

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİLİ HASTALARDA SERUM ANTİOKSİDAN
VİTAMİN VE MAGNEZYUM DÜZEYLERİNİN KLİNİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şükran TAŞTAN SAKARYA

SAMSUN/2009

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİLİ HASTALARDA SERUM ANTİOKSİDAN
VİTAMİN VE MAGNEZYUM DÜZEYLERİNİN KLİNİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şükran TAŞTAN SAKARYA

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Yeşim AKYOL

SAMSUN-2009

TEŞEKKÜR

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım çok değerli hocalarım Prof. Dr. Ferhan CANTÜRK'e, Prof. Dr. Ömer KURU'ya, Doç. Dr. Ayhan BİLGİCİ'ye, Doç. Dr. Gamze ALAYLI'ya, Yrd. Doç. Dr. Berna TANDER'e, Yrd. Doç. Dr. Dilek DURMUŞ'a ve Yrd. Doç. Dr. Yasemin ULUS'a, tezime yaptığı katkılarından dolayı değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Yeşim AKYOL'a, çıktığımız bu çok zorlu yolda beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım ve her an desteklerini gördüğüm tüm hekim arkadaşlarıma, servis hemşirelerine ve sağlık personeline sonsuz teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca başarılarımı borçlu olduğum, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, en zor anlarımda hep benimle olan, canım anneme, babama ve kardeşlerime, tez çalışmam süresince sıkça zamanından çalmak zorunda kaldığım biricik kızım Berra'ma ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında bana sonsuz destek olan sevgili eşim Dr. Özgür SAKARYA'ya minnettarım.

ÖZET

Amaç

Bu çalışmamızda;Fibromiyalji sendromlu (FMS) hastalarda serum antioksidan vitamin (vitamin A, E, C) ve magnezyum (Mg) düzeylerini araştırmak ve klinik parametrelerle aralarındaki ilişkiyi belirlemek amaçlanmıştır.

Metod

Çalışmaya ACR-1990 kriterlerine göre FMS tanısı konmuş, yaşları 20-50 arasında değişen 40 kadın hasta ile sağlıklı 40 kontrol dahil edildi. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri, eşlik eden semptomları, hassas nokta (HN) sayıları kaydedildi. Ağrı şiddeti Vizüel Analog Skala (VAS) ile ölçüldü. Fonksiyonel durum Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ), depresyon düzeyi Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ile değerlendirildi. Antioksidan vitamin ve Mg analizleri için kan örnekleri alındı.

Bulgular

Fibromiyalji grubundaki HN sayısı, VAS, FIQ ve BDÖ skorları, kontrol grubuna oranla önemli düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$). Vitamin A, E, C ve Mg düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Buna ek olarak, FMS'li hastalarda vitamin A, E, C ve Mg düzeyleri ile HN sayısı, VAS skoru, FIQ skoru, BDÖ skoru ve eşlik eden semptomlar arasında anlamlı düzeyde istatistiksel ilişki saptanmadı (Mg ile subjektif şişlik arasındaki negatif ilişki dışında) ($p>0,05$).

Sonuç

Çalışmamızda, FMS'li hastalar ve sağlıklı bireyler arasında serum antioksidan vitaminler ve Mg düzeyleri açısından farklılık bulunamadı. Ayrıca, FMS klinik parametreleri (HN sayısı, ağrı, fonksiyonel durum ve depresyon düzeyi) ile aralarında ilişki gözlenmedi. Bu sonuçlar, FMS etiopatogenezinde serum antioksidan vitamin ve Mg düzeyi dışında rol oynayan başka karmaşık süreçlerin olduğunu düşündürmekle birlikte, mevcut bilgilerimize ve bu konuda yetersiz kalan literatüre katkıda bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Fibromiyalji sendromu, oksidatif stres, antioksidan vitamin, magnezyum.

ABSTRACT

Objective

The aim of this study was to investigate plasma antioxidant vitamins (vitamin A, E, C) and magnesium (Mg) levels in patients with FMS, and examined the association between antioxidant vitamins and Mg levels and clinical parameters.

Methods

Fourty female patients, aged between 30 and 50 years, diagnosed with FMS according to ACR-1990 criteria and 40 healthy controls were included in the present study. Socio-demographic characteristics of participants, accompanying symptoms and number of tender points (TP) of the patients were recorded. The intensity of pain was measured using the visual analogue scale (VAS). The functional status and depression levels was evaluated with Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) and Beck Depression Inventory (BDI), respectively. The depression levels was evaluated blood samples were drawn to analyze antioxidant vitamin and Mg levels.

Results

The number of TP, scores of VAS, FIQ and BDI were significantly higher in FMS group than the control groups ($p < 0.05$). There were no significant differences in the levels of vitamin A, E, C and Mg between control subjects and patients with fibromyalgia ($p > 0.05$). In addition, no statistical correlations were found between mean levels of serum vitamin A, E, C, Mg and, number of tender points, scores of VAS, FIQ and BDI and accompanying symptoms in patients with FMS (except negative corelation of between Mg and subjective swelling) ($p > 0.05$).

Conclusion

The present investigation, there was no difference between patients with FMS and healthy subjects for plasma antioxidant vitamins and Mg levels. Additionally, it was not observed correlation between FMS clinical parameters (number of TP, pain, functional status and depression level) and these. According to the results of our investigation, it was asserted that other complex mechanism may play an important role in the etiopathogenesis of FM without plasma antioksidant vitamins and Mg levels. contribute to our existing knowledge and to the literature insufficient in this subject.

Key words: Fibromyalgia, oxidative stress, antioxidant vitamins, magnesium.

SİMGE VE KISALTMALAR

FMS	: Fibromiyalji sendromu
ROT	: Reaktif oksijen türleri
OS	: Oksidatif stres
SR	: Serbset radikal
HN	: Hassas nokta
ACR	: American College of Rheumatology (Amerikan Romatoloji Birliği)
EEG	: Elektroensefalografi
non-REM	: Non rapid eye movement (Hızlı olmayan göz hareketleri)
RA	: Romatoid Artrit
KYS	: Kronik yorgunluk sendromu
sP	: Substance P (P maddesi)
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CGRP	: Calcitonin Gene Related Peptide (Kalsitonin gen ilişkili peptid)
SSS	: Santral sinir sistemi
SS	: Santral sensitizasyon
NMDA	: N-Methyl-D-Aspartate
MAS	: Miyofasiyal ağrı sendromu
HIAA	: Hidroksi indol asetik asit
TAD	: Trisiklik antidepresan
HPA	: Hipotalamo-pituiter-adrenal
ACTH	: Adreno kortiko trofik hormon
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
BH	: Büyüme hormonu
E₂	: Estradiol (Östrojen)
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
LH	: Lüteinize edici hormon
PRL	: Prolaktin
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography
OSS	: Otonom sinir sistemi

ATP	: Adenozin Trifosfat
EMG	: Elektromiyografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
ANA	: Antinükleer antikor
IL	: İnterlökin
TNF	: Tümör nekroz faktörü
PSB	: Posttravmatik stres bozukluğu
CRP	: C- reaktif protein
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
OA	: Osteoartrit
VAS	: Vizüel analog skala
NO	: Nitrik oksit
GHRH	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
BT	: Bilgisayarlı tomografi
PMR	: Polimiyalji romatika
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
FIQ	: Fibromiyalji Etki Sorgulaması (Fibromyalgia Impact Questionnaire)
AIMS	: Artrit etki ölçüm skalası (Arthritis Impact Measurement Scala)
SOD	: Süperoksit dismutaz
VKİ	: Vücut kitle indeksi
BDÖ	: Beck depresyon ölçeği
SPSS	: Sosyal bilimler için istatistik programı
Se	: Selenyum
SSRI	: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri
SRNI	: Serotonin-Norepinefrin Reuptake İnhibitörleri (Dual-reuptake inhibitors)
TENS	: Transcutaneous electrical nevre stimulation
EULAR	: The European League Against Rheumatism
DNA	: Deoksiriboz nükleik asit
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
p	: Pearson basit korelasyon katsayısı
x²	: Ki-kare

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
SİMGELER ve KISALTMALAR	IV
İÇİNDEKİLER	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ ve YÖNTEM	41
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKLAR	60
8. EKLER	67

TABLO LİSTESİ

GENEL BİLGİLER

Sayfa No

Tablo 2.1. FMS etiyopatogenezinde etkisinin bulunduğu düşünülen mekanizmalar	4
Tablo 2.2. FMS’de saptanan bazı nöroendokrinolojik bulgular	15
Tablo 2.3. Fibromiyalji sendromunun belirtileri ve bulguları	19
Tablo 2.4. Fibromiyalji sendromunun en sık görülen belirtileri	16
Tablo 2.5. ACR 1990 Fibromiyalji sendromu tanı kriterleri	24
Tablo 2.6. Fibromiyalji sendromu ile psikojenik ağrı arasındaki farklar	24
Tablo 2.7. Fibromiyalji sendromu semptomlarının ayırıcı tanısı	25
Tablo 2.8. Fibromiyalji sendromu ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar	26
Tablo 2.9. Fibromiyalji sendromunda tedavi yaklaşımı	27
Tablo 2.10. FMS tedavisinde kullanılan ilaçların semptomlar üzerine etkileri	29
Tablo 2.11. Fibromiyalji Sendromunun Tedavisi	30

BULGULAR

Tablo 4.1. Olguların fiziksel özelliklerinin dağılımı	46
Tablo 4.2. Olguların sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı	47
Tablo 4.3. HN sayısı, ağrı, fonksiyonel durum ve depresyon skorlarının analizi	49
Tablo 4.4. Sistemik hastalıkları ekarte etmek için bakılan laboratuvar parametreleri	49
Tablo 4.5. Antioksidan vitaminler ve Magnezyum değerlerinin karşılaştırılması	50
Tablo 4.6. FMS’li Hastaların klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizi	51
Tablo 4.7. Kontrol grubu klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizi	52
Tablo 4.8. FMS’li hastaların HN sayısı, FIQ, BDÖ ve VAS ağrı skoru değerlerinin karşılıklı korelasyon analizi	53
Tablo 4.9. FMS’li hastaların ilave klinik semptomları ile laboratuvar verilerinin korelasyon analizi	54

ŞEKİL LİSTESİ

GENEL BİLGİLER

Sayfa No

Şekil 1.4. Fibromiyalji Sendromunda HN'lerin özgün anatomik yerleşimleri 22

BULGULAR

Şekil 4.1. Hasta grubu bireylerinin semptom dağılım grafiği 48

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS); yaygın kas ağrıları, yorgunluk, parestezi, sabah tutukluğu, gerilim baş ağrısı ve uyku bozukluğu ile seyreden, tanıda hassas noktaların önemli yer aldığı süregelen bir ağrı sendromudur (4,64,77).

Dünya çapında yaygın bir sağlık sorunu olan FMS şiddetli bir hastalık olmamasına rağmen ağrı ve uyku bozukluğuna yol açarak fiziksel ve zihinsel işlevleri, sosyal yaşamı ve iş üretkenliğini olumsuz yönde etkileyerek ciddi oranda iş gücü ve maddi yitime neden olmaktadır (110). FMS'ye irritabl barsak sendromu, depresyon ve anksiyete gibi şikayetler eşlik edebilmektedir (1,82,86). Yakınmaların hastadan hastaya farklılık göstermesi nedeni ile standart bir tedavi protokolü yoktur.

Oksidatif stres (OS), toksik reaktif oksijen türevleri (ROT)'nin yükselmesi ve antioksidan savunma düzeneklerinin azalması olarak tanımlanır. Vitamin A, E ve C enzimatik olmayan güçlü antioksidanlardır. FMS etiyolojisinde pek çok etmen ve tetikleyici olduğu düşünülmekle birlikte, kesin nedeni halen bilinmemektedir. Son yıllarda, FMS'nin etiyopatogenezinde serbest radikal (SR) aracılı oksidatif zedelenmenin etkileri sorgulanmaktadır (8,11,12,107). Günümüze kadar yapılmış olan az sayıdaki çalışmadan elde edilen sonuçlar, FMS'nin OS bozukluğuna bağlı geliştiği hipotezini desteklemektedir (18,41,85,106).

Fibromiyalji patofizyolojisinde, eser element düzeylerindeki bozukluklar da suçlanmıştır. Magnezyum (Mg) antioksidatif enzim yapısında bulunmasının yanısıra, nükleik asit yapısında ve sentezinde, hücre büyüme ve çoğalmasında, mebran yapısının korunmasında ve ATP sentezinde aktif rol alır (64,91). Mg eksikliğinin noisepsiyonu kolaylaştırarak ağrının daha şiddetli algılanmasına neden olabileceği ileri sürülmektedir (64). FMS'li hastalarda serum Mg düzeyi ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıda olup, sonuçları birbiri ile çelişmektedir (8,41,93,105).

Çalışmamızda primer FMS'li kadın hastalar ve sağlıklı kontrollerin ilk tanı anındaki serum antioksidan vitamin ve Mg düzeylerini karşılaştırmayı ve klinik parametrelerle ilişkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamız sonucunda, antioksidan vitamin ve Mg düzeylerinin FMS patogenezindeki rolü ve halen kesin tedavisi bilinmeyen FMS'nin etiyopatogenezi dikkate alındığında, klinik bulgularının kontrolünde mevcut tedavilere ek olarak antioksidan vitamin ve magnezyum gereksinimi olup olmadığı konusunda bir fikir edinilmesi mümkün olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Fibromiyalji Sendromu

2.1.1 Tanımlar

Fibromiyalji sendromu; yaygın ağrı, sabah tutukluğu ve belirli anatomik bölgelerde hassasiyet ile tanımlı, kronik bir kas iskelet sistemi sendromudur (32, 46,73,112). Çoğunlukla orta yaşlarda görülmekle birlikte çocukluk döneminde ve ileri yaşlarda da görülebilir. Dünya çapında yaygın bir sağlık sorunu olan FM şiddetli bir hastalık olmamasına rağmen ağrı ve uyku bozukluğuna yol açarak fiziksel ve mental fonksiyonları, sosyal yaşamı, iş üretkenliğini olumsuz yönde etkileyerek ciddi oranda iş gücü ve maddi kayıba neden olmaktadır. Etiyopatolojisi üzerine önemli gelişmeler kaydedilmekle birlikte henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (17,82,110).

2.1.2 Tarihçe

Fibromiyalji semptomlarının varlığı ilk olarak 1800'lü yıllarda tanınmaya başlandı. 1850'de Frorier (9), bazı hastaların kaslarının basınca hassas olduğunu ve bu hastalarda lokal veya sistemik inflamasyon bulgusuna rastlanmadığını, bununla birlikte yorgunluk ve uyku düzensizliğinin ise sık olarak gözlemlendiğini bildirmiştir.

İlk kez 1904'de Sir William Gowers (49), bölgesel ağrı sendromlarını tanımlamak için "fibrositis" terimini kullanmış ve dokunmaya duyarlı, sistemik veya lokal inflamasyon olmayan yorgunluk ve uyku bozukluklarına dikkat çekmiştir. 1930'lu yıllarda Lewis ve Kellgren (47), derin kas dokusu içine hipertonik salin zerkini takiben yansıyan ağrıyı tanımlamışlardır. Stockman'a (35,107,108) göre ise, ağırlı nodüllerde fibröz ve ödemli doku artmakta ve kas romatizması ortaya çıkmaktadır. 1960'lı yıllara kadar boyun fibroziti gibi yerel ağrı ve genel ağrı sendromları arasında net bir ayırım yapılamamıştır. 1968'de Traut (108), fibroziti "genel kas iskelet ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, bazı kasların ve tendon yapışma yerlerinin palpasyonunda duyarlılık" olarak tanımlamıştır (64,108).

Bugünkü anlamda FMS'nin tanımı ise 1970'li yıllarda Smythe ve Moldofsky'nin (47) çalışmaları ile başladı. Bu araştırmacılar, hassas nokta (HN) olarak adlandırdıkları noktaların anatomik yerleşimlerini kesin olarak tariflediler. Bu noktalar FMS'li hastalarda, kontrol gurubuna göre daha hassastı.

Yunus ve arkadaşları (19), 1980'lerin başında, FMS'nin inflamatuvar veya dejeneratif bir hastalık olmadığını, "Fibrozit" yerine "Fibromiyalji" deyiminin daha

uygun olacağını ileri sürmüştür. FMS tanı kriterlerinin 1981’de oluşturulması ile hastalık yeni bir boyut kazanmıştır (58,61).

Günümüzde, Amerikan Romatoloji Birliği’nin (ACR: American College of Rheumatology) 1990’da yayınlanan tanı kriterleri kabul edilmektedir (Tablo 2.5).

2.1.3 Epidemiyoloji

Her yaş gurubunda görülmekle birlikte en sık 20-50 yaş (ortalama yaş 34-57) arasında görülür. ACR’nin 1990 çalışmasında, ortalama yaş 49 olarak belirtilmiş ve hastaların %89’unun kadın olduğu bildirilmiştir. FMS insidansı kesin olarak bilinmemekle birlikte prevalansı toplumda % 2-2,5, genel dahiliye kliniklerinde % 5-7 iken, romatoloji kliniklerinde %10-20 olarak bildirilmiştir (16,27,82). Prevalans kadınlarda %3.4-4.9, erkeklerde %0.5-1.6 arasında değişmektedir (63,73,101). Beyaz ırkta daha sık, siyah ırkta daha nadir görülür. Hastaların çoğu orta veya yüksek sosyoekonomik düzeye sahiptir (64).

2.1.4 Klinik Sınıflandırma

Fibromiyaljide klinik bulguların çeşitliliği, hasta uyumu ve tedavi yanıtlarının farklılığı bazı otörlerin bu sendromun alt gruplara ayrılması gerektiğini ileri sürmelerine neden olmuştur. Günümüzde FMS, mental bir bozukluktan ziyade bir çeşit fonksiyonel somatik sendrom olarak sınıflandırılmaktadır (61). Aslında FMS temel olarak primer ve sekonder olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Primer FMS’de yaygın kas iskelet sistemi ağrısı ve HN’lerin olduğu ancak altta yatan başka bir hastalığın bulunmadığı vurgulanmaktadır. Sekonder FMS’de ise, hastalığa diğer romatizmal veya romatizmal olmayan hastalıkların da eşlik ettiği belirtilmektedir. Ancak her iki grup için de tanı kriterleri ve sebepleri aynıdır (4,17,35). Günümüzde primer FMS için daha ileri sınıflandırmalar önerilmekle birlikte, FMS sınıflaması çok karmaşıktır ve halen tartışmalıdır (61).

2.1.5 Etiyopatogenez

Fibromiyalji etiyolojisinde genetik, kas anomalisi, otonom ve santral sinir sistemi anomalisi, travma, enfeksiyon, otoimmün, endokrin ve psikiyatrik faktörler araştırılmakla birlikte kesin nedeni halen bilinmemektedir (47,58,86). Fiziopatolojik mekanizmaları açıklayabilmek amacı ile bugüne kadar yapılmış olan çalışmaların sonuçları bize, FMS etiyopatogenezinde nöroendokrin ve otonom bozuklukların etkili olduğu ve genetik yatkınlığı olan bireyin çevresel, fizyolojik ve psikolojik stresler ile

karşılaşması sonucunda hastalığın geliştiği düşüncesini bildirmektedir (3,28,73). Son çalışmalarda FMS’de ailesel sıklığa ve gen poliformizmine işaret edilmektedir (20,24,81). FMS’nin etiyopatofizyolojisinde, net olmamakla birlikte, rol oynadığı düşünülen mekanizmalar Tablo 2.1’de gösterilmiştir (9,14,75,98).

Tablo 2.1. FMS etiyopatogenezinde etkisinin bulunduğu düşünülen mekanizmalar

<i>Santral Teoriler</i>
Uyku bozuklukları
Ağrı modülasyon bozukluğu
Santral sinir sistemi biyokimyasında değişiklikler
Nöroendokrin disfonksiyon
Santral sinir sistemi kan akımı değişiklikleri
<i>Periferik Teoriler</i>
Otonomik disfonksiyon
Kas Patolojileri ve Kas işlevlerinde Bozukluk
<i>İmmünolojik Bozukluklar ve Sitokinlerin Rolü</i>
<i>Diğer Olası Nedenler</i>
Psikososyal Bozukluklar ve Posttravmatik Stres
Fiziksel Travma
Genetik Faktörler

2.1.6.1 Santral Teoriler

Fibromiyaljili hastalarda yapılan çalışmalarda herhangi bir kas patolojisi kesin olarak saptanamamıştır. Genel olarak bu çalışmalar birbiriyle çelişmektedir. Bu nedenle, son yıllarda yapılmış olan çalışmalar özellikle santral sinir sistemi bozukluklarına odaklanmıştır (4,14,54).

Uyku Bozuklukları

Hastaneye başvuran FMS’li hastaların büyük bir kısmı uyuyamamaktan, sık sık uyanmaktan, dinlendirmeyen uykudan veya sabahları kolay uyanamamaktan şikayet ederler (4,64,90). FMS’li hastalarda gece uykusu sırasında uyanma sıklığında ve indeksinde artış saptanmış ve bu bozukluk apne veya hipopne şeklindeki solunumsal bozukluk ile bağlantılı bulunmuştur (59,102).

İlk kez Moldofsky ve ark (78), FMS'li hastaların EEG'lerinde uyku sırasında anormal bulguların olduğunu ve dinlendirici olmayan uykunun FMS belirtilerini ortaya çıkardığını ileri sürmüşlerdir. Normal olmayan bu uyku biçimi alfa EEG non-REM (non rapid eye movement) anomalisi olarak adlandırılır ve göreceli olarak hızlı alfa dalgalarının daha yavaş olan delta dalgaları ile üst üste gelmesi ile ayırt edilebilir. Saniyede 1-2 dalganın olduğu non-REM adı verilen dördüncü dönemin saniyede 10-12 dalgalık bir seri alfa dalgası akımıyla bölündüğü gösterilmiştir. Bu olayın uyku bozukluğuna neden olduğu, sonuçta bitkinlik ve psikolojik sorunların görüldüğü savında bulunulmuştur (24,78). Önceleri, EEG'de saptanan alfa-EEG non-REM uyku bozukluğu biçiminin FMS hastalarına özgü olduğu ve bu hastaları izleminde ölçüt olabileceği savunulmuştur (4,54). Ancak bu EEG bulgularının FMS'ye özgü olmadığını, romatoid artrit (RA), kronik yorgunluk sendromu (KYS), nokturnal miyoklonus, duygusal stres, psikiyatrik sendromlar gibi hastalıklarda, diğer kronik ağrı sendromlarında ve hatta bazı sağlıklı kişilerde görülebileceğini bildiren çalışmalar çoğunluktadır (4,54,78). Bazı FMS hastalarında ise, bu uyku biçimine veya FMS'de görülen diğer uyku bozukluklarına rastlanmaz (4,60).

Günümüzdeki yaygın görüş; FMS'li hastalarda görülebilen yavaş dalga uyku bozukluğunun FMS belirtilerinin ortaya çıkması için gerekli olmadığı ancak, FMS gelişimine katkıda bulunabileceği yönündedir (4). Uyku bozukluğunun mu FMS'yi oluşturduğu, yoksa FMS'nin mi uyku bozukluğuna yol açtığı şimdilik kesin olarak bilinmemektedir (64).

Ağrı modülasyon bozukluğu

Fibromiyalji, ağrı duyarlılığında genel artışla seyreden bir bozukluktur. Serotonin, P maddesi (sP), endorfin gibi maddelerin birincil ya da ikincil farklılıkları; uyku, ağrı ya da huy değişimlerini etkiler (64,110). FMS hastalarında ağrının temel düzenekleri hiperaljezi (normal ağrılı uyarana karşı artmış yanıt) ve allodini (ağrılı olmayan uyarının ağrılı olarak algılanması)'dir (19,35). FMS'de gerek HN'lerde gerekse kontrol noktalarında sadece ağrıya karşı değil, sıcak, soğuk, basınç, deriye ve kas içine elektrik uygulaması gibi birçok duysal uyarana karşı aşırı hassasiyet olduğu bildirilmiştir (14,19,20). Soğuk hava, nem, dinlendirici olmayan uyku, fiziksel ve mental yorgunluk, stres gibi faktörlerin de belirtileri ortaya çıkarabildiği belirtilmiştir (58,73).

Fibromiyaljide nosisepsiyonun santral ve periferel bozuklukları tanımlanmış ve bu bozuklukların FMS'li hastalardaki artmış ağrı deneyimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (4,20). Deri ve kaslardaki nosiseptör sistemler, henüz bilinmeyen işleyişler ile FMS belirtilerinin oluşumu için değişikliklere zemin hazırlar ve bu değişiklikler, kas veya diğer yumuşak doku yaralanmalarından sonra ağrı oluşturunca maddelerin salınmasından kaynaklanabilir. Bu maddeler, nosiseptör sistemleri duyarlılaştırabilir (4,64). Bunları takiben doku yangı araçları ve sinir büyüme faktörleri bu nosiseptör reseptörleri uyarabilir ve ağrı duyarlılığındaki temel değişikliklere neden olabilir (64,103). Nosiseptör aktivasyonu; yangı yapıcı sitokinler, prostoglandinler, bradikinin ve serotonin gibi ağrı oluşturunca maddeleri kapsayabilir (4,64).

Santral sinir sistemi biyokimyasında değişiklikler

Nöropeptit düzeyleri ilgili yapılan çalışmaların sonuçları bize FMS'de ağrıyı düzenleme işlevlerinin bozulduğunu düşündürmektedir (4,64). FMS'li hastaların beyin omurilik sıvısındaki (BOS) dinorfin A ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) düzeylerinin artmış olduğu tespit edilmiştir (64). Bu nöropeptidlerin ve sP'nin düzeylerindeki artış, doku hasarından sonra gözlenen santral sinir sistemi (SSS) işlevlerindeki değişiklikler ile uyumludur. Bu ortamda gelişen bir dizi olay allodiniye yol açar ve hafif dokunma ya da hafif ısı gibi daha önceden zararsız olan uyartılar ağırlı olarak algılanmaya başlar (4,64). Yaralanmış doku bölgesinde sıklıkla uyartıya duyarlı olan yeni akson dallanmaları gelişir. Hasara uğramış bu sinirlerin ve dorsal boynuz hücrelerinin kendiliğinden tetiklenmesi, SSS'ye iletilen nöronal uyarıyı arttırır ve ağrının abartılı algılanmasına katkıda bulunur. Benzer şekilde, yaralanma sonrasında spinal dorsal nöronlar aynı zamanda artmış uyarılabilirlik de gösterirler. Bu nöronların çevresel alıcı bölgelerinin genişlemesi fiziksel, termal ve kimyasal uyartılara daha fazla cevap vermeleri ile kendini gösterir. *Santral sensitizasyon* (SS) olarak isimlendirilen bu süreç nöronal girdilerde artışa yol açar. SS'nin gelişimine, nöronların N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) reseptörlerinin uyarıcı aminoasitler aracılığı ile uyarılması, dinorfin, sP ve CGRP gibi nöropeptidler katkıda bulunur (5,81,103).

Kronik ağrı yolları üzerinde yapılan çalışmalar, SS'nin FMS etiyolojisinde önemli rolü olduğunu göstermektedir (5). Yunus ve ark (113), SS sendromları adı altında, etiyolojisinde SS'nin rol aldığı ve ortak klinik bulguların gözleendiği bir grup hastalık bildirmiştir. FMS, KYS, migren, huzursuz bacak sendromu, irritabl barsak

sendromu, gerilim tipi başağrısı, temporomandibuler eklem bozuklukları, miyofasial ağrı sendromu (MAS), primer dismenore, süreğen pelvik ağrı ve ağrılı mesane sendromu gibi birçok hastalık bu grup içinde yer almaktadır (4). Bunların klinik bulguları ve fizyopatolojik süreçleri farklı olsa da temel nedenin, ağrılı (basınç, ısı vs.) ve ağrısız (dokunma) uyarılara karşı artmış duyarlılık olduğu ve ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, psikolojik stres gibi bulguların sık görüldüğü ileri sürülmüştür (4). Genetik yatkınlık, uyku bozukluğu, travma, endokrin disfonksiyon, artmış sempatetik aktivite, viral enfeksiyon, çevresel faktörler ve psikososyal streslerin de farklı işleyişler ile SS sendromlarına neden olabileceği savı ortaya atılmıştır (3,4,19). FMS ile SS sendromu grubundaki diğer hastalıkların birlikte sık görülüyor olması, patofizyolojik süreçlerin ve klinik bulguların benzerliği FMS'nin de SS sendromu hastalığı olma olasılığını desteklemektedir. Ancak bu konudaki veriler yine de yetersizdir ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (3,4).

Serotonin, derin uykunun ve ağrının algılanmasından sorumlu olan ve duyuşsal uyarılarla sP düzeyindeki değışimleri düzenleyen aracıdır. SP ağrıya özgül olmayıp, davranışsal etkinleştirme ve bağışıklık işlevinin düzenlenmesi ile de ilgilidir (4,64). Ağrı algılanmasının başlangıç noktası primer afferent nosiseptörlerdir. Artmış sP, nosiseptif yolağı üzerinde etkinliğin uzamasına yol açar ve postsinaptik NMDA reseptörlerinin etkinleştirilmesini kuvvetlendirir. Bunu takiben, ek iyon kanalları açılır, hücre içi kalsiyum derişimi artar ve santral duyuşal yollarda aksiyon potansiyeli oluşumu kuvvetlendirilir (4,42). Ağrı tedavisinde yeni kullanılmakta olan bazı ilaçların bu işleyiş yollarını kısıtlayarak SS'yi azalttığı öne sürülmüştür (4,45).

Fibromiyalji sendromunun etiopatogenezini anlamak için yapılmış araştırmalar sırasında serotonin ve sP düzeylerinin belirlenmesi uzun süredir gündeme gelmiştir (4,64). Literatürde, FMS'de serotonin veya serotonin yıkım ürünü olan 5-hidroksi indol asetik asitin (5-HIAA) serum ve BOS düzeylerini, sağlıklı bireylere oranla daha düşük olarak saptayan yayınlar çoğunluktadır (35,58,78). Öte yandan, serum serotonin düzeylerinde azalma ve trombositlerdeki serotonin reseptörlerinin sayısında artma olduğunu gösteren araştırmalar da mevcuttur (45,54,90). Plasebo kontrollü birçok çalışmada, serotonerjik ilaçların FMS'de olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (4,60,64). FMS'de trisiklik antidepresanların (TAD) nasıl etki ettikleri net olarak

bilinmemekle birlikte, analjezik ve uykuyu iyileştirici etkilerin serotonin geri alımının engellenmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (45,54).

Sağlıklı bireylere oranla FMS’de, BOS’taki sP düzeyinin daha yüksek olduğunu belirleyen çalışmalar mevcuttur (3,35,46). FMS’deki serotonin ve sP düzeyi çalışmaları, klinik belirtilerin anlaşılmasına ve düşük ağrı eşiğinin açıklanmasına yardımcı olabilir (4,64). Yukarıda bahsedilen ağrının algılanması süreçleri ışığında, plazmada serotonin ve BOS’ta 5-HIAA düzeylerinin düşük olması FMS’de görülen uyku bozukluğuna katkıda bulunuyor olabilir (14,78). Bununla birlikte FMS’de, BOS’taki yüksek sP düzeyleri ile ağrı algılanması veya ağrı eşiği seviyeleri arasında anlamlı bir bağlantı gösterilememiştir (35). Bu çalışmaların sonuçları bize, saptanan nöroendokrin bozuklukların FMS’li hastalardaki normal olmayan ağrı algılanmasından tek başına sorumlu olamayacağı fikrini vermektedir (45,64).

Bazı çalışmalarda triptofan aminoasidi üzerinde de durulmuştur (47,54). Triptofan, serotonin öncülüdür ve kan-beyin bariyerini geçebilir. Serum triptofan düzeyleri sağlıklı bireylere göre FMS’li hastalarda daha düşük bulunmuştur (3,35). Bu veriye dayanarak FMS tedavisinde denenen triptofanın, sadece uyku bozukluğunda düzelme sağlarken kas ağrılarında alevlenmeye neden olduğu gösterilmiştir (47). Serum triptofan düzeyi ve sabah tutukluğu arasında ters ilinti saptanmıştır (54,64). Başka bir çalışmada, FMS’li hastalarda plazma melatonin gece düzeyleri kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (69). Melatonin, beyin ile çevredeki aydınlık-karanlık döngüsü arasında bir aracı işlevi görerek günlük düzenlerin eşzamanlı duruma getirilmesini sağlar. Melatonin seviyelerindeki yükseklik, stres nedenli hipotalamik bozukluklara artmış duyarlılığın bir göstergesi olabilir.

Ağrı duyumunu vücudun birçok bölgesinde düzenleyebilen endorfinlerin de FMS etyolojisindeki olası etkisi irdelenmiştir. Endorfinler beyin hücrelerinde nöromodülatör ve/veya nörotransmitter olarak etkindirler. Beynin opiat sisteminin işleyişi net olarak çözülmemiş olmakla birlikte, analjezi düzeninin çevresel sinirlerden gelen pek çok ağrı uyarısını tamamı ile ya da tamama yakın bir biçimde bastırabildiği bilinmektedir. FMS’deki ağrı algılama bozukluğunun, ağrının işlenmesinde etkili olan sistemlerdeki değişikliklerin sonucu olarak ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (20,30,64). Endorfin varsayımının varlığı, zorlu egzersize bağlı olarak endorfin sisteminin harekete geçtiği bilinen maraton koşucularında, uykuda oluşturulan bozukluklar ile FMS

oluşturulamaması veya kardiyovasküler egzersiz yapan kişilerde ağrı, HN skorları ve psikolojik sıkıntıda azalma olduğunun gösterilmesi gibi dolaylı yollarla desteklenmeye çalışılmıştır (2,54). Ancak bu görüşü kabul etmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (20,35).

Nöroendokrin disfonksiyon

Günümüze kadar yapılmış olan çeşitli çalışmaların sonuçları bize, adrenal bez cevap azlığı ve fazla ACTH salınımı gibi hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aksın işlev eksikliği ile tanımlı nöroendokrin bozuklukların FMS patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (4,64). FMS'li hastalarda HPA aksını araştıran çalışmalarda, normalde bulunması gereken diüurnal düzenin ortadan kalkmasıyla birlikte hastaların idrarlarında ve serumlarında kortizol düzeylerinin yükseldiği belirlenmiştir ve bu yükselmenin deksametazon uygulanması ile baskılanamadığı bildirilmiştir (3,78,90).

Crofford ve ark. (37), benzer yaşlardaki FMS'li 12 kadın ile sağlıklı 10 kadında HPA aks fonksiyonlarını irdemiştirler. Bu çalışmada, FMS'li hastaların 24 saatlik idrardaki serbest kortizol düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha düşük iken, akşam toplanan plazma serbest ve total kortizol düzeylerinin ise FMS'li hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) uyartısına kortizol yanıtının FMS'li hastalarda kontrol grubuna oranla azaldığı da saptanmıştır. Bazal idrar ve akşamki plazma serbest kortizol düzeyindeki farklılığın bozulmuş HPA aks işlevini, CRH'ya uyartısına karşılık kortizol yanıtındaki düşüklüğün ise adrenal yanıt azlığını gösterdiği savı öne sürülmüştür.

Gür ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda (51,54), FMS'li hastalardaki serum kortizol düzeyleri sağlıklı bireylere oranla daha düşük bulunmuş ve bu kortizol düşüklüğünün depresyon skoru yüksek olan hastalarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalarda ayrıca, yorgunluğu ve uyku düzensizliği olan FMS'li hastalar ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında, hastalardaki kortizol düzeyinin anlamlı oranda düşük olduğu ve kortizol düzeyi ile HN sayısı arasında negatif bir ilişki bulunduğu saptanmıştır.

Fibromiyalji hastaların 1/3'ünde insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1, somatomedin C), büyüme hormonuyla ilişkili peptid düzeylerinde azalma gibi HPA aks değişiklikleri vardır (64). Bu bulgular, azami büyüme hormonu (BH) üretiminin olduğu

4. evredeki uyku bozukluğunun sonucu olabilir. Sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında IGF-1 düzeyi FMS'li hastalarda anlamlı oranda düşüktür (20,81,90). Başka bir çalışmada, FMS'li 70 kadın hastada serum IGF-1 ve BH düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (54,64). Dolaşımdaki IGF-1 düzeylerinin süregelen düşüklüğüne bağlı olarak BH salgılanmasında kalıcı olarak bozukluk geliştiği ve sonuçta da HPA aks yanıtının bozulduğu veya adrenal cevap yetersizliği geliştiği iddia edilmiştir. Günlük toplam GH üretiminin yaklaşık %80'i uykunun 4. evresi sırasında olmaktadır. FMS'de uykunun 4. evresi bozulur ve sonuçta serum IGF-1 ve GH düzeylerinde süregelen düşüklük gelişir (64). BH salgısındaki azalmanın, aynı zamanda kas mikrotravmasına ve/veya mikrotravmanın neden olduğu hasarın iyileşme sürecinin bozulmasına neden olduğu savı da ileri sürülmüştür (54,64).

Yakın zamandaki bazı çalışmalarda; FMS'nin kadınlardaki yüksek prevalansı, ağrı ve hassasiyetin regl döngüsü ile değişkenlik göstermesi nedeniyle, FMS ile cinsiyet hormonları (estradiol, FSH ve LH) arasında olması muhtemel bir ilişkiye dikkat çekilmektedir (7,29,74,83). Stresin cinsiyet hormonlarını etkilediği ve LH düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir. FMS'de kadın cinsiyet hormonları normal sınırlarda iken serum androjen düzeyi normalin alt sınırında olmaya eğilimlidir. FMS'de BOS sP seviyelerinde yükseklik olduğu bilinmektedir (35,46,78). Beyindeki sP seviyesinin over kaynaklı steroidleri düzenlediği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, östrojen ile sP ve serotonin arasında bir ilişkinin varlığı ve bu iki nörotransmitterin etkilerinin beyinde östrojen tarafından düzenlendiği belirlenmiştir (54,64). Birkaç deneysel çalışmada, iskelet kası miyoblastlarında östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (54,64). Bu verilerin ışığında, FMS'li hastaların ve sağlıklı bireylerin cinsiyet hormonlarının serum düzeyleri incelenmiş ancak, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (14,51). FMS'de yüksek FSH ve düşük östrojen düzeylerinin tespit edildiği de bildirilmiştir (39,88). Korszun ve ark (70) ise, FMS'de östrojen, FSH ve LH serum seviyelerinde farklılık saptamamışlardır. Yakın dönemdeki birkaç çalışmada, östrojenin ve progesteronun FMS'ye karşı koruyucu bir rol oynayabileceği ve menopozla birlikte seviyelerinin düşmesi sonucunda FMS sıklığının ve ağrı şiddetinin artabileceği ileri sürülmüştür (7,83). FMS ile cinsiyet hormonları arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma halen sürmektedir ve bu çalışmaların FMS'nin etiyolojisini aydınlatmada önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir (64).

Prolaktinin (PRL) gece salgısı, BH gibi kısmen uykuya bağımlı olduğu için FMS gelişiminde etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Günlük döngüde BH salgısındaki en büyük artış uykunun başlamasıyla birlikte ya da hemen önce olmaktadır. En fazla miktarda PRL de uyku sırasında salınmaktadır. Uykusuz kalan kişilerde serum BH yanısıra PRL derişimlerinde de azalma görülür (20,54). Griep ve ark (50) FMS ve kontrol grubunda PRL seviyelerini insüline bağımlı hipoglisemi testi (İH) öncesi ve sonrasında ölçmüşler, FMS grubunda İH testi sonrasında PRL cevabı kontrollerden farklı değilken, bazal PRL seviyelerinde hafif yükseklik saptamışlardır. Buna ek olarak FMS’de PRL’nin nokturnal düzeyi de incelenmiş, uyku sırasında düşüş olduğu bildirilmiştir (20,54). Bir başka çalışmada ise, hiperprolaktinematik olgulardaki FMS prevalansının, PRL düzeyi normal olanlara göre anlamlı biçimde daha yüksek ve kontrol noktalarındaki duyarlılık eşiğinin hiperprolaktinematik kadınlarda daha düşük olduğu saptanmıştır (54).

Fibromiyalji hastalarında tanımlanan bu bozukluklara ilaveten hipotalamo-hipofizer-tiroid aksında da bozukluk olabileceği bildirilmiştir (45,81,90). FMS belirtileri hipotiroidi ile benzerlik gösterdiğinden tiroid hormonlarının eksikliği ile FMS arasında nedensel bir ilişkinin bulunabileceği düşünülmüştür. Hatta FMS’nin, hipotiroidinin bir belirtisi olduğunu bildiren çalışmalar vardır (64,88). Bu hastalarda tiotropin salgılatıcı hormona (TRH) yanıt olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve tiroid hormonlarının salgılanmasındaki artışın beklenenden az olması, hipofizin TRH’ya verdiği yanıtın azaldığını göstermektedir (64). Hipotiroidi ile FMS arasındaki ilişkiyi irdeleyen bir çalışmada, 5’i subklinik olmak üzere, 8 hipotiroidi olgusunun tümünde en az 3 ayrı kas grubunda duyarlı noktalar tespit edilmiştir. Bu hastaların 5’inde uyku bozukluğu bulunduğu, tiroid hormonu tedavisi sonucu 8 hastanın 6’sında uyku bozukluğu da dahil olmak üzere klinik olarak tam iyileşme olduğu bildirilmiştir (88).

Santral sinir sistemi kan akımı değişiklikleri

Ağrı algılaması ile ilişkili olarak FMS’li hastalardaki nöropeptit düzeylerindeki değişikliklere ek olarak beyin yapılarının işlevsel görevlerinde anormallikler olabileceği de ileri sürülmüştür (4,64). Son yıllarda SSS yapılarının işleyişine yönelik olan araştırmalarda artış gözlenmiştir (35,46,86). SSS yapılarından ilgiye en çok maruz kalan talamus ve kaudat nükleus olmuştur (4,64). Talamus, ağrının algılanması ve

integrasyonu üzerinde etkili olmakla birlikte HPA aksının düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. Kaudat nükleusun ağrı düzenlenmesindeki rolü kesinlik kazanmamıştır.

Bazı çalışmalarda, FMS ve diğer kronik ağrılı sendromlarda talamusdaki kan akımında azalma saptanırken (4,54) akut ağrılı durumlarda ise artış olduğu bildirilmiştir (1). Mountz ve ark. (79) tarafından yapılan ilk çalışmada istirahat durumundaki bölgesel serebral kan akımını ölçmek için SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) kullanılmış ve hastalarda kontrollere göre talamus ve kaudat nükleusta bölgesel serebral kan akım miktarının belirgin düzeyde azaldığı tespit edilmiş ve bu bulgunun FMS'li hastalardaki düşük ağrı eşiği ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. Bölgesel serebral kan akımına ilişkin yarı niceliksel ölçümler belirli beyin yapılarındaki sinaptik hareket düzeylerini yansıtmaktadır. (54,58,64)

Kwiatek ve ark. (72) FMS'li hastaların sağ hemitalamus ve inferior pontin tegmentum bölgelerinde kan akımında azalma olduğunu; sol hemitalamus ve her iki kaudat nükleusta kan akımında değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir.

Gür ve ark'nın (52) 19 FMS'li hasta ve 20 sağlıklı kontrol ile yaptığı yeni bir SPECT çalışmasında, kontrollere kıyasla FMS'li hasta grubunda kaudat nükleusta kan akımında artış olduğu saptanırken; sağ superior parietal bölge, gyrus rectalis ve pons'da azalma tespit edilmiştir.

Çeşitli davranışsal ve psikofizyolojik çalışmalarda, FMS'li hastalarda afferent uyarıların nörosensoriyal işleminde de değişiklik olduğunun kanıtları gösterilmiştir. FMS'li hastalarda düşük ağrı eşiği ve termal uyarılara yüksek genlikli serebral uyarılmış potansiyel yanıtı gözlenmiştir. Böylece, göreceli olarak düşük ağrı eşiği olmasına rağmen ağrı eşiği düzeylerinde kontrollere oranla daha büyük nöral aktivite olduğu bildirilmiştir. Yani FMS'li hastalarda beyindeki işlevsel aktivite ve uyarı sonrası oluşan nörosensoriyal işlemlerde bozukluk mevcut olduğu ve böylece sağlıklı bireylerden farklılık gösterdiği belirtilmiştir (1,39).

2.1.6.2 Periferik Teoriler

Otonomik Disfonksiyon

Son dönemlerde, FMS'de otonom sinir sisteminin (OSS) de etkilendiğini bildiren yayınlar vardır. Kontrollerle kıyaslandığında FMS'li hastalarda çeşitli otonomik işlev testlerinin belirgin olarak bozulduğu saptanmıştır (4,64). OSS'yi değerlendirmek amacıyla yapılan bazı çalışmalarda, FMS'li hastaların akustik stimülasyon ya da soğuk

basınç testine vermiş olduğu sempatik sinir sistemi cevabının artmış olduğu görülmüştür (5,75,101). FMS’de görülen otonomik işlev bozukluğu bu hastalığın çoklu sistem bulgularını teorik olarak açıklayabilir. Nokturnal sempatik hiperaktivite, FMS’de görülen uyku bölünmesinin sebebi olabilir. Yorgunluk ise, strese karşı normalde beklenen sempatik cevabın bozulmasıyla açıklanabilir (4,64). Adrenerjik etkinlik artışı; anksiyete, sıkka belirtileri, reynoud benzeri fenomene ek olarak irritabl barsağa neden olabilir (4,64). FMS’nin esas belirtisi olan yaygın ağrı da sempatik işlev bozukluğu ile açıklanabilir (4,64). Sempatik sinir sistemi bozukluğunun kronik ağrı ve allodiniye yol açabileceği bilinmektedir (4,64). Sempatik etkinlik artışına ek olarak katekolaminler, birincil afferent nosiseptörlerin bilinen etkinleştiricisidir (5,64,75). Başka bir çalışmada stellar ganglion blokajının ve bölgesel sempatik blokajın HN sayısında ve ağrı şikayetinde azalma sağladığı bildirilmiştir (75). Sempatik blokajın kas hipoksisinde düzelme sağlayarak etkili olabileceği ileri sürülmüştür (4). Ancak sempatektomi yoluyla santral nedene bağlı refleks sempatik distrofinin ağrısını iyileştirmek de mümkün olduğundan ağrı şikayetindeki azalma, santral yol ile de gerçekleşebileceği ileri sürülmüştür (4,54). FMS’deki subjektif şişlik hissi de kesin olmamakla birlikte otonomik işlev bozukluğu ile açıklanabilir. Bu belirti, parestezide olduğu gibi ağrının kendisinden de kaynaklanıyor olabilir (4,64).

Kas Patolojileri ve Kas işlevlerinde Bozukluk

Fibromiyalji sendromunun en belirgin semptomu kas iskelet sisteminde belirli noktalarda ağrı olmasıdır (64). Kas biyopsilerini içeren çalışmalar göstermiştir ki, tutarlı ve tekrar saptanabilir doku bulguları bilinmemektedir. Kaslarda, iskemi ve kondüsyon bozukluğu ile uyumlu bulgular bildirilmiştir (58,64). Kontrollü bir çalışmada, ATP, ADP ve fosforil kreatin seviyelerinde azalma, AMP ve kreatinde artma saptamıştır. Ayrıca FMS’li hastalarda kas O₂ basıncı da araştırılmış, normal kontrollere oranla etkilenen kasların HN’lerinde mikrodolaşımda azalma belirlenmiştir (18,64). Başka bir çalışmada, egzersiz sırasında kaslardaki kan akışı, ksenon 133 klirens tekniği ile ölçülmüş, normal bireylere göre FMS’lilerde belirgin düşüş olduğu gösterilmiştir (14,54). FMS’li hastaların yüzeysel EMG ile değerlendirilmesi sonucunda, kasılmalar arasında daha yüksek seviyede EMG kas gerilimi saptanan çalışmaların yanı sıra herhangi bir farklılık gösterilemeyen araştırmalar da vardır (64). Son MRG çalışmaları, kas ve ATP anomalisi görüşünü destekler niteliktedir (4,64).

Yapılan çalışmalara göre kas biyopsilerinde göze çarpan en önemli bulgu, inflamasyon değil, yerel anoksidir. Kasta bir sorunun varlığı kesin olmakla birlikte bu durum şimdilik histolojik ve elektromiyografik çalışmalar ile açıklanamamıştır (64). FMS’de saptanan bazı nöroendokrin bulgular ve SSS biyokimyasındaki değişiklikler tablo 2.2’de toplu halde gösterilmiştir (63,64).

2.1.6.3 İmmünolojik Bozukluklar ve Sitokinlerin Rolü

Günümüzde FMS’nin, bağışıklık sistemindeki düzenleme süreçlerinin bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkabileceği yönünde fikirler ileri sürülmektedir (64,88). FMS’li hastaların yaklaşık yarısında şikayetlerin belirmesinden önce grip benzeri ateşli hastalık hikayesinin olduğu ve sonrasında belirtilerin aniden başladığı gözlenmiştir (54). Ayrıca koksakivirs, parvovirüs ve HIV enfeksiyonlarından sonra gelişen vakalar rapor edilmiştir (3,54). Lyme hastalığı geçiren bazı vakalarda FMS tanısı konduğu ve bu hastalardan çoğunun uygun antibiyotik tedavisine rağmen yakınmalarının sürdüğü bildirilmiştir (54). Sonuç olarak; FMS’nin aktif enfeksiyonun direkt etkisinden değil, enfeksiyon nedeniyle immünolojik veya inflamatuvar bir sürecin tetiklenmesine bağlı gelişebileceği ne sürülmüştür (3,81).

Antinükleer antikor (ANA) prevalansı çalışmalarında çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. FMS’li hastalardaki ANA pozitifliğinin sağlıklı bireylere oranla anlamlı farklılık göstermediğini ancak, subjektif ağız kuruluğunun daha yaygın olduğunu ileri süren bir çalışmanın yanı sıra FMS’de saptanan ANA pozitifliği veya titrasyonu ile klinik bulgular arasında bağıntı tespit edilemeyen çalışma da vardır (54).

Bu hastalarda doğal öldürücü hücre aktivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir. Bunlara ek olarak FMS’de, T hücre uyarılma belirteçlerinde azalma ve uyarılmış T hücreleri tarafından salınan interlökin (IL) düzeylerinde değişiklik olduğu da bildirilmiştir. Bazı FMS hastalarında çizgili ve düz kas hücrelerine karşı gelişmiş antikorlar saptanmıştır. FMS’deki immünolojik olayların, doğal öldürücü ve T hücre uyarımının, serotonin seviyeleri ile olan ilişkisine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (4,102). Ancak, çeşitli araştırmalardan elde edilmiş olan sonuçların hiçbirisi günümüzde kesin olarak ispatlanamamış ve diğer olası süreçler ile ilişkileri açıklanamamıştır.

Tablo 2.2. FMS’de saptanan bazı nöroendokrinolojik bulgular (4,63,64)

- ◆ EEG’de non-REM uykusunda alfa dalgaları görülmesi
- ◆ Serum serotonin düzeyinde düşüklük
- ◆ BOS’ta 5-HIAA düzeyinde düşüklük
- ◆ BOS’ta P maddesi düzeyinde yükseklik
- ◆ Serum triptofan düzeyinde düşüklük
- ◆ Plazma melatonin düzeyinde yükseklik
- ◆ CRH uygulamasına karşılık artmış ACTH yanıtı
- ◆ Kortizol düzeyinin fizyolojik günlük dalgalanmasında bozukluk
- ◆ 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinde düşüklük
- ◆ Serum IGF-1 düzeyi düşüklüğü
- ◆ Büyüme hormonu düzeyinde düşüklük
- ◆ TRH uygulamasına karşılık artmış prolaktin yanıtı
- ◆ Plazma nöropeptid Y düzeyi düşüklüğü
- ◆ Talamus, kaudat nükleus ve kortekste azalmış kan akımı
- ◆ Elektrokütanöz uyarıya normal olmayan cevap
- ◆ Nosisepsiyonda niteliksel değişiklik
- ◆ OSS işlevlerinde bozukluklar
- ◆ Kaslarda mikrosirkülasyonda azalma ve yerel anoksi

Sitokinler, yakın zamandaki birçok araştırmanın odağında yer almaktadır. Bugüne kadar sitokinlerin SSS’nin işlevlerini nasıl etkilediği ve FMS patogenezinde etkili olup olmadığı sorularına yanıt aranmıştır. Proinflamatuvar sitokinler beyin ve omurilikte glialar tarafından salınırlar ve ağrı yapıcı etkileri güçlüdür (54). IL-1 beta, IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktörü (TNF-alfa) gibi sitokinlerin doğrudan santral ve periferik nöropatik ağrının oluşumuna katkıda bulundukları gösterilmiştir (1,20,72,95).

Gür ve ark’nın çalışmasında (53), FMS’de serum IL-2r ve IL-8 düzeyleri belirgin olarak daha yüksek saptanmış ve IL-8 düzeyleri ile ağrı şiddeti arasında pozitif ilişki gözlenmiştir. Gür ve ark’nın bir diğer çalışmasında (52) ise, FMS’de serum IL-2r ile IL-8 düzeyleri anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuş ve sol kaudat nükleus kan akımı ile serum IL-2r arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir. Wallace ve ark’nın çalışmasında (111) ise FMS’de sitokinlerin rolü ayrıntılı şekilde irdelenmiştir. FMS’li hastalarda IL-8 düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yakın gelecekte antisitokin tedavilerin FMS tedavisinde yer alabileceği iddia edilmiştir (111).

Özetle, yakın zamanda yapılan birçok araştırmada etiyolojiye yönelik teoriler üzerinde durulmaktadır, ancak bugün için FMS ile ilgili belirli immünolojik bir bozukluk veya enfeksiyöz bir tetikleyici faktör ilişkisini gösterecek yeterli kanıt yoktur.

2.1.6.4 Diğer Olası Nedenler

Genetik Faktörler

Bazı çalışmalarda FMS'nin ailesel yoğunlaşma gösterdiği ileri sürülmüştür (58,64,81). FMS'li hastaların birinci derece yakınlarında FMS görülme sıklığı normal nüfusa oranla daha fazladır (4,28,86). FMS ile ilgili olarak serotoninerjik, katekolaminerjik ve dopaminerjik sistem genleri üzerinde yoğun genetik araştırmalar yapılmıştır ancak literatürde fikir birliği sağlanamamıştır (64).

Fikirbirliği olmamasına rağmen FMS'de genetik polimorfizmin etkisi kabul edilmektedir, ancak bu FMS'ye özgü değildir. FMS'nin endometriozis, hipotiroidizm, otoimmün hastalıklar, allerji, astım gibi hastalıklar ile birlikte görülebilmesi, poligenik olma olasılığını akla yatkın hale getirmektedir (3,20,28,35).

Psikososyal Bozukluklar ve Post-travmatik Stres

Şimdiye kadar gerçekleştirilen çalışmaların sonuçlarında FMS'nin etiyolojisine ve klinik bulgularına yönelik özgün bir patofizyoloji ve laboratuvar bulgusunun saptanamamış olmasının doğal bir getirisi olarak bazı araştırmacılar, hastalığın psikolojik kökenli olduğu yönünde düşünce ve eğilimlerin ortaya çıkması kaçınılmaz olmuştur (64). FMS'de duygudurum bozukluklarının ailesel prevalansının, normal topluma oranla artmış olduğu gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak FMS'nin, majör duygudurum bozukluklarının bir formu veya psikiyatrik hastalığın bazı bireylerde FMS gelişimi için hazırlayıcı etmen olabileceği ileri sürülmüştür (64).

Literatürdeki birçok yayında depresyon, panik atak, hipokondriasis gibi bazı psikiyatrik hastalıkların FMS gelişimi için yatkınlık oluşturduğu veya FMS'ye eşlik edebildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, depresyonlu ve depresyonu olmayan FMS'li hastalar karşılaştırıldığında ise HN sayısı ve psikiyatrik bozuklukların şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (45,54,100). FMS ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiye olumsuz yorum getiren yayınlar da vardır (106,107).

Yapılan kesitsel çalışmalarda çocukluk döneminde cinsel şiddet ile karşı karşıya kalan bireylerin kalmayanlara göre daha fazla oranda kronik ağrı belirtileri gösterdiği saptanmıştır (20,54). Cinsel şiddet, FMS gelişimi için dolaysız bir sebep olarak kabul

edilmemesine rağmen bulguların şiddeti ve sayısı ile ilişkisi güçlüdür (54). Çocukluk döneminde aşırı sarsıcı stres ile karşılaşma oranının FMS'li hastalarda, sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (20,64).

Fibromiyalji hastalarının yarısından fazlasının öyküsünde post-travmatik stres bozukluğu (PSB) olduğu bildirilmiştir (54). PSB olan hastalarda ağrı ve bedensel yakınmalarda belirgin artış gözlenmesi ile bağlı olarak, FMS görülme oranının yüksek olması şaşırtıcı değildir ve ağrı yoğunluğundaki artış, daha fazla stres ve işlevsel bozuklukla birlikte (3,54). Ancak PSB ile FMS arasındaki ilişkinin ayrıntıları henüz net değildir. Sonuç olarak; kesin kanıtlar olmamakla birlikte, FMS patogeneğinde birçok stres tetikleyicisinin önemli katkısının olduğu düşünülmektedir (54).

Fiziksel Travma

Fiziksel travma ve kazaların FMS sıklığını arttırdığı savı ile ilgili çalışmalar son dönemlerde daha sık gündeme gelmeye başlamıştır. FMS'li hastaların %14-23'ünde belirtilerin fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası başladığı rapor edilmiştir (1,81,86). Buradan yola çıkarak, fiziksel travmanın C liflerindeki sP düzeylerinde değişime ve santral kaynaklı ağrıya neden olabileceği veya dolaylı olarak hareketsizlik ve sakatlık sonucu FMS belirtilerini başlayabileceği belirtilmiştir (4,35,54). Ancak, mevcut bildirimlere rağmen travmanın FMS'de başlatıcı bir etkisinin olup olmadığını belirleyebilmek için ileriye dönük ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.7 Klinik Belirtiler

Fibromiyalji sendromu, bir klinik belirtiler topluluğudur. FMS belirtileri, kas-iskelet sistemine ait olanlar, ait olmayanlar ve FMS'ye eşlik edebilen diğer belirtiler olmak üzere 3 alt grupta incelenebilir. FMS'nin belirtileri ve bulguları toplu halde Tablo 2.3 ve 2.4'te sunulmuştur (17,45,47,90).

2.1.7.1 Kas iskelet sistemine ait bulgular

Ağrı: En sık ve en önemli başvuru nedenidir. Hastalar, genellikle tüm vücutlarının ağrıdığını ancak ağrının eklemde mi yoksa eklem dışından mı kaynaklandığını ayıramadıklarını ifade ederler. Ağrı genellikle yanıcı, kemirici, oyucu veya sızlayıcı gibi terimlerle söylenir. Ağrı kroniktir ve sıklıkla bir bölgeden, genellikle de boyun ve sırt bölgesinden başlar fakat daha sonra yaygınlaşarak vücudun her iki tarafına, belin alt ve üst yarısına yayılır. Özellikle simetrik olması, bel, boyun ve

omuzda yerel olması ve hiçbir zaman tamamen kaybolmaması önemlidir. Hastaların ifade ettikleri ağrı şiddeti, RA gibi hastalıklara kıyasla daha fazladır (4,44,47). Ellerde ağrı ve şişlikten yakınmalarına karşın, gerçek bir eklem tutulumu yoktur. Hastalar ağrılarının psikolojik stres, hava değişimleri, soğukla veya rutubetle arttığını ifade ederler (64).

Tutukluk: Özellikle sabahları daha fazladır ve genellikle 1-2 saat kadar, bazen gün boyunca sürebilir. RA'nın klasik sabah sertliğinin özellikle hastalanan eklemlerde görülmesine karşın FMS'deki sabah sertliği tüm vücutta yaygındır ve işlevsel kayıp yapmaz. Tutukluk osteoartritte (OA) olduğu gibi yataktan kalkmada zorluk yaratmaz ve diğer yakınmalar ile ilişki göstermez (32,44,107).

Subjektif yumuşak doku şişliği: FMS'li çoğu hasta yumuşak dokularda ve bazen eklemlerde şişlik tarif ederler. Subjektif şişlik, uyuşma ve karıncalaşma yakınmaları; artriti veya nörolojik hastalıkları taklit edebilirse de muayenede hiçbir zaman objektif olarak artrit veya nörolojik bulgu saptanamaz (4,44).

2.1.7.2 Kas iskelet sistemi dışındaki bulgular

Yorgunluk ve Halsizlik: FMS hastaları genellikle sabahları yataktan yorgun kalkar. Hastalar 8-10 saat uyumalarına rağmen dinlenemediklerini ve her zaman yorgun uyandıklarını söylerler. Hasta bu durumu sıklıkla “tüm enerjisinin kaybolması” şeklinde ifade eder. Bu yakınmalar sabah kalkınca daha belirgin olup gün boyunca sürebilir. İlerleyen zaman diliminde günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştiremez hale gelirler. Zamanla sedanter bir yaşam biçimi geliştirirler (4,64). Muayenelerinde kas güçleri normaldir. Yakınmalar yorgunluk, sıkıntı, soğuk, aşırı çalışma ve hareketsizlik ile artarken; sıcak uygulaması, masaj, hafif aktivite ve tatil ile azalır (20,58).

Uyku düzensizliği: Hastaların çoğunluğu kendilerinde uyku bozukluğu olmadığını, bununla beraber uykularının hafif olduğunu, geceleri sık sık uyandıklarını ve tekrar uyumakta zorluk çektiklerini ifade ederler. Geceleri genellikle ağrı sebebiyle uyandıklarını belirtirler. Hastalarda geceleri sık uyanma, sabah yorgun kalkma, kendilerini dinlenmemiş hissetme yakınmaları vardır. FMS'de uykunun non-REM evresinde bozukluk saptanmıştır (8,18,77,78).

Tablo 2.3. Fibromiyalji sendromunun belirtileri ve bulguları (4,17,45,64,107)

Kas-iskelet sistemi ➤ Tüm vücutta yaygın ağrı/tutukluk (sertlik) ➤ Belirgin sabah yorgunluğu ➤ Eklem ağrıları (gerçek tutulum yoktur) ➤ Subjektif yumuşak doku şişliği ➤ Kas krampları (ör. bacaklarda) ve topallama ➤ Hipermobilité sendromu (mikrotravmalar) ➤ Göğüste basınç hissi ve göğüs ağrısı ➤ Çene eklemünde ağrı ve fonksiyon bozukluğu ➤ Tendinit, plantar fasiit, kostokondrit, bursit ➤ Tekrarlayıcı hareket sendromu bulguları Sinir Sistemi ➤ İstirahat ile düzelmeyen sürekli yorgunluk ve halsizlik hali ➤ Dayanıklılığın kaybı/bitkinlik (fiziksel aktivite veya egzersiz sonrası) ➤ Migren veya yeni tipte baş ağrısı Duyusal * Ağrıya karşı aşırı duyarlılık (Allodini) * Zararlı uyaranlara abartılı cevap verme * Algısal ve boyutsal bozukluklar * Atipik uyuşma/karıncaalanma/yanma iğne batması hissi (non-segmental parestezi) * Aşırı duyuşal yüklenme fenomeni * Bilişsel haritanın kaybı * Dispne Bilişsel (Kavramsal) * Bilgiyi işleme ve uygulama zorlukları * Kavramsal süreçlerde yavaşlama * Konsantrasyonda/düşünmede zorluk * Belli kelimeleri veya belirli bir bilgiyi hatırlamakta zorluk/unutkanlık * Basit zihinsel işlevlerde yavaşlama * Uygun kelimeleri seçmede zorluk * Konfüzyon (Zihinsel karışıklık) * Zaman ve yer kavramının bozulması * Kısa süreli bellekte problemler Motor ve Denge * Kas zayıflığı ve paralizi * Belirgin işlevsel yetersizlik * Gözler kapalı yürümede (parmak-topuk yürüyüşü=tandem gait) zorluk * Denge kaybı algısı/sersemlik hissi * Denge zayıflığı/ataksi * Sakarlık/eşyaları düşürme eğilimi * Fiziksel huzursuzluk Nöroendokrin sistem * Belirgin kilo değişikliği * Sıcak/soğuk intoleransı	Nöropsikolojik * Ruh halinde hızlı değişimler * Anksiyete/irritabilite/panik atak/stres * Reaktif depresyon * Kişilik bozuklukları * Hipokondriasis Görsel ve İşitsel Bozukluklar ➤ Görme ile ilgili değişiklikler veya göz ağrısı ➤ Çift/bulanık/dalgalı/titreşimli görme ➤ Kuru veya kaşıntılı göz ➤ Fotofobi ➤ Kulakta çınlama/vızıldama/tınlama sesi ➤ Hiperakuzi Uyku Bozuklukları ➤ Dinlendirici olmayan (bölünmüş) uyku ➤ Uykuya dalma zorluğu/gündüz uyuklama ➤ Uyku düzensizliği (İnsomnia/hipersomnia) ➤ Huzursuz bacak sendromu Dolaşım Sistemi ➤ Ortostatik intolerans (Nörojenik hipotansiyon =sistolik+diastolik) ➤ Fenalık/baygınlık hissi veya baş dönmesi ➤ Palpitasyon ve taşikardi ➤ Mitral valv prolapsusu ➤ Reynaud fenomeni ➤ Sıvı retansiyonu ➤ Çürükler/morluklar Sindirim Sistemi ➤ Boğazda kitle veya takılma hissi (disfaji) ➤ Mide bulantısı ➤ Mide ekşimesi veya retrosternal yanma ➤ Karın ağrısı ➤ Sebepsiz iştah artması veya azalması ➤ Kabızlık ve ishal atakları ➤ İrritable kolon hastalığı ➤ Ağız kuruluğu Üriner Sistem ➤ İrritable mesane ➤ Kadın üretral sendromu (Aşırı faal mesane =nokturnal pollaküri) Üreme Sistemi ➤ Premenstrüel sendrom ve dismenore ➤ Düzensiz menstrüel döngüler ➤ Seksüel fonksiyonlarda bozulma ➤ Libido kaybı/iktidarsızlık/anorgazmi Dermatolojik Bozukluklar ➤ Ellerde ve ayaklarda kızarma veya morarma (retiküler tarzda renk değişikliği) ➤ Deri duyarlılığında artış ➤ HN üzerindeki ciltte hiperemi (Dermografizm) ➤ Cilt kıvrımı hassasiyeti
---	---

Paresteziler: FMS’de yaygın olup (%88) genellikle uyuşukluk, karıncalanma, duyu hissi kaybı ve iğne batması şeklinde tanımlanır. Daha çok üst ekstremitelerde ve gövdede gözlenir. Segmental dağılım söz konusu değildir. Hastaların nörolojik muayeneleri normaldir. Fizik muayenede fark edilemeyen ve tanı konulamayan karpal tünel sendromu vakalarının da olabileceği belirtilmiştir (58,64,106).

Tablo 2.4. Fibromiyalji sendromunun en sık görülen belirtileri (4,68)

Belirtiler	Ortalama (%)
Yaygın kas-iskelet ağrısı	100
Yorgunluk	85
Sabah tutukluluğu	75
Uyku bozukluğu	65
Anksiyete	60
İrritabl Barsak Sendromu	60
Subjektif eklem şişliği	50
Başağrısı	50
Artralji	49
Depresyon	35
Raynaud fenomeni	12

2.1.7.3 Fibromyalji sendromuna eşlik edebilen bulgular

Kişilik bozuklukları, depresyon ve anksiyete: FMS’li hastalarda anksiyete, stres ve sağlıkla aşırı ilgilenme sık görülen durumlardır (45,100,102). FMS’li hastalar genellikle mükemmeliyetçi, sinirli, huzursuz ve ifade güçlüğü çekebilen bir ruh hali sergilerler. Ayrıca, somatizasyon bozukluğu ve ruh çökkünlüğü de görülebilir. FMS’li hastalardaki aktif depresyon sıklığı %30’dur (30,54,82,107).

Başağrısı: Fronto-okspital bölgede daha fazla hissedilen gerilim tipi başağrıları ve migren ağrıları FMS’de görülebilmektedir (20,47,106).

Premenstruel sendrom ve dismenore: Sık görülür (4,64).

İrritable Kolon Hastalığı bulguları: Hastaların yaklaşık %60-70’inde tam olarak spastik kolon hastalığı olmasa da, konstipasyon hikayesi mevcuttur. Spastik kolon hastalarının %70’inde ise FMS tespit edilmiştir. İshal ve kabızlık nöbetleri, karında şişkinlik, gerginlik ve ağrılar olur (44).

Ağız ve Göz kuruluğu: Sikka sendromuna benzer şekilde ağızda ve gözde kuruluk bulguları olabilir. Ağız kuruluğu % 12 oranında görülmektedir ve herhangi bir ilaç kullanımına bağlı değildir (4,30).

Reynaud Fenomeni: FMS' li hastalar el ve ayaklarının soğukta renk kaybedip beyazlaştığını söylerler. Primer FMS'deki sıklığı %9 olarak bildirilmiştir (64).

Kadın Üretral Sendromu: Mesanenin doluluk hissine bağlı olarak özellikle geceleri, sık idrara çıkarlar. İdrar yapma ağrısızdır ve idrar kültürleri negatiftir. Hastaların % 12'sinde bu şikayetler vardır (30).

Diğer belirtiler: FMS'lilerde hipermobilité sendromu, mitral valv prolapsusu, temporo-mandibular eklem disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, fotosensitivite, huzursuz bacak sendromu, kas krampları, başdönmesi, görme bozuklukları, göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, karın ağrısı, çene ağrısı, sebepsiz iştah artması veya azalması, hipotiroidi, tekrarlayan tendinit, plantar fasit, kostokondrit, bursit ve tekrarlayıcı hareket sendromu da görülebilir (64). Bazı hastalarda odaklanma güçlüğü, hafıza problemleri, unutkanlık, basit zihinsel işlevlerde yavaşlama gibi bilişsel sorunlar gözlenebilir (4,64).

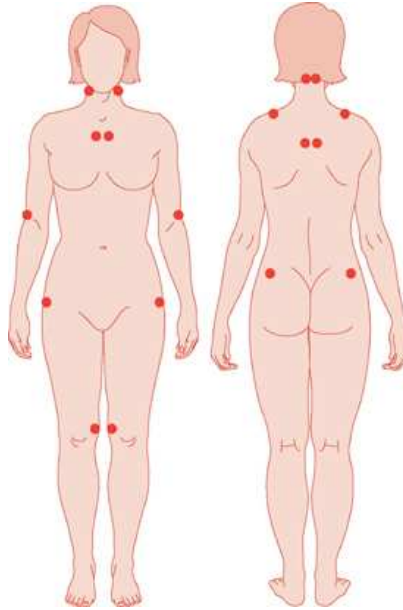
2.1.8 Fizik Muayene Bulguları

Fibromiyalji sendromuna özgü herhangi bir objektif histolojik ve laboratuvar bulgusu yoktur. Hastaların lokomotor sistem, nörolojik ve diğer sistemik fizik muayeneleri normal bulunur (61). FMS'li hastalarda en karakteristik fizik muayene bulgusu parmakla palpasyonda birçok HN'nin varlığı, cilt kıvrım hassasiyeti, kutanöz hiperemi ve deride retiküler pigmentasyon bulgularıdır (35,47,61,77).

2.1.8.1 Hassas noktaların palpasyonu: HN'ler FMS'deki en önemli fizik muayene bulgusu olup belirli anatomik bölgelerdeki yumuşak doku hassasiyeti olarak tanımlanabilir. Genellikle kasta veya kas-tendon birleşme noktalarında bulunmaktadır. Bu noktalara basmakla ağrı ortaya çıkar ve hastanın sıçramasına da neden olur. Ağrılı HN'ler, kasın özgü noktalarına uygulanan parmak palpasyonu ile değerlendirilir. Bu noktalara, başparmakla $\leq 4\text{kg/cm}^2$ 'lik bir baskı uygulayacak tarzda bastırılarak HN'ler saptanır. Uygulanan basınçla orta veya ağır şiddetli ağrı oluşursa o nokta "pozitif ağrılı nokta" olarak kabul edilir. Muayene sırasında zaman zaman ağrılı noktaların sırasını değiştirerek ağrı oluşturmeyen alın, el başparmağı gibi bölgelerle de kontrol edilmelidir. Bu HN'lerin sayısı ve duyarlılık derecesi FMS hastalarını sağlam kişilerden ayırmaktadır (9,64,90).

FMS'li hastalarda diğer kronik ağrı sendromlarından farklı olarak, 1990 yılındaki ACR çalışmasında Çok Merkezli Ağrı Kriter Komitesi tarafından sağ ve sol vücut yarılarında simetrik olarak yer alan 18 adet (9 çift olarak) HN ve 3 kontrol noktası tanımı yapılmıştır. Bunların yerleri şöyledir (82,85,112) (Şekil 4):

- 1- *Oksiput*, suboksipital kas insersiyonu,
- 2- *Alt servikal*, C5-6 intertransvers boşluğun önü,
- 3- *Trapezius*, Trapez kasının üst kenar-orta noktası,
- 4- *Supraspinatus*, spina skapula üzerinde medial kenara yakın kasın origosu,
- 5- *İkinci Kosta*, 2. Kosta-kondral eklem,
- 6 – *Lateral epikondil*, lateral epikondilin 2 cm distali,
- 7 – *Gluteal*, kalça üst dış kadranı,
- 8 – *Büyük trokanter*, trokanterik çıkıntının arkası,
- 9 – *Diz*, eklem hattının proksimalinde medial yağ yastıkçığı



Şekil 1.4. Fibromiyalji Sendromunda HN'lerin özgün anatomik yerleşimleri

Aynı komite tarafından *kontrol noktaları* da tanımlanmıştır. Bu noktalar;

- 1- *Ön kol*, ön kolun dorsalinde alt 1/3'ü
- 2- *Ayak ortası*, dorsal 3. metatars
- 3- *Ayak başparmağı tırnağı*'dır.

2.1.8.2 Deri bulguları: FMS'li hastaların el ve ayak derisinde kızarma veya morarma şeklinde ortaya çıkabilen retiküler tarzdaki renk değişikliği genellikle ekstremitelerde görülür. Soğuk ortamda, özellikle alt ekstremitelerde görülen erguvani noktalarıdır (5,64). Subjektif şişlik ile birlikte görülebilir. FMS'li hastalarda deri ve deri altı dokusunun bir kıvrımının kavranması ile hassasiyet ve hiperemi ortaya çıkmaktadır. Buna deri kıvrımı hassasiyeti (*Skinfold tenderness*) ve kutanöz hiperemi (*Dermografizm*) adı verilir. Trapezius kasının üstünde değerlendirilen bu hassasiyet ve hiperemi, HN bölgelerinde kontrollere oranla daha belirgin görülmekte ve HN'ler ile yüksek oranda bağıntı göstermektedir (5,47,112).

Kontrol noktaları FMS'li hastalarda genellikle hassas değildir ve psikojenik romatizma gibi FMS'nin konversiyon reaksiyonlarından ayırt edilmesinde faydalı olduğu ileri sürülmektedir (9).

2.1.9 Laboratuvar İncelemeleri ve Radyolojik Yöntemler

Fibromiyaljide laboratuvar ve radyolojik incelemeler tanıya katkıdan ziyade ayırıcı tanıya yardımcı olur (15,55,90). FMS düşünülen hastalarda rutin laboratuvar tetkikleri, düz grafiler, bilgisayarlı tomografi (BT), MRG, sintigrafik yöntemler ve elektromyografi (EMG) incelemeleri normaldir. Temel değerlendirmede hemogram, standart kan biyokimyası, kreatin kinaz, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve tiroid hormon tayini incelenmelidir (61,64). Eğer FMS'ye eşlik eden artrit, servikal veya lomber radikülopati gibi bir hastalık düşünülüyorsa radyografik tetkikler, BT, MRG ve sintigrafik incelemelere gerek yoktur. Romatoid faktör (RF) ve ANA gibi serolojik testlerin tanıda bir yararı yoktur (17,47,82,90).

2.1.10 Tanı Kriterleri

Günümüzde ACR'nin 1990'da yayınladığı tanı kriterleri kabul görmüştür. Bu kriterler %88.4 sensitif ve %81.1 spesifiktir. Bu kriterlere göre (Tablo 2.5), bilinen 18 HN'nin değerlendirmesi yapılmalıdır (35,85,107,112).

Fibromiyalji klinik bir sendromdur ve tanı kriterlerine göre tanı konur. FMS %80-90 oranında primer FMS şeklinde ortaya çıkar. Tanının hızlı ve kesin konması; uygun tedavinin yapılması, hastanın eğitilmesi ve bilgilendirilmesi, hastanın birçok doktor arasında dolaşmaması ve özür lülük gelişmemesi bakımından önemlidir. İyi bir anemnez alınırsa, HN ve fizik muayenesi iyi yapılırsa genellikle doğru tanı konulur (61,64).

Tablo 2.5. ACR 1990 Fibromiyalji sendromu tanı kriterleri (4,112)

1. En az üç aydır süregelen yaygın ağrı öyküsü olmalıdır.

Ağrının yaygın kabul edilebilmesi için, vücudun sağ ve sol, gövdenin alt ve üst tarafında olmalıdır. Bunlara ek olarak aksiyel iskelet ağrısı, (boyun, göğüs ön duvarı, torakal omurga, bel) varlığı gerekir.

2. Digital palpasyonda 18 bilinen noktanın 11' inde ağrı olmalıdır.

Digital palpasyon yaklaşık $\leq 4\text{kg/cm}^2$ 'lik basınçla yapılmalıdır. Bir noktanın ağrılı sayılabilmesi için hasta palpasyonu "ağrılı"olarak tanımlamalıdır. Noktanın, "hassas" olarak ifadesi "ağrılı" olarak kabul edilmez.

Sınıflandırma amacıyla, her iki kriteri de karşılayan hastalar FMS kabul edilirler.

3. İkinci bir klinik bozukluğun varlığı FMS tanısını geçersiz kılmaz.

2.1.11 Ayırıcı Tanı

Literatürde, RA'lı hastalara ve sağlıklı bireylere kıyasla, FMS'li hastalarda depresyon görülme oranının daha yüksek olduğunu ileri süren çalışmalar (64,100) olduğu kadar, karşıt yönde fikir bildiren yayınlara da rastlanmaktadır (45). HN'ler dışında fizik muayene bulgusunun olmaması, tüm laboratuvar ve görüntüleme incelemelerinin normal olması nedeni ile FMS hastasına yanlışlıkla psikiyatrik hastalık tanısı konulabilmektedir. Bu nedenle FMS ile somatoform bozukluğun ve psikojenik romatizmanın ayırıcı tanıları (Tablo 2.6) yapılmalıdır (4,9).

Yorgunluk ve yaygın ağrı birçok hastalıkta görülebilmektedir. FMS tanısında en fazla karışıklığa yol açan hastalıklar, FMS'nin bir parçası olduğu ileri sürülen KYS ve MAS'dır (4,9). FMS belirtileri ile ayırıcı tanıda göz önünde bulunması gereken hastalıklar ve göz önünde bulundurulması gereken özellikler Tablo 2.7 ve 2.8'de özetlenmiştir (4,64).

Tablo 2.6. Fibromiyalji sendromu ile psikojenik ağrı arasındaki farklar

	FMS	Psikojenik Ağrı
Semptomlar	Artabilir	Değişken
Bulgular	Belirli HN'ler	Yaygın hassasiyet
Sorulara verilen yanıtlar	Uygun	Uygun değil
Tedaviye yaklaşım	Uyumlu	Tutarsız
Genel tavır	Normal	Anormal

Tablo 2.7. Fibromiyalji sendromu semptomlarının ayırıcı tanısı (64)

SEMPTOMLAR	AYIRICI TANIDA DÜŞÜNÜLECEK
BAŞAĞRISI	Vasküler migren, temporal arteritis İntrakraniyel yer kaplayan lezyon
OKÜLER RAHATSIZLIK/AĞRI	Glokom, iritis
AURİKÜLER RAHATSIZLIK/AĞRI	Otitis interna/media/externa Posterior fossa tümörleri
SİNONAZAL AĞRI/TIKANIKLIK	İnfektif veya vazomotor rinitis/sinüzitis
TEMPOROMANDİBULAR AĞRI	Temporal arteritis
BOYUN SPAZMI/ŞİŞLİĞİ	Lenfadenopati
DİSFAJİ	Obstrüktif lezyon, farinjit
DİSFONİ	Larinjit
DİSPNE	Pulmoner hastalık, havayolu obstrüksiyonu
GÖĞÜS AĞRISI	Plörezi, pulmoner emboli, anjina pectoris Miyokardial enfarktüs, perikarditis
ABDOMİNAL AĞRI	İntraabdominal patoloji, renal kolik
İRRITABL BARSAK	Barsak enfeksiyonu/parazitozu/inflamasyonu Villöz adenom, divertikülit
İRRITABL MESANE	Üriner sistem enfeksiyonu, renal kolik
PELVİK AĞRI	Pelvik organ patolojisi
BAŞDÖNMESİ/DENGESİZLİK	Vestibüler nöronitis, kardiyak aritmiler Serebellar disfonksiyon
EKSTREMİTELERDE ŞİŞLİK ve VAZOMOTOR İNSTABİLİTE	Artritis, dolaşım bozukluğu
BİLİŞSEL BOZUKLUK	Alzheimer hastalığı, depresyon
PARESTEZİ/ZAYIFLIK	Multiple skleroz, periferik nöropati
KLODİKASYON (TOPALLAMA)	Vasküler yetmezlik
PARANEOPLASTİK SENDROM	Metastatik malignansiler
KEMİK AĞRISI/HASSASİYETİ	Osteomalazi, Ankilozan Spondilit

Tablo 2.8. Fibromiyalji sendromu ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar

Romatoid Artrit	Sinovit, pozitif serolojik testler, ESH yüksek
Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)	Dermatit, serozit
Ankilozan Spondilit	İskelet ağrısı, tutukluk ve tipik radyolojik görüntü
Kronik yorgunluk sendromu	Ateş, boğaz ağrısı, ağırlı lenfadenopati, miyalji, artralji
Miyofasiyal ağrı sendromu	Kas ağrısı daha çok bölgeseldir, yerel seğirme
Polimiyalja Romatika	ESH yüksek, steroide cevap, yaşlı hasta
Sjögren sendromu	Schirmer testi, ANA, Anti-SS-A, SS-B, Ro, La
Polimiyozit, Dermatomyozit	Artmış kas enzimleri, kas ağrısı ön planda
Hipotiroidizm	Anormal tiroid fonksiyon testleri
Hiperparatiroidizm	Ca ↑, ALP ↑, PO ₄ ↓, PTH ↑, osteitis fibrosa sistika
Tip II Diabetes Mellitus	
Nöropatiler	Nöropatinin klinik ve elektrofizyolojik bulguları
Karpal tünel sendromu	
Servikal radikülopati	
Multiple skleroz	
Parkinson hastalığı	
Spondiloartropati (erken dönem)	Sırt ve belde ağrı ve tutukluk, oligoartrit, sakroileit
Osteomalazi	Kemik ağrısı ve hassasiyeti, miyopati, vitamin D ↓
Metastatik malignansiler	Metastazlara bağlı eklem ve eklem dışı ağrılar, paraneoplastik sendrom (polimiyozit, poliartrit)
	Multiple myelom
İnflamatuvar/metabolik miyopati	
Eklem hipermobilité sendromları	
Viral enfeksiyonlar	HIV ve Hepatit virüsleri
Kronik enfeksiyonlar	Subakut bakteriyel endokardit, Brucella
Poliartiküler osteoartrit	
Myotonik distrofi tip 2	
Statin tedavisi	
Somatoform ağrı bozuklukları	
Somatizasyon bozuklukları	

2.1.12 Prognoz

Fibromiyalji sendromunun genel olarak benign bir hastalık olduğu kanısının yaygın olmasına rağmen bunun aksini savunan araştırmacılar da vardır (4,61). Hastalığın seyri sırasında birkaç farklı klinik tablo görülebilir:

Remittan – İntermittan; semptomlar kaybolabilir veya nadiren tekrarlayabilir,

Fluktuasyon gösteren; semptomlar hiç kaybolmaz, ancak aralıklı olarak hafifler,

Progressif; semptomlar giderek artar.

Sonuç olarak, FMS bir kez ortaya çıktıktan sonra aralıklı da olsa yaşam boyu şikayetleri sürebilmektedir. Hastalığın gidişini ve tedaviye verdiği yanıtı takip etmek için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Bunlar; Arthritis Impact Measurement Scala (AIMS), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) ve Quality of Life (QOL)'dir. Bu konu üzerindeki çalışmalar halen sürdürülmektedir (9).

2.1.13 Tedavi

Fibromiyalji etiyopatogenezi tam olarak bilinmediğinden ve yakınmaların hastadan hastaya farklılık göstermesi nedeniyle standart bir tedavi protokolü yoktur. Olası etiyopatogeneiz teorilerine dayanarak, farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (Tablo 2.9). Günümüzde uygulanan tedavi yöntemlerini farmakolojik ve diğer tedavi yöntemleri olarak iki grupta incelemek mümkündür (9,61,90). FMS tedavisinin en önemli amaçları şunlardır:

- Periferik ve santral analjezi sağlamak
- Uyku bozukluklarını düzeltmek
- Ruhsal sorunları düzeltmek
- Kas ve yüzeyel dokulara kan akımını artırmak

Tablo 2.9. Fibromiyalji sendromunda tedavi yaklaşımı

Hastalığın kesin tanısı
Hastanın bilgilendirilmesi ve eğitimi
Psikolojik faktörlerin tedavisi ve hastalığı artırıcı faktörlerin giderilmesi
Davranış tedavisi (kognitif terapi)
Uykunun düzeltilmesi ve düzenli bir yaşam stili sağlanması
Medikal (Farmakolojik) tedavi
Medikal olmayan (Nonfarmakolojik) tedavi
✓ Egzersiz ve fiziksel uyumun artırılması
✓ Fizik tedavi, relaksasyon, EMG biofeedback, akupunktur, hipnoz
✓ Lokal enjeksiyonlar

2.1.13.1 Hasta Eğitimi ve Bilgilendirilmesi

Fibromiyalji tedavisindeki en önemli faktör hasta eğitimidir. Fizik tedavi uzmanı ve romatologlar, fizyoterapistler, iş ve uğraşı terapistleri, hemşireler, psikologlar hastaların eğitiminde rol almalıdırlar (61,64,82). Öncelikle hastaya, hastalığı hakkında yeterli bilgi verilmeli ve güveni kazanılmalıdır. Hayatı tehdit etmeyen veya kozmetik problem oluşturmeyen bir hastalık olduğunu bilen hastalar, tedavi yaklaşımlarına daha fazla yardımcı olurlar (4,68).

2.1.13.2 Psikolojik faktörlerin tedavisi ve hastalığı artırıcı faktörlerin giderilmesi

Hastalık belirtilerinin alevlenmesine neden olan stres, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, travma, aşırı çalışma, kötü postür ve obesitenin ortadan kaldırılmasına çalışılmalıdır (9,47,100).

2.1.13.3 Davranış tedavisi (kognitif terapi)

Davranış sorunlarının düzenlenmesi için multidisipliner bir yaklaşımla medikal, psikolojik, sosyal, fiziksel tedavi, iş uğraşısı terapisi gibi yöntemlerle hastanın davranış sorunları düzeltilmeli ve eylemlerinin hızı ayarlanmalıdır (77,106,107). Bilişsel davranış tedavisi, gevşeme girişimleri, sağlıklı davranış örneklerinin güçlendirilmesi, beceri çalışmalarının desteklenmesi ve kişilerin ağrıyı kontrol etme konusundaki uygun olmayan inançlarının düzeltilmesi gibi çeşitli tedavi yaklaşımlarını içermektedir (4,9,64,82).

2.1.13.4 Uykunun düzeltilmesi ve düzenli bir yaşam stili sağlanması

Uykunun düzenlenmesi için; düzenli uyku saati, her gece yaklaşık 8 saat uyku süresi, uyku öncesi alkol ve kafein alınmaması, sigara içilmemesi, rahat bir yatak ve sessiz bir ortamda uyunması önerilmelidir (20,61).

2.1.13.5 Farmakolojik Tedavi

Tedavide kullanılan ilaç gruplarının semptomlar üzerindeki etkinlikleri Tablo 2.10'da toplu halde gösterilmiştir (20,64).

Fibromiyalji tedavisinde günümüzde kullanılmakta olan ve geçmişte FMS tedavisinde denenmiş ancak etkinliği yetersiz bulunmuş bazı ilaçların ve ilaç dışı tedavi yöntemlerinin etkinliklerini kanıt derecelerine göre gruplayan veriler Tablo 2.11'de özetlenmiştir (46,82,98,104).

Tablo 2.10. FMS tedavisinde kullanılan ilaçların semptomlar üzerine etkileri (77)

İlaç grubu	Ağrı	Uyku	Yorgunluk	Ruhsal durum
TAD	+	+	+	-
SSRI	±	±	±	+
MAO -I	±	±	±	±
DRI	±	-	±	±
NSAII	-	-	-	-
AEI	+	+	+	-
Sedatif-hipnotikler	-	+	-	-
Kas gevşeticiler	+	+	±	
Opioidler	+			
NMDA antagonistleri	+			

TAD: Trisiklik Antidepresanlar, SSRI: Serotonin geri alım inhibitörleri, MAO-I: Monoamin oksidaz inhibitörleri, DRI: Dual reuptake inhibitörleri, NSAII: Non steroid antiinflatuarlar
AEI: Antiepileptik ilaçlar, NMDA: N-metil-D aspartat

2.1.13.6 Egzersiz ve fiziksel uyumun artırılması

İlaç dışı tedavi yöntemlerinden birisi de egzersiz tedavisidir. FMS tedavisinde egzersizlerin etkinliği gün geçtikçe daha iyi anlaşılmakta ve kabul görmektedir. Ancak kas-iskelet ağrısı ve şiddetli yorgunluk, FMS hastalarının kondüsyonunu azaltır. Bu nedenle egzersizlerin ağırlığı ve sıklığı uygun tutulmalıdır (14,64). Tüm hastalara fleksibilite, germe, nazik güçlendirme ve aerobik kondisyon egzersizleri ev programı şeklinde verilmelidir. Aerobik egzersiz programları ile aerobik kapasitede, persepsiyonda, duygu durumunda, ağrı ve fiziksel fonksiyonlarda belirgin iyileşmeler gözlenmiştir (14,21).

Germe egzersizlerinin amacı ise kısalmış, gerilmiş kas bantlarını gevşetmek ve ağrıyı geçirmektir. Germe, günde bir kez veya günde birkaç kez kısa dönemlerle yapılmalıdır. Gün boyunca rutin olarak germe amacıyla aralar verme ağrıyı gidermede yardımcı olabilir (4,14,64).

Tablo 2.11. Fibromiyalji Sendromunun Tedavisi (4,21,46,61,64,82,98,104)

	Farmakolojik Tedaviler	Non-farmakolojik Tedaviler
Etkisi için güçlü kanıt var	* Amitriptilin/Nortriptilin (TAD) * Siklobenzapirin (Tekli veya bir SSRI/SNRI ile kombine şekilde uygulanır)	* Aerobik egzersizler (Kardiyovasküler) * Bilişsel davranışsal tedavi * Hasta eğitimi (Grup konferansları, yazılı materyaller, görsel sunumlar v.b) * Multidisipliner tedavi (Diğer tedavilerin kombinasyonları)
Etkisi için orta dereceli kanıt var	* Pregabalin * Tramadol (<i>Asetaminofen</i> ile birlikte veya tekli) * Gabapentin * SSRIs-Fluoksetin/Paroksetin (Tekli veya birTAD ile birlikte) * SRNIs (Dual-reuptake inhibitors) <i>Duloxetine</i> <i>Venlafaxine</i> <i>Milnacipran</i>	* Masaj * Kuvvet eğitimi metotları * Akupunktur * Hipnoterapi * Biyofeedback * Balneoterapi (Kaplıca, Spa) * Hidroterapi
Etkisi için zayıf dereceli kanıt var	* Vitaminler * S-adenozil Methionin * 5-Hidroksitriptamin (serotonin) * Tropisetron * Büyüme hormonu	* Manuel Manipülasyon (Chiropractic) * Elektroterapi * Ultrasonografi * Hareket ve beden farkındalık tedavisi (Tai chi, qi gong, Aikido, Zen v.b) * Diyet değişiklikleri * Homeopati (Alternatif tıp/BitkiselTedavi) * Magnetoterapi * Hiperbarik oksijen
Etkisi için kanıt yok	* NSAİİ * Kortikosteroidler * Melatonin * Opioidler, Hipnotikler * Guaifenesin, Zolpidem * Kalsitonin, * Tiroid hormonu * Dehidroepiandrosteron * Mg, Malik asit, Klomipramin	* Hassas (Tetik) nokta enjeksiyonları * Fleksibilite egzersizi * Meditasyon * Kızılötesi hipertermi tedavisi

SSRIs: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri, NSAİİ: Non-steroidal Anti-inflamatuar İlaçlar
SRNIs: Serotonin-Norepinefrin Reuptake İnhibitörleri, TAD: Trisiklik Antidepresan

Güçlendirme eğitimi, kapsamlı bir egzersiz programının ikinci kısmıdır. FMS'li birçok hasta kas gücünü kaybeder, bu da kasları dıştan gelebilecek hasara daha açık hale getirir. Aerobik dayanıklılık eğitimi çeşitli şekillerde yapılabilir. Yürüyüş herhangi bir özel yetenek ve özel bir yer gerektirmez. Ilık su dolu bir havuzda yapılan su aerobiği yürüyüşe alternatif olabilir. Hastalar her durumda kollarını omuz seviyesinden aşağıda tutarak egzersiz yapmalıdırlar. Koşu bandı, kürek, bisiklet gibi egzersiz araçları da aerobik egzersiz amacıyla kullanılabilir (4,14,64).

2.1.13.7 Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uygulamaları

Semptomları kısa süreli olarak gidermekle birlikte uzun vadeli iyileşme sağlamamaktadır. Bu amaçla yüzeysel ısı, buz tatbiki, masaj, Spa, manipulasyon (Chiropracty), laser, kaplıca (Balneoterapi), akupunktur, TENS, elektromyografik (EMG) biyofeedback gibi yöntemler tedavide kullanılmıştır (98,104).

Fibromyaljili hastalarda EMG biyofeedback ve hipnoterapi tedavileri ile ilgili uygulamalar da yapılmıştır. FMS'li hastaların tedavisinde bu iki uygulamanın ağrıyı azaltmada etkili olduğu ve tek başına EMG biyofeedback uygulanan hastalarda aynı zamanda HN sayısında azalma olduğu da bildirilmiştir ancak bu tedavi yöntemleri hakkında daha kapsamlı ve fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (4,9,21,64).

2.1.13.8 Lokal Enjeksiyon

Duyarlı noktalara enjeksiyon, çelişkilerini sürdüren bir tedavi şeklidir. Lezyon içine lokal anestezi ve metilprednizolon kombinasyonunun başlangıç etkisi dramatiktir, ancak 1-2 hafta sürer. Her bir duyarlı noktaya 0,5-1 ml prokain ve metilprednizolon karışımı enjekte edilebilir (64,68).

2.1.13.9 EULAR (2008) Fibromiyalji Sendromu Tedavi Kılavuzu

- 1- Fibromiyaljinin tam anlaşılması ağrı, fonksiyon ve psikososyal durumun geniş değerlendirmesini gerektirir. FMS anormal ağrı ve diğer sekonder özelliklerin olduğu kompleks ve heterojen durum olarak bilinmektedir.
- 2- Optimal tedavi yaklaşımı; ağrı yoğunluğu, fonksiyon ve depresyon, yorgunluk, uyku düzensizliği gibi belirtiler hasta ile tartışılarak hastaya özel olarak belirlenen farmakolojik ve ilaç dışı tedavilerin birleştirilmesi ile birlikte multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir.
- 3- Fibromiyaljide egzersizle veya egzersiz olmadan ısıtılmış havuz tedavisi etkilidir.

- 4- Aerobik egzersiz ve güçlendirme çalışmalarını içeren bireysel olarak düzenlenmiş egzersiz programları bazı fibromiyalji hastalarında yararlı olabilir.
- 5- Fibromiyalji bazı hastalarda bilişsel davranış terapisi faydalı olabilir.
- 6- Hastaların bireysel ihtiyaçlarına bağlı olarak gevşeme, rehabilitasyon, fizyoterapi ve psikolojik destek gibi diğer tedavi yöntemleri kullanılabilir.
- 7- Parasetamol gibi basit analjezikler ve diğer zayıf opioidler FMS tedavisinde düşünülebilir. Kortikosteroidler ve güçlü opioidler önerilmemektedir.
- 8- Tramadol, FMS’de ağrı tedavisi için önerilmektedir.
- 9- Antidepresanlar: Amitriptilin, fluoksetin, duloksetin, milnacipran, moklobemid ve pirlindol ağrıyı azaltır ve genellikle işlevsel iyileşme sağladığı için FMS tedavisinde önerilmektedir.
- 10- Tropisetron, pramipeksol ve pregabalin ağrıyı azaltır ve FMS tedavisinde önerilmektedir (4,21,27,64,82,101,102).

2.2 SERBEST RADİKALLER, ANTİOKSİDAN VİTAMİNLER VE MAGNEZYUM

2.2.1 Serbest Radikaller ve Toksik Etkileri

Serbest radikal, orbitalinde paylaşılmamış bir elektron taşıyan herhangi bir bileşiktir. SR’ler veya reaktif bileşikler ile bu maddeleri üreten veya oluşumuna neden olan faktörlerin tamamı oksidan madde veya “prooksidan” olarak tanımlanır. Toksik ROT’un yükselmesi ve antioksidan defans mekanizmalarının azalması “oksidatif stres” olarak tanımlanır. OS; lokal doku zedelenmesi, organ disfonksiyonu ve inflamasyon, karsinogenez, akciğer ve pankreas hastalıkları, diabetes mellitus, FMS gibi romatizmal hastalıklar, peptik ülser ve ateroskleroz gibi birçok hastalığın gelişimine katkıda bulunur (18,85,86). OS; kalıtsal bozukluklar, hasarlar, ağır fiziksel aktiviteler, çevredeki fiziksel ve kimyasal (ozon, sigara dumanı ve güneş ışığı gibi) etkiler ile karşı karşıya kalma ile dengesiz beslenme gibi çeşitli şartların artmasıyla meydana gelir. Strese yol açan bu faktörler ise vücudumuzda süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi ROT’u büyük ölçüde arttırmaktadır. Son yıllarda OS, oksidan/antioksidan dengesi ve bunların organizma üzerindeki etkilerinin birçok hastalıkla ilişkili olduğunun tespit edilmesi özellikle antioksidanlara karşı olan ilgiyi arttırmıştır (8,26,56,87).

Oksijenli solunum yapan canlılarda, serbest oksijen radikallerinin oluşması kaçınılmazdır. Bu SR’ler özellikle hücrenin farklı kısımlarında bulunan protein, karbonhidrat, lipid ve DNA gibi molekülleri etkileyerek önemli değişikliklere neden

olurlar. Bilhassa hücre zarında bulunan doymamış yağ asitleri bunlar için çok iyi bir hedeftir. Serbest oksijen radikalleri, membran fosfolipidlerinin peroksidasyonu yoluyla patolojik koşullarda dokuların zarar görmesine neden olur (25,41,106).

Uyarılmış granülositler tarafından üretilen ROT'un doku elektrolit transportu, düz kas fonksiyonu ve tümör gelişiminde doğrudan sitotoksik etkilerinin yanı sıra ROT apoptozis, mikropalara karşı savunma gibi toksik olmayan çeşitli biyolojik olaylarda ve bazı hastalıkların gelişiminde önemli rol oynar. ROT'un zararlı etkileri molekülde, organelde veya hücre düzeyinde görülebilmekte ve bu değişiklikler enzim inaktivasyonu, membran harabiyeti veya diğer değişikliklerle hücresel fonksiyonu olumsuz yönde etkilemektedirler (8,18,40,85).

Reaktif madde miktarındaki artışların hücresel metabolik dengeyi olumsuz etkilemesini vücut sıvılarında ve hücre membranlarında bulunan ve "antioksidan" olarak isimlendirilen bazı faktörler önleyebilir.

Sonuç olarak; organizma doğuştan kazandığı çok hassas bir donanım sayesinde, fizyolojik etkinliğin doğal sonucu olarak SR nitelikli biyokimyasal ürünleri "oksidan/antioksidan denge" olarak tanımlanabilecek bir çizgide tutmayı başarır. Tehlikeli olan durum, SR'lerin varlığından daha çok oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki bu dengenin herhangi biri lehine bozulmasıdır (85,97,107).

2.2.2 Antioksidan Savunma Sistemleri ve Metabolizma için Önemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma yöntemi gelişmiştir. Bunlara kısaca "antioksidanlar" denilmiştir. Antioksidanlar bu amaçla reaktif maddeleri ve tepkimelerini bir dengede tutabilmek üzere sürekli etkinlik gösterirler. Hücre ve dokularda, ROT'nin oluşturdukları oksidatif hasarları sınırlamak veya engellemek üzere farklı enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri bulunmaktadır (41,92,97).

Reaktif oksijen türevlerinin zararlı etkilerinin azaltılmasında antioksidan vitaminler (A, C ve E), besin iz elementleri (Se), enzimler (süperoksit dismutaz-SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz), hormonlar (melatonin) ve çeşitli doğal ve yapay bileşiklerin (lazonitler, allopürinol) etkin rol oynadığı bildirilmiştir (13,107).

2.2.2.1 Enzimatik antioksidanlar

Reaktif oksijen türlerine karşı geliştirilen savunma mekanizmalarının ilk aşamasını oluşturmakta ve süperoksid ve hidroperoksid radikallerini temizlemektedirler. SR zincir tepkimesinin başlaması için gerekli olan SR miktarlarını azalttıklarından, primer antioksidanlar olarak da tanınmaktadırlar. Superoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimatik antioksidanlardır. (13,107)

2.2.2.2 Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Serbest radikal çöpçüleri ve antioksidanlar sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılırlar; bunlar, SR'lerin ve oksidanların etkinliklerini engelleyen maddeleri tanımlamaktadırlar. Serbest radikal çöpçüleri bir SR'e bir elektron vererek onun radikal özelliğini ortadan kaldıran bir grup antioksidanı temsil etmektedir. SR çöpçüleri olarak β -karoten, α -tokoferol, askorbik asid, ürik asit, albümin, transferrin, tioeterler (metionin), sülfhidril içeren maddeler (Glutatyon, sistein), bilirübin ve glukoz sayılabilir. α -tokoferol ise membranlar ya da LDL (düşük dansiteli lipoprotein) gibi biyolojik lipid evrelerinde majör peroksil radikal çöpçüsü olarak rol almaktadır. Askorbik asid (vitamin C) sitozol, plazma ve diğer vücut sıvıları gibi sıvı bölümlerinde bulunmaktadır. Vitamin C, tokoferoksil radikalini indirgeyerek tokoferolün korunmasını ve böylece de tokoferolün (vitamin E) antioksidan etkisini desteklemiş olmaktadır (40,97,99). Radikal çöpçülere ek olarak bilinen diğer antioksidanlar demir ve bakır bağlayıcılarını içermektedirler. Bunlar transferrin, laktoferrin, seruloplazmin, albümin ve ferritin yanısıra; hemoglobin, haptoglobin ve hemopeksin gibi Hem bağlayıcı proteinlerdir (25,26,56).

2.2.3 Vitaminler

Vitaminler; vücutta metabolik olayların normal bir şekilde meydana gelmesi ve sağlıklı durumun sürdürülmesi için gerekli olan, özel hücrel fonksiyonların yerine getirilmesinde vücudun eser miktarlarda gereksinim duyduğu, vücutta sentezlenemeyen veya yetersiz derecede sentez edilen ve besinler yoluyla çevreden ufak miktarlarda alınması zorunlu olan organik maddelerdir (99).

Vitaminlerin çoğu bitkisel ve hayvansal besinler yoluyla dışarıdan alınırlar. Bazı vitaminler ise vücutta yetersiz miktarda da olsa sentez edilebilirler. Bazı özel durumlarda (gebelik, süt verme ve stresin olduğu zamanlarda) vitamin ilavesi gerekebilir. Vitaminler çözünürlüklerine göre 2'ye ayrılırlar.

2.2.3.1 Suda Çözünen Vitaminler

Tiamin, Riboflavin, Niasin, Biotin, Pantotenik asit, Kobalamin, Piridoksin, Folik asit, Askorbik asit (vitamin C).

2.2.3.2 Yağda Çözünen Vitaminler

A, E, D ve K vitaminleridir.

2.2.4 Antioksidan Vitaminler

2.2.4.1 Vitamin A (Retinol) ve Metabolizma için Önemi

A vitamini (Retinol) suda çözünmeyen, yağda ve organik çözücülerde çözünen bir maddedir. A vitamini bir primer alkol grubuna ve çok sayıda doymamış bağa sahiptir. Bir büyüme vitamini olan A vitaminin alkol (retinol), aldehit (retinal) ve asit (retinoik asit) formları da mevcuttur. A vitamini aktiviteli doğal ve sentetik bileşikler ve A vitamininin aktif olmayan sentetik analogları ortak bir şekilde “retinoidler” olarak isimlendirilmektedir (48). Biyolojik olarak en aktif olan retinoid all-trans retinoldür ve A₁ vitamini olarak isimlendirilmektedir. Memelilerde retinol ile birlikte karotenoidler (α , β ve γ - karotenler) de A vitamini etkisi gösterir (66). Ayrıca α -karoten ve γ -karotenin birleşmesiyle bir molekül A vitamini oluşur. A vitamini karaciğerden yağ asidi esteri halinde depolanır (109).

A vitamini görme, mukus salgılanması, farklılaşmış epitelin bütünlüğünün korunması ve hasar sonrası onarımı, savunma sistemi, büyüme ve üreme, sperm üretimi ve plasentanın korunması gibi birçok alanda önemli bir role sahiptir (25). Vitamin A'nın insan vücudunda OS'ye karşı koruyucu özelliği henüz net olarak anlaşılamamış olmasına rağmen eldeki ipuçları vitamin A metabolizmasının, biyolojik membranların stabilizasyonunda antioksidan olarak görev yapan vitamin E ile bağlantılı olduğunu telkin etmektedir.

İnsanın günlük A vitamini ihtiyacı 1 mg civarındadır. Retinol yumurta, tereyağı ve karaciğer gibi hayvansal kaynaklı besinler ve sebzelerden retinil esterleri veya serbest olarak alınmaktadır. Balık ve karaciğer yağları en önemli A vitamini kaynağıdır. Ayrıca havuç, yeşil salata, ıspanak, pazı, hindiba ve brokoli gibi sarı ve yeşil lifli meyve ve sebzelerde çeşitli vitamin öncülleri bulunmaktadır (25,76).

Gıda ile alınan β -karotenler, karoten dioksijenaz enzimi ile oksidatif parçalanmaya uğrarlar. Bu parçalanmada moleküler oksijenden yararlanılır ve safra tuzlarının varlığında hızlanan olay sonucunda iki molekül retinal açığa çıkar. Bağırsak

mukozasında retinal, NADPH yardımıyla özgül bir retinal redüktaz enzimi tarafından retinole indirgenir. Retinolün büyük kısmı doymuş yağ asitleri ile ester oluşturarak kan dolaşımına lenf kanalı ile verilir. Düşük oksijen kısmi basınçlarında β -karotenler, antioksidan özellik göstermektedirler (76).

Karotenoidler, lipid peroksidasyonu esnasında ortaya çıkan SR'leri önlemede etkilidir ve etkin oksijen çeşitlerini durdurur. Karotenoidlerde bulunan uzun, eşleşmiş, çift bağlı sistemleri SR saldırılarına karşı onları üstün hale getirmektedir (67,99).

A vitamininin eksikliğinde eklemlerde iltihaplanma ve beraberinde korneada iltihaplanma, hastanın görme netliğinde azalma, gözaltı derilerinde büzülme, hastanın gece ile gündüz görmesinde uyumsuzluk gözlenmektedir. A vitamini antioksidan etkisinden dolayı görme siniri uyarımını artırır ve böylece gözlerdeki netliği azaltacak beyaz lekeler yok olur. A ve C vitamini, uyarılmış (singlet) oksijen temizleyicisi özelliği nedeniyle diğer oksijen radikallerine karşı da koruyucu etkiye sahiptir (67,84,99).

2.2.4.2 Vitamin E (α -tokoferol) ve Metabolizma için Önemi

E vitamini (α -tokoferol), membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerini lipid peroksidasyonuna karşı korumada görevli, tokoferol yapısında olan ve yağda çözünen en önemli antioksidandır. Peroksi radikallerini temizleyerek, peroksidasyon zincirini uzatan basamakları engellemekte ve zincir kırıcı bir antioksidan olarak tanımlanmaktadır. E vitamini özgül bir kofaktörden ziyade bir antioksidan olarak rol almaktadır (6,26).

Bitkisel yağlar E vitamini bakımından zengindir. Karaciğer ve yumurta orta derecede E vitamini içerir. α -tokoferol için önerilen günlük gereksinim erkeklerde 10 mg, kadınlarda 8 mg'dır. Yağda çözünen vitaminler içinde en az zararlı olandır. E vitamini gereksinimi çoklu doymamış yağ asiti alımı arttığı zaman artar. E vitamini ince bağırsaklardan emilir. E vitamini eksikliği genellikle erken doğan bebeklere özgüdür. Yetişkinlerde ise sıklıkla kusurlu lipid emilimi ve taşınması ile birliktedir. İnsanlarda E vitamini eksikliğinin belirtileri, eritrositlerin peroksitlere karşı duyarlılığının artması sonucunda gelişen yıkımı ve normal olmayan hücre zarlarının oluşmasıdır (76,84).

E vitamini SR'lerin oksidasyonuna karşı hücre zarlarındaki çoklu doymamış yağ asitlerini korumada ilk savunma hattını oluşturur. E vitamini hücrelerin ve organellerin zarları arasına girer ve SR'leri daha az etkili bileşiklere çevirerek biyolojik zarları lipid

peroksidasyonuna karşı korur. Glutasyon peroksidaza benzer etki göstererek hücre zarının oksidasyonunu önleyerek dokuların yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü sağlar (76,84,109).

E vitamininin antioksidan fonksiyonu çoğu diyetel bileşenlerin durumu ile yakından ilgilidir. E vitamini verilmemiş hayvanlar, E vitamini verilmiş hayvanlara göre çevrenin etkilerine karşı genellikle daha duyarlıdır. E vitamini eksikliği olan deneklerde metabolik olan hidroperoksitler, aldehidler ve diğer oksidasyon ürünlerinin arttığı, E vitamini verilen deneklerde lipid peroksidasyonuna sebep olan SR'lerin azaldığı gözlenmiştir (26,33,99).

2.2.4.3 Vitamin C (Askorbik Asit) ve Metabolizma için Önemi

Vitamin C kapalı formülü $C_6H_5O_6$ olan bir ketolaktondur. Suda çözünebilen vitaminlerden olan askorbik asit, özellikle yeşil taze sebze, patates, domates, meyve ve turunçgillerde bol miktarda bulunur. C vitamini bağırsaklarda kolayca emilir ve kana karışır. C vitamini fazlası idrar ve terle dışarı atılır. Böylece besinlerle alınan fazla miktarı depo edilmez (84,109).

Askorbik asit, kollajenin prolin ve lizin birimlerinin hidroksilasyonu gibi hidroksilasyon reaksiyonlarında koenzim olarak rol oynar. C vitamini eksikliğinde Skorbüt hastalığı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca süngerimsi diş etleri, kan damarlarının kolay zedelenmesi, diş kaybı, eklemlerde şişme ve anemiye yol açar (6,26,76).

Askorbik asit güçlü indirgeyici aktiviteye sahip olduğundan güçlü bir antioksidandır. Süperoksit ve hidroksil radikali ile kolayca tepkimeye girerek onların dokulardan temizlenmesinde rol oynar. C vitamininin etkili bir uyarılmış oksijen temizleyicisi olduğu da belirtilmektedir (6,26,67).

2.2.4.4 Magnezyum

Magnezyum (Mg) intrasellüler olarak potasyumdan sonra ikinci, total olarak ise kalsiyum, sodyum ve potasyumdan sonra dördüncü sıklıkta bulunan bir katyon olup enerji metabolizması, protein ve nükleik asit sentezini içine alan 300'den fazla enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak tanımlanmıştır. Vücutta ortalama olarak 1000 mmol Mg bulunur ve bunun sadece % 1'i hücre dışı olup, % 35 – 45'i hücre içinde ve % 50'ye yakını ise kemiklerde bulunur.

Eser elementler insan vücudunda önemli fonksiyonlara sahiptir. Örneğin antioksidatif enzimlerin gerekli yapısal bileşenleri olarak düşük miktarlarda

gereklidirler. Mg, iyon transport pompalarını, taşıyıcıları ve iyon kanallarının çalışmasını ayarlar. Pozitif yüklü Mg, membranlardaki negatif yüklü gruplara bağlanabilir. Hücre içi Mg, ara metabolizmaları düzenler. DNA-RNA sentez ve yapısında, hücre büyüme ve çoğalmasında, membran yapısının korunmasında rol alır. Mg'nin NMDA reseptörleri üzerinde etkili olabileceği iddia edilmiştir. Mg eksikliğinin nosisepsiyonu kolaylaştırarak ağrının daha şiddetli algılanmasına neden olabileceği ileri sürülmüştür (64). Mg'nin yorgunluğu azaltarak ve kas kramplarının önlenmesine yardımcı olarak FMS tedavisinde etkili olabileceği de savunulmuştur (64). Literatürde FMS'li hastalarda yapılmış olan serum Mg düzeyi ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda FMS'li hastalar ile sağlıklı kontrollerin serum ve eritrosit Mg düzeyleri karşılaştırılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir (91,93,105,106).

2.2.5 Fibromiyalji Sendromunun Etiyopatogenezinde Oksidatif Stresin Rolü

2.2.5.1 Kısa Tarihçe

Çeşitli biyolojik sistemler içerisindeki SR'lerin varlığı ilk olarak 50'li yılların ortalarında tespit edilmiştir. McCord ve Fridovich'in 1956 yılında SOD enzimini keşfetmesiyle biyolojide SR'lerin önemi de anlaşılmaya başlanmıştır. Bu keşfi takip eden araştırmalar, SR'lerin hücre düzeyindeki fonksiyonları ve biyolojik sistemlerdeki önemi üzerinde yoğunlaşmıştır (34,100). Romatizmal hastalıkların tarihinde ilk kez McCord'un çalışmasıyla RA'nın patogenezinde SR'lerin önemi vurgulanmıştır (87). Günümüze kadar başta RA, kollajen doku hastalıkları, spondiloartropatiler, OA ve vaskülitler olmak üzere SR'ler ve antioksidan sistemlerin çeşitli romatizmal hastalıkların etiyolojisindeki rolleri ve önemi üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır (85).

2.2.5.2 Fibromiyalji Sendromu ve Oksidatif Stres

Fibromiyaljideki HN'lerin lokal hipoksiden kaynaklandığı, HN'ler üzerindeki kas yüzeyinde anormal oksijen basıncı ve mikrodolaşımda bozukluklar olduğu ortaya atılmıştır (8,18). FMS'li hastalarda oksidatif metabolizma da araştırmıştır. ADP ve fosforil kreatin seviyelerinde azalma ile birlikte AMP ve kreatin seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir (18,107). Farklı mekanizmaların kullanıldığı bu çalışmalarda bulgular; OS'nin FMS'deki patolojik süreçlerden biri olduğunu vurgulamaktadır (18).

Son yıllarda, FMS'nin etiyopatogenezinde SR aracılı oksidatif zedelenmenin rolü sorgulanmaktadır (1,77,87,106). Literatürde, FMS gelişiminde oksidan/antioksidan denge bozukluğunun neden olduğu OS'in rol oynayabileceğini öne süren çalışma sayısı

sınırlıdır (87,107). FMS'li hastalar ile yapılmış az sayıdaki çalışmada incelenen bazı antioksidan enzim düzeyleri ve total antioksidan kapasiteleri, sağlıklı bireylere kıyasla FMS'li hasta grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır (13,18,36,86).

Yaşlılık, sigara içimi, stres ve hormonlar gibi birçok faktör SR'leri artırıp antioksidan seviyesini düşürerek FMS'deki oksidan/antioksidan seviyeleri arasında dengesizliğe neden olabilir (18). Bağış ve ark'nın (18) çalışmasında FMS'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla malonildialdehit seviyelerinde artışla birlikte SOD enzim aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. En son yapılan bir çalışmada ise Cordero ve ark (36), FMS'li hastaların plazma malonildialdehit ve protein karbonil seviyeleri ile mononükleer hücre içindeki ROT seviyesini kontrol grubuna kıyasla yüksek saptamışlardır. Bu sonuçlar; FMS'li hastalarda, oksidan/antioksidan seviyeleri arasında OS lehine gelişen bir dengesizlik olduğunun kanıtı olabilir.

Özgöçmen ve ark. (85); FMS'li hastalarda, lipid peroksidasyonunun göstergesi olan serum tiyobarbitürik asit reaktif maddelerinin serum düzeylerini yüksek olduğunu saptamışlardır. Eisinger ve ark (41), FMS'li hastalarda protein peroksidasyonunun göstergesi olan karbonil proteinlerin seviyelerini düşük saptamışlardır. Başka bir çalışmada ise, FMS'li hastalardan alınan kas biyopsi örneklerinde DNA yapısında yüksek seviyede oksidatif zedelenme olduğu tespit edilmiştir (8). Bu çalışmalardaki veriler FMS gelişiminde OS'nin rol oynadığını desteklemektedir (8,11,18,41).

Literatürde FMS gelişiminde oksidan/antioksidan denge bozukluğunun neden olduğu OS'in rol oynayabileceğini iddia eden görüşlerin aksine FMS'de OS'nin artmadığını ileri süren çalışma da mevcuttur. OS belirleyicisi olarak bir lipid peroksidasyon ürünü olan F2-izoprostanın kullanıldığı ve FMS'li hastaların sağlıklı bireylerle kıyaslandığı Chung ve ark'nın çalışmasında (34), FMS'li hastalardaki yorgunluk semptomu ile OS arasında zayıf bir ilişki olmasına rağmen OS açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Chung ve ark bu sonucun; yorgunluk şikayetinin daha ön planda olduğu FMS tayfindaki diğer hastalıklarda OS'nin daha belirgin olabileceği izlenimini uyandırdığını ifade etmişlerdir.

Fibromiyaljinin etyolojisi halen kesin olarak bilinmemekle beraber elde edilen son bilgiler bize, oksidan/antioksidan seviyeleri arasındaki denge hastalığın gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (36,97). Bu dengenin bozulması sonucu gelişen SR'lerin artışı FMS'nin gelişmesine katkıda bulunmaktadır. FMS'nin; hücrel oksijen

tüketimini içeren enzim sistemleri üzerindeki devamlı ve artan OS'den kaynaklanan disoksijenizasyondan kaynaklandığı iddia edilmektedir (11,12,18).

Fibromiyalji sendromu patofizyolojisinde OS'nin potansiyel rolünün irdelendiği yayınlarda, FMS ve OS arasındaki olası bağlantı göz önüne alındığında FMS tedavisine vitaminler gibi antioksidan ajanların ilave edilmesinin etkili olabileceği öne sürülmüştür (13,86,107). Kesin kanıtlar olmamakla birlikte, medikal tedavi seçeneklerine ek olarak FMS tedavisinin vitamin A, E, C ve Mg ile desteklenmesi de önerilmektedir (13,64). Bunların antioksidan ve immün sistemi uyarıcı özellikleri nedeniyle FMS'li hastalarda ağrı, yorgunluk ve stres üzerine olumlu etki gösterdikleri ileri sürülmektedir (64).

Bitkisel diyetlerin ve omega-3 yağ asitlerinin kullanımı; FMS'li hastaların ağrı skorlarında, tutuklukta, depresyonda ve uyku kalitesinde düzelmeye ve serum peroksidasyon ürünlerinde azalmaya yol açtığı iddia edilmektedir (20,57,98). En son yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü pilot bir çalışmada; içeriğinde Mg, kalsiyum glukonat, vitamin B₁₂, C ve diğer B vitamin kompleksini içeren özel bir karışım olan Myers kokteyli verilen FMS'li hastalarda 8 haftalık tedavi süresinin sonunda HN sayısı, ağrı, hayat kalitesi ve depresyon parametrelerinde plasebo alan kontrol grubuna kıyasla, daha fazla iyileşme olduğu bildirilmiştir (10).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastalar ve Çalışma Planı

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon bölümüne Ocak 2009 ile Haziran 2009 tarihleri arasında başvuran, Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) kriterlerine göre (112) primer FMS tanısı konulan, yaşları 20-50 arasında değişen 40 kadın hasta ve yaş, boy ve kilo uyumlu, herhangi bir atopik, kronik veya sistemik hastalığı olmayan, normal fizik muayene bulgularına sahip olan sağlıklı 40 kadın gönüllü kontrol grubu olarak alındı.

Çalışma grubuna dahil etme kriterleri:

- Hastaların ACR 1990 kriterlerine göre FMS tanısı almış olması ve tümünün primer FMS olması
- 20 ile 50 yaş arasında olmaları
- Kadın olmaları
- Çalışma protokolümüzü kabul etmeleri

Çalışma grubunda hariç tutma kriterleri:

- Hastalarda ve sağlıklı bireylerde bilinen herhangi bir başka hastalığı olanlar (Tiroid fonksiyon bozukluğu, hipertansiyonu, diyabetes mellitusu, karaciğer ve renal disfonksiyonu, anemisi, nöropsikiyatrik hastalığı, osteoporozu veya inflamatuvar artriti olanlar)
- Çalışmanın başlamasından en az 3 hafta öncesine kadar herhangi bir ilaç (antidepresan, analjezik veya vitamin preparatı) almış olanlar
- Düzenli sigara ve alkol kullanımı olanlar
- Hamile olanlar

Çalışmaya başlamadan önce bütün olguların ayrıntılı anamnezi alındı ve sistemik muayeneleri yapıldı. Yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), mesleki durum, medeni durum, eğitim durumu ve aylık geliri gibi sosyo-demografik özelliklere ait bilgileri kaydedildi.

Her olgudan hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve rutin biyokimyasal tetkikler (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, glukoz, vb.), tiroid fonksiyon testleri (TFT) ve cinsiyet hormonları (FSH, LH, Estradiol) istendi. Bu tetkikler için sabah kahvaltısı öncesinde alınan venöz kan kullanıldı. Alınan kandan 1cc serum ayrıldı ve analiz zamanına kadar ışıktan korunacak şekilde -70 derecede saklandı.

Primer FMS tanısı alan hastaların ve kontrollerin serum antioksidan vitamin (Vitamin A, C, E) ve Mg analizleri eş zamanlı olarak değerlendirildi. FMS tanısı konan hastaların ve kontrollerin hassas nokta (HN) sayısı, ağrı şiddeti, fonksiyonel durumu ve depresyon düzeyi belirlendi.

Hassas Nokta muayenesi:

Amerikan Romatoloji Derneği tarafından FMS'li hastalar için tanımlanan 18 adet hassas nokta ve 3 adet kontrol noktası değerlendirildi (4,64). HN'ler kasın spesifik noktalarına uygulanan parmak palpasyonu ile değerlendirildi. Muayene edilecek olan bir noktaya uygulanacak $\leq 4\text{kg/cm}^2$ lik basınçla orta veya ağır şiddetli ağrı oluşursa o nokta "pozitif ağrılı nokta" olarak kabul edildi (13,62). Ağrılı noktaların sayısı toplanarak, HN sayısı olarak kaydedildi.

Ağrı şiddeti:

Vizüel Analog Skala (VAS) ile değerlendirildi (13,62). On cm'lik bir hat üzerinde 0'dan 10'a kadar yerleştirilen sayıların anlamları hastalara anlatıldı. Hiç ağrının olmaması 0, hayatta hissedilen en şiddetli ağrı 10, orta derecede ağrının 5 puan olduğu açıklandı. Bu açıklamalara göre hastaların ağrılarını 10 cm'lik çizgi üzerinde işaretlemeleri istendi

Fonksiyonel durum:

Fonksiyonel durumu ölçmek için ülkemize özgü geçerlik ve güvenilirliği yapılmış olan Fibromiyalji Etki Anketinin (Fibromyalji Impact Questionnaire, FIQ) Türkçe versiyonu uygulandı ve skorları kaydedildi (91). FIQ fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı özelliği ölçer. Kendini iyi hissetme özelliği hariç, düşük skorlar iyileşmesini veya hastalıktan daha az etkilendiğini gösterir. Toplam alınabilecek maximum skor 100'dür.

Depresyon Düzeyi:

Hastaların depresyon düzeylerini belirlemek için Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanıldı (22). Toplam olarak 21 sorudan oluşan, anket şeklinde düzenlenen bu ölçekte, hastalardan kendilerine en uygun olan cümleyi seçmeleri istenir. Her madde 4 cümleden oluşur. Bu cümleler, nötral durumdan (0 puan), en ağır duruma (3 puan) göre sıralanmıştır. En yüksek puan 63'tür. 0-13 puan arası depresyon yok, 14-24 puan arası orta derecede depresyon, 25 puanın üzeri ciddi depresyon olarak değerlendirilir.

Çalışmaya başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan “2008/356 karar numaralı” onay alındı. Konuyla ilgili araştırma projemiz, 1904 kodlu lisansüstü tezleri destekleme programı dahilinde kabul edildi ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlük Araştırma Fonu tarafından 1904/011 numaralı proje ile desteklendi. Çalışmaya alınan hastalara ve kontrol grubundaki bireylere çalışma ile ilgili bilgi verilerek yazılı izinleri alındı.

3.2. Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması

Primer FMS’li hastalardan ve kontrollerden sabah kahvaltısı öncesinde venöz kan (3-4 ml) alındı. Alınan kan 5000 g’de 10 dakika santrifüj edildi ve serumu ayrıldı. Lityum-heparinli taze serum örnekleri, 1 ml’lik ışık korumalı Eppendorf tüplerinde vitamin A, C ve E için analiz zamanına kadar -70 derecede saklandı.

3.3 Çalışma Teknikleri ve Çalışılan Parametreler

3.3.1 Yüksek İşlevli Sıvı Kromatografi (HPLC= High Performance Liquid Chromatography)

Kromatografi, bir karışımda bulunan iki ya da daha fazla maddenin birbirinden ayrılabilmesini sağlayan bir çözümleme tekniğidir. Bu yöntemde çalışma düzeneği temel olarak iki bileşenden oluşur. Bu bileşenlere sabit veya durgun faz (stationary phase) ve hareketli veya mobil faz (mobile phase) adı verilir. Durgun faz olarak küçük parçacıklar kullanıldığında teknik, yüksek işlevli sıvı kromatografisidir. HPLC, sıvı kromatografisinin en yaygın şeklidir.

Hareketli fazın içerisinde yer alan bileşenler, sabit faza ait dolgu maddesiyle etkileşimleri sebebiyle, bir miktar tutulurlar. Bu tutulma, örnekteki farklı bileşenler için farklı miktarlarda olur. Böylece bileşenler sabit fazın sonlarına doğru farklı hızlarda ilerledikleri için, birbirinden ayrılmış konumda sabit fazı farklı zamanlarda terk ederler. Bu şekilde sabit fazdan çıkan bileşenlerin derişimleri uygun bir biçimde ölçülür.

Yüksek işlevli sıvı kromatografi aleti şu elemanlardan oluşur: Çözünmüş moleküllerin ayrılması için kromatografik kolon, hareketli fazın saklandığı çözücü tankı, hareketli sıvı fazı sisteme vermek için pompa, örneğin bir miktarını kolona vermek için enjektör, kolondan çıkışları esnasında ayrılmış bileşikler saptamak için sistem üzerinde dedektör, sistemi kontrol eden ve verileri işleyen bilgisayar.

3.3.2 Antioksidan Vitaminler

Serum vitamin A, C ve E seviyeleri, belirteçleri (reagen) ve kolonları içeren belirteç kitleriyle Yüksek İşlevli Likit Kromatografi (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) yöntemiyle (Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, München, Germany) çalışıldı. Çözümlemeler, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan UV dedektörlü bir izokratik HPLC sistemi (HP 100 Agilent Technologies) ile gerçekleştirildi.

3.3.2.1 A ve E Vitamini Tayini

Tüm ayıraçlar kullanımdan önce oda sıcaklığına getirildi. Liyofilize haldeki (yüksek vakumlu şişede dondurularak kurutulmuş toz halinde) serum ölçümleme standardı, ışıktan korumalı bir tüpte 1 ml distile su ile karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika bekletilerek çözüldü. Liyofilize haldeki serum kontrolleri ise ışıktan korumalı bir tüpte 2 ml distile su ile karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika bekletilerek çözüldü. Derin dondurucudan alınan serum örnekleri karanlıkta çözüldükten sonra, serum örneğinden 200 µl ışık korumalı bir tüpe alınıp üzerine 20 µl iç standart ve 25 µl çöktürme ayırıcı I ilave edilerek vortekste (karıştırıcı) 30 saniye karıştırıldı. Daha sonra 2 - 8 °C'de 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında tüpün içerisine 400 µl çöktürme ayırıcı II eklenerek karıştırıldı. Elde edilen karışım 9000 devir/dk'da 10 dakika santrifüjlenerek üstteki süpernatantı ayrıldı. Hazırlanan süpernatant çözeltisinden 50 µl alınarak HPLC'ye enjekte edildi. İzokratik pompalı ve ultraviyole dedektörlü HPLC cihazının kolon sıcaklığı 20 - 25 °C'ye, akış hızı 1,5 ml/dakika'ya ayarlandı. Vitamin A (retinol) için saptama 325 nm dalga boyunda ve vitamin E (α-tokoferol) için 295 nm dalga boyunda ayarlandı. Her bir serum örneği için çalışma süresi 15 - 17 dakika olarak gerçekleşti. Sonuçların hesaplanmasında iç standart yöntemi kullanıldı.

3.3.2.2 C Vitamini Tayini

Tüm ayıraçlar kullanımdan önce oda sıcaklığına getirildi. Liyofilize haldeki plazma ölçümleme standardı, ışıktan korumalı bir tüpte 0,5 ml distile su ile karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika bekletilerek çözüldü. Liyofilize haldeki plazma kontrolleri ise ışıktan korumalı bir tüpte 0,5 ml distile su ile karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika bekletilerek çözüldü. Liyofilize haldeki çöktürme ayıracı şişesinin içerisine 1,5 ml iç standart eklendi ve oda sıcaklığında 20 dakika bekletilerek çözüldü. Derin dondurucudan alınan plazma örnekleri karanlıkta çözüldükten sonra, plazma örneğinden

100 µl ışık korumalı bir tüpe alınıp üzerine 100 µl önceden hazırlanmış olan çöktürme reaktifi ilave edilerek vortekste 10 saniye karıştırıldı. Daha sonra 2 - 8 °C’de 10 dakika inkübe edildi. Elde edilen karışım 13000 devir/dk’da 5 dakika santrifüjlenerek üstteki süpernatantı ayrıldı. Hazırlanan süpernatant çözeltisinden 20 µl alınarak HPLC’ye enjekte edildi. İzokratik pompalı ve ultraviyole dedektörlü HPLC cihazının kolon sıcaklığı 20 - 25 °C’ye, akış hızı 1,3 ml/dakika’ya ayarlandı. Vitamin C (askorbik asit) için saptama 245 nm dalga boyunda ayarlandı. Her bir plazma örneği için çalışma süresi 5 dakika olarak gerçekleşti. Sonuçların hesaplanmasında iç standart yöntemi kullanıldı.

3.3.3 Magnezyum Tayini

Serum Mg düzeyi, ayrılmış serumdan “Kolorimetrik yöntemle (Magon/ Xylidyl blue)”, “Roche Modular” aygıtında çalışıldı. Gerekli aygıt 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında mevcuttu ve işlem burada gerçekleştirildi.

3.4 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı versiyon 10.0 kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygun olduğundan sürekli değişkenler için elde edilen tanımlayıcı veriler aritmetik ortalama ve standart sapma (ortalama $\pm$ SS) olarak, sayımla elde edilen gruplandırılmış veriler ise grup içindeki birey sayısı (n) ve yüzdesi (%) olarak verildi.

Hasta ve kontrol grupları arasında sürekli değişkenler için istatistiksel farkın saptanmasında Student T testi kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerden elde edilen HN sayısı, VAS skoru, FIQ skoru, BDÖ skoru ve semptomlar ile Mg ve antioksidan vitaminler arasındaki ilişkiler Pearson Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. Belirtilen parametreler açısından hasta ve kontrol grubu için ayrı ayrı korelasyon analizi uygulanarak “r” katsayıları (Pearson basit korelasyon katsayısı) hesaplandı. Yaş, boy, kilo, VKI, meslek, medeni durum, eğitim durumu ve gelir düzeyi gibi sosyo-demografik verilerin karşılaştırılmasında betimsel istatistik ve Ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Uygulanan testlerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Çalışma Gruplarının Tanımlayıcı Özellikleri

4.1.1 Olguların Fiziksel Özelliklerinin Dağılımı

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda ACR 1990 kriterlerine göre FMS tanısı alarak çalışmamıza dahil edilen 40 hastanın ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı 40 kişinin hepsi kadındı.

Çalışmamızdaki olguların fiziksel özelliklerinin dağılımı ve test istatistiği Tablo 4.1'de görülmektedir. Gruplar arasında yaş, boy, kilo, VKİ ortalamaları açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Olguların fiziksel özelliklerinin dağılımı

Özellikler	Hasta Grubu (n=40) Ort ± SS	Kontrol Grubu (n=40) Ort ± SS	p
YAŞ (yıl)	33,61 ± 7,55	31,67 ± 7,03	0,134
BOY (cm)	161,9 ± 5,30	163,2 ± 6,09	0,398
KİLO (kg)	61,4 ± 4,91	60,6 ± 6,06	0,554
VKİ (kg/m ²)	23,42 ± 1,58	22,79 ± 1,59	0,076

Ort ± SS: Ortalama ± standart sapma VKİ: vücut kitle indeksi P<0.05 anlamlı

4.1.2 Olguların Sosyal ve Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Kontrol grubundaki meslek dağılımına bakıldığında; ev hanımları örneklemin %15'ini, işçiler %22,5'ini, memurlar %50'sini ve serbest meslekli %12,5'ini oluşturmaktadır. Hasta grubunda ise ev hanımlarının oranı %65; işçilerin %12,5; memurların %15 ve serbest meslekli %7,5'dir. Meslek grupları yüzde oranlarının karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$).

Hasta grubunu oluşturanların çoğunluğu ilk-ortaokul (%50) mezunu veya lise (%32,5) mezunu iken, kontrol grubundaki bireylerin büyük çoğunluğu ise üniversite mezunu idi (%72,5). Hasta grubundaki kişilerin eğitim düzeylerinin kontrol grubuna nazaran daha düşük olduğu gözlemlendi. Bu netice ile uyumlu olarak, eğitim düzeyi

açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede her iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$).

Hasta grubundaki katılımcıların %80'i evli, %20'si bekar iken bu oranlar kontrol grubu için sırasıyla %57,5 ve %40 idi. Medeni durum açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p < 0,05$).

Çalışma gruplarındaki bireylerin aylık gelirleri incelendiğinde; 1000-1999 TL arasındaki aylık gelir kategorisi hasta grubunun %65'ini, kontrol grubunun %37,5'ini oluştururken her iki grup için de en büyük paya sahip olduğu görüldü. 3000 TL ve üstü gelir dilimi kontrol grubunun %22,5'ini oluştururken hasta grubunda bu gelir dilimine giren birey yoktu. Gelir durumları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Çalışmamızdaki katılımcıların sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı ve test istatistiği Tablo 4.2'de görülmektedir.

Tablo 4.2. Olguların sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı

Özellikler		Hasta Grubu (n=40) &	Kontrol Grubu (n=40) &	p
MESLEK	Ev Hanımı	26 (%65)	6 (%15)	0,001
	İşçi	5 (%12,5)	9 (%22,5)	
	Memur	6 (%15)	20 (%50)	
	Serbest Meslek	3 (%7,5)	5 (%12,5)	
MEDENİ DURUM	Bekâr	8 (%20)	16 (%40)	0,001
	Evli	32 (%80)	23 (%57,5)	
	Boşanmış	-	1 (%2,5)	
EĞİTİM DURUMU	İlk-Ortaokul	20 (%50)	5 (%12,5)	0,001
	Lise	13 (%32,5)	6 (%15)	
	Üniversite	5 (%12,5)	29 (%72,5)	
	Okur-Yazar Değil	2 (%5)	-	
AYLIK GELİR (TL)	0-999	8 (%20)	14 (%35)	0,001
	1000-1999	26 (%65)	15 (%37,5)	
	2000-2999	6 (%15)	2 (%5)	
	3000 ve üstü	-	9 (%22,5)	

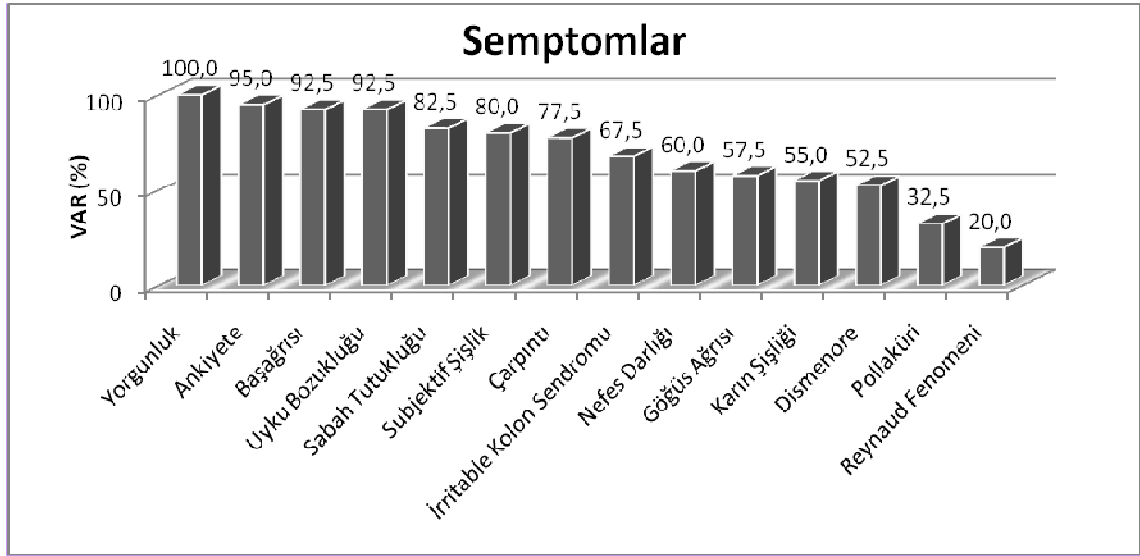
& değerler, birey sayısı (grup içindeki yüzdesi) olarak gösterilmiştir

4.2 Hasta ve Kontrol Grubunun Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

4.2.1 Hasta grubundaki olgulara ait en sık görülen semptomların dağılımı

Çalışmamıza kaydedilen FMS’li hastaların başvuru sırasında alınan anamnezde belirlenen semptomlarının grup içindeki dağılım yüzdeleri Şekil 4.1’de gösterilmiştir. FMS’li hastalar arasında ağrı dışında en sık görülen semptom %100 ile “Yorgunluk”, en az rastlanan semptom ise %20 ile “Reynoud Fenomeni”dir.

Şekil 4.1. Hasta grubu bireylerinin semptom dağılım grafiği



4.2.2 Hasta ve kontrol grubunda hassas nokta, ağrı, fonksiyonel durum ve depresyon skorlarının karşılaştırılması

Fibromiyalji hasta grubunda HN sayısı 12–18 arasında (ortalama $13,95 \pm 1,75$) ve kontrol grubunda HN sayısı 0–4 arasında (ortalama $1,68 \pm 1,82$) değişiyordu. Hasta grubunda VAS ağrı skoru 5–10 arasında (ortalama $8,00 \pm 1,48$) ve kontrol grubunda 0–5 arasında (ortalama $0,35 \pm 0,77$) değişiyordu. FIQ skoru hasta grubunda 33,7–86,0 arasında (ortalama $61,32 \pm 9,23$) ve kontrol grubunda FIQ skoru 0–19 arasında (ortalama $4,94 \pm 4,11$) değişiyordu. BDÖ skoru hasta grubunda 4–28 arasında (ortalama $11,23 \pm 4,87$) ve kontrol grubunda 0–8 arasında (ortalama $2,10 \pm 2,48$) değişiyordu. HN sayısı, VAS ağrı skoru, FIQ skoru ve BDÖ skoru ortalamaları, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu ($p < 0,05$). Sonuçlar Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. HN sayısı, ağrı, fonksiyonel durum ve depresyon skorlarının analizi

Özellikler	Hasta grubu (n=40) Ort ± SS	Kontrol grubu (n=40) Ort ± SS	p
HN sayısı	13,95±1,75	1,68±1,82	0,001
VAS ağrı skoru	8,00±1,48	0,35±0,77	0,001
FIQ skoru	61,32±9,23	4,94±4,11	0,001
BDÖ skoru	11,23±4,87	2,10±2,48	0,001

Ort. ± SS: Ortalama ± standart sapma, p<0,05 anlamlı

HN sayısı: Hassas nokta sayısı VAS: Vizüel analog skala

FIQ: Fibromiyalji Etki Anketi BDÖ skoru: Beck Depresyon Ölçeği skoru

4.2.3 Sistemik hastalıkları ekarte etmek için bakılan laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Sistemik hastalıkları ekarte etmek ve sekonder FMS tanısını dışlamak için çalışılan biyokimyasal parametreler, tiroid fonksiyon testleri ve cinsiyet hormon analizleri normal sınırlarda olup, hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Bu parametreler açısından grupların karşılaştırılması ve istatistiksel analizi ile ilgili sonuçların bazıları Tablo 4.4’de görülmektedir.

Tablo 4.4. Sistemik hastalıkları ekarte etmek için bakılan laboratuvar parametreleri

Parametreler	Hasta grubu (n=40) Ort ± SS	Kontrol grubu (n=40) Ort ± SS	p
sT4 (ng/dL)	0,99±0,14	1,08±0,16	0,078
sT3 (pg/mL)	2,65±0,44	2,83±0,36	0,063
TSH (µIU/mL)	1,62±0,98	1,66±0,94	0,826
FSH (mU/ml)	8,14±9,52	9,44±18,99	0,711
LH (mIU/mL)	5,63±4,23	6,27±6,65	0,620
E2 (pg/mL)	78,55±53,69	103,23±84,13	0,108

Ort ± SS: Ortalama ± standart sapma, P<0,05 anlamlı

4.2.4 Antioksidan vitaminler ve Magnezyum değerlerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubundaki katılımcılardan elde edilen Mg, vitamin A, E ve C parametrelerine ait ortalama değerler ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.5’de görülmektedir.

Tablo 4.5. Antioksidan vitaminler ve Magnezyum değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta grubu (n=40) Ort ± SS	Kontrol grubu (n=40) Ort ± SS	p
Magnezyum (mmol/L)	0,87±0,07	0,87±0,08	0,977
Vitamin A (mmol/L)	1,46±0,47	1,25±0,26	0,119
Vitamin E (mmol/L)	24,39±5,25	21,98±5,48	0,072
Vitamin C (mg/L)	3,69±2,20	3,70±2,33	0,974

Ort ± SS: Ortalama ± standart sapma, P<0,05 anlamlı

Magnezyum ortalama değeri, hasta grubunda 0,87±0,07 mmol/L ve kontrol grubunda 0,87±0,08 mmol/L saptandı (Normal: 0,7-1,05 mmol/L). Hasta ve kontrol grupları ortalama magnezyum değerleri arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Vitamin A ortalama değeri, hasta grubunda 1,46±0,47 mmol/L ve kontrol grubunda 1,25±0,26 mmol/L saptandı (Normal: 1,05-2,80 mmol/L). Hasta grubundaki vitamin A ortalama değeri, normal sınırlarda olmakla birlikte, kontrol grubuna kıyasla hafif yüksek saptanmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05).

Vitamin E ortalama değeri, hasta grubunda 24,39±5,25 mmol/L ve kontrol grubunda 21,98±5,48 mmol/L saptandı (Normal: 12-42 mmol/L). Hasta grubundaki vitamin E ortalama değeri, normal sınırlarda olmakla birlikte, kontrol grubuna kıyasla hafif yüksek saptanmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05).

Vitamin C ortalama değeri, FMS grubunda 3,69±2,20 mg/L ve kontrol grubunda 3,70±2,33 mg/L saptandı (Normal: 4-15 mg/L). Her iki gruptaki ortalama vitamin C değerlerinin normal sınırların altında olduğu görüldü. Hasta grubundaki vitamin C ortalama değeri kontrol grubuna kıyasla hafif düşük bulunmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05).

4.2.5 FMS'li hastaların klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizleri

Hasta grubunda; HN sayısı, VAS skoru, FIQ skoru ve BDÖ skoru ile magnezyum, vitamin A, E ve C arasında yapılan korelasyon analizinin sonuçları Tablo 4.6'da görülmektedir. VAS skoru ile vitamin E arasında ters yönde güçlü bir ilişki olmasına rağmen istatistiksel anlam taşımamaktadır ($p=0,051$). Hasta grubunda HN sayısı, VAS skoru, FIQ skoru ve BDÖ skoru ile magnezyum, vitamin A, E ve C arasında anlamlı düzeyde istatistiksel bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.6. FMS'li Hastaların klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizi

Değişkenler (n=40)		Magnezyum	Vitamin A	Vitamin E	Vitamin C
HN sayısı	r	0,121	-0,110	-0,150	-0,170
	p	0,457	0,499	0,357	0,294
VAS skoru	r	0,165	-0,195	-0,311	0,081
	p	0,309	0,228	0,051	0,621
FIQ skoru	r	0,014	-0,083	-0,171	-0,115
	p	0,934	0,611	0,291	0,481
BDÖ skoru	r	-0,032	-0,177	-0,246	-0,098
	p	0,844	0,276	0,126	0,548

$p<0.05$ anlamlı

HN sayısı: Hassas nokta sayısı

FIQ: Fibromiyalji Etki Anketi

r: Pearson Korelasyon katsayısı

VAS: Vizüel analog skala

BDÖ skoru: Beck Depresyon Ölçeği

n:hasta sayısı

4.2.6 Kontrol grubundaki bireylerin klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizleri

Kontrol grubunda HN sayısı, VAS skoru, FIQ skoru ve BDÖ skoru ile Mg, vitamin A, E ve C arasında yapılan korelasyon analizinin sonuçları Tablo 4.7'de görülmektedir. HN Sayısı ile vitamin A arasında negatif yönde bir ilişki olmasına rağmen istatistiksel anlam taşımamaktadır ($p=0,063$). HN sayısı, VAS skoru, BDÖ skoru ile magnezyum, vitamin A, E ve C arasında anlamlı düzeyde istatistiksel bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$). FIQ Skoru ile vitamin E değerleri arasında aynı yönlü, orta şiddette ve anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,013$). FIQ skoru ile Mg, vitamin A ve C arasında anlamlı düzeyde istatistiksel bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.7. Kontrol grubu klinik ve laboratuvar verilerinin korelasyon analizi

Değişkenler (n=40)		Magnezyum	Vitamin A	Vitamin E	Vitamin C
HN sayısı	r	0,107	-0,296	-0,060	0,006
	p	0,512	0,063	0,714	0,973
VAS skoru	r	-0,068	-0,171	-0,191	0,019
	p	0,675	0,292	0,238	0,909
FIQ skoru	r	-0,118	0,003	0,390	-0,285
	p	0,470	0,987	0,013	0,075
BDÖ skoru	r	0,252	0,201	0,257	-0,237
	p	0,116	0,214	0,110	0,140

p<0,05 anlamlı

HN sayısı: Hassas nokta sayısı

FIQ: Fibromiyalji Etki Anketi

r: Pearson Korelasyon katsayısı

VAS: Vizüel analog skala

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

n: kontrol sayısı

4.2.7. FMS'li hastaların klinik ölçümlerinin birbirleri ile korelasyon analizi

FMS'li hastaların klinik değerlendirmeleri için yapılan HN sayısı, FIQ, VAS ağrı, ve BDÖ skorlarının karşılıklı ilişkisini değerlendirmek için yapılan korelasyon analizinin sonuçları Tablo 4.8'de görülmektedir. FMS'li hastaların ortalama FIQ skorları ile, BDÖ, VAS skoru ve HN sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla; $r=0,421/p=0,007$, $r=0,657/p=0,001$, $r=0,356/p=0,024$). Buna göre en güçlü ilişki FIQ ile VAS skoru arasındaki pozitif yöndeki ilişkidir. Hasta grubunda VAS ağrı skoru ile HN sayısı ve FIQ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0,384/p=0,014$ ve $r=0,657/p=0,001$).

Tablo 4.8. FMS’li hastaların HN sayısı, FIQ, BDÖ ve VAS ağrı skoru değerlerinin karşılıklı korelasyon analizi

Değişkenler (n=40)		FIQ Skoru	BDÖ	VAS skoru	HN Sayısı
FIQ skoru	r	1			
	p				
BDÖ	r	0,421	1		
	p	0,007			
VAS skoru	r	0,657	0,202	1	
	p	0,001	0,211		
HN sayısı	r	0,356	0,281	0,384	1
	p	0,024	0,079	0,014	

p<0,05 anlamlı

HN sayısı: Hassas nokta sayısı

FIQ: Fibromiyalji Etki Anketi

r: Pearson Korelasyon katsayısı

VAS: Vizüel analog skala

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

n: hasta sayısı

4.2.8. FMS’li hastaların ilave klinik semptomları ile laboratuvar verilerinin korelasyon analizi

FMS’li hastaların ilave klinik semptomları (baş ağrısı, nefes darlığı, pollaküri, anksiyete, çarpıntı, göğüs ağrısı, karın şişliği, dismenore, subjektif şişlik, irritable kolon sendromu, uyku bozukluğu, sabah tutukluğu, Reynaud Fenomeni) ile magnezyum ve antioksidan vitaminler arasındaki ilişkiyi irdelemek amacıyla uygulanan korelasyon analizinin sonuçları Tablo 4.9’da verilmiştir. Anksiyetesi olan hastalar ile serum vitamin E seviyeleri arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r = +0,375$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p = 0,017$) ilişki vardı. Buna benzer şekilde dismenoresi olan hastalar ile serum vitamin E seviyeleri arasında pozitif yönde güçlü ($r = +0,405$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p = 0,009$) ilişki saptandı.

Serum Mg düzeyleri ile subjektif şişlik arasında negatif yönde güçlü düzeyde ($r = -0,406$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p = 0,009$) ilişki saptandı.

Serum vitamin A ve C düzeyleri ile FMS semptomları arasında herhangi bir korelasyon mevcut değildi ($p > 0,05$).

Tablo 4.9. FMS’li hastaların ilave klinik semptomları ile laboratuvar verilerinin korelasyon analizi

Semptom (n=40)		Vitamin A	Vitamin E	Vitamin C	Magnezyum
Baş ağrısı	r	0,078	0,071	0,231	-0,084
	p	0,632	0,665	0,152	0,606
Nefes Darlığı	r	0,210	0,032	-0,014	0,049
	p	0,193	0,846	0,931	0,762
Pollaküri	r	0,291	0,044	-0,183	0,106
	p	0,068	0,786	0,259	0,514
Anksiyete	r	0,239	0,375	0,202	-0,247
	p	0,138	0,017	0,212	0,124
Çarpıntı	r	0,134	-0,091	0,151	-0,168
	p	0,411	0,578	0,352	0,301
Göğüs Ağrısı	r	0,108	-0,113	0,056	-0,168
	p	0,508	0,486	0,731	0,301
Karın Şişliği	r	0,191	-0,046	-0,194	0,055
	p	0,238	0,779	0,229	0,737
Dismenore	r	0,273	0,405	0,030	-0,074
	p	0,088	0,009	0,856	0,649
Subjektif Şişlik	r	0,273	-0,139	0,143	-0,406
	p	0,088	0,392	0,379	0,009
İrritabl kolon sendromu	r	0,081	0,032	-0,220	0,000
	p	0,619	0,846	0,173	0,999
Uyku Bozukluğu	r	0,104	0,213	-0,276	-0,071
	p	0,521	0,188	0,084	0,665
Sabah Tutukluğu	r	0,125	0,175	0,219	-0,042
	p	0,441	0,281	0,176	0,795
Reynaud Fenomeni	r	0,198	-0,019	-0,121	-0,048
	p	0,222	0,907	0,456	0,768

p<0,05 anlamlı r: Pearson Korelasyon katsayısı n: hasta sayısı

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda primer FMS'li hastaların antioksidan vitamin (vitamin A, E ve C) ve Mg düzeylerinin sağlıklı bireylerden farklı olup olmadığını araştırmayı, yanı sıra bu parametrelerin HN sayısı, ağrı şiddeti, fonksiyonel durum, depresyon ve klinik semptomlar ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık. Bu amaçla çalışmamıza, ACR 1990 kriterlerine göre tanı konmuş 40 FMS'li kadın hasta ve 40 sağlıklı kadın kontrol olmak üzere toplam 80 kişi alındı. Çalışmamızda FMS ve kontrol grubunun yaş ortalaması sırasıyla $33,6 \pm 7,5$ yıl ve $31,7 \pm 7,0$ yıl idi. Bu sonuç, FMS'nin en sık görüldüğü yaş aralığında olup, literatürle uyumluydu. (4,64,81). FMS'nin kadınlarda erkeklere göre 9 ile 20 kat daha fazla görülmesi nedeniyle (4,64,81) çalışmamızda; cinsiyete bağlı, tanımlanmamış olası etyolojik faktörlerin dışlanması ve grupların kendi içinde homojen bir yapı oluşturması amacıyla çalışma gruplarındaki bireylerin tamamı premenopozal kadın olgulardan seçildi. Plazma hormon seviyelerinde oluşan değişikliklerin FMS patogeneğinde rol oynadığını gösteren çalışmaların sonuçları çelişkilidir (3,39,40,54,64). Pamuk ve ark (89), premenopozal ve postmenopozal FMS hastalarında yaptıkları bir çalışmada postmenopozal hastaların daha ciddi ağrı tariflediğini, hastaların bir kısmı semptomların menapozla aynı zamanda başladığını ya da menapoz ile semptomların şiddetlendiğini bildirmişlerdir. Çalışma gruplarındaki bireylerin premenopozal olgular olması, FMS kliniğinin ve laboratuvar bulgularının menapoz belirtilerinden ayırt edilebilmesi nedeniyle önemlidir.

Fibromiyaljili hastalarda daha önce yapılan çalışmalarda HN sayısı, VAS ağrı skoru, FIQ ve depresyon düzeyi değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda HN sayısı ortalamaları 14.2, 15.5, 14.8 ve 13.7 şeklinde, VAS ağrı skoru ortalamaları sırası ile 6.6, 6.5, 7.1 ve 7.8 şeklinde belirtilmiştir (8,13,55,107). Biz FMS'li hastaların ortalama HN sayısını 13.9, VAS ağrı skoru ortalamasını 8.0 olarak tespit ettik. Literatürdeki bazı çalışmalarda FMS'li hastalarda FIQ skoru ortalamaları 59.8, 53.3, 58.5 ve BDÖ skoru ortalamaları 16.6, 19.3 şeklinde bildirilmiştir (8,55,106). Çalışmamızda FMS'li hastaların FIQ skoru ortalamasını 61.3 ve BDÖ skoru ortalamasını 12.3 olarak bulduk. HN sayısı, VAS ağrı, FIQ ve BDÖ skoru açısından bulunan değerler literatürle uyumluydu.

İnsan vücudunda fagositoz gibi fizyolojik olaylar ile iskemi, hemoraji ve travma gibi patolojik olaylar sırasında ROT ortaya çıkar. ROT, membran fosfolipidlerinin

peroksidasyonu yoluyla patolojik koşullarda dokuların zarar görmesine neden olur (25,41,97). Toksik ROT'un yükselmesi ve antioksidan defans mekanizmalarının azalması OS olarak tanımlanır. OS; lokal doku zedelenmesi, organ disfonksiyonu, inflamasyon, karsinogenez ve romatizmal hastalıklar gibi birçok hastalığın gelişimine katkıda bulunur (18,85,86). Son yıllarda FMS'nin etyopatogeneğinde OS'nin rol olabileceğı belirtilmektedir (36,86,87,107). ROT miktarındaki artışların hücre metabolik dengeyi olumsuz etkilemesini vücut sıvılarında ve hücre zarlarında bulunan ve "antioksidan" olarak isimlendirilen bazı faktörler önleyebilir. Etiyolojisinde OS'nin rol oynadığı hastalıklarda, OS'nin önlenmesi, doku hasarının en aza indirilmesi ve SR saldırısı sonucu zedelenen hücrelerin yenilenebilmesi için dokularda antioksidan vitamin tüketiminin arttığı ve sonuçta antioksidan vitamin eksikliğinin geliştiğı yönünde görüşler ileri sürülmüştür (8,18,97).

Vitamin A antiinflamatuvar, antiinfektif ve antioksidan özelliklere sahip ve yağda çözünen bir vitamindir (25,48,66,109). Vitamin E, SR'lerin oksidasyonuna karşı hücre zarındaki çoklu doymamış yağ asitlerini korumada ilk savunma hattını oluşturan, tokoferol yapısında ve yağda çözünen önemli bir antioksidandır (6,26,84,109). Vitamin C, etkili bir SR temizleyicisi olduğı kadar vitamin E'nin aktif formuna dönüşmesini sağlayan, güçlü antioksidan özelliğıne sahip suda çözünebilir bir vitamindir (6,67,109).

Çeşitli romatizmal hastalıklarda (RA, OA, SLE, Behçet hastalığı) antioksidan vitamin ve Mg düzeyleri araştırılmış ve çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır (8,65,71).

Fibromiyaljili hastalarda OS ve antioksidan kapasitenin araştırıldığı bazı çalışmalarda, FMS tedavisine antioksidan vitaminlerin eklenmesinin faydalı olabileceğı öne sürülmüş, FMS'deki santral ve periferik mekanizmalar üzerindeki etkilerinin incelenmesi önerilmiştir (13,85,86,107). Ancak literatürde FMS'li hastalarda serum vitamin A ve E düzeylerinin araştırıldığı sadece iki, serum vitamin A, E ve C düzeylerinin birlikte araştırıldığı sadece bir çalışma mevcuttur. Eisinger ve ark (41) 28 FMS'li hasta ve 20 kişilik kontrol grubunda serum vitamin A ve E seviyelerini ölçmüşler, hasta ve kontrol grubu arasında vitamin A ve E bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Akkuş ve ark (8) FMS'li 30 kadın hasta ve 30 sağlıklı kadın kontrol grubunda serum vitamin A, E ve C seviyelerini araştırmış, kontrol grubu ile kıyaslandığında FMS'li hastalarda vitamin A ve E seviyelerinde anlamlı düşüklük saptarken, vitamin C düzeyi için gruplar arasında

anlamli farklılık bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda, serum vitamin A ve E seviyeleri her iki grupta da normal sınırlarda olmakla birlikte, yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında anlamli farklılık saptanmadı. Bu sonuç, Eisinger ve ark'nın (41) bulguları ile uyumlu iken Akkuş ve ark'nın (8) bulguları ile çelişmektedir. Çalışmamızda vitamin C düzeyleri açısından FMS ve kontrol grubu arasında anlamli farklılık bulunmadı. Bu sonuç, FMS'li hastalarda vitamin C düzeyinin araştırıldığı literatürdeki tek örnek olan Akkuş ve ark'nın (8) çalışmasındaki bulgularla uyumluydu. Bu bulgulara ek olarak çalışmamızda, vitamin E ile dismenore ve anksiyete arasında pozitif yöndeki ilişki dışında, serum vitamin A, E ve C seviyeleri ile HN sayısı, VAS ağrı skoru, FIQ skoru, BDÖ skoru ve FMS semptomları arasında ilişki saptanmadı.

Fibromiyaljili hastalarda serum antioksidan vitamin düzeylerinin araştırıldığı önceki çalışmalarda (8,41), HN sayısı, VAS ağrı, FIQ ve depresyon parametreleri değerlendirilmiş, ancak antioksidan vitamin düzeyleri ile bu parametrelerin korelasyonu irdelenmemiştir. Çalışmamızın en önemli üstünlüğü antioksidan vitamin düzeylerinin FMS semptomları ve klinik parametreler ile ilişkisini değerlendiren ilk çalışma olmasıdır.

Magnezyum antioksidatif enzimlerin yapısal bileşeni olan, yanı sıra DNA-RNA sentez ve yapısında, hücre büyüme ve çoğalmasında, membran yapısının korunmasında rol alan eser bir elementtir (64,91,105). FMS'de ağrı mekanizmasında Mg eksikliğinin rol oynayabileceği belirtilmekte, ATP üretiminde magnezyumun gerekliliği üzerinde durulmaktadır (91,93,105). Dahası, FMS hastalarında görülen güçsüzlük, irritabl bağırsak hastalığı ve parestezi gibi yakınmalar magnezyum eksikliği semptomları ile benzerlik göstermektedir (91,106). Literatürde FMS'li hastalarda Mg düzeyi ile ilgili çalışma sayısı kısıtlıdır. Şendur ve ark (106), 32 FMS hastası ve 32 kontrol ile yaptıkları çalışmada, FMS'li hastalardaki serum Mg seviyesini kontrol grubuna kıyasla anlamli oranda düşük bulmuşlardır. Yine bu çalışmada, FMS grubunda serum Mg seviyesi ile yorgunluk semptomu arasında anlamli korelasyon varken, HN sayısı, VAS ağrı ve FIQ skoru ile arasında anlamli düzeyde korelasyon bulunmamıştır. Prescott ve ark (91) tarafından 13 FMS hastası ve 11 kontrol ile yapılan çalışmada, iki grup arasında eritrosit ve plazma Mg seviyesi açısından anlamli fark saptanmamıştır. FMS ve kontrol grupları arasında plazma Mg seviyesi bakımından anlamli farklılık bulunmadığını bildiren başka çalışmalar da vardır (18,93) Bizim çalışmamızda FMS'li hastalar ile kontrol grubu

arasında serum ortalama Mg seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadığı gibi, Mg ile HN sayısı, VAS ağrı, FIQ, BDÖ skoru ve FMS semptomları arasında anlamlı ilişki de tespit edilmedi.

Sonuç olarak, çalışmamızda primer FMS'li kadın hastalar ve sağlıklı bireyler arasında serum antioksidan vitamin (A, E, C) ve Mg düzeyleri açısından farklılık saptamadık. Ayrıca serum antioksidan vitamin ve Mg düzeyleri ile HN sayısı, ağrı şiddeti, fonksiyonel durum, depresyon düzeyi gibi parametreler ve klinik semptomların çoğunluğu arasında ilişki bulamadık. Sonuçlarımızın daha fazla sayıda katılımcı ile yapılacak olan yeni çalışmalar ile irdelenmesi gerektiğini, böylelikle halen kesin tedavisi bilinmeyen FMS'nin klinik bulgularının kontrolünde mevcut tedavilere ek olarak antioksidan vitamin ve/veya Mg takviyesinin faydalı olup olmayacağı konusunda daha kesin sonuçlara varılabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1-FMS'li hasta ve kontrol grubunda serum ortalama vitamin A, E ve Mg seviyeleri normal referans aralığında gözlendi. Vitamin C seviyeleri ise her iki grupta normal sınırın altındaydı.

2-FMS'li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında antioksidan vitaminler ve Mg düzeyleri açısından farklılık saptanmadı.

3- FMS'li hastalarda HN sayısı, ağrı şiddeti, fonksiyonel durum ve depresyon düzeyi ile serum Mg ve antioksidan vitaminler arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

4- FMS'li hastalarda serum vitamin E seviyeleri ile anksiyete ve dismenore arasında pozitif yönde ve anlamlı ilişki saptandı. Serum Mg düzeyleri ile subjektif şişlik arasında negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

5- Serum vitamin A ve C düzeyleri ile FMS semptomları arasında ilişki mevcut değildi.

7. KAYNAKLAR

1. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2007;146(10):726-34.
2. Abeles M, Solitar BM, Pillinger MH, Abeles AM. Update on Fibromyalgia Therapy. *Am J Med* 2008;121(7):555-61.
3. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia – a review. *Joint Bone Spine* 2008;75(3):273-9.
4. Ablin K, Buskila D, Staud R, Moldofsky H, Martinez-Lavin M, Mease PJ, et al. Fibromyalgia review. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35(2):215-435.
5. Akkoç Y. Fibromyalji Sendromunda etyopatogenez, nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi. IV. RASD Geleneksel Sempozyumu Özet Kitabı, Elazığ, 2001.
6. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Konya, Mimoza Yayınları, 1995;25-7
7. Akkuş S, Delibaş N, Tamer MN. Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatology* 2000;39(10):1161-3.
8. Akkuş S, Nazıroğlu M, Eris S, Yalman K, Yilmaz N, Yener M. Levels of lipid peroxidation, nitric oxide, and antioxidant vitamins in plasma of patients with fibromyalgia. *Cell Biochem Funct* 2009;27(4):181-5.
9. Akkuş S. Fibromyalji. Eds: Göksoy T. Romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi. 2002; 777-789.
10. Ali A, Njike VY, Northrup V, Sabina AB, et al. Intravenous Micronutrient Therapy (Myers' Cocktail) for Fibromyalgia: A Placebo-Controlled Pilot Study. *J Altern Complement Med* 2009;15(3):247-57.
11. Ali M. Fibromyalgia: an oxidative-dysoxygenative disorder (ODD). *J Integrative Medicine* 1999; 3:17-37.
12. Ali M. The Cause of Fibromyalgia: the respiratory-to-fermentative shift (the DysOx State) in ATP production. *J Integrative Medicine* 2003;8:135-140.
13. Altındağ Ö, Çelik H. Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox Rep* 2006;11(3):131-5.
14. Altındağ Ö. Neuroendocrine Dysfunction in Fibromyalgia. *Turk J Rheumatol.* 2009;24:98-102.
15. Ardiç F, Özgen M, Aybek H, Rota S, Çubukçu D, Gökgöz A. Effects of balneotherapy on serum IL-1, PGE2 and LTB4 levels in fibromyalgia patients. *Rheumatol Int* 2007;27(5):441-6.
16. Assumpção A, Cavalcante AB, Capela CE, et al. Prevalence of fibromyalgia in a low socioeconomic status population. *BMC Musculoskelet Disord* 2009;10:64-70.
17. Atzeni F, Salaffi F, Bazzichi L, Gracely RH, Carignola R, Torta R, et al. The evaluation of the fibromyalgia patients. *Reumatismo* 2008;60:36-49.

18. Bagis S, Tamer L, Sahin G, Bilgin R, Guler H, Ercan B, Erdogan C. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? *Rheumatol Int* 2005 ;25(3):188-90.
19. Bagis S. Clinical Features and Diagnosis of Fibromyalgia. *Turk J Phys Med Rehab* 2008;54 :12-4.
20. Balasubramaniam R, Laudenbach JM, Stoopler ET. Fibromyalgia: an update for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104(5):589-602.
21. Baranowsky J, Klose P, Musial F, Haeuser W, Dobos G, Langhorst J. Qualitative review of randomized controlled trials on complementary and alternative medicine treatments in fibromyalgia. *Rheumatol Int* 2009 Aug 12.
22. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
23. Bengtsson A, Henriksson KG, Jorfeldt L, Kågedal B, Lennmarken C, Lindström F. Primary Fibromyalgia: A Clinical and Laboratory Study of 55 Patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1986;15(3):340-7.
24. Berker E. Physiopathologic Mechanisms in Fibromyalgia Syndrome. *Turk J Phys Med Rehab* 2007;53:36-40.
25. Bhavagan NV. Medical Biochemistry. Jones and Battlett Publishers, Boston 1992;887-92.
26. Bland JS. Oxidants and antioxidants in clinical medicine: past, present and future potential. *Journal of Nutritional & Environmental Medicine*. 1995;5(3):255-80.
27. Boomershine CS, Crofford LJ. A symptom-based approach to pharmacologic management of fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5(4):191-9.
28. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics*. 2007;8:67-74.
29. Cairns BE, Gazerani P. Sex-related differences in pain. *Maturitas* 2009;63(4):292-6.
30. Cantürk F. Fibromyalji ve diğer eklem dışı romatizmal hastalıklar. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, editors. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara, Güneş Kitabevi. 2000;1654-81.
31. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Alciati A, Casale R, Bazzichi L, et al. Symptoms and signs in fibromyalgia syndrome. *Reumatismo* 2008;60 :15-24.
32. Chakrabarty S, Zoorob R. Fibromyalgia. *Am Fam Physician* 2007;76(2):247–54.
33. Chow CK. Vitamin E and Oxidative Stress. *Free Radic Biol Med*. 1999;11(2):215-32.
34. Chung CP, Titova D, Oeser A, Randels M, et al. Oxidative stress in fibromyalgia and its relationship to symptoms. *Clin Rheumatol* 2009;28(4):435-8.
35. Clauw DJ, Crofford LJ. Chronic widespread pain and fibromyalgia: what we know, and what we need to know. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:685-701.

36. Cordero MD, Moreno-Fernandez AM, deMiguel M, Bonal P, et al. Coenzyme Q10 distribution in blood is altered in patients with fibromyalgia. *Clin Biochem* 2009 ;42(7-8):732-5.
37. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic–pituitary adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994;37:1583-92.
38. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromyalji sendromunun tedavisinde amitriptilin ve paroksetinin karşılaştırılması. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1998;4(1):27-32.
39. Dadabhoy D, Crofford LJ, Spaeth M, Russell IJ, Clauw DJ. Biology and therapy of fibromyalgia. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research and Therapy* 2008;10(4):211-29
40. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002;82:47-95.
41. Eisinger J, Gandolfo C, Zakarian H, Ayavou T. Reactive oxygen species, antioxidant status and fibromyalgia. *J Musculoske Pain* 5(4):5–15, 1997.
42. Erdiñç S: Ağrı Sendromları ve Tedavisi. 2003;5:34-35.
43. Eskiuyurt N. Fibromyalji sendromunda medikal tedavi. Ed Gökçe-kutsal Y. *Fibromyalji. Güneş Kitabevi*, 2001;6:33-44.
44. Fan PT, Blanton ME. Clinical features and diagnosis of fibromyalgia. *J Musculoskeletal Med* 1992;4:24-42.
45. Giacomelli C. Fibromyalgia: review about biomarker and molecular aspect. *Università degli Studi di Pisa, Tesi di dottorato* 2009:1-81.
46. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of Fibromyalgia Syndrome. *JAMA* 2004;292:2388-95.
47. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weismann MH (eds). *Rheumatology*. Philadelphia, PA: Elsevier Ltd 2003:701-12.
48. Goodman DWS. Vitamin A and retinoids in health and disease. *New Eng Journal of Med* 1984;310(16):1023-31.
49. Gowers WR. A lectures on lumbago, its lessons and analogues. *BMJ* 1904;1:117-21.
50. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21(11): 2125-30.
51. Gür A, Çevik R, Nas K, Coplan R, Saraç S. Cortisol and hypothalamicpituitary-gonadal axis hormones in follicular phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depression on these hormones. *Arthritis Res Ther* 2004;6:232-8.
52. Gür A, Karakoç M, Erdogan S, Nas K, Çevik R, Saraç AJ. Regional serebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:753-60.

53. Gür A, Karakoç M, Nas K, Çevik R, Denli A, Saraç AJ, et al. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002;29:358-61.
54. Gür A. Etiopathogenesis in Fibromyalgia. *Turk J Phys Med Rehab* 2008;54 :4-11.
55. Gürer G, Şendur OF, Ay C. Serum lipid profile in fibromyalgia women. *Clin Rheumatol* 2006;25(3):300-3.
56. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *J Lab Clin Med* 1992;119(6):183-202.
57. Hänninen, Kaartinen K, Rauma AL, Nenonen M, Törrönen R, et al. Antioxidants in vegan diet and rheumatic disorders. *Toxicology* 2000;155(1-3):45-53.
58. Harris RE, Clauw DJ. Newer treatments for fibromyalgia syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:1331-42.
59. Hauri P, Hawkins DR:Alpha-Delta sleep. *Electroencephalogr clin neurophysiol* 1973;34:233-37.
60. Häuser W, Bernardy K, Uceyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301(2):198-209.
61. Häuser W, Eich W, Herrmann M, Nutzinger DO, Schiltenswolf M, Henningsen P. Fibromyalgia syndrome: classification, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Jun;106(23):383-91. Epub 2009 Jun 5.
62. Huskisson, EC. Visual analogue scales. In Ronald Melzak (ed.), *Pain Measurement and Assessment*. New York, PA: Raven Pres, 1983;33-37.
63. İnanıcı F. Fibromiyalji ve Miyofasiyal Ağrı Sendromları. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005;1(10):11-18.
64. Jain AK, Carruthers BK, van de Sande MI, Barron SR, Donaldson CCS, Dunne JV, et al. Fibromyalgia Syndrome: Canadian Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols-A Consensus Document. *J Musculoskel Pain* 2004;11(4):3-107.
65. Kamanlı A, Nazıroğlu M, Aydılek N, Hacıevliyagil C. Plasma lipid peroxidation and antioxidant levels in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Biochem Funct* 2004;22:53-57.
66. Keha E, Küfrevioğlu İÖ. *Biyokimya*. Şafak Yayınevi, Erzurum,1997:151-7.
67. Kılınç K. Oksijen Radikalleri, Üretmeleri, Fonksiyonları, Toksik Etkileri. *Biyokimya Dergisi* 1985;10:60-89.
68. Koçanoğulları H. Fibromiyalji sendromu. Ed Gümüşdiş G, Doğanavşargil E, *Klinik Romatoloji*. Deniz matbaası, İstanbul,1999:549-54.
69. Korszun A, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E, BruckschC, Masterson L, Engelberg NC, et al. Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 1999;26:2675-80.
70. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, Masterson L, Dawson EC, Spindler K, McClure LA, et al. Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 2000;27:1526-30.

71. Kökçam I, Nazıroğlu M. Effects of vitamin E supplementation on blood antioxidants levels in patients with Behçet's disease. *Clin Biochem* 2002;35:633-39.
72. Kwiatak R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000;43:2823-33.
73. Lurance AB, Graciela SA. Fibromyalgia. In: Koopman WJ, Moreland LW, McCarthy DJ, eds. *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: Lea&Febiger 2005:1869-910.
74. Macfarlane TV, Blinkhorn A, Worthington HV, Davies RM, Macfarlane GJ: Sex hormonal factors and chronic widespread pain: a population study among women. *Rheumatology* 2002;41(4):454-57.
75. Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2007;9(4):216.
76. Mayes PA, "Chapter 53. Structure & Function of Lipid Soluble Vitamins" in Robert K. Murray, Daryl K. Granner, Peter A. Mayes, Victor W. Rodwell, eds. *Harper's Biochemistry*, 23rd Edition, Appleton & Lange, Norwalk CT, 1993: 588-98.
77. Mease P, Arnold LM, Bennett R, Boonen A, Buskila D, Carville S et al. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2007;34(6):1415-25.
78. Moldofsky H. The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndrome. *Joint Bone Spine* 2008 ;75(4):397-402.
79. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995;38:926-38.
80. Müller W, Schneider EM, Stratz T. The classification of fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2007;27:1005-10.
81. Nampiaparampil DE, Shmerling RH. A review of fibromyalgia. *Am J Manag Care* 2004;10:794-800.
82. Navarro RP. Contemporary management strategies for fibromyalgia. *Am J Manag Care* 2009;15:197-218.
83. Okifuji A, Turk DC: Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2006;7(11):851-9.
84. Özer N. Temel Biyokimya. Saray Medikal Yayıncılık, İzmir, 1996: 785-820.
85. Özgöçmen S, Özyurt H, Söğüt S, Akyol O, Arıçoğlu O, Yıldızhan H. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int* 2006;26(7):598-603.
86. Özgöçmen S, Özyurt H, Söğüt S, Akyol O. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. *Rheumatol Int* 2006;26(7):585-97.

87. Özgöçmen S. Romatizmal Hastalıklarda Oksidatif Stresin rolü. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2007;53:33-5.
88. Pamuk ÖN, Çakır N. The frequency of thyroid antibodies in fibromyalgia patients and their relationship with symptoms. Clin Rheumatol 2007;26(1):55-9.
89. Pamuk ÖN, Çakır N. The variation in chronic widespread pain and other symptoms in fibromyalgia patients. The effects of menses and menopause. Clin Exp Rheumatol 2005;23(6):778-82.
90. Peterson EL. Fibromyalgia-Management of a misunderstood disorder. J Am Acad Nurse Pract 2007;19(7):341-8.
91. Prescott E, Nørrgård J, Pedersen L, Rotbøl and Danneskiold-Samsøe B. Fibromyalgia and Magnesia. Scandinavian Journal of Rheumatology 1992;21(4):206.
92. Ratnam DV, Ankola DD, Bhardwaj V, et al. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. J Control Release 2006;113(3):189-207.
93. Rosborg I, Hyellén E, Lidbeck J, Nihlgård B, Gerhardsson L. Trace element pattern in patients with fibromyalgia. Sci Total Environ 2007;385(1-3):20-7.
94. Russell IJ, Raphael KG. Fibromyalgia Syndrome: Presentation, Diagnosis, Differential Diagnosis, and Vulnerability. CNS Spectr 2008;13:6-11.
95. Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S, et al. Detection of IL-1b, IL-6 and TNF- α in skin of fibromyalgia patients. J Rheumatol 2003;30:146-50.
96. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. Rheumatol Int 2000;20(1):9-12.
97. Scheibmeir HD, Christensen K, Whitaker SH, et al. A review of free radicals and antioxidants for critical care nurses. Intensive Crit Care Nurse 2005;21(1):24-8.
98. Schneider M, Vernon H, Ko G, Lawson G, Perera J. Chiropractic Management of Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review of the Literature. J Manipulative Physiol Ther 2009;32(1):25-40.
99. Sies H, Stahl W, Sundquist AR. Antioxidant functions of vitamins. Vitamin E and C, beta-carotene and other carotenoids. Ann N Y Acad Sci 1992;30(669):7-20.
100. Soran N, Altındağ O, Demirkol A. Depression Level and Relation with Clinical Parameters in Fibromyalgia Syndrome. Turk J Rheumatol 2008;23(1):1-4.
101. Spaeth M, Briley M. Fibromyalgia: a complex syndrome requiring a multidisciplinary Approach. Hum Psychopharmacol 2009;24:3-10.
102. Stahl SM. Fibromyalgia-pathways and neurotransmitters. Hum Psychopharma 2009;24:11-7.
103. Staud R. Are Tender Point Injections Beneficial? The Role of Tonic Nociception in fibromyalgia. Curr Pharm Des 2006;12(1);23-27.
104. Sueiro FB, Estévez Schwarz I, Ayán C, Cancela JM, et al. Potential Benefits of Non-Pharmacological Therapies in Fibromyalgia. Open Rheumatol J 2008;2:1-6.

105. Swain R, Kaplan-Machlis B. Magnesium for the next millennium. *South Med J*. 1999; 92(11):1040-7.
106. Şendur OF, Taştaban E, Turan Y, Ulman C. The relationship between serum trace element levels and clinical parameters in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int* 2008;28(11):1117-21.
107. Şendur OF, Turan Y, Taştaban E, Yenisey C, Serter M. Serum antioxidants and nitric oxide levels in fibromyalgia: a controlled study. *Rheumatol Int*. 2009;(6):629-33.
108. Traut ER. Fibrositis. *J Am Geriatr Soc*. 1968;16:531-8.
109. Tüzün, C. Biyokimya. Palme Yayıncılık, Ankara.1997;143-46.
110. Verbunt JA, Pernot DH, Smeets RJ. Disability and quality of life in patients with fibromyalgia. *Health Qual life Outcomes* 2008;22:6-8.
111. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia? *Curr Pharm Des* 2006;12:17-22.
112. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennet RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33(2):160-72.
113. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders. The unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:339-56.

8.EKLER

Adı ve Soyadı			Yaş:	DN:
Adresi				Tel:
Meslek	(1) Ev Hanımı (2) İşçi		(3) Memur (4) Serbest	
Medeni durumu	(1) Bekar (2) Evli		(3) Dul (4) Boşanmış	
Eğitim durumu	(1) İlk-ortaokul (2) Lise		(3) Üniversite (4) Okur-yazar değil	
Aylık Gelir düzeyi (TL)	(1) 0-999 (2) 1000-1999		(3) 2000-2999 (4) 3000 ve üstü	
Sigara içme öyküsü	(1) İçiyor (2) İçmiyor			
Alkol içme öyküsü	(1) İçiyor (2) İçmiyor			
Antropometrik ölçümler	Boy (cm)	Kilo (kg)	BMI (kg/m ²)	
Semptomlar	Yorgunluk Çarpıntı Baş ağrısı Göğüs ağrısı İrritable kolon sendromu Nefes darlığı Karın şişliği Uyku bozukluğu Pollaküri Dismenore Sabah tutukluğu Ankiyete Subjektif şişlik Reynaud fenomeni			
ACR Tanı kriterleri	1- Yaygın ağrı öyküsü : Vücudun sağ yarısı Vücudun sol yarısı Belin alt tarafı Belin üst tarafı <u>Aksiyel iskelet ağrısı:</u> Servikal omur Göğüs kafesi Torasik omur Bel 2- Aşağıda tanımlanan 18 noktadan 11'inde ağrı : Oksiput Alt servikal Trapezius Supraspinatus Lateral epikondil 2. Kosta Gluteal Torakanter major Diz			

Ağrı şiddeti (VAS)	Ağrı yok	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Çok şiddetli
-------------------------------	----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------

FİBROMİYALJİ ETKİ SORGULAMASI (FIQ)

1-) Yapabiliyor musunuz?

	DAİMA (0)	ÇOĞU ZAMAN (1)	ARA SIRA (2)	ASLA (3)
Alışveriş				
Çamaşır yıkama- kurulama				
Yemek hazırlama				
Elle bulaşık yıkama				
Elektrik süpürgesiyle halı temizleme				
Yatak yapma				
Birçok blok yürüme				
Arkadaş-akraba ziyareti				
Dışarıda çalışıyor musunuz?				
Araba kullanma				
Merdiven çıkma				

2-) Geçtiğimiz hafta 7 gün içinde kendinizi kaç gün iyi hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

3-) Geçtiğimiz hafta içinde hastalığınız yüzünden kaç gün işe gitmediniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

4-) İşe gittiğiniz zaman hastalığınızın ağrısı veya diğer bulguları işinizi yapabilmenizi ne kadar etkiliyor?

Problem yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Büyük zorluk

5-) Ağrınız ne kadar kötü?

Ağrı yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli ağrı

6-) Ne kadar yoruluyorsunuz?

Yorgunluk yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok yorgun

7-) Sabah kalktığımızda kendinizi nasıl hissediyorsunuz?

Dinlenmiş uyanıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok yorgun uyanıyorum

8-) Tutukluğunuz ne kadar kötü?

Katılık yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok katı

9-) Kendinizi ne kadar gergin, sinirli veya endişeli hissediyorsunuz?

Gergin değil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok gergin

10-) Kendinizi ne kadar deprese olmuş veya çürük hissediyorsunuz?

Deprese değil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok deprese

BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

1	(0) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum (3) O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum
2	(0) Gelecekte umutsuz ve karamsar değilim (1) Gelecekte karamsarıyım (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok (3) Geleceğimden umutsuzum ve bu durum düzelmeyecek
3	(0) Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum (1) Kendimi, çevremdeki birçok kişiden daha başarısızmışım gibi hissediyorum (2) Geçmişime baktığımda pek çok başarısızlığımın olduğunu görüyorum (3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum
4	(0) Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum (1) Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum (2) Artık hiçbir şeyden gerçek bir zevk alamıyorum (3) Bana zevk veren hiçbir şey yok. Her şey çok can sıkıcı
5	(0) Kendimi suçlu hissetmiyorum (1) Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor (2) Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum (3) Kendimi her an için suçlu hissediyorum
6	(0) Cezalandırıldığımı düşünmüyorum (1) Sanki, bazı şeyler için cezalandırılabilirim hissediyorum (2) Cezalandırılacakmışım gibi duygular yaşıyorum (3) Cezalandırıldığımı hissediyorum
7	(0) Kendimi hayal kırıklığına uğratmadım (1) Kendimi hayal kırıklığına uğrattım (2) Kendimden hiç hoşlanmıyorum (3) Kendimden nefret ediyorum
8	(0) Kendimi diğer insanlardan daha kötü durumda görmüyorum (1) Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum (2) Kendimi hatalarım için çoğu zaman suçluyorum (3) Her kötü olayda kendimi suçluyorum
9	(0) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok (1) Bazen, kendimi öldürmeyi düşünüyorum ama böyle bir şeyi yapamam (2) Kendimi öldürebilmeyi çok isterdim (3) Eğer fırsatını bulursam kendimi öldürürüm
10	(0) Herkesten daha fazla ağladığımı düşünmüyorum (1) Eskisine göre şimdilerde daha fazla ağlıyorum (2) Şu sıralarda her an ağlıyorum (3) Eskiden ağlayabilirdim. Şimdilerde istesem de ağlayamıyorum
11	(0) Eskisine göre daha sinirli veya tedirgin sayılmam (1) Her zamankinden biraz daha fazla tedirginim (2) Çoğu zaman sinirli ve tedirginim (3) Eskiden sinirlendiğim şeylere bile artık sinirlenemiyorum
12	(0) Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim (1) Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim (2) Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim (3) Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı

13	(0) Kararlarımı eskisi gibi kolayca ve rahatlıkla verebiliyorum (1) Eskisine kıyasla, şu sıralarda karar vermeyi daha çok erteliyorum (2) Eskisine göre, karar vermekte oldukça zorluk çekiyorum (3) Artık hiç karar veremiyorum
14	(0) Dış görünüşümün eskisinden daha kötü olduğunu sanmıyorum (1) Yaşlandığımı ve çekiciliğimi kaybettiğimi düşünüyorum ve üzülüyorum (2) Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan ve beni çirkinleştiren değişiklikler olduğunu hissediyorum (3) Çok çirkin olduğumu düşünüyorum
15	(0) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum (1) Bir işe başlayabilmek için eskisine göre daha fazla çaba harcıyorum (2) Hangi iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum (3) Hiçbir iş yapamıyorum
16	(0) Eskisi kadar kolay ve rahat uyuyabiliyorum (1) Şu sıralarda eskisi kadar kolay ve rahat uyuyamıyorum (2) Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çekiyorum (3) Eskisine göre çok erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum
17	(0) Eskisine göre daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum (1) Eskisinden daha çabuk ve kolay yoruluyorum (2) Şu sıralarda neredeyse her şeyden kolayca ve çabuk yoruluyorum (3) Artık hiçbir şey yapamayacak kadar yoruluyorum
18	(0) İştahım eskisinden pek farklı değil (1) İştahım eskisi kadar iyi değil (2) Şimdilerde iştahım epey kötü (3) Artık hiç iştahım yok
19	(0) Son zamanlarda pek kilo kaybettiğimi sanmıyorum (1) Son zamanlarda istemediğim halde 3 kilodan fazla kaybettim (2) Son zamanlarda istemediğim halde 5 kilodan fazla kaybettim (3) Son zamanlarda istemediğim halde 7 kilodan fazla kaybettim
20	(0) Sağlığım beni pek endişelendirmiyor (1) Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sorunlarım var (2) Ağrı, sızı gibi bu sıkıntıları beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor (3) Bu tür sıkıntıları beni öylesine endişelendiriyor ki artık başka şeyleri düşünemiyorum
21	(0) Son zamanlarda cinsel yaşamımda dikkatimi çeken bir şey yok (1) Eskisine göre cinsel konularla daha az ilgileniyorum (2) Şimdilerde cinsellikle pek ilgili değilim (3) Artık cinsellikle hiçbir ilgim kalmadı

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Fibromiyalji; yaygın kas ağrıları, yorgunluk, bitkinlik, parestezi, sabah tutukluğu, gerilim baş ağrısı ve uyku bozukluğu ile seyreden, hassas noktaların tanıda önemli yer aldığı kronik bir ağrı sendromudur.

Fibromiyaljinin fark edilmesi ve tedavisi önemlidir. Bu çalışmanın amacı; halen kesin tedavisi bilinmeyen fibromiyaljinin klinik bulgularının kontrolünde mevcut tedavilere ek olarak vitamin ve magnezyum gereksinimi olup olmadığının ortaya konmasıdır.

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında yapacağımız çalışma için gönüllü oldunuz.. Kendinizde fibromiyalji hastalığı olma ihtimaline yönelik olarak, kesin tanı koyma amacıyla yapılacak olan testler için alınması gereken kanlardan toplam 1 cc serum alınacaktır.Oluşabilecek herhangi bir problemde gerekli müdahaleler yapılacaktır. Çalışma sırasında ve sonrasında, iletişim kurabilmeniz için mutlaka bir ilgilinin isim ve telefonu size verilecektir. Eğer istemiyorsanız bu araştırma kapsamında tutulmayacaksınız.İstediğiniz anda araştırmaya son verilecektir. Araştırmacı tarafından, size sorulmadan araştırma dışı bırakılabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı kabul etmediğiniz takdirde Fizik Tedavi polikliniğindeki takiplerinizi aynı şekilde sürecektir. Ayrıca çalışmaya katılmayı şimdi kabul edip çalışmanın herhangi bir aşamasında istediğiniz anda vazgeçme hakkına sahipsiniz. Bu durumda da takiplerinizi eskisi gibi sürdürülecektir

Lütfen yukarıdaki bilgileri dikkatli olarak okuyunuz.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya katılmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı, İmzası, Adresi (Varsa telefon no, faks no.)

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı, İmzası, Görevi:

Arş. Grv. Dr. Şükran Taştan Sakarya