



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BÖBREK NAKLİ YAPILAN HASTALARDA
FİBROMİYALJİ SENDROMU SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ
FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Firdevs Tuğba BOZKURT

Ankara - 2014



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BÖBREK NAKLİ YAPILAN HASTALARDA
FİBROMİYALJİ SENDROMU SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ
FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Firdevs Tuğba BOZKURT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Turan ÇOLAK

Ankara - 2014

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL'e,

Tez çalışmam sırasında kıymetli zamanını bana ayıran ve yol gösteren Tez Danışmanım Prof. Dr. Turan ÇOLAK'a

Tezimin hazırlanması sürecinde bilgisi ve tecrübesini benimle paylaşan, desteğini benden esirgemeyen Sevgili Hocam Yrd. Doç. Dr. Cihat Burak Sayın'a ve Doç. Dr. Murat Korkmaz'a,

İç Hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve yardımlarını hayatım boyunca unutmayacağım ablalarım Uzm. Dr. Mehtap Erkem Uyar, Uzm. Dr. Zeynep Bal ve Uzm. Dr. Bahar Gürlek Demirci'ye ve çalışma fırsatı bulduğum tüm İç Hastalıkları uzmanlarına,

Asistanlığım süresince bana hep destek olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum dostlarım Dr. Burcu Çelik, Dr. Pırıl Yücel Akıncıoğlu, Dr. Sena İlin'e ve diğer tüm doktor arkadaşlarıma,

En önemlisi hayatım boyunca bana destek veren aileme Nurhan Bozkurt, Erdal Bozkurt, Merve Bozkurt, Ayşe Bozkurt'a hep yanımda oldukları için;

En derin saygılarımla teşekkür ederim

Dr. Firdevs Tuğba BOZKURT

Ankara, 2014

ÖZET

Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yaygın kas-iskelet ağrısı ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. FMS'li hastalarda yaygın ağrının yanı sıra görülen yorgunluk, uyku bozukluğu, tutukluk, depresyon, anksiyete ve bilişsel disfonksiyon gibi komorbiditeler de görülmektedir. FMS'nin normal toplumda sıklığı %02-5,8'dir. Fibromiyalji sendromunun renal transplant hastalarında görülme sıklığı ve klinik seyri ile ilgili literatürde herhangi bir bilgi bulunmamaktadır

Bu çalışmamızda böbrek nakli yapılan hastalarda FMS sıklığı ve FMS ilişkili faktörlerin incelenmesini hedefledik.

Bu çalışmaya Ocak 1998 ile Aralık 2013 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesinde böbrek nakli olmuş, serum kreatinin değeri 2,5 mgr/dL altında olan osteoporotik olmayan, rejeksiyon kabul edilmeyen, CRP ve sedimentasyon yüksekliği olmayan düzenli poliklinik kontrolünde olan 128 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, sigara öyküsü, primer hastalığı, kullandığı immünsüpresif tedavi rejimi kaydedildi.

Fibromiyalji tanısı ACR 1990 kriterlerine göre konulmuştur. ACR sınıflama kriterlerini karşılamayan ancak tam olarak da normal denemeyecek bir grup "olası fibromiyalji" olarak adlandırılmıştır.

Bu kriterler göz önüne alınarak 128 böbrek nakli yapılan hastalardan 13'ü ne FMS tanısı, 7'sine olası fibromiyalji tanısı konmuştur. Çalışmamızda FMS tanısı konan 13 hastanın tamamı kadındır, FMS grubunda anlamlı derecede fazla hastada aşırı halsizlik, irritabl barsak sendromu, hepsinde uyku bozukluğu, %46'sında depresyon, %30 oranında antidepresan tedavi kullanımı görülürken eklem şişliği, parastezi ve huzursuz bacak sendromu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Çalışmamızda FMS ve olası FMS tanısı alan hastaların "Fibromyalgia Impact Questionnaire-FIQ" skorlarının da FMS olmayan gruba göre anlamlı oranda yüksek olduğu ($p<0,001$) ve FIQ skoru arttıkça FMS sıklığının da arttığı gözlemlendi. Bu sonuç, FMS tanısı koymada FIQ skorunun tek başına, bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Sonuçta renal transplantlı 128 hastanın %10,15'inde fibromiyalji tanısı koymuş olduğumuzu gördük ki bu rakam genel toplum prevalansının 2 katı ya da daha fazlasını göstermektedir. Hatta olası fibromiyalji grubunu FMS grubuna katarsak FMS

prevelansının Renal Transplatlı hastalarında çok daha yüksek olduğunu (%15,6) söyleyebiliriz. Bunun olası nedenlerini sorguladığımızda bu hasta grubunun çoklu ilaç kullanması, enfeksiyon ve rejeksiyon nedeni ile hastane ortamında çok sık bulunduğu, böbreği kaybetme korkusu, KBY ve renal transplantasyon süreçlerinin hastalarda sıklıkla psikosomatik sorunlara yol açması, kronik hastalık ve ciddi sorun süreçlerinin ağrı eşiklerini düşürebileceği akla gelmektedir.

Anahtar Kelimeler: Renal transplantasyon, fibromiyalji sendromu

ABSTRACT

The Frequency of the Fibromyalgia Syndrome in Patients with Kidney Transplantation and Evaluation of Related Factors

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a multisystemic disorder characterized by chronic, generalized myo-skeletal pain. Besides chronic pain other co-morbidities such as fatigue, sleep disorders, malfunction, depression, anxiety and cognitive dysfunctions could also be seen. The prevalence of FMS is approximately 02-5.8%. We could not find any data related with the prevalence and clinical course of FMS in renal transplant recipients.

We aimed to find out the prevalence and related factors with FMS in renal transplant recipients.

One hundred and twenty-eight end stage renal disease patients who had renal transplant during January 1998-december 2013 at University of Baskent Faculty of Medicine Ankara Hospital enrolled the study. Inclusion criteria included patients with serum creatinin levels <2.5 mg/dl, who do not have osteoporosis, not considered as rejection period, with normal levels of serum CRP and sedimentation levels and patients on regular controls. Patients' data including age, gender, marital status, cigarette smoking, primary disorder, immunosuppressive treatment regimens were collected from patients' medical records.

FMS is diagnosed according to ACR 1990 criteria. A subgroup of patients who did not fulfilled the ACR criteria but also could not be thought as normal subjects were called as "probable FMS".

According these criteria 13 and 7 of 128 patients were diagnosed as having FMS and probable FMS respectively. All patients diagnosed with FMS are female, have significantly higher levels of malaise, irritable bowel syndrome, sleep disorders, depression with a frequency of 46% and on antidepressive medications with a frequency of 30%. However swelling of joints, paresthesia and restless leg syndrome were seen in similar fashion with normal controls.

In our study we have found that "Fibromyalgia Impact Questionnaire-FIQ" scores were significantly higher at FMS and probable FMS patients ($p < 0.001$) and we have noticed that as FIQ scores increases the frequency of FMS diagnosis also increased. This data shows as that FIQ score could be an independent risk factor at diagnosing FMS.

In conclusion we have noticed a prevalence of 10.15% FMS patients at 128 renal transplant recipients which is at least two times a higher value than people with normal

renal function. We can mention as high as 15.6% FMS prevalence at 128 renal transplant recipients when we consider adding patients with diagnosis of probable FMS. Possible explanations for these results could be; using multiple drugs, frequent visits at hospital for other reasons such as infections or rejection, fear of losing the graft, the hard period of hemodialysis and transplantation that precipitates psychosomatic disorders at patients, lower pain thresholds triggered by chronic and serious problematic co-morbid illnesses.

Key Words: Renal transplantation, fibromyalgia syndrome

İÇİNDEKİLER

| | <i>Sayfa</i> |
|--|--------------|
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | vi |
| İÇİNDEKİLER | viii |
| KISALTMALAR | ix |
| ŞEKİL ve TABLOLAR DİZİNİ | x |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Fibromiyalji Sendromu | 3 |
| 2.1.1. Tarihçe | 3 |
| 2.1.2. Epidemiyoloji | 4 |
| 2.1.3. Etyopatogenez | 4 |
| 2.1.4. Klinik Belirtiler | 10 |
| 2.1.5. Fibromiyalji Sendromunun Sınıflandırılması | 13 |
| 2.1.6. Fibromiyalji Tanı | 13 |
| 2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı | 15 |
| 2.1.8. Laboratuvar İncelemeler | 16 |
| 2.1.9. Tedavi | 16 |
| 2.2. Renal Transplantasyon | 20 |
| 2.2.1. Renal Transplantasyon Tarihçesi | 20 |
| 2.2.2. Renal Transplantasyon Tanımı | 20 |
| 2.2.3. Renal Transplantasyon Sonrası Kas-İskelet Sistemi Patolojileri ve | |
| 2.2.4. Renal transplantasyon yapılan hastalarda romatolojik hastalıklar | 27 |
| 3. HASTALAR ve YÖNTEM | 29 |
| 3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması | 29 |
| 3.2. İstatistiksel Değerlendirme | 32 |
| 4. BULGULAR | 34 |
| 5. TARTIŞMA | 41 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER | 46 |
| 7. KAYNAKLAR | 47 |

KISALTMALAR

| | |
|-------|---|
| 5-HT | 5-hidroksitriptamin |
| ACR | Amerikan Romatizma Birliği |
| BOS | Beyin Omurilik Sıvısı |
| CRH | Kortikotropin Relasing Hormon |
| ESH | Eritrosit Sedimantasyon Hızı |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FMS | Fibromiyalji Sendromu |
| GABA | Gama Amino Bütirik Asit |
| GFR | Glomeruler filtrasyon hızı |
| HPA | Hipotalamus-hipofiz-adrenal |
| IGF-1 | Insulin like Growth Faktor-1 (İnsulin benzeri büyüme hormonu) |
| IL | İnterlökin |
| KBY | Kronik Böbrek Yetmezliği |
| MAO | Monoaminoksidaz |
| NSAİD | NonSteroid Antiinflamatuvar İlaçlar |
| PRA | Panel Reaktif Antikor |
| SNRI | Selektif Norepinefrin Gerilim İnhibitörleri |
| SSRI | Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri |
| TNF | Tümör Nekroz Faktör |
| TSA | Trisiklik Antidepresanlar |

ŞEKİL ve TABLOLAR DİZİNİ

| | <i>Sayfa</i> |
|--|--------------|
| Şekil 2.1. Fibromiyalji sendromlu olgulardaki hassas noktalar | 14 |
| Tablo 3.1. FIQ: Fibromiyalji etki skalası (fibromiyalji etki sorgulaması) | 32 |
| Tablo 4.1. Gruplara göre olguların demografik özellikleri | 36 |
| Tablo 4.2. Gruplara göre olguların klinik özellikleri | 37 |
| Tablo 4.3. Gruplara göre olguların etiyolojileri yönünden frekans dağılımı | 38 |
| Tablo 4.4. Gruplara göre olguların laboratuvar ölçümleri | 39 |
| Tablo 4.5. Gruplara göre olguların kullandığı ilaçlar yönünden frekans dağılımı | 40 |
| Tablo 4.6. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda grupları ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülen risk faktörlerinin birlikte etkilerinin çoklu terimli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi | 41 |
| Tablo 4.7. İlaç gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri | 42 |

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Fibromiyalji Sendromu(FMS) yaygın ağrı ve hassas noktalarla karakterize, spesifik anatomik bölgelerde artmış hassasiyet ile birlikte yorgunluk, uyku bozukluğu ve irritabl barsak sendromu gibi birçok semptomlar topluluğunun eşlik ettiği kronik ağrı hastalığıdır (1). Fibromiyalji Sendromu günümüzde motivasyon bozukluğuna neden olarak işgücü kaybına ve yüksek tedavi maliyetlerine neden olması ile önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Genel popülasyondaki prevalansı %0.2-5.8 olup, FMS'nin görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta, %80-90'ını 40-60 yaş grubu kadınlar oluşturmaktadır. Oldukça geniş bir popülasyonu etkilemesine rağmen altta yatan patofizyolojik mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır (2). Fibromiyalji etyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber günümüze kadar yapılan çalışmalarda etyopatogeneizde genetik ve çevresel faktörler ile periferik ve santral mekanizmaların rol aldığı düşünülmektedir (3).

Kronik böbrek yetmezliği; uzun süren, ilerleyici ve böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz olarak bozulmasıyla üremi tablosunun ortaya çıktığı bir böbrek hastalığıdır (4,5).

Kronik ve terminal böbrek yetmezliği olan hastalar için başlıca üç tedavi seçeneği vardır;

1. Sürekli hemodiyaliz
2. Sürekli periton diyalizi
3. Canlı veya kadavra donörlerden yapılan böbrek naklidir (6,7)

Çağımızda immün sistemin daha iyi anlaşılması, yeni ve etkili immünosüpresif ilaçların gelişmesi, donör seçiminde bilinçlenme ve alınan organın uygun koşullarda transferine ilişkin tekniklerin gelişmesi daha fazla organ transplantasyonuna olanak sağlayarak başarı oranını yükseltmiştir (8).

Renal transplantasyon sonrası birçok farklı sistem gibi,hastalarda kas-iskelet sistemi ile ilişkili komplikasyonlar da görülebilmektedir. Kas-iskelet sistemi komplikasyonlarının en sık saptanan nedenleri ise şunlardır:

1. GFR'nin düşük olması (pek çok nakil hastası evre 2-3-4 KBY)
2. Hiperparatrodinin devam etmesi
3. Ciddi hiperkalsiüri
4. Ciddi hipofosfatemi
5. Plazma 1,25-dihidroksi vitamin D düşüklüğü

6. Gonadal yetmezlik
7. Kullanılan ilaçlar (steroid, kalsinörin inhibitörleri, loop diüretikleri)
8. Varolan osteopeni yada osteoporozun devam etmesi

Bu çalışmamızdaki amaç:

Böbrek nakli sonrası hastalarda görülen yaygın vücut ağrısı nedenlerinden biri olan FMS'nin sıklığını belirlemek, eşlik eden diğer bozuklukları araştırmak, böbrek nakli nedeni ile alınan çoklu ilaç tedavileri ile klinik tablo arasındaki varolan ilişkiyi belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji Sendromu

Fibromiyalji Sendromu (FMS) etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış, yaygın vücut ağrıları, hassas noktaları ve yorgunluk ile karakterize bir kronik ağrı sendromudur (9).

Prevalansı %0.2-5.8 olarak bildirilmiştir. En sık 25-55 yaşlarında görülür, kadınlarda daha ağırlıktadır. Yaygın kas-iskelet ağrılarına uyku bozukluğu, sabah tutukluğu, yorgunluk ve irritabl barsak sendromu gibi birçok semptomlar topluluğu eşlik edebilmektedir (10,11).

Fibromiyalji Sendromu'nun etyopatogenezi araştırılmaktadır, fakat etiyopatogenez tam olarak aydınlatılamamıştır(12).Yapılan çalışmalar santral sensitizasyonun etiolojide önemli rolü olduğunu göstermektedir. Yunus ve ark. (13) santral sensitivite sendromları adı altında, etiolojide santral sensitizasyonun rol aldığı ve ortak klinik bulguların gözleendiği bir grup hastalığı tarif etmişlerdir. Bunların arasında Fibromiyalji sendromu, kronik yorgunluk sendromu, migren, huzursuz bacak sendromu, irritabl barsak sendromu, gerilim tipi baş ağrısı, emporomandibuler bozukluklar, miyofasial ağrı sendromu gibi birçok hastalık yer almaktadır. Bu hastalıklarda klinik bulgular ve biyopatolojik mekanizmalar farklı olsa da temel nedenin ağrılı (basınç, ısı vs.) ve ağrısız (dokunma) uyaranlara karşı artmış duyarlılık olduğunu ve ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, psikolojik stres gibi bulguların sık görüldüğü öne sürülmektedir. Genetik, uyku bozukluğu, travma, endokrin disfonksiyon, artmış sempatik aktivite, viral infeksiyon, çevresel faktörler ve psikososyal streslerin de farklı mekanizmalarla santral sensitizasyon sendromlarına neden olabileceği bildirilmektedir (13-15).

2.1.1. Tarihçe

Hipokrat zamanından beri organik neden bulunamayan kas-iskelet sistemine ait ağrılar görülmekteydi (16). 1800'lü yılların başında Avrupa'da Fibromiyalji semptomlarına benzer tanımlamalar yapılmıştır. Williams Gowers 1904 yılında fibröz dokuda inflamasyon varlığına yönelik çalışmaları temel olarak ilk kez fibrozit terimini ortaya atmıştır (17,18).

1972 yılında Smythe yaygın ağrı ve hassas noktalarla anlatarak, Fibromiyalji'yi tanımlamıştır. Fibromiyalji ile ilgili semptomları ve hassas noktaları doğrulama ile ilgili ilk

kontrollü klinik çalışma 1981 yılında yayınlanmıştır (19). 1981’de Yunus ve ark. “fibrozit” yerine biyopsilerde gerçek bir enflamasyon saptanamaması nedeniyle “Fibromiyalji” teriminin kullanılmasının daha doğru olacağını düşünmüşlerdir (3). 1990 yılında “çok merkezli ağrı kriter komitesi” tarafından Fibromiyalji (FM) terimi kabul görmüş olup önerilen tanı kriterleri tekrar gözden geçirilerek American College of Rheumatology (ACR) 1990 yılı kriterleri adı ile oluşturulan tanı kriterlerinin kullanılması önerilmiştir (20).

2.1.2. Epidemiyoloji

FMS yaygın olarak rastlanılan bir klinik durumdur. FMS erişkinlerin yaklaşık %2’sinde görülmektedir. Kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır. Hastaların %80-90’ını 40-60 yaş arası kadınlar oluşturmaktadır (2).

Fibromiyalji görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletlerinde %2 (kadınlarda %3,4; erkeklerde %0,5), Kanada’da %3,3 (kadınlarda %4,9; erkeklerde %1,6) oranında saptanmıştır. Türkiye’de ise 1930 kadın ile yapılan çalışmada yaş ortalaması 20-64 yaş olup grup çalışma sonucunda Fibromiyalji prevalansı %3,6 bulunmuştur. FMS’nin görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. En sık 40-60 yaş arasında görülmektedir. 40-60 yaş arasında görülme sıklığı %7,5-10’dur. Yapılan çalışmalarda, FMS’nun eğitim ve sosyoekonomik düzey düştükçe prevalans artmaktadır (21).

FMS prevalansı %0,5-5,8 olarak görülmekte olup bu oran romatoloji polikliniklerinde %10-20 arasında tespit edilmiştir (14).

2.1.3. Etyopatogenez

Fibromiyalji etyolojisi halen net olarak aydınlatılmamıştır. FMS’nin oluşmasında etkisi olan birçok faktörün rolü olduğu düşünülmektedir. Hastalar, tanı almadan önce en sık viral bir enfeksiyondan, araç kazası gibi büyük fiziksel travmalar veya bazı emosyonel travmalardan, ilaç kesilmesi gibi ilaç değişikliklerinden bahsedilebilirler. Yapılan çalışmalarda FMS ile Lyme hastalığı, parvovirus, HIV, Cocksackie ve influenza virüs enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir (3). Fibromiyalji ile birlikte otoimmün ve romatolojik hastalıklar birlikte görülebilmektedir (22).

Yapılan bir çalışmada sigara içen Fibromiyalji’li hastaların semptomlarının daha ağır olduğu ve vücut kitle indeksinin yüksek olduğu hastalarda hassas nokta sayısı ve yorgunluk semptomunun daha fazla olduğu tespit edilmiştir (23).

Yapılan araştırmalar Fibromiyalji'nin etyolojisinde nörotransmitterlerin önemli rol oynadığını göstermiştir (24). Wolfe ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise serotonin seviyesinde azalma, trombosit serotonin gerialım reseptör seviyelerinde artma olduğu gösterilmiştir (25).

Günümüzde yapılan çalışmalarda, FMS'li hastalarda gelişen yaygın ağrının ve ağrı hassasiyetinin nedeni aydınlatamamış, etyopatogeneizde genetik, çevresel faktörler ile periferik ve santral mekanizmaların rol oynadığı düşünülmüş ancak bununla birlikte mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar santral mekanizmaların etkinliğini desteklemektedir, bu bilgi de tedavide yeni açılımlara olanak sağlamıştır. Bunlar içinde santral ve periferik teoriler, immünolojik teoriler, genetik teoriler daha önemli yer tutmaktadır.

Genetik Faktörler

Yapılan çalışmalarda FMS'li hastaların birinci derece yakınlarında Fibromiyalji sıklığının sekiz kat daha fazla olduğu görülmüştür (27).

Fibromiyalji'de görülen ailesel sıklıklar, bazı gen polimorfizmlerine işaret etmektedir. FMS'da serotoninergic, dopaminergic ve katekolaminergic sistemlerde gen polimorfizminin etyopatogeneizde rol oynadığını gösteren veriler bulunmuştur. 1990 yıllarında yapılan çalışmalarda annelerinde Fibromiyalji tanısı olan çocukların %28'inde Fibromiyalji saptanmış, Fibromiyalji'li hastaların akrabalarında ise sendromun görülme sıklığı %26 olarak bulunmuştur (28).

Gürsoy ve ark. yaptığı çalışmada katekolaminleri inaktive eden catechol-O-methyltransferaz enzimidaki spesifik polimorfizmleri tespit etmişler ve bu veriler ışığında FMS'in etyopatogenezinde rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (29).

İmmünolojik Faktörler

Fibromiyalji sendromu nöroendokrin immün bir fonksiyon bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda FMS'li hastaların bazılarında şikayetlerinin viral bir enfeksiyon sonrası başladığı görülmüştür. Bu bulgular da FMS'nin immün sistem disregülasyonuna bağlı olarak gelişebileceğini akla getirmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda sitokinlerin olası rolleri henüz yeterince aydınlatılamamıştır (30). Yapılan çalışmalarda hastaların ön kol deri biyopsilerinde dermal-epidermal bileşkede IgG depolanmasının görülmesi, yine bazı Fibromiyalji'li hastalarda antinükleer antikorların pozitif bulunması immünolojik faktörlerin varlığını işaret etmektedir. Fibromiyalji gelişimini gösteren çeşitli

yayınlarında NK (natural killer) hücrelerde azalma ve periferik T-helper/Tsupressör hücre oranlarında bozulma olduğu, tedavide interferon-alfanın etkili olabileceği düşünülmüştür ancak sonuçlar halen tartışmalıdır (31).

Fibromiyalji ile hepatit enfeksiyonları arasında ilişki olabileceği düşünülmüş, enfeksiyon sırasında salınan inflamatuvar mediyatörlerin Fibromiyalji'yi ortaya çıkarabileceği ve düşük IGF-1 düzeyinin burada etkili olabileceği bulunmuştur. Viral hepatit enfeksiyonları karaciğer dışı tutulumlarını immun mekanizmalar ile oluşturmaktadır. IL-8, IL-6 gibi sitokinlerin üretimi enfeksiyonun oluşumunda ve ilerlemesinde rol oynamaktadır. Fibromiyalji hastalarında da sempatik ağrıda rol oynayan IL-8, hiperaljezi, depresyon ve yorgunluğu tetikleyen IL-6 gibi sitokinlerin etiyopatogenezde rol aldığı gösterilmiştir. Fibromiyalji'de IGF-1 düzeyi azalmış olarak görülmüştür (32).

Wallace ve ark. Fibromiyaljinin ana semptomu olan ağrının etiyolojisinde IL-6 ve IL-8'in rol oynadığını düşünmüşlerdir. Bazzichi ve ark. da yaptığı çalışmada sitokinlerin yaygın ağrının inflamatuvar ve nöropatik hiperaljezinin oluşumu ile ilgili olduğunu tespit etmişlerdir (30).

Yapılan çok sayıda çalışmada etiyolojik nedenler üzerinde durulmakla beraber günümüzde Fibromiyalji sendromu ile ilgili özellikle immünolojik disfonksiyon ya da enfeksiyöz bir tetikleyici faktör ilişkisi net olarak ydınlatılamamıştır (31).

Periferik Teoriler

Yapılan çalışmalarda Fibromiyalji'li hastalarda görülen kas yorgunluğunun etiyolojisinde egzersiz sırasında ve sonrasında kas kan akımında azalma ve mikrosirkülasyonda bozukluk sonucu kas yapısında bozukluk, mitokondride patoloji, kas fosfojenlerinde (ATP ve fosfokreatin) düşüklük, glikolizde ve enerji yolaklarında bozukluğun rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenler FMS'li hastalardaki kas yorgunluğunu açıklayabilir (13,33).

Elde edilen bu veriler ışığında Fibromiyalji'nin ağrısını kas kaynaklı olarak adlandırmanın daha doğru olduğu düşünülmüştür.

Bengtsson ve ark. Fibromiyalji'li hastaların trapezius kasındaki hassas bölgede ATP ve fosfokreatin düzeyinde azalma ile birlikte kırmızı fibrillerde yırtılmalar olduğunu göstermişlerdir. Bu veri de kasların ultrastrüktürel yapısı ve fonksiyonlarında bozulma olduğunu desteklemektedir (34). Yapılan kas incelemeleri sonucunda; tip II liflerde atrofi, anormal bant ya da retiküler tipte, fokal ödem, glikojen ve yağlardaki değişimler ile

mitokondrial anormallikler tespit edilmiştir (40). Ancak egzersiz düzeyi ve aktivite yönünden yapılan kontrollerde kas yapısı ve metabolizmasında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Kuadriseps kasında yapılan başka bir histolojik incelemede normalden farklı görüntüye rastlanılmamıştır (36,40).

Santral Teoriler

Merkezi Sinir Sistemi Biyokimyasındaki Değişiklikler

Substance P, serotonin, endorfin gibi hormonların düzeyindeki rimer ya da sekonder değişiklikler uyku, ağrı veya mizaç değişimlerini etkiler. Yapılan çalışmalarda P maddesinin Fibromiyalji'li hastaların spinal sıvılarında normal kontrol değerine göre 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Periferik veya santral sebepli serotonin eksikliği normal duyuşsal algılamının abartılı bir şekilde artmasına neden olur (40).

Fibromiyalji ile Santral Sinir Sistem bozuklukları arasındaki ilişki, 1869 yılında Beard'ın nevrasteniyi tanımlamasıyla başlamıştır. Beard fibromiyaljiyi somatik ve konstitusyonel yakınmaların ön plana çıktığı fakat fizik bulgularının az olduğu bir sendrom olarak tanımlamıştır. Yapılan çalışmalar serotonin gibi nörotransmitterlerin Fibromiyalji'de rol oynadığını desteklemektedir. Substance P düzeyi BOS'da kontrol deneklerinde yüksek, serotonin, norepinefrin ve dopamin metabolitlerinin BOS düzeyleri ise düşük olarak tespit edilmiştir. Bu nörotransmitterlerin düşük turnover hızı Fibromiyalji'de metabolik bir bozukluk olduğu hipotezini ve nöroregülatuar düzeyde bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir (3).

Yapılan diğer çalışmalarda fibromiyalji ve osteoartritli hastalarda serum serotonin düzeyleri ölçülmüş. Her iki hastalıkta da serotonin seviyeleri azalmış olarak saptanmıştır. Ancak bunun yanında yapılan geniş bir çalışmada Fibromiyalji sendromu olan kişiler ile ağrısız olmayan kişiler arasında serotonin düzeyi ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (37).

Nöroendokrin Disfonksiyon

Yapılan çalışmalarda Fibromiyalji ile otonom sinir sistemi arasındaki ilişki netlik kazanmamıştır. Ancak Fibromiyalji'li hastalardaki hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aks bozuklukları otonom sinir sistemi fonksiyonlarındaki azalma ile de birliktelik gösterebilir.

Sempatik sinir sisteminde görev alan nöropeptid-Y'nin Fibromiyalji'de azaldığı saptanmıştır. Fibromiyalji'de görülen uyku bozukluğu; yorgunluk, strese karşı sempatik

yanıtta bozulma; kuru göz-kuru ağız, Raynaud ve irritable bağırsak sendromunun, artmış adrenerjik aktivite, otonomik disfonksiyon ile ilişkili olduğu düşünülmüştür ancak netlik kazanmamıştır (38).

Fibromiyalji ile HHA aksı arasındaki fonksiyon bozukluğu ile ilgili yapılan çalışmalarda nöroendokrin bozuklukların Fibromiyalji patogenezinde rol oynayabileceğini düşünülmüştür. Bu çalışmalarda bozulmuş diüurnal patern ile yüksek kortizol düzeyleri gösterilmiş bununla birlikte bulunan yüksek kortizol düzeylerinin deksametazon verilmesi ile baskılanmadığı tespit edilmiştir (34).

Yapılan çalışmada Fibromiyalji'li hastalarda 24 saatlik idrar toplanmış ve üriner serbest kortizol düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu görülmüş ancak FMS'li hastalarda akşam toplanan total ve serbest kortizol düzeylerinin ise yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada Fibromiyalji'li hastalarda kortikotrop salgılayıcı hormon (CRH) stimülasyonuna kortizol yanıtının kontrol grubuna göre azaldığı bulunmuştur. Bu sebeple bazal üriner ve akşam serbest kortizol düzeyindeki farklılık bozulmuş HHA aks fonksiyonunu göstermiş olup CRH'ya düşük kortizol yanıtının da adrenal cevap azlığını gösterdiği belirtilmiştir (34).

Hipofiz adenomu nedeni ile hipofizektomi operasyonu geçiren hastalarda Fibromiyalji semptomlarının görülebildiği ancak bu tablonun endokrin değişikliklerin olduğu major depresif bozukluk, alkol bağımlılığı gibi farklı klinik durumlarda da ortaya çıktığı ve Fibromiyalji için spesifik olmadığı saptanmıştır (9).

Hiperparatiroidizm ve Fibromiyalji arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar literatürde mevcuttur (3).

Menapoz dönemi kadınlarda FMS'in daha sık görülmesi etiyolojide gonadal steroidlerin etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (3).

Uyku Bozuklukları

Fibromiyalji'li hastaların klinik sorgulamasında yaklaşık %60-90'ında uyku bozukluğu mevcuttur. Hastaların büyük bir çoğunluğu uyku kalitesinde bozulma, sık uyanma ve sabah dinlenmemiş olduklarını söylerler (39).

Moldofsky ve ark. Fibromiyalji ile uyku bozuklukları arasındaki ilişkiyi incelemiştir. FMS'li hastaların elektroensefalografilerinde (EEG), uyku sırasında anormal paternlerin varlığını göstermişlerdir. Normal bir insanın uykusunda 60-90 dakika süreli non-REM uyku dönemi vardır. REM ve non-REM uyku dönemleri birbirini izler (40). Normalde uykuda non-REM denilen 4. periyodunda, saniyede 1-2 dalga görülür.

FMS'li hastalarda ise non-REM dönemde, saniyede 10-12 dalgalık bir alfa dalga akımıyla bölündüğü görülmüştür. FMS'de görülen bu uyku bozukluğuna alfa delta uykusu denir (41). Ancak alfa delta uykusu bazı psikiyatrik sendromlar, emosyonel stresler, fiziksel travma sonrası, romatoid artrit, kronik yorgunluk sendromu, nokturnal myoklonus ve uyku apnelerinde de görülebilmektedir. Bu durum FMS'na özgü değildir (42).

FMS'li 101 hastanın yaşam kalitesi üzerine uykunun etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada %99 hastada düşük uyku kalitesi gösterilmiş ve uyku bozukluğunun şiddeti ile ağrı, yorgunluk ve FMS'li hastaların sosyal fonksiyonları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (43).

Psikolojik Disfonksiyonlar ve Ağrı Modülasyon Bozukluğu

Fibromiyalji hastalarında fizik muayene bulguları ve laboratuvar tetkiklerinde önemli bir bozukluk olmaması hekimlerde semptomların psikolojik kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür. Bu hastalarda yapılan Beck Depresyon Ölçeği, SCL-90 ve anksiyete ölçekleri de genellikle kontrollere göre yüksek bulunmuştur.

Fibromiyalji'li hastalarda doktora başvuru sırasındaki depresyon oranı %20, özgeçmişlerindeki depresyon oranı ise %50 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir (44).

Bu sebeple bazı araştırmacılar psikiyatrik hastalıkların Fibromiyalji gelişmesinde de rol oynadığını öne sürmüşlerdir. Fibromiyalji sendromlu hastalarda yaşam boyu psikiyatrik hastalıkların yüksek oranda görülmesinin Fibromiyalji'nin duygu durum grubu (afektif spektrum) bozukluğunun bir parçası olduğunu düşündürmüştür (45).

FMS'li hastaların kronik ağrı nedeni ile depresif belirtilere eğilimli olmaları; depresyon ve kronik ağrı arasındaki ilişkiyi iki farklı yönden değerlendirme gerektiğini düşündürmüştür. Ağrı ve depresyon hastada birlikte görüldüğünde; ağrının kişiyi depresif belirtilere yaklaştırdığı düşünülebilir ya da depresif belirtilerin ağrı yakınmalarına neden olduğu düşünülebilir. Kronik ağrılı hastaların depresif belirtilere daha yatkın olduğu görülmüştür. Bu özellikler daha çok kadınlarda, yaşlılarda, öğrenim düzeyi düşük olanlarda depresyonun daha kolay geliştiğini göstermiştir. Sonuç olarak ağrı ile depresyon arasında kısır bir döngü gelişebileceği unutulmamalıdır (46).

Fibromiyaljili hastalarda normalde ağrı yapmayacak uyaranların ağrı oluşturması ve ağrılı uyaranlara daha duyarlı oldukları hem psikofiziksel hem de uyarılmış potansiyellerle gösterilmiştir (3,47).

Serum ve BOS'da ağrının modülasyonunda önemli rolleri olduğu düşünülen serotonin ve nörepinefrinin ve BOS'da serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik

asit (5-HIAA) düzeylerinin FMS'li hastalarda kontrollere göre daha düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır (49).

Fibromiyalji'li hastalarda talamus ve kaudat kan akımının, kontrol grubuna göre daha az olduğu görülmüştür. Fibromiyalji hastalarındaki düşük ağrı eşiğinin bununla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (50). Gracely ve ark. çalışmalarında Fibromiyalji hastalarında tırnak yatağından ağırlı uyarın verildiğinde beynin belli bölgelerinde sağlıklı kontrollere göre daha fazla kan akımı olduğunu göstermişlerdir. Fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (9). Ağrı algılamasını inen inhibitör yollar spinal kord düzeyinde inhibe ederken, Fibromiyalji'li hastalarda bu işleyişin bozulduğu saptanmıştır. Santral sinir sisteminde glia hücreleri ve astrositler, ağırlı uyarana cevap olarak nitrik oksid, prostoglandin, lökotrien, sinir büyüme faktörü ve serbest radikallerin salınımına neden olurken, glia hücreleri proinflamatuvar sitokinlerin salınımıyla ağrının kronikleşmesine engel olur. Bu sebeple Fibromiyalji hastalarında glia hücrelerinin ağırlı uyarana cevabının bozulmuş olabileceği düşünülmüştür (9).

2.1.4. Klinik Belirtiler

Fibromiyalji kronik, etyolojisi halen araştırılmakta olan yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk ve fizik muayenede hassas noktaların varlığı ile karakterize, inflamatuvar ve otoimmün olmayan yaygın ağrı ile karakterize bir sendromudur (51).

Fibromiyalji sendromunda klinik tabloyu oluşturan bulgu ve belirtiler çok çeşitlidir. Temel belirti ve bulgular kronik yaygın ağrı ve belli bölgelerde hassas noktalarının varlığıdır. Ancak bu bulgular arasında yorgunluk, uyku bozukluğu, şişlik hissi, pareteziler, bilişsel bozukluklar, baş dönmesi, güçsüzlük çok sık gözlenebilmektedir (44).

Kas ve İskelet Sistemine Ait Yakınmalar

Ağrı

Fibromiyalji sendromu yaygın ağrı, multipl spesifik anatomik bölgede hassas noktalarla karakterize kronik ağrı sendromudur (3). Fibromiyalji'de ağrı en sık görülen ve hayat kalitesini bozan en önemli semptomdur. Ağrı prognoz için duysal ve bilişsel yönden çok önemli bir bulgu olarak kabul edilmektedir (52). Hastaların hekimlere başvurmalarının en önemli nedeni ağrıdır. Ağrının özelliği, vücudun alt ve üst kısmında, her iki yarısında yaygın olarak hissedilmesidir. Fibromiyalji'li hastalarda ağrısız uyarılarla

ağrı duyulması ve hafif ağrılı uyarılarla beklenenden daha şiddetli ağrı ortaya çıkışı görülebilmektedir (44). FMS’da ağrının yaygın kabul edilmesi için vücudun sağ tarafında, vücudun sol tarafında, belin üzerinde veya belin altında olması gerekmektedir. Bununla birlikte aksiyal iskelet ağrısı (boyun veya göğüs ön duvarı veya torakal omurga veya bel ağrısı) varlığı zorunludur (11).

Fibromiyalji’de alışılmadık egzersizler, yumuşak doku yaralanmaları, uyku yoksunluğu, soğuk ve psikolojik nedenler ağrıya artışa yol açmaktadır. Ciddi Fibromiyalji’li hastalarda ağrı eşliğinde azalma (allodini), ağrılı stimulusa aşırı yanıt (hiperaljezi), nosiseptör uyarısından sonra ağrının devamında artış (persistan ağrı) saptanmıştır (39).

Sabah Tutukluğu

Ağrı genellikle iki taraflı ve simetrik olarak görülür. Tutukluk yaygın olup, belirli eklem alanlarından çok gövdede hissedilir (12). Romatoit artritte görülen tutukluktan farklı olarak tutukluğun tüm vücutta olması ve fonksiyonel kayıp yapmaması ile ayrılır (53).

Yumuşak Doku Şişliği

FMS’li hastaların %50 kadarı eklem şişliği olduğunu belirtirler. Şişlik sıklıkla eklemeye yakın yerleşimde olup hastanın, hatta bir hekimin kendisine yanlışlıkla artrit tanısı koymasına neden olabilir (12).

Kas ve İskelet Dışı Yakınmalar

Sabah Yorgunluğu

Uyku kalitesinin en önemli belirtilerindendir. Hastalar sabah dinlenmemiş olarak kalktıklarını belirtirler (53).

Uyku Bozuklukları

Fibromiyalji’li hastaların %60-90’ında uyku bozukluğu şikayeti vardır. Bu hastalar uykuya dalmada ve uykuyu sürdürmede güçlük çektiklerini söylerler. Sık uyanırlar ve sabah dinlenmemiş olarak kalkarlar. Uyku bozukluğunun ağrıya sekonder olarak geliştiği düşünülmüştür (39).

Paresteziler

FMS'li hastalarda nörolojik muayene normaldir. Ancak hastalarda genellikle uyuşukluk ve karıncalanma şeklinde tarif edilen paresteziler mevcuttur. Bu şikayetler daha çok üst ekstremitelerde görülür (2).

Fibromiyalji Sendromuna Eşlik Eden Belirtiler

İrritable Barsak Sendromu

Fibromiyalji hastalarında fonksiyonel barsak bozukluğu sıklıkla görülebilir. Hastalar genellikle kabızdırlar ve karın şişliğinden bahsetmektedirler (53). Fibromiyalji'li kadın hastalarda İBS %40, erkeklerde ise %14 sıklıkta görülmektedir (55).

Anksiyete ve Depresyon

Fibromiyalji sendromu ile depresyon arasındaki ilişki bilinmektedir. Fibromiyalji hastalarında özellikle depresyon, anksiyete ve somatoform bozukluklar olmak üzere psikiyatrik bozuklukların sıklığı artmıştır (10).

Evren ve ark. yaptığı bir çalışmada hem anksiyete, hem de depresyon ile ilgili yapılan anketlerde ortalama puanları yüksek bulunmuştur. Bulgular ağrı şiddetinin depresyonla değil, daha ziyade anksiyete ile ilgili olduğunu göstermiştir (10).

Depresif hastalarda ağrı şikayetleri sık olmakla birlikte kronik ağrılı hastalarda da depresif semptomlar sık görülmektedir. Kronik ağrılı hastalarda depresyon prevalansı ile ilgili veriler mevcuttur ve literatürde bu oran %18-87 arasında gösterilmektedir (56).

Baş Ağrısı

FMS'lu hastalarda özellikle frontooksipital bölgede hissedilen gerilim tipi baş ağrıları ve migren tipi ağrılar görülebilir (15).

Raynoud Fenomeni

Soğukta, 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 (11).

Sikka Kompleksi

Kuru göz ve kuru ağız FMS'lu hastalarının yakınmaları arasında olmasına rağmen dudak biyopsisi, gözyaşı değerlendirme testleri, Ro ve La antikolları olumsuzdur (12).

Kadın Üretral Sendrom ve Dismenore

Özellikle kadın hastalarda sık miksiyon ve dizüri ile karakterize Kadın Üretral Sendrom görülebilmektedir ve medikal tedavi ile şikayetler düzelmektedir. Ayrıca bu hastalarda Premenstrüel Sendrom ve dismenore çok sık rastlanmaktadır (15).

2.1.5. Fibromiyalji Sendromunun Sınıflandırılması

- a) **Primer FMS:** Başka bir hastalığın olmaması halidir.
- b) **Sekonder FMS:** Bilinen bir hastalığa bağlı olarak ortaya çıkar.
- c) **Reaktif FMS:** Ani başlangıçlı ve koşullara bağımlı olarak stresli durumlarda izlenir.
- d) **Yaşlılarda FMS:** Primer veya sekonder FMS özelliklerini taşır.
- e) **Lokalize Bölgesel FMS:** Miyofasial ağrı sendromuna benzemektedir ve kas zorlanması sonucu ortaya çıkar.
- f) **Juvenil FMS:** 16 yaşın altında ortaya çıkar. Primer FMS'ye benzer.

Fibromiyalji'nin primer ve sekonder şeklindeki sınıflandırılması artık kabul görmemektedir (57).

2.1.6. Fibromiyalji Tanı

Fibromiyalji Sendromu ve ACR (Amerikan Romatoloji Cemiyeti) 1990 Tanı Kriterleri

FMS'da ACR 1990 tanı kriterleri hastalara ön tanının konulmasında, klinik tanıda, araştırmalarda, epidemiyolojik araştırmalarda uygun ve yeterlidir. Ancak bu hastalar yaygın vücut ağrısı dışında atipik vücut ağrısı, temporomandibuler eklem disfonksiyonu, irritabl kolon bulguları ile de başvurabilir. Hastalar başvuru anında ağrı şikayeti nedeni ile gelmeyebilir, bu hastalarda yorgunluk, uyku bozukluğu, bilişsel disfonksiyon, nöroendokrin semptomlar, otonom disfonksiyon gibi ağrı dışı şikayetler ile başvurabilir ve ağrı şikayetleri ikinci planda kalabilir. Fibromiyalji'li hastalarda farklı ağrı karakteri ve baş edebilme yetenekleri nedeniyle klinik tablo farklılık gösterebilir. ACR kriterleri

Fibromiyalji alt gruplarının ayrılmasında, ağrı dışı yakınma ve semptomların ön planda olmasında ve tedavinin kişiselleştirilmesinde yeterli olmayabilir (28).

Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) 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

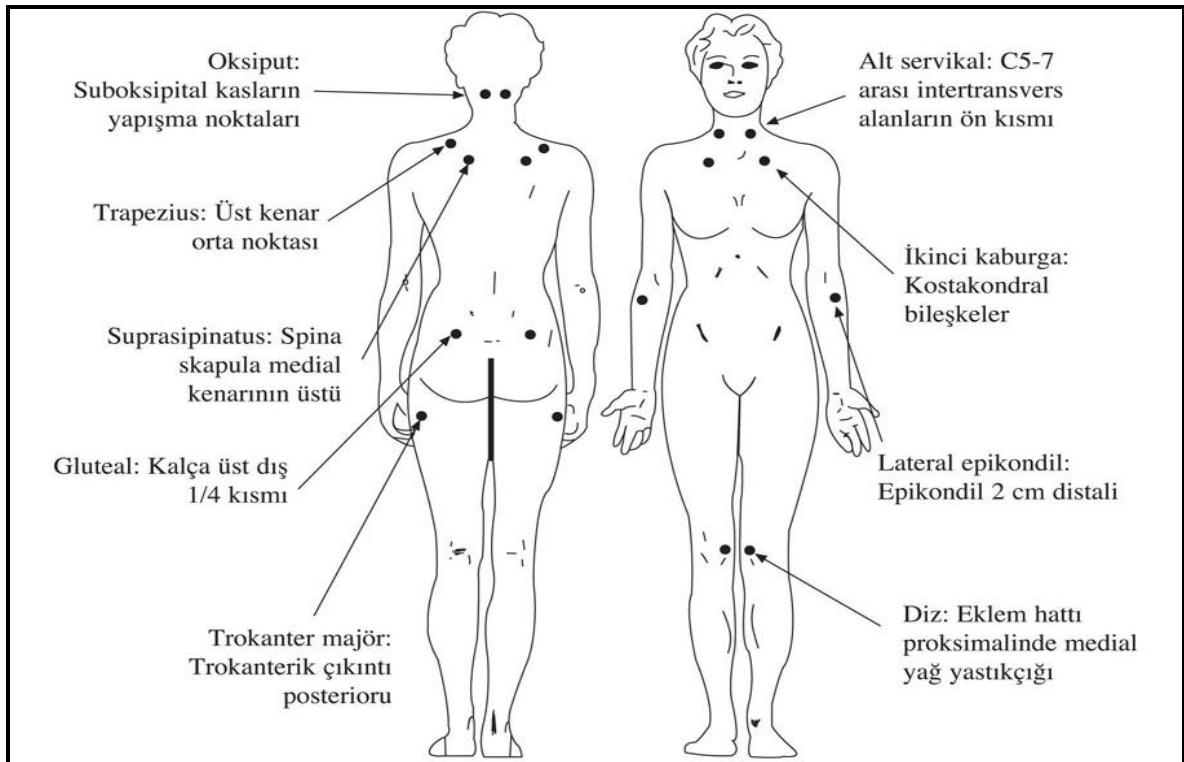
İkinci kot: 2. kostakondral bileşkede, iki taraflı

Lateral Epikondil: Epikondillerin 2 cm distalinde, iki taraflı

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

Büyük trokanter: Trokanterik çıkıntı arkası, iki taraflı

Diz: Eklem çizgisinin proksimalinde Medial yağ yastığında, iki taraflı



Şekil 2.1. Fibromiyalji sendromlu olgulardaki hassas noktalar

Bu iki kriteri (yukarıda belirtilen 1 ve 2 numaralar) taşıyan ve yaygın ağrı süresi en az 3 ay devam eden olgu Fibromiyalji olarak kabul edilir. İkinci bir klinik hastalığın varlığı Fibromiyalji tanısını ekarte ettirmez (11). Parmak ile palpasyon yaklaşık 4 kg bir güçle uygulanmalıdır ve duyarlı noktanın pozitif kabul edilmesi için olgu palpasyonun ağrılı olduğunu vurgulamalıdır. Duyarlılık ağrılı anlamına alınmamalıdır (12).

Bu komite tarafından oluşturulan kontrol noktaları da tanımlanmıştır.

Bu kontrol noktaları şunlardır;

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

Bu oluşturulan noktalar Fibromiyalji'li hastalarda genellikle hassas değildir ve konversiyon reaksiyonlarından (Psikojenik romatizma gibi) ayırt edilmesinde faydalı olduğu düşünülmektedir. Son yapılan çalışmalarda, Fibromiyalji'li hastalarda yaygın olarak palpasyonda ağrı eşiğinin düşmesi nedeni ile bu kontrol noktalarının 18 hassas nokta kadar olmasa da, hassas olabileceği gösterilmiştir.

Kontrol noktalarında ağrı ortaya çıkarabilmek için gerekli basınç düzeylerinin normal hassas noktalara uygulananlardan daha fazla olduğu da ifade edilmiştir (47).

2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı

FMS tanısı, hastanın ayrıntılı anamnezine ve fizik muayene bulgularına göre konur. Kronik yaygın ağrı nedeni olan romatizmal, nörolojik, psikiyatrik, infeksiyöz, endokrin nedenler ve maligniteler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Romatizmal hastalıklardan ise polimiyaljiya romatika, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, ankilozan spondilit, osteoartritler Fibromiyalji ile karışabilirler.

Miyopatiler, periferik nöropatiler, tuzak nöropatileri, myastenia gravis, multipl skleroz gibi nörolojik bozukluklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hipotiroidi gibi endokrin hastalıklar da Fibromiyalji'ye benzeyen tablolar oluşturabilir. Fibromiyalji tanısı alan hastalarda ikinci bir hastalığın olması Fibromiyalji tanısını ekarte ettirmez ve tedavi planı açısından önemlidir (44).

Depresyon, irritable bağırsak sendromu, migrenin de yer aldığı bu hastalıklardan miyofasiyal ağrı sendromu ve kronik yorgunluk sendromu, fibromiyalji ile birliktelik göstermiş olup üzerinde durulması önemlidir (12).

Miyofasiyal ağrı sendromu, istirahatte ve hareketle var olan, uzamış lokalize ağrı olarak tanımlanmıştır. Kas içinde palpe edilebilir bantlar şeklinde olan tetik noktalar,

miyofasiyal ağrı lezyonudur, zedelenmenin sonucu olarak görülmüştür. Önceden de belirtildiği gibi, tetik noktalar duyarlı noktalardan farklı kabul edilmesine karşın, son yayınlarda tetik nokta değerlendirilmesinin güvenilirliği araştırılmakta, semptom ve duyarlı nokta bakışı açısından Fibromiyalji'li hastalar arasında çok az farklılık olduğu belirtilmektedir. Miyofasiyal ağrının, Fibromiyalji'nin bir formu olduğu düşünülmektedir (12).

Kronik yorgunluk sendromu; Etiyopatogenezi bilinmeyen, 6 ay veya daha uzun süre mevcut olan, hayat kalitesini bozacak kadar ciddi, kronik yorgunluğun tipik olduğu bir hastalıktır. Kronik yorgunluk sendromu tanımlı hastaların 2/3'ünde Fibromiyalji mevcuttur (12).

2.1.8. Laboratuvar İncelemeler

Laboratuvar ve radyolojik incelemeler Fibromiyaljiye özgü değişiklik göstermez. Ayırıcı tanıda eritrosit sedimentasyon hızı, tiroid hormonları, böbrek fonksiyon testleri, kas enzimleri, antinükleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF) yardımcı olabilir. Fibromiyalji'li hastaların takiplerinde %10-23 oranında ANA pozitifliği saptanmıştır. Öykü ve fizik muayene bulguları ile Fibromiyalji düşünülen hastalarda ileri tetkik gerekmemektedir (39).

2.1.9. Tedavi

Fibromiyalji hastalarının uzun sürede tedavisi sorun olmakla birlikte ağrı oluşmasındaki mekanizmaların anlaşılması ile tedaviye yönelik yeni yöntemler gelişmesine yol açmıştır (3). Bu hastalarda tedavideki amaç ağrı ve yorgunluğun azalması, iş gücü kaybının engellenmesi olmalıdır (12). Hastaların çoğunda tedaviye rağmen ağrı atakları devam etmekte, bazılarında ise tedavi yanıtı alınmaktadır (15).

Bu hastalarda ilk olarak ayrıntılı ve özenli bir tedavi programı başlatılmalıdır. Her yumuşak doku hastalığı için kullanılan altı-nokta tedavi planı ise şunlardır;

1. Eşlik eden bir hastalığın dışlanması için ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Fibromiyalji'den kaynaklanan yaygın ağrı ve yorgunluk başka bir hastalığı kolayca maskeler.
2. Katkıda bulunan psikososyal faktörler ortaya konmalıdır. Hastanın çalışma alışkanlıkları ve hobileri gereğinde değiştirilmelidir.
3. Kas tutukluğu, otonomik sinir sistemi işlev bozukluğu ve uyku bozukluğu etkileşimi gibi SSS faktörlerinin etkisi anlatılmalıdır.

4. Kondüsyon ve hastanın ağrısının azaltılması için fizik tedavi ve aerobik, germe ve güçlendirme egzersizleri önerilmelidir.
5. Ağrının azalması sağlanmalı ve çoğu hastada, duyarlı noktaları duyarsızlaştırmak için lezyon içi enjeksiyonlar, buz masajı, kas-fasya gevşetme masajı ve davranış modifikasyonu teknikler kullanılmalıdır.
6. Fibromiyalji'de sonuç hiçbir zaman tatmin edici değildir. Belli ve gerçekçi hedefler belirlenmelidir.

Fibromiyalji tedavisinde müdahalelerle aynı anda farklı hedefler amaçlanmalıdır. Kronik ağrı ile ilgili SSS modelleri Fibromiyalji'yi anlamak ve daha iyi bir tedavi geliştirmek için yardımcı olabilmektedir (22).

Medikal Tedavi

Fibromiyalji'de ilk olarak antidepresanlar kullanılmaya başlanılmıştır. Bununla birlikte nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, antiepileptik ajanlar, sedatif-hipnotikler, kas gevşeticiler, opioidler başta olmak üzere birçok ilaç Fibromiyalji tedavisinde kullanılabilir (38).

Yapılan çalışmalarda antidepresan kullanan FMS hasta grubu üzerinde durulmuştur. Serotoninin 5 hidroksiindolasetik asit (5HIAA)'in oksidatif metabolizmasını inhibe ederek beyinde serotonin veya öteki aminleri arttırmak yoluyla etki ederler. Bu grup ilaçlar TAD, SSRI, DRI, MAO-I olarak gruplandırılmıştır (38).

TAD grubu ilaçlar santral analjezik etki göstermeleri ve uyku problemlerini düzenlemeleri nedeni ile iyi bir seçenektir. Bu gruptan en sık kullanılan amitriptilin ile Fibromiyalji tedavisinde çalışmalar yapılmıştır. Bu ilaçlar depresyon tedavisinde kullanılan dozlardan daha düşük dozda kullanılmamaktadır. Fibromiyalji tedavisinde şu ana kadar etkili tedavi sonuçları amitriptilin ile olmuştur. Uyku bozukluğu dışında ağrı ve yorgunluk üzerinde belirgin iyileşmeler görülmüştür. Amitriptilin kullanan hastalarda ise yan etki olarak %20 hastada kilo artışı, konstipasyon, ortostatik hipotansiyon ve ajitasyon görülebilmektedir (38).

Trisiklik antidepresanların analjezik etkilerinin sinir uçlarında serotonin ve norepinefrinin geri alımını inhibe ederek, inen antinosiseptif sistem aracılığıyla olduğu bilinmektedir. Amitriptilin kullanan hastalarda uzun dönemde etkinliğin azaldığı bildirilmiştir. Duloxetine ve milnacipran FDA onayı alan serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olan SNRI grubu antidepresanlar olarak mevcuttur. Fibromiyalji tedavisinde kullanılan FDA onayı alan diğer bir ilaç bir antiepileptik olan ve nöropatik

ağrıda kullanılan Pregabalindir (44). Yapılan çok merkezli bir çalışmada 8 hafta süresince 529 hasta üzerinde 150mg, 300mg 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 tespit edilmiştir. Baş dönmesi ve somnolans haricinde yan etki gözlenmemiş ve ilaca karşı tolerasyonun iyi olduğu görülmüştür (21).

Son yıllarda Fibromiyalji tedavisinde santral analjezik etkili tramadol 200-300 mg/gün dozunda kullanılmaya başlanmış ve bu ilaçla oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Tramadol mü-opioid reseptörlerine bağlanarak analjezik etki göstermekle birlikte, noradrenalin ve serotonin geri alım inhibisyonu da yapması antinosiseptif etkisine katkı sağlar (21).

Nonfarmakolojik Yöntemler

Fibromiyalji tedavisinde uzun dönem tedavisinde nonfarmakolojik yöntemlerin daha etkili olduğu düşünülmektedir.

Hasta Eğitimi

Yapılan çalışmalarda hasta eğitiminin Fibromiyalji semptomları üzerinde olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple hasta eğitimi tedavinin bir parçası olarak düşünülmüştür. Bu eğitimdeki amaç; hastanın negatif duygularını etkinlik ve umut gibi pozitif duygulara çevirmektir. Eğitim sırasında hastaya semptomlar açıklanmalı ve bu hastalığın yıkıcı bir hastalık olmadığı vurgulanmalıdır. Hasta eğitimi bireysel veya grup halinde yapılabilir. Hastalara tedavi yöntemi olarak ilaç ve ilaç dışı seçenekler anlatılmalıdır. Hastalara bilişsel davranışsal uygulamalarla, semptom ve semptomların kontrolünde etkili olduğu gösterilmelidir (44).

Egzersiz

Fibromiyalji'li kadınların kas gücü sağlıklı kadınlara göre düşüktür (40). Fibromiyalji'de hastalığa bağlı ağrı ve yorgunluğun inaktiviteye, inaktivitenin kaslarda dekondisyona yol açtığı; dekondisyone kasların mikrotravmalardan daha fazla etkilendiği, sonuçta daha fazla ağrı ve yorgunluğa neden olduğu öne sürülmektedir. Bu sebeple fibromiyalji hastalarında yapılan egzersiz ile semptomlarda ve psikolojik durumda iyileşme olduğu görülmüştür (44).

Fibromiyalji tanısı konmuş hastaların üzerinde 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 jogging veya kademeli koşu yaptırılmıştır. Bu kontrollü çalışmada aerobik egzersizin Fibromiyalji belirtilerini azalttığı ve buna ek olarak tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (22).

Elektriksel Stimulasyon

Fibromiyalji tedavisinde kronik ağrılı durumlarda kullanılan Beyin modülasyon tekniklerinin yararı olduğu gösterilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda epidural elektrotlar veya tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) ile motor korteks stimülasyonu refrakter merkezi ağrısı olan hastalarda ağrıyı azaltmada yararı gösterilmiştir (59,60).

Transkraniyal doğru akım stimülasyonu ağrı tedavisi için güçlü bir teknik olup, Transkraniyal doğru akım stimülasyonu ile spinal kord ve Fibromiyalji ile çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada spinal kord nedeni ile kronik ağrısı mevcut olan hastalarda Transkraniyal doğru akım stimülasyonu yapılmış. Bu hastalarda plasebo grubuna göre ağrı düzeyini azaltmada etkili bulunmuştur. Buna ek olarak kümülatif analjezik etkisi olduğu ve son seansla birlikte Görsel Analog Skalada üzerinde ağrının azalması belirgin olarak görülmüştür (61).

Akupunktur

Fibromiyalji tedavisinde akupunktur tedavisinin sonuçları halen tartışmalıdır. Akupunktur MSS yapılarında nöronal aktivite düzeyini azalttığı görülmüş buna rağmen klinik yararların küçük çapta ve kısa süreli olduğu gösterilmiştir (22).

Enjeksiyon

Fibromiyalji ile ilişkili bir miyofasiyal ağrı bileşeni olan bazı hastalarda, eşlik eden miyofasiyal ağrı tedavisinin yararlı olduğu düşünülmüştür (62).

Prognoz

Semptomlar genellikle yaşam boyu ataklarla seyreder. Bazı hastalarda semptomlar yaşamı kalitesini çok etkilemezken başka bir grup hastada süreğen ve şiddetli semptomlar nedeniyle yaşam kalitesi ileri derece bozulabilir (44).

2.2. Renal Transplantasyon

2.2.1. Renal Transplantasyon Tarihçesi

Renal transplantasyon, ilk kez 1954 yılında Dr. Joseph Murray ve ekibi tarafından tek yumurta ikizleri arasında gerçekleştirilmiştir. O dönemde, tek yumurta ikizleri dışında yapılan nakillerde immun sistemin baskılanması amacıyla tüm vücut ışınlanması ve steroidler kullanılmıştı. Schwartz ve Damesheck'in 6-merkaptopürin, Medawar'ın prednizolon üzerine yaptıkları çalışmalar, bu ajanların immun sistemi baskıladığını ve greft sağkalımı üzerine olumlu etkilerini kanıtlamıştır. Takip eden yıllarda, 6-merkaptopürin'in yerini daha az toksik bir ajan olan azatiyopirin almasıyla, 1962 yılından sonra, azatiyopirin ve prednizolon standart ikili immünsüpresif tedavi olarak kullanılmaya başlandı. Bu tarihten sonra da, özellikle rejeksiyona uğrayan greft böbrek histopatolojisi üzerine çalışmalar sürdürüldü. 1966'da hiper akut rejeksiyonun önüne geçilmesi amacıyla Kissmeyer ve Nielsen tarafından direkt cross-match yönteminin uygulanmasına başlandı ve kadavradan renal transplantasyonu tekrar gündeme taşıdı. Ting ve Morris Klas-I antijenler ve HLA-DR grubunun önemini ortaya çıkaran çalışmalar yaptılar. Calne ve arkadaşları, 1978'den itibaren anti-timosit globulini kullanmaya başladılar. Siklosporin-A 1983 yılında immunsüpresif tedaviye dahil oldu. Steroid, azatiyopirin ve siklosporin-A kombinasyonu ile, beş yıllık greft sağkalım oranları %80'in üzerine çıktı. Bu büyük başarı oranı, renal transplantasyonu da daha yaygın ve tercih edilen bir tedavi haline getirdi. Sonraki yıllarda, FK-506 (Tacrolimus), Mikofenolik asid (Mycophenolate Mophetyl), ve Rapamisin (Sirolimus) immunsüpresif tedavi ajanları olarak tedavide yer almaya başladı ve beş yıllık greft sağkalımı oranları %90'ı aştı. Türkiye'de ise, canlıdan ilk başarılı allograft böbrek nakli 1975'te, ilk kadavradan böbrek nakli ise 1978'de Dr. Mehmet Haberal tarafından gerçekleştirildi.

Üzerinden geçen yarım asrı aşkın süre içerisinde, böbrek nakli, son dönem kronik böbrek yetmezliği gelişmiş hastaların tedavisinde, hemodiyaliz ve periton diyaliziyle birlikte, başlıca tedavi seçeneği olarak yerini almıştır.

2.2.2. Renal Transplantasyon Tanımı

İnsan vücudunda, bel kemiğinin sağ ve sol tarafında yerleşmiş, yaklaşık 12 cm uzunluğunda ve 150 gr ağırlığında iki adet böbrek bulunur. Her böbrekte yaklaşık bir milyon kadar nefron bulunur. Bu yapılar damarlarla kendilerine gelen kanı süzerek idrarı oluşturmaktadır. Böbreğin en önemli görevi kanı zararlı atıklardan temizlemek, vücudun su

ve tuz dengesini düzenleyerek tüm organ ve sistemlerin uyum içinde çalışmasını sağlamaktır. Kan yapımında görev alan (eritropoetin) salgılamak, kan-kalsiyum düzeyini ayarlayarak kemik yapısını korumak, kırmızı kan hücrelerinin yapımını sağlamak böbreğin görevleri arasındadır. Böbreğin bu görevlerini dönüşümsüz bir şekilde yitirmesi ile ortaya çıkan hastalık tablosuna son dönem böbrek yetmezliği ya da üremi denir. Bu tabloda idrarın çok az olması ya da olmaması nedeni ile vücutta toksik maddeler birikir. Hastalarda hipertansiyon, anemi, yorgunluk, kemik ağrıları, ödem, kilo artışı gibi semptomlar ortaya çıkar.

SDBY’de 3 temel tedavi prensibi vardır;

- Hemodiyaliz
- Periton diyalizi
- Böbrek transplantasyonu’dur (2,62).

Renal transplantasyon, son dönem kronik böbrek yetmezliği tedavisinde, diyaliz tedavilerine kıyasla, şüphesiz en etkin tedavi şeklidir. Hastaların, transplantasyon sonrası, yüksek yaşam kalitesi, düşük morbidite ve mortalite oranları, aktif sosyal yaşama katılımları bu etkinliği sağlayan başlıca faktörler olarak sıralanabilir. Böbrek vericisi (donör) canlı veya kadavra olabilir (63). Renal transplantasyon, diyaliz tedavisi görmekte olan hastalarla karşılaştırıldığında, yaşam kalitesi göz önüne alındığında, çok büyük bir fark ortaya çıkmaktadır. Hastalar, transplantasyon sonrası, daha yüksek oranda çalışma hayatına katılmakta, anksiyete ve depresyon oranlarında gözle görülür bir düşüş ortaya çıkmaktadır. Fonksiyone greft böbrek sayesinde, hastalar her tür diyaliz komplikasyonundan uzak kalmakta, enfeksiyon, anemi, elektrolit bozuklukları, kanama, kemik mineral bozuklukları büyük ölçüde ortadan kalkmakta, hastaneye yatış oranlarında çok büyük düşüş göstermektedir (11). Böbrek naklinin başarısını artırmak için nakil öncesinde alıcı ve donöre ait pek çok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Başarılı böbrek nakli, son dönem kronik böbrek yetmezliği hastalarında, yaşam kalitesini artırır, sağkalımı uzatır (65,66). Sağkalımı uzatmada, hastaların diyalize girmeden (preemptif) olarak renal transplantasyon yapılması olduğunu gösteren çeşitli araştırmalar vardır (67). Bununla birlikte, transplantasyonun başarısını belirleyen en önemli faktörlerden biri, alıcının, doğru bir şekilde değerlendirilmesinden ve transplantasyonu etkileyebilecek sorunlarının hızlı ve etkin bir şekilde çözülmesiyle gerçekleştirileceğine vurgu yapmak gerekir. Yarım asrı aşan geçmişiyle birlikte, renal transplantasyonda, alıcının değerlendirilmesi büyük ölçüde standardize edilmiş ve izlenecek yol için çeşitli rehberler yayınlanmıştır. Bu rehberlerden yola çıkarak, alıcılarda değerlendirilmesi gereken başlıca durumlar sırasıyla; doku

uyumluluğu, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, enfeksiyöz komplikasyonlar, obezite, primer böbrek hastalığı, gastrointestinal, genitoüriner, pulmoner sistemlerin ve psikososyal açıdan alıcının multidisipliner olarak değerlendirilmesi olarak sıralanabilir (68,69).

Günümüzde, bir çok transplantasyon merkezinde, flow-sitometrik cross-match analizi yapılmaktadır ve greft sağkalımı konusunda daha net tahminler sağladığına dair çalışmalar mevcuttur (66).

Renal transplantasyon, son dönem kronik böbrek yetmezliği tedavisinde, diyaliz tedavilerine kıyasla, şüphesiz en etkin tedavi şeklidir. Özellikle son 20 yılda, Renal transplant hastasına yaklaşımdaki gelişmeler, hem greft hem hasta sağkalımında belirgin başarılar sağlamıştır. Bu başarılarla bağlı olarak, alıcı havuzuna daha karmaşık ve daha yaşlı son dönem kronik böbrek yetmezliği hastaları da dahil edilmiştir.

Renal transplantasyonun başarısı, ancak uygun şartlarda ve başarılı şekilde gerçekleştirilmiş nakil sonrasında, renal transplant alıcılarının yakın ve uygun takibi, bu özel hasta grubuna yaklaşımın uzman ekiplerce gerçekleştirilmesi ve her tür sorunlarının özel bir biçimde ele alınmasıyla gerçekleştirilebilir. Böbrek transplantasyonu sonucu ortaya çıkabilecek cerrahi komplikasyonlar nadir değildir. Ortaya çıktığında hasta ve greft yaşamını tehlikeye atacağından derhal tanı ve tedavisi gereklidir (71). Cerrahiye bağlı ve cerrahi dışı komplikasyonların klinik prezantasyonu benzer olabilir. Erken dönemde greft disfonksiyonu akut rejeksiyon ya da üriner kaçığın bir bulgusu olabilir. Ateş ve grefte hassasiyet yara enfeksiyonu ya da rejeksiyonun habercisi olabilir. Bu nedenle postoperatif cerrahi komplikasyonların tanınması güç olabilir ve hastanın çok yakın takibini gerektirir. Yara enfeksiyonu, Lenfösel, kanama, Arteriel veya venöz tromboz, Üriner kaçık erken postop en sık görülen komplikasyonlardır. Geç dönemde ise renal arter stenozu, lenfösel, üriner obstrüksiyonlar potansiyel komplikasyonlardır (72,85).

Transplantasyon son dönem böbrek yetmezliğinin tek tedavisi olmakla beraber komplikasyonları fazla olan bir tedavi yöntemidir. En tehlikeli komplikasyonu da vücudun grefte karşı immün yanıtı olan rejeksiyondur. Rejeksiyon organ transplantasyonunu olumsuz yönde etkileyen, sınırlayıcı bir faktördür (72,86).

1980'li yılların başında siklosporinin ve 1990 başlarında mikofenolat mofetilin kullanıma girmesiyle beraber, artmış allograft yaşam süresi ile beraber, rejeksiyon oranlarında azalma gözlenmiştir. Allograft rejeksiyonu, alıcının verici MHC antijenlerini tanıması ve bunun sonucunda hücrel ve humoral immunitenin aktivasyonu ile başlatılır.

Transplantasyon sonrası ilk bir yıldaki graft disfonksiyonunun en sık nedeni akut rejeksiyondur.

Akut rejeksiyon: Posttransplant herhangi bir zaman gelişebilirse de en sık ilk 6 ay içinde ortaya çıkar. Birden fazla yapılan nakillerde akut rejeksiyon oranının %40'ları bulunduğu, akut rejeksiyon geçirenlerde bir yıllık graft ömrünün geçirmeyenlere göre %10 kısaldığı bilinmektedir (83).

Hiperakut rejeksiyon: Alıcıda mevcut antidonör antikörlerin graft vasküler endoteli üzerindeki antijenlerle reaksiyonu sonucu gelişir. ABO kan grubu uyumsuzluğu ve pozitif cross-match en temel nedenleridir. Hiperakut rejeksiyonun tedavisi yoktur. Plazmaferez denenmiş ancak faydalı olmamıştır (88,89).

Akselere rejeksiyon: En sık görülen rejeksiyon tipidir. Genellikle transplantasyonun ilk haftasında ortaya çıkar. Donör alloantijenleriyle daha önce karşılaşmış olan alıcının sensitizasyonu sonucu gelişir. Ates, oligüri, greftte hassasiyet ve büyüme görülür (88,89).

Kronik rejeksiyon: 3-4. aydan sonra görülür. Kronik vasküler tiptendir. Renal fonksiyon bozuklukları ile tanınır ve sıklıkla hipertansiyon vardır. Kronik böbrek yetmezliğini taklit eder. Tedaviye genellikle yanıt vermez (84-86,90).

Rejeksiyonu engellemek yada tedavi etmek için kullanılan ilaçlar aşağıda belirtilmiştir:

Antikörler

Periferik T lenfositlere yönelik olarak, T lenfosit yüzey antijenlerini hedef alan poliklonal ve monoklonal antikörler, renal transplant immunsupresyonunda kullanılmaktadır. Bu sayede, allografta karşı immün cevabın başlamasına engel olunmaktadır. Genel kullanımda 2 adet poliklonal antikör preparatı mevcuttur: antitimosit globulini (Atgam) ve tavşan antitimosit globulini (Thymoglobulin). Her ikisi de, bu hayvanların insan lökositleriyle immunize edilmesi ile elde edilmektedir ve en sık yan etkileri alıcıda serum hastalığıdır (92).

OKT3 (Muromonab) kullanımdaki ilk monoklonal antikördür. İnsan T hücrelerinde CD3 kompleksini oluşturan proteinlerden birine karşı oluşmuş bir fare antikörüdür. B antikörün CD3 kompleksine bağlanması sonucu, T hücre inaktive edilir ve sinyal transfüzyonu engellenir. En belirgin OKT3 yan etkisi, başlangıçta T lenfositlerden dolaşıma sitokinlerin salınmasıdır. Bu sitokin salınımı sendromu ilk bir kaç doz uygulamasında olur ve ateş, kapiller sızıntı ve baş ağrısı, aseptik menenjit gibi nörolojik semptomlara neden olur. Fareden elde edilmesi ve monoklonal olması nedeniyle, OKT3'e karşı alıcıda antikör oluşması kolay ve siktir. Bu nedenle, ikinci kez kullanılmasının

düşünüldüğü hallerde, hastada OKT3'e karşı antikor oluşup oluşmadığı test edilmelidir (72).

Monoklonal anti CD25 α antikorları, basiliximab (Simulect) ve daklizumab (Zenapax) aktive T lenfositlerden salınan İnterlökin-2 (IL-2)'nin α sub-ünitesine karşı gen mühendisliğiyle oluşturulmuş insan monoklonal antikorlarıdır. IL-2 en önemli T lenfosit mitojenlerinden biridir. Anti-IL-2 antikorlar, dolaşımdaki T hücrelerini ortadan kaldırmaz, fakat onların çoğalmalarını engeller. Yan etkileri azdır ve uzun yarı-ömürleri nedeniyle uzun süreli immünsupresyon sağlarlar.

Kalsinörin İnhibitörleri

Kalsinörin inhibitörleri Siklosporin A ve Takrolimus'tur. Kimyasal olarak farklı olmalarına ve farklı intrasellüler proteinler üzerinden etki göstermelerine rağmen, her ikisi de sonuçta immünsupresif etkilerini intrasellüler fosfataz kalsinörine bağlanarak gösterdikleri için aynı grupta ele alınırlar. Kalsinörin, regülatuar sitozolik proteinlerin fosfatlarına bağlanarak, bunların nükleusa translokasyonunu ve sitokin genlerin ekspresyonunu artırmalarını sağlar. Siklosporin A ve takrolimus kalsinörin bu fonksiyonunu inhibe ederek, T hücre reseptörlerinden nükleusa olan sinyalleri engeller ve T lenfosit aktivasyonunu durdururlar. Çeşitli yan etkileri vardır. Bunlar arasında, nefrotoksisite, nörotoksisite (nöbet, tremor, nadiren lökoensefalopati), diyabet, hipertansiyon, hirsutizm (siklosporin) ve alopesi (takrolimus) sayılabilir (91).

Target of Rapamycin (TOR) İnhibitörleri

TOR inhibitörleri olan Rapamisin (Sirolimus) ve Everolimus, kimyasal olarak makrolid grubu antibiyotiklere benzer yapıya sahiptirler. Etkilerini intrasellüler bir protein olan TOR'a bağlanarak, T lenfositler ve kısmen B lenfositler üzerinde immünsupresyon yaparak gösterirler. TOR proteini, IL-2 ve diğer mitojenik reseptörlerin yapımında düzenleyici rol oynayan bir regülatuar kinaz olup, aktive hücrelerin hücre siklusuna katılmasını sağlar. TOR inhibitörleri ise, G1'den S fazına geçişi engelleyerek, bu hücrelerin aktivasyonunu ve proliferasyonunu engellerler. Bu sınıftaki immünsupresiflerin yan etkileri arasında, bozulan fibroblast proliferasyonuna bağlı gecikmiş yara iyileşmesi, lenfosit, hiperlipidemi, hematolojik anormallikler ve trombositopeni sayılabilir. Kalsinörin inhibitörlerinden farklı olarak nefrotoksik etkileri saptanmadığı için, kalsinörin inhibitörlerinin yan etkileri ortaya çıkarsa, iyi birer alternatif olarak değerlendirilebilirler.

Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil (MMF) renal transplantasyonda antiproliferatif ajan olarak Azatiyoprin'in yerini almış durumdadır. MMF'nin aktif metaboliti olan Mikofenolat, guanin nükleotidlerinin sentezinde hız kısıtlayan önemli bir enzim olan "inozin monofosfat dehidrogenaz" (IMPDH) enzimini inhibe ederek etki gösterir. MMF, T lenfositlerin guanin sentezini engeller ve T lenfosit proliferasyonunu DNA sentezi üzerinden durdurur. MMF'in en sık görülen yan etkileri, hematolojik (en sık lökopeni) ve gastrointestinal (en sık diare)'dir.

Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin çok yaygın ve farklı etkileri vardır, çünkü memeli hücrelerinin çoğunun sitozolünde glukokortikoid reseptörleri bulunmaktadır. Kortikosteroidlerin antijen sunan hücrelerin (dendritik hücreler, makrofajlar,vb.) ve T lenfositlerin sitokin yapımını direkt olarak inhibe ederek immüsupresyon sağlamaktır. Kortikosteroidler, ayrıca hem immün hücrelerin migrasyonunu direkt olarak engelleyerek, hem de immün hücre göçünü sağlayan kemokinlerin yapımına engel olarak daha genel bir anti-enflamatuar etki de gösterirler.

İmmüsupresif İlaç Seçimi

Günümüzde, başlangıç immüsupresif tedavi elimizde bulunan alternatiflerin çoğalmasıyla birlikte, transplantasyon merkezlerinde farklılıklar göstermektedir. Çoğu merkez, peri-operatif dönemde, bir monoklonal ya da poliklonal antikör rejimi ile, alıcılara "indüksiyon tedavisi" vermektedir. Yan etkilerinin görece azlığı nedeniyle, en sık olarak Anti-CD25 α (basiliximab ve daclizumab) tercih edilmekte ve bu indüksiyon tedavisiyle akut rejeksiyon oranlarında belirgin bir düşüş sağlanmaktadır. Timoglobulin ve Atgam gibi T-lenfositlere karşı antikör kullanımı ise, genellikle yüksek rejeksiyon riski olan hastalara saklanmaktadır. Yüksek riskli hastalar olarak; yüksek panel reaktif antikör (PRA) yüzdesi olan alıcılar, daha önce renal transplantasyon yapılmış hastalar, daha önce transplantasyondan sonraki ilk yıl içinde rejeksiyon gelişmiş olan hastalar ve eş zamanlı böbrek-pankreas transplantasyonu yapılan hastalar sayılabilir. Ek olarak, bu poliklonal antikörlerin kullanımı, gecikmiş greft fonksiyonu olan alıcılarda bir kalsinörün inhibitörü kullanmadan önce böbrek fonksiyonunda düzelmeye katkıda da bulunabilmektedir. İndüksiyon tedavisinin uzun dönem greft sağkalımına etkisi ise tartışmalıdır.

“Bazal immüsupresyon” terimi, terapötik rejimin temelini oluşturan Primer koruyucu immüsupresif tedaviler olarak tanımlanabilir. Günümüzde tercih edilen 2 seçenekten söz edilebilir. En yaygın kullanılan, Tacrolimus ya da Siklosporin A'nın içinde yer aldığı kalsinörin inhibitörü temelli immüsupresif rejimdir. Bu tedaviler, geleneksel dozlarda ve 12 saatlik ilaç düzeyi ölçümleri ile başlanmaktadır. Kalsinörin inhibitörleri, MMF ve kortikosteroidlerle kombine edilirler. Bu rejimle, transplantasyon sonrası ilk yıl içerisinde %15-20'lik akut rejeksiyon oranları sağlanmaktadır. Bir diğer seçenek, TOR-inhibitörü bazlı immüsupresyondur ki, bu rejimde, Sirolimus ya da Everolimus, düşük doz kalsinörin inhibitörleri ve prednizolon ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Kalsinörin inhibitör dozunun düşürülmesinin, TOR inhibitörlerinin potent immüsupresif özellikleri sayesinde, akut rejeksiyon riskinde yükselme olmaksızın nefrotoksisite riskini düşürdüğü düşünülmektedir. Son zamanlardaki çalışmalar, TOR-inhibitör bazlı tedavilerin, akut rejeksiyondan korunmada, kalsinörin inhibitör bazlı tedavilere göre üstünlüğünü göstermektedir.

İmmüsupresif rejim seçimi, her bir hastanın profili, olası yan etkiler değerlendirilerek de yapılabilir. Örneğin, gecikmiş yara iyileşmesi riski olan hastalarda, TOR inhibitör bazlı tedavi ilk planda düşünülmezken, tip 2 diyabet açısından yüksek riskli grupta olan alıcılar için Kalsinörin inhibitörleri tercih edilmez. Siklosporine bağlı hirsutizm, kadın alıcılar için bir diğer tercih edilmeme nedeni olabilir (91).

Nadir istisnalar dışında, hemen tüm renal transplant alıcıları, allograftını korumak için ömür boyu immüsupresif tedavi almak zorundadırlar. İlaç dozları ve kan düzeyleri, erken dönemde akut rejeksiyonu önlemek amacıyla yüksek tutulurken, ilk yıl içerisinde, başlangıç dozlar düşürülerek, idame tedavi dozları uygulanmaktadır. Bu noktada, her merkez, kendi tecrübeleri ışığında tedavilerini belirlemektedir.

Kemik mineral dansitesinin düşük devam etmesi hem kadın hem erkek transplant alıcılarında, kemik dansite kaybı en önemli problemlerdendir. Bu sorun, başlıca kullanılan kortikosteroid tedavisine ve transplantasyon öncesi de zaten var olan kemik hastalıklarına bağlıdır. Transplant hastalarında kemik mineral bozuklukları, yüksek kemik döngüsü (osteoporoz) ya da düşük kemik döngüsüne (adinamik kemik hastalığı) bağlı olabilmektedir. Alıcılar, transplantasyon sonrası 3. aydan itibaren başlanarak periyodik olarak taranmalı, kemik-mineral dansitometrisi ölçümleri uygulanmalıdır. Düşük kemik yoğunluğu ve yüksek kemik döngüsü olan hastalar (bu durum yüksek deoksipiridinolin ve piridinolin değerleriyle gösterilebilir), antiresorptif ajanlar olan bifosfonatlardan fayda görmektedirler. Hiperkalsemi varlığı dışında, tüm Renal transplant hastalarına oral

kalsiyum ve yeterli miktarda D vitamini replasmanı önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda Böbrek nakli hastalarında osteoporoz sıklığı %27-57 arasında bildirilmektedir. Kemik mineral dansitesindeki azalma kırık riskini de artırmaktadır. Dual enerji x-ray absorpsiyometri yöntemi ile ölçülebilir. Nakil sırasında ölçülmeli, takipleri yılda 1 kez (veya 2 yılda bir kez) yapılmalıdır (82).

2.2.3. Renal Transplantasyon Sonrası Kas-İskelet Sistemi Patolojiler

Renal transplantasyon sonrasında birçok kas-iskelet sistemi patolojisi görülebilmektedir. Bu patolojilerin pek çoğunda kemik ve eklemlerde ağrılar olabilmesine rağmen gerek fizik muayene gerekse laboratuvar bulguları FMS'ndan ayırt edilmeleri güç değildir. Üzerinde durulması gereken nokta bu patolojilerden herhangi birinin varlığının FMS olasılığını ekarte ettirememesidir; FMS diğer kas-iskelet sistemi patolojileri ile bir arada bulunabilir.

Kemik hastalığı gelişiminde nakil sonrası risk faktörleri şunlardır:

1. GFR'nin düşük olması (pek çok nakil hastası evre 2-3-4 KBY): GFR ile ilişkili olarak pek çok hastada metabolik asidozis devam etmektedir. Ayrıca ilaçların neden olduğu diyare, renal tubuler asidoz, nakil sonrası metabolik asidoz ve kemik kaybı arasındaki ilişki net değildir. Bu konuda yapılmış klinik çalışma sayısı azdır. Yapılan bir çalışmada bu ilişki net olarak gösterilememiştir (74).

2. Hiperparatiroidinin devam etmesi: Transplantasyon yapılan SDKBY hastalarının çoğunda sekonder hiperparatiroidizm mevcuttur Hiperparatiroidizm nakil öncesi ve nakil sonrası kemik kaybında çok önemli rol oynar. Hastanın nakil öncesi durumuyla ilişkilidir (diyaliz süresi, nakil öncesi sekonder hiperparatiroidizmin şiddeti). Bazı çalışmalarda nakil sonrası 6 ay içinde hastaların %50'den fazlasında PTH yüksekliği gösterilmiştir. Hastaların %1,3-20'de nakil sonrası paratiroidektomi gereksinimi olduğu bildirilmektedir (75). PTH düzeylerinde nakil sonrası hızlı bir düşüş olur, bunun nedeni PTH-C terminalin klirensindeki artıştır. Hastaların çoğunda nakil sonrası 6 ay içinde PTH düzeyleri normale döner. Nakil sonrası GFR düzeyi ile PTH düzeyleri yakın ilişkilidir (76).

Ayrıca PTH düzeyleri; D-vitamini durumu, fosfor metabolizması, hipokalsemi / hiperkalsiüri durumundan etkilenebilir. Hastalarda yüksek paratiroid hormon düzeyleri nedeniyle, transplantasyon sonrası fosfat kaybı ve artmış kalsiyum tutulumu görülmektedir. Bu nedenle, hipofosfatemi, nakil sonrası sık görülen ve uygun şekilde replase edilmesi gereken bir sorundur. Serum fosfor düzeyleri 2 mg/dL'nin üzerine çıkarılmalıdır. Hiperkalsemi, genellikle hafif düzeydedir ve sekonder hiperparatiroidizm

spontan olarak genellikle düzelmektedir. Buna karşın, olası bir paratiroid adenomuna karşı, persistan hiperkalsemisi olan hastalarda dikkatli olmak gereklidir.

3. Ciddi hiperkalsemi: Hiperkalsemi insidansı %8,5-65 arasında değişmektedir. Başarılı böbrek naklinden sonra vakaların çoğunda bu durum spontan olarak düzelir (72).

Ciddi hiperkalsemi nedenleri arasında ; sekonder hiperparatroidi'nin devam etmesi, yumuşak doku kalsifikasyonlarının çözülmesi (rezolüsyonu), immobilizasyon, yüksek doz kortikosteroid kullanımı, hipofosfatemi sayılabilir (73).

4. Ciddi hipofosfatemi: Nakil sonrası sık görülen bir sorundur. Nakil sonrası sıklığı ilk 6 ay içinde %2-40 arasında bildirilmektedir. Nakil sonrası GFR ile ilişkili değildir (77). Hipofosfatemi nedenleri arasında ise immünosupresif ilaçlar, diüretikler, persistant hiperparatroidizm, tubuler fonksiyon bozukluğu sayılabilir.

5. Plazma 1,25-dihidroksi vitamin D düşüklüğü: Nakil öncesi mineral ve kemik metabolizması bozukluklarında önemlidir. Bu önemi nakil sonrasında devam etmektedir. Nakil öncesi endemik olan D-vitamini eksikliği nakil sonrasında devam etmektedir. Hastalarda nakil sonrası D-vitamini düzeyleri ortalama 10 ng/ml bulunmuştur (78).

6. Kullandığı ilaçlar (steroid, kalsinörin inhibitörleri, loop diüretikleri): Modern immünosupresif tedaviler ile akut allograft rejeksiyon oranları %15'in altına düşürülmüştür. Günümüzde, farklı immünosupresif ilaçlar, immün cevabın farklı aşamalarına etki etmektedirler. Bu sayede, immünosupresif ilaçların birlikte kullanımı ile aditif ve hatta sinerjistik etkilerinden faydalanmak olasıdır ve yan etki olasılığı da azaltılabilmektedir.

2.2.4. Renal Transplantasyon Yapılan Hastalarda Romatolojik Hastalıklar

Sistemik Lupus Eritematozis

Yıllar içerisinde lupus nefritinin prognozunda belirgin bir iyileşme olmakla birlikte, hala hastaların bir kısmında son dönem böbrek hastalığı gelişmektedir. Bu hastalarda, diğer birçok üremik hastada olduğu gibi böbrek transplantasyonu tercih edilecek tedavi şeklidir. Böbrek transplantasyonu sonrası hastalarda lupus nefriti gelişebilir.

Böbrek transplantasyonu sonrası lupus nefritinin yineleme riski ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Retrospektif çalışmalarda yineleme oranı %2-%4 arasında bildirilmektedir(35).

Genellikle yineleyen vakalarda aktif hastalığı düşündüren klinik bulgular veya serolojik belirteçler hastalığa eşlik etmemektedir. Transplantasyon yapılan hastalarda ,

SLE 'e bağlı ekstrarenal semptomların görölme sıklığı %5,7 gibi düşük düzeylerde-dir. Gerçekten de transplantasyon sonrası SLE aktivite indeksinin, diyalizdeki veya prediyaliz dönemdeki lupus hastalarına göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Amiloidozis

Böbrek transplantasyonu yapılan amiloid nefropatili hastalarda yineleyen hastalık %20-33 oranında görölmektedir(48). Ancak, yineleyen hastalığın greft kaybı üzerine önemli bir etkisi olmadığı belirtilmektedir.

Transplantasyon sonrası yineleyen amiloidozis olgularında etkinliği kanıtlanmış, önerilen bir tedavi şekli yoktur. Ailevi Akdeniz Ateşine (FMF) ikincil amiloidozisli vakalarda, kolşisin kullanımının amiloidozis gelişimini önlediğine dair çalışmalar vardır. Onaltı FMF'e sekonder ve 7 idiyopatik amiloidozisli renal transplant hastasının analiz edildiği bir çalışmada; hastaların tümüne transplantasyon sonrası idame kolşisin tedavisi verildiği, yalnızca idame tedaviye devam etmeyen bir hastada amiloidozisin yinelediği, idame kolşisin tedavisinin hem FMF semptomlarının, hem de amiloidozis nüks etmesini önlemede etkin olduğu belirtilmiştir(54).

Sistemik Vaskülitler

Antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitlere ikincil glomerülo-nefritlerin %20-40 'ında son dönem böbrek hastalığı gelişmektedir. Bu hastalarda renal transplantasyon uygun bir tedavi seçeneği olup, greft sağkalımı diğer transplant hastaları ile benzer oranlardadır. Transplantasyon sonrası dönemde yineleyen vaskülit gelişimi farklı vaka serilerinde % 11-50 arasında bildirilmiştir. Ancak bu serilerdeki hasta sayıları oldukça sınırlıdır. Nachman ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada 127 hastalık geniş bir populasyonun analizinde, sistemik vaskülitlerin böbrek transplantasyonu sonrası %17,3 oranında yinelediği saptanmıştır(58). Klinik olarak böbrek tutulumu yanında, sadece böbrek dışı organlar da tutulabilir. Bu çalışmada yineleyen hastalığın, olguların %40'ında yalnızca böbrek dışı organ tutulumu ile prezente olduğu gösterilmiştir.

Skleroderma

Hemodiyalize giren veya transplantasyon yapılan sklerodermalı hastalarda hasta sağkalım oranları genel diyaliz veya transplantasyon populasyonuna göre daha düşüktür. Ancak renal transplantasyon listesinde bekleyen sklerodermalı hastalarla, transplantasyon

yapılan sklerodermalı hastalar sağkalım açısından karşılaştırıldığında renal transplantasyon yapılan hastalarda sağkalımın daha yüksek olduğu hem de hastalığın sistemik manifestasyonlarında gerileme olduğu gösterilmiştir(64). Sistemik manifestasyonlardaki gerilemenin transplantasyon sonrası uygulanan kombine immünsüpresif tedaviye bağlı olduğu düşünülmektedir. Renal transplantasyon sonrası yineleyen skleroderma, farklı vaka serilerinde %20-50 arasında bildirilmektedir. Genel olarak hastalık transplantasyon sonrası ilk aylar ile 1-2 yıl arasında yinelemektedir(64). Bu nedenle sklerodermalı hasta grubunda, transplantasyon sonrası ilk 2 yılda rekürren hastalık açısından dikkatli olunması önerilmektedir.

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması

Ocak 1998 ile Aralık 2013 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesinde böbrek nakli olmuş, serum kreatinin değeri 3 mgr/dL altında olan , aktif enfeksiyon bulgusu olmayan düzenli poliklinik kontrolünde olan 128 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, sigara öyküsü, primer hastalığı, kullandığı immünsupresif tedavi rejimi kaydedildi.

Böbrek nakli olan hastalara ağrı yakınmalarının günlük yaşam üzerindeki etkilerini belirlemek açısından FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) adı verilen ve 0-100 arasında derecelendirilen bir anket yapıldı. Bu ankete göre puanın yüksek olması ağrının günlük aktiviteleri kısıtladığının göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Hastalara sorulan bu fiziksel etki ölçeği Burchardt ve ark. (93) tarafından FMS hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla yapılmış ve ülkemize özgü geçerlik güvenilirlik uyarlaması Sarmer ve ark. (94) tarafından uyarlanmıştır.

Ortalama bir FMS hastası 50 puan alırken, daha şiddetli etkilenmiş FMS hastaları genellikle 70'in üzerinde puan alır. İlk başlık 11 soru içerir ve fiziksel fonksiyon skalasını oluşturur. 11 soru skorlanır ve fiziksel engellilik toplam skoru elde edilir. Her alt başlık 4'lü Likert tipi skala ile puanlanır. Her alt başlık 0 (her zaman) - 3 (hiçbir zaman) arası puanlanır ve maksimum puan 33 olabilir. Hasta tarafından işaretlenen soruların puanları toplanır, soru sayısına bölünür ve 0-3 arası bir ortalama sonuç elde edilir. 2. başlık ters olarak skorlanır böylece daha yüksek skor engellilik anlamına gelmiş olur (örnek: 0=7, 1=6, 2=5, 3=4, 4=3, 5=2, 6=1, 7=0). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. Üçüncü başlık direkt olarak puanlanır (örnek: 7=7, 0=0). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. 4-10 arası sorular hasta tarafından 10 aşamalı puanlanır, skor her soru için 0-10 arasında puan alır. Hasta bir soruda eğer 2 rakam arasını işaretlerse 0,5 puan anlamına gelir. Her sorudan elde edilen cevaplar toplanıp toplam sonuç elde edilebilmesi için bir normalizasyon prosedürü gereklidir. Normalize edilmiş skorlar 0-10 arası puanlanmış olur ve 0= engellilik yok ve 10= maksimum engellilik anlamına gelir (93,94).

Tablo 3.1. FIQ: Fibromiyalji etki skalası (fibromiyalji etki sorgulaması)

| 1. Aşağıdaki aktiviteleri yapabiliyor musunuz? | Daima | Çoğunlukla | Ara sıra | Hiçbir zaman |
|---|-------|------------|----------|--------------|
| Alışveriş yapmak | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Çamaşır yıkamak | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Yemek hazırlamak | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Bulaşık yıkama/elle yemek hazırlamak | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Elektrik süpürgesi ile halı süpürmek | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Yatak yapmak | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Birkaç blok yürümek | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Arkadaş/akraba ziyareti yapmak | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Bahçe işleri yapmak | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Araba kullanmak | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Merdiven çıkmak | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 2. Son bir hafta içinde kendinizi kaç gün iyi hissettiniz? 0 1 2 3 4 5 6 7 | | | | |
| 3. Geçen hafta boyunca kaç gün fibromiyaljiden dolayı iş yapamaz duruma geldiniz? (dışarıda işiniz yoksa boş bırakın) 0 1 2 3 4 5 6 7 | | | | |
| 4. İşe gittiğiniz zaman, ev işlerinizi yaparken ağrı ve diğer semptomlar iş yapmanızı ne kadar engelledi? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 0: Problem yok, 10: Çok zor | | | | |
| 5. Ağrınızın düzeyi ne kadardı? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 0: Ağrı yok, 10: Çok ciddi ağrı | | | | |
| 6. Ne kadar yorgunsunuz? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 0: Yorgun değilim, 10: Çok yorgun | | | | |
| 7. Sabahları kalktığınızda kendinizi nasıl hissediyorsunuz? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 0: Dinlenmiş, 10: Çok yorgun | | | | |
| 8. Sabah tutukluğunuz ne kadar kötü? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 0: Hiç tutukluk yok, 10: Çok tutukluk | | | | |
| 9. Kendinizi ne kadar sinirli ve gergin hissediyorsunuz? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 0: Sakin, 10: Çok sinirli | | | | |
| 10. Kendinizi ne kadar çürük veya depresif hissediyorsunuz? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 0: Depresyon yok, 10: Çok depresif | | | | |

Fibromiyalji Etki Skalası (FES) değerlendirme kılavuzu

Toplam FES skoru maksimum 100'dür. Yüksek skorlar düşük fonksiyonellik düzeyini gösterir.

1. FES'in birinci bileşeninde bulunan alışveriş yapmak, çamaşır yıkamak, yemek yapmak, yatak düzeltmek gibi 11 adet günlük yaşam aktivitesi, likert skalasıyla 0-3 üzerinden değerlendirilir. Elde edilen toplam skor, hastaların yanıt verdiği madde sayısına bölünerek ortalama skor elde edilir. Bu ortalama skor normalizasyon sağlamak amacıyla 3,33 ile çarpılır.

2. FES'in ikinci bileşeninde hastalara geçen hafta boyunca kendilerini iyi hissettikleri gün sayısı (0-7) sorulur. Hastanın kendisini iyi hissettiği gün sayısı hastalıktan etkilenme şiddeti ile ters orantılı olduğu için 0=7, 7=0 olarak skorlanır. Skor, normalizasyon sağlamak amacıyla 1,43 ile çarpılır.

3. FES'in üçüncü bileşeninde hastaların geçen hafta boyunca ağrı ve diğer semptomlardan dolayı kaç gün işe gidemediği, ev işlerini yapamadığı sorulur. Belirtilen gün sayısı normalizasyon sağlamak amacıyla 1,43 ile çarpılır.

4. 4. ve 10. FES arası: VAS üzerinde belirtilen sayı olarak kaydedilir.

Toplam FES skoru= 1.FES + 2.FES + 3.FES + 4.FES + 5.FES +6.FES + 7.FES + 8.FES + 9.FES + 10.FES olarak hesaplanır.

Hastaların diğerk yakınmaları ile özgeçmiş ve soygeçmişlerine yönelik aşağıdaki sorular soruldu:

- eklemlerde şişlik
- parastezi
- huzursuz bacak bulguları
- uyku düzensizliği
- irritable kolon şikayetleri (roma kriterlerine göre)
- özgeçmişlerinde depresyon öyküsü
- ailede depresyon öyküsü
- depresyona yönelik ilaç kullanımı

Böbrek nakli olan hastaların poliklinik şartlarında ACR sınıflandırma kriterlerinde belirttiği gibi 18 noktasının tümü muayene edildi (Bkz. Şekil 2.1). Her bir hassas noktaya ACR nin önerileri ile elin başparmağının pulpası ile saniyede 1 kg/cm artırılacak şekilde 4 kg/cm²'lik basın uygulandı. Bası ile hastanın hassasiyet veya ağrı olduğunu söylemesi pozitif olarak kabul edildi.

Hasta muayenesinde ve sorgulamasında en az 3 aydır yaygın vücut ağrısı olduğunu söyleyen, ağrısının 4 kadran ve üzerinde olduğunu bildiren ve muayenede hassas nokta sayısı 11 ve üzerinde olan hastalara Fibromiyalji Sendromu tanısı kondu.

Fibromiyalji sendromu açısından hastalar şu şekilde sınıflandırıldı:

Grup I-Normal: Yukarıdaki kriterleri karşılamayan tüm hastalar normal gruba dahil edildi.

Grup II-Olası Fibromiyalji grubu: En az 3 aydır yaygın vücut ağrısı olduğunu söyleyen, ağrısının 4 kadran ve üzerinde olduğunu bildiren ve muayenede hassas nokta sayısı 6-10 arasında olan hastalar

Grup III-Fibromiyalji Sendromu grubu: En az 3 aydır yaygın vücut ağrısı olduğunu söyleyen, ağrısının 4 kadran ve üzerinde olduğunu bildiren ve muayenede hassas nokta sayısı 11 ve üzerinde olan hastalar.

Böbrek nakli olan hastaların geriye dönük 6 aya ait labratuar verilerinin ortalamaları alındı.

Böbrek nakilli hastalarda değerlendirilen biyokimyasal parametreler aşağıda gösterilmiştir:

- kan hemoglobin düzeyi
- kan lökosit sayımı
- eritrosit sedimentasyon hızı

- C-reaktif protein (CRP)
- serum kalsiyum düzeyi
- serum fosfor düzeyi
- serum ürik asit düzeyi
- serum alkalen fosfataz düzeyi
- serum parathormon düzeyi
- serum alanin amino transferaz düzeyi
- serum tiroid stimulan hormon düzeyi (TSH)
- serum laktat dehidrogenaz düzeyi (LDH)
- serum HBsAg, anti-HBs ve anti-HCV

Tam kan sayımı Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Merkez laboratuvarında ‘enzmatic-colorimetric test’ (STANBIO) ile, serum albümin, AST, ALT, LDH ve ALP düzeyleri ‘clinic chemistry analyser’ (Roche Moduler) ile, TSH, sirolimus, tacrolimus, siklosporin düzeyleri ‘chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA)’ (Abott-ARCHITECT) ile, serum intakt PTH düzeyi ‘Microparticle Enzyme Immunoassay (MEAI)’ (Abbot-TDX) ile, serumda HBsAg ve anti-HBs (Abott-AxSYM System HBsAg (V2) ve anti-HCV (Abott-AxSYM System HCV version 3.0 assay) MEIA ile, HBV-DNA ‘polymerase chain reaction’ (PCR) ve HCV-RNA reverse transcriptase-PCR ile, ESH ölçümleri EDTA’lı kandan fotometrik-kinetik yöntemle otomatize sedim cihazı olan TEST-1 (Alifax) cihazında ölçüldü. Fosfor Phosphomolybdate, Kalsiyum Arsenazo, Kreatinin Kinetic Alkaline Picrate ve CRP Turbidimetric /immunoturbidimetric yöntemleri ile çalışıldı.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin normal dağılıma yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle incelendi. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde Conover’in parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden

olan durum(lar) tespit edildi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare, Fisher'in kesin sonuçlu veya Olabilirlik Oran Testiyle değerlendirildi.

Kontrol grubu ile olası fibromiyalji ve kontrol grubu ile fibromiyalji sendromu gruplarını ayırt etmede en fazla belirleyici olan eklenen(ler)i tespit etmek için Çoklu Terimli Lojistik Regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda etkili bulunan olası tüm değişkenler aday faktörler olarak regresyon modeline dahil edildi. Her bir değişkene ait odds oranı, %95 güven aralığı ve wald istatistikleri hesaplandı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,334$). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$), Grup I ve II'ye göre Grup III'te kadınların oranı erkeklere kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Kadın ve erkek p değerleri sırası ile $p<0,001$ ve $p=0,031$ bulunmuştur. Grup I ve Grup II arasında ise cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,431$).

Gruplar arasında olguların medeni durumlarının dağılımı istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,545$). Sigara öyküsü yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,705$). Bulgular tabloda görüldüğü üzeredir.

Tablo 4.1. Gruplara göre olguların demografik özellikleri

| Değişkenler | Grup I (n:107) | Grup II (n:7) | Grup III (n:13) | p-değeri |
|----------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------|------------------|
| Yaş (yıl) | 37,9±11,3 | 31,4±9,8 | 37,7±11,0 | 0,334 |
| Cinsiyet | | | | <0,001 |
| Erkek | 66 (%61,7) ^a | 3 (%42,9) ^b | 0 (%0,0) ^{a,b} | |
| Kadın | 41 (%38,3) ^a | 4 (%57,1) ^b | 13 (%100,0) ^{a,b} | |
| Medeni Durum | | | | 0,545 |
| Bekar | 39 (%36,4) | 4 (%57,1) | 3 (%23,1) | |
| Evli | 65 (%60,7) | 3 (%42,9) | 9 (%69,2) | |
| Dul | 3 (%2,8) | 0 (%0,0) | 1 (%7,7) | |
| Sigara Öyküsü | 6 (%5,6) | 1 (%14,3) | 1 (%7,7) | 0,705 |

a: Grup I ile Grup III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), b: Grup II ile Grup III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,031$).

Grup I ile Grup II arasında ise uyku düzensizliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen ($p=0,677$), Grup I ve Grup II'ye göre Grup III'te uyku düzensizliği istatistiksel anlamlı olarak daha sık görülmekteydi ($p<0,001$ ve $p=0,007$).

Gruplar arasında halsizlik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup Grup I ve Grup II'ye göre Grup III'te halsizlik istatistiksel anlamlı olarak daha sık görülmekteydi ($p<0,001$ ve $p=0,031$). Grup I ile Grup II arasında ise halsizlik yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=1,000$).

Gruplar arasında irritable kolon sendromu ve depresyon öyküsü değerlendirildiğinde her ikisinde Grup I'e kıyasla Grup III'te daha sık görüldüğü saptanmıştır (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,014$). Gruplar arasında ailede depresyon öyküsü yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,091$). Gruplara göre olguların klinik özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Gruplara göre olguların klinik özellikleri

| Değişkenler | Grup I (n:107) | Grup II (n:7) | Grup III (n:13) | p-değeri |
|---------------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------|------------------|
| Eklem Şişliği | 7 (%6,5) | 0 (%0,0) | 3 (%23,1) | 0,118 |
| Parestezi | 22 (%20,6) | 1 (%14,3) | 5 (%38,5) | 0,334 |
| Huzursuz Bacak Sendromu | 21 (%19,6) | 3 (%42,9) | 1 (%7,7) | 0,182 |
| Uyku Düzensizliği | 33 (%30,8) ^a | 3 (%42,9) ^b | 13 (%100,0) ^{a,b} | <0,001 |
| Halsizlik | 47 (%43,9) ^a | 3 (%42,9) ^b | 12 (%92,3) ^{a,b} | 0,002 |
| İrritable kolon sendromu | 10 (%9,3) ^a | 1 (%14,3) | 5 (%38,5) ^a | 0,035 |
| Depresyon Öyküsü | 16 (%15,0) ^a | 1 (%14,3) | 6 (%46,2) ^a | 0,045 |
| Ailede Depresyon | 13 (%12,1) | 0 (%0,0) | 4 (%30,8) | 0,091 |

a: Grup I ile Grup III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), b: Grup II ile Grup III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Gruplar arasında böbrek yetmezliği etiyojilerinin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.3. Gruplara göre olguların etiyolojileri yönünden frekans dağılımı

| Etiyoloji | Grup I (n:107) | Grup II (n:7) | Grup III (n:13) | p-değeri |
|------------------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|-----------------|
| Alport | 2 (%1,9) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) | 0,708 |
| Crush sendromu | 1 (%0,9) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) | 0,842 |
| DM | 12 (%11,2) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) | 0,114 |
| FSGS | 3 (%2,8) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) | 0,594 |
| GN | 7 (%6,5) | 1 (%14,3) | 3 (%23,1) | 0,188 |
| GUT | 1 (%0,9) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) | 0,842 |
| HT | 17 (%15,9) | 0 (%0,0) | 1 (%7,7) | 0,233 |
| IGA NEF. | 2 (%1,9) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) | 0,708 |
| Konjenital | 1 (%0,9) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) | 0,842 |
| Nedeni bilinmeyen | 43 (%40,2) | 5 (%71,4) | 5 (%38,5) | 0,261 |
| Nefritik sendrom | 1 (%0,9) | 1 (%14,3) | 0 (%0,0) | 0,174 |
| Nefrotik sendrom | 2 (%1,9) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) | 0,708 |
| Oxalosis | 1 (%0,9) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) | 0,842 |
| Polikistik böbrek hastalığı | 4 (%3,7) | 0 (%0,0) | 1 (%7,7) | 0,620 |
| Pyelonefrit | 2 (%1,9) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) | 0,708 |
| Ürolitiazis | 2 (%1,9) | 0 (%0,0) | 0 (%0,0) | 0,708 |
| VÜR | 6 (%5,6) | 0 (%0,0) | 3 (%23,1) | 0,095 |

Gruplar arasında medyan ALT, kreatinin, kalsiyum, CRP, Sedimentasyon (ESR), fosfor, albumin, TSH, PTH, LDH düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.4).

Gruplar arasında medyan FIQ skorları yönünden Grup II ile Grup III arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen (p=0,551), Grup II ve Grup III'te FIQ skorları grup I'e kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001).

Tablo 4.4. Gruplara göre olguların laboratuvar ölçümleri

| Değişkenler | Grup I (n:107) | Grup II (n:7) | Grup III (n:13) | p-değeri |
|-------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------|
| ALT | 18 (8-74) | 15 (11-39) | 21 (8-47) | 0,791 |
| FIQ Skoru | 12,4 (1,5-63,0) ^{a,b} | 34,4 (23,4-46,6) ^a | 58,4 (20,4-65,2) ^b | <0,001 |
| kreatinin | 1,1 (0,6-2,1) | 1,1 (0,9-2,7) | 1,0 (0,6-1,3) | 0,074 |
| Ca | 9,4±0,5 | 9,5±0,4 | 9,1±0,8 | 0,167 |
| P | 3,3±0,6 | 3,5±0,8 | 3,2±0,9 | 0,544 |
| CRP | 2,0 (0,2-33,5) | 2,1 (0,5-18,3) | 2,4 (0,2-12,0) | 0,936 |
| ESR | 12,0 (2,0-75,0) | 12,0 (4,0-38,0) | 12,0 (2,0-37,0) | 0,876 |
| ALP | 82,0 (21,0-212,0) | 77,0 (60,0-98,0) | 94,0 (48,0-292,0) | 0,771 |
| Albumin | 4,1 (3,1-4,9) | 4,3 (3,6-4,4) | 4,0 (3,5-4,7) | 0,374 |
| TSH | 1,4 (0,3-6,0) | 1,3 (0,4-4,1) | 1,7 (1,0-2,7) | 0,856 |
| PTH | 113,0 (11,2-661,9) | 86,6 (50,8-201,0) | 121,0 (80,0-993,2) | 0,180 |
| LDH | 191 (102-358) | 192 (102-210) | 188 (112-357) | 0,774 |

a: Grup I ile Grup II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$), b: Grup I ile Grup III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$).

Gruplar arasında tacrolimus ve sirolimus kullanım sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p değerleri sırası ile $p=0,109$; $p=0,255$).

Gruplar arasında siklosporin kullanımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup söz konusu farka neden olan durum Grup II'ye göre Grup III'te siklosporin kullanımı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,031$). Grup I ile Grup II arasında ve Grup I ile Grup III arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,160$ ve $p=0,121$).

Gruplar arasında antidepresan kullanımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup Grup II ve Grup III'te antidepresan kullanımı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,003$ ve $p=0,003$). Grup II ile Grup III arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,651$).

Tablo 4.5. Gruplara göre olguların kullandığı ilaçlar yönünden frekans dağılımı

| Değişkenler | Grup I (n:107) | Grup II (n:7) | Grup III (n:13) | p-değeri |
|--------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------|
| Tacrolimus | 57 (%53,3) | 1 (%14,3) | 7 (%53,8) | 0,109 |
| Sirolimus | 28 (%26,2) | 3 (%42,9) | 6 (%46,2) | 0,255 |
| Siklosporin | 21 (%19,6) | 3 (%42,9) ^a | 0 (%0,0) ^a | 0,022 |
| Antidepresan | 3 (%2,8) ^{b,c} | 3 (%42,9) ^b | 4 (%30,8) ^c | <0,001 |

a: Grup II ile Grup III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,031), b: Grup I ile Grup II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,003), c: Grup I ile Grup III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,003).

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda grupları ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülen faktörlerin birlikte etkileri Çoklu Terimli Lojistik Regresyon analiziyle araştırıldı.

Diğer olası risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında Grup I ile Grup II'yi ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörler sırasıyla; FIQ skoru ve antidepresan kullanımı idi. Diğer olası risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında FIQ skoru arttıkça olası fibromiyalji görülme riski istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı [Odds Oranı: 1,140 (%95 Güven Aralığı: 1,051-1,237) ve p=0,002]. Diğer olası risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında antidepresan kullanmayan gruba göre antidepresan kullanan grupta olası fibromiyalji görülme riski 13,260 kat (%95 Güven Aralığı: 1,380-127,376) artmaktaydı (p=0,025).

Diğer olası risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında Grup I ile Grup III'ü ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörler sırasıyla; FIQ skoru ve antidepresan kullanımı idi. Diğer olası risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında FIQ skoru arttıkça fibromiyalji sendromu görülme riski istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı [Odds Oranı: 1,200 (%95 Güven Aralığı: 1,087-1,325) ve p<0,001]. Diğer olası risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında antidepresan kullanmayan gruba göre antidepresan kullanan grupta fibromiyalji sendromu görülme riski 21,038 kat (%95 Güven Aralığı: 1,239-357,177) artmaktaydı (p=0,035). Tablo 4.6'da bu karşılaştırmalar gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda grupları ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı etkisi görölen risk faktörlerinin birlikte etkilerinin çoklu terimli lojistik regresyon analiziyle incelenmesi

| Değişkenler | Odds Oranı | %95 Güven Aralığı | | Wald | p-değeri |
|--------------------------|------------|-------------------|------------------|--------|------------------|
| | | <i>Alt Sınır</i> | <i>Üst Sınır</i> | | |
| Grup II vs I | | | | | |
| FIQ Skoru | 1,140 | 1,051 | 1,237 | 9,928 | 0,002 |
| Halsizlik | 0,213 | 0,017 | 2,598 | 1,469 | 0,226 |
| İrritable kolon sendromu | 3,204 | 0,174 | 59,035 | 0,614 | 0,433 |
| Depresyon Öyküsü | 0,523 | 0,014 | 19,915 | 0,122 | 0,727 |
| Antidepresan Kullanımı | 13,260 | 1,380 | 127,376 | 5,014 | 0,025 |
| Grup III vs I | | | | | |
| FIQ Skoru | 1,200 | 1,087 | 1,325 | 13,022 | <0,001 |
| Halsizlik | 1,326 | 0,072 | 24,339 | 0,036 | 0,849 |
| İrritable kolon sendromu | 19,623 | 0,619 | 621,731 | 2,850 | 0,091 |
| Depresyon Öyküsü | 0,238 | 0,006 | 8,868 | 0,605 | 0,437 |
| Antidepresan Kullanımı | 21,038 | 1,239 | 357,177 | 4,445 | 0,035 |

Hastalar almakta olduğu immunsupresif tedavi rejimlerine göre gruplandırıldığında gruplar arasında sadece HCV pozitifliği yönünden ($p=0,005$) fark varken diğer değişkenler benzer olarak bulundu. Diğer değişkenler olarak da yaş ortalamaları, cinsiyet, HBV pozitifliği, eklem şişliği, parestezi, huzursuz bacak sendromu, uyku düzensizliği, halsizlik, irritable kolon sendromu, depresyon öyküsü, ailede depresyon ve medyan FIQ skoru açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Bulgular Tablo 4.7’de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 4.7. İlaç gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri

| Değişkenler | Tacrolimus (n:65) | Sirolimus (n:37) | Siklosporin (n:24) | p- değeri |
|------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------|
| Yaş (yıl) | 35,6±11,2 | 40,0±10,8 | 38,1±10,7 | 0,143 |
| Cinsiyet | | | | 0,689 |
| Erkek | 34 (%52,3) | 20 (%54,1) | 15 (%62,5) | |
| Kadın | 31 (%47,7) | 17 (%45,9) | 9 (%37,5) | |
| Eklemler Şişliği | 3 (%4,6) | 4 (%10,8) | 3 (%12,5) | 0,348 |
| Parestezi | 17 (%26,2) | 5 (%13,5) | 5 (%20,8) | 0,326 |
| Huzursuz Bacak Sendromu | 13 (%20,0) | 6 (%16,2) | 6 (%25,0) | 0,702 |
| Uyku Düzensizliği | 26 (%40,0) | 14 (%37,8) | 8 (%33,3) | 0,847 |
| Halsizlik | 34 (%52,3) | 16 (%43,2) | 12 (%50,0) | 0,676 |
| İrritabl kolon sendromu | 8 (%12,3) | 4 (%10,3) | 3 (%12,5) | 0,970 |
| Depresyon Öyküsü | 12 (%18,5) | 6 (%16,2) | 5 (%20,8) | 0,899 |
| Ailede Depresyon | 8 (%12,3) | 6 (%16,2) | 3 (%12,5) | 0,850 |
| FIQ Skoru | 14,6 (1,5-65,2) | 16,5 (5,4-62,1) | 14,3 (4,3-50,3) | 0,824 |

a: Tacrolimus grubu ile Sirolimus grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,005)

5. TARTIŞMA

Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yaygın kas-iskelet ağrısı ile karakterize multisistemik bir hastalıktır (1). Ağır çalışma ve yaşam koşullarının getirmiş olduğu zorlukların yol açtığı stres ile tetiklenen FMS, artık çağın hastalığı haline gelmiştir. FMS'li hastalarda yaygın ağrının yanı sıra görülen yorgunluk, uyku bozukluğu, tutukluk, depresyon, anksiyete ve bilişsel disfonksiyon gibi komorbiditeler yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte, kişinin yaşamla başa çıkma yeteneğini azaltmakta ve çevresi ile olan iletişimini bozmaktadır (2). Bu nedenlerle, FMS günümüzde verimliliği azaltarak iş gücü kaybına ve yüksek tedavi maliyetlerine neden olan, ayrıca dikkat dağınıklığına ve motivasyon bozukluğuna yol açarak iş kalitesini düşüren önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir.

Fibromiyalji tanısı ACR 1990 kriterlerine göre konulmaktadır (15). Burada iki önemli nokta söz konusudur. En az 3 aydır devam eden yaygın ağrı olması ve hassas nokta sayısı (18 noktadan 11 inde hassasiyet olması). Diğer herhangi bir sistemik hastalığın olması Fibromiyalji tanısını dışlamamaktadır. Clauw ve arkadaşlar, Fibromiyaljili hastalarda tüm vücutta artmış bir hassasiyetin olduğunu ileri sürmüştür. Middleton ve ark'larının yaptıkları bir çalışmada, ACR sınıflama kriterlerini karşılamayan ancak tam olarak da normal denemeyecek bir grup "olası fibromiyalji" olarak adlandırılmıştır (20). Bu gruptaki bireylerde 4 ve üstü kadranda ağrı ile beraber, 18 hassas nokta bölgesinden 6 ile 10 arasında pozitiflik saptanması gerektiği bildirilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarını gözden geçirdiğimizde hastaları 3 grup altında topladık. Grup I'de yer alan hastalarda FMS olmayan, Grup II'de yer alan hastalarda "olası fibromiyalji" ve Grup III'te yer alan hastalara FMS tanısı alan grup olarak adlandırdık.

Bu kriterler göz önüne alınarak 128 böbrek nakli yapılan hastalardan 13'ü böbrek nakli olan hastaya fibromiyalji sendromu tanısı (Grup III), 7'sine olası fibromiyalji tanısı konmuştur (Grup II).

Sonuçta renal transplantlı 128 hastanın %10,15'inde fibromiyalji tanısı koymuş olduğumuz gördük ki bu rakam genel toplum prevalansının 2 katı ya da daha fazlasını göstermektedir. Hatta bu kriterleri tam olarak karşılamayan ancak fizik muayene bulguları tamamen normal kabul edilemeyecek bir hasta grubu (Grup II) 7 hasta tespit ettik. Bu rakamı da FMS grubuna katarsak FMS prevalansının Renal Transplantlı hastalarında çok daha yüksek olduğunu (128 hastanın 20'si; %15,6) söyleyebiliriz. Fibromiyalji

sendromunun renal transplant hastalarında görülme sıklığı ile ilgili literatürde herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Biz de verilerimizin bu anlamda literatürde ilk olduğunu ve Renal Transplant hastalarında normal popülasyona göre artmış oranda FMS olduğunu gösterdiğimizi düşünüyoruz. Bunun olası nedenlerini sorguladığımızda bu hasta grubunun çoklu ilaç kullanması, enfeksiyon ve rejeksiyon nedeni ile hastane ortamında çok sık bulunduğu, böbreği kaybetme korkusu, KBY ve renal transplantasyon süreçlerinin hastalarda sıklıkla psikosomatik sorunlara yol açması, kronik hastalık ve ciddi sorun süreçlerinin ağrı eşiklerini düşürebileceği akla gelmektedir.

FMS prevalansı %0,5-5,8 arasında bildirilmektedir (3,5). FMS'nin görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır ve en sık 40-60 yaş arası görülmektedir. Görülme sıklığı kadınlarda erkeklerden 4-9 kat daha fazladır (3). Erkeklerde insidansın daha düşük olması, bazı otörlerce erkeklerde hassas nokta sayısının daha az olduğunu ve bu nedenle tanının daha az konulduğunu düşünülmektedir (21). Buskila ve ark. yaptığı çalışmada kadınlarda ağrı eşiklerinin daha düşük olduğu ve bu nedenle FMS'nin kadınlarda daha sık görüldüğünü yayınlamışlardır (22). Çalışmamızda grup III, yani FMS tanısı konan 13 hastanın tamamı kadındır. FMS'nin normal popülasyonda kadınlarda erkeklere oranla daha sık görüldüğü bilinmesine rağmen, renal transplantlı hastalarda FMS tanısının hepsinin sadece kadınlarda görülmesi ilginç bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sonucun başlıca nedeninin çalışmamızda yer alan hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünmekteyiz. Bizim verilerimiz de literatürle uyumlu olarak FMS tanısı olanlarda kadın hakimiyeti varlığını desteklemekteydi ($p>0,001$).

Fibromiyalji sendromu ile halsizlik ve uyku bozuklukları arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. FMS'li hastaların klinik sorgulamasında yaklaşık %60-90'ında uyku bozukluğu mevcuttur (39). Yapılan bir çalışmada FMS'li 101 hastanın yaşam kalitesi üzerine uykunun etkisi araştırılmış ve bu çalışmada %99 hastada düşük uyku kalitesi gösterilmiş ve uyku bozukluğunun şiddeti ile ağrı, yorgunluk ve FMS'li hastaların sosyal fonksiyonları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (43). Bizim çalışmamızda da FMS tanısı alan hasta grubun hepsinde uyku bozukluğu saptanmıştır. Bu oran Grup I ve II ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgumuzun da literatürdeki veriler ile benzer olduğunu gördük.

Fibromiyalji sendromu ile psikiyatrik bozuklukların birlikteliği halen tartışma konusu olmaya devam etse de, hastalık seyrinde artmış depresyon sıklığını gösteren araştırmaların yanı sıra depresyon görülme sıklığı açısından diğer romatolojik hastalıklardan farklı olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (23). Kronik ağrı ile

seyreden hastalıklarda sıklıkla depresyonun görülebildiği bilinmektedir. FMS'li hastaların yaklaşık %20'sinde depresyon belirtileri gözlenmekte olup stresle başa çıkmada zorluk, yaşadığı problemler günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkilemektedir (24.)

Bizim çalışmamızda da depresyon öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup FMS li hasta grubunda %46, grup I hastada %15 depresyon öyküsüne rastlandı ($p=0,014$). Birbiri ile çelişen veriler olmakla beraber FMS tanısı konan bireyin kendisinde veya ailesinde depreyon öyküsü varlığı ile fibromiyaljinin ilişkili olabileceğine dair literatürde çeşitli yayınlar vardır (25). Bizim verilerimizde gruplar arasında ailede depresyon öyküsü yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,091$). Ancak literatürde yapılan çalışmalardaki hasta grubunda kronik bir hastalık olmayıp, bizim hasta grubumuzda is hastaların kronik hastalığı mevcut olduğundan ailesel yatkınlık olmasa bile depresyon normal popülasyondan daha sık görülmektedir.

Yukarıda bahsettiğimiz üzere FMS ile depresyon arasındaki sıkı ilişkiye dair birçok çalışma mevcut olup bizim yaptığımız çalışmada da bu verileri desteklemektedir. Bu bilgiler ışığında bir kez daha gösterilmiştir ki depresyonun ve FMS tanılarının bazı kriterlerinin de ortak olması bu anlamda şaşırtıcı değildir.

FMS tanısı alan grup III hastada %30, grup I hastada ise %2 antidepresan kullanım oranı tesbit edildi, bu oran istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,003$). Her ne kadar bu durum, FMS tanısı alan grupta depresyon tanısının daha yüksek olmasıyla birbirini doğrulasa da, renal transplant hastalarında fibromiyalji olmadan da başka nedenlerle antidepresan kullanım ihtiyacı olabileceğini aklımızdan çıkarmamız gerektiğini de düşündürebilir. Öte yandan yüksek oranda antidepresan kullanımına rağmen hala FMS tanısının konması da böbrek nakilli olup FMS tanısı konan hasta grubunda depresyon tanısında tedavinin doz ve içerik açısından daha farklı olabileceği akla getirmektedir. Bu durumun değerlendirilmesi için de daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Genellikle FMS hastalarında yorgunluk ve halsizliğin sık görüldüğü bilinmektedir. Bunun olası nedenleri arasında depresyon sıklığının fazla olması ve uyku düzensizliği sayılabilir. Dailey ve ark. yaptığı bir çalışmada hem fiziksel hem bilişsel halsizlik-bitkinliğin fibromiyalji hastalarında anlamlı olarak daha sık görüldüğünü bildirmişler (26). Bizim verilerimizde de gruplar arasında halsizlik açısından fark görüldü, FMS tanısı alan grupta halsizlik anlamlı olarak daha sık görülmekteydi ($p<0,001$).

FMS'de, hastaların yaklaşık %50'sinde yumuşak doku şişliği, %40-50 hastada dismenore, %30'unda Raynaud fenomeni, %30'unda huzursuz bacak sendromu görülmektedir (27).

Bizim verilerimizde ise FMS tanısı alan ve almayan hasta gruplar arasında eklem şişliği, parastezi ve huzursuz bacak sendromu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Bunun nedeni olarak Grup II ve Grup III'e düşen hasta sayısının az olduğunu düşünmekteyiz.

İrritabl barsak sendromu (İBS) ile FMS'nin birlikte görülme sıklığı %32-65 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (28). İBS, fibromiyaljili kadın hastalarda %40 sıklıkta görülmektedir (29). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında iritabl barsak hastalığının açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup, FMS tanısı alan hastalarda istatistiksel (%38,5) olarak daha sık görülmekteydi (p=0,011).

Ağrı veya diğer sağlık sorunlarına bağlı günlük aktivitelerin etkilenme derecesinin değerlendirildiği "Fibromyalgia Impact Questionnaire-FIQ" skorları ile FMS tanısı arasında anlamlı bir bağlantının saptanması, bu anketin hastaların değerlendirilmesinde, tedavi planlarının yapılmasında faydalı bir parametre olarak kullanabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda FMS ve olası FMS tanısı alan hastaların FIQ skorlarının da FMS olmayan gruba göre anlamlı oranda yüksek olduğu (p<0,001) ve FIQ skoru arttıkça FMS sıklığının da arttığı gözlemlendi. Bu sonuç, FMS tanısı koymada FIQ skorunun tek başına, bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Böbrek nakli gibi normal popülasyondan farklı özellikler gösteren bir hasta grubu için FIQ skorunun yüksek bulunması anlamlı olarak karşımıza çıktı.

Böbrek nakli olan hastalarda böbrek yetmezliği etiyolojileri ile FS görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

FMS için spesifik bir laboratuvar testi yoktur, fakat başlangıçta tüm hastalar, tam kan sayımı, kas enzimlerini içeren rutin biyokimya testleri, TSH düzeyi ve eritrosit sedimentasyon hızı tetkikleriyle değerlendirilmelidir. Bu tetkikler FMS de normal bulunur. Daha ziyade ayırıcı tanıda diğer hastalıkları dışlamak ya da şüphede kalınan durumlarda ayırıcı tanıları desteklemek amacıyla yapılır. Daha geniş laboratuvar incelemeler gerekli değildir ve sıklıkla kafa karıştıran sonuçlar sağlamaktadır (30). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki FMS tanısı laboratuvar değerleri ile bir paralellik göstermemektedir. Bizim çalışmamızda da hastalarda CRP, ESH, kreatinin, ALT, kalsiyum, albümin, LDH, TSH ve parathormon düzeylerinin son 6 aylık ortalamaları değerlendirildiğinde, bu laboratuvar parametreler ile FMS tanısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Literatürde immünsupresif tedavi alan böbrek nakli olan hastalar ile Fibromiyalji arasındaki ilişkiye dair herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda FMS'li

hasta grubunda (Grup III) siklosporin kullanımının olmadığını saptadık ($p=0,022$). Bunun nedeni hastalara primer böbrek nakli sonrası siklosporin başlanması, ancak kalsinörin toksitesi, akut rejeksiyon gibi komplikasyonlarda tacrolimus ve sirolimus gibi diğer ilaçlara geçilmesi olabilir. Bu da tacrolimus ve sirolimus kullanan hastalarda daha önce siklosporin kullanmış fakat daha önce bahsettiğimiz gibi herhangi bir sorunla karşılaşmış ve bu durum bu hastalarda FMS'na yol açmış olabilir. Zira hastaları FMS'li olup olmadığına göre değil de kullandıkları ilaçlara göre gruplandırdığımızda, ilaç grupları arasında FMS'ye eşlik edebilecek semptomlar açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak bir fark bulamadık.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Fibromiyalji sendromunun normal toplum prevalansına göre renal transplantasyonlu hastalarda daha sık olduğu
2. Renal ransplasyonlu hastalarda FMS'nin daha sık görülmesinin nedeninin bu hasta grubunun çoklu ilaç kullanması, enfeksiyon ve rejeksiyon nedeni ile hastane ortamında çok sık bulunduğu, böbreği kaybetme korkusu, KBY ve renal transplantasyon süreçlerinin hastalarda sıklıkla psikosomatik sorunlara yol açması, kronik hastalık ve ciddi sorun süreçlerinin ağrı eşiklerini düşürebileceği
3. FMS'nin Renal Transplantasyonlu kadın hastalarda daha yüksek oranda görüldüğü
4. FMS tanısı konan renal transplantasyonlu hasta grubunda halsizlik, uyku bozukluğu ve antidepresan ilaç kullanımının daha fazla olduğu görülmüştür.
5. FMS ve olası fibromiyalji grubunda bu hastalarda FIQ skorunun FMS tanısı almayan renal transplantlı hastalarda daha yüksek olduğu ve bu hastalarda FIQ skorunun tek başına, bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceğini
6. FMS'li hasta grubunda siklosporin kullanımının olmadığı görülmüştür. Bu da tacrolimus ve sirolimus kullanan hastalarda daha önce siklosporin kullanmış fakat daha önce herhangi bir sorunla karşılaşmış ve bu durum bu hastalarda FMS'na yol açmış olabilir.
7. Bu sonuçların daha geniş hasta grubunda doğrulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. Arthritis and Allied Conditions (Kopman WJ, ed). 14th edition. Philadelphia, Lippincot & Williams & Wilkins, 1811-1844, 2001.
2. Yılmaz H, Uğurlu H, Sallı H. Muscle performance in patients with fibromyalgia syndrome. Rheumatism 2007; 22: 43-7.
3. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji sendrom: Etiyopatogenez. Ege Fiz Tıp Reh Der 4(3): 219-226, 1998.
4. Çavdar İ, Aksoy G, Kamber A. ve ark. Böbrek transplantasyonu olacak hasta ve donörlerin uygulama öncesi anksiyete düzeylerinin saptanması ve verilen eğitimin anksiyeteye etkisinin araştırılması. Hemşirelik Bülteni IX: 43-44, 1999.
5. Renal Transplantasyon, Türkiye’de Nefroloji - Diyaliz ve Transplantasyon. İstanbul, Türkiye Nefroloji Derneği Yayınları, Tayf-Ofset, 73-79, 2000.
6. Selçuk NY. Renal replasman tedavileri için hasta seçim kriterleri. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology, Association 2: 51-55, 1999.
7. Akyol AD. Hemodiyalize giren hastaların yaşam kalitelerinin saptanması ve bilgilendirici hemşirelik yaklaşımlarının yaşam kalitesine olan etkisinin incelenmesi. E.Ü.H.Y.O. Dergisi 12(2): 11-18, 1996.
8. Gürkan A. Organ transplantasyonu ve hemşirelik bakımı. Hemşirelik Forumu 1(14): 178-182, 1999.
9. Altındağ Ö. Fibromiyaljide nöroendokrin işlev bozukluğu. Turk J Rheumatol 24: 98-102, 2009.
10. Evren B, Evren C, Yapıcı A, Hoşafçı Güler M. Severity of pain and relationship with psychiatric symptoms in patients with fibromyalgia. Anatolian Journal of Psychiatry 6: 69-74, 2005.
11. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum 33: 160-72, 1990.
12. Koçanoğulları H. Fibromiyalji sendromu. Klinik Romatoloji (Gümüşiş G, Doğanavşargil E, ed). İzmir, Güven Kitapevi, 635-645, 2003.
13. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders. The unifying concept of central sensitivity syndromes. Semin Arthritis Rheum 36: 339-356, 2007.
14. Tot Ş, Toros F. The relation of fibromyalgia syndrome and psychiatric disorders. Anatolian Journal of Psychiatry 3: 232-239, 2002.
15. Kayahan Ö. Ağrı serisi. Fibromyalji. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1995.
16. Stockman R. The causes, pathology, and treatment of chronic rheumatism. Edinb Med J 15: 107-116, 1904.
17. İnanıcı F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. Curr Pain Headache Rep 8(5): 369-378, 2004.

18. Middleton GD, McFarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 37: 1181-1188, 1994.
19. Bağış S. Fibromiyaljide klinik bulgular ve tanı. *Turk J Phys Med Rehab* 54 Suppl 1: 12-4, 2008.
20. Buskila D, Neumann L, Alhoashle A, Abu-Shakra M. Fibromyalgia syndrome in men. *Semin Arthritis Rheum* 30: 47-51, 2000.
21. Gulec H, Sayar K, Yazici Gulec M. The relationship between psychological factors and health care seeking behavior in fibromyalgia patients. *Türk Psikiyatri Derg* 18: 22-30, 2007.
22. Ahles TA, Khan SA, Yunus MB, Spiegel DA, Masi AT. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis and subjects without pain: a blind comparison of DSM-III diagnosis. *Am J Psychiatry* 148: 1721-1726, 1991.
23. Hudson JI, Hudson MS, Pliner LF, Goldeberg DL, Pope HG, Jr. Fibromyalgia and major affective disorder: A controlled phenomenology and family history study. *Am J Psychiatry* 142: 441-446, 1985.
24. Dailey DL, Keffala VJ, Sluka KA. Cognitive and physical fatigue tasks enhance pain, cognitive fatigue and physical fatigue in people with fibromyalgia. [Epub ahead of print]
25. Bradley LA. Fibromyalgia. *Arthritis and Allied Conditions* (Alarcon GS, ed). 84: 1619-1699, 1996 and Boissevan MD, McCain GA. Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, I. Medical and pathophysiological aspects. *Pain* 45: 227-238, 1991.
26. Kurland JE, Coyle WJ, Winkler A, Zable E. Prevalence of irritable bowel syndrome and depression in fibromyalgia. *Dig Dis Sci* 51: 454-460, 2006.
27. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC, Mangold RF. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. *J Rheumatol* 27: 485-490, 2000.
28. Yılmaz S, Erdem H. Fibromiyalji sendromunun klinik ve laboratuvar bulguları (Clinical and laboratory findings in fibromyalgia syndrome). *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2(2): 9-15, 2009.
29. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, Fam AG, Farber SJ, Flechtner JJ, Franklin CM, Gatter RA, Hamaty D, Lessard J, Lichtbroun AS, Masi AT, McCain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell IJ, Sheon RP. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 33: 160-172, 1990.
30. İnancı F. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, ed). Güneş Tıp Kitapevi Ltd. Şti., 2365-2374, 2011.
31. Inmamura M, Cassius DA, Fregni F, Fibromyalgia: From treatment to rehabilitation. *Eur J Pain* 3(2): 117-122, 2009.
32. Yunus MB, Arslan S, Aldag JC. Relationship between fibromyalgia features and smoking. *Scand J Rheumatol* 31: 301-305, 2002.

33. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, MacKillip F. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 37: 1593-1601, 1994.
34. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin Levels, pain, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 24: 555-559, 1997.
35. Grimbert P, Frappier J, Bedrossian J, Legendre C, Antonine C, Hiesse C, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter study. *Groupe Cooperatif de Transplantation D'ile de france. Transplantation* 1998;66:1000-3. 2- Deegens JK, Artz MA, Holtsma AJ, Wetzels JF, Outcome of renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *Transpl Int* 2003;16:411-8.) Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, Starck LO, Keck PE Jr. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 50: 944-952, 2004.
36. Berker E. Physiopathologic Mechanisms in Fibromyalgia Syndrome. *Turk J Phys Med Rehab* 53 Suppl 2: 36-40, 2007.
37. Eyigör S, Kirazlı Y. Fibromyalgia syndrome from the perspective of neuropathic pain. *Ağrı* 20(1): 8-12, 2008.
38. Keskin G, İnal A, Keskin D, Muşabak U, Şengül A, Köse G. Fibromiyaljili hastalarda serum interlökin-13 (IL-13) düzeyleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 50: 257-260, 2008.
39. Akıncı Tan A. Fibromiyalji Nöropatik Ağrı mıdır? Nöropatik Ağrı (Tan E, ed). *Türk Nöroloji Derneği*, 153-166, 2009.
40. 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* 55: 163-167, 2009.
41. Sallı A, Yılmaz H, Kocabaş H, Uğurlu H. Relationship between handgrip strength and isokinetic shoulder abduction-adduction muscle strength in primer fibromyalgia. *Rheumatism* 23: 5-8, 2008.
42. Gür A. Etiopathogenesis in Fibromyalgia. *Turk J Phys Med Rehab* 54 Suppl 1: 4-11, 2008.
43. Şendur ÖF. Ağrılı kas sendromları. *Tıbbi Rehabilitasyon* (Oğuz H, Dursun E, Dursun N, ed). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1221-1238, 2004.
44. Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RP, Porter J, Specht D. Aerobic fitness in patients with fibrositis: A controlled study of respiratory gas exchange and xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum* 32: 454-460, 1989.
45. Abeles MA, Pillinger MH, Solitar MB, Abeles M. Narrative review: pathophysiology of fibromyalgia. *Annals Internal Med* 146(10): 726-734, 2007.
46. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol* 75: 6-21, 2005.
47. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji sendromu: Tanı ve Tedavi. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 5(1): 73-82, 1999.

48. Livneh A, Zemer D, Siegal B, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron* 1992;60:418-22.
49. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med* 37(4): 341-51, 1975.
50. Bradley LA, Alarcon GS, Aaron LA, Martin MY, Alberts KR, Sotolongo A. Abnormal pain perception in patients with fibromyalgia: comment on the article by Bendtson et al (letter). *Arthritis Rheum* 40(12): 2275-2277, 1997.
51. Theadom A, Cropley M, Humphrey KL. Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *J Psychosom Res* 62(2): 145-151, 2007.
52. Dönmez A, Erdoğan N. Fibromiyalji sendromu. *Klinik Gelişim* 60-64, 2009.
53. Güleç H, Sayar K, Yazıcı Güleç M. Fibromiyaljide tedavi arayışının psikolojik etkenlerle ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 18(1): 22-30, 2007.
54. Sherif AM, Rafaie AF, Sobh MA, Mohamed NA, Sheashaa HA, Ghoneim MA. Long term outcomes of live donor kidney transplantation for renal amyloidosis. *AM J Kidney Dis* 2003; 42:370-5.
55. Crofford LJ. The relationship of fibromyalgia to neuropathic pain syndromes. *J Rheumatol* 75: 41-45, 2005.
56. Staud R, Rodriguez ME. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2: 90-98, 2006.
57. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol* 75: 6-21, 2005.
58. Little MA, Hassan B, Jacques S, Game D, Salisbury E, Courtney AE, et al. Renal transplantation in systemic vasculitis: when is it safe? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3219-25.
59. Çolakoğlu B, Nacitarhan V, Yurtçu S. Pressure and cutaneous pain threshold values in patients with fibromyalgia. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 24(1): 9-14, 2002.
60. Maurel S, Rodero B, Lopez-del-Hoyo Y, Luciano JV, Andrés E, Roca M, del Moral Bergos R, Ruiz-Lancina Y, García-Campayo J. Correlational analysis and predictive validity of psychological constructs related with pain in fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders* 12: 4, 2011.
61. Fan PT, Blanton ME. Clinical features and diagnosis of fibromyalgia. *J Musculoskeletal Med* 4: 24-42, 1992.
62. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Alonzo-Ruiz A, Herrero A, Ruiz-Lucea E, Otermin I. High prevalence of undetected carpal tunnel syndrome in patient with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 22: 501-504, 1995.
63. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC, Mangold RF. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. *J Rheumatol* 27: 485-490, 2000.
64. Gibney EM, Parikh CR, Jani A, Fischer MJ, Colier D, Wiseman AC. Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may modulate disease activity. *Am J Transplant* 2004; 2047-31.

65. İnanıcı F. Fibromiyalji ve miyofasial ağrı sendromları. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 10: 11-18, 2005.
66. Akkuş S. Fibromiyalji. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi (Göksoy T, ed). 777-789, 2002.
67. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. Pacing Clin Electrophysiol 14: 131-134, 1991.
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 34: 91-95, 2004.
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 54: 3988-3998b, 2006.
70. Polat C. Sağlık Bakanlığı ve Organ Nakli, Böbrek Transplantasyonu 1001 kitabı. Ankara, Haberal Eğitim Vakfı, 1994.
71. Dolar E. İç Hastalıkları. 311-312, 2005.
72. Minton CA, Russ GR, McDonald SP. Pre-emptive renal transplantation from living donors in Australia: effect on allograft and patient survival. Nephrology 13(6): 535-540, 2008.
73. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. Transplantation 74: 1377-1381, 2002.
74. Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. Third edition, New York, Mosby, 1043-1073, 2007.
75. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. Nephrol Dial Transplant 20: 167-175, 2005.
76. Kasiske BL, Cangro CB. The evaluation of renal transplant candidates: Clinical practice guidelines. Am J Transpl 2: 3-95, 2001.
77. Berthoux F, Abramowicz D, Bradley B. European best practice guidelines for renal transplantation. Nephrol Dial Transpl 15: 1-85, 2000.
78. Scornik JC, LeFor WM, Cicciarelli JC, Brunson ME, Bogaard T, Howard RJ, Ackermann JR, Mendez R, Shires DL Jr, Pfaff WW. Hyperacute and acute kidney graft rejection due to antibodies against B cells. Transplantation 54: 61-64, 1992.
79. Barry MJ. Renal transplantation. Campbell's Urology (Walsh PC, Retik AB, Vaughan DE, Wein AJ, eds). 7th edition, Chap.14 pp, 505-529.
80. Oto Ö. Organ transplantasyonu. Cerrahi Kitabı. Saray Kitapevi, 391-398, 1994.
81. Sprague SM, Belozeroff V, Danese MD, Martin LP, Olgaard K. Abnormal bone and mineral metabolism in kidney transplant patients--a review. Am J Nephrol 28(2): 246-253, 2008.
82. Welch AA, Bingham SA, Reeve J, Khaw KT. More acidic dietary acid-base load is associated with reduced calcaneal broadband ultrasound attenuation in women but

- not in men: results from the EPIC-Norfolk cohort study. *Am J Clin Nutr* 85(4): 1134-1141, 2007.
83. Cruz DN, Wysolmerski JJ, Brickel HM, Gundberg CG, Simpson CA, Mitnick MA, Klinger AS, Lorber MI, Basadonna GP, Friedman AL, Insogna KL, Bia MJ. Parameters of high bone-turnover predict bone loss in renal transplant patients: a longitudinal study. *Transplantation* 72(1): 83-88, 2001.
 84. Schmid T, Müller P, Spelsberg F. Parathyroidectomy after renal transplantation: a retrospective analysis of long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 12(11): 2393-2396, 1997.
 85. Claesson K, Frödin L, Rastad J. Calcium homeostasis after kidney transplantation: a prospective study. *Transplant Proc* 27(6): 3465, 1995.
 86. Saha HH, Salmela KT, Ahonen PJ, Pietilä KO, Mörsky PJ, Mustonen JT, Lalla ML, Pasternack AI. Sequential changes in vitamin D and calcium metabolism after successful renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 28: 21-27, 1994.
 87. Qerings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab* 91(2): 526-529, 2006.
 88. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 102(2): 274-282, 1998.
 89. Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, Marshall C, Thistlethwaite JR, Sprague SM. Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation* 78(8): 1233-1236, 2004.
 90. Goffin E, Devogelaer JP, Lalaoui A, Depresseux G, De Naeyer P, Squifflet JP, Pirson Y, van Ypersele de Strihou C. Tacrolimus and low-dose steroid immunosuppression preserves bone mass after renal transplantation. *Transplant Int* 15(2-3): 73-80, 2002.
 91. Durieux S, Mercadal L, Orcel P, Dao H, Rioux C, Bernard M, Rozenberg S, Barrou B, Bourgeois P, Deray G, Bagnis CI. Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. *Transplantation* 74(4): 496-500, 2002.
 92. Ünal S. *Cecil Textbook of Medicine*. Güneş Yayınevi, 721-726, 2006.
 93. Acarlı KS. Organ transplantasyonları. Genel Cerrahi Kitabı (Değerli Ü, ed). 5'inci Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 251-264, 1995.
 94. Eraslan S. Organ Transplantasyonu, Çağdaş Cerrahi Tanı ve Tedavi. Türkiye Klinikleri Yayınevi, 2'nci cilt, 1393-1405, 1985.
 95. Çavdar İ, Öztekin D. Böbrek Transplantasyonu yapılan hastaların rejeksiyon konusunda bilgilendirilmeleri. *Hemşirelik Bülteni* 8(31): 81-83, 1994.
 96. Sert S. Böbrek Transplantasyonu El kitabı. 37-140, 2001.
 97. Acarlı KS. Organ transplantasyonları. Genel Cerrahi Kitabı (Değerli Ü, ed). 5'inci Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 251-264, 1995.

98. In Collaboration with A Tarantino. Rejection and other renal complications. Principles and Practice of Renal Transplantation (Morris PJ, ed). 5th edn. Philadelphia: Saunders, 481-524, 2000.
99. Çağlar S. Kronik Rejeksiyon, Böbrek Transplantasyonu 1001 Kitabı. Ankara, Haberal Eğitim Vakfı, 23-28, 1994.
100. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. Transplantation 63: 977-983, 1997.
101. Gaber AO, First MR, Tesi RJ. Results of double blind, randomized, multicenter phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. Transplantation 66: 29-37, 1998.
102. Burckhardt CS, Clark Sr, Bennet RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. J Rheumatol 18(5): 728-733, 1991.
103. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia impact questionnaire. Rheumatol Int 20: 9-12, 2000.