı bildirilmiştir (19).

2.2.5. D Vitamin Emilimi, Taşınması ve Depolanması

D vitamin'inin %60-90'ı kolesterol ve diğer yağda çözünür sterollerinkine benzer bir metabolizma ile ince bağırsaktan emilir (10). Emilen D vitamini, lenfatik sisteme geçer ve şilomikronun yapısına katılır. Bu Emilimi safra tuzları kolaylaştırır (75). Emildikten sonra sistemik dolaşıma geçen D vitamini, kanda taşıyıcı tarafından taşınır (71). Bir α 2 glikoprotein olan ve transkalsiferin adı verilen bu taşıyıcının karaciğerde yapıldığı ve D vitamini ile beraber diğer iki metabolitini de taşıdığı bildirilmektedir (75,81).

D3 vitamini yağ dokusunda depolanmaktadır (73). Obezlerde D vitamini depolarının fazla olduğu ve kalsidiol düzeylerindeki mevsimsel varyasyonun zayıflara göre daha az saptandığı bildirilmektedir (76). D3 vitamini azalan

biyoyararlanımı nedeniyle obezlerin serum kalsidiol düzeyleri normal bireylere göre daha düşük ve serum parathormon (PTH) düzeyleri daha yüksek saptanmaktadır (77). İnsanlardaki D vitaminine ait deponun aylar ve hatta yıllar boyu dayanabildiği bildirilmektedir (78).

2.2.6. D Vitamininin Karaciğerdeki Metabolizma ve Katabolizması

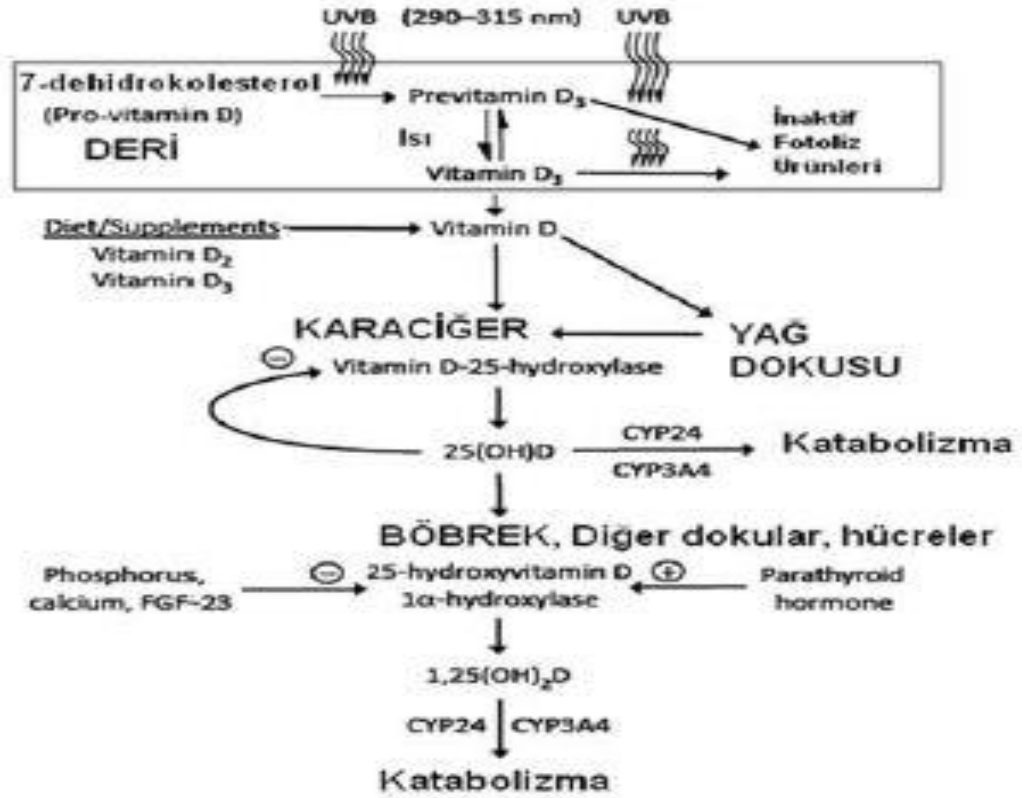
D2 vitamini ve D3 vitamini benzer yolla metabolizma olurlar (70). Besinlerle alınan D vitamini karaciğer tarafından hızlıca alınmaktadır. Deride sentezlenen D vitaminin kana daha yavaş geçtiği, dolayısıyla karaciğer tarafından alımının daha yavaş gerçekleştiği bildirilmektedir. Bu nedenle deride sentezlenen D vitaminin büyük kısmı karaciğerin inaktive edici metabolizmasından korunmuş olur. Bu sayede sürekli ve uzun süreli kalsidiol yapımı sağlanır ve güneş ışığına aralıklı maruziyette bile bu metabolitin plazma konsantrasyonu korunur (74).

D vitamini karaciğer mikrozomal P450 sisteminde 25 hidroksilaz enzimi aracılığıyla gerçekleşen 25 hidroksilasyon sonucu kalsidiol dönüşür (73,78). Kalsidiolün D vitamini üzerine hafif derecede negatif feedback etkisi vardır (79). Enzimin aktivitesi için magnezyum gerekmektedir (70). Memeli karaciğerinde anlamlı düzeyde depolanmayan kalsidiol hızla kana salınır (74). D vitamin metabolitlerine ait enterohepatik dolaşım bildirilmiştir (80). Kalsidiol 1 α , 24. Ve 26. pozisyonlarda hidroksile olabilir (65). Kalsidiolün bir kısmı sitokrom P450 içeren 5- OHD-24 hidroksilaz enzimi ile 24,25-(OH)₂ D'ye dönüşerek inaktive olur (81). Serum kalsidiol düzeyi epidermisin maruz kaldığı güneş ışığı ve diyetle alınan D vitamin miktarını yakın olarak yansıtmaktadır (75). Vücuttaki kalsidiolün yaklaşık yarısı dolaşımda transkalsiferine bağlı olarak taşınırken geri kalanın büyük kısmı hücrelerin içinde bulunur. Sitozolda de kalsidiol bağlayıcı proteinler mevcuttur (73). D vitaminin sadece %1-3'ü kanda serbest haldedir (77). Kalsidiolün fizyolojik aktivitesi zayıftır ancak dolaşımdaki düzeyi, kalsitriol olarak da adlandırılan, 1,25- OHD'den 500-1000 kat daha fazladır (81,88). Bu nedenle D vitamin aktivitesinin %55-90'ı kalsidiol tarafından sağlanmaktadır (88). Transkalsiferin adlı taşıyıcı proteine bağlı kalsidiolün yarı ömrü yaklaşık 15 gündür. Yarı ömrü uzun kalsidiol, organizmadaki D Vitamin durumunu en iyi yansıtan parametre olarak kabul edilir (70, 81, 89).

2.2.7. D Vitamini BÖbrekteki Metabolizma ve Katabolizması

Kalsidiolün inaktive olmayan bir bölümü böbrek proximal tübül hücrelerine alınır (90). İkinci reaksiyon mitokandriyal sitokrom P450 enzimi olan 25-OHD 1 α hidroksilazın etkisiyle proximal tübülde gerçekleşir (87,91). Meydana gelen son ürün kalsitriol, D vitamini fonksiyon gördüğü hedef hücrelere gönderilmek üzere kana verilir (90). Kalsitriol, aktif olan moleküldür (92). 1 α hidroksilaz aktivitesi böbrek dışında plasenta ve granümatöz dokuda da mevcuttur (73). Kalsitriolün böbrek dışı dokularda sentezlenmesinin önemi bilinmemekle birlikte, bu doku ve hücrelerin hormon üretiminin yanında otokrin rolü olan ve reseptörlerin bulunduğu hedef hücreler olarak da bilinirler (93). Bu reaksiyonda düzenleyici rol oynayan faktörler PTH, Ca, P, kalsitriolün kendisi ve çeşitli hormonlardır (93). Hipokalsemi ve buna ikincil PTH artışı ile hipofosfatemi kalsitriol yapımını uyarır (82). Yüksek miktarda P alımı ise kalsitriolü azaltır. Büyüme hormonu, insülin ve östrojen gibi çeşitli hormonlar da bu dönüşümde aktif hormon yapımını artırma yönünde düzenleyici rol oynarlar. 25-OHD 24 hidroksilaz enziminin sadece kalsidiol metabolizmasında kullanılmadığı, kalsitriolün 24 hidroksilasyonunda da kullanıldığı gösterilmiştir (84). 24,25-OHD yapımı kalsitriol ile artarken, kalsitriolün kendisi negatif feedback etkiyle aktif hormon yapımını azaltır. Enzim sistemi moleküler oksijen, magnezyum nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat (NADPH), demir sülfür protein ve ferrodoksin redüktaza gereksinim duyar (73). Kalsitriol lipide çözünür bir madde olduğundan, hedef hücrenin dış membranından gerçek sitoplazmadaki reseptörüne bağlanır. Hormon reseptör kompleksi daha sonra nükleusa taşınır (82). Bu kompleks D vitamini hücresel fonksiyonlarını gerçekleştiren proteinleri kodlayan, spesifik mesenger ribonükleik asit (RNA) transkripsiyonunu indükler (90). Kalsitriolün mevsimsel değişim göstermediği bilinmektedir (85). Serum kalsitriol düzeyleri D vitamini yetersizliğinde gelişen hiperparatiroidizm nedeniyle yüksek saptanabilmekte ve Vitamin Durumu değerlendirilmede değerli bir gösterge olarak kabul edilmemektedir (72, 75).

Tablo 7: Vitamin D metabolizması



2.2.8. Vitamin D'nin Kalsiyum Metabolizmasındaki Rolü

Vitamin D; kalsiyum ve fosforun barsaktan emiliminin uyarılması, PTH ile birlikte kemikten kalsiyum emiliminin uyarılması, böbreğin distal tübüllerinde PTH bağımlı kalsiyum geri emiliminin uyarılması, direkt olarak barsaktan emilimi uyarmakla kalsiyum/fosfor seviyelerinin dengelenmesi, besinle alınan kalsiyum vücudun ihtiyaçlarını karşılayamayacak kadar yetersiz ise, nöromusküler aktivitenin korunması için serum kalsiyum seviyelerini normal değerlerde tutmak üzere kemikteki kalsiyum depolarını serbest bırakacak olan olgun osteoklastları oluşturmaları için monositik hücrelerin uyarılması ve hücre büyümesi ve farklılaşmasında rol oynar (94,95).

Vitamin D eksikliği yalnızca kemik metabolizması için değil, müsküler ve nöral fonksiyon üzerine de etkiye sahiptir. Laboratuvar, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar kas güçlerine Vitamin D'nin direk etkilerini göstermiştir (96).

Osteomalazili hastalar, düşük Vitamin D düzeyleriyle ilişkili reversibl miyopatiye sahiptirler (97). D vitamini eksikliği miyopatisi; erişkinlerde oturduğu yerden kalkma, merdiven çıkmakta, objeleri kaldırmakta zorlukla giden proksimal kas güçsüzlüğüne neden olur. Bununla birlikte kas güçsüzlüğü, hiç spesifik patern olmaksızın mevcut olabilir. Ördekvari yürüyüş, derin tendon refleksinde kayıp ve duysal kayıp diğer klinik özellikleridir. Bununla birlikte kemik ağrısı da olabilir. Düşük D Vitamin Düzeyleri bir yana laboratuvar çalışmaları normal olabilir. EMG anormallikleri; kısa süreli polifazik amplitüdü azalmış motor unit potansiyelleridir. Ancak bu bulgular, polimiyozit gibi diğer hastalıklarda da görülen nonspesifik bulgulardır (96).

2.2.9. Vitamin D'nin Kalsiyum Metabolizmasıyla İlişkisiz Dokulardaki Rolü

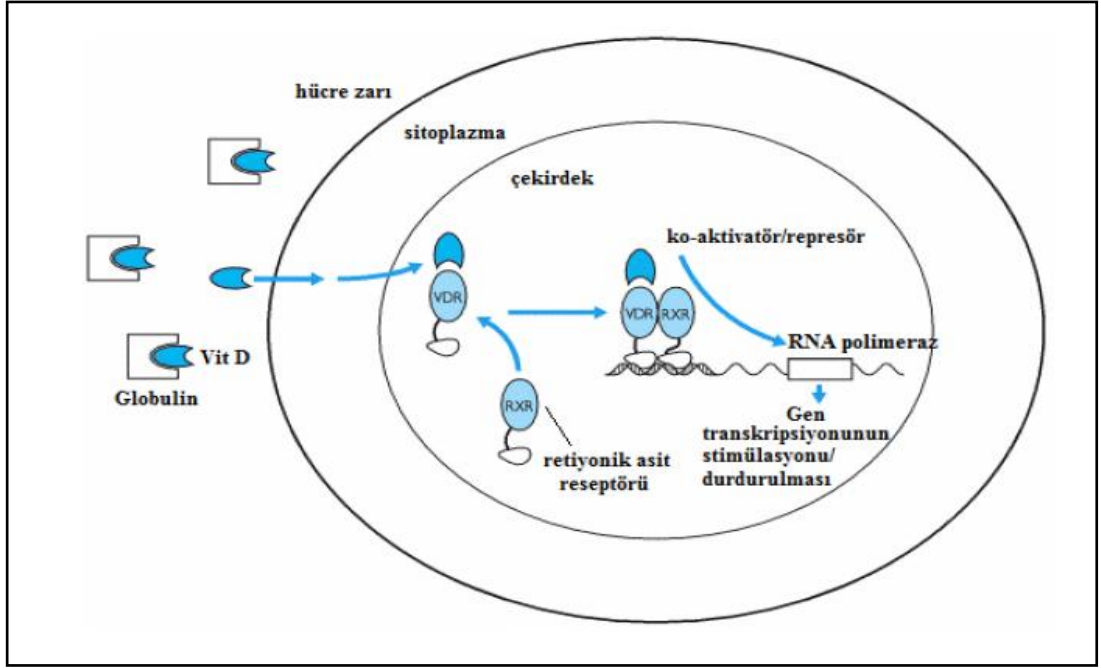
Uzun süre Vitamin D'nin en önemli rolünün kalsiyum metabolizmasını düzenlemek olduğu kabul ediliyordu. 1979'da yapılan bir çalışmada, Vitamin D eksikliği olan ve intravenöz olarak 3H-1,25(OH)₂ D₃ enjekte edilmiş sıçanlardan alınan doku örneklerinde yapılan otoradyografik analizlerde, 3H-1,25(OH)₂ D₃'ün nükleusta yerleştiği, gonadlar, timus, pankreas, hipofiz, mide, meme ve deri gibi kalsiyum metabolizması ile ilişkili olmayan birçok dokuda gözlemlenmiştir. Buna ek olarak VDR aktivitesi kültüre edilmiş kalp kası hücreleri, iskelet miyoblastları, dolaşımdaki monositler ve aktivite olmuş T ve B lenfositlerinin yanı sıra göğüs, melanom ve osteokarsinom gibi bazı tümör hücrelerinde saptanmıştır (98, 99).

Vitamin D'nin glukoz homeostazında aldığı görev ile ilgili olarak, insanlarda ve hayvanlarda Vitamin D eksikliğinin, yetersiz insülin salgılanmasına neden olduğu ve Vitamin D replasmanı ile bu durumun normale döndüğü gösterilmiştir (100, 101). 1981 yılında yapılan çalışmada, Vitamin D'nin çeşitli insan lösemi hücre soylarında klonal proliferasyonu inhibe ettiği, normal ve lösemik myeloid öncülerin daha olgun, ve daha az agresif fenotiplere farklılaşmasını sağladığı gösterilmiştir (102). Vitamin D, apoptozu da düzenleyerek hücre çoğalmasında etkin bir rol oynar. Bu bize Vitamin D'nin hücre çoğalmasının düzenlenmesinde görev aldığını göstermektedir (103).

2.2.10. Vitamin D Reseptörü

Kalsitriol reseptörü olarak da bilinen VDR, steroid hormonlar içinde nükleer reseptör süper ailesine üyedir ve ligandla aktive olan bir transkripsiyon faktörü gibi görev yapar. Genellikle sitoplazmada bulunur ve seçici olarak Vitamin D ile bağlanıp nükleusa hareket eder. Ligandla bağlanması sonucunda VDR'de yapısal değişiklik meydana gelir ve retinoid X reseptör (RXR) ile heterodimer oluşturur. Burada, VDR ile etkileşen proteinlerin katılımı ile belirli genlerin transkripsiyonunu regüle ederler (104).

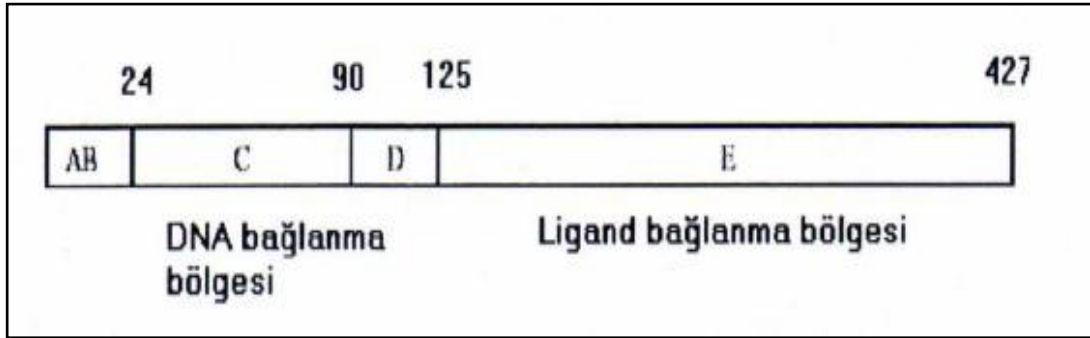
Şekil 2: VDR Reseptörü



İnsan VDR geni, kromozom 12q13-14 bölgesinde bulunur (105, 106). Yaklaşık 100 kb olup 9 eksondan oluşur (105,107). Bazı kaynaklarda VDR geninin 11 eksondan oluştuğu da bildirilmiştir (101). Bu durum 5'' ucunda bulunan ve 1A, 1B, 1C olarak isimlendirilen 3 eksonun tek bir ekson olarak kabul edilmesinden kaynaklanır. Ekson 1A, 5'' ucunda translasyonu yapılmayan bölgeyi, ekson 2 ve ekson 3 DNA bağlanma bölgesini (C ve D bölgesi) ve ekson 4- 9 ligand bölgesini (E bölgesi) kodlar (101).

Bir VDR transkriptinin, VDR proteinini kodlayan 427 aminoasiti (aa), 1281 nükleotidlik açık okuma çerçevesini, 115 kb'lik kodlama yapmayan lider diziyi ve 3' translasyonu yapılmayan 3,2 kb'lik bölgeyi (UTR) içerdiği tespit edilmiştir. VDR proteininin memelilerdeki formlarının moleküler ağırlıkları 52-60 kD (kiloDalton)'dur (105).

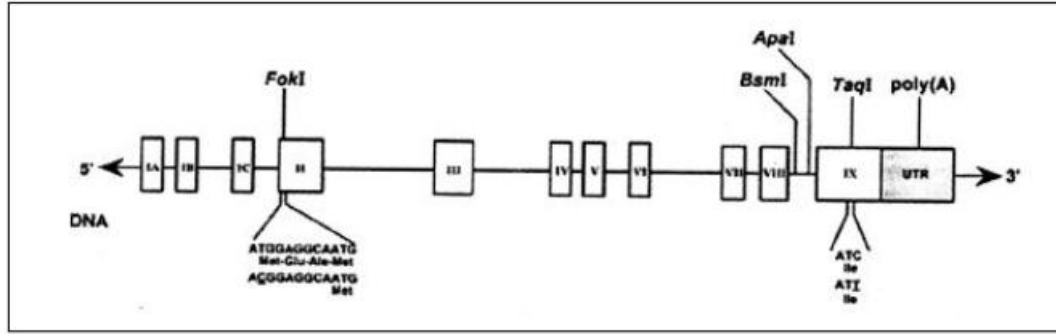
Şekil 3: VDR Geni



RFLP (restriction fragment length polymorphism) tekniği kullanılarak VDR'nin 4 ayrı polimorfizmi tanımlanmıştır. Bunlar FokI, BsmI, ApaI ve TaqI'dir. Bunlardan FokI 2. eksonda bulunur ve translasyonun başlamasını geciktirir (108). Olası iki başlangıç bölgesi kullanılarak iki protein varyantı sentezlenebilir. Başlangıç kodonu olan ATG de bulunan T-C değişimi sonucunda ATG, ACG'ye dönüşür ve translasyon 2. ATG'den başlar. Bunun sonucunda 424 aa uzunluğunda (424 aa, F alleli) VDR proteini sentezlenir. T-C değişimi olmadığı durumda ise translasyon ilk ATG'den başlar ve 3 aa daha uzun olan (427 aa, f alleli) VDR proteini sentezlenir. Bu polimorfizmi belirlemek için FokI restriksiyon enzimi kullanılmaktadır (109). FokI polimorfizminin fonksiyonel olduğu (111) ve yapılan bir çalışmada 424 aa VDR varyantı, 427 aa varyantından transaktivasyon kapasitesi açısından daha aktif olduğu gösterilmiştir (110).

BsmI ve ApaI ise intron 8 de 2 baz çiftlik bir değişim sonrasında oluşmaktadır. Ekson 9'daki T1055-C değişimi ile ise TaqI polimorfizmi oluşmaktadır. Polimorfizmlerin varlığı durumunda küçük, yokluğu durumunda allel büyük harfle isimlendirilmektedir (108).

Şekil 4: VDR Polimorfizmleri



Son çalışmalarda, VDR gen çeşitlerinin, meme ve prostat kanseri (112), osteoartrit (113), koroner arter hastalığı (114), diabetes (115), primer hiperparatiroidizm ve psoriasis (116) gibi hastalıkların ortaya çıkmasında da rolü olabileceği ileri sürülmektedir (117, 95).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi ve Çalışma Grupları

Temmuz 2012 ve ağustos 2013 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran ve FMS tanısı alan 100 bayan hasta grubu olarak, 100 sağlıklı gönüllü kadın kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların FMS tanısı ACR 1990 kriterlerine göre konuldu. D vitamini metabolizmasını bozacak herhangi bir kronik hastalık ya da ilaç kullanımı olan hastalar çalışmada dışlama kriteri olarak kabul edildi.

Çalışmaya dâhil olan hasta ve sağlıklı gönüllülerin kilosu ve boyu ölçülerek VKİ hesaplandı. Hasta grubunda sigara ve alkol kullanımı değerlendirildi. Her iki grubun serum parathormon, 25-OH vitamin D seviyeleri ölçüldü . VDR gen analizi için serum örneği alındı.

Hasta grubunda yaygın ağrının şiddeti 10 cm'lik görsel analog skala (GAS) ile hastalığın aktivitesi ise Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) kullanılarak değerlendirildi.

FEA Burchardt ve ark.'ları tarafından FMS'li hastaların durumunu, hastalığın progresyonunu ve sonuçlarını değerlendirmek üzere geliştirilmiştir. FEA fiziksel fonksiyon, iş durumu, depresyon, anksiyete, uyku, ağrı, tutukluk, yorgunluk ve iyilik durumunu sorgulayan 20 sorudan oluşur. FMS hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiş Türkçe geçerlilik çalışması Sarmer ve ark.'ları tarafından yapılmıştır (118).

Kendini iyi hissetme özelliği hariç, düşük skorlar iyileşmeyi veya hastalıktan daha az etkilenildiğini gösterir. FEA hasta tarafından doldurulur ve tamamlanması yaklaşık 5 dk sürer. Talimatlar basittir. Her alt başlığın maksimum olabilecek skoru 10'dur. Böylece toplam maksimum skor 100'dür. Ortalama bir FMS hastası 50 puan alırken, daha şiddetli etkilenmiş FMS hastaları genellikle 70 ve 70'in üzerinde puan alır.

Tablo 8: Fibromiyalji Etki Anketi Toplam Puan Hesaplaması

Alt başlık	Numara	Tersine çevirme işlemi	Skor(S) aralığı	Normalizasyon
Fiziksel engellilik	1	Hayır	0-3	Sx3.33
İyi hissetme	2	Evet	07	Sx1.43
İş günü kaybı	3	Hayır	07	Sx1.43
İş yapabilme	4	Hayır	0-10	YOK
Ağrı	5	Hayır	0 10	YOK
Yorgunluk	6	Hayır	0-10	YOK
Dinlenmişlik	7	Hayır	0-10	YOK
Tutukluk	8	Hayır	0-10	YOK
Anksiyete	9	Hayır	0-10	YOK
Depresyon	10	Hayır	0 10	YOK

3.1.2. Laboratuvar Değerlendirmesi

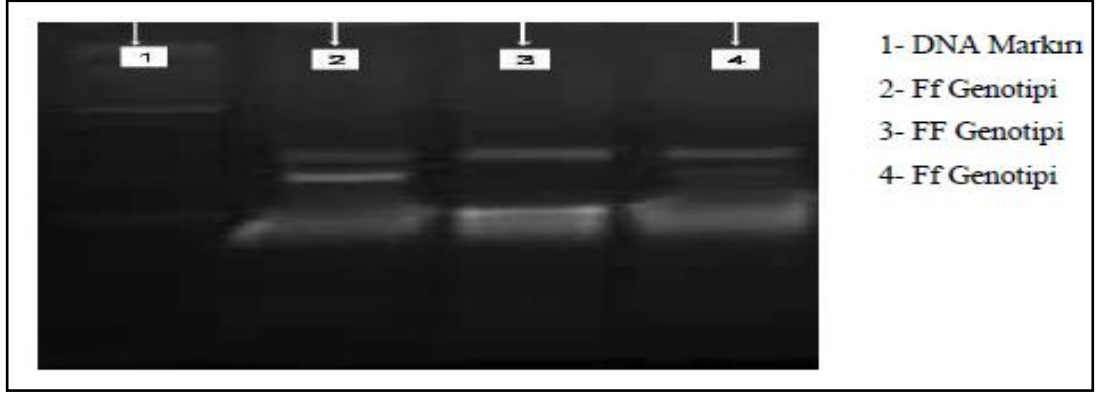
Hasta ve kontrol grubunda serum parathormon, 25-OH-vitamin D düzeyi bakıldı.

3.1.3. Genetik Değerlendirme

Hasta ve kontrollerden tam kan sayımı tüpüne 2 cc kan alınmış ve DNA bu kandan, E.Z.N.A® Blood DNA İzolasyon Kiti (Kat. No: D3392-02) kullanılarak elde edilmiştir. Kit içinde bulunan ve 1.5 ml hacme sahip tüplerin içine konan 250 µl kan üzerine 250 µl Buffer BL, 5 µl RNase A ve 15 µl proteaz enzimi eklenmiş ve bu karışım 10 saniye vorteksledikten sonra önceden 42°C'ye ayarlanmış su banyosunda 25 dakika inkübe edilmiştir. Süre bitiminde su banyosundan alınan tüplerin üzerine 260 µl saf alkol eklenmiş ve HiBind® DNA spin kolona aktarılmıştır. Dakikada 10.000 devir hız ile 1 dakika santrifüjledikten sonra, alttaki tüp atılarak yeni tüp konmuş ve spin kolondaki içeriğin üzerine 500 µl HB Buffer ilave edilmiştir. Santrifüj aşaması tekrarlandıktan sonra 650 µl Wash Buffer eklenmiş ve 1 dakika santrifüjlenmiştir. Wash Buffer ile yıkama aşaması tekrarlandıktan ve spinler yeni tüpe yerleştirildikten sonra önceden 70 °C'ye ayarlanmış inkübatörde ısıtılmış 100 µl Elution Buffer eklenmiştir. Dakikada 10.000 devir hız ile 1 dakika yapılan santrifüj sonrası tüpler değiştirilmeden yine 100 µl Elution Buffer konmuş ve son kez 10.000 devir/dak ile 1 dakika santrifüjlenmiştir. Üstteki spin kolon atılarak alttaki tüpte bulunan DNA yeni tüpe aktarılmış ve bu aşamaların sonucunda yaklaşık 40-60 ng/µl konsantrasyonda 200 µl DNA elde edilmiştir.

DNA eldesinin ardından, Vitamin D geninde tek nükleotid değişimi (SNP) olan ve FokI enzimi için bir kesim bölgesi yaratan polimorfizme bakılmıştır. Araştırılmakta olan gen bölgesi **FOK-F**: 5'- AGC TGG CCC TGG CAC TGA CTC TGC TCT -3''ve **FOK-R**: 5'- ATG GAA ACA CCT TGC TTC TTC TCC CTC -3'' primer çifti kullanılarak amplifiye edilmiştir. Toplam 25 µL hacim içinde her primerden 2 pmol, 10 mmol/L Tris-HCl (pH 8.3), 50 mmol/L KCl, 2.0 mmol/L MgCl₂ (Bioron, cat. no: 103001), her bir dNTP'den 0.2 mmol/µL, 2 unit Taq DNA polimeraz ve 4 µL DNA'dan oluşan PCR miksi kullanılmış, PCR cihazına yüklenen ve 94°C'de 4 dakikalık ilk denaturasyondan sonra 35 döngü; 94°C'de 30 saniye denaturasyon, 58°C'de 30 saniye bağlanma ve 72°C'de 1 dakika uzama sağlanmış; 265 baz çifti boyunda ürün elde edilmiştir. PCR sonrası elde edilen 265 baz çifti uzunluğundaki amplifikasyon % 2'lik agaroz jel elektroforezi ile görülmüş, ardından FokI enzimi için kesim bölgesi varsa 3 Unit FokI enzimi ile kesilmesi için 16 saat 37°C'lik su banyosunda inkübe edilmiştir. Enzim kesimi sonrası %2'lik agaroz jelde 130 mV güç ile yaklaşık bir saat yürütüldükten sonra, enzim ile kesilmişse 196 ve 69 (f) baz çifti; kesilmemişse 265 (F) baz çifti boyunda bant olarak değerlendirilmiştir.

Şekil 5: VDR Fok I gen polimorfizmi



3.2. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile, sürekli değer alan değişkenler ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir.

Normal dağılım gösteren değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (t testi), normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmanın tüm istatistiksel analizlerinde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; yaş açısından anlamlı fark tespit edildi. ($p=0,002$). Kontrol grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Tablo 9: Gruplara göre yaş dağılımı

	Hasta Ortalama \pm Std. Sapma	Kontrol Ortalama \pm Std. Sapma	p
Yaş (yıl)	42,41 \pm 11,02	48,43 \pm 15,375	0,002*

Hasta grubunda sigara içme oranı %30 oranında saptanırken, alkol kullanım oranı %8 oranında bulundu.

Hastalara uygulanan FEA anketinde ortalaması 53,27 \pm 10,77 bulundu.

Çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; Vitamin D, Parathormon ve VKİ düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi. (sırasıyla $p=0,056$, $p=0,462$, $p=0,375$).

Tablo 10: Gruplara göre Vitamin D, Parathormon, VKİ dağılımı

	Hasta Medyan (Min - Max)	Kontrol Medyan (Min - Max)	p
Vitamin D (ng/ml)	21,10 (10,20 – 59,00)	20,50 (4,0 - 44,0)	0,056
PTH (mg/dl)	62,00 (26,00 - 141,00)	61,60 (12,80 – 198,0)	0,462
VKİ (kg/m²)	27,40 (18,10 – 42,40)	27,20 (16,80 – 44,10)	0,375

Hastaların %39'u normal kiloda iken, %61'i obez saptandı. Hasta grubunda ortalama VKİ:27,40 kg/m², kontrol grubunda ise ortalama VKİ:27,20 kg/m² bulundu. 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,375$).

Bakılan FEA skorları normal kilolu hastalarda 51,28 \pm 10,25, obez hastalarda 54,29 \pm 11,03 olarak saptandı. Her 2 grup arasında FEA skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,456$).

Tablo 11: VKİ'ne göre FEA Skorları

	Hasta	FEA skoru	p
VKİ<24,9 kg/m ²	31 (%31)	51,28±10,25	0,456
VKİ>25 kg/m ²	69 (%69)	54,29±11,30	

Tablo 12: Grupların VDR genotip dağılımı

Polimorfizm	Hasta		Kontrol	
	n	%	n	%
FF	73	73	72	72
Ff	21	21	21	21
ff	6	6	7	7
Toplam	100	100	100	100

Grupların VDR genotip dağılımı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 13: İki grubun VDR allel dağılımı

ALLEL	Hasta	Kontrol	p
F	167 (%50,3)	165 (%49,7)	0,790
f	33 (%48,5)	35 (%51,5)	

İki grubun VDR allel dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,790$).

Hasta ve kontrol gruplarının tümünde vitamin D düzeyi ve VDR gen polimorfizmi arasındaki ilişki incelendiğinde düşük Vitamin D düzeyi ve normal Vitamin D düzeyi arasında polimorfizm açısından anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,507$).

Tablo 14: VitD-VDR düzeyi

	FF	Ff	ff	Toplam
Vitamin D (x<20 ng/ml)	58 (%)	15 (%)	7 (%)	80
Vitamin D (x>20 ng/ml)	87 (%)	27 (%)	6 (%)	120
Toplam	145	42	13	200

Tablo 15: Hasta grubunda VitaminD-VDR gen

	FF	Ff	ff	Toplam
Vitamin D (x<20 ng/ml)	28	7	4	39
Vitamin D (x>20 ng/ml)	45	14	2	61
Toplam	73	21	6	100

5. TARTIŞMA

FMS; yaygın kas ağrıları, yorgunluk, bitkinlik ve uyku bozukluğu ile seyreden hassas noktaların tanıda önemli yer aldığı, etiyojisi bilinmeyen kronik ağrı sendromudur (6).

FMS'nin görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır fakat en sık genç-orta yaş kadınlar arasında görülmektedir (50). Carrera FMS olan hastaların %90'ının kadın, yaş ortalamasının 42 olduğunu bildirmiştir (118). Diğer bir çalışmada da Bennett ve ark. tedaviye aldıkları primer ve sekonder FMS olan hastalarda yaş ortalamasının 49 ve hastaların %97'sinin kadın olduğunu belirtmişlerdir (118). Bizim çalışmamızda da hastaların tamamı kadındı ve hastaların yaş ortalaması $42,41 \pm 11,02$ (min: 22, max: 72) yıl olarak bulundu. Elde ettiğimiz sonuçlar, daha önce yapılmış çalışmalarda bildirilen verileri destekler özelliindedir. Kontrol grubu ile, hasta grubu arasında yaş dağılımı açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,002$). Ancak her iki grubun yaş ortalaması da literatürdeki genel ortalamalara benzer olduğundan bu farkın önemli bir faktör olmadığı kanısındayız.

Yapılan çalışmalarda, FMS'li hastalardaki yaygın ve kronik ağrının nedeni tam olarak ortaya konamamıştır ayrıca hastalığın etiopatogenezinde genetik ve çevresel faktörler ile periferik ve santral mekanizmaların rol aldığı düşünölmekle birlikte mekanizma hala kesin olarak aydınlatılamamıştır. Son zamanlarda yaygın olarak kabul edilen görüş, FMS patogenezinde multifaktöryel etiyojinin sözkonusu olduğudur. Günümüze kadar yapılan araştırmalar, hastalığın santral, periferik, genetik ve psikolojik faktörlerin ortak ve karşılıklı etkileşimleri sonucu ortaya çıktığını işaret etmektedir (18).

Bir çalışmada sırt, boyun, omuz ve bacak gibi bazı vücut bölgelerinde kronik yaygın ağrı ile sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki olduğu ileri sürölmüştür (119, 120). Nikotinin kortikal ve otonomik uyarımı artıran bir psikostimölan olduğu bilinmektedir. Buna ek olarak tütün dumanı, vazokonstriksiyon, hipoksi ve defektif fibrinolyze sebep olarak ya da beslenmeyi bozarak kas iskelet sistemi dokularında genel hasara sebep olabilmektedir. Ayrıca, sigara içen FMS hastalarında anlamlı olarak daha yoğun ağrı, uyuşma ve fonksiyonel zorlanma bildirilmiştir (119, 120). Bizim çalışmamızda FMS hastalarda sigara içme sıklığı %30 oranında saptandı.

Norveç'de yapılan bir çalışmada kas-iskelet sistem ağrılarının aktif sigara içen ve sigarayı bırakmış olan grupta, hiç içmeyenlere göre daha sık olduğu bildirilmiştir (121). Ayrıca sigara içmenin FMS hastalarında anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik belirtilere daha sık yol açtığı ve ağrı şiddetini artırdığı tespit edilmiştir (122). Bizim çalışmamızda fibromyalji hastalarında sigara içenler ile içmeyenlerdeki FEA skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,256$).

Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada VKİ'nin FMS için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Aşırı kilolu veya obez kadınlarda FMS gelişme riskinin normal kilolu kadınlara göre % 60-70 oranında daha yüksek olduğu saptanmıştır (123). FMS olan hastalarda obezite ile artmış ağrı duyarlılığı, azalmış fiziksel aktivite ve kalitesiz uyku arasında ilişki olduğu bildirilmiş ancak, bu çalışmalarda ağrı ve VKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu araştırmalarda normal kilolu, fazla kilolu ve obez olanlar arasında FEA skorlarında farklılık tespit edilmemiştir (123, 124, 125). Bizim çalışmamızda obez hastalar ile normal kilodaki hastalar arasında FEA skorları yönünden farklılık saptanmadı ($p=0,456$).

2012 yılında Chul-Hyun Kim'nin 888 fibromyalji hastasında yaşam kalitesi ve semptom ciddiyeti üzerine VKİ'nin etkisinin değerlendirdiği araştırmada, hastaların FEA total skorlarının 60 üzerinde bulunmakla beraber en yüksek değer VKİ>35 kg/m² olan ciddi obezlerde olduğu görülmüştür. Ciddi obezlerde fibromyalji semptom ve ağrı daha şiddetli iken, yaşam kalitesi skoru (QOL) daha düşük saptanmıştır (126).

FMS etiolojisini açıklayan kesin bilgiler mevcut değildir, hastalığın ortaya çıkmasından önce latent bir dönem gösteren kalıtsal bir durumun olabileceği (otozomal dominant) öne sürülmüştür. FMS'nin grip benzeri hastalık, HIV enfeksiyonu, parvovirüs enfeksiyonu, enfeksiyöz mononükleoz, hepatit, Lyme hastalığı, toksik yağ sendromu, persistan stres, kronik uyku bozukluğu ve fiziksel travma ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (14).

Bugüne kadar etiyopatogeneze ait mekanizmaları aydınlatmak için yapılan araştırmalardan çıkarılan sonuçlar, bu sendromda nöroendokrin ve otonom disfonksiyonun rol aldığı ve genetik olarak predipoze kişilerin çevresel, fizyolojik, psikolojik streslere maruz kalmaları ile FMS'nin geliştiği yönündedir (1). Son çalışmalar FMS'nin ailesel sıklığına ve gen polimorfizmine işaret etmektedir. Bu

sendromda güçlü bir ailesel sıklık yanında serotoninerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerde gen polimorfizminin etiyopatogenezde rol oynadığını gösteren bilgiler ortaya konulmuştur. Ancak bu gen polimorfizmlerinin FMS'e özgü olmadığı ve diğer fonksiyonel/somatik bozukluklarda da görülebileceği ileri sürülmüştür (2). Ailesel sıklığı aydınlatmak için yapılan araştırmalarda, annelerinde FMS olan çocukların %28'inde FMS tespit edilmiştir (3). FMS'li hastaların akrabalarında sendromun prevalansı %26 olarak bildirilmiştir. Bu sendromda bildirilen otonom disfonksiyon varlığı ve serotonin metabolizmasındaki değişiklikler katekolaminerjik ve serotonerjik sistemlerde görevli genlerdeki muhtemel polimorfizmlerin araştırılmasına ön ayak olmuştur (4).

FMS'de katekolaminerjik ve serotonerjik sistemlerde gen polimorfizmini araştıran çalışmalar bulunmakla birlikte, bildiğimiz kadarıyla FMS'de vitamin D reseptör gen polimorfizmi ile ilgili yapılmış bir çalışma yoktur. Biz FMS etiolojisinde vitamin D reseptör gen mutasyonunun yeri olabileceği hipotezi ile bu araştırmayı planladık. Vitamin D direncinin VDR genindeki bir mutasyon sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir (5). VDR gen polimorfizminin vitamin D direncine yol açması nedeniyle, kronik yaygın ağrıya neden olarak FMS etiolojisinde etkin bir rol olabileceğini düşünmekteyiz.

1996 yılına kadar VDR geninin FokI, TaqI, ApaI ve BsmI enzimleri tanımlanmıştır (127). BsmI, ApaI ve TaqI polimorfizmlerinden farklı olarak FokI polimorfizmi, genin protein kodlayan bölgesinde yer aldığı için VDR proteininde ciddi yapısal değişikliklere neden olduğu açıklanmıştır (128). Yapılan bir çalışmada 424 aa'lık kısa VDR protein varyantının, 427 aa'lık uzun varyantından 1.7 kat daha aktif olduğu gösterilmiştir (110). Ülkemizde yapılan bir çalışmada sağlıklı Türk popülasyonunda VDR polimorfizmi çalışılmıştır. Çalışmaya 8 ile 48 yaş arasında değişen 52'si erkek 48'i kadın toplam 100 sağlıklı birey dâhil edilmiştir. Tüm katılımcıların VDR geni FokI, ApaI ve Taq I polimorfizmleri PCR/RFLP yöntemiyle analiz edilmiştir. VDR allel (F:0,73, f:0,27, A:0,57, a:0,43, T:0,59, t:0,41) ile genotip frekansları (FF:%55, Ff:%36, ff:%9, AA:%30, Aa :%55, aa:%15, TT:%35, Tt:%49, tt:%16) saptanmıştır. İkili haplotipler arasında AaTt genotipinin %36 sıklıkla en sık görülen genotip olduğu saptanmıştır. Üçlü haplotipler arasında ise en sık (%16)

AaTtFf genotipi görülmüştür (129). Biz de çalışmamızda polimorfizm tipi olarak FokI mutasyonunu seçtik.

Osteomalazide genetik faktörlerin rolü tam olarak bilinmemekle beraber bazı VDR genotiplerin osteomalaziye yatkınlık oluşturabileceği öne sürülmüştür (130). VDR gen polimorfizmi ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı azdır (5, 130). 2000 yılında ülkemizde yapılan 38 osteomalazi hastası ve 31 sağlıklı bireyin alındığı çalışmada, osteomalazi ve VDR geni BsmI polimorfizmleri arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (130). Osteomalazi ve vitamin D reseptör gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise osteomalazi tanılı 24 hasta, sağlıklı 25 birey çalışmaya alınmış ve ApaI, TaqI polimorfizmleri incelenmiştir. TtAA genotipi hasta grupta %50 oranında mevcut iken, kontrol grubunda bu oran %12 olarak saptanmıştır. Düşük kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili bulunan AA genotipi, bu çalışmada osteomalazili hastalarda da yüksek saptanmıştır. Ancak bu ilişki hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (131). Yine ülkemizde Ak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24 osteomalazi tanılı hasta ve 25 bireyden oluşan kontrol grubu incelenmiştir. VDR gen polimorfizmi olarak ApaI ve TaqI çalışılmış ve VDR gen polimorfizmi ile osteomalazi arasında ilişki bulunmamıştır (5).

D vitamini eksikliği her zaman semptom vermeyebilir ancak semptomatik olduğu zaman da genellikle fibromyalji, polimyaljia romatika, polimyozit, RA, AS, DISH, ağrılı OP, algodistrofi, osteoitis, fibrosa sistika, metastatik kemik hastalıkları, multipl myelom gibi çok çeşitli hastalıklarla karışabilir. Semptomatik D hipovitaminozu erişkinde osteomalazi olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanı konduğunda tedavinin kolay ve etkili olması nedeniyle bahsi geçen hastalıklarda altta yatan D vitamini eksikliği araştırılmalıdır (132).

Plotnikoff ve Quigley'in yaptığı bir çalışmada kronik non spesifik ağrısı olan kişilerde %93 oranında serum vitamin D düzeyleri düşük bulunmuş ve bu hastalarda yaygın ağrı nedeninin düşük D vitamini düzeyleri olabileceği ileri sürülmüştür. Bu yazarlara göre non spesifik kas-iskelet ağrısı olan hastalar değerlendirildiklerinde, serum 25 (OH) VitD3 düzeylerine de bakılmalı ve bu şikayetlerle başvuran hastalarda doktorlar D vitamini eksikliğini göz ardı etmemelidir (133).

FMS ve osteomalazi arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma mevcuttur (130). Bizim çalışmamızda Vitamin D ortalaması hasta grubunda 21,2 ng/ml ve kontrol grubunda 20,5 ng/ml saptandı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,056$).

2003 yılında yapılan başka bir çalışmada Al-Allaf ve ark. premenopozal FMS olan hastalarda vitamin D düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Çalışmanın devamında daha az sayıda hasta ve kontrolde PTH düzeylerine de bakmışlar, ancak PTH düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, 25-OH-D3 düzeyi 8 ng/ml.nin altında olanları düşük olarak kabul etmişler ve kontrol grubu ile hasta grubunun Vitamin D düzeyi ortalamaları karşılaştırmamışlardır. Bu yazarlar FMS'deki Vitamin D düşüklüğünün, bu hastaların fiziksel olarak daha az aktif olmalarına ve güneş ışınından daha az yararlanmaları ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (134).

2011 yılında Daniel D, Pirotta MV, Vitamin D düşüklüğü ve FMS arasında ilişkiyi ve genel pratikte D vitamini eksikliği test etme endikasyonunu araştırmak için yaptığı bir derlemede şu sonuçlara varmışlardır. Kontrol grubu olmayan, geniş popülasyonlu karışık grupların olduğu kesitsel çalışmalardan elde edilen verilerde çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Kanıt düzeyi yüksek, randomize kontrollü bir çalışmada fibromyalji ağrısının vitamin D replasmanı ile iyileşmediği gösterilmiştir (135). FMS ve vitamin D eksikliği arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtların, vitamin D replasmanı ile ağrının iyileşmesi açısından yetersiz oldukları görülmüştür (136).

Biz çalışmamızda FMS etiopatogenezinde rol alabilecek daha önce araştırılmamış olan ve vitamin D direncine yol açarak kronik yaygın ağrı kliniğini oluşturabilmesi muhtemel olan VDR polimorfizmini araştırdık. FokI mutasyonunda riskli olan f allel taşıyıcılığı 2 grup arasında benzer orandaydı. Hasta grubunda ff allel sıklığı %6, Ff allel sıklığı %21, FF allel sıklığı %73 saptanırken, kontrol grubunda ff allel sıklığı %7, Ff allel sıklığı %21, FF allel sıklığı %72 oranında elde edildi. 2 grup arasında FokI VDR allel dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,790$)

Sonuç olarak FMS ile VDR FokI gen polimorfizmi arasında bir ilişki saptanmamıştır. FMS gibi multifaktöriyel etiyojisi olan ve birçok patogenetik süreç içeren hastalıklarda tek bir genin sorumlu bulunması mümkün değildir. Fakat ileride

hastalıkların tedavisinde yüksek risk gruplarının belirlenerek hastalıkların önlenmesi amaçlanmaktadır. Bu nedenle genetik-klinik ilişkisinin incelendiği çalışmalar ile elde edilen sonuçların bir araya getirilmesi ile belki de ileride yeni tanı ve tedavi seçenekleri sunulabilecektir. Literatürdeki çalışmaların sonuçlarının farklı olması ve VDR gen analizlerinde farklı genotiplerin incelenmesi nedeniyle; eş zamanlı olarak diğer genotipleri de (ApaI, BsmI, TaqI) içerecek şekilde çalışmaların yapılması halinde VDR gen tipleri ve fibromyalji arasındaki ilişki konusunda daha kesin sonuçların elde edilebileceği kanısındayız.

6. KAYNAKLAR

1. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia, genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006;8:218-21.
2. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics* 2007;8:67-74.
3. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:605-11.
4. Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;70:61-3.
5. Ak DG, Kahraman H, Dursun E et al. Polymorphisms at the ligand binding site of the Vitamin D receptor gene and osteomalacia. *Dis Markers* 2005; 21: 191-197.
6. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-172.
7. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, ve ark. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care Res* 2010;62:600-610.
8. Flachenecker P. Epidemiology of neuroimmunological diseases. *J Neurol* 2006;253:2-8

9. Plotz PH, Dalakas M, Leff RL, Love LA, Miller FW, Cronin ME. Current concepts in the idiopathic, inflammatory, myopathies: polimyozitis, dermatomyozitis and related disorders. *Ann Intern Med* 1989;111:143.
10. Troyanov Y, Targoff IN. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies. *Medicine* 2005;84:231-249
11. Gür A. Fibromiyaljide etiyopatogenez. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2008;54 (Özel Sayı 1); 4-11.
12. Topbaş M, Çakırbay H, Güleç H, Akgöl E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2005; 34(2): 140-144.
13. Mease PJ. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol* 2005;75:6-21.
14. Çapacı K, Hepgüler S, Fibromyalji sendrom: Etiyopatogenez; *Ege Fiz Tıp Reh., Der* 1998;4(3):219-226.
15. İmmamura M, Cassius DA, Fregni F, Fibromyalgia: From treatment to rehabilitation. *Eur J Pain*. 2009 Nov 1;3(2):117-122.
16. Yunus MB, Arslan S, Aldag JC. Relationship between fibromyalgia features and smoking. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 301-5.
17. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, Da Silva JA, Danneskiold-Samsøe B, Dincer F, Henriksson C, Henriksson KG, Kosek E, Longley K, McCarthy GM, Perrot S, Puszczewicz M, Sarzi-Puttini P, Silman A, Späth M, Choy EH; EULAR. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536-541

18. Berker E. Fibromiyalji Sendromunda Fizyopatolojik Mekanizmalar. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2007; 53(Özel Sayı 2): 36-40.
19. Akıncı Tan A. Fibromiyalji Nöropatik Ağrı mıdır? Nöropatik Ağrı. Türk Nöroloji Derneği; editör Ersin Tan . 2009;153-166.
20. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, et al: Family study of fibromyalgia. Arthritis Rheum 2004; 50:944-952.
21. Burda CD, Cox FR, Osborne P. Histocompatibility antigens in the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. J Rheumatol 1999;26:408-12.
22. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, et all. Genetic link age analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. J Rheumatol 1999;26:408-12
23. Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Masi AT, Aldağ JC. Electron microscopic studies of muscle biopsy in primer fibromyalgia syndrome; a controlled and blinded study. J rheumatol 1989;16:97-101
24. Sprott H, Bradley LA, Oh SI, et al. Immunohistochemical and molecular studies of serotonin, substance P, galanin, pituitary adenily cyclase-activating polypeptide and secretoneurin in fibromyalgic muscle tissue. Arthritis Rheum 1998;41: 1689-94
25. Soyupek F, İlgün E, Ulusoy Ay G, Taş T, Adiloğlu A. The Frequency of Fibromyalgia Syndrome in Patients with Hepatitis B and C Infections and Evaluation of Their Psychological Status; Turk J Phys Med Rehab 2009;55:163-7.
26. Keskin G, İnal A, Keskin D, Muşabak U, Şengül A, Köse G: Gülhane Tıp Dergisi 2008; 50: 257-260.
27. Kayahan Ö. Ağrı serisi. Myofasial ağrı sendromu. Fibromiyalji. Ankara, hekimler yayın birliği. 1995

28. Sallı A.,Yılmaz H, Kocabaş H, Uğurlu H., Relationship Between Handgrip Strength and Isokinetic Shoulder Abduction-Adduction Muscle Strength in Primer Fibromyalgia; Rheumatism 2008; 23: 5-8.
29. Kocabaş H.,Yılmaz G.,Uğurlu H,Investigation of serum leptin levels in fibromyalgia patients,Rheumatism 2007;22(3):91-6.
30. Goldenberg DL. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. Rheumatology, London: Mosby, 1994;5:16.1-12.
31. Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, et al. Aerobic fitness in patients with fibrositis: A controlled study of respiratory gas exchange and xenon clearance from exercising muscle, Arthritis Rheum 1989; 32: 454-60.
32. Şendur Ö. F. Ağrılı Kas Sendromları. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N (ed.). Tıbbi Rehabilitasyon, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004, 1221-1238.
33. Abeles M. A, Pillinger M. H, Solitar M. B, Abeles M. Narrative Review: Pathophysiology of Fibromyalgia. Annals Internal Med.2007 May 15; 146 (10): 726-34.
34. Yunus MB, Dailey JW, Aldağ JC, Masi AT. Plasma and urinary catecholamines in primary fibromyalgia: A controlled study. J Rheumatol 1992;95-97
35. Bagge A, Bengtsson BA, Carlsson L, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia-A preliminary report on 10 patients and controls. J Rheumatol. 1998;25:145-148
36. Leal-Cerro A, Povedano J, Astorga R, et al. The GHRH, IGF-1, axis in patients with fibromyalgia syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3378-81.

37. Sivas F, Başkan B, Aktekin L ve ark.; Assessment of Depression, Sleep Disorders and Quality of Life in Patients with Fibromyalgia; Turk J Phys Med Rehab 2009;55:8-12)
38. Külçü D, Gülşen G, Effect of Physical Therapy Program on Insomnia Severity in a Patient Population with Fibromyalgia Syndrome: Turk J Phys Med Rehab 2009;55:64-7
39. Tot Ş, Toros F, The relation of fibromyalgia syndrome and psychiatric Disorders, Anatolian Journal of Psychiatry 2002; 3:232-239.
40. Mehmet Beyazova, Yeşim Gökçe Kutsal. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon 2011.
41. Dönmez A., Erdoğan N. ;Fibromyalji sendromu, Klinik Gelişim:60-64
42. Güleç H., Sayar K. Yazıcı Güleç M. Fibromiyalji'de Tedavi Arayışının Psikolojik Etkenlerle İlişkisi: Türk Psikiyatri Dergisi 2007;18(1)22-30
43. Akkuş S, Fibromyalji. In: Göksoy T, editör. Romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi.
44. Crofford LJ. The relationship of fibromyalgia to neuropathic pain syndromes. J Rheumatol 2005; 75:41-45.
45. Staud R, Rodriguez ME. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. Nat Clin Pract Rheumatol 2006; 2:90-98.
46. Bradley LA, Sotolongo A, Alberts Kr et al. Abnormal cerebral blood flow in the caudate nucleus among fibromyalgia patients and non-patients is associated with insidious symptom onset. J Musculoskel Pain;7:285-292.1999

47. Laurence A, Bradley, Alarcon GS. Miscellaneous Rheumatic Diseases.In: Koopman WJ, Moreland LW (eds). Arthritis and Allied Conditions.Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins, 2005:1869-910.
48. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome: Peiodic Limb Movement Disorder and Psychogenic Pain. Mc Carty DJ, Kopman WJ (Editors). Arthritis and Allied Conditions. 12 th editio, Philadelphia. Lea& Febiger, 1992: 1383.
49. Fan BT, Blanton ME. Clinical features and diagnosis of fibromyalgia. J Musculoskeletal Med 1992;4:24-42
50. Koçanoğulları H. Fibromyalji sendromu. Ed Gümüşdiş G, Doğanavşargil E, Klinik Romatoloji. İzmir Güven Kitapevi 2003 ; 635-45.
51. Simms RW, Goldenberg D. Symptoms Mimmicking Neurologic Disorders in Fibromyalgia Syndrome. J Rheumatol 1988; 15: 1271–1273.
52. Veale D, Kavanagh G, Fielding JF, Fitzgerald O. Primary fibromyalgia and the irritable bowel syndrome: Different expressions of a common pathogenetic process. British Journal of Rheumatology 1991; 30: 220–222.
53. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC & Mangold RF. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. Journal of Rheumatology; 27: 485–490, 2000.
54. Güven AZ, Kul PE, Gündüz OH. Depression and psychosocial factors in Turkish women with fibromialgia syndrome. Eur Med Phys 2005; 41: 309–313.
55. Boissevan MD, Mc Cain GA. Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, medical and pathophysiological aspects. Pain 1991; 45: 227–238.

56. Akkuş S, Koşar A, Bayazıt A. Fibromyalji tanısı konan 220 vakanın klinik özellikleri. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 1998; 11: 41-45.
57. İnancı F. Fibromiyalji ve Miyofasial Ağrı Sendromları;Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2005; 10: 11-18.
58. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. Klippel JH, Dieppe PA, Arnett FC (editors). Rheumatology. 4nd ed. St. Louis. Mosby, 2000: 1–12.
59. Friction JR (editor). Myofascial pain syndrome: Characteristics and epidemiology. Advances In Pain Research and Therapy. New York: Raven Press, 1990: 107–124.
60. Jain SS, DeLisa JA. Chronic Fatigue Syndrome: A Literature Review from a Physiatrik Perspective. Am J Phys Med Rehabil 1998; 77: 160–167.
61. Evengard B, Nilsson CG, Lindh G, Lindquist L, Eneroth P, Terenius L, et al. Chronic fatigue syndrome differs from fibromyalgia. No evidence for elevated P levels in cerebrospinal fluid of patients with chronic fatigue syndrome. Pain 1998; 78: 153–155.
62. Cohen H, Neumann L, Alhosshle A, Kotler M, Abu-Shakra M, Buskila D. Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. J Rheumatol 2001; 28: 581–589.
63. Nöropatik ağrı tanı ve tedavi kılavuzu, Editör Prof. Dr. Ersin Tan. güncellenmiş 2013 baskısı
64. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, Da Silva JA, Danneskiold-Samsøe B, Dincer F, Henriksson C, Henriksson KG, Kosek E, Longley K, McCarthy GM, Perrot S, Puszczewicz M, Sarzi-Puttini P, Silman A, Späth M, Choy EH; EULAR. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis 2008;67:536-541.

65. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Rodríguez-López CM. Monotherapy or Combination Therapy for Fibromyalgia Treatment? *Curr Rheumatol Rep* 2012;14(6):568-75.
66. Yunus MB, Ahles TA, Aldag CJ, Masi AT. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 15-21.
67. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:131–134.
68. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Nguyen JP. Neuropathic pain controlled for more than a year by monthly sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* 2004;34:91–95.
69. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, Bravo R, Rigonatti SP, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006;54:3988–3998b.
70. Vieth R. D vitamini supplementation, 25 hydroxy D vitamin concentration and safety, *AmJ Clin Nutr* 1999,69:842-56
71. Stewart AF, Broadus E. Mineral metabolism. In: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA, editors. *Endocrinology and Metabolism*. United states of America: Mc Graw-Hill Book Press; 1987. P1317-1581.
72. Aarskog D, Harrison H. Disorders of Calcium, phosphate, PTH and D vitamin. In: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ, editors. *Wilkins the diagnosis and treatment of Endocrine Disorders in Childhood and adolescence*. USA: Charles C Thomas Company Press; 1994. P.1027-1083

73. Aurbach GD, Marx SJ, Spigiel AM. Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols. In: Wilson JD, Foster DW, editors, Williams textbook of Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Company Press; 1992. P. 1397-1476
74. Fraser DR. The physiological economy of Vitamin D. *Lancet* 1983; 8331: 969-970
75. Zittermann A. D vitamin in preventive medicine: are we ignoring the evidence. *Br J Nutr* 2003; 89(5): 552-72
76. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2006; 92: 4-8
77. Curran JS, Bearness LA. D vitamin deficiencies and excess. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia: WB Saunders Co. Press; 2000. P. 176-188
78. Yurdakök M. Doğa ve insan tarihinde D vitamini. *Katkı pediatri dergisi* 1990; 11(4): 345-350
79. Haddad JG. D vitamin-solar rays, the milky way or both. *New Engl J. Med* 1992; 326(18): 1213-1214
80. Trang H, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu and Vieth R. Evidence that Vitamin D₃ increases serum 25 hydroxy Vitamin D more efficiently than does Vitamin D₂. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 854-858
81. Gertner JM. Disorders of calcium and phosphorus homeostasis. *Pediatric Clin North Am* 1990; 37(6): 1441-1465
82. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin BEC. Effects of skin thickness, age, body fat and sunlight on serum 25-hydroxy Vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 882-85.

83. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J of Clin Nutr* 2000;72:690-693.
84. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of Vitamin D. *Physiol Rev* 1998;78:1193-1231
85. Chesney RW. Metabolic Bone disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Co. Press; 2000. P.2132-2138.
86. Clements MR, Chalmers TM, Fraser DR. Enterohepatic circulation of Vitamin D: a reappraisal of the hypothesis. *Lancet* 1984;1376-1379
87. Kawashima H, Kurokova K. Metabolism and sites of action of Vitamin D in the kidney. *Kidney Int* 1986;29:98-107.
88. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Lanspa SJ, Healy JC, DeLuca HF. An investigation of sources of variation in calcium absorption efficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:406-411.
89. McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998;8:3-6.
90. Fraser DR. Vitamin D. *Lancet* 1995;345:104-107
91. Gertner JM. Rickets and other disorders of Vitamin D and phosphate metabolism. In: Lifshitz F, editors. *Pediatric Endocrinology*. New York: Marcel Dekker Press; 1996. P.507-519
92. Coskun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. *Katkı Pediatri Dergisi* 1990; 11:369-379

93. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the Vitamin D endocrine system in health and disease. *New Engl J Med* 1989;320:980-991
94. Kumar V CR, Robbins SL. Çevresel Hastalıklar. In Çevikbaş U (ed) *Temel Patoloji İstanbul Nobel Kitabevi* 2000; 248-252.
95. Kato S SK, Matsumoto T, Yoshizawa T. Molecular genetics of Vitamin D receptor acting in bone. *J Bone Miner Metab* 1998; 16: 65-71.
96. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 407-414.
97. Perez-Lopez FR. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: an update. *Maturitas* 2007; 58: 117-137.
98. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: Vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:6665-6669.
99. Kahlen JP, Carlberg C. Identification of a Vitamin D receptor homodimer-type response element in the rat calcitriol 24-hydroxylase gene promoter. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 202: 1366-1372.
100. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K et al. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to Vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1995; 38: 1239-1245.
101. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823-825.

102. Abe E, Miyaura C, Sakagami H et al. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyVitamin D3. Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78: 4990-4994.
103. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyVitamin D3: basic concepts. J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 97: 93-101.
104. MacDonald PN BT, Tokumaru H, Dowd DR, Zhang C. Vitamin D receptor and nuclear receptor coactivators: crucial interactions in Vitamin D-mediated transcription. Steroids 2001; 66(3-5): 171-176.
105. Issa LL LG. Molecular mechanism of Vitamin D receptor action. Inflamm res 1997; 47.
106. Ferrari S, Bonjour JP, Rizzoli R. The Vitamin D receptor gene and calcium metabolism. Trends Endocrinol Metab 1998; 9: 259-265.
107. Miyamoto K, Kesterson RA, Yamamoto H et al. Structural organization of the human Vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. Mol Endocrinol 1997; 11: 1165-1179.
108. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M et al. Cloning and expression of fulllength cDNA encoding human Vitamin D receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 1988; 85: 3294-3298.
109. Morrison NA, Qi JC, Tokita A et al. Prediction of bone density from Vitamin D receptor alleles. Nature 1994; 367: 284-287.
110. Gross C, Krishnan AV, Malloy PJ et al. The Vitamin D receptor gene start codon polymorphism: a functional analysis of FokI variants. J Bone Miner Res 1998; 13:1691-1699.

111. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004; 338: 143-156.
112. Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1548-1554.
113. Keen RW, Hart DJ, Lanchbury JS, Spector TD. Association of early osteoarthritis of the knee with a Taq I polymorphism of the Vitamin D receptor gene. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1444-1449.
114. Morris GS, Zhou Q, Hegsted M, Keenan MJ. Maternal consumption of a low Vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1245-1250.
115. Gregori S, Giarratana N, Smioldo S et al. A 1 α ,25-dihydroxyVitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002; 51: 1367-1374.
116. Kaya TI, Erdal ME, Tursen U et al. Association between Vitamin D receptor gene polymorphism and psoriasis among the Turkish population. *Arch Dermatol Res* 2002; 294: 286-289.
117. Holick MF. Noncalcemic actions of 1,25-dihydroxyVitamin D₃ and clinicalApplications. *Bone* 1995; 17: 107-111.
118. Quijada-Carrere J, Castano AV, Gomec JP, et al. Comparison of tenoxicam and bromazepam in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Pain* 1996; 65: 221-225.
119. Ekberg K, Björkqvist B, Malm P, Bjerre-Kiely B, Karlsson M, Axelson O (1994) Case-control study of risk factors for disease in the neck and shoulder area. *Occup Environ Med* 51:262–266

120. Palmer KT, Syddall H, Cooper C, Coggon D (2003) Smoking and musculoskeletal disorders: Windings from a British national survey. *Ann Rheum Dis* 62:33–36. doi:10.1136/ard.62.1.33
121. Brage S, Bjerkedal T (1996) Musculoskeletal pain and smoking in Norway. *J Epidemiol Community Health* 50:166–169
122. Muhammad B. Yunus¹, Sule Arslan³, and Jean C. Aldag², Relationship between fibromyalgia features and smoking, *Scand J Rheumatol* 2002;31:301
123. Mork PJ, Vasseljen O, Nilsen TI. Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trondelag Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:611–7.
124. Neumann L, Lerner E, Glazer Y, Bolotin A, Shefer A, Buskila D. A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 2008;27:1543–7.
125. Okifuji A, Donaldson GW, Barck L, Fine PG. Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep. *J Pain* 2010;11:1329–37.
126. Chul-hyun kim, connie a. Luedtke, terry h. oh association of body mass index with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia *Arthritis Care & Research* Vol. 64, No. 2, February 2012, pp 222–228 DOI 10.1002/acr.20653
127. Hobson EE, Ralston SH. Role of genetic factors in the pathophysiology and management of osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 1-9.
128. Langdahl BL, Gravholt CH, Brixen K, Eriksen EF. Polymorphisms in the Vitamin D receptor gene and bone mass, bone turnover and osteoporotic fractures. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 608-617.

129. Dayangaç D ÖE. Sağlıklı Türk Toplumunda VDR gen polimorfizm analzi. Türk Biyokimya Dergisi 2002; 27: 11-16.
130. Kahraman H, Duman BS, Alagol F et al. Lack of association between Vitamin D receptor gene polymorphism (BsmI) and osteomalacia. J Bone Miner Metab 2004; 22: 39-43.
131. Selman Yılmaz, Duygu gezen, Osteomalazili hastalarda Vitamin D reseptör gen polimorfizmi yüksek lisans tezi, YÖK tez.gov.tr.
132. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B, Agha A. Musculoskeletal manifestation of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. Semin Arthritis Rheum 1999;28:287-304.
133. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. Mayo Clin Proc. 2003;78:1463–1470.
134. 11. Al-Allaf AW, Mole PA, Paterson CR, Pullar T. Bone health in patients with fibromyalgia. Rheumatology 2003;42:1202-6
135. Warner AE, Arnsperger SA. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. J Clin Rheumatol 2008;14:12–6.
136. Daniel D, Pirotta MV' Should we be testing and treating for Vitamin D deficiency Australian Family Physician Vol. 40, No. 9, September 2011

7. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı