

**D VİTAMİNİNİN FİBROMİYALJİ VE OBSTRÜKTİF SLEEP
APNE SENDROMU İLİŞKİSİNDEKİ ROLÜ**

**Şeyma DÜMÜR
1138203153**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. MURAT AYDIN**

**Tez No: 2015/18
2015-TEKİRDAĞ**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**D VİTAMİNİNİN FİBROMİYALJİ VE OBSTRUKTİF
SLEEP APNE SENDROMU İLİŞKİSİNDEKİ ROLÜ**

ŞEYMA DÜMÜR
1138203153

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Murat AYDIN

Tez No: 2015/ 18

2015- TEKİRDAĞ

KABUL ve ONAY

Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde Doç. Dr. Murat AYDIN danışmanlığında yürütülmüş
bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

18/12/2015


Prof. Dr. Ahmet GÜREL

Namık Kemal Üniversitesi

Jüri Başkanı


Prof. Dr. Ferah ARMUTCU

İstanbul Üniversitesi

Üye


Doç. Dr. Murat AYDIN

Namık Kemal Üniversitesi

Üye

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Şeyma DÜMÜR'ün "D vitamininin Fibromiyalji ve Obstruktif Sleep Apne Sendromu İlişkisindeki Rolü" başlıklı tezi 18.12.2015 günü saat 10.00'da Namık Kemal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Burhan TURGUT

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince ihtiyacım olan her konuda bilgi, birikim ve tecrübeleriyle bana destek olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Murat AYDIN'a,

Yüksek lisans eğitimim sırasında bilgilerinden yararlandığım ve hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet GÜREL'e, değerli hocalarım Doç. Dr. Savaş GÜZEL'e ve Doç. Dr. Feti TÜLÜBAŞ'a

Tüm yaşamım boyunca sevgileriyle, destekleriyle her zaman yanımda olan ve bu günlere gelmemde çok büyük öneme sahip olan değerli aileme en içten sevgilerimle teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Dümür, Ş. D Vitamininin Fibromiyalji ve Obstruktif Sleep Apne Sendromu İlişkisindeki Rolü, Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2015. FMS, en az üç ay süren, hassas noktalar, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, uyku bozukluğu ve yorgunluk gibi çeşitli semptomlar ile karakterize kronik bir hastalıktır. OSAS, uyku süresinde tekrarlayan üst hava yolunda tıkanma ile tanımlanan bir hastalıktır. Uyku bozukluğu OSAS'ın en önemli belirtilerindendir. FMS'nin nedenlerinden biri de OSAS'dır. FMS'nin belirtilerinden olan kas-iskelet sistemi ağrıları OSAS'lı hastalarda görülmesi bu iki hastalığın birlikte bulunabileceğini göstermiştir. D vitamini klasik vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenmekte ve dolayısıyla hormon olarak adlandırılmaktadır. Uzun yıllar D vitamininin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ancak son 20-25 yılda yapılan çalışmalar bize, bu bilinen fonksiyonları dışında D vitamininin daha birçok fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Amacımız FMS ve OSAS tanılı hastalarda serum 25 hidroksi vitamin D seviyesinin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması ve bunun neticesinde serum vitamin D düzeyleri ile ağrı ve uyku bozukluğunun boyutu arasındaki bağlantının değerlendirilmesidir. Çalışmaya OSAS tanısı konmuş 18 yaşından büyük 60 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak benzer 18 yaşından büyük 47 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Bu çalışmamızda OSAS ve FMS ile birlikte OSAS tanılı hastalarda serum 25 hidroksi vitamin D seviyesi düzeyleri her iki grupta da istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0.05$).

Anahtar kelimeler: Fibromiyalji, Obstruktif Sleep Apne, Vitamin D

ABSTRACT

Dümür, Ş. The Role Of Vitamin D is Relationship With Fibromyalgia and Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Namık Kemal University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biochemistry Master Thesis, Tekirdağ, 2015. FMS is a chronic disease characterized by various symptoms like sensitive points, widespread musculoskeletal system pain, sleep disorder and fatigue which last at least for three months. OSAS is a diseases defined by upper respiratory tract obstructions that repeats during sleep. Sleep disorder is one of the most important symptoms of OSAS. One of the reasons of FMS is OSAS. The fact that musculoskeletal system pains, which are among the symptoms of FMS, are seen in the patients with OSAS has shown that two diseases can be present at the same time. Vitamin D, unlike classic vitamins, is synthesized in body, therefore, it is named as hormone. For years, effects of vitamin D on calcium hemostasis and bone metabolism have been investigated. However, the latest studies in 20-25 years have shown us that vitamin D has many other functions apart from known functions. Our aim is to compare serum 25 hydroxy vitamin D levels with healthy control group, and as a result of it, to evaluate the connection between serum vitamin D levels with pain and sleep disorder aspect in patients diagnosed with FMS and OSAS. 47 healthy adults and 60 OSAS's patients were included in the study. In this study, serum 25 hydroxy vitamin D level stages have been found meaningful in statistical terms in both groups ($p<0.05$).

Key words: Fibromyalgia, Obstructive Sleep Apnea, Vitamin D

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|--------------------------------------------|-------|
| ONAY SAYFASI | iv |
| TEŞEKKÜR | v |
| ÖZET | vi |
| ABSTRACT | vii |
| İÇİNDEKİLER | viii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | ix |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xii |
| TABLolar DİZİNİ..... | xiii |
| 1.GİRİŞ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER..... | 2 |
| 2.1. Fibromiyalji Sendromu | 2 |
| 2.1.1 Tarihçe | 2 |
| 2.1.2 Epidemiyoloji | 2 |
| 2.1.3 Etiyopatogenez | 3 |
| 2.1.3.1 Periferik Teoriler | 4 |
| 2.1.3.2 Santral Teoriler | 5 |
| 2.1.4. Tanı | 7 |
| 2.2. Obstruktif Sleep Apne Sendromu | 8 |
| 2.2.1.Tarihçe | 9 |
| 2.2.2. Epidemiyoloji | 9 |
| 2.2.3. Fiziopatoloji | 10 |
| 2.2.4. OSAS ile İlişkili Hastalıklar | 11 |
| 2.2.5. Tanı | 12 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.3. Fibromiyalji ve Obstruktif Sleep Apne Sendromu Arasındaki İlişki | 13 |
| 2.4. D Vitamini | 14 |
| 2.4.1. D Vitamininin Yapısal Özellikleri | 14 |
| 2.4.2. D Vitamini Metabolizması | 14 |
| 2.4.3 D Vitamini Düzeyleri | 15 |
| 2.4.4. D Vitamini ile İlişkili Hastalıklar | 16 |
| 2.4.4.1. D Vitamini ve Osteoporoz | 16 |
| 2.4.4.2. D Vitamini ve Depresyon | 17 |
| 2.4.4.3. D Vitamini ve Kalp Hastalıkları | 17 |
| 2.4.4.4. D Vitamini ve Kanser | 17 |
| 2.4.4.5. D Vitamini ve Obezite | 17 |
| 2.4.5. D Vitamini Ölçüm Yöntemleri | 18 |
| 3. MATERYAL VE METOT | 20 |
| 3.1. Hasta Seçimi | 20 |
| 3.2. Biyokimyasal Testler | 20 |
| 3.2.1. D Vitamini Ölçüm Yöntemi | 21 |
| 3.3. İstatistiksel Analiz | 21 |
| 4. BULGULAR | 22 |
| 5. TARTIŞMA | 26 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 30 |
| KAYNAKLAR | 31 |
| EKLER | |
| EK 1 – Etik Kurul Onayı | |
| BOŞ SAYFA | |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-------------------------|----------------------------------------|
| ABD | Amerika Birleşik Devletleri |
| ACR | American College of Rheumatology |
| AHI | Apne - Hipopne İndeksi |
| ALP | Alkalen Fosfataz |
| ASDA | American Sleep Disorders Association |
| Ca | Kalsiyum |
| CYP27A1 | 25-hydroxylase |
| DBP | D vitamini Bağlayıcı Protein |
| EEG | Elektroensefalografi |
| ELISA | Enzim bağlı immünosorbent ölçümü |
| FIQ | Fibromiyalji Sendromu Etki Sorgulaması |
| FMS | Fibromiyalji Sendromu |
| 7DHC | 7-dehidrokolesterol |
| gr | Gram |
| HPLC | Yüksek performanslı sıvı kromatografi |
| kg | Kilogram |
| max | Maksimum |
| min | Minimum |
| nm | Nanometre |
| OSAS | Obstruktif Sleep Apne Sendromu |
| 1,25(OH) ₂ D | 1,25-dihidroksivitamin D |
| 25OHD | 25-hidroksivitamin D |
| 25(OH)D ₂ | 25-hidroksiergokalsiferol |
| 25(OH)D ₃ | 25-hidroksikolekalsiferol |

| | |
|----------|-------------------------|
| 25 Ohase | 25-hydroxylase |
| P | Fosfor |
| REM | Rapid Eye Movement |
| RIA | Radyoimmün Test |
| rpm | Dakikadaki devir sayısı |
| UV | Ultraviyole |
| VAS | Vizüel Analog Skala |
| VDR | Vitamin D Reseptörü |

ŞEKİLLER

| | Sayfa |
|-------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2.1. D Vitamininin Metabolizması..... | 15 |
| 4.1. Hasta ve kontrol gruplarına ait vitamin D düzeyleri | 23 |
| 4.2. OSAS sınıflandırılması ile vitamin D düzeyleri | 24 |
| 4.3. D vitamini düzeyleri ile Hassas nokta sayısı ilişkisi | 25 |

TABLULAR

| | Sayfa |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2.1. FMS Belirtileri ve Görülme Sıklığı | 6 |
| 2.2. OSAS sınıflandırılması | 9 |
| 2.3. Standart PSG parametreleri | 12 |
| 2.4. Serum 25(OH)D Vitamini Değerlerinin Yorumu..... | 16 |
| 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait İncelenen Veriler | 22 |
| 4.2. FMS hastalarında D vitamininin Hassas nokta sayısı, yorgunluk ve VAS değerleri ile Pearson korelasyon analizi..... | 26 |

1.GİRİŞ

Fibromiyalji Sendromu (FMS) en az üç ay süren, hassas noktalar, kas ve iskelet sisteminde yaygın ağrı, uyku bozukluğu ve yorgunluk gibi çeşitli semptomlarla karakterize kronik bir hastalıktır. Artan çalışma şartlarının yol açtığı stres ile ortaya çıkan FMS, toplumda yaygın görülen bir rahatsızlık olmuştur. FMS, kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, erkeklerde de görülmektedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Prevalansı yaşla birlikte artmaktadır (Köktürk ve diğ. 1997).

Obstrüktif uyku apnesi (OSAS) uyku süresince tekrarlanan üst hava yolunda tıkanma ile tanımlanan bir hastalıktır. Uyku bozukluğu bireylerin yaşamlarını olumsuz etkilemektedir. OSAS'lı hastalar sürekli verimsiz uykunun sonucunda bozulmuş bir yaşam kalitesine maruz kalmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda OSAS'ın prevalansı %1-5 arasında bulunmaktadır ve erkeklerde kadınlara göre daha sık rastlanmaktadır (ASDA 1997). Uyku bozukluğu FMS'li hastalarda da yaygın olarak görülmektedir. Aynı şekilde kas-iskelet sistemi ağrıları gibi belirtilerin OSAS'lı hastalarda görülmesi bu iki hastalığın birlikte olabileceğini göstermiştir.

D vitamini kemik gelişiminde ve mineral metabolizmasında görevli son derece önemli bir vitamindir. D vitamini yağda eriyebilen bir vitamin olmasına karşın, vücutta üretilebilen ve üretildiği yerin dışında farklı bölgelerde etki etmesinden dolayı hormon olarak tanımlanmaktadır. Vücutta çeşitli metabolik değişikliklere uğrayarak, kalsitriol adı verilen bir steroid yapılı bir hormona dönüşür (Holick 2003-a). Son yıllarda D vitamini eksikliğinin birçok hastalıkla ilişkili olduğuna dair çok çeşitli araştırmalar yayınlanmıştır.

Çalışmamızda, OSAS tanısı alan hastalarda FMS görülen ve görülmeyen iki grubun serum D vitamini seviyesinin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması ve bunun sonucunda serum D vitamini düzeyleri ile ağrı ve uyku bozukluğunun boyutu arasındaki bağlantının değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji Sendromu (FMS)

Vücutta bazı bölgelerde hassas noktaların varlığı ile karakterize kronik non-inflamatuvar ve non-otoimmün bir eklem dışı romatizma hastalığıdır. En sık görülen kronik ağrı sendromlarından biri olmasına rağmen etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bu kronik ağrıya; yaygın vücut ağrıları, belirli hassas noktaların varlığı, genel yorgunluk, ağrı eşliğinde azalma, uyku bozuklukları, psikolojik sıkıntı, parestezi ve eklem yerlerinde doku şişliği eşlik edebilir (Mease 2005).

2.1.1. Tarihçe

FMS belirtileri ilk olarak 1850-1900 yılları arasında Alman araştırmacı Froriep tarafından “muskelharten” adıyla tanımlanmıştır (Froriep 1843). 1980’li yıllarda çeşitli araştırmacılar tarafından tanı kriterleri önerilmiştir. Günümüze kadar bu kriterlerde bazı değişiklikler yapılmıştır. 1990 yılında Amerika Romatoloji Birliği’nin (*American College of Rheumatology=ACR*) tarafından fibromiyalji için tanı kriterleri yayınlanmış ve bu kriterler genel kabul görerak klinikte kullanılmaya başlanmıştır.

ACR 1990 kriterlerinin FMS alt gruplarının ayrılmasında, ağrı dışı yakınma ve belirtilerin yaygın olarak bulunduğu durumlarda ve ayrıca tedavinin kişiselleştirilmesinde yeterli olmaması nedeniyle 2010 yılında ACR tarafından yaygın ağrı içeriği ve semptom şiddeti değerlerini bulduran yeni tanı kriterleri belirlenmiştir (Wolfe ve diğ. 2010).

2.1.2. Epidemiyoloji

FMS toplumda erişkin bireylerin yaklaşık %2’sinde görülmekle birlikte, kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır ve beyaz ırkta görülme oranı daha fazladır. Bununla birlikte görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. FMS en çok orta yaş ve çalışma hayatındaki kadınlarda görülmesine rağmen çocuk ve yaşlılarda dahil çok geniş bir yaş grubunda görülebilmektedir (Marcus 2005).

FMS'nin insidansı tam olarak aydınlatılamamıştır; fakat prevalansı genel yetişkin popülasyonun % 0,5 - 5'inde görülmektedir. Bu prevalans değeri yaşla birlikte artmakta ve özellikle 60 - 79 yaşları arasında en yüksek değere ulaşmaktadır (Koçanoğulları 1999). Türkiye'de her yıl hemen hemen 100.000 kişiye FMS teşhisi konmakta olup bu sayının her geçen gün arttığı bildirilmiştir (Gür ve diğ. 2006). Dünyada yaygın romatolojik bir hastalık olan osteoartritten sonra en çok karşılaşılan ikinci romatolojik rahatsızlık olarak kabul edilmiştir (Ünlü ve diğ. 2006).

FMS'nin çocuklardaki semptomlarını belirlemek oldukça zor olup, hastalığın çocuklardaki prevalansı tam olarak bilinmemektedir (Buskila ve diğ. 1995).

2.1.3. Etiyopatogenez

Hastalığın etiyolojisi ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (Neeck 2002). FMS'nin oluşmasında birçok mekanizmanın etkili olduğu düşünülmektedir. FMS'de genetik faktörler, enflamasyon, enfeksiyon, travma, stres, gibi faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğu tanımlanmıştır (İnanıcı 2005).

FMS patogenezinin açıklanmasında santral ve periferik olmak üzere iki teoriden bahsedilmektedir (Goldenberg 2000). Patogeneizde bu teorilerin birbirini tamamladıkları ve sendromun geniş klinik bulgu ve belirtilerini ancak bu teorilerin birlikte açıklayabileceği düşünülmektedir (Koçanoğulları 1999).

A-PERİFERİK TEORİLER

1. Kas ve kas işlevlerinde bozukluk
2. Otonomik disfonksiyon
3. İmmünolojik mekanizmalar

B-SANTRAL TEORİLER

1. Uyku bozukluğu
2. Psikolojik disfonksiyonlar ve ağrı modülasyon bozukluğu
3. Merkezi sinir sistemi biyokimyasında değişiklikler
4. Nöroendokrin disfonksiyon

2.1.3.1. Periferik teoriler

1. Kas ve kas işlevlerinde bozukluk:

Çok sayıdaki araştırmacı FMS'deki ağrının nedenini araştırmak için bu hastaların kas dokularındaki yapısal ve işlevsel anormallikleri araştırmışlardır (Norregaard ve diğ. 1995). Bengtsson ve diğ. (1986), FMS'li hastaların trapezius kasındaki hassas bölgede, adenozin trifosfat, adenozin difosfat ve fosfokreatin düzeylerinde azalma ile birlikte, kas liflerinde yırtılmalar olduğunu bildirmişlerdir. FMS'li bireylerin kaslarının elektron mikroskopi incelemelerinde subsarkolemmal glikojen birikimi, kas liflerinde Tip II atrofisi ve güve yeniği Tip I fibriller olduğu gözlenmiştir (Uyar ve Aydın 2007).

2. Otonomik disfonksiyon:

FMS'li hastaların otonom sinir sistemini değerlendirmek için yapılan çeşitli çalışmalarda disfonksiyon saptanmıştır (Cohen ve diğ. 2000). Travma, uyku eksikliği, yoğun egzersiz gibi stresi arttıran etkenlerin kas liflerinde lokal gerginliğe yol açması bunu düşündürmektedir (Wolfe ve diğ. 1997). FMS erken nörolojik yaşlanma bozukluğu olarak da anılabilir (Russel ve Larson 2009). Bu durumda otonomik disfonksiyonun yeri önemlidir. FMS'nin temel bulgusu olan yaygın ağrı da sempatik disfonksiyonla açıklanabilir. Kontrollü bir çalışmada sempatik blokaj ile hassas nokta sayısı ve ağrı da azalma gösterilmiştir (Bengtsson 1988).

3. İmmünolojik mekanizmalar:

Son yıllarda FMS'nin immün sistem regülasyon bozukluğuna bağlı oluşabileceği öne sürülmüştür. FMS'li hastaların şikayetleri grip benzeri enfeksiyon hastalık esnasında veya akabinde başladığı bildirilmiştir (Boissevan ve Mc Cain 1991). Yapılan immünolojik çalışmalar daha çok serotonin eksikliği hipotezini desteklemektedir (Russel ve diğ. 1994).

2.1.3.2. Santral teoriler

1. Uyku bozukluğu:

FMS'li hastaların sıklıkla rahatlatmayan ve dinlendirmeyen uykudan şikayetçi oldukları bildirilmiştir (Harding 1998). Yapılan bazı çalışmalarda uyku bozukluğu prevalansı %100 olarak bulunmuştur (Rizzi ve diğ. 2004). Çünkü uykunun en derin fazı olan delta dalga uykusunda anormallik vardır. FMS'li bazı erkek hastalarda OSAS görülmektedir (Bradley ve Alarcon 1997). FMS'li hastalarda uyanma sıklığında artış saptanmış ve bu bozukluk apne veya hipopne tarzındaki respiratuar rahatsızlık ile bağlantılı bulunmuştur (Jennum 1993).

2. Psikolojik disfonksiyonlar ve ağrı modülasyon bozukluğu:

FMS'de yapılan çalışmalarda spesifik bir patoloji ve laboratuvar bulgusunun tespit edilememesi bazı araştırmacılarda, hastalığın psikolojik olduğu yönünde bir kanaat oluşturmuştur. Bu hastalarda gerek hassas nokta gerekse kontrol noktalarında ısı, basınç ve elektriksel uyarılara karşı ağrıya toleransta azalma saptanmıştır (Griep ve diğ. 1994).

3. Merkezi sinir sistemi biyokimyasında değişiklikler:

Triptofandan aminoasitinden köken alan serotonin, non-REM (Rapid Eye Movement) uykusu, ağrı ve ruh halinin düzenlenmesinde rol alan ve duysal uyarılarla P maddesinin (Substans P) salınımı fonksiyonlarını düzenleyen bir nörotransmitterdir (Yunus ve diğ. 1991). Yapılan çalışmalarda triptofan aminoasidi düzeylerinin FMS'li hastalarda sağlıklı kontrol gruplarına göre azaldığı gösterilmiştir (Russell ve diğ.1992). Serotonin eksikliğinde non- REM uykusunda azalma, somatik yakınmalar, depresyon ve ağrı hissinde artış görülmektedir (Cordero ve ark. 2010).

4. Nöroendokrin disfonksiyon:

İlk olarak McCain ve ark. glukokortikoid seviyelerinin sirkadiyen fluktuasyonunda kayıp, normal pik kortizol seviyeleri, artmış akşam kortizol düzeyleri ve 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeylerinde düşüş olduğunu bildirmişlerdir (McCain ve Tilbe 1989)

FMS'nin menopozdaki kadınlarda sık görülmesi FMS gelişiminde gonadal hormonların etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (Çapacı ve Hepgüler 1998). Literatürde FMS'li hastalar ve kontrol grubu arasında Ca düzeyi açısından bir fark bulamazken FMS'li hasta grubunda düşük parathormon (PTH) düzeyleri bildirmişlerdir (El Maghraoui ve diğ. 2006). Yener ve ark. (2006). FMS'li hastalarda serum PTH düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. FMS belirtileri ve görülme sıklığı Tablo 2.1'de gösterilmiştir (İnanıcı 2005).

Tablo 2.1. FMS Belirtileri ve Görülme Sıklığı (İnanıcı 2005).

| Kas-iskelet sistemi | % | Kas-iskelet sistemi dışı | % |
|----------------------------|----------|---------------------------------|----------|
| Yaygın kas-iskelet ağrısı | 100 | Yorgunluk | 75 |
| Sabah tutukluluğu | 75 | Uyku bozukluğu | 72 |
| Tüm vücutta acı | 62 | Kognitif disfonksiyon | 61 |
| Subjektif eklem şişliği | 52 | Anksiyete | 60 |
| Artralji | 49 | Baş ağrısı | 54 |
| | | Dismenore | 43 |
| | | Depresyon | 37 |

2.1.4. Tanı

FMS tanısı için son olarak ACR 2010 yılında yayınladığı Fibromiyalji klasifikasyon kriterleri genel kabul görmüş ve günümüzde de kullanılmaktadır. Bu kriterler aşağıdaki maddelerde belirtildiği gibidir (Wolfe ve diğ. 2010).

1- En az 3 aydır yaygın ağrıların olması (vücudun sol yanında, sağ yanında, belden yukarıda, belden aşağıda, aksiyel ağrı (servikal spinde ağrıyı da kapsar) veya torasik ağrı veya sırt ağrısı veya göğüs ön duvarında ağrı)

2- 18 duyarlı noktadan en az 11'inde hassasiyetin varlığı

Vücutta bilateral 9 yerleşimde bulunan 18 duyarlı nokta şunlardır:

- 1- Suboksipital kas insertiyonu
- 2- Trapezius kasının üst orta noktası
- 3- Supraspinatus kasının orijini
- 4- Sternokleidomostoid kasın alt bölümü
- 5- İkinci kostokondral bileşke
- 6- Lateral epikondilin 2 cm distali
- 7- Gluteal gölgenin üst dış kadranı
- 8- Büyük trokanterin üzeri
- 9- Dizin medial yağ yastıkçığı

Tanıda iki kriteri taşıyan hasta fibromiyalji olarak kabul edilir. Duyarlı noktalarda normal kişilerde orta derecede duyarlılık vardır. FMS bir dışlama tanısı olmadığından klinik olarak gerekmedikçe diğer durumların dışlanması için testlerin yapılmasına gerek görülmemektedir (Yunus 2000).

2.2. Obstrüktif Sleep Apnea Sendromu (OSAS)

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasına göre OSAS; “Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya kısmi (hipopne) üst solunum yolu tıkanıklıkları nedeniyle uyku bölünmeleri ve kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir hastalıktır” şeklinde tanımlanmaktadır (ASDA 1997).

Obstrüktif Sleep Apne Sendromu ile ilgili tanımlar;

Apne: On saniye veya daha fazla süreyle ağız ve burunda hava akımının durmasıdır.

Obstrüktif apne: Solunum çabasının sürmesine rağmen hava akımının olmamasıdır.

Santral Apne: Uyku sırasında solunum çabası ve hava akımının olmamasıdır.

Miks Apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabası başlamasına karşın devam etmesidir.

Hipopne: Hava akımında 10 saniye veya daha fazla süreyle en az %50 azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda en az %3'lük azalma ve arousal gelişmesidir.

Arousal: Uyku sırasında daha hafif bir uyku evresine ve uyanıklık durumuna ani geçişlerdir.

Apne-Hipopne İndeksi (AHI): Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısını ifade eder.

Desatürasyon İndeksi (DI): Saatteki oksijen desatürasyon sayısıdır.

Minimal Oksijen Saturasyonu (MOS): Gece boyunca gözlenen en düşük oksijen saturasyonudur.

2.2.1. Tarihçe

Uykuda solunum durmasının tarihçesi çok eski dönemlere kadar uzanmaktadır. 19. yüzyıl başlarında yaşamış olan Charles Dickens uyku apnesini en iyi tarif eden yazardır. Charles Dickens “*The Posthumous Papers of the Pickwick Club*“ adlı eserinde kısa boylu, obez, solunum ve uyku problemleri yaşayan bir tip betimlemiştir. Türkiye’de apne ile ilgili ilk yayın 1973 yılında Barış tarafından yapılmıştır (Barış ve diğ. 1973). 1991 yılında “American Sleep Disorders Association” (ASDA) tarafından “The International Classification of Sleep Disorders” (ICSD) yayınlanmış ve uyku bozuklukları Tablo 2.2’deki gibi kod verilerek sınıflandırılmıştır (ASDA 1997).

Tablo 2.2. OSAS sınıflandırılması (ASDA 1997).

| Apne – Hipopne İndeks (AHI) | OSAS Ağırlığı |
|-----------------------------|---------------|
| <5 | Normal |
| 5-15 | Hafif |
| 15-30 | Orta |
| ≥30 | Ağır |

2.2.2. Epidemiyoloji

Prevalans: OSAS, en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir. Her iki cinsten, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilir. OSAS; toplumdan topluma değişen prevalansa sahip bir tablodur. Çevresel ve kalıtsal çok sayıda faktörden etkilendiği anlaşılmıştır. Metodolojik farklılıklar nedeni ile de sonuçlar değişebilmektedir. Prevalansı çeşitli toplumlarda %1-5 arasında değişmektedir (Stradling 1995). AHI >5/saat ve gündüz aşırı uyku hali kriter alındığında prevalansın erkeklerde %4, kadınlarda %2 olduğu tahmin edilmektedir.

Diabetes mellitus prevalansının %3 civarında olduğu düşünülürse OSAS’ın ne derece sık görülen bir hastalık olduğu daha kolay anlaşılabilir.

(Köktürk 2007). Türkiye’de Köktürk ve ark tarafından yapılan bir çalışmada, habitüel horlaması olan olgular alınmış ve toplumumuzdaki OSAS prevalansının % 0.9 - 1.9 olduğu bulunmuştur (Köktürk ve diğ. 1997).

2.2.3. Fیزیopatoloji

Risk faktörleri genellikle bilinmekle beraber oluşum mekanizmaları halen tam olarak anlaşılamamıştır. Üst solunum yolunun genişliğini azaltan veya kollabe olmasını kolaylaştıran faktörler OSAS oluşmasını artırmaktadır. En belirgin risk faktörleri obezite ve erkek cinsiyettir (Köktürk 2002).

OSAS risk faktörleri;

- 1.** Genel faktörler; (Antropometrik özellikler) yaş, cinsiyet, obezite, horlama, ilaçlar ve genetik etkenler.
- 2.** Anatomik faktörler; Spesifik anatomik lezyonlar (büyümüş tonsiller, mikrognati), boyun çapı, baş ve boyun pozisyonu (boyun fleksiyonu), nazal obstrüksiyon
- 3.** Mekanik faktörler; Supin pozisyonu, artmış üst solunum yolu kompliyansı, artmış üst solunum yolu direnci
- 4.** Nöromusküler faktörler; Üst solunum yolları dilatatör kasları, dilatatör kas/diyafragma ilişkisi, üst solunum yolu refleksleri
- 5.** Santral faktörler; Hipokapnik apneik eşik, periyodik solunum, sitokinler şeklinde sıralanabilir.

2.2.4. OSAS ile İlişkili Hastalıklar

Hastalara tanı konulurken OSAS ile ilişkili hastalıklar mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (Köktürk ve Ulukavak 2002).

Bu hastalıklar;

Endokrin Hastalıklar: Diabetes mellitus, hipertiroidi, akromegali, obezite

Konjenital Hastalıklar: Trizomi 21, Fragile X sendromu, Larsen sendromu, Pierre Robin sendromu, Angelman sendromu, Niemann-Pick hastalığı, Beckwith-Wiedemann sendromu

Akciğer Hastalıkları: Obstrüktif (KOAH, astım) ve restriktif akciğer hastalıkları

Üst Solunum Yolu Hastalıkları: Alerjik rinit, adenoid vejetasyon, hipertrofik tonsil, septum deviasyonu, nasal polip, makroglossi, mikro ve retrognathia, larenks hastalıkları, neoplazmlar

Kardiovasküler Hastalıklar: Hipertansiyon, kardiyak aritmiler, ASKH, kalp yetmezliği, sistemik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, ani ölüm

Kollajen Doku Hastalığı: SLE, romatoid artrit, CREST sendromu, skleroderma

GİS Hastalıkları: Gastro - özofageal reflü

Psikiyatrik Hastalıklar: Depresyon, bilişsel bozukluk, anksiyete

Nörolojik Hastalıklar: Baş ağrısı, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, iskemik stroke, epilepsi, multi - infarkt demans, otonomik nöropatiler, Shy-Drager sendromu, asit maltaz eksikliği, Apert sendromu, hiperaktivite bozukluğu, diyabetik nöropati, poliomyelit

2.2.5. Tanı

OSAS'ın temel semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk halidir. Hastalara fiziksel muayene ve radyolojik yöntemlerle tanı konulabilmektedir. Ancak OSAS tanısında altın standart olarak Polisomnografi (PSG) uygulanmaktadır.

Polisomnografi (PSG): OSAS olduğundan şüphelenilen hastalarda altın standart tanı yöntemidir. Uyku sırasında nörofizyolojik, kardiovasküler, respiratuvar, fiziksel ve fizyolojik parametrelerin belli periyod süresince eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilme yöntemidir (Pouliot ve diğ. 1997). PSG sırasında kaydedilmesi gereken belli başlı parametreler vardır (Tablo 2.3) (Özlü ve diğ. 2010).

Tablo 2.3. Standart PSG parametreleri (Özlü ve diğ. 2010).

| |
|--------------------------------------|
| 1. Elektroensefalografi (EEG) |
| 2. Elektrokülografi (EOG) |
| 3. Elektromyografi (EMG-submentalis) |
| 4. Torakoabdominal hareketler |
| 5. Oro - nazal hava akımı |
| 6. Oksijen satürasyonu |
| 7. Elektrokardiyografi (EKG) |
| 8. Elektromyografi (EMG-tibialis) |
| 9. Vücut pozisyonu |

2.3. Fibromiyalji ve Obstruktif Sleep Apne Sendromu Arasındaki İlişki

Uyku bozuklukları FMS'li hastalarda oldukça yaygındır ve hastalar sıklıkla uyku bölünmeleri, dinlendirmeyen uyku, gündüz uykululuk hali gibi şikâyetlerden yakınmaktadır. Uykunun en derin fazı olan delta dalga uykusunda anormallik gözlenmektedir. EEG'de non-REM uyku, yüksek amplitüd ve düşük frekanslı delta dalgaları ile karakterizedir. Delta dalgaları derin uyku ile ilişkilidir (Roizenblatt ve diğ. 2001).

FMS'li hastalarda yüksek amplitüd ve düşük frekanslı delta dalgalarının yerini, uyanma sırasında ve hızlı göz hareketi (REM) sırasında görülen yüksek frekanslı düşük amplitüdü alfa dalgaları alır. Yüksek frekanslı alfa dalgalarının delta dalgaları içine girişi sonucu oluşan alfa-EEG non-REM uyku bozukluğu mevcuttur (Anch ve diğ. 1991). Alfa dalgaların yavaş dalga uykuda yer alması rahatlatmayan uykuya sebep olmaktadır. Ayrıca FMS'li hastalarda uyku apnesi bildirilmiştir (May ve diğ. 1993).

2.4. D Vitamini

D vitamini, A, E ve K vitaminleri ile birlikte yağda eriyen vitaminler grubundan olup, aynı zamanda vücutta üretilebilen ve üretildiği yerin dışında farklı bölgelerde etki etmesinden dolayı hormon olarak da görev yapan bir metabolittir (Holick 2003-a).

2.4.1. D Vitamininin Yapısal Özellikleri

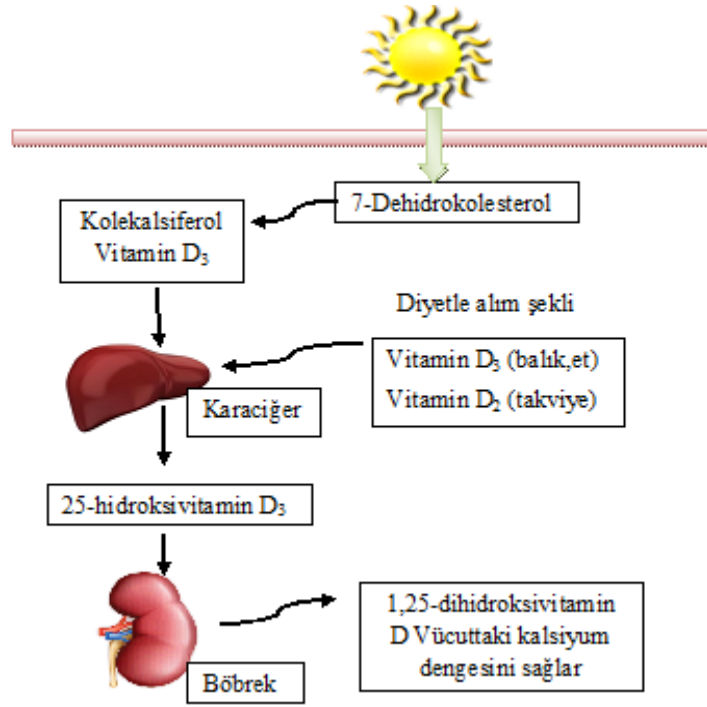
Vitamin D'nin asıl kaynağı deride ultraviyole (UV) ışın ile sentez edilen ve kolekalsiferol olarak isimlendirilen D₃ formudur. Güneş ışığının yeterli miktarda alındığı hallerde vücudun tüm ihtiyacı deride sentezlenme ile elde edilebilir (Koo ve Tsang 2005). Besinlerle alınan D₂ formu az bir miktar olup ergokalsiferol olarak isimlendirilir (Holick 2003-a). D₂ vitamini yapısal olarak 22. ve 23. karbonlarda çift bağ ve 24-metil gurubunun olması ile D₃ vitamininden ayrılır. D₂ vitamini süt ürünlerinin zenginleştirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. İnsan vücudunda sadece D₃ vitamini sentezlenir. D₃ vitamini D₂ vitamininden daha aktif, plazma yarı ömrü daha uzun, proteine bağlanma daha fazla olup, D₃ vitamini deri sentezi dışında sentetik olarak da elde edilebilmektedir (Holick 2003-a).

2.4.2. D Vitamini Metabolizması

İnsan vücudunda bulunan D vitamininin büyük çoğunluğu güneşten alınan 290-315 nm dalga boyundaki yüksek enerjili UV ışınlarının etkisi ile deride sentezlenmektedir. Karaciğerde sentez edilen kolesterol burada 7-dehidrokolesterole (7-DHK) dönüştürüldükten sonra periferik kana iletilerek derinin Malpighi tabakasına gelir. Deride bulunan inaktif provitamin D₃ (7-dehidrokolesterol)'den previtamin D₃ (prekolekalsiferol) UV ışınları etkisi ile kataliz edilerek sentezlenir (Koo ve Tsang 2005).

D₃ vitamini Vitamin D Bağlayıcı Protein (DBP)'e bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğere gelen D vitamini, hepatosit mitokondriyal veya mikrozomlarında bulunan D vitamini 25-hidroksilaz enzimi (25 OHase; veya CYP27A1) aracılığı ile 25-hidroksiergokalsiferole [25(OH)D₂] veya 25 hidroksikolekalsiferole [25(OH)D₃] dönüşür. Daha sonra böbrekte, proksimal renal tübülde 1-alfa-hidroksilaz enzimi ile C-1 bölgesinden hidroksillenerek

hormonal olarak aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) oluşur (Şekil 2.1). Bu madde kalsidiol olarak da adlandırılır. D vitamininin karaciğerde 25-hidroksilasyonu ürün feedback mekanizması ile düzenlenmektedir (Koo ve Tsang 2005).



Şekil 2.1. D Vitamininin Metabolizması

2.4.3. D Vitamini Düzeyleri

D vitamininin değerini biyokimyasal olarak belirlemek için serum 25(OH)D vitamini düzeyleri en uygun laboratuvar ölçüm yöntemi olarak kabul edilmiştir. Bu test ile kişide D vitamini düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğu anlaşılır. Karaciğerde sentezlenen 25(OH)D regüle edilmez ve plazma yarı ömrü 21 gündür (Holick 2004). Tablo 2.4'de serum 25(OH)D vitamini değerlerinin yorumu görülmektedir (Grant ve Garland 2006).

Tablo 2.4. Serum 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin Yorumu (Holick 2005)

| 25(OH)D Vitamini (ng/ml) | 25(OH)D Vitamini (nmol/L) | Yorum |
|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|
| <20 | <50 | Eksiklik |
| 20-32 | 50-80 | Yetersizlik |
| 32-100 | 80-250 | Yeterlilik |
| 54-90 | 135-225 | Güneşli ortamda bulunan kişilerdeki değerler |
| >100 | >250 | Fazlalık |
| >150 | >325 | Zehirlenme |

2.4.4. D Vitamini ile İlişkili Hastalıklar

2.4.4.1. D Vitamini ve Osteoporoz

Kırık riski ve kemik yoğunluğundaki azalmanın Vitamin D eksikliği olan bölgelerde daha fazla görülmesi, D vitamini kemik yoğunluğunu azalmasını ve kırık riskini önlediğine dair bilgiler mevcuttur. Vitamin D kullanan 65 yaş üstü bireylerde kalça ve non vertebral kırık riski % 30 oranında azalmıştır (Vieth 2006). Vitamin D aynı zamanda nöromusküler koordinasyonu artırarak kas fonksiyonunun korunmasına, düşme riskinin ve düşme ilişkili kırık riskinin azalmasına yol açmaktadır (Vieth 2006).

2.4.4.2. D Vitamini ve Depresyon

Mevsimsel affektif bozukluk kış aylarında alevlenen depresyonun bir alt tipi olup güneş ışığı ve düşük vitamin D ile ilişkilidir. Kırk dört kişiye günde 400-800 IU Vitamin D verilmiş ve 5 günlük destek sonrasında duygu genel durumunun düzeldiği izlenmiştir (Lansdowne ve Provost 1998).

2.4.4.3. D Vitamini ve Kalp Hastalıkları

D vitamini düzeyleri daha fazla olan hastalarda daha az kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite görüldüğü bildirilmektedir. Kuzey ülkelerinde daha yüksek oranda kalp hastalıkları görüldüğü ve özellikle kalp krizinin kış aylarında %53 daha fazla geliştiği bildirilmektedir. Bu bulgular güneş ışınlarının D vitamini üretimine etkisinin olduğu sonucunu düşündürmektedir (Zittermann 2006).

2.4.4.4. D Vitamini ve Kanser

Epidemiyolojik çalışmalarda, daha yüksek miktarda güneş ışığına maruz kalındığında kolon, meme, prostat ve yumurtalık kanserlerinde azalma meydana geldiği gösterilmiştir. Düşük vitamin D düzeylerinde prostat kanseri sıklığı daha fazla bulunmuştur. Son yapılan bir randomize çalışmada özellikle gastrointestinal sistem kanserlerinin düşük D vitamini düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. D vitamininin proliferasyon üzerine negatif etkisi de lösemi tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmüştür (Ahonen ve diğ. 2000).

2.4.4.5. D Vitamini ve Obezite

Obez hastalarda D vitamini düzeyinin düşük olması ile ilgili ortaya atılan klasik görüş, subkutan yağ dokusunun dolaşımında bulunan D vitamini sekestre etmesidir (Gürel ve İnan 2001). Obezitenin D vitamini eksikliğini yaygın olduğu bölgelerde gözlenmesi dikkat çekicidir. Özellikle A.B.D.'de kalkınma ile birlikte insanların yeme alışkanlıkları da değişmiş olup; D vitamininden zengin balık ve süt ürünlerinin olmadığı bir diyet biçimi yaygınlaşmıştır. Bu durum A.B.D.'de obez hasta sayısını arttırmaktadır. Bunun aksine, balık tüketiminin daha fazla olduğu Japon toplumunda, obezite diğer ülkelere göre daha az görülmektedir (Wortsman ve diğ. 2000).

2.4.5. D Vitamini Ölçüm Yöntemleri

İlk ölçüm yöntemi 1971'de kullanılan, D Vitamini Bağlayıcı proteinin kompetitif protein bağlama yöntemidir (Zerwekh 2004). Yöntemin avantajı DBP'nin 25(OH)D₂ ile 25(OH)D₃'ü eşit olarak tanınmasıdır. Bu yöntemin dezavantajı ise ölçümde 24,25(OH)₂D, 25,26(OH)₂D, 23 lactone gibi diğer polar vitamin D metabolitlerini de içermesi ve 10 gün gibi uzun inkübasyon süresinin bulunmasıdır (Horst ve Hollis 1999).

1. HPLC: 1977'de HPLC yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde UV absorpsiyon yolu ile ölçüm yapılmaktadır. İnterferans veren lipitleri ve vitamin D metabolitlerini uzaklaştırması, 25(OH)D₂ ve 25(OH)D₃'ü ölçebilmesi en önemli avantajıdır. Günümüzde daha gelişmiş yöntem ve cihazlarla D vitamini değerleri ölçülmektedir (Joseph 2004).

2. RIA: 1985'te RIA geliştirilmiştir. Bu yöntemde örnek saflaştırılması gerekli değildir. Bu yöntemin uygulaması oldukça kolay ve sonuçları HPLC ölçümü ile koreledir (Joseph 2004).

3. ELISA: Bu yöntem RIA ve kompetitif protein bağlama ölçümündeki gibi diğer polar vitamin D metabolitlerini de kapsamaktadır. En önemli engelini bir gece inkübasyon süresinin olmasıdır (Joseph 2004).

4. Kemilüminesans: Bu yöntem 25(OH)D₂ ve 25(OH)D₃ için eşit oranda spesifiktir. Ancak bu yöntemin maliyeti oldukça yüksektir (Joseph 2004).

5. Likit Kromatografi ve Kütle Spektroskopisi (LC-MS): 25(OH)D₂ ve 25(OH)D₃'ü kantitatif ölçen bir yöntemdir (Joseph 2004).

6. RRA: Radyo Reseptör Ölçüm 1974'te geliştirilmiştir. Bu yöntem ilk geliştirildiğinde 20 ml gibi yüksek bir miktarda serum örneği gerektirmekteydi ve her ölçüm için raşitik tavuklardan taze intestinal vitamin D reseptörü kullanılmasını gerektiriyordu (Joseph 2004).

7. UPLC Yöntemi: UPLC, ultra performans sıvı kromatografisi anlamına gelir ve HPLC kökenli bir cihazdır. HPLC sıvı kromatografi cihazının daha gelişmişidir. Çok yüksek ayırma gücüne sahip olduğu bilinmektedir. UPLC'de kromatografik çözünürlük, hız ve duyarlılık analizi gibi üç önemli alanda gelişme

sağlanmıştır. UPLC’de analiz için ince parçacıklar kullanılır, zamandan tasarruf sağlar ve solvent kullanımını azaltır (Swartz 2005).

UPLC’nin kısa bir süre içinde çok yüksek çözünürlükteki ayrımları gerçekleştirmesi mümkündür. UPLC’de teorik olarak üstün plakaları ve çözünürlük elde etmek için 1,7 μm çapında parçacıkların katı fazı kullanılır. Küçük parçacıklar çok yüksek çalışma basınçları oluşturur (6000-15000 psi aralığında) (Swartz 2005). Autosampler bölmesi/bloğu 5⁰ C’de kurulur. UPLC’nin tesisat doğası nedeniyle örnek halkası ve sütun arasındaki boru 0⁰ C’ye kadar soğutulmamakla birlikte tüm boru bir buz banyosu içine daldırılır. Mobil faz şişeleri buz üzerine yerleştirilir ve her iki mobil faz %0.05 oranında TFA içerir. Optimal UPLC elüsyon gradyanı 100 $\mu\text{L}/\text{dak}$ akış hızında gerçekleştirilir (Plumb ve diğ. 2004). UPLC’de örnek kaybı %5 civarında küçük bir değere sahipken HPLC’de bu oran daha yüksektir. Böyle mütevazı bir değerle UPLC’nin sağladığı kromatografik avantajların ışığında tolere edilebilir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya 01.07.2015 tarihinde Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji ve Ortopedi Polikliniklerine horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uykululuk hali, yaygın kas-iskelet ağrısı, sabah tutukluğu vb. şikayetleriyle başvurup muayene sonucunda OSAS tanısı konmuş 18 yaşından büyük 60 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak benzer 18 yaşından büyük 40 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Nöroloji Uzmanı tarafından yapılan muayene ve uyku testleri sonucu Obstruktif Sleep Apne Sendromu (OSAS) tanısı konulan hastaların, Ortopedi ve Travmatoloji Polikliniğinde sorumlu uzman hekim tarafından muayenesi yapıldı, 1990 Amerikan Romatizma Birliği (ACR) kriterlerine göre Fibromiyalji yönünden değerlendirildi. FMS tanısı konan tüm hastaların hassas nokta sayıları kaydedildi. Kanser, karaciğeri etkileyen inflamatuvar hastalıklar, romatizmal, endokrin ve kronik dejeneratif hastalıkları olan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Yapılan çalışma, Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (2015/68).

3.2. Biyokimyasal Testler

Çalışmaya dahil olan hastalardan 12 saatlik açlık sonrası (sabah) 10 ml. venöz kan, jelli biyokimya tüplerine alınarak belirli bir süre oda ısısında bekletildikten sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip serumları ayrılmıştır. Elde edilen serum örnekleri polipropilen ependorf tüplere ayrıldıktan sonra çalışma gününe kadar -80 °C de saklandı. Gerekli hasta sayısı tamamlandıktan sonra çalışma günü saklanan serum örnekleri -80 °C den çıkartılıp oda ısısına getirilerek çalışmaya alınmıştır.

3.2.1. D Vitamini Ölçüm Yöntemi

Hasta ve sağlıklı bireylerin serum D vitamini düzeyleri, ClinRep marka ticari hazır vitamin D kiti ile UPLC analiz cihazı ile Ultra Performans Likit kromatografi yöntemi kullanılarak ölçüldü. Çalışmada kullanılan bütün kitler ve numuneler oda ısısına getirildikten sonra kullanıldı.

Numune Hazırlama;

Cihaza yerleştirilecek olan tüm tüplere mikro pipetle;

1. 500 µl Reaktif P
2. 400 µl numune
3. 400 µl Internal Standard (IS) eklenip

vortekslelendikten sonra 12000 devir/5 dakika santrifüj cihazına konuldu. Cihazda çalışılmaya hazır olan numunenin üzerindeki süpernatandan 200 µl alınıp UPLC cihazının tüpüne ilave edildi.

Önce kalibrasyon yapıp, kontrol grubu serumları çalışılarak çalışmanın güvenilirliği sağlandıktan sonra tüm hasta grupları cihaza yüklendi ve bilgisayar yazılımında oluşan piklerden konsantrasyonları ng/ml cinsinden verilip değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Değişkenlere ait verilerin istatistiksel analizi için SPSS statistics 16.0 Windows paket programı kullanılmıştır. Çalışmada oluşturulan grupların dağılımı Shapiro Wilk testi, ikili karşılaştırmalar ise Student-t testi (homojen gruplarda) ve Mann Whitney U testi (heterojen gruplarda) ile yapıldı. Korelasyon değerlendirmesinde ise Pearson testi ile analizler yapılmıştır. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Elde edilen sayısal değerler ortalama \pm standart sapma (SS) veya medyan, minimum-maksimum değerler olarak ifade edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda FMS+OSAS, OSAS ve kontrol grubunda bulunan bireylerin yaş, FIQ, AHI, oksijen, Hassas nokta sayısı, VAS, yorgunluk ve vitamin D düzeylerinin medyan ve minimum-maksimum değerleri hesaplanarak Tablo 4.1' de gösterilmiştir.

FIQ seviyelerinin p değerleri dikkate alındığında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,302). Oksijen değerleri ise anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p=0,001).

FMS+OSAS ve OSAS hasta grubunun vitamin D düzeyleri aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,246).

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait İncelenen Veriler

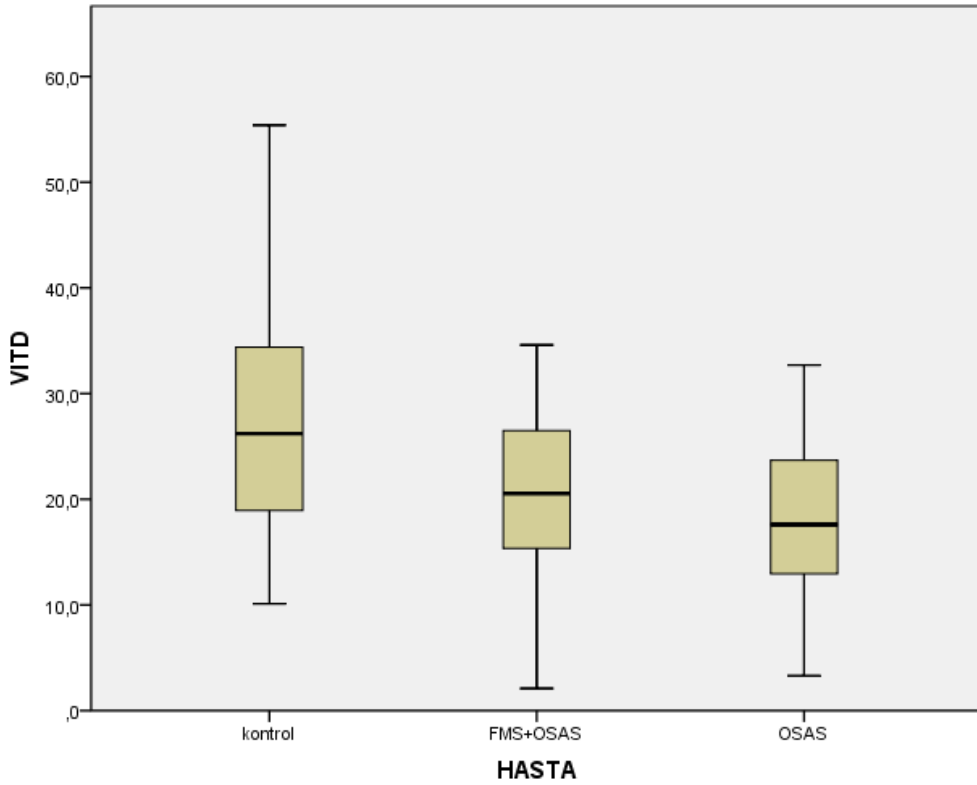
| | Kontrol Grubu | FMS+OSAS Grubu | OSAS Grubu |
|---------------------------|------------------|--------------------|------------------|
| N | 40 | 27 | 33 |
| Yaş (yıl) | 58.7±10.0 | 57,00±9.3 | 61.4±7.5 |
| FIQ | | 64,12(35,07-89,94) | |
| AHI | | 16,80(0,6-118,4) | 33,60(0,0-104,2) |
| Oksijen | | 83,00(50,0-93,0) | 81,00(54,0-97,0) |
| <i>Biyokimyasal Ölçüm</i> | | | |
| Vitamin D (ng/ml) | 26,20(10,1-55,4) | 20,55(2,1-34,6) | 17,60(3,3-32,7) |

Sonuçlar medyan(min-max) veya ortalama±standart sapma şeklinde sunulmuştur.

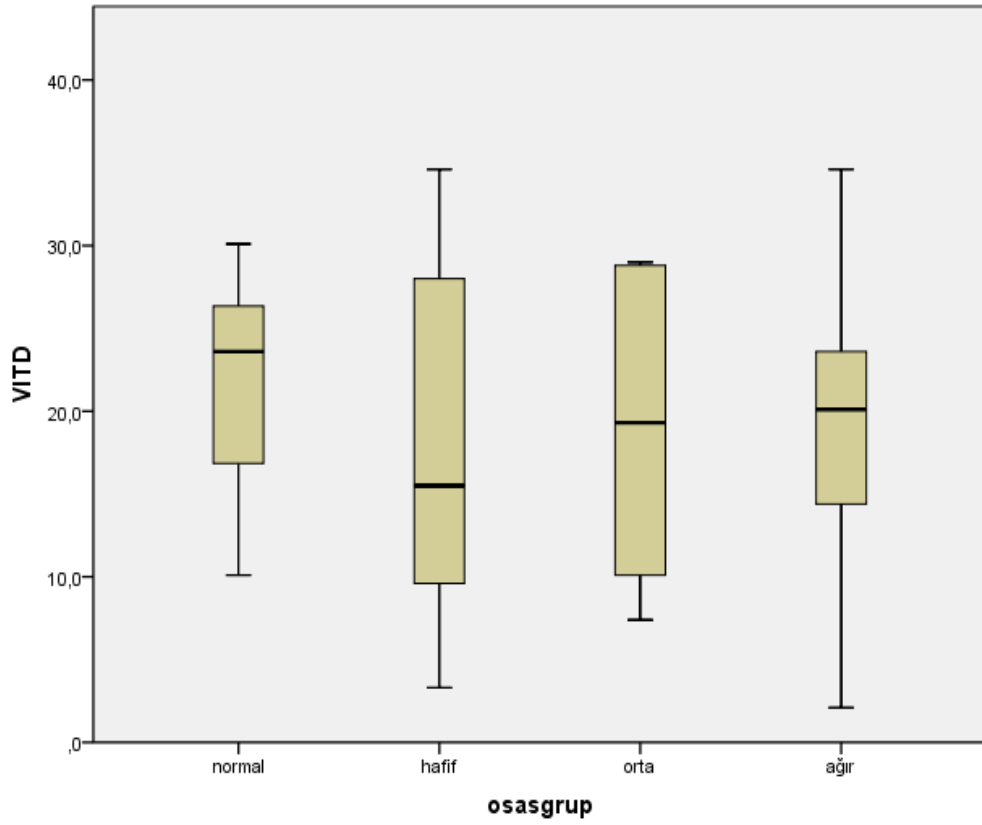
*FIQ= FMS Etki Sorgulaması, AHI= Apne Hipopne İndeksi

FMS+OSAS ve OSAS hasta grubu vitamin D ilişkisi açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,038$, $p=0,001$) (Şekil 4.1).

OSAS grubunun AHİ değerlerine göre sınıflandırılması (normal, hafif, orta ve ağır) ile gruplar arasında vitamin D düzeyleri açısından karşılaştırmada fark bulunsa da, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir ($p=0,181$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol gruplarına ait vitamin D düzeyleri

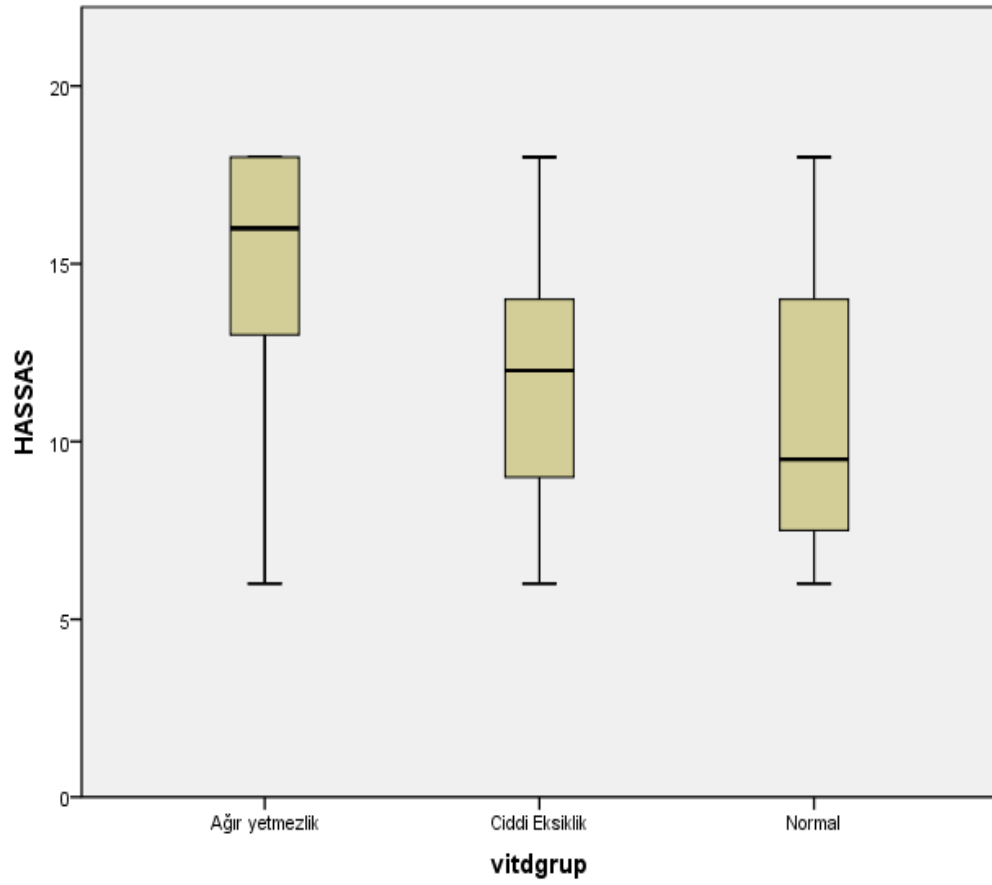


Şekil 4.2. OSAS sınıflandırılması ile vitamin D düzeyleri

FMS'li hastalarda hassas nokta sayısı ve vitamin D düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulunduğu Tablo 4.2'de gösterilmiştir ($p=0,013$). Vitamin D düzeyleri azaldıkça hassas nokta sayısında artış görülmektedir (Şekil 4.3).

Tablo 4.2. FMS hastalarında D vitamininin Hassas nokta sayısı, yorgunluk ve VAS değerlerinin Pearson korelasyon analiz değerleri

| | Vitamin D | |
|---------------------|-----------|-------|
| | r | p |
| Hassas Nokta Sayısı | -0,428 | 0,013 |
| Yorgunluk | -0,045 | 0,415 |
| VAS | -0,017 | 0,468 |



Şekil 4.3. D vitamini düzeyleri ile Hassas nokta sayısı ilişkisi

5. TARTIŞMA

D vitamini yağda eriyen bir vitamin olmasına karşın, vücutta üretilen ve üretildiği yerin dışında farklı bölgelerde etki göstermesi nedeniyle insan biyokimyasında aynı zamanda bir hormon olarak oldukça önemli bir yere sahiptir (Holick 2003-b).

FMS, etiyojisi ve patogenetik mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, uyku bozukluğu, yorgunluk, vücudun çeşitli bölgelerinde hassas noktalar, baş ağrısı ve bunların beraberinde psikolojik bozukluklar gibi birçok çeşitli semptomun eşlik ettiği bir rahatsızlıktır (Neeck 2002).

FMS'li hastaların düşük serum D vitamini düzeyleri ile ilgili açıklamalar, daha az güneş ışığı maruziyetinden dolayı hareket güçlüğü yaşandığını göstermektedir (Olama ve diğ. 2013). Prabhala ve diğ. (2000), tarafından yapılan bir çalışmada, Western New York'ta ki bir vaka serisinde şiddetli miyopatinin D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu hastalarda D vitamini takviyesi sonrasında ağrı ve kas güçsüzlüğünün hızla azaldığı görülmüştür.

D vitamini ile ilgili çalışmalarda non-spesifik kas iskelet sistemi ağrısı olan hastaların D vitamini düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. D vitamini eksikliği oral yolla 50,000 IU D vitamini verilmesiyle kolaylıkla tedavi edilebilmektedir (Holick 2004).

Shinchuk ve Holick (2007), yapmış olduğu çalışmada, D vitamini eksikliğinin kas iskelet ağrısı, FMS, kronik yorgunluk ya da miyozit olan hastaların ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamışlardır.

Blok (2004), tarafından yapılan bir çalışmada, belirgin bir nedeni olmayan kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı olan 101 beyaz hastayı değerlendirildi. 101 hastanın üçte ikisinde ACR kriterlerine göre FMS bulunuyordu. D vitamini düzeyleri tüm gruplarda benzerdi. D vitamini düzeyleri 10 ng/ml'den düşük olan 9 hastanın 7'si 8 hafta boyunca haftalık 50.000 IU D vitamini almayı kabul etti ve bu tedavinin 5 hastanın ağrılarında hiçbir fayda sağlamadığını gözlemledi. ACR kriterlerine uygun olarak belirlenen kronik kas-

iskelet sistemi ağrısı olan FMS'li hastalar arasında D vitamini düzeylerinde bir farklılık bulunmamıştır. Bu yüzden D vitamini tedavisinin bu grup hastaların yararına olacağından şüphelenmek için bir neden bulunmadığını savunmuştur.

Warner ve Arnspiger (2008), yapmış oldukları çalışmada, kontrol grupları ile yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı olan hastalarda D vitamini düzeylerini karşılaştırıp yaygın ağrıda D vitamini tedavisinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Düşük D vitamini düzeyleri yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı ile ilişkili olmadığı bulunmuş ve D vitamini ile tedavinin yaygın ağrıyı azaltmadığını bildirmişlerdir.

De Rezende ve diğ. (2010), yapmış oldukları kesitsel bir çalışmada, kronik kas-iskelet sistemi ağrısı olmayan yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu 92 bireyden oluşan bir kontrol grubu ile FMS'li 87 hastanın D vitamini düzeylerini değerlendirmek için karşılaştırma yapmışlardır. Gruplar arasında ortalama D vitamini konsantrasyonu ile ilgili olarak ya da düzeylerinin eksik, yetersiz ve yeterli olarak sınıflandırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, ağrının şiddeti ile D vitamini düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada FMS+OSAS hasta grubunda kontrol grubuna göre vitamin D düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,038$). Ayrıca, D vitamini ile ağrı yoğunluğu arasında ilişki incelenmiş olup, D vitamini düzeyleri ile VAS değerleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptanmamıştır ($p=0,468$).

OSAS; "Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya kısmi (hipopne) üst solunum yolu tıkanıklıkları nedeniyle uyku bölünmeleri ve kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir hastalıktır. Uyku bozukluklarının nedenlerinden biri olarak D vitamini eksikliği de görülmektedir. Erden ve diğ. (2014), yapmış oldukları çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında OSAS grubunda bulunan hastaların daha düşük D vitamini düzeylerine sahip olduğunu bildirilmiştir.

Bozkurt ve diğ. (2012), yapmış oldukları epidemiyolojik bir çalışmada, düşük D vitamini düzeyleri ve OSAS arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir. 190 yetişkinin bulunduğu bu çalışmada, dolaşımdaki D vitamini ve OSAS şiddeti arasında ters bir korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir.

Mete ve diğ. (2013), tarafından yapılan bir çalışmada, AHI > 30 olan hastaların AHI < 5 olan hastalara göre anlamlı derecede daha düşük D vitamini düzeylerine sahip oldukları bildirilmiştir. OSAS'lı hastalarda D vitamini eksikliği kontrol grupları ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha sık görülmüş ve ağır OSAS olan hastalarda normal, hafif veya hiç OSAS olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha düşük D vitamini düzeyleri bulunmuştur.

Carlander ve diğ. (2011), yapmış oldukları çalışmada, OSAS hastalarında güneş ışığıyla temas azaldıkça D vitamini düzeylerinde azalma görülmüş ve bu hastalarda gündüz uyku ihtiyacı saptanmıştır.

Barcelo ve diğ. (2012), yapmış oldukları bir çalışmada, ağır OSAS'lı hastalarla hafif-orta derecede OSAS'lı hastalar D vitamini düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bu çalışmada OSAS hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vitamin D düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,001$). OSAS grubunun AHI değerlerine göre normal, hafif, orta ve ağır şeklindeki sınıflandırılması sonrasında grupların vitamin D düzeyleri karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,181$). Ancak OSAS grubunun normal ve ağır sınıflandırılmasında kullanılan oksijen değeri anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,001$).

FMS'de uyku bozuklukları 1975'ten beri yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Moldofsky ve diğ. 1975). Çeşitli çalışmalarda, uyku laboratuvarlarında polisomnografik analiz yaparak FMS hastalarında uyku bozukluklarının nedenleri araştırılmıştır (Rizzi ve diğ. 2004). Çalışmaların çoğunda, FMS'li hastalarda uyku bozuklukları yüksek oranda bulunmuştur (Okifuji ve diğ. 2010). Roizenblatt ve diğ. (2001), yapmış oldukları çalışmada, özellikle FMS'li erkek hastalarda en yaygın görülen uyku probleminin OSAS olduğunu bildirmişlerdir.

May ve diğ. (1993), tarafından yapılan bir çalışmada, FMS tanılı erkeklerde uyku apnesinin prevalansı için, FMS'li 92 kadın ve 25 erkek hastaya PSG uygulandı. Uyku apnesi kadın hastaların 2'sinde erkek hastaların ise 11'inde

tespit edilmiştir. Uyku apnesinin sıklığı FMS'li kadın hastalarda anlamlı değil iken, FMS'li erkek hastalarda daha çok rastlandığı belirlenmiştir.

Molony ve diğ. (1986), yapmış oldukları bir çalışmada, OSAS'lı 11 erkek hastayı FMS bakımından değerlendirmişler ve 3 hastada FMS tespit edilmiştir (%27,3). FMS'li 7 kadın hasta da uyku apnesi bakımından değerlendirilmiş, ancak herhangi bir fark bulunamamıştır.

Alvarez ve diğ. (1992), tarafından yapılan bir çalışmada, AHİ ortalaması 30 olan uyku apne sendromu tanılı olan 30 hastayı FMS açısından değerlendirdi ve 30 hastanın %3'ünde FMS tespit edildi. Bu sonuç toplum oranı ile örtüşmektedir.

Jennum ve diğ. (1993), çalışmalarında, uyku bozuklukları tespit edilen FMS'li kadın hastalarda yüksek oranlarda uykudan uyanma durumları değerlendirilmiştir. OSAS prevalansının 18 - 45 yaşları arasında arttığı ve 55 - 65 yaşları arasında bir plato oluşturduğu tespit edilmiştir (Jennum ve Riha 2009).

Lewis ve diğ. (2011), FMS'nin, paratiroid ekseninde aktif D vitamini üreten endokrin sistemdeki fizyolojik ablukadan kaynaklanabileceğini bildirmiştir. Eğer bu bilgi doğruysa, çocukluk kemik deforme hastalığı olan raşitizmin aynı etiolojik kategoride FMS gösterebileceği de belirtilmiştir. Araştırmacılar, FMS'nin raşitizm gibi paratiroid ekseninde aktif D vitamini üretimini baskıladığını düşünmektedirler.

Sonuç olarak, FMS ve OSAS birlikteliğinde D vitamini metabolizması değerlendirilmiştir. OSAS ve FMS+OSAS gruplarında D vitamini kontrol grubuna göre daha düşük seviyede olduğu tespit edilmiştir. Ancak OSAS ve FMS+OSAS grupları kendi aralarında D vitamini bakımından değerlendirildiğinde herhangi bir farklılık bulunmamıştır.

Bu sonuçlar FMS ile OSAS birlikteliğinin patogenezinde vitamin D metabolizmasının etken olmadığını düşündürmektedir. FMS'li ve OSAS'lı hastalarda D vitamini düzeylerinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak, çalışma sonuçları oldukça çelişkilidir. Her iki hastalık için daha fazla hasta sayısının olduğu ve daha uzun süre takip edildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. OSAS ve FMS+OSAS gruplarında D vitamini eksikliği görülmektedir.
2. OSAS ve FMS+OSAS grupları arasında D vitamini bakımından bir fark bulunmamıştır.
3. OSAS grubunda ölçülen FIQ, AHİ, VAS değerleri ile D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
4. OSAS grubunda, AHİ değerlerine göre normal, hafif, orta ve ağır şeklindeki sınıflandırılması D vitamini düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
5. FMS'de hassas nokta sayısı ile D vitamini arasında negatif korelasyon bulunmuştur. D vitamini düzeylerindeki azalma hassas nokta sayısında artışa sebep olmaktadır.
6. OSAS'lı hastalarda FMS birlikteliğinde görülen yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı ve dinlendirmeyen uyku gibi belirtilerde patogenezi aydınlatmak için çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- AHONEN, M.H., TENKANEN, L., TEPPONEN, L., HAKAMA, M., TUOHIMAA, P. 2000. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 11: 847-52.
- ALLEN, T., LANDSDOWNE, G., PROVOST, S.C. 1998. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology* 135:319-323.
- ALVAREZ, L.B., TERAN, J., ALONSO, J.L., ALEGRE, J., ARROYO, I., VÍEJO, J.L. 1992. Lack of association between fibromyalgia and sleep apnoea syndrome. *Ann Rheum Dis* 51, 108–11.
- ASDA 1997. The International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual. American Sleep Disorders Association 52-8.
- ASDA 1997. Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. 2nd edition. Lawrence, KS: Allen Press Inc. 29-31.
- ANCH, A.M., LUE, F.A., MACLEAN, A.W., MOLDOFSKY, H. 1991. Sleep physiology and psychological aspects of the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Can J Psychol* 45: 179-84.
- BARCELO, A., ESQUINAS, PIEROLA, J., DE LA PENA, M., SANCHEZDE-LATORRE, M., MONTSERRAT, J.M., MARÍN, J., DURAN, M., ARQUE, J.M. BAUCA, F. 2012. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration*
- BARIŞ, YL., ARTVİNLİ, M., et al: Somnolence and sleeping disturbances due to intermittant upper airway obstruction in obese patient. *Path. Resp.* 1973 9: 630-35
- BENGTSSON, A., BENGTSSON, M. 1988. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain.* 33:161–7.
- BENGTSSON, A., HENRIKSSON, K.G., LARSSON, J. 1986. Reduced high energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 29:817–21

- BLOCK, S.R. 2004. Vitamin D, deficiency is not associated with nonspecific musculoskeletal pain syndromes including fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* 79:1585–91.
- BOISSEVAN, M.D., MCCAIN, G.A. 1991. Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, I. Medical and pathophysiological aspects; *Pain*, 45, 227-38.
- BOZKURT, N.C., CAKAL, E., SAHİN, M., OZKAYA, E.C., FIRAT, H., DELİBAS, T. 2012. The relation of serum 25-hydroxyvitamin-D levels with severity of obstructive sleep apnea and glucose metabolism abnormalities. *Endocrine* 41:518e 25
- BRADLEY, L.A., ALARCON, G.S. 1997. *Fibromyalgia: Arthritis and Allied Conditions*. Ed by Kopman WJ. 13th edition. Vol 1, Lea-Febriger, Philadelphia, pp:1619-39
- BUSKILA, D., NEUMANN, L., HERSMAN, E., GEDALÍA, A., Press, J., Sukenik, S. 1995. Fibromyalgia syndrome in children - outcome study. *J Rheumatol.* 22: 525–28
- CARLANDER, B., PUECH-CATHALA, A.M., JAUSSENT, I. 2011. Low vitamin D in narcolepsy with cataplexy. *Plos One* 6: e20433.
- COHEN, H., NEUMANN, L., SHORE, M. 2000. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of the heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum* 29: 217-27.
- CORDERO, M.D., ALCOCER-GÓMEZ, E., CANO-GARCÍA, F.J., DE MÍGUEL, M., SÁNCHEZ-ALCÁZAR, J.A., MORENO FERNÁNDEZ, A.M. 2010. Low levels of serotonin in serum correlates with severity of fibromyalgia. *Med Clin* 135(14):644-6.
- ÇAPACI, K., HEPGÜLER, S. 1998. Fibromiyalji Sendromu: Etiyopatogenez. *Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 4 (3): 219-225. edition. Ed Klippel JH, Dieppe PA, 2000: 15.1-12.
- DANIEL, D., PIROTTA, M.V. 2011. Fibromyalgia should we be testing and treating for vitamin D deficiency? *Aust Fam Physicia.* 40: 712–6.
- DE REZENDE, P.C., GRILLO, L.P., DAS CHAGAS MEDEIROS, M.M. 2010. Evaluation of 25-hydroxyvitamin D serum levels in patients with fibromyalgia. *J Clin Rheumatol.*;16:365–9.

- EL MAGHRAOUI, A., TELLAL, S., ACHEMLAL, L., NOUIJAI, A., GHAZI, M., MOUNACH, A., BEZZA, A., DEROUICHE, M. 2006. Bone turnover and hormonal perturbations in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 24(4):428-31.
- ERDEN, E.Ş., YENGİL, E., TUNCEL, E., BİLGİÇ, H.K., DEMİRKÖSE, M., MOTOR, S., GENÇ, S. 2014. Investigation of the relationship between mean platelet volume and obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Exp Invest* 4(4):492-6.
- FRORIEP, R., 1843. Ein Beitrag zur Pathologie des Rheumatismus. *Weimar*
- GOLDENBERG, D.L., 2000. Fibromyalgia and related syndromes. *Rheumatology second edition*. Ed Klippel J.H., Dieppe, P.A. 15.1-12.
- GRANT, W.B., GARLAND, C.F. 2006. The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res* 26: 2687–2699.
- GRIEP, E.N., BOERSMA, J.W., DE KLOET, E.R. 1994. Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 21(11): 2125–30.
- GÜR, A., ÇEVİK, R., NAS, K., SARAÇ, A.J., ÖZEN, S. 2006. Quality of life in young fibromyalgia patients and effect of depression *Applar journal of Rheumatology.* 9: 70–78
- GÜREL, F.S., İNAN, G. 2001. Çocukluk çağı obezitesi tanı yöntemleri prevalansı ve etiyojisi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2(3):39-46
- HARDING, S.M. 1998. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *Am J Med Sci* 315: 367-76
- HOLICK, M.F. 2003-a. Vitamin D: A Millenium Perspective, *Journal of Cellular Biochemistry* 88: 296-307
- HOLICK, M.F. 2003-b. Vitamin D Deficiency: What a Pain It Is. *Mayo Clin Proc* 78: 1457-1459
- HOLICK, M.F. 2004. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 80(6): 1678-1688.

- HORST, R.L., HOLLIS, B.W. 1999. Vitamin D assays and their clinical utility. In: Holick MF, ed. *Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. Totowa, NJ: *Humana Press Inc*; 239-271.
- İNANICI, F. 2005. Fibromiyalji ve Miyofasial Ağrı Sendromları. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 10: 11-18.
- JENNUM, P., DREWES, A.M., ANDREASEN, A., NIELSEN, K.D. 1993. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. *J Rheumatol* 20: 1756–1759
- JENNUM, P., RIHA, R.L. 2009. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *European Respiratory Journal*. 33:907-914.
- JOSEPH, E. 2004. The Measurement of vitamin D analytical aspects. *Zerweck Annals of Clinical Biochemistry*; pg.272
- KOÇANOĞULLARI, H. 1999. Fibromyalji sendromu. Ed Gümüşdiş G, Doğanavşargil E, *Klinik Romatoloji. Deniz matbaası, İstanbul* 549-54.
- KOO, W.W.K., TSANG, R.C. 2005. *Calcium and Magnesium Homeostasis*. In: MacDonald MH, Seshia MMK, Mullet MD, editors. *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn, 6th edition*. Philadelphia: Lippincott W&W, p.847- 875.
- KÖKTÜRK, O., TATLICIOĞLU, T., KEMALOĞLU, Y., FIRAT, H., ÇETİN, N. 1997. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 45:7-11.
- KÖKTÜRK, O., ULUKAVAK, T. 2002. Obstrüktif uyku apne sendromu ile ilişkili hastalıkları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 50: 104-118.
- KÖKTÜRK, O. 2002. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları Ankara*.
- KÖKTÜRK, O. 2007. Uykuda Solunum Bozuklukları. *Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Kitabı*. İzmir. 85-100.
- KÖKTÜRK, O. 2008. Uykuda solunum bozuklukları. *Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Kitabı, Ilıca-Çeşme, 2007 Med-Special Topics*

- LANDSDOWNE, A.T.G., PROVOST, S.C. 1998. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology* 135: 319–323.
- LEWIS, J.M., COLEY, J.L.B., FRONTRIER, T.H. 2011. Fibromyalgia syndrome and vitamin D. *J Musculoskeletal Pain*. 19: 164–6.
- MARCUS, D.A., 2005. A Primary Care Guide to Practical Management. In *Chronic Pain*. pp 15-30. *PA Human Pres*. Pain Institute, University of Pittsburgh, Pittsburgh.
- MAY, K.P., WEST, S.G., BAKER, M.R., EVERETT, D.W. 1993. Sleep apnea in male patients with the fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 94 (5): 505-8.
- MCCAIN, G.A., TILBE, K.S. 1989. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 19: 154-7.
- MEASE, P. 2005. Fibromyalgia syndrome: Review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures and treatment. *The Journal of Rheumatology*. 32: 6-21.
- METE, T., YALCIN, Y., BERKER, D., CİFTÇİ, B., GUVEN, S.F., TOPALOĞLU, O. 2013. Obstructive sleep apnea syndrome and its association with vitamin D deficiency. *J Endocrinol Invest PMID: 23558409*.
- MOLDOFSKY, H., SCARISBRICK, P., ENGLAND, R., SMYTH, H. 1975. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with “fibrositis syndrome” and healthy subjects. *Psychosom Med*. 37(4):341-51.
- MOLONY, R.R., MACPEEK, D.M., SCHIFFMAN, P.L. 1986. Sleep, sleep apnea and the fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 13, 797–800.
- NEECK, G. 2002. Patogenic mechanisms of fibromyalgia. *Elsevier Ageing research Reviews* 1;243–255
- NORREGAARD, J., Bülov, P.M., Washergaard, P. 1995. Muscle strength, voluntary, activation and cross sectional muscle area in patients with fibromyalgia; *British Journal of Rheumatology* 34,: 925-931.
- OKIFUJI, A., DONALDSON, G.W., BARCK, L., FINE, P.G. 2010. Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep. *J Pain*.11(12):1329-37.

- OLAMA, S.M., SENNA, M.K., ELARMAN, M.M., ELHAWARY, G. 2013. Serum vitamin D level and bone mineral density in premenopausal Egyptian women with fibromyalgia. *Rheumatol Int* 33:185-92.
- ÖZLÜ, T., METİNTAŞ, M., KARADAĞ, M., KAYA, A. 2010. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Bölüm: Uykuda solunum bozuklukları. İstanbul 2097- 2247.
- PLUMB, R., CASTRO-PEREZ, J., GRANGER, J. 2004, Maximizing chromatographic resolution of metabolites using ultra performance liquid chromatography (UPLC (TM)), *LC GC NORTH AMERICA*, Pages: 59-59, ISSN: 1527-5949
- POULIOT, Z., PETERS, M., NEUFELD, H., KRYGER, M.H. 1997. Using self-reported questionnaire data to prioritize OSA patients for polysomnography. *Sleep* 20(3):232-6.
- PRABHALA, A., GARG, R., DANDONA, P. 2000. Severe myopathy associated with vitamin D deficiency in western New York. *Arch Intern Med.* 160: 1199-203.
- RIZZI, M., SARZI-PUTTINI, P., ATZENI, F., CAPSONI, F., ANDREOLI, A., PECIS, M. 2004. Cyclic Alternating Pattern: A new marker of sleep alternation in patients with fibromyalgia? *J rheumatol* 31: 1193-9
- ROIZENBLATT, S., MOLDOFSKY, H., BENEDİTO-SİLVA, A.A. 2001. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatism* 44: 222-30.
- RUSSEL, M.D., LITTMAN B., 1994. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 37 (11):1593–1601
- RUSSELL, I.J., LARSON, A.A. 2009. Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: a unified hypothesis. *Rheum Dis Clin North Am* 35(2):421–35.
- RUSSELL, I.J., MICHALEC, J.E., VIPRAIO, G.A. 1992. Platelet 3H- imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 19: 104–109.
- SHINCHUK, L.M., HOLICK, M.F. 2007. Vitamin D and rehabilitation: improving functional outcomes. *Nutr Clin Pract* 22:297304.
- STRADLING, J.R. 1995. Obstructive Sleep Apnea: Definitions, epidemiology and natural history. *Thorax.* 50:683-89.

- SWARTZ, M.E. 2005. Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC): An Introduction. Separation Science Re-Defined LCGC Supplement: 11.
- TANDETER, H., GRYNBAUM, M., ZUILI, I. 2009. Serum 25-OH vitamin D levels in patients with fibromyalgia. *IMAJ*. 11:339–42.
- UYAR, M., AYDIN, Ö. 2007. Miyofasyal Ağrı Sendromu ve Diğer Muskuloskeletal Kökenli Ağrılar. İçinde: Ağrı. Ed: Erdine S, Nobel Tıp Kitabevleri, s:476-493.
- ÜNLÜ, E. 2006. Fibromiyalji: Bir Kronik Ağrı Sendromu. In: Harris D. E, Budd R. C, GENOVESE M. C, Firestein G. S, Sargent J. S, Sledge Clement. B (Eds). Çeviri Ed: Arasıl T. Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara Cilt 1, 36: 522-536.
- VIETH, R. 2006. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 92: 26-32.
- WARNER, A.E., ARNSPIGER, A.S. 2008. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. *J Clin Rheumatol*.14:12–6.
- WOLFE, F., RUSSELL, I.J., VIPRAIO, G., ROSS, K., ANDERSON, J. 1997. Serotonin levels, pain threshold and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 24:555–9.
- WOLFE, F., SMYTHE, H.A., YUNUS, M.B. 1990. The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 33: 160-172.
- WOLFE, F., CLAUW, D.J., FITZCHARLES, M.A., GOLDENBERG, D.L., KATZ, R.S., MEASE, P., RUSSELL, A.S., RUSSELL, I.J., WINFIELD, J.B., YUNUS, M.B. 2010. The Am College of Rheumatol preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 62: 600-10.
- WORTSMAN, J., MATSUOKA, L.Y., CHEN, T.C., LU, Z., HOLICK, M.F. 2000. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 72: 690 –3.
- YENER, M., AKKUŞ, S. 2006. Fibromiyaljili hastalarda serum25-hidroksi D vitamini ve parathormon düzeyleri. *S. D. Ü. Tıp Fak. Derg.* 13 (2)/26-30.

YUNUS, M.B., Ahles, T.A., Aldag, J.C. 1991. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 34: 15-21.

YUNUS, M.B. 2000. A comprehensive medical evaluation of patients with fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 28: 201-217.

ZERWEKH, J.E. 2004. The Measurement of vitamin D: analytical aspects *Annals of Clinical Biochemistry; Health & Medical Complete* pg.272.

ZITTERMANN, A. 2006. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 92: 39-48



T.C
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı:2015/65

04/06/2015

Sayın: Doç. Dr. Murat AYDIN

Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunmuş olduğunuz “ **D Vitamininin Fibromiyalji Ve Obstrüktif Sleep Apne Sendromu İlişkisindeki Rolü** ” başlıklı ve 2015/60/05/05 nolu retrospektif/prospektif araştırmanız, incelenmiş olup, ilgili kurumlardan gerekli izinlerin alınması şartıyla, yürütülmesine etik açıdan herhangi bir sakınca olmadığına oybirliği/oyçokluğu ile karar verilmiştir.

| NKÜ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| ÇALIŞMA ESASI | Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Araştırma ile ilişki | | Katılım | | İmza |
|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------|
| | Var | Yok | Evet | Hayır | |
| Prof. Dr. Ahmet GÜREL | V <input type="checkbox"/> | Y <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Burhan TURGUT | V <input type="checkbox"/> | Y <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | — |
| Prof. Dr. M. Metin DONMA | V <input type="checkbox"/> | Y <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | — |
| Doç. Dr. Cevat AKTAŞ | V <input type="checkbox"/> | Y <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Savaş GÜZEL | V <input type="checkbox"/> | Y <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Hayati GÜNEŞ | V <input type="checkbox"/> | Y <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK | V <input type="checkbox"/> | Y <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Birol TOPÇU | V <input type="checkbox"/> | Y <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. B. Cüneyt TURAN | V <input type="checkbox"/> | Y <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Ertan ŞAHİN | V <input type="checkbox"/> | Y <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÇEBER | V <input type="checkbox"/> | Y <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Özgür KARAKOYUN | V <input type="checkbox"/> | Y <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Ömer KURT | V <input type="checkbox"/> | Y <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | — |

Başkanın Unvanı /Adı/ Soyadı /İmza: Prof. Dr. Ahmet GÜREL

Namık Kemal Mah. Kampüs Cad. No:1 59030
Telefon: (0 282) 250 59 04 - Faks: (0 282) 250 99 28
Elektronik Ağ: <http://tip.nku.edu.tr>

Ayrıntılı Bilgi İçin: Engin Deniz RENÇBER
e- posta: edrencber@nku.edu.tr

