

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI**

**FİBROMİYALJİ VE MİYOFASİYAL AĞRI SENDROMU
HASTALARINDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ, LİPİT
PROFİLİ VE D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Engin APAYDIN**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Gürkan AKGÖL**

**ELAZIĞ
2017**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet Kazez

DEKAN VEKİLİ

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Arzu KAYA

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Gürkan AKGÖL

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve tamamlanması süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı tez danışmanım Yrd. Doç Dr. Gürkan AKGÖL'e, hasta takibindeki yaklaşımlarından ve eğitimime katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Arzu KAYA'ya ve Yrd. Doç. Dr. Arif GÜLKESEN'e,

İhtisasımın ilk yıllarında hastaya yaklaşımı öğrendiğim değerli uzman arkadaşlarım Uzm. Dr. Ali GÜRBÜZ, Uzm. Dr. Mustafa GÜR'e

Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarım Dr. Ayşe Ukbe BAYKUT, Dr. Canan DEMİRDAĞ GÜR, Dr. Gökçe BAŞKAN, Dr. Mehmet KÜÇÜKER, Dr. Mahmut ÇAKILLI, Dr. Mustafa Cihan AKÇA, Dr. Muhammet Şahin ELBASTI'ya ve beraber çalıştığımız ve her türlü desteği esirgemeyen, klinikte beraber çalışmaktan zevk duyduğum hemşirelerimiz, personellerimiz ve sekreterimize,

Her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli eşim Filiz APAYDIN'a ve bu günlere gelmemde çok büyük emekleri ve fedakarlıkları olan değerli aileme teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bu çalışmada fibromiyalji ve miyofasial ağrı sendromu tanılı hastalarda ortalama trombosit hacmi , lipit profili ve D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması ve bu değerlerin hasta grupların yaşam kalitesine, ağrı düzeylerine ve hastalığın aktivitesinin bu değerlerle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran hastalar alındı ve 3 gruba ayrıldı. Birinci grup Fibromiyalji sendromu (FMS) (50), ikinci grup Miyofasial Ağrı Sendromu (MAS) (50) ve üçüncü grup sağlıklı kontrol (50) grubunu oluşturdu. Polikliniğimize kronik ağrı ile gelen hastaların fibromiyalji ve miyofasial ağrı nedeni ile son üç ay içerisinde rutin olarak istenilen tam kan sayımı, ortalama trombosit hacmi, RF, sedimentasyon, CRP, kalsiyum, fosfor, pararhotmon, D vitamini, TSH, sT3, sT4 değerlerine, açlık kan şekeri, lipit parametrelerine dosyalarından ulaşıldı. Hastaların demografik özellikleri, hastaların fonksiyonel, emosyonel ve genel sağlık değerlendirmeleri için fibromiyalji etki anketi (FEA), ağrı değerlerini gösteren ağrı Visüel Ağrı Skoru (VAS) değerleri kaydedildi.

Fibromiyalji sendromu ve miyofasial ağrı sendromu olan hastalarda FEA değerleri ve ağrı VAS değeri kontrol grubuna göre yüksekti. Hastalarda değerlendirdiğimiz ortalama trombosit hacmi değerleri FMS grubunda diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Lipit profilinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu. D vitamini değeri her üç grupta da düşüktü. FMS ve MAS grubunda, ağrı VAS değeri ve FEA ile D vitamini arasında negatif korelasyon vardı.

Sonuç olarak, ortalama trombosit hacminin yüksekliğinin ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterildiği dikkate alınır; ağrı düzeyleri yüksek, sedanter yaşamı olan FMS hastalarında ateroskleroz açısından ortalama trombosit hacminin erken bir belirteç olabileceği dikkate alınmalı ve bu hastalar kardiyovasküler risk açısından da takip edilmelidirler. Bu hastalara düzenli egzersiz yapmaları tavsiye edilmeli, ağrı ve stres ile başa çıkma yolları gösterilmeli ve bu konuda desteklenmelidirler.

Anahkar Kelimeler: Fibromiyalji sendromu, Miyofasial ağrı sendromu, Ortalama trombosit hacmi, Lipit profili, D vitamini

ABSTRACT

In this study, we aimed to compare the mean thrombocyte volume, lipid profile and vitamin D levels in patients with fibromyalgia and myofascial pain syndrome and to investigate the relationship between these values and the quality of life, pain levels and activity of the disease.

The patients who applied to the Physical Medicine and Rehabilitation polyclinic of Firat University Medical Faculty Hospital were divided into 3 groups. The first group composed the FMS (50), the second group MAS (50) and the third group healthy control group (50). We have reached the values of the patients who came to our polyclinic with chronic pain from their files. These values that asked routinely for last 3 months due to the fibromyalgia and myofascial pain syndrome, are complete blood count, mean thrombocyte volume, RF, sedimentation, CRP, calcium, parathormone, vitamin D, TSH, sT3, sT4, preprandial blood glucose and the lipid parameters. Demographic characteristics of the patients, Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) for the assessment of functional, emotional and general health conditions of the patients, and the Pain VAS which shows pain values, are recorded.

FIQ values and pain VAS values were higher in patients with fibromyalgia syndrome and myofascial pain syndrome than in control group. Mean thrombocyte volume was higher in the FMS group than in the other groups. There was no significant difference between the groups in the lipid profile. The value of Vitamine D was low in all three groups. In the FMS and MAS groups there were a negative correlations between "pain VAS value and D vitamine" and between "FIQ and D vitamine."

As a result, it has been shown that the mean platelet volume is associated with atherosclerosis. It should be taken into account that the mean platelet volume may be an early indicator of atherosclerosis in FMS patients with high levels of pain and sedentary life, and these patients should also be monitored for cardiovascular risk. Regular exercises should be recommended for these patients. The ways of coping with pain and stress should be shown to the patients and they should be supported on this issue.

Keywords: Fibromiyalgiya syndrome, Miyofasial pain syndrome, Mean platelet Volume, Lipid profil, vitamin D.



İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| DEKANLIK ONAYI | ii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | v |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| TABLO LİSTESİ | xiii |
| KISALTMALAR LİSTESİ | xv |
| 1.1. Fibromiyalji sendromu | 2 |
| 1.1.1. Tarihçe | 2 |
| 1.1.2. Tanım | 2 |
| 1.1.3. Epidemiyoloji | 2 |
| 1.1.4. Etyopatogenez | 3 |
| 1.1.4.1. Ağrının işlenmesinde değişiklik | 3 |
| 1.1.4.2. Genetik yatkınlık | 3 |
| 1.1.4.3. Dopaminerjik yollar | 4 |
| 1.1.4.4. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ve morfolometrik analizler | 4 |
| 1.1.4.5. Uyku bozuklukları | 4 |
| 1.1.4.6. Nöroendokrin bozukluklar | 4 |
| 1.1.4.7. Otonom sinir sistemi disfonksiyonu | 4 |
| 1.1.4.8. İmmün sistem değişiklikleri | 5 |
| 1.1.4.9. Enfeksiyonlarla FMS ilişkisi | 5 |
| 1.1.5. Klinik özellikler | 5 |
| 1.1.5.1. Ağrı | 6 |
| 1.1.5.2. Yorgunluk-halsizlik | 6 |

| | |
|---|----|
| 1.1.5.3. Sabah yorgunluğu | 6 |
| 1.1.5.4. Tutukluk | 6 |
| 1.1.5.5. Yumuşak dokularda öznel şişlik hissi | 6 |
| 1.1.5.6. Uyku bozukluğu | 7 |
| 1.1.5.7. Parestezi | 7 |
| 1.1.5.8. Baş ağrısı | 7 |
| 1.1.5.9. Psikolojik bulgular | 7 |
| 1.1.5.10. İrritabl bağırsak sendromu | 7 |
| 1.1.5.11. Dismenore | 7 |
| 1.1.5.12. Raynaud fenomeni | 7 |
| 1.1.5.13. Ağız ve göz kuruluğu | 8 |
| 1.1.5.14. Huzursuz bacak sendromu | 8 |
| 1.1.5.15. Kadın üretral sendromu | 8 |
| 1.1.5.16. Dispne | 8 |
| 1.1.5.17. Fibromyaljide osteoporoz ilişkisi | 8 |
| 1.1.5.18. FMS ile birlikte olabilen hastalıklar | 9 |
| 1.1.6 Fizik muayene ve labaratuvar bulguları | 9 |
| 1.1.7. Tanı | 10 |
| 1.1.7.1. ACR 1990 FMS sınıflandırma kriterleri | 10 |
| 1.1.7.2. ACR 2010 FMS sınıflandırma kriterleri | 11 |
| 1.1.8. Ayırıcı tanı | 12 |
| 1.1.8.1. Miyofasyal ağrı sendromu | 12 |
| 1.1.8.2. Kronik yorgunluk sendromu | 12 |
| 1.1.8.3. Depresyon | 13 |
| 1.1.8.4. Diğer klinik durumlar | 13 |

| | |
|---|----|
| 1.1.9. Tedavi | 13 |
| 1.1.9.1. Nonfarmakolojik tedavi | 13 |
| 1.1.9.1.1. Eğitim | 14 |
| 1.1.9.1.2. Bilişsel davranış tedavisi | 14 |
| 1.1.9.1.3. Egzersiz | 14 |
| 1.1.9.1.4. Fizik tedavi yöntemleri | 14 |
| 1.1.9.1.5. Diğer tedaviler | 15 |
| 1.1.9.2. Farmokolojik tedavi | 15 |
| 1.1.9.2.1. Anti-inflamatuar ilaçlar | 15 |
| 1.1.9.2.2. Analjezik ilaçlar | 15 |
| 1.1.9.2.3. Trisiklik antidepresanlar | 15 |
| 1.1.9.2.4. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri | 15 |
| 1.1.9.2.5. Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri | 16 |
| 1.1.9.2.6. Antikonvülzanlar | 16 |
| 1.1.10. Prognoz | 16 |
| 1.2. Miyofasiyal Ağrı Sendromu | 17 |
| 1.2.1 Tarihçe | 18 |
| 1.2.2 Epidemiyoloji | 18 |
| 1.2.3 Etyoloji | 20 |
| 1.2.4 Fizyopatoloji | 22 |
| 1.2.5 Histoloji | 25 |
| 1.2.6 Klinik Belirtiler | 25 |
| 1.2.6.1 Ağrı | 25 |
| 1.2.6.2 Güçsüzlük | 26 |
| 1.2.6.3 Hareket Kısıtlılığı | 26 |

| | |
|--|----|
| 1.2.6.4 Depresyon | 26 |
| 1.2.6.5 Uyku bozukluğu | 27 |
| 1.2.6.6 Tetik nokta | 27 |
| 1.2.6.7 Gergin Bant (Taut Bant) | 29 |
| 1.2.6.8 Lokal Seyirme Yanıtı | 29 |
| 1.2.6.9 Sıçrama Belirtisi | 30 |
| 1.2.7 Laboratuvar Bulguları | 31 |
| 1.2.7.1 Rutin laboratuvar testleri | 31 |
| 1.2.7.2 Radyolojik incelemeler | 31 |
| 1.2.7.3 Termografi | 31 |
| 1.2.7.4 Deri Rezistansı | 32 |
| 1.2.7.5 Elektrofizyolojik incelemeler | 32 |
| 1.2.8 Ayırıcı Tanı | 32 |
| 1.2.8.1 Kronik yorgunluk sendromu | 34 |
| 1.2.8.2 Servikal brakialji | 34 |
| 1.2.8.3. Nörolojik Hastalıklar | 34 |
| 1.2.8.4 Visseral Hastalıklar | 34 |
| 1.2.8.5 Enfeksiyonlar | 34 |
| 1.2.8.6 Psikojenik Ağrılar | 35 |
| 1.2.8.7 Neoplazm | 35 |
| 1.2.9 Tedavi | 35 |
| 1.3 Ortalama Trombosit Hacmi | 36 |
| 1.3.1 Ortalama trombosit hacminin klinik önemi | 37 |
| 1.3.1.1 Vasküler hastalıklar | 38 |
| 1.3.1.2 Sigara içimi | 38 |

| | |
|---|----|
| 1.3.1.2 Gebelik | 38 |
| 1.3.1.3 Hipertansiyon | 38 |
| 1.3.1.4 Hiperlipidemi | 38 |
| 1.3.1.5 Serebrovasküler atak | 39 |
| 1.3.1.6 Diabetes mellitus (DM) | 39 |
| 1.3.1.7 Egzersiz | 39 |
| 1.3.1.8 Kullanılan ilaçların OTH ye etkileri | 39 |
| 1.4 D Vitamini | 40 |
| 1.4.1 D Vitamini Fotobiyogenezi | 40 |
| 1.4.2 D Vitamini Metabolizması | 42 |
| 1.4.3 D vitamini ve Kalsiyum Metabolizması | 43 |
| 1.4.4 D Vitamini Eksikliği | 45 |
| 1.4.5 Risk Faktörleri | 46 |
| 1.4.5.1 Yetersiz güneş ışını | 46 |
| 1.4.5.2 Yaş | 47 |
| 1.4.5.3 Diyet | 47 |
| 1.4.5.4 İlaç etkileşimleri | 48 |
| 1.4.5.5 Diğer faktörler | 48 |
| 2. GEREÇ VE YÖNTEM | 49 |
| 2.1 Hasta ve kontrol grubu | 49 |
| 2.2 Çalışma protokolü | 50 |
| 2.2.1 Demografik özellikler | 50 |
| 2.2.2 Visual Analog Skala | 50 |
| 2.2.3 Fibromiyalji etki anketi | 50 |
| 2.2.4 Sınıflandırma kriterlerinin uygulanması | 51 |

| | |
|--|----|
| 2.2.4.1 ACR 2010 sınıflandırma kriterlerinin uygulanması | 51 |
| 2.3 Biyokimyasal laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeleri | 52 |
| 2.4 İstatiksel analizler | 52 |
| 3. BULGULAR | 53 |
| 3.1 FMS hastalarının korelasyonu | 61 |
| 3.2 MAS hastalarının korelasyonu | 62 |
| 4. TARTIŞMA | 63 |
| 5. KAYNAKLAR | 68 |
| 6. EKLER | 86 |
| Ek 1. Aydınlatılmış onam formu örneği | 86 |
| Ek 2. FMS tarama formu | 88 |
| Ek 3. Fibromiyalji etki anketi (FEA) | 89 |
| Ek 4. ACR 2010 sınıflandırma kriterleri | 91 |
| 7. ÖZGEÇMİŞ | 92 |

TABLO LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Fibromiyalji ve Miyofasial ağrı sendromu arasındaki farklılıklar | 33 |
| Tablo 2. D vitamini seviyeleri ve yorumu | 46 |
| Tablo 3. FMS Ve MAS Gruplarında Bakılan Demografik Özellikler | 53 |
| Tablo 4. FMS Ve Kontrol Gruplarında Bakılan Demografik Özellikler..... | 53 |
| Tablo 5. MAS Ve Kontrol Gruplarında Bakılan Demografik Özellikler..... | 54 |
| Tablo 6. FMS ve MAS grubu çalışma durumu | 54 |
| Tablo 7. FMS ve MAS grubu eğitim durumu | 55 |
| Tablo 8. FMS ve kontrol grubu medeni durum..... | 55 |
| Tablo 9. FMS ve MAS grubunda sigara kullanımı | 56 |
| Tablo 10. FMS ve MAS grubunda Ağrı süreleri , ağrı VAS skoru ve FİQ değeri.... | 56 |
| Tablo 11. FMS ve kontrol grubunda Ağrı süreleri, ağrı VAS skoru ve FİQ değeri.. | 56 |
| Tablo 12. MAS ve kontrol grubunda Ağrı süreleri , ağrı VAS skoru ve FİQ değeri | 56 |
| Tablo 13. FMS Ve MAS Gruplarında Bakılan Labaratuar Parametreleri..... | 57 |
| Tablo 14. FMS Ve Kontrol Gruplarında Bakılan Labaratuar Parametreleri | 58 |
| Tablo 15. MAS Ve Kontrol Gruplarında Bakılan Labaratuar Parametreleri | 59 |
| Tablo 16. FMS Ve MAS Gruplarında Bakılan OTH, Lipit profili, D vitamin değerleri | 60 |
| Tablo 17. FMS Ve MAS Gruplarında Bakılan OTH, Lipit profili ve D vitamin değerleri | 60 |
| Tablo 18. FMS Ve MAS Gruplarında Bakılan OTH, Lipit profili ve D vitamin değerleri | 61 |
| Tablo 19. FMS Hastalarının korelasyonu..... | 61 |
| Tablo 20. MAS hastalarının korelasyonu..... | 62 |

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Miyofasial ağrı sendromu etyoloji ve tetik nokta algoritmi.....22



KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|-------------|---|
| ACR | : American College of Rheumatology |
| AİA | :Avrupa İlaç Ajansı |
| ANA | : Antinükleer antikor |
| AS | :Ağrı skoru |
| BAE | : Basınç ağrı eşiği |
| BDT | : Bilişsel davranış tedavisi |
| BMD | : Bone Mineral Density |
| BT | : Bilgisayarlı tomografi |
| CRP | : C-reaktif protein |
| DM | : Diabetes mellitus |
| EMG | : Elektromyografi |
| FDA | : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi |
| FIQ | : Fibromiyalji etki anketi |
| FMS | : Fibromiyalji sendromu |
| HAD | : Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği |
| HN | : Hassas nokta |
| HT | : Hipertansiyon |
| KYS | : Kronik yorgunluk sendromu |
| MAS | : Miyofasyal ağrı sendromu |
| MRG | : Manyetik rezonans görüntüleme |
| NSP | :Nottingham sağlık profili |
| PTH | : Parathormon |
| RF | : Romatoid faktör |
| SOAİ | : Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç |

| | |
|-------------|---|
| SNRI | : Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü |
| SS | : Semptom ciddiyeti |
| SSRI | : Selektif serotonin geri alım inhibitörü |
| SSS | : Santral sinir sistemi |
| TENS | : Transkütan elektriksel sinir uyarımı |
| VKİ | : Vücut kitle indeksi |
| VAS | : Visüel analog skala |



1. GİRİŞ

Fibromiyalji Sendromu (FMS), etyolojisi tam olarak bilinmeyen, hassas noktaların varlığı, yaygın ağrı ve kaslarda hassasiyet, yorgunluk ile karakterize kas-iskelet sisteminin kronik ağrılı bir durumudur (1). Sabah sertliği, baş ağrısı, baş dönmesi, irritabl bağırsak ve mesane sendromu, karın ve göğüs ağrıları, çene ağrısı, Raynaud fenomeni, sikka semptomları, retiküler deri renk değişikliği, huzursuz bacak sendromu, hipermobilitate sendromu, deri duyarlılığı, dismenore, ellerde subjektif şişlik hissi, pareteziler, mitral valv prolapsusu gibi bulgu ve yakınmalar hastalığa eşlik etmektedir (2, 3).

D vitamini ile ilişkili kas iskelet sistemi bulguları araştırılmış ve D vitamini eksikliğinin kas-iskelet problemleri şeklinde karşımıza çıkabileceği vurgulanmıştır. Bu nedenle, inatçı eklem-kas ağrıları, bölgesel ağrılar ve fibromiyalji varlığında bu durumun da dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir.(4)

Fibromiyalji sendromu tanımlı hastaların yaygın kas iskelet sistemi ağrıları olup bu hastalar sedanter yaşam tarzında yaşamaktadırlar ve dolayısıyla bu hastalar hiperlipidemi ve ateroskleroza yatkındırlar. Dolaşımda bulunan trombositler yoğunluk, boyut ve reaktivite açısından heterojen yapıya sahiptir. Artmış olan trombosit reaktivitesi kanama zamanının kısalmasına ve trombosit hacminin artmasına neden olmaktadır. Ortalama trombosit hacmi (OTH)'nin yüksekliği daha reaktif ve büyük trombositlerin varlığını gösterir. Trombosit boyut değişikliği, trombosit yıkım hızı arttığında, trombosit üretiminin artışı ile birlikte olan megakaryosit hacim artışıyla olmaktadır (5). Miyalji, artralji, aşıll tendiniti, oligoartrit, gezici poliartrit gibi kas-iskelet sistemi semptom ve hastalıklarında yüksek lipoprotein ve lipit seviyelerinin lipit metabolizmasındaki bir bozuklukla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (6).

Bu nedenle kas iskelet problemlerini sık gördüğümüz FMS ve Miyofasial ağrı sendromu (MAS) hastalıklarında lipit profilinde değişiklikler ve OTH hacminde artış görülmekte olup bu konu da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmamızda bu iki hastalık ve kontrol grubunda lipit profili ve D vitamini düzeylerini karşılaştırıp bu hastalıklarla ilişkisini araştıracağız.

1.1. Fibromiyalji sendromu

1.1.1. Tarihçe

On sekizinci yüzyılda Avrupalı doktorlar, yumuşak doku ağrısını eklem romatizmalarından ayırmışlar ve daha sonra bunu kas romatizması kategorisine sokmuşlardır. İlk olarak, bu hastalığın romatizmal bir durum ve kasta ağrılı noktalarla beraber olduğu Frierip tarafından 1843'te tarif edilmiştir (7).

Amerikan Tıp Birliği 1987'de FMS'yi özürüllüğe yol açan gerçek bir hastalık olarak kabul etmiş, 1987'de Goldenberg FMS terimini önermiştir (8).

Son araştırmalar FMS'nin santral ağrı işlenişindeki disfonksiyonla karakterize bir multisemptomatik bozukluk olduğunu belirtmektedir ve güncel olarak "santral sensitivite" ya da "santral ağrı sendromu", "nonnosiseptif ağrı" ve "kronik multisemptom hastalıklar" terimleri de kullanılmaya başlanmıştır (9).

1.1.2. Tanım

Fibromiyalji Sendromu; kas iskelet sisteminde yaygın ağrı ve katılık ile birlikte fizik muayenede palpasyonla ağrılı hassas noktalar (HN) saptanan, spesifik laboratuvar bulgusu olmayan klinik bir tablodur. FMS'li hastalarda aynı zamanda fonksiyonel bozukluklar, dirençli yorgunluk, uyku düzensizliği, kognitif bozukluklar, irritabl bağırsak sendromu, parestezi ve duygu durum bozukluğu da tabloya eşlik etmektedir (10, 11).

1.1.3. Epidemiyoloji

Fibromiyalji Sendromu, toplumda prevalansı yüzde 1 ile 5 arasında olan yaygın ağrı ile karakterize bir sendromdur. Tüm etnik gruplarda, her yaş ve cinsiyette görülebilmekle birlikte en sık 40-60 yaş grubu kadınları etkilemektedir. Hastaların %85-90'ını kadınlar oluşturmaktadır. Çocuklarda ve yaşlılarda klinik özelliklerin erişkin popülasyon ile benzer olduğu saptanmıştır (12, 13).

Prevalans yaşla artmaktadır. En dramatik artış 5-6. dekat arasındadır ve bu yaş grubunda görülme sıklığı %7.5-10'dur. Toplum çalışmalarında, eğitim ve sosyo-ekonomik düzeyi düşük olanlar kişilerde daha sık FMS geliştiği bildirilmektedir (14).

1.1.4. Etyopatogenez

Fibromiyalji Sendromunun etyolojisi ve patofizyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Hastalığa yol açan tek bir neden ya da faktör yoktur. Elde edilen bilgilere göre nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi dahil olmak üzere birçok sistemde bozukluk, genetik, psikososyal ve çevresel stres faktörleri bu hastalığın etyopatogenezinde rol almaktadır. Genetik yatkınlık zemininde enflamatuvar, travmatik, immünolojik, hormonal faktörlerin, depresyon ve kaygı durumlarının ve stresin bu sendromu tetiklediği düşünülmektedir. Hipotalamo hipofizer aks bozukluğunun da patofizyolojide etkili olduğu düşünülmektedir.

Temel sorun olan ağrının genellikle kaslarda ve yumuşak dokularda hissedilmesi nedeni ile uzun yıllar bu hastalığın kaslarla ilgili olduğu düşünülmüş, ancak kaslarda ya herhangi bir patolojik bulgu saptanmamıştır, ya da gözlenen bazı değişikliklerin ağrı ve ağrının sonucu ortaya çıkan hareketsizlik ve aktivite düzeyinin düşük olmasına ikincil geliştiği düşünülmektedir (15- 20).

1.1.4.1. Ağrının işlenmesinde değişiklik

Fibromiyalji sendromlu hastalarda santral sinir sisteminde ağrının ve duyuların işlenmesinde değişiklikler gösterilmiş; hastaların ısı, elektrik akımı, basınç gibi uyarınları sağlıklı kontrollere göre daha düşük düzeylerde ağrılı olarak algıladıkları, normal kişilerde ağrıya yol açmayan yoğunluktaki uyarınlara ağrıya neden olduğu saptanmıştır (21, 22).

1.1.4.2. Genetik yatkınlık

Genetik yatkınlık hipotezi kanıtlanmamış olmakla birlikte, bazı çalışmalar FMS'de genetik bir temelin olduğunu düşündürmektedir (23).

Genetik çalışmalarda %30 sağlıklı kontrollere karşı FMS'lu hastalarında %64 oranında DR4 antijeni saptanmış (15). Genetik zemini olduğu düşünülen bu hastalık aydınlatılabilmesi için daha çok çalışma gerekmektedir

1.1.4.3. Dopaminerjik yolaklar

Fibromiyalji sendromunda dopaminerjik ağrı yolakları ile ilgili bazı etyopatogenetik hipotezler de tartışılmaktadır. Akut stres sonrası analjezi geliştiği bilinirken, rat çalışmalarında kronik stresin bu etkiyi ortadan kaldırdığı, hatta aksine hiperaljeziye yol açtığı, kronik stresin nukleus accumbenste dopamini azaltarak hiperaljeziye neden olduğu gösterilmiştir (24).

1.1.4.4. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ve morfometrik analizler

Fibromiyalji sendromlu hastalarda yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında beyinde ağrıyla ilişkili yapılarda çeşitli değişiklikler olduğu gözlenmiş, talamusta tek veya çift taraflı bölgesel kan akımında azalma saptanmıştır (25).

1.1.4.5. Uyku bozuklukları

Fibromiyalji sendromlu hastalarda uykunun siklik alternan paterninde artış ve bunun semptomlarla ilişkisi gösterilmiştir (26).

Gece sık uyanma ve huzursuz bacak hareketleri de uyku bozukluğunun bir parçasıdır. Bozulmuş uyku paterninin ağrının gelişimine yol açtığı ve ağrı ile birlikte depresif semptomlarla ilişkili olduğu öne sürülmektedir (27).

Uyku kalitesi ertesi gün içerisindeki ağrı şiddeti için iyi bir belirteçdir (28). Tüm bu faktörlerin hastalık şiddetine katkısı kişiden kişiye farklılık göstermektedir.

1.1.4.6. Nöroendokrin bozukluklar

Biyolojik aminler ve nörotransmitterler FMS patogenezinde rol oynamaktadır. Hiperaljezide rol oynayan sinir büyüme faktörü ile ilgili yapılan bir çalışmada serebrospinal sıvıda yüksek bulunmuştur. Bu da nöroendokrin patolojileri göstermektedir (29).

1.1.4.7. Otonom sinir sistemi disfonksiyonu

Fibromiyalji sendromu olan hastalarda otonom sinir sistemi disfonksiyonu da gözlenmektedir. Bu bozukluklar, kan basıncında anormal postüral değişiklikler, kalp hızı, presenkop epizotları, soğuk intoleransı, denge zorlukları ve Raynaud fenomeni benzeri semptomlar gibi FMS ile ilişkili durumlardır (30).

1.1.4.8. İmmün sistem değişiklikleri

Fibromiyalji sendromunun sitokinlerle ilişkili olabileceği, ilk olarak, interlökin-2 tedavisi alan kanser hastalarında FMS'ye benzer semptomların olması sonucu Wallace ve arkadaşları tarafından öne sürölmüş, sitokinlerin bazı fizyolojik etkileri FMS'nin semptomları ile ilişkilendirilmiştir. Bu sitokinlerden bazıları; İLβ-1, TNF-α, İL-1 Ra, IFN-γ, İL-2, İL-6, İL-8, İL-10 olarak belirtilmiştir (31).

Bu alanda yapılan birçok çalışmada kullanılan yöntemlerin farklı, hasta sayılarının yetersiz olması ve birbirleri ile çelişen sonuçlar çıkması nedeni ile FMS'lu hastalarda etyopatogenezden sorumlu olabilecek sitokinlerin salınımı ve fonksiyonları ile ilişkili bozukluktan söz etmek mümkün değildir (32).

Ağrının ön planda olduğu bu hastalıktan bahsederken sempatik sisteminde aktive olduğu ve sitokinlerin değerlerinde değişkenlik gözlenebileceği düşünölmelidir.

1.1.4.9. Enfeksiyonlarla FMS ilişkisi

Borrelia burgdorferi (Lyme hastalığı etkeni), hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), HIV (human immunodeficiency virus), parvovirüs B19, mikoplazma ve HTLV-1 (the human T-lymphotropic virus type 1) gibi enfeksiyöz birçok etken FMS'nin varlığı ile ilişkilendirilmiştir (33, 34).

1.1.5. Klinik özellikler

Fibromiyalji sendromunda kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, bitkinlik, sabahları yorgun uyanma, dinlenememe, sabah katılığı, yumuşak dokularda öznel şişlik hissi, karıncalanma, titreme, aşırı terleme, soğuk ekstremiteler, kronik baş ağrısı (migren), temporamandibüler eklem disfonksiyonları, dismenore, premenstrüel sendrom, irritabl bağırsak sendromu, dizüri (kadın üretral sendromu), fonksiyonel solunum sistemi semptomları, fonksiyonel kardiyak semptomlar, anksiyete, Raynaud fenomeni, sikka semptomları şeklinde çok farklı semptomlar vardır (35, 36).

1.1.5.1. Ağrı

Hastalığın en önemli semptomu kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısıdır. Ağrının yaygınlığı vücudun sağ ve sol tarafında olması (bir tarafta daha fazla olabilir), alt ve üst vücut yarısında ve aksiyal iskelette ağrı olması olarak tanımlanmaktadır. Kronikleşmesi ise 3 aydan daha uzun süredir devam etmesini ifade etmektedir. Ağrının hissedildiği bölgeler; boyun, bel, alt ekstremiteler, sırt, dirsek, göğsün ön tarafı ve çenedir. Ağrı geniş bir alandadır ve hasta sınırlarını net olarak söyleyemez (37).

1.1.5.2. Yorgunluk-halsizlik

Fibromiyalji sendromlu hastaların yaklaşık olarak %75- 90'ında orta ve ciddi düzeyde yorgunluk, halsizlik, bitkinlik görülebilir (11, 38). Yorgunluk, sabah yataktan kalkarken ve günün ileri saatlerinde en fazladır. FMS'li hastalarda en sık rastlanan semptomlar arasındadır. Genellikle gün boyu devam eder. Hastalar daima yorgun olduklarını söylerler. Hastaların fiziksel aktivitesini etkiler, günlük işlerini yaparken güçsüzlük ve halsizliğin arttığını belirtilmektedir (39).

1.1.5.3. Sabah yorgunluğu

Uyku kalitesinin önemli bir göstergesi sabah yorgunluğudur. Mevsim dönümlerinde daha da belirgindir. Hastalar yataktan kalkamadıklarını veya dayak yemiş gibi kalktıklarını belirtirler (40, 41).

1.1.5.4. Tutukluk

Fibromiyalji sendromu hastalarında tutukluk yaygındır. Sabahları daha da belirgin olup tüm gün sürebilmektedir. Yalnız ellerde değil tüm vücutta hissedilir ve fonksiyonel kayıba neden olmaz. FMS'de tutukluğun görülme sıklığı %75-85 arasında değişmektedir (40, 42).

1.1.5.5. Yumuşak dokularda öznel şişlik hissi

Hastaların yaklaşık yarısı yumuşak doku şişliğinden bahseder. Şişlik hissi genellikle ekstremitelerdedir. Eklem veya eklem dışı yerleşimli olabilir. FMS'de objektif şişlik yoktur. FMS'de görülme sıklığı %50'dir (38, 40).

1.1.5.6. Uyku bozukluğu

Fibromiyalji sendromu hastalarında uyku bozukluğu sık görölür. Hastaların yaklaşık %75'inde görölür (39- 41). Hastalar uykularının hafif olduğunu, geceleri sık sık uyandıklarını ve sabah yorgun kalktıklarını ifade ederler (8, 43).

1.1.5.7. Parestezi

Alt ekstremiteden daha sık olarak üst ekstremitede özellikle parmaklarda ve gövdede pareteziler görölür, ancak segmental bir dağılım söz konusu değildir. Ekstremitelerde yaygın karıncalanma hissi hastaların %40-60'ında vardır (44).

1.1.5.8. Baş ağrısı

Migren ve migren dışı baş ağrıları FMS'li hastalarda %28-%58 arasında değişen oranda bildirilmiştir (45).

1.1.5.9. Psikolojik bulgular

Fibromiyalji sendromlu hastalarının yaklaşık olarak %30-40'ında psikolojik sorunlar vardır. Bunlar stres, anksiyete ve depresyonu içerir. Çalışmalarda FMS'li hastalardaki psikolojik sorunlar diğer romatolojik hastalıklardaki psikolojik problemlerden benzerlik ve insidans açısından farklılık göstermemektedir (39, 46).

1.1.5.10. İrritabl bağırsak sendromu

Fibromiyalji sendromlu hastalarda gastrointestinal sorunlar çok sıktır ve % 34- %60 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (10).

1.1.5.11. Dismenore

Fibromiyalji sendromlu hastaların yaklaşık %40 – 50'sinde dismenore görölmektedir (10).

1.1.5.12. Raynaud fenomeni

Fibromiyalji sendromlu hastaların % 30'unda Raynaud fenomeni bildirilmiştir (10).

1.1.5.13. Ağız ve göz kuruluğu

Ağız kurummasının sebebi bilinmemektedir ve herhangi bir ilaç kullanımına bağlı olmaksızın gelişen bir durumdur. Bu semptomların anormal duyu algısı ile ilgili olduğu düşünülmektedir (47).

1.1.5.14. Huzursuz bacak sendromu

Fibromiyalji sendromlu hastaların %30'unda huzursuz bacak sendromu görülür. Semptomlar daha çok uykudan önce ortaya çıkar. Baldırda bazen kalça, uyluk ve ayakları da içine alacak şekilde tüm alt ekstremitede ağrı ve halsizlik ile seyreden bir tablodur (10).

1.1.5.15. Kadın üretral sendromu

Fibromiyalji sendromu hastalarında üriner sistem yakınmalara da rastlanmaktadır ve bu yakınmalar sık idrara çıkma, dizüri ve suprapubik rahatsızlık hissinden oluşmakta, kadın üretral sendromu adını almaktadır. Bu hastalarda idrar sterilidir (10).

1.1.5.16. Dispne

Fibromiyalji sendromlu hastalarda, bölgesel ya da yaygın kas disfonksiyonu ve dispne şikayetleri sıklıkla bulunmaktadır. Hafif fiziksel aktivite sırasında bile ortaya çıkabilen dispne, diyaframın fonksiyonel yetersizliğine ve bu hastalardaki genel fiziksel aktivite azlığına bağlanmaktadır (10).

1.1.5.17. Fibromyaljide osteoporoz ilişkisi

Ruhsal durum ile FMS arasındaki ilişki çok net değildir. Depresyon en fazla eşlik eden ruhsal sorunlardandır. Ayrıca panik ve anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif nevrozda bildirilmektedir. Yine bu hastalarda sedanter bir hayat tarzı bildirilmiştir. Gerek depresyonla olan birlikteliği gerekse sedanter yaşam tarzı ve vücut kondüsyonundaki yetersizlik nedeniyle osteoporoz fibromiyalji hastalarında bir sorun olabilir.

Yesevi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FMS'li hastaların osteoporozla yatkin olduğunu ancak bu konuda yeterli çalışma yapılmadığını ve bu konun aydınlatılması gerektiği kanaatine varmışlardır (48).

1.1.5.18. FMS ile birlikte olabilen hastalıklar

Fibromiyalji sendromu çeşitli konnektif doku hastalıkları (Raynaud sendromu, Sjögren sendromu, ankilozan spondilit, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus gibi) ile birlikte görülebilir. FMS'li hastalarda mitral valv prolapsusu, temporomandibular eklem disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, hipotiroidi, tekrarlayan tendinit, plantar fasiit, kostokondrit, bursit gibi rahatsızlıklar görülebilmektedir (11, 49, 50).

1.1.6 Fizik muayene ve labaratuvar bulguları

Fizik muayenede objektif eklem şişliği, kas güçsüzlüğü ya da anormal nörolojik bulgular saptanmaz. Vücutta yaygın ağrı nedeniyle periferik eklemlerde hassasiyet bulunabilir. Fizik muayenede en önemli bulgu birden fazla hassas nokta varlığıdır. Hassas noktalar en iyi el ile 4 kg'lık basınç uygulaması sonrasında ortaya çıkarılabilir (10, 11).

Bazı hastalarda ağrılı olmayan dokunmalar bile ağrıya yol açabilir ve bu duruma "allodini" adı verilir. Fizik muayenede deri katlama testi, kutanöz hiperemi, retiküler diskolorasyon gibi bulgular olabilmekle birlikte tanı için şart değildir (11).

Fibromiyalji sendromunda rutin laboratuvar testleri, serolojik testler, röntgen, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), sintigrafik yöntemler ve Elektromiyografi (EMG) incelemeleri genellikle normaldir. Temel değerlendirmede, temel kan testleri veya gereğinde tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, standart kan biyokimyası ve tiroid hormonları incelenmelidir. Eşlik eden artrit, diskopati gibi bir durum yoksa veya başka bir hastalık düşünülmüyorsa radyografik incelemeler, BT, MRG ve sintigrafik yöntemlere gerek yoktur. Romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA) ve Lyme antikoruna gibi serolojik testler sağlıklı kişilerde de pozitif olabileceğinden ve FMS'nde anlamlı olmadığından, Lyme hastalığı veya herhangi bir romatolojik hastalık düşünülmüyor ise bu gibi testlere rutin olarak başvurulmamalıdır. İnflamatuvar veya metabolik miyopati düşündürülen klinik bulgu olmadıkça biyopsiye gerek yoktur. Uykuda çekilen elektroensefalografi de görülen patolojik bulgu ve nöroendokrin testler şu anda diagnostik test olarak kullanılmamaktadır (51, 52).

1.1.7. Tanı

Fibromiyalji sendromu klinik bir sendromdur. Kendi tanı kriterlerine göre hastalığın tanısı konulur. FMS tanısı koymak için benzer semptomlara yol açabilecek tüm hastalıkların dışlanması görüşü yanlıştır ve günümüzde geçerli değildir. Fibromiyalji sendromu %80-90 oranında primer fibromiyalji sendromu diyebileceğimiz şekilde başka bir hastalık olmadan yalnız başına görülür. Daha az oranda da başka bir hastalıkla birlikte (örn: RA, osteoartrit, hipotiroidi gibi) birlikte bulunur. Ancak bu hastalıklar FMS'ye yol açmaz, biri diğerinin sebebi değildir; sadece birlikte bulunurlar. Daha az sıklıkta, Lyme hastalığı ve bazı viral enfeksiyonlar gibi durumlar sonrası ve esnasında görülebilir (53).

1.1.7.1. ACR 1990 FMS sınıflandırma kriterleri

1. Yaygın ağrı öyküsü olması

Ağrının yaygın olarak kabul edilmesi için vücudun sağ ve sol tarafında, belin üzerinde ve belin altında olması gerekir. Buna ek olarak aksiyel iskelet ağrısının da (boyun, göğsün ön duvarı, torakal omurga veya bel ağrısı şeklinde) olması gerekir. En az 3 ay süre ile ağrı devam etmelidir.

2. Palpasyonla 18 hassas noktadan en az 11'inde ağrı olması

Dijital palpasyon yaklaşık 4 kg ile yapılmalıdır. Bir noktanın ağrılı kabul edilmesi için hasta palpasyonunun ağrılı olduğunu söylemelidir. HN muayenesi yapmak için hasta muayene masasına yatırılmalı her bir anatomik bölge parmakla palpe edilerek ağrı olup olmadığı sorulmalıdır. Bu 18 noktanın yerleşimi şöyledir:

Oksiput: Bilateral suboksipital kas inserisyonlarında

Alt servikal: Bilateral C5-7 intertransvers bölgelerin önünde

Trapez: Bilateral üst sınırın orta noktasında

Supraspinatus: Bilateral origolarda, spina skapula üzerinde orta sınıra yakın

İkinci kosta: Bilateral ikinci kostokondral bileşkede, üst yüzeylerin hemen lateralinde

Lateral epikondil: Bilateral epikondillerin 2 cm distalinde

Gluteal: Bilateral kalça üst kadranında kasın ön kıvrımında

Büyük tokanter: Bilateral trokanterik çöküntünün posteriorunda

Diz: Bilateral eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastıkçığında

Bu iki bulgunun varlığı fibromiyalji sendromu tanısı koymak için yeterlidir (11, 53).

1.1.7.2. ACR 2010 FMS sınıflandırma kriterleri

1. Yaygın ağrı indeksi (YAI) ≥ 7 ve semptom ciddiyeti (SC) ölçek skoru ≥ 5 ya da YAI 3-6 ve SC ölçek skoru ≥ 9 .

2. Semptomlar benzer düzeyde en az 3 aydır mevcut olmalı.

3. Hasta ağrıyı açıklayan başka bir bozukluğa sahip olmamalı.

Yaygın ağrı indeksi: Hastanın son bir haftadır ağrı duyduğu alanların sayısıdır. Skorlar 0 ile 19 arasında olabilir (Omuz kuşağı, sol; Omuz kuşağı, sağ; Üst kol, sol; Üst kol, sağ; Ön kol, sol; Ön kol, sağ; Kalça (trokanter), sol; Kalça (trokanter), sağ; Uyluk, sol; Uyluk, sağ; Bacak, sol; Bacak, sağ; Çene, sol; Çene, sağ; Göğüs; Karın; Sırt; Bel; Boyun).

Semptom ciddiyeti ölçek skoru: (Yorgunluk, dinlenmiş olarak uyanmama, bilişsel semptomlar)

Yukarıdaki her 3 semptom için son bir haftadaki ciddiyet düzeyi aşağıdaki ölçek kullanılarak belirlenir; 0: problem yok, 1: hafif ya da gelip geçici problemler, 2: orta düzey, hatırı sayılır problemler, sıklıkla mevcut ve/veya orta düzeyde, 3: ciddi, yaygın, devamlı, hayatı zorlaştıran problemler.

Somatik semptomlar: kas ağrısı, irritabl bağırsak sendromu, yorgunluk, problemi düşünmek ya da hatırlamak, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karında ağrı/kramp, uyuşma/karıncaalanma, baş dönmesi, insomnia, depresyon, kabızlık, üst karında ağrı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, Raynaud fenomeni, kurdeşen/şerit, kulak çınlaması, kusma, mide yanması, oral ülserler, tat duyusunda kayıp/azalma, nöbetler, göz kuruluğu, nefes darlığı, iştah kaybı, döküntü, güneşe duyarlılık, işitme güçlükleri, kolay morarma, saç kaybı, sık işeme, ağrılı işeme ve mesane spazmları.

Genel olarak yukarıda sayılan somatik semptomlar değerlendirilir, hastada hangisi olduğu belirlenir; 0: semptom yok; 1: az sayıda semptom; 2: orta düzeyde semptomlar; 3: çok sayıda semptom.

Semptom ciddiyeti ölçek skoru; 3 semptomun (yorgunluk, dinlenmiş olarak uyanmama, bilişsel semptomlar) ciddiyetinin toplamı ve genel olarak somatik semptomların kapsamının (ciddiyetinin) eklenmesiyle oluşur. Sonuç skoru 0 ile 12 arasındadır.

Yukardaki 3 kriteri karşılayan hasta FMS tanısını karşılar (54).

1.1.8. Ayırıcı tanı

Fibromiyalji sendromunun Ayırıcı tanıda, SLE'nin yanı sıra miyofasiyal ağrı sendromu, kronik yorgunluk sendromu, psikojenik ağrı, depresyon, romatoid artrit, sjögren sendromu, polimiyaljiya romatika, miyozit gibi romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatiler düşünülmelidir. Miyofasiyal ağrı sendromu için tipik olan tetik noktaları hassas noktalardan farklıdır. Tetik noktalar kasın duyarlı alanları ile sınırlıdır, genellikle tek taraflıdır ve ağrı yayılma alanları vardır. Romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatilerin ayırıcı tanısında ise klinik ve laboratuvar incelemeleri oldukça faydalıdır (55).

1.1.8.1. Miyofasiyal ağrı sendromu

Fibromiyalji sendromu ile en çok karışan tablo MAS'dır. MAS'daki ağrı lokalize hassasiyetle karakterizedir. Aynı zamanda palpasyonla yansıyan ağrı oluşturan odaklar (tetik nokta) vardır. Etkilenmiş kaslar palpasyonla bant halinde ele gelir. MAS'da tetik noktada görülen ağrı lokal tedavilere cevap verir ve MAS'da uyku bozukluğu yoktur (55, 56).

1.1.8.2. Kronik yorgunluk sendromu

Fibromiyalji sendrom, kronik yorgunluk sendromu (KYS) ile çok karışabilir. KYS'nin tanısı yatak istirahati ile geçmeyen ağır bir yorgunluk halinin mevcudiyetidir. Kesin sebebi bilinmemekle birlikte nüksedici olarak en az 6 aydır devam ediyor olması ile tanı konulur (57). Günlük çalışma yeteneğini en az %50 oranında azaltacak kadar etkili seyretmektedir. Ayrıca, sosyal ve kişisel aktivitelerde de azalmaya yol açar. KYS, kısaca günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan süregelen ve

ağır yorgunluk olarak tanımlanır. Ayrıca kas veya eklem ağrısı, hafıza veya yoğunlaşma bozukluğu, baş ağrıları ve dinlendirmeyen uyku gibi semptomları da mevcuttur (56). KYS kadınlarda daha sık görülür, ancak ortalama görülme yaşı FMS'ye göre daha erkendir. Hastaların büyük kısmında ACR kriterlerine göre FMS'de tanımlanan 18 noktanın çoğunda hassasiyet gözlenir, ancak hassas noktaların sayısı FMS'den daha azdır. KYS'li hastalarda hafif bir ateş, farenjit hali, boyunda ve koltuk altında lenf bezleri dışında dikkat çeken fiziki bir muayene bulgusu yoktur. FMS kriterlerinden farklı olarak, KYS'nin sınıflandırma kriterlerinde bilinen belirgin kronik yorgunluğa neden olabilen depresyon, anksiyete, kafein, alkolizm, uyku bozuklukları, enfeksiyon hastalıkları, kalp-damar hastalıkları, bazı kan hastalıkları, hormonal sistemle ilgili hastalıklar, hipotiroidizm, malignite, uyku apnesi, hepatit, madde bağımlılığı ve psikotik bozukluklar gibi durumlar dışlanmalıdır (57).

1.1.8.3. Depresyon

Major depresyon ve depresyon öyküsü FMS'lilerde saptanmıştır. Ayrıca antidepresan tedavisinin FMS'de etkili olması FMS'nin depresyon ile bağlantısını gösterebilir. Yunus ve arkadaşlarına göre ise FMS psikolojik faktörlerden bağımsızdır, fakat psikolojik faktörler ağrı şiddetini arttırabilir (58).

1.1.8.4. Diğer klinik durumlar

Fibromiyalji sendromu; enfeksiyonlar, diskopati, kas hastalıkları, çeşitli konnektif doku hastalıkları ve birçok durumla karışabilir. Radyolojik ve laboratuvar incelemeler ile ayırıcı tanı yapılmaktadır (59).

1.1.9. Tedavi

1.1.9.1. Nonfarmakolojik tedavi

Fibromiyalji sendromunda nonfarmakolojik tedavi yöntemleri vücut işlevleri, aktivite, genel sağlığın korunması ve iyileştirilmesini hedeflemektedir. En temel nonfarmakolojik tedavi yöntemleri egzersiz ve hastanın aktif katılımını gerektiren farklı içeriklerde eğitim ve bilişsel-davranışsal programlardır (60, 61).

1.1.9.1.1. Eğitim

Fibromiyalji sendromu tedavisinde hasta eğitimi önemli bir yer tutmaktadır. Hastaya hastalığın gidişatı ve doğası açıklanmalı ve güven verilmelidir. Ayrıca hasta eğitimi ile anksiyeteyi azaltmak, tedavi programlarına uyumu arttırmak, başa çıkma davranışlarını ve öz-yeterliliği geliştirmek, dikkati semptomlardan iyileşen işlevlere ve yaşam kalitesine çevirmek hedeflenmektedir (62).

1.1.9.1.2. Bilişsel davranış tedavisi

Ağrının felaket olarak kabul edilmesi yani olası en kötü sonuç olarak kabul edilmesinin ağrı algılamasını etkilediği, ağrıyla ilişkili emosyonel yanıtları arttırdığı gösterilmiştir. Böylelikle FMS tedavisinde bilişsel-davranışsal tedavi yöntemleri ile olumsuz düşüncelerin daha olumlu ve daha etkin hale çevrilmesi, hastanın deneyimlere verdiği reaksiyon ve başetme alışkanlıklarını onarma, sorun çözmeye yönelik düşüncelerin daha efektif hale getirilmesi, günlük yaşam aktivitelerinde kronik ağrı ile başetme yolları, günlük aktivitelerin arttırılması, gevşeme teknikleri, uyku ve dinlenme, atakları önleme yöntemlerini öğretmeyi amaçlanmalıdır (63).

1.1.9.1.3. Egzersiz

Fibromiyalji sendromu tedavisinde egzersizin genel olarak mikro travmalardan koruyucu, kuvvet ve dayanıklılık arttırıcı etkilerinin yanı sıra gevşeme ve ağrı modülasyonu etkilerinden yararlanılmaktadır. Kardiyovasküler kondüsyon egzersizlerinin olumlu etkileri kaslarda kan akımı artışına yol açması ve santral sinir sistemine (SSS) etki eden endojen opioidlerin aktivasyonu yolu ile hipoaljeziye yol açmasından kaynaklanır. Egzersiz aynı zamanda adrenokortikotropik hormon ve kortizol düzeylerinde artışa yol açar ve bu yolla yine analjezi sağlanır. Düşük yoğunluklu yürümek, bisiklete binmek, yüzmek ve su aeroibiği gibi aktiviteler de yararlıdır. Egzersizin tipi ve şiddeti kişiye göre ayarlanmalıdır (2).

1.1.9.1.4. Fizik tedavi yöntemleri

Fizik tedavi genellikle ağrının giderilmesine yönelik olmaktadır (64). Bu amaçla başta Transkutan Elektriksel Sinir Uyarımı (TENS) olmak üzere ultrason, lazer, diğer alçak frekanslı akımlar, buz masajı, lokal sıcak uygulamaları, masaj ve manipulasyonlar kullanılmaktadır (2, 65).

1.1.9.1.5. Diğer tedaviler

Akupunktur, hidroterapi, biofeedback, masaj ve ılık su banyoları etkili olabilir (62). FMS'li hastaların EMG biofeedback, hipnoterapi ve meditasyon yöntemlerinden de fayda gördükleri gösterilmiştir (2).

1.1.9.2. Farmakolojik tedavi

1.1.9.2.1. Anti-inflamatuar ilaçlar

Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (SOAİ), FMS'de günlük pratikte oldukça yaygın kullanılmasına rağmen bu ilaçların etkinliğini değerlendiren objektif kanıtlar azdır (66).

1.1.9.2.2. Analjezik ilaçlar

Parasetamol-tramodol kombinasyonları 3 randomize kontrollü çalışmada etkili bulunmuştur (67 - 69). Parasetamol-tramodol kombinasyonları ile tedavide yan etkiler nedeniyle tedaviye devam edememe oranı %19, plaseboda ise %12 olarak bildirilmiştir. En sık yan etkiler: bulantı, baş dönmesi, somnolans ve kabızlıktır (69).

1.1.9.2.3. Trisiklik antidepresanlar

Amitriptilin ve siklobenzapirinin FMS tedavisinde etkilidir. Amitriptilin 25-50 mg dozlarda ve yatarken tek doz alınmasıyla ağrı, uyku, yorgunluk skorlamasında plasebo veya naproksene göre üstün bulunmuştur. Siklobenzaprin, 10-40 mg bölünmüş dozlarda verildiğinde ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve hassas nokta sayısında olumlu etkiye sahiptir. Bu ilaçlar santral ve periferel mekanizmalarla etkili olurlar. Trisiklikler, özellikle siklobenzapirinin. EMG'de kas spazmını azalttığı gösterilmiştir. İlginç olarak bu etki iskelet kası üzerine direk olarak değil, daha çok beyin sapı yoluyla (2, 70).

1.1.9.2.4. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri

Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin serotoninin sinaptik konsantrasyonlarını artırdıkları için teorik olarak faydalı olması beklenir. Başlangıç çalışmalarında fluoksetin ile ağrı yakınmalarında düzelme olmazken, takip eden çalışmalar amitriptilin kadar etkili olduğunu göstermiştir. Fluoksetinin sabit dozuyla

(20 mg/gün) ile yapılan bir çalışmada plaseboya üstün bulunmamakla birlikte, 20 mg/gün'den 80 mg/güne kadar doz yükselmesine izin veren başka bir çalışmada plaseboya göre anlamlı olarak daha etkili bulunmuştur (71, 72).

1.1.9.2.5. Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri

Duloxetin hidroklorid ve milnacipran hidroklorid FDA onayı almıştır ve FMS tedavisinde etkili olduklarına dair güçlü kanıtlar vardır (73). Duloxetin analjezik etkisi antidepresan etkinliğinden bağımsızdır. 60-120 mg/gün duloxetin plasebo ile karşılaştırıldığı 4 çift-kör randomize kontrollü çalışmanın derlemesinde duloxetin plaseboya üstün bulunmuştur (74). Milnacipranın 200 mg/gün kullanımı ağrı, yorgunluk, depresyon ve uykuda anlamlı düzelme sağlamaktadır (75). En önemli yan etkiler: bulantı, baş ağrısı, insomnia, baş dönmesi, konstipasyon ve kuru ağızdır (76). Tolerabiliteleri TCA'lardan yüksektir. TCA'larda gözlenen ortostatik hipotansiyon, aritmiler, QT interval değişiklikleri gibi yan etkiler gözlenmez (77).

Venlafaksin FMS'deki etkinliği için sınırlı veri vardır. Değişken doz aralığında kullanıldığı ve venlafaksin son ortalama dozunun 167 mg/gün olduğu küçük bir çalışmada venlafaksin etkili olabileceği bildirilmiştir (78).

1.1.9.2.6. Antikonvülzanlar

Pregabalin 2007'de FMS tedavisi için onay almıştır. Pregabalin, FMS'li hastalarda yararlı olabilen, ikinci kuşak bir antikonvülzandır. Bu yararlı etki 529 hastanın plasebo veya 3 farklı dozda pregabalin grubuna (150, 300, 450 mg/gün) randomize edildiği 8 haftalık çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir (79).

Gabapentinin etkinliği ve güvenliği gabapentin (1200-2400 mg/gün, ortalama 1800 mg/gün) veya plasebo koluna 150 hastanın randomize edildiği 12 haftalık bir çalışmada değerlendirilmiştir. Tedaviye cevap verenlerin %51'i gabapentin, %31'i plasebo kolunda saptanmıştır. Ağrı skorundaki azalma gabapentin grubunda anlamlı olarak daha belirgin bulunmuştur (80).

1.1.10. Prognoz

Toplumda veya birinci basamak sağlık kuruluşunda saptanan FMS hastalarında prognoz oldukça iyi, üçüncü basamak sağlık kuruluşunda saptanan

hastalarda ise oldukça kötüdür (81 - 83). FMS hastalarında fonksiyon kaybının % 9 - 44 arasında değiştiği çalışmalarla gösterilmiştir. Disabilite, fonksiyon ve iş durumu, ağrı, duygu durum bozukluğu, baş edebilme yeteneği, depresyon ve eğitim düzeyiyle güçlü ilişki göstermiştir (66, 82).

1.2. Miyofasiyal Ağrı Sendromu

MAS kaslarda ve/veya fasyalarda oluşan gergin bantlardaki tetik noktalardan kaynaklanan, ağrı ve ağrıya eşlik eden kas spazmı, hassasiyet, EHA'da kısıtlılık, tutukluk, yorgunluk ve bazen de otonomik disfonksiyonlarla karakterize bir sendromdur (84- 86).

Miyofasiyal ağrı sendromu'nun etyolojisi tartışmalıdır ve tam olarak aydınlatılamamıştır. MAS'a neden olabilecek birçok faktör varsa da kasa ani yüklenme ile oluşan akut incinme veya tekrarlayan mikrotravmaların sebep olduğu kronik zedelenme başta olmak üzere genetik etkenler, yorgunluk ve stres en önemli nedenler arasında sayılmaktadır

(87, 88).

Miyofasiyal ağrı sendromu' da tedavi genellikle tetik noktaya yöneliktir. Tedavideki amaç, kas spazmını yok ederek normal kas uzunluğu işlev ve gücüne ulaşmaktır. Sistemik medikasyonlardan sağlanan yarar az olup destek tedavisi şeklindedir (89). Enjeksiyon tedavisi, sprey ve germe teknikleri, yüzeysel sıcak veya soğuk uygulamaları, ultrason, terapötik masaj, TENS gibi fizik tedavi modaliteleri kontrstimulasyon yoluyla ağrıyı azaltmada etkilidirler (90, 91). Bu modaliteler tetik noktayı termal etkileri ile veya mekanik olarak bozar ve inaktive ederler (90). Günümüzde hastalıkların oluşturduğu mortalite ve morbiditenin yanısıra, işgücü kaybı ve tedavi masrafları da oldukça önem kazanmıştır. Bu açıdan bakıldığında MAS, yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen ve hastanın defalarca değişik doktorlara gidip değişik tedaviler almasına neden olan ve çoğu zaman da hastalığın psikolojik kökenli olduğu şeklinde yorumlanmasına sebep olan bir sendromdur.

MAS, kronik yaygın ağrı ve yetersizlik yapan hastalıklar içinde çok önemli bir yer aldığı halde genellikle hekimlerce göz ardı edilen önemli bir ağrı sendromudur. Omuz, boyun, bel, daha az sıklıkla pelvis, abdomen, göğüs ve kaburgaların birçok açıklanamayan ağrılı durumlarından MAS sorumlu olabilir.

Ancak miyofasiyal ağrılar bazen bursit, artrit veya visseral hastalığı taklit edebildiğinden yanlış tanı konarak tedavi edilmeye çalışılmakta ve bu durum hastalarda ciddi maddi ve manevi yıkımlara neden olmaktadır. Tetik noktaların zamanında saptanması ve tedavi edilmesi MAS'ın tedavisiz kalmasını ve kronikleşmesini önleyecektir (92).

1.2.1 Tarihçe

Tıp dünyasında 1700'lü yıllara kadar kas ve eklem ağrısı arasında ayırım yapılamamaktaydı. Alman doktorlar tarafından ağrılı kasların içinde nodüller veya sertliklerin olduğu düşünülüyordu. Bu nodüllerin oluşumundan kas sitoplazmasının kolloidal yapısındaki değişiklikler sorumlu tutuluyordu ve bundan dolayı 'miyelojelozis' terimi kullanılmaya başlanmıştı. Bu terim günümüze kadar kullanıldı ve kas içinde karakteristik patolojik bölgelerle (hassas nokta veya nodül) ilişkili olan lokalize kas ağrısını yansıttığı düşünülürdü. Büyük Britanya'da William Balfour ise 1815'te romatik kaslarda oluşan nodülleri tanımladı. Nodül oluşumunda ve kas sitoplazmasındaki değişikliği savunan Almanların görüşünden farklı olarak bağ dokusunda oluşan inflamasyon ürünlerinin sorumlu olabileceğini düşündü. Valleix ise 1841'de bu ağrı noktalarının, hasarlanmış dokunun sinirler üzerine bası yapmasından kaynaklandığını ileri sürdü (93).

Tetik nokta fenomeni, 19. yüzyılın ortalarına doğru tanınmaya başlanmış olup daha önceleri miyalji, miyositis, fibrositis, myofasciitis, fibromiyozitis, myofibrozezis, kas straini ve yumuşak doku romatizması olarak adlandırılan MAS ilk defa 1942'de Janet G. Travell tarafından tanımlanmıştır. 1975'de bu hastalığın klinik kriterleri diğer kas ağrılarından ayrılmış ve 1983'den bu yana Dr. Janet, Dr. David ve G. Simons'un gayretleriyle terminolojisinin yerleşmesi ve bilimsel verilerin oluşmasıyla bir klinik antite olarak kabul edilmeye başlanmıştır (85, 86, 88).

1.2.2 Epidemiyoloji

Miyofasial ağrı sendromu yaygın bir fenomen olmasına rağmen, ülkemizde MAS'ın insidans ve prevalansı hakkında yapılmış epidemiyolojik çalışmalar yetersizdir. Literatürde ise bu konudaki insidans ve prevalans çalışmalarında oldukça değişken sonuçlar mevcuttur. Genel olarak muskuloskeletal sistem şikayetleri ile

hekime başvuran hastaların yaklaşık %30-50'sinde MAS bulunduğu bildirilmiştir (84, 94).

Nuprin, Amerikan popülasyonunda %53'e varan oranda kas ağrısı şikayeti olduğunu rapor etmiştir. Üniversite hastanesine başvuran 172 hastayı kapsayan bir çalışmada genel ağrı şikayeti olan 53 hastanın %30'unun MAS tanısı aldığı ve kronik ağrı merkezlerine kabul edilen hastaların da %85'inin primer tanısının bu sendrom olduğu belirtilmiştir. Her iki cinsiyette de görülmekle birlikte, kadınlarda tetik nokta insidansı daha yüksek bulunmuştur. Ağrının menstrüel siklusun özellikle ikinci yarısında artması, ağrının patofizyolojisinde hormonal faktörlerin rolü olduğu görüşünü desteklemektedir (84, 95)

Sola, rastgele seçtiği 17-35 yaş arası 200 genç erişkini kapsayan bir çalışmada kadınların %54'ünde, erkeklerin %45'inde omuz kavşağında LTN'lerin olduğunu saptamıştır. Yine aynı yazarın 1000 ambulatuvar hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada %32 olguda ATN saptanmış olup, prevalansını 598 kadında %36 ve 402 erkekte ise %26 olarak değerlendirmiştir. Bu çalışmaya göre 30 ile 49 yaşlar arasında miyofasiyal ağrı sıklığı artmaktadır. Yaşla birlikte aktivite ve kas stresi azaldıkça prevalansda azalır. MAS'ın aktif çalışanlarda sedanter çalışanlardan daha az görülmesinin nedeni yoğun günlük aktivitenin koruyucu etkisi olmasındandır (85, 95, 96, 97). Yapılan bir başka epidemiyolojik çalışmada 20-40 yaş arası kadınların %30'unda MAS'a rastlanmış olup, bunların %6'sının tedavi gerektirecek kadar şiddetli semptomlar gösterdiği belirtilmiştir (95). Sola ve Travell, her gün ağır işlerle meşgul işçilerde MTN'lere daha az rastlanıldığını belirtmekte ve bunun nedeninin ise ağır aktivitenin tetik nokta gelişmesine karşı koruyucu bir etki oluşturması olabileceğini düşünmüşlerdir (98).

MAS'ın toplumdaki prevalansı, literatürlerde farklı şekillerde tanımlanmaktadır. Gerwin'in yapmış olduğu bir çalışmada, kas iskelet sistemi ağrısı yakınması ile ağrı kliniğine başvuran ve bir nörolog tarafından muayene edilen 96 hastanın %74'nün ağrı şikayetinin MTN kaynaklı olduğu bulunmuştur (99). Fishbain ve arkadaşlarının yapmış oldukları başka bir prevalans araştırmasında ise, ağrı merkezine başvuran 283 hastanın %85'nin tanısı MAS olarak konulmuştur (100). Friction ve arkadaşlarının, bir diş hekimliği kliniğine, kronik baş ve boyun ağrısı

nedeniyle başvuran 296 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada, hastaların 164(%55,4)'nün ağrı şikayetinden yine MTN'lerin sorumlu olduğu tespit edilmiştir (97). Fröhlich ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ise ortopedi kliniğine başvuran 97 hastanın %21'nin ağrı şikayeti gene tetik noktalara bağlanmıştır (101). Skootsky ve arkadaşları, sağlık ocağına başvuran 176 hastayı muayene etmişler ve bunların 54(%30)'nün şikayetinin tetik noktalardan kaynaklandığını tespit etmişlerdir (102). Tetik noktaların dağılımı kişiler arasında farklılıklar göstermektedir. 214 kadın ve 103 erkek hastayı kapsayan başka bir çalışmada baş, boyun, omuz kuşağı ve belde vücudun diğer bölgelerine göre daha fazla tetik nokta olduğu gösterilmiştir. Tetik noktadan yansıyan ağrı boyun ve omuz kuşağı bölgesinde, diğer bölgelere göre daha fazla olarak görülmektedir (95, 84).

1.2.3 Etiyoloji

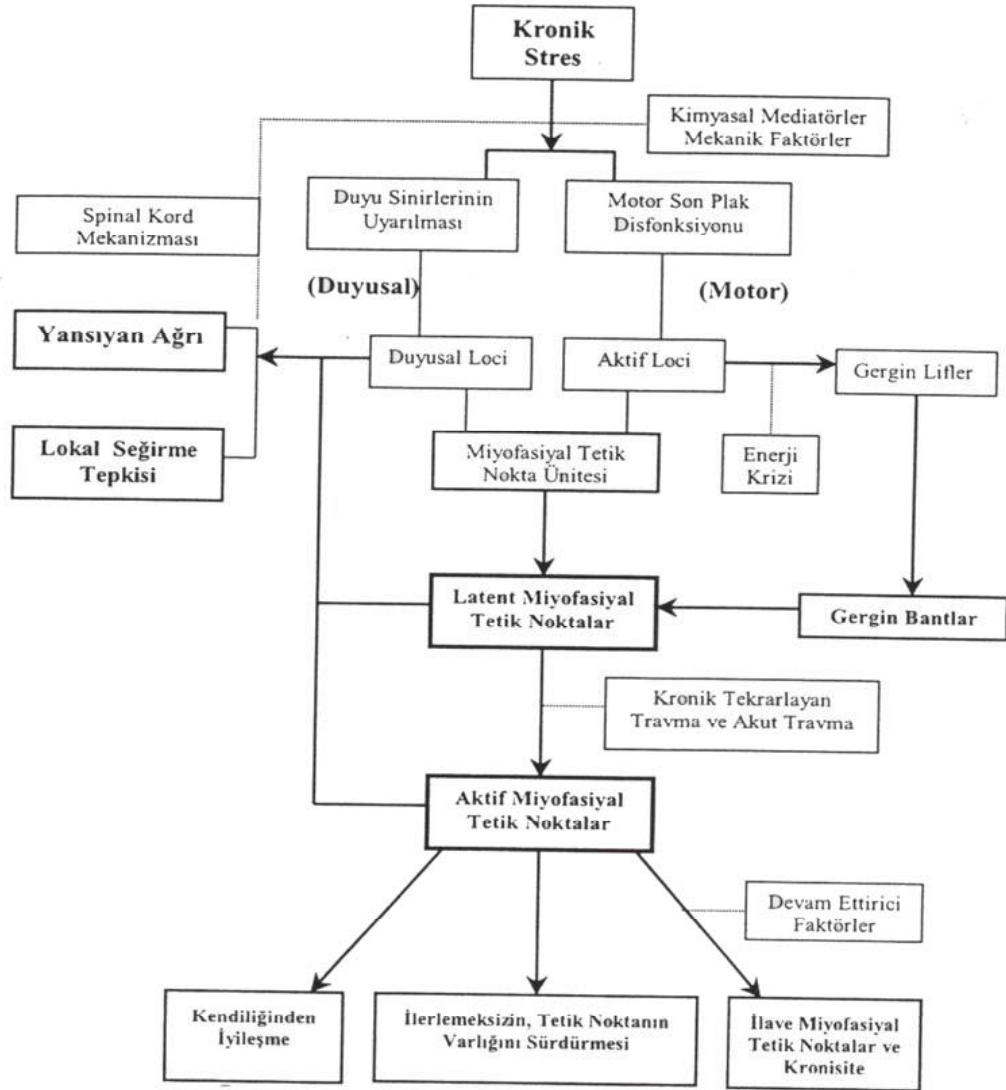
MAS'ın etiyolojisi tartışmalıdır ve tam olarak aydınlatılamamıştır. MAS'a neden olabilecek birçok faktör varsa da kasa ani yüklenme ile oluşan akut incinme veya tekrarlayan mikrotravmaların sebep olduğu kronik zedelenme başta olmak üzere, genetik etkenler, yorgunluk ve stres en önemli nedenler arasında sayılmaktadır (Şekil 2) (84, 86, 88). Çoğunlukla travma, yaralanma, inflamasyon, aşırı kullanım, fiziksel yorgunluk, aşırı stres, anksiyete, depresyon ve genetik etmenler gibi olaylar suçlanmaktadır (103, 104).

MAS'ı arttıran faktörler, lokal ve sistemik etkilerle oluşabilir:

Lokal olanlar; anatomik varyasyonları, oturma, ayakta durma ve uyku esnasındaki postüral stresleri içerir. Postürdeki anormallikler yapısal olabileceği gibi kişinin mesleğinden de kaynaklanabilir. Yapısal nedenler arasında; bir bacağın kısa oluşu, küçük hemipelvis, artmış servikal veya lomber lordoz, kompanse edilemeyen skolyoz, kötü baş pozisyonu sayılabilir. Mesleki olarak ise özellikle postürü etkileyen işler MAS'a neden olabilir. Örneğin, telefonu baş ve omuz arasına sıkıştırarak uzun süre konuşan kişilerde, daktilo yazarken tuşlara ulaşmak için omuzlarını eleve pozisyonda tutan sekreterlerde, başı öne eğerek ders çalışma sonucu öğrencilerde, ev işlerini yaparken uzun süre kötü pozisyonda kalmaya bağlı ev hanımlarında, sırtında ağır eşya taşıyan hamallarda MAS daha sık görülmektedir (85, 86).

Sistemik olan faktörler arasında; vitamin (özellikle B1, B6, B12, folik asit) eksikliği, mineral yetersizliği (düşük serum potasyumu ve kalsiyum eksikliği), demir eksikliği anemisi, normal kas fonksiyonu için gerekli olan magnezyum ve kurşun elementlerinin eksikliği, metabolik ve endokrin bozuklukların (tekrarlayan hipoglisemi epizodları, hipotiroidi ve östrojen yetmezliği) rolü olduğunu belirtilmektedir. Ayrıca bakteriyel, viral ve paraziter kronik enfeksiyonların da predispozan olabileceği düşünülmektedir. Sıcak havadan soğuk ve nemli havaya geçiş de şiddetlendirici faktörler arasındadır (85, 86, 88).

Düzensiz uyku paterni de (4. devre uykusundaki rahatsızlık) MAS gelişimine katkıda bulunabilir. Araştırmacılar kas ağrılı 96 kadın üzerinde yaptıkları araştırmada yetersiz uykunun yüksek ağrı göstergeleri ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (105).



Şekil 1. Miyofasiyal ağrı sendromu etyoloji ve tetik nokta algoritmi

1.2.4 Fیزیopatoloji

Klinik araştırmalar sonucu kasın aşırı yüklenmesine bağlı olarak gelişen tetik nokta, nöromusküler bir disfonksiyondur ve sonrasında organik musküler distrofiler meydana gelir (86). Akut strainlere ve kasın aşırı yüklenmesi gibi fiziksel travmalara bağlı olarak sarkoplazmik retikulumda rüptür gelişerek kalsiyum salınımı artarken, geri alım mekanizması hemen işlemeyebilir ve kalsiyum kontrolsüz lokalize bir kas kontraksiyonu başlatabilir. Böylece lokalize ani kas fibrillerinin kısalması sonucunda

tetik nokta zonundaki lokal kapiller sirkülasyonu kesilir. Lokal iskemi, ATP'nin (Adenozin Trifosfat) sarkoplazmik retikuluma depolanmasını engeller ve devam eden kontraksiyon ile devamlı bir enerji tüketilir. Kas, bu artan metabolizmaya karşı, şiddetli bir lokal vazokontrüksiyonla cevap verir. Bu lokal bir reaksiyon olabildiği gibi, tetik noktaların merkezi sinir sistemine sempatik sistem yoluyla olan refleks bir cevabı da olabilir. Bu durumda çeşitli mekanizmalarla aljezik ve sensitizan maddeler ortaya çıkar. Tetik noktaların lokal hassasiyeti en iyi grup 3 ve 4 kas nosiseptörlerinin ve sinir sonlanmalarının sensitize edilmesi ile açıklanır. Sensitizasyon ile afferent duysal sinirin duyarlılığı artar, uyarılma eşiği düşer ve uyarma cevabında artış sağlanır. Böylece sensitizasyon önceden spontan aktivitesi olmayan bir sinirin spontan olarak uyarı üretmesine neden olur. Doku duyarlılığını arttıran maddeler K, bradikinin, prostoglandin, histamin, serotonin, P maddesi ve lökotrienlerdir. Bu sensitizan maddeler lokal olarak afferent duysal sinirleri irrite ederek tetik noktalarda lokal ağrıya neden olurlar. Gelişen ağrıya karşı koruyucu spazm gelişerek olay aynı şekilde devam eder. Kontraktıl aktivitenin devamı ile ATP giderek azalır, lokal kan akımı, oksijenizasyon, kalsiyum pompalanması giderek düşer ve kontraksiyon devam ederek spazm-iskemi-ağrı döngüsü gelişir (85, 86, 93, 106).

Tetik noktaların histolojik araştırmasında MAS'a özgün bir patoloji saptanmasa da bu olgularda ATP ve fosfokreatinin azaldığı, glikojen konsantrasyonunun da düşük olduğu saptanmıştır (88). Kas enerji metabolizması üzerine Bengtsson ve arkadaşları, 15 primer fibromiyaljili hastanın trapezius kasındaki tetik noktalara ait örnekleri, sağlıklı 8 trapez kas örneği ve 6 primer fibromiyaljili hastanın tibialis anterior kas örneği ile karşılaştırmışlardır. Sonuçta hastalardan alınan trapez örneklerinde yüksek enerjili fosfat düzeylerini ve kreatin kinazı düşük değerlerde, düşük enerjili fosfat olan AMP (Adenozin Monofosfat) ve kreatin kinazı yüksek değerlerde bulmuşlardır (107).

Tetik noktalardan kaynaklanan yansıyan ağrı, santral konverjans ve fasilitasyonlardan oluşur. Duyarlılığı artmış grup III ve IV kas afferentleri beyin tarafından yanlış yorumlanıp, yansıyan ağrı olarak algılanan sinir aksiyon potansiyellerini üretirler. Tetik noktalardan uzağa yansıyan ve otonomi fenomenlerin görüldüğü vücudun özel bölgesine 'referans zon' denir.

Yansıma ağrısının meydana gelmesinde 4 ayrı nörolojik mekanizma tanımlanmıştır:

1) Konverjans-Projeksiyon: Spinal kordda tek bir sinir hücresi hem iç organlardan gelen uyarıları hem de deri ve kaslardan gelen nosiseptif uyarıları aldığından, beyin bu inputların somatik veya visseral olduğunu ayırt edemez ve hepsini somatik dokulardan gelmiş gibi yorumlar. Tetik noktalardan kalkan ve diğer somatik nosiseptörlerin alanına yayılan ağrının nedeni ise bu uyarımların aynı spinotalamik traktus hücresinde konverjansıdır.

2) Konverjans-Fasilitasyon: Deriden gelen somatik afferent impulslar spinotalamik traktus liflerini uyaracak şekilde değilse visseral inputlarla fasilite edilir.

3) Primer afferent nosiseptörlerde periferik dallanma: Bir sinirin dalları vücudun değişik yerlerine dağılırsa sinirin periferik dallanması, yansıma ağrısını oluşturabilir. Bu durumda beyin vücudun bir bölgesinden gelen mesajı aynı sinirin bir başka bölgesindeki dallarından geliyormuş gibi yorumlar.

4) Sempatik sinir sistemi aktivitesi: Sempatik sinirler yansıma bölgesinde primer afferent uçlarını sensitize eden maddelerin salınımı ile tetik noktadan orijinlenen refere ağrı oluşturabilir. Alternatif olarak, sempatik aktivite kan damarlarını daraltıp duyusal sinir liflerinin beslenmesini bozarak ağrıya neden olur (86, 94). Ayrıca spazm geliştirmiş kasların sinirleri sıkıştırması da MAS'da ağrı yayılımının bir bölümünü açıklayabilir (108). Palpabl gergin bant tetik noktalar için karakteristiktir. Gergin bantın varlığı tetik noktaların hassas noktalardan ayırımında önemlidir. Bu bantı oluşturun kas fibrilleri içindeki sarkomerlerinin kısalması ile bant ele gelir. Sarkomerlerdeki kısalma, referans zondaki kasları innerve eden motor nöronların volanter aktivite sırasındaki eksitabilitesi ve spontan aktivitesi ile açıklanır. Birçok histolojik çalışma, gergin bantta artmış fibril tansiyonunu ve kısalmış sarkomerlerin varlığını destekler (86). MAS tedavisinde kullanılan kas germe teknikleri tutulan kas boyunca sarkomer uzunluğunu eşitleyerek etkili olur ve böylece feedbackin kırılması sağlanır (94). Miyofasiyal ağrı patofizyolojisinde en önemli bulgulardan biri de, istirahat koşulları altında anormal motor son plağın, sinir uçları tarafından asetilkolin salınımının patolojik artmasıdır.

1.2.5 Histoloji

Tetik noktaların ve gergin bantların histopatolojik incelemelerinde özgül olmayan metabolik ve distrofik değişiklikler, fibrositik değişiklikler ve ayrıca enflamasyon bulguları saptanmıştır. Elektron mikroskopu ile hafif miyofibriler nekroz, mitokondrial anomaliler, myelin şekilleri, boş bazal membran kılıfı, lipofuskin inklüzyonları, Tip I liflerde atrofi ve ‘güve yeniği’ şeklinde olan Tip II lifler gösterilmiştir (95, 109, 110). Bartels, 7 normal, 13 MAS’lı hastanın kuadriseps kasından aldığı örnekleri mikroskopla incelemiş ve MAS’lı hastaların A ve I bantlarındaki kontraktıl proteinler, kontrol grubuna göre farklı olarak bulunmamıştır. MAS’lı hastaların kas liflerinin değişik aralıklarla lastik bantlar yerleştirilmiş gibi göründüklerini ve ayrıca kas liflerinin, lastik bantlarla birleştirilmiş gibi aralarında ince liflerin dikkati çektiğini belirtmişlerdir (111).

1.2.6 Klinik Belirtiler

Miyofasial ağrı sendromu ve tetik noktalar için diagnostik laboratuvar ve görüntüleme sistemi olmadığından, tanı sadece anamnez ve fizik muayeneye dayanmaktadır. Kural olarak hekimin tetik noktayı bulabilmesi için önce aklına getirmesi ve araması gereklidir.

1.2.6.1 Ağrı

Hastaların en önemli yakınması ağrıdır. Ağrının başlangıç zamanı ve şekli öğrenilmelidir. Akut başlangıçlı bir miyofasial ağrı ile beraber mekanik stresin spesifik detaylarının bilinmesi büyük olasılıkla tutulan kası tanımaya yardım eder. Ani başlangıçlı olanlarda hasta genellikle ağrının ilk başladığı tarihi ve ağrıyı başlatan hareketi hatırlar. Yavaş başlangıç genellikle kasların kronik zorlanmasına, viral enfeksiyona, viseral hastalığa ya da psikojenik strese bağlı olarak görülmektedir (85). Hastalar primer olarak kaslarının tutulduğunun farkında değildirler. Baş ağrısı, eklem ağrısı, sırt ağrısı veya kalça ve alt ekstremitelerde siyatalji benzeri ağrıdan yakınır (88).

Ağrının niteliği sorulmalıdır. Ağrının çok şiddetli olması yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir (112). Ağrı sürekli ya da aralıklı olabilir. Genellikle

persistan, sınırlayıcı, halsiz bırakıcı bir ağrı söz konusudur. Tetik nokta palpe edildiğinde, ağrı ya tetik nokta alanında konsantre olur ya da yayılma alanı denilen daha uzak alanlara yayılır. Yansıma alanları dermatomal ya da sinir kökü dağılımına göre değildir (85, 95). Her kasın tetik noktalarının kendine ait ağrı paterni vardır. Bu ağrı dağılımından ilgili tetik noktanın hangi kasa ait olduğu belirlenebilir (85, 94). Ağrı yayılımı tetik noktanın hassasiyeti ile ilişkilidir. Ağrı ile birlikte yansıma alanında hiperaljezi veya hassasiyet, hareket açıklığında kısıtlanma ve/veya genel yorgunluk bulunur (85, 108). Hastalar yorgunluk, soğuk hava, aşırı egzersiz, immobilitate, emosyonel veya fiziksel gerilim, viral enfeksiyonla şikayetlerini arttığını ve sıcak, gevşeme, masaj, kasların hafif gerilmesi ve aeorobik egzersizlerle şikayetlerinin azaldığını ifade ederler (86).

1.2.6.2 Güçsüzlük

Hastalar sıklıkla belirli bir hareket sırasında oluşan güçsüzlükten yakınır. Bu durum hangi kasların tutulduğu konusunda doktora ipucu verir. Tetik nokta hemen her zaman etkilenen kasta kısalmaya sebep olur ve kas atrofisi olmaksızın güçte azalmaya neden olabilmektedir (84).

1.2.6.3 Hareket Kısıtlılığı

Hastaların temel şikayeti olmayabilir ancak sorulduğunda sıklıkla tarif edilir. Tetik noktanın neden olduğu kas kısalması EHA'da azalmayla sonuçlanır. Hareket kısıtlılığı ve tutukluk sabah saatlerinde ve uykudan kalkıldığı anda en fazladır (113).

1.2.6.4 Depresyon

MAS'ın sonraki aşamalarında duygu durum (mood) değişiklikleri ve stres hastalığa eşlik edebilir (94, 114). Hastalarda görülebilen depresyonun majör nedeni genellikle kronik ağrıdır. Depresyon ve kronik ağrı arasındaki ilişki iki yönlüdür. Kronik ağrı depresyona yol açabilir ya da depresif hastalar ağrı yakınması ile başvurabilir. Kimi zaman kişi için depresyonu ifade etmek hatta çoğu zaman kabul etmek ağrıyı kabullenmekten daha zordur. Yapılan araştırmalarda kronik ağrılı hastalarda %22-78 oranında depresif belirtilere rastlanıldığı belirtilmektedir. Depresyon, ağrı eşliğini düşürerek ağrının daha şiddetli algılanmasına neden olur ve spesifik tedaviye yanıtı bozar. Kronik ağrı ile depresyonun biyolojik zemininde ortak bir nörotransmitter sisteminin varlığı, aynı zamanda antidepresan ilaçların hem

kronik ağrıda, hem de depresyonda etkili oluşu ile de desteklenmektedir. Hastalardaki depresyon iyi tanınmalı ve tedavi edilmelidir (85, 115).

Kronik ağrı günlük yaşam ve boş zaman aktivitelerini sınırlayan etkilere sahiptir. Buna ek olarak kronik ağrı sağlığın mental boyutunu olumsuz şekilde etkiler. Birçok çalışma, depresyon ile kronik ağrı arasında iki yönlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (116).

1.2.6.5 Uyku bozukluğu

Miyofasiyal ağrı sıklıkla uyku düzenini bozar ancak diğer yönden uyku pozisyonu da sıklıkla tetik nokta aktivasyonuna sebep olabilir (113, 114).

Ayrıca hastalarda sıklıkla anormal terleme, lakrimasyon artışı, dermal flushing, vazomotor semptomlar ve ısı değişikliği gibi otonomik disfonksiyonlar görülebilir. Servikal miyofasiyal ağrı ile nörolojik semptomlar (dengesizlik, baş dönmesi veya kulak çınlaması) olabilir (86, 94, 113, 117). Diğer nörolojik semptomlar; parestezi ve iğnelenme hissi, görmede bulanıklaşma şeklinde kaşımıza çıkabilir (94).

1.2.6.6 Tetik nokta

Tetik nokta, herhangi bir iskelet kasının gergin bantı içinde bulunan, kompresyonla ağrılı, palpasyon sırasında lokal seyirme yanıtı oluşturan yaklaşık 2-5 mm çapındaki fokal hassas noktalara denmektedir (84, 97). Tetik noktalar tek bir iskelet kasında olabileceği gibi aynı anda birden fazla kasta da bulunabilir (97). Tetik noktaya bu ismin verilmesinin nedeni bu noktanın basınç veya kas aktivasyonu ile stimülasyonunun, bir başka lokalizasyonda etkiler oluşturmasıdır (88).

Travell ve Simons tetik noktalar için spesifik kriterler tanımlamışlardır:

- 1) Gergin bant olarak bilinen kasın palpe edilebilir sert alanı
- 2) Gergin bant içinde presyonla lokalize hassasiyet gösteren spot, tetik nokta
- 3) Gergin bant içindeki tetik noktaya devamlı basınç uygulandığında karakteristik ağrı, uyuşma, karıncalanma paterni
- 4) Gergin bant transvers olarak büküldüğünde lokal seyirme yanıtı

(118, 119).

Tetik nokta gergin bir kasta parmak ucuyla yapılan palpasyonla araştırılır. Palpasyon gergin kasın uzun eksenini boyunca yapılır. Art arda yapılan palpasyonlarla en duyarlı nokta belirlenir. Bu noktaya uygulanan basınçla hastanın aniden yüzünü ekşitmesi, sıçraması ya da sesle yanıt vermesi, ayrıca bu bölgeden uzak bir bölgede yansıyan ağrı tanımlaması tetik nokta paternini gösterir (85, 96, 120, 121). Yapılan çalışmalarda tetik noktanın fizik muayene bulgularından en güvenilir olanının fokal hassasiyet ve ağrı olduğu bildirilmiştir (122, 123).

Tetik noktalar değişik formlarda bulunabilir:

Aktif tetik nokta (ATN), klinik olarak ağrıyla karakterizedir. Her zaman hassastır ve gergin bantlarla seyrederek. Bu noktalar kasın uzamasını engelleyebilir veya kas gücü kaybına sebep olabilir (85, 120).

Latent tetik nokta (LTN), palpasyonla lokalize ve yansıyan ağrıyla karakterize olup günlük aktiviteler esnasında ağrıya neden olmaz ancak EHA'da kısıtlılık ile birlikte olabilir (85, 86, 94). Tetik noktalar travmadan sonra yıllarca kaslarda latent şekilde kalabilir (88).

Primer tetik nokta, başka bir yerdeki tetik noktadan bağımsız olarak iskelet kasına bazı mekanik travma formları ile direkt olarak aktive olur (120).

Santral tetik nokta, disfonksiyonel motor son plaklar ile yakın ilişkilidir. Kas liflerinin merkezine yakın lokalizasyonludur (120).

Bitişik tetik nokta, kasın tendona veya kemiğe bitiştiği yerde olur. Santral tetik noktadan kaynaklanan kas bantının gerilmesi ile ortaya çıkan entezopatiye işaret eder (120).

İlişkili tetik nokta, başka bir kastaki tetik nokta ile eş zamanlı ortaya çıkar. Birisi diğerini indükleyebilir. Her ikisi birden aynı mekanik veya nörolojik stres kaynağı ile aktive olabilir (120).

Anahtar tetik nokta, bir veya daha fazla satellit tetik noktanın aktive olmasından sorumludur (120).

Satellit tetik nokta, anahtar tetik noktanın aktivasyonu ile mekanik-nöral mekanizma veya somatik-visseral patolojiler yoluyla indüklenen santral bir tetik noktadır. Satellit tetik nokta, anahtar tetik noktanın veya visseral hastalığın ağrı yayılım zonunda, anahtar tetik nokta veya somatik patolojiler ile ilişkili mekanik disfonksiyon olan kaslarda gelişir (120)

1.2.6.7 Gergin Bant (Taut Bant)

Tetik noktalar karakteristik olarak kasların gergin bantları içinde bulunur. Gergin bant kısalmış bir grup kas lifinden oluşur. Gergin bant, en iyi cilt ve cilt altı dokuyu kas liflerine dik bir açıda kaydırarak palpe edilebilir. Palpabl bir bant, normal gevşek lifler arasında sert bir kord olarak hissedilir. Doktor maksimum hassas noktayı bulabilmek için gergin bant boyunca palpasyon yapar ve bu nokta üzerine basınç uygulayarak yansıyan ağrıyı ortaya çıkarmaya çalışır (84). Kas, altındaki kemik ve deri arasında sıkıştırılacaksa yassılamak şeklinde (flat) palpasyon, kasın orta noktası parmaklar arasında sıkıştırılabiliyorsa (sternokleidomastoid, biceps brachii kasları gibi) kıskaç hareketi (pincer) ile palpasyon yapılabilir (85, 113). Gergin bantlar elektriksel olarak sessizdir (124).

Travma ve aşırı yüklenmeler sonucu, bazı kas liflerindeki intrasellüler kalsiyum salınmasında aşırı bir artış gözlenir. Biriken kalsiyum, metabolizmada artışa ve kas liflerinde anormal kısalmaya neden olur. Liflerdeki kısalma ise lokal kan dolaşımını olumsuz yönde etkiler. Böylece o bölge, oksijen ve besin maddelerinden yoksun kalır. Bu olaylar bir enerji krizinin ve kısır döngünün başlamasına öncülük eder. Sonuç olarak gergin bantlar oluşur (125). Gergin bantların tespitinde, incelenecek kas ya da kas grubu optimal derecede uzatılır. Bu pozisyon, kas lifi boyunun normal pozisyonundan hafifçe uzun olduğu pozisyonudur. Böylelikle normal yapıdaki kas lifleri gerilmiş olur. Bu sayede palpasyonla bu lifleri hissedebilmek kolaylaşır (85). Germe işlemi normal germe derecesinin üçte ikisi kadar uygulanmalıdır. Germe ile lokal bir rahatsızlık oluşması doğaldır. Eğer rahatsızlık olursa ağrı-spazm-ağrı döngüsü devreye girer (126).

1.2.6.8 Lokal Seyirme Yanıtı

Tetik nokta parmaklar arasında kaydırıldığında veya iğnelendiğinde, gergin bantın bir bölümünde istem dışı lokalize ve geçici bir kontraksiyon meydana gelir.

Buna lokal seyirme yanıtı adı verilir. Tetik nokta ne kadar yakından uyarılırsa lokal seyirme yanıtı o kadar büyük olur. Palpasyon sırasında kas nötral pozisyonda olmalıdır. Bu bulgu MTN'lere özeldir. Lokal seyirme yanıtı, yalnızca MTN'leri barındıran gergin bantlarda gözlenmiştir (84, 85, 95, 127). Yapılan çalışmalarda, lokal seyirme yanıtının büyük ölçüde santral yolla, bi dereceye kadar da lokal yolla ortaya çıktığı belirlenmiştir (127). Tetik noktanın palpe edilebilmesi ve buradaki lokal seyirme yanıtının görülmesi kişinin palpasyon yeteneğine, daha önceki tecrübesine, kasın büyüklüğüne ve derinliğine bağlıdır (94). Lokal seyime tepkisi MAS'da objektif bir belirtidir ve sadece tetik noktaların ani mekanik uyarılmalarıyla meydana gelir. Bu seyirme yanıtı, kasın kemiğe yapıştığı tendinöz kısmı üzerindeki deride kısa süreli titremeler ya da sadece gergin bantlarda kas liflerinin kısa süreli kontraksiyonları şeklinde görülür (105).

1.2.6.9 Sıçrama Belirtisi

Bu belirti, ATN üzerine yeterli basınç uygulanması ile hastada sıçrama yanıtının oluşmasıdır. Good 1949'da tetik noktaya uygulanan basıncın istemsiz refleks benzeri bir hareket, yüz buruşturma ile birlikte şiddetli bir ağrı oluştuğunu açıklamış, Kraff ve arkadaşları, daha sonra bu yanıtı "sıçrama belirtisi" adını vermişler ve bu belirtiyi MTN'nin diagnostik kriteri olarak belirlemişlerdir (85).

Miyofasiyal Ağrı Sendromu Tanı Kriterleri

Major Kriterler

1. Bölgesel ağrı şikayeti
2. Tetik noktadan belirli bir alana yansıyan ağrı ve duyuşal değişiklik
3. Erişilebilen kaslarda palpabl gergin bant
4. Gergin bant boyunca bir noktada aşırı hassasiyet
5. Ölçülebilen hareket açıklığının azalması

Minör Kriterler

1. Tetik noktanın basınçlı palpasyonu ile klinik ağrı şikayeti ve/veya duyuşal değişikliğin ortaya çıkması
2. Gergin banttaki duyarlı noktanın palpasyon ve iğnelenmesiyle lokal

seyirme yanıtı

3. Duyarlı noktanın enjeksiyonu veya kasın gerilmesi ile ağrının azalması

4. MAS klinik tanısı için 5 major ve en az 1 minor kriter gereklidir

(84, 85, 88, 93).

1.2.7 Laboratuvar Bulguları

1.2.7.1 Rutin laboratuvar testleri

MAS'da rutin laboratuvar tetkikleri normaldir. Tanı koydurucu bir laboratuvar yöntemi yoktur (Sedimentasyon, hemogram ve kas enzimleri normaldir). Anormal serum LDH (Laktat Dehidrogenaz) izoenim bulgularının düşük olduğu saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada normal serum enzim konsantrasyonları rapor edilmiş fakat LDH izoenzim dağılımında bir kayma gösterilmiştir. MTN'si olan hastalarda LD1 ve LD2 fraksiyonunda azalma, LD3, LD4 ve LD5 fraksiyonunda artma tespit edilmiştir. Eşlik eden kasların biyopsi örneklerinde de farklı sonuçlar alınmıştır. LD1 ve LD2 fraksiyonunda artma, LD3 ve LD4 fraksiyonunda azalma, LD5 konsantrasyonu ise normal bulunmuştur. Bu bulgu başka çalışmalarla desteklenmemiştir (85).

1.2.7.2 Radyolojik incelemeler

Yumuşak dokuları göstermeye yönelik radyolojik teknikler ve bilgisayarlı tomografiler kullanılarak yapılan incelemelerde MTN'lere ait anlamlı bulgular olmadığı belirlenmiştir.

1.2.7.3 Termografi

Termografi vücut yüzeyinde ısı dağılımını inceleyen non invaziv bir görüntüleme tekniğidir. Isı belirlenir ve görüntüye dönüşür. Böylece belirli bir vücut yüzeyinde ısı değişimleri görülebilir. Termal emisyon normal bireylerde simetrik olur ve her iki tarafta da aynı alanda bir Celsius derecenin onda biri kadar değişebilir. Son yıllarda, termografi yumuşak doku patolojilerini belirlemek içinde yaygın olarak kullanılmıştır. MAS'da tetik nokta lokalizasyonunu belirlemek ve tedavilerin etkinliğini karşılaştırmak için kullanılabilir. Tetik nokta üzerinde bulunan bölgeye "hot spot" veya sıcak nokta adı verilir. Bunlar disk şeklinde 5-10 cm çapında,

vücutun karşı tarafı ile karşılaştırıldığında 0.5°-1.0°C daha yüksek ısıda olan noktalardır. Ağrılı olmayan sıcak noktalar LTN'lerdir. Ancak arteriovenöz şantlardan gelen termal emisyonlar sıcak noktayı taklit eden alanlar oluşturabilir, fakat bunların musküler anomali ile ilişkisi yoktur (85, 95). Swerdlow ve Dieterin yaptıkları bir araştırmada, tetik nokta bölgeleri ve ağrının yansıma alanları ile asemptomatik alanlar arasında sıcaklık dağılımı açısından farklılık gözlememişlerdir (128).

1.2.7.4 Deri Rezistansı

Küçük bir bölgede, tetik nokta üzerinde azalmış deri rezistansı gösterilebilir. Sola ve Williams, tetik nokta üzerindeki deride ohmmeter ile yapılan rezistans ölçümlerinde dramatik olarak azalma kaydetmişlerdir. Bu çalışma, kontrollü çalışmalarla desteklenmediği için güvenliliği şüphelidir (85).

1.2.7.5 Elektrofizyolojik incelemeler

Tetik nokta ile ilişkili kas disfonksiyonu birçok açıdan EMG ölçümleri ile gösterilmiştir. Artmış yanıt, uygunsuz koaktivasyon, gecikmiş relaksasyon ve enduransta azalma gibi bulgular görülebilmektedir (120). MAS'da iğne EMG'leri ile yapılmış olan çalışmalar farklı sonuçlar vermektedir. Tutulan kasların istirahat halindeki EMG incelemesinde tanısal anormallik bulunmamıştır. Tetik nokta ve gergin bant üzerinde yapılan çalışmaların bazılarında patolojik spontan aktivite artışı gösterilmiştir. 1957 yılında Travell, tetik noktalardan kaynaklanan yüksek frekanslı ateşlemeler tarif etmiştir. Awad ve Arroyo tetik noktadaki kaslarda artmış polifazik potansiyelleri rapor etmişlerdir (85). Friction, iğne EMG'si ile tetik noktalara sahip gergin bantın, normal kas bantlarına oranla motor ünite elektrikselsel aktivitesinde artış saptamıştır (129).

1.2.8 Ayırıcı Tanı

Miyofasial ağrı sendromu, muskuloskeletal ağrı yapan başta fibromiyalji sendromu olmak üzere diğer hastalıklarla karışabilir. Ayırıcı tanıda akılda bulundurulması gereken hastalıklar şunlardır: 1. Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları

Fibromiyalji sendromu: Son yıllarda tanımı oldukça iyi yapılan bu sendromun ACR 1990 tanı kriterleri; en az 3 ay süren yaygın ağrı ve parmakla palpasyonda belirlenmiş 18 hassas noktanın 11'inde ağrı olmasıdır (86, 130). MAS ve fibromiyalji

sendromu arasında; kas ağrısının varlığı, palpasyonla duyarlılık olması, toplumda sık rastlanmaları, görüntüleme ve laboratuvar bulgularının olmaması ve tanının sadece anamnez ve fizik muayene ile konulması şeklinde benzerlikler vardır (131). Farklılıklar ise Tablo1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Fibromiyalji ve Miyofasial ağrı sendromu arasındaki farklılıklar

| | Fibromiyalji Sendromu | Miyofasial Ağrı Sendromu |
|-------------------|--|---|
| Cinsiyet | -Kadınlarda sıktır | -Kadınlarda sık olmakla birlikte hemen hemen eşittir |
| Belirtiler | -Kemik, kas ve ligamanları tutan ağrı genellikle kroniktir. -Travma, lokal semptomları sürekli hale getirebilir, ancak olayın nedeni değildir. -Kas-iskelet sistemi dışındaki semptomlar yaygındır (uyku bozukluğu, yorgunluk, baş ağrısı...) -Psikolojik etmenler, hastaların büyük bir kısmında belirleyicidir. | -Ağrı bölgeseldir ve her kas için özgül yansıyan ağrı paterni vardır. -Ağrı akut ya da kronik olabilir. -Sebep, kasta fiziksel stres oluşturan travmalardır. -Kas-iskelet sistemi dışındaki bulgular sık görülmez. Uykusuzluk ağrıdan dolayı olabilir. -Psikolojik etmenler sık değildir ancak ağrıyı kronikleştirebilir. |
| Bulgular | -Kaslar, tendon sonlanmaları ve kemikler gibi diğer dokularda hassas noktalar vardır. Yansıyan ağrı, lokal seyirme yanıtı ve gergin bant yoktur. -Duyarlı noktalar, 18 bölgenin en az 11'inde bulunur. | -Miyofasial tetik noktalar kaslarda sınırlıdır. -Özgül yansıyan ağrı, lokal seyirme yanıtı ve gergin bant vardır. -Tetik noktaların sayısı bir veya daha fazla olabilir. |
| Tedavi | -Genellikle psikoterapi, SOAİİ, düşük doz antidepressan, orta dereceli bir egzersizi içeren multidisipliner tedavi gerekir. | -Özgül germe teknikleri, iskemik kompresyon, lokal enjeksiyonlar, lokal uygulanan fizik tedavi yöntemleri gibi spesifik bölgesel tedaviler gereklidir. |

1.2.8.1 Kronik yorgunluk sendromu

Bu sendromda hastaların en başta gelen yakınmaları, kas ağrısından çok halsiz bırakıcı yorgunluktur. 1987 Centers for Disease Control and Prevention'un tanımı; en az altı ay süren ve nedeni bilinmeyen yorgunluk ve gezici miyaljiyi de içeren 11 semptomdan 8 tanesinin var olmasıdır. Ayrıca bu sendromda, MAS'da görülen tetik noktalar yoktur (86, 132).

Servikal radikülopatilerde veya servikal artrozlarda: Boyun ağrısı ve/veya kola vuran ağrıya ek olarak kısa süreli sabah sertliği, boyun hareketi ile artan ağrı ve kola yayılan uyuşma olabilir. Bu durum bazen MAS'da yansıyan ağrıyla da karışabileceğinden ayırıcı tanıda tetik noktanın araştırılmasının yanısıra röntgen, bilgisayarlı tomografi ve elektromanyetik görüntüleme tekniklerinden yararlanılmalıdır.

1.2.8.2 Servikal brakiyalji

En önemli sebeplerinden biri olan torasik çıkış sendromu da ağrı ve uyuşma şikayeti oluşturabilir. Kemik anormalliklerini görmek için direk grafi çekilmelidir. EMG ve sinir ileti hızı çalışmaları brakial pleksus tutulumunu ortaya çıkarmada yardımcı olabilir (124). Ayrıca skalen kastaki kısalığın doğumsal mı yoksa tetik nokta ve gergin bantın sonucu mu oluştuğunun araştırılması ayırıcı tanıda yol gösterebilir.

1.2.8.3. Nörolojik Hastalıklar

Tüm nevrалjiler, poliomiyelit, refleks sempatik distrofi, Meniere hastalığı, kraniyal sinir lezyonları gibi hastalıklar düşünülmelidir. Dikkatli bir fizik muayene yapılır, EMG gerekebilir.

1.2.8.4 Visseral Hastalıklar

İç organlardan gelen duyu inputlarının belirli kaslara yansıdığı ve MAS ile karıştığı durumlardır.

1.2.8.5 Enfeksiyonlar

Bakteriyel veya viral enfeksiyonlarda genel durum bozukluğu ile birlikte kan tablosunda değişiklik olur.

1.2.8.6 Psikojenik Ağrılar

Kronik hastalıklarda gelişen bu durum lokal veya yaygın kas ağrıları şeklinde kendini gösterebilir.

1.2.8.7 Neoplazm

Tümörlerden salgılanan maddeler paraneoplastik sendrom yoluyla yaygın kas hastalıkları yapabilir. Uzun süren ve tedaviye cevap vermeyen tetik noktalarda neoplazmadan şüphe edilebilir (86).

1.2.9 Tedavi

Miyofasial ağrı sendromu tanısı konmuş bir hastaya ilk olarak, ağrısının kas kaynaklı olduğu iyice anlatılmalıdır. Tetik noktanın üstüne basmakla ağrının yeniden oluşturulması, hastaya ağrının tetik noktadan kaynaklandığını göstermek açısından önemlidir. Böylece hastanın ilk aşamada ağrısının kaynağını bilmesi sağlanır ve hasta rahatlatılır. Miyofasial ağrının oluşumu ve ağrının devam etmesine sebep olan faktörler tanınır, tetik noktaların ve tutulan kasların lokalize edilmesi gereklidir. Tetik nokta tedavisi sonrasında yeniden tetik nokta oluşmasını önlemek için devam ettirici faktörleri baskılamak önemlidir. Kas tedavisi; kasın aktif ve pasif olarak gerilmesi ve postüral rehabilitasyonla birlikte, tetik noktanın inaktivasyonunu içerir.

Amaç, ağrının giderilmesi, kasın normal uzunluğu ve postürüne getirilmesi ve gergin bant nedeniyle kısıtlanmış olan hareket açıklığının normale döndürülmesidir. Tetik noktaların yeniden gelişimini önlemek, egzersiz programını devam ettirmek ve tetik nokta gelişimini başlatan, tetik noktayı devam ettiren ve kronik ağrı sebebi olan tüm faktörleri kontrol altında tutmak ana hedefleri oluşturmaktadır. Bazı hastalarda yalnızca semptomları devam ettirici faktörleri kontrol altına almak sendromu baskılayabilir.

Miyofasial ağrı sendromu tedavisi hekimin olduğu kadar hastanın da kontrolü altında olan uzun süreli bir dönemdir. Uzun süreli rehabilitasyon, hastanın eğitimi ve sorumluluğuna ayrıca hasta hekim ilişkisinin kurulabilmesine bağlıdır. Tedavide MAS'ın kronik karakterde olduğu, fizyolojik ve psikolojik stres kaynaklarının hastalığın gelişim ve ilerlemesine katkıda bulunduğu unutulmamalıdır.

Tedavide amaç, ağrıyı azaltmak olduğu kadar hastaya ağrıyla başa çıkabilme yöntemlerini öğretmekten geçmektedir. Bu nedenle sıklıkla anesteziist, klinik psikolog, fizyatrlist, psikiyatrist ve sosyal danışmanları içeren bir multidisipliner tedavi ekibine ihtiyaç vardır (95).

Miyofasiyal Ağrı Sendromunda Tedavi Modaliteleri:

1. Hastalığa katkıda bulunan faktörlerin eliminasyonu
2. Tetik nokta enjeksiyonları
3. Kuru iğneleme
4. Ultrason
5. TENS
6. Yüzeysel ısı uygulaması (Sıcak torba-Hot Pack)
7. Egzersiz
8. Germe ve sprey tekniği
9. İskemik kompresyon
10. Masaj
11. Biofeedback
12. Lazer
13. İnterferansiyel akımlar
14. Farmakolojik ajanlar
15. Akupunktur

1.3 Ortalama Trombosit Hacmi

Trombosit volüm parametreleri 1980'lerden beri otomatik tam kan sayımı profilinde bakılabilmektedir (133, 134). Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif bir parametrelerdir ve ekstra maliyet

oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilir (135). Trombosit volümü trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (136). Klinik hematoloji laboratuvarlarında antikoagulan olarak sodyum sitrat kullanılarak, OTH olarak ölçülmektedir (137). Normal değeri 4,5-8,5fL (femtolitre)'dir (ortalama 6,5fL) (138) ve genç erişkinlerde ve çocuklarda daha yüksek olarak değerlendirilmektedir (136). Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir, kadınlarda menstürel sikludan etkilenmedikleri sanılmaktadır (135-137)

Trombosit şekli ve ultrastruktürü, antikoagulan olarak kullanılan Etilen Diamin Tetra Asetikasit (EDTA) ile ortam ısısı ve kullanılan metoda bağlı olarak değişmektedir (136, 139). EDTA ile toplanan kanda trombositler küre şeklinde, sitratla toplanan da ise diskoid şekildedir. EDTA trombositlerin zamanla şişmesine neden olmaktadır. OTH impedans veya optik metodlarla ölçülmektedir impedans ölçümü ile EDTA 27 kullanıldığında OTH 2 saatte maksimum olmak üzere 24 saat boyunca artmaktadır (139-141).

Optik sistem kullanıldığında, EDTA ile OTH 2 saat içinde %10 azalmaktadır (141- 143). Antikoagulan olarak sitrat kullanıldığında ise zamanla OTH değişmezken 37°C ısıda 3 saatte OTH %3 değişirken, oda ısısında ise %20 artmaktadır (135). En uygun antikoagulan 0,12 mol/L trisodyum sitrat 4:1 kan/sitrat karışımı olup örnek düşük konsantrasyonda 9:1 (kan/sitrat) kabul edilmektedir (136).

1.3.1 Ortalama trombosit hacminin klinik önemi

Ortalama trombosit hacmi'nin trombosit aktivasyon ve agregasyon belirteçleri olan platelet faktör-4, β - tromboglobulin gibi faktörlerle birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir (144, 145). Trombositlerin boyutu ve şekli, çeşitli trombosit hastalıklarının tayininde yol göstericidir (144). Trombositopenik hastalıklarda OTH artarken, artmış OTH idiopatik trombositopenik purpura (ITP) veya sepsise bağlı trombosit yıkımında artmayı gösterebilir. Azalmış OTH, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimine işaret edebilir (144). Trombositopeni olmadan artmış OTH, kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide görülmektedir (144, 145). OTH, kronik böbrek yetmezliğinde üremik kanama diatezlerinde azalırken kronik lenfoid lösemide ise OTH normaldir (144).

Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur (135). Diyabetes mellitus, akut koroner sendrom, inme, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda OTH artışı olduğu gösterilmiştir (135, 137, 146).

1.3.1.1 Vasküler hastalıklar

Trombositlerin aterosklerotik lezyonlarda, koroner trombus oluşumunda önemli rol oynadıkları ileri sürülmektedir. (135, 137, 147). OTH myokard infarktüsü sonrası mortalitenin önemli bir göstergesi olduğu hatta MI'den 6 ay sonra yüksek OTH'nin reinfarkt için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (135, 144).

1.3.1.2 Sigara içimin

Sigara içen yaşlılarda OTH'nin arttığı (138), sigara içen aterosklerotik hastalarda trombosit sayısı ve OTH'nin sigara içmeyen ve ateroskleroza olmayan gruba göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Fakat aterosklerotik grupta sigarayı bıraktıktan 1-3 ay sonra OTH %10 azaldığı saptanmıştır. Sigara nedeniyle artan OTH'nin aterosklerozun hızlanmasına yardımcı olduğu ileri sürülmektedir (148).

1.3.1.2 Gebelik

Normal gebelik sırasında OTH'nin sabit olduğu, hamileliğin indüklediği hipertansiyon olan preeklampsi riskini saptamada OTH'nin kullanılabileceği ve 28 haftalık gestasyonda OTH'nin 11fL'den büyük olmasının preeklampsi gelişimi için risk faktörü olduğu kabul edilmiştir (135-137).

1.3.1.3 Hipertansiyon

Hipertansif hastalarda, trombositlerin normotansiflere göre daha aktif olduğu (?149) , esansiyel hipertansiyonda OTH değişmezken, hipertansiyon ile kombine renal arter stenozunda veya semptomatik periferik vasküler hastalıklarda ve hiperlipidemide OTH artmış olduğu kabul edilmiştir (137).

1.3.1.4 Hiperlipidemi

Aterosklerozun ve trombotik komplikasyonların sık görüldüğü tip-IIa ailesel hiperlipidemisi olan hastaların trombositlerinin agregasyona neden olan uyarılara daha duyarlı olduğu ve normal insan trombositlerine göre daha fazla TXA2

ürettikleri ileri sürülmektedir (150). Ayrıca Tip IIa hiperlipidemisi olan hastalarda normal kişilere kıyasla daha fazla sayıda megatrombositlerin olduğu, bu hastaların trombositlerinin membran lipid konsantrasyonu hiperlipidemiye bağlı olarak değiştiği ve trombositlerin daha sensitifleşerek agregasyona daha yatkın hale geldikleri kabul edilmektedir (150). Tedavide kullanılan kolesterol düşürücü tedavilerin trombositlerin agregasyonunu azalttıkları gösterilmiştir (150- 152).

1.3.1.5 Serebrovasküler atak

Hipertansiyonun sebep olduğu serebrovasküler hastalıklar, boyun damarlarının aterosklerotik lezyonları, geçici iskemik atak, trombotik veya embolik inmelere neden olur (136). İnmeden 1 ay sonra azalmış trombosit sayısı ve artmış OTH bulunmuş ve bu infarkt alanında trombosit tüketiminin artmasına bağlanmaktadır (136, 137). 29 OTH'deki her 1fL artışın iskemik inme rölatif riskinde %12 artışa neden olduğu ileri sürülmüştür (135).

1.3.1.6 Diabetes mellitus (DM)

DM'ta büyük trombositlerin olduğu ve bu megatrombositlerin bu hastalardaki trombosit agregasyonunun artışından ve vasküler komplikasyonlardan sorumlu olduğu fakat Tip 1 ve Tip 2 DM arasında OTH farklılığının olmadığı gösterilmiştir (136, 137). Fakat DM'lu hastalarda OTH'nin normal popülasyona göre yüksek olduğu bu yüksekliğin diyabetteki bozulmuş hemostaz ve pretrombotik duruma sebep olan faktörlerden biri olduğu kabul edilmektedir (137).

1.3.1.7 Egzersiz

Kısa süreli egzersizde trombosit sayısının geçici olarak yükseldiği ancak OTH'nin değişmediği, buna karşın uzun süreli egzersizde ise OTH düştüğü gösterilmiştir (135).

1.3.1.8 Kullanılan ilaçların OTH'ye etkileri

Vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların OTH üzerindeki etkileri açıklanamamıştır ancak esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan propranolol'ün OTH'yi artırırken kinaprilin OTH'ye etkisinin olmadığı gösterilmiştir (149). Ancak diğer beta bloker ve kalsiyum antagonistlerinin böyle bir etkisi

saptanamamıştır (153). Seratonine bağlı artmış OTH, dokzazosin ile azaltılabilir (154).

Losartan'ın TXA2'ye bağlı trombosit şekil değişikliğini ve trombosit aktivasyonunun inhibe ettiği (149) tip IIa hiperkolesterolemik hastalarda uzun süreli lovastatin kullanımı ile ADP'ye bağlı trombosit agregasyonu ve fibrinojen seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (155). Pravastatin dışında LDL aferezinin ailevi hiperkolesterolemide MPY'yi azalttığı (156) hatta düşük tuz alımının 7 günde OTH'yi düşürdüğü tespit edilmiştir. Trombosit agregasyonunu azaltan, akut myokard infarktüsü ve inmede tekrarlayan olayları engelleyen balık yağının OTH üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür (137).

1.4 D Vitamini

D vitamini (1,25- (OH)₂ D), kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenlenmesi dışında, aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D₃, VDR aracılığı ile hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonu ile ilgili birçok geni de regüle etmektedir. Böylece hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve apoptozu, immün ve hormonal regülasyon ve vücudumuzla ilgili başka diğer süreçlerde de görev almaktadır. Bu etkiler dışında D vitamininin birçok kanser tipi, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu gösterilmiştir (157).

1.4.1 D Vitamini Fotobiyogenezi

D vitamini doğada, deride sentezlenen vitamin D₃ (kolekalsiferol) ve besinlerle alınan vitamin D₂ (ergokalsiferol) olmak üzere iki formda bulunur. Vitamin D₂ ve D₃ ün her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize oldukları için ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılırlar (157, 158).

İnsanlar için ana kaynak yiyeceklerden ve diyet desteklerinden alınarak, deride UV-B yani radyasyonun etkisiyle 7 dehidrokolesterolden sentezlenen vitamin D₃'tür. Vitamin D₂'ye göre daha az toksiktir (158).

Vitamin D₃, kolesterolün prekürsörü olan 7-dehidrokolestrolün (provitamin D₃) bir türevidir. Cilt, gün ışığı veya belirli yapay ışık kaynaklarına maruz

kaldığında, ultraviyole radyasyon epidermise girer ve 7-dehidrokolestrolün vitamin D₃'e transformasyonuna neden olur. Dalga boyları 290–315 nm arası olan ışınlar, 7-dehidrokolestroldeki C5 ve C7 'deki çift bağlar tarafından emilir ve böylece vitamin D₃ oluşur. Özellikle ilkbahar, yaz ve sonbahar aylarında gündüz saat 10:00 ile 15:00 arasında cildin direkt güneş ışınlarına maruz kalması sonucu ciltte vitamin D₃ sentezi gerçekleşir. Bir defada güneşe maruz kaldıktan bir kaç saat sonra ciltte, previtaminden vitamin D₃ yapılır. Vitamin D₃ sentezlendikten sonra vitamin D bağlayıcı protein (DBP/transkalsiferin) ile az bir kısmı da albumine bağlanarak epidermisten dolaşıma taşınır (157, 159)

Vitamin üretimi deri pigmentasyonuna ve negatif geri besleme mekanizmasına bağlıdır (160). Ciltteki melanin ultraviyole fotonları için 7-dehidrokolestrolle yarışır ve böylece vitamin D₃ sentezini sınırlayabilir. Deniz kıyafeti giyen bir erişkinin bir minimal eritemal doz (MED) UV radyasyona maruz kalması sonrası ciltte sentezlenen D vitamini miktarı, oral olarak alınan 10 000-25 000 IU D vitaminine eş değerdir ve dolaşımda kalma süresi eksojen olarak alınanın iki katı kadardır.

Bunun dışında az miktarda bazı doğal hayvansal kaynaklarla D₃ formunda ve ihmal edilebilecek kadar da bitkisel kaynaklarla D₂ formunda vücuda alınabilir. Bu eksojen kaynaklar arasında somon, uskumru, sardalya gibi bazı yağlı balıklar, doğu Asya'da yetişen bir tür mantar ve yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi sayılabilir (158). Ayrıca Amerika ve Kanada ile bazı Avrupa ülkelerinde süt, yoğurt, peynir, bazı tahıllar, bazı ekmek çeşitleri ve portakal suları D vitamini ile zenginleştirilmiş olarak satılmaktadır. Hiçbir gıda maddesi günlük ihtiyacı karşılayacak kadar vitamin D içermez, vitamin D'nin yeterli düzeyde olması sadece yeterli güneş ışığına bağlıdır (157).

Vitamin D₂ ve D₃'ün metabolizmaları benzerdir. Ancak literatürde vitamin D₃'ün D₂'ye göre kan 25-OH vitamin D seviyelerini yükseltmede ve idame ettirmede %87 daha potent olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (161).

1.4.2 D Vitamini Metabolizması

Kanda taşınan vitamin D₂ ve D₃, önce karaciğerde hepatik mitokondriyal ve /veya mikrozomal enzimler ile 25-OH vitamin D'ye ve sonra da böbrekte 1 α hidroksillenerek biyolojik aktif form olan 1,25 (OH)₂ vitamin D'ye dönüştürülür (162).

Karaciğerdeki 25 hidroksilasyon reaksiyonu çok hızlı ve kontrolsüzdür ve dolayısıyla endojen yolla sentezlenen veya eksojen yolla alınan D vitamininin tümünü yansıtır. Dolaşımdaki esas metabolitlerden birisi olan 25-OH vitamin D'nin yarılanma ömrü yaklaşık 21 gündür. Serumda 25-OH vitamin D ve bazı metabolitleri 'Competitive binding assay' yöntemiyle ölçülmektedir. Farklı laboratuarlarda normal serum 25-OH vitamin D düzeyi 8- 80ng/mL arasında değişmektedir. Güneş ışığına yoğun maruz kalan şahıslarda 25-OH vitamin D düzeyi, kalsiyum metabolizması üzerine herhangi bir kötü etkisi olmaksızın 100 ng/mL'ye kadar çıkabilmektedir. Serum 25-OH vitamin D düzeyleri genellikle hem 25-hidroksi vitamin D₂ [25 (OH) D₂] hemde hem 25-hidroksi vitamin D₃ [25 (OH) D₃] 'ün ikisini birden yansıtmaktadır. Bu iki 25- hidroksillenmiş radikalın oranı diyetle vitamin D₂ ve vitamin D₃ 'ün göreceli miktarına ve gün ışığına maruziyet sonucu oluşan previtamin D₃ miktarına bağlıdır (159).

D vitamininin hepatik 25-hidroksilasyonu, ürünün "geri besleme" kontrolü yoluyla denetlenir. Öte yandan diyetle alım ya da endojen vitamin D₃ sentez artışı, serum 25-OH vitamin D düzeylerini yükseltir. 25-OH vitamin D, karaciğerde oluşuktan sonra vitamin D-bağlayıcı proteine bağlanır. Ardından, hem C₁ ve hem de C₂₄'te bir stereospesifik hidroksilasyona uğrayarak böbreğe taşınır (159).

Böbrek 25-OH vitamin D'nin biyolojik olarak aktif metabolitine dönüşümünde çok önemli bir rol oynar. Hipokalsemi varlığında renal 25-OH vitamin D-1 α hidroksilaz aktivitesi artar ve 25- OH vitamin D'nin 1, 25-OHvitamin D' ye dönüşüm hızı artar. Bununla birlikte hipokalsemi bu hidroksilasyonu direkt olarak kontrol etmeyebilir. Serum kalsiyumunda normalin altında herhangi bir düşüş PTH sekresyonunun artışı için bir uyarıdır ki bu da renal proksimal toplayıcı tübülde 1, 25-OH vitamin D sentezini artırır. Renal 1, 25-OH vitamin D üretimi parathormonun (PTH) dolaşımında (ve muhtemelen renal intraselüler) fosfat konsantrasyonunu

düşürücü etkilerini artırır. 1,25-OH vitamin D aynı zamanda 25-OH vitamin D-1- α -hidroksilaz aktivitesini azaltıp 25-OH vitamin D'nin 24R,25- dihidroksivitamin D'ye [24,25 (OH) 2D] dönüşümünü artırarak 25 (OH) D metabolizmasını da etkiler. 24,25-OH vitamin D normalde serumda 0,5–5,0 ng/mL konsantrasyonunda bulunur. 24,25-OH vitamin D aynı zamanda 25-OH vitamin D–1- α -hidroksilaz için de bir substrat olup 1 α 24R,25-trihidroksivitamin D'ye [1,24,25 (OH)3D] dönüştürülür, bu da biyolojik olarak inaktif bir madde olan kalsitriol asite metabolize olur. 1,25-OH vitamin D için nükleer reseptörler içeren kondrositler, derideki keratinosit ve fibroblastlar ve intestinal ve melanom hücreleri de 25-OH vitamin D'yi 24,25-OH vitamin D'ye metabolize edebilir (159).

1,25-OH vitamin D reseptörleri bu hormon için böbrek, barsaklar ve kemiğe klasik hedef organlar olarak bilinmeyen cilt, meme, hipofiz, paratiroidler, kalp kası, tiroid, pankreas beta hücreleri, akciğer, karaciğer, kolon, prostat gonadlar, beyin, iskelet kası, düz kas dolaşımdaki monositler ile aktive B ve T lenfositlerinde de bulunmaktadır (162).

Serum vitamin D ve 25-OH vitamin D düzeyleri, mevsimlerle ve D vitamini alımı ile değişirken, 1,25-OH vitamin D düzeyleri mevsimsel varyasyonlar, diyetle vitamin D artışı ya da gün ışığına maruziyetten etkilenmemektedir. D vitamini alımı ve dolaşımda 25-OH vitamin D düzeyi yeterli olduğu sürece dolaşımda 1,25-OH vitamin D konsantrasyonunu sıkı kontrol etmek amacıyla metabolik etkiler renal 25-OH vitamin D–1 α - hidroksilazı kontrol eder. Serum 1,25-OH vitamin D konsantrasyonu 16–65 pg/mL ve serum yarılanma ömrü 3–6 saat arasında değişir (159). Böbrekteki hidroksilasyon PTH, hipokalsemi ve hipofosfatemi ile regüle olurken, 1,25-OH vitamin D ile inhibe olur.

1.4.3 D vitamini ve Kalsiyum Metabolizması

D vitamininin en iyi bilinen etkisi kalsiyum metabolizması üzerine olmandır. D vitamini, oral olarak alınan kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu artırarak ve renal kalsiyum itrahını azaltarak, kan kalsiyum seviyesini yükseltir. Osteoblastik aktiviteyi uyarır, kemik matriksin kalsifikasyonunu stimüle eder. Dolaşımda yeterli miktarda bulunan aktif D vitamini ve kalsiyum negatif feedback yoluyla PTH üretimini baskılar (163).

D vitamini eksikliğinde kan Ca konsantrasyonu azalır, buna bağlı sekonder hiperparatiroidizm gelişir. Kemiklerde osteoklastik aktivite artar, kemik mineral dansitesinde düşüklük, osteopeni ve osteoporoz gelişir. Yapılan çalışmalar D vitamini eksikliğinde vertebral ve non-vertebral kırık riskinin arttığını ortaya koymaktadır. Ayrıca yine sekonder hiperparatiroidi üzerinden artan fosfatüri sonucu serum fosfor seviyesi azalır. Kan Ca ve fosfor dengesindeki bu bozulma sonucu kemik mineralizasyonu aksar ve çocuklarda raşitizm, erişkinlerde osteomalazi ortaya çıkar (164- 166)

Vitamin D'nin kalsiyum metabolizmasında ki rolünü kısaca özetlersek; (159)

- 1) Kalsiyum ve fosforun barsaktan emiliminin uyarılması
- 2) PTH ile birlikte kemikten kalsiyum emiliminin uyarılması
- 3) Böbreğin distal tübüllerdeki PTH'na bağımlı kalsiyum geri emiliminin uyarılması
- 4) Direkt olarak barsaktan emilimi uyararak kalsiyum/fosfor seviyelerinin dengelenmesi
- 5) Besinle alınan kalsiyum vücudun ihtiyaçlarını karşılamayacak kadar yetersiz ise, nöromusküler aktivitenin korunması için serum kalsiyum 24 seviyelerini normal değerlerde tutmak üzere kemikte ki kalsiyum depolarını serbest bırakacak olan olgun osteoklastları oluşturmaları için monositik hücrelerin uyarılması
- 6) Hücre büyümesi ve farklılaşması.

D Vitamini ve Kas iskelet Sistemi

İlk olarak 1985'te fare miyoblast kültüründe VDR'nin saptanmasıyla kas hücrelerinin D vitamini için target organlardan biri olduğu anlaşılmış (167) ve yakın zamanda iskelet kası hücrelerinden de VDR izole edilmiştir (168). Vitamin D eksikliğinin kas zayıflığındaki mekanizması kalsidiolün kasta VDR'lere bağlanması ile ilişkilidir. Vitamin D eksikliğinde VDR'ler ve kalsidiolün bağlanma bölgeleri azalır. Bu nedenle kas gücünün sağlanmasında kalsidiol kalsitriolden daha önemli yer tutmaktadır (157)

D vitamini kas hücresinde;

Sarkolemma ve sarkoplazmik retikulum üzerindeki kalsiyum pompa aktivitesi aracılığıyla hücre içine kalsiyum alımını düzenler ve hücre içi kalsiyum seviyelerini değiştirir. Bu sayede kas kasılma ve gevşemesi üzerine etki eder.

ATP sentezinde kullanılan ve bu yolla enerji metabolizmasında rol alan fosforun hücre içine alımını ve depolanmasını uyarır.

Diferensiasyon ve proliferasyonu stimule eder (162).

Ayrıca kastaki VDR ekspresyonunun yaşlanmayla azaldığı gösterilmiş ve yaşla ortaya çıkan kas kuvvetindeki azalmanın VDR ekspresyonundaki bu azalmanın bir sonucu olabileceği iddia edilmiştir (169). Yine VDR polimorfizmi olarak adlandırılan VDR geninin DNA sekansındaki bazı dizilim farklılıklarının da kişiler arası kas kuvveti farkında rol oynadığı saptanmıştır (170, 171). D vitamini düzeyleri ile kas kontraktilesi, kas gücü ve postural stabilite arasında güçlü bir korelasyon vardır. D vitamini eksikliğinde kasta osteomalazik miyopati denilen tablo ortaya çıkar. Kaslarda yaygın ağrı, proksimal kaslarda kuvvetsizlik, sandalyeden kalkma ve merdiven çıkmada güçlük, düşme sıklığında artış, parestezi ve yürüme bozukluğu görülür. Fizik muayenede kalca fleksörleri, ekstansörleri ve abduktörleri ile diz fleksör ve ekstansörlerinde kuvvet kaybı tespit edilebilir, duyu ve derin tendon refleksleri korunmuştur. Kas biopsilerinde tip 2 liflerde atrofi, yağ infiltrasyonu ve fibrozis ile karakterizedir (172). Yaşlanma ile kötü fiziksel performans da düşme ile ilişkilendirilmiştir (157). Düşme sıklığındaki artış ani denge kayıplarında hızlı cevap oluşumunu sağlayan tip 2 liflerdeki dejenerasyona bağlanabileceği gibi, ayrıca D vitamini eksikliğinin diğer bir sonucu olan vestibuler disfonksiyonun da bu tabloda rolü olabileceği ifade edilmektedir (173). Nonspesifik kas iskelet sistemi ağrısı olan hastaların %93 'ünde vitamin D eksikliği saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliğinde %94 hastada kas güçsüzlüğü ve kemik ağrısı görülmüştür (157).

1.4.4 D Vitamini Eksikliği

D vitamininin çoklu sistemler üzerindeki fizyolojik etkileri göz önüne alındığında ve patolojilerin önlenmesi için gerekli kritik değerler incelendiğinde bugün yeterlilik sınırı 30 ng/mL olarak belirlenmiştir. Kanda D vitamini seviyeleri ve yorumu Tablo 2.5'te verilmiştir (165, 174).

Tablo 2. D vitamini seviyeleri ve yorumu

| D vitamini düzeyi | | Yorum |
|--------------------------|---------------|--------------------|
| ng/mL | nmol/L | |
| >30 | >75 | Yeterlilik |
| 20-30 | 50-75 | Yetersizlik |
| <20 | <50 | Eksiklik |

Bu tanımlamalara göre bugün dünyadaki tüm çocuk ve erişkinlerin %30-50'sinde; Avrupa, Amerika ve Kanada'daki erişkin erkek ve kadınların ise %20-100'ünde D vitamini eksikliği olduğu düşünülmektedir (160, 165).

Nedeni ne olursa olsun laboratuvar değerlerine bakıldığında vitamin D eksikliğinde kalsiyum düzeyleri normal veya düşük, oysa fosfor ve 25-OH vitamin D düzeyleri sürekli düşüktür. Bunun tersine sekonder hiperparatiroidi nedeniyle 1,25-OH vitamin D düzeyleri normal veya yükselmiş olabilir ve gerçekte dolaşımdaki 1,25-OH vitamin D düzeyleri 25-OH vitamin D düzeyinden 1000 kat daha düşüktür. Hipokalsemi sadece vitamin D eksikliğinin kronik ve ağır olduğu durumlarda görülür. Bu durum tetani oluşturabilecek kadar ağır olabilir (175).

İnsanlar için D vitamininin en önemli kaynağı güneşten gelen UV-B ışınlarıdır. Dolayısıyla bu ışınların cilde girişine mani olan her türlü faktör D vitamini eksikliğine sebep olabilir (165).

1.4.5 Risk Faktörleri

1.4.5.1 Yetersiz güneş ışını

Son yıllarda UV radyasyonun çeşitli cilt kanserlerine sebep olduğu yönünde yapılan bilimsel yayınlar ve bu etkiden korunmak amacıyla, güneş koruma faktörü 15 olan güneşten koruyucu kremlerin kullanılmasının, UV-B radyasyonu %99 oranında absorbe ettiğini ve bu kremlerin kullanımı sonucu deride D vitamini sentezinin %99 oranında azaldığını gösteren yayınlar vardır (176).

Kapalı giyim tarzı da yine UV-B ışınlarının cilde ulaşmasını engellemek yoluyla D vitamini seviyelerinin düşük olmasına yol açar (163).

Ten rengi koyu olan bireylerde ciltte fazla miktarlarda bulunan melanin de UV-B radyasyon için önemli bir absorbandır ve bu nedenle AfroAmerikalılarda ve esmer tenli kişilerde D vitamini sentezi açık tenli kişilere göre önemli oranlarda düşüktür (177). Düşük D vitamini düzeylerine rağmen osteoporotik kırıklar bu kişilerde daha az görülür. Bunun da nedeninin intestinal Ca ve D vitamini emilim özellikleri, PTH aktivasyonuna iskelet direnci ve diğer bilinmeyen mekanizmalar olduğu düşünülmektedir (158).

Diğer faktörler: Enleme, güneş ışığındaki mevsimsel değişimlere, güneş ışınlarının yeryüzünde geldiği açıya (güneş zirve açısı, zenith açısı) hava kirliliğinin düzeyine bağlıdır. UV-B maksimum olarak saat 10-14 arası bulunur.; mayo ile 1 minimal eritematöz ışın dozu almak vitamin D 'nin 20.000 IU eş değerinde koruma sağlar. Yüksek enlemlerde, bu saatler dışında ve kış mevsiminde güneş ışınlarının dünyaya ulaştığı açı olan Zenith açısının daha büyük olması ve ışınların daha fazla mesafe katetmesi nedeniyle atmosferi geçip cilt yüzeyine ulaşan UV-B fotonlarının miktarı azalır ve açı arttığı için previtamin üretiminden sorumlu olan yüksek enerjili ultraviyole fotonların daha fazla bir kısmı ozon tabakası tarafından emilir (178, 157). Bu nedenle kuzey ve güney yarım kürede özellikle 33. enlemin sırasıyla kuzey ve güneyinde kalan bölgelerde yaşayanlarda kış aylarında D vitamini sentezi hemen hiç gerçekleşmemektedir (164).

1.4.5.2 Yaş

Yaş ilerledikçe cildin vitamin D₃ üretim kapasitesi azalır (157). Bunun nedeni yaşla birlikte ciltte, D vitamini prekursorü olan 7-dehidrokolesterol konsantrasyonunun azalmasıdır. Buna göre 70 yaşındaki bir insanda ciltteki 7-dehidrokolesterol miktarı genç erişkindekinin %25'i kadardır ve sonuç olarak D vitamini sentezi de %75 azalmıştır (179). Ayrıca, süt alımında azalma ve yaşla bağlantılı laktoz intoleransı olur. Yaşlanan böbreklerle birlikte vitamin D renal dönüşümünde azalma meydana gelir. İmmobilite de bu durumu destekler (175).

1.4.5.3 Diyet

Vitamin D den zengin yiyecekleri kısıtlamak, örneğin yağlı balık, karaciğer yağı, zenginleştirilmiş yiyecekleri alım azlığı veya bu katkıları kullanmamak; kesin vejeteryanlar ve süt içmeyenler risk altındadır (175)

Önemli bir sorun haline gelen obezite de vitamin D eksikliği ile ilişkilidir. D vitamini yağda çözünen bir vitamin olduğu için vücut kitle endeksi 30 kg/m² ve üzeri olan kişilerde D vitamininin vücut yağında birikmesi biyoyararlılığını azaltır (157)

Kisiye özel emzirme de, insan sütünde vitamin D düşüktür; Vitamin D'nin 4000 IU vitamin D ile suplementasyonu hem annede hemde çocukta yeterli düzeylerde başarı sağladığı gösterilmiştir.

1.4.5.4 İlaç etkileşimleri

Vitamin D aktivitesini bozan veya klirensini artıran bazı antiepileptikler (fenitoin, karbamazepin), glukokortikoidler, rifampin, İnsan İmmun Yetmezlik Virusu (Human Immunodeficiency Virus/HIV) tedavisinde kullanılan bazı antiretroviral ajanlar ve lityum eksikliğe yol açabilir (165).

Vitamin D absorpsiyonunu bozan ilaçlar mineral yağlı laksatifler veya yağ yerine geçen ilaçlardır (175).

1.4.5.5 Diğer faktörler

Oral yolla alınmış olan D vitamininin barsaklardan emilimini engelleyen Crohn, Whipple, Çöliak hastalıkları ve kistik fibrozis gibi malabzorpsiyonla giden durumlar, ayrıca karaciğer ve böbreklerdeki hidroksilasyon reaksiyonlarının bozulduğu hepatik ve renal yetmezlikler de, D vitamini eksikliği sebebi olabilir (165).

Bugün D vitamini eksikliği tüm dünya üzerinde neredeyse bir pandemi halini almıştır. Daha önce bahsedilen, eksikliğin çoklu sistemler üzerindeki olumsuz etkilerine ilaveten Amerika'da 2008 yılında yapılan ve tüm populasyonu yansıtan bir çalışmada D vitamini seviyesi 17,8 ng/ml'nin altında olan bireylerde tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde %26 artış olduğu tespit edilmiştir (180). Tüm bu bilgilerin ışığında D vitamininin günümüzdeki önemi giderek artmaktadır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Hasta ve kontrol grubu

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran hastalar 3 gruba ayrıldı. Birinci grup FMS (50), ikinci grup MAS (50) ve üçüncü grup sağlıklı kontrol (50) grubunu oluşturdu. Çalışmaya 18 yaşından küçük ve 50 yaşından büyük hastalar, sistemik inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlar, endokrin sistem hastalığı olanlar (diyabet, hipotiroidi, hipertiroidi), sosyokültürel açıdan iletişim kurulamayacak hastalar, çalışma zamanında akut ya da bilinen klinik açıdan karışıklığa yol açacak hastalığı olanlar (malignite, fraktür vs.) ve gebe hastalar dahil edilmedi.

Polikliniğimize kronik ağrı ile gelen hastaların fibromiyalji ve miyofasial ağrı nedeni ile son üç ay içerisinde rutin olarak istenilen tam kan sayımı, RF, sedimantasyon, CRP, kalsiyum, fosfor, parathormon, D vitamini, TSH, sT3, sT4 değerlerine, açlık kan şekeri, lipid parametrelerine dosyalarından ulaşıldı.

Her üç gruptaki hastalar ACR 2010 fibromiyalji sınıflandırma kriterleri ve miyofasial ağrı sendromu tanı kriterleri ile değerlendirilecektir. Hastalara Fibromiyalji etki anketi (FEA) doldurulacaktır.

Sonuçlar bilgisayar ortamında SPSS programı yardımıyla değerlendirilecektir. Veriler tanımlayıcı istatistik yöntemleri, Student's t-test, eşdeğerleri ve varyans analizi kullanılarak analiz edilecektir. Değerlendirmelerde $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak belirlenecektir.

Çalışma öncesi, her hastaya, bu çalışmanın amacı ve uygulanacak prosedür konusunda bilgi verilerek, çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların hasta bilgilendirilmiş onay formunu dikkatlice okumaları sağlandı. Okuryazar olmayanlara yüksek sesle okunarak detaylar anlatıldı ve müsaadeleri alındı.

Çalışmamız Fırat Üniversitesi etik kurulu tarafından etik açıdan uygun bulundu ve onaylandı.

2.2 Çalışma protokolü

2.2.1 Demografik özellikler

Hastaların yaş, boy, vücut ağırlığı, soygeçmişi, medeni durumu, çalışma durumları, eğitim durumları, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, sigara ve alkol alışkanlıkları, menapoz varlığı, fiziksel aktivitesi, standart formda (FMS tarama formu Ek-2) sorgulandı. Hassas noktalar değerlendirildi. Hastaların boy ve kilo ölçümünden vücut kitle indeksi (VKI: Ağırlık (kg) / Boy (m)²), kaydedildi.(Ek-2)

2.2.2 Visual Analog Skala

Hastaların ağrı düzeyini belirlemek için VAS ağrı skoru ölçüldü. 0-10 cm'lik çizelgede hastaya, hiç ağrı olmaması 0, hayatta hissedilen en şiddetli ağrı 10 olarak açıklandı ve ağrı şiddetini işaretlemesi istendi. Daha sonra milimetrik cetvelle işaretlenen nokta ölçülüp kaydedildi (181, 182).

2.2.3 Fibromiyalji etki anketi

Fibromiyalji sendromu hasta grubunda fonksiyonel durumu değerlendirmek amacıyla fibromiyalji etki anketi (FEA) kullanıldı.

Hastalara uygulanan fiziksel etki ölçeği Burchardt ve ark. tarafından FMS hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiş ve ülkemize özgü geçerlik güvenilirlik uyarlaması Sarmer ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu ölçek 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 iyileşmeyi veya hastalıktan daha az etkilenildiğini gösterir. FEA hasta tarafından doldurulur ve tamamlanması yaklaşık 5 dk sürer. Her alt başlığın maksimum olabilecek skoru 10'dur. Böylece toplam maksimum skor 100'dür. Ortalama bir FMS hastası 50 puan alırken, daha şiddetli etkilenmiş FMS hastaları genellikle 70 ve 70'in üzerinde puan alır.

İlk başlık 11 soru içerir ve fiziksel fonksiyon skalasını oluşturur. On bir soru skorlanır ve 1 fiziksel engellik toplam skoru elde edilir. Her alt başlık 4'lü Likert tipi skala ile puanlanır. Her alt başlık 0 (her zaman) - 3 (hiçbir zaman) arası puanlanır ve maksimum puan 33 olabilir. Hasta tarafından işaretlenen soruların puanları toplanır,

soru sayısına bölünür ve 0-3 arası bir ortalama sonuç elde edilir. İkinci başlık ters olarak skorlanır böylece daha yüksek skor engellilik anlamına gelmiş olur (örnek: 0=7, 1=6, 2=5, 3=4, 4=3, 5=2, 6=1, 7=0). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. Üçüncü başlık direkt olarak puanlanır (örnek: 7=7, 0=0). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. 4-10 arası sorular hasta tarafından 10 aşamalı puanlanır, skor her soru için 0-10 arasında puan alır. Hasta bir soruda eğer 2 rakam arasını işaretlerse 0,5 puan anlamına gelir. Her sorudan elde edilen cevaplar toplanıp toplam sonuç elde edilebilmesi için bir normalizasyon prosedürü gereklidir. Normalize edilmiş skorlar 0-10 arası puanlanmış olur ve 0= engellilik yok ve 10 = maksimum engellilik anlamına gelir.

Eğer hasta tüm soruları yanıtlamamışsa elde edilen toplam sonuç 10'la çarpılıp işaretlenen soru sayısına bölünür (Ek-3) (183, 184).

2.2.4 Sınıflandırma kriterlerinin uygulanması

2.2.4.1 ACR 2010 sınıflandırma kriterlerinin uygulanması

Hastalara, geçen hafta boyunca ACR 2010 sınıflandırma kriterlerinin belirlediği 19 noktada ağrı olup olmadığı sorgulandı ve ağrıyan bölgeler kaydedildi. YAI'yı (yaygın ağrı indeksi) hesaplamak için ağrıyan bölgelerin sayısı kaydedildi.

Hastalar, geçen hafta boyunca 3 ana semptom (yorgunluk, sabahları dinlenmiş olarak uyanmama, bilişsel semptomlar) açısından sorgulandı. Problemi olmayanlar 0; hafif ya da gelip geçici problemleri olanlar 1; orta düzey, hatırı sayılır problemleri olanlar 2; ciddi, yaygın, devamlı, hayatı zorlaştıran problemleri olanlar 3 puan verilerek skorlandı. Hastalar, geçen 3 ay boyunca 39 somatik semptom açısından sorgulandı. Somatik semptom sayısı 0 olan hastalar, semptom yok 0; somatik semptom sayısı 1-13 olan hastalar, az sayıda semptom 1; somatik semptom sayısı 14-26 olan hastalar, orta düzeyde semptomlar 2; somatik semptom sayısı 27-39 olan hastalar, çok sayıda semptom 3 puan verilerek skorlandı. 3 ana semptomdan elde edilen skorlar ve somatik semptomlardan elde edilen skorlar toplanarak SC (semptom ciddiyeti) ölçek skoru hesaplandı (Ek-4).

Benzer düzeyde en az 3 aydır semptomları olan, yaygın ağrı indeksi (YAI) ≥ 7 ve semptom ciddiyeti (SC) ölçek skoru ≥ 5 ya da YAI 3-6 ve SC ölçek skoru ≥ 9 olan hastalar ACR 2010 sınıflandırma kriterlerini karşıladılar.

2.3 Biyokimyasal laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeleri

Hastaların rutin kontrolleri için bakılan tam kan sayımı, kan sedimentasyon değerlerine, serum tam kan sayımı, RF, sedimentasyon, CRP, kalsiyum, fosfor, parathotmon, D vitamini, TSH, sT3, sT4 değerlerine, açlık kan şekeri, lipit parametreleri değerleri kaydedildi.

2.4 İstatiksel analizler

Tüm istatistiksel değerlendirmeler ‘Statistical Packages for Social Sciences Version 22.0 for MS Windows’ programı ile yapıldı. Veriler parametrik veya nonparametrik istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı değerler sayı, yüzde, ortalama±standart sapma ile belirtildi. Gruplar arası karşılaştırmada kategorik değişkenler için ki kare testi, sürekli değişkenler için T testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında T testi yerine Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için Spearman korelasyon testi uygulandı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran hastalar 3 gruba ayrıldı. Birinci grup FMS (50), ikinci grup MAS (50) ve üçüncü grup sağlıklı kontrol (50) grubunu oluşturdu. FMS grubunun yaş ortalaması $44,4\pm 8,33$ (27-59) yıl, MAS grubunun yaş ortalaması $43,9\pm 9,39$ (19-60) yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması $44,56\pm 9,93$ (22-60) yıl idi. FMS grubunda VKİ ortalaması $29,79\pm 5,05$ (20,9-40,2) kg/ cm², MAS grubunda $25,892\pm 2,58$ (20,8-31,2) kg/ cm² iken kontrol grubunda $27\pm 4,91$ (16,4-38,2) kg/ cm² idi. FMS grubu MAS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede boyu daha kısaydı; ancak kilo ve BMI açısından FMS hastaları MAS ve kontrol grubuna göre daha kilolu ve BMI'leri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo 3, 4, 5).

Tablo 3. FMS Ve MAS Gruplarında Bakılan Demografik Özellikler

| | FMS grubu | MAS grubu | p |
|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------|
| N | 50 | 50 | |
| Yaş (yıl) | $44,4\pm 8,33$ (27-59) | $43,9\pm 9,39$ (19-60) | >0,05 |
| Boy (cm) | $161,14\pm 6,81$ (145-178) | $164,16\pm 3,5$ (157-171) | <0,05 |
| Kilo (kg) | $77,35\pm 13,6$ (53-110) | $69,76\pm 6,9$ (55-85) | < 0,05 |
| BMI (kg/cm ²) | $29,79\pm 5,05$ (20,9-40,2) | $25,892\pm 2,58$ (20,8-31,2) | <0,05 |

Tablo 4. FMS Ve Kontrol Gruplarında Bakılan Demografik Özellikler

| | FMS grubu | Kontrol grubu | P |
|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------|
| N | 50 | 50 | |
| Yaş (yıl) | $44,4\pm 8,33$ (27-59) | $44,56\pm 9,93$ (22-60) | >0,05 |
| Boy (cm) | $161,14\pm 6,81$ (145-178) | $161,92\pm 6,2$ (142-175) | >0,05 |
| Kilo (kg) | $77,35\pm 13,6$ (53-110) | $70,88\pm 11,87$ (42-95) | <0,05 |
| BMI (kg/cm ²) | $29,79\pm 5,05$ (20,9-40,2) | $27\pm 4,91$ (16,4-38,2) | <0,05 |

Tablo 5. MAS Ve Kontrol Gruplarında Bakılan Demografik Özellikler

| | MAS grubu | Kontrol grubu | P |
|--------------|-------------------------|----------------------|----------|
| N | 50 | 50 | |
| Yaş (yıl) | 43,9±9,39 (19-60) | 44,56±9,93 (22-60) | >0,05 |
| Boy (cm) | 164,16±3,5 (157-171) | 161,92±6,2 (142-175) | >0,05 |
| Kilo (kg) | 69,76±6,9 (55-85) | 70,88±11,87 (42-95) | >0,05 |
| BMI (kg/cm2) | 25,892±2,58 (20,8-31,2) | 27±4,91 (16,4-38,2) | >0,05 |

Fibromiyalji sendromu grubunda çalışan oranı %4 iken MAS grubunda %30 ve kontrol grubunda % 28 olarak bulundu. FMS ve diğer iki grup arasında çalışmayan hasta sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (Tablo 6).

Tablo 6. FMS ve MAS grubu çalışma durumu

| Çalışma durumu | FMS grubu | MAS grubu | Kontrol grubu | P |
|----------------|------------------|------------------|----------------------|--------------|
| | | | | 0.002 |
| Çalışan | 2 (%4) | 15 (%30) | 14 (%28) | |
| Çalışmayan | 48 (%96) | 35 (%70) | 36 (%72) | |

Fibromiyalji sendromu grubunda okuma yazma bilmeyen oranı %14, ilköğretim mezunu %62, lise mezunu oranı %14, üniversite mezunu oranı %10 bunundu. MAS grubunda okuma yazma bilmeyen oranı %18, ilköğretim mezunu %30, lise mezunu oranı %36, üniversite mezunu oranı %16 ve kontrol grubunda okuma yazma bilmeyen oranı %10, ilköğretim mezunu %52, lise mezunu oranı %20, üniversite mezunu oranı %18 bulundu. FMS grubunda diğer iki gruba göre eğitim düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu (Tablo 7)

Tablo 7. FMS ve MAS grubu eğitim durumu

| Eğitim durumu | FMS grubu | MAS grubu | Kontrol grubu | P |
|-------------------|-----------|-----------|---------------|--------------|
| | | | | 0.036 |
| Okur-yazar değil | 7 (%14) | 9 (%18) | 5 (%10) | |
| İlköğretim mezunu | 31(%62) | 15 (%30) | 26 (%52) | |
| Lise mezunu | 7 (%14) | 18 (%36) | 10 (%20) | |
| Üniversite mezunu | 5 (%10) | 8 (%16) | 9 (%18) | |

Fibromiyalji sendromu grubunda %8'i bekar, %92'si evli iken MAS grubunda %10'u bekar, %90'ı evli ve kontrol grubunda %26'sı bekar , %74'ü evli olarak bulundu. Kontrol grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede bekar oranı fazla bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. FMS ve kontrol grubu medeni durum

| Medeni durum | FMS grubu | MAS grubu | Kontrol grubu | P |
|--------------|-----------|-----------|---------------|--------------|
| | | | | 0.017 |
| Bekar | 4 (%8) | 5 (%10) | 13 (%26) | |
| Evli | 46 (%92) | 45 (%90) | 37 (%74) | |

Fibromiyalji sendromu grubunda sigara kullanan hasta oranı 12 (%24), sigara kullanmayan hasta oranı 38 (%76) bulundu MAS grubunda sigara kullanan hasta oranı 19 (%38), sigara kullanmayan hasta oranı 31 (%62) ve kontrol grubunda sigara kullanan hasta oranı 11 (%22), sigara kullanmayan hasta oranı 39 (%78) olarak bulundu. Sigara kullanımını açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9. FMS ve MAS grubunda sigara kullanımı

| Sigara kullanımı | FMS grubu | Kontrol grubu | Kontrol grubu | P |
|--------------------|-----------|---------------|---------------|-------|
| | | | | 0,812 |
| Sigara kullanan | 12 (%24) | 19 (%38) | 11 (%22) | |
| Sigara kullanmayan | 38 (%76) | 31 (%62) | 39 (%78) | |

Fibromiyalji sendromu grubunda ağrı süresi ortalama $4,43\pm 2,90$ iken kontrol grubunda $0,00\pm 0,00$ idi. FMS grubunda ağrı VAS skoru ortalama $70,8\pm 14,7$ iken kontrol grubunda $0,00\pm 0,00$ idi. FMS ve kontrol grubu arasında ağrı süreleri ve ağrı VAS skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 10, 11, 12)

Tablo 10. FMS ve MAS grubunda Ağrı süreleri , ağrı VAS skoru ve FİQ değeri

| | FMS grubu | MAS grubu | P |
|---------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|
| Ağrı süresi (yıl) | $4,4\pm 2,9$ (1-10) | $7,06\pm 2,69$ (2-15) | 0,071 |
| Ağrı VAS skoru (cm) | $72,1\pm 14,7$ (34-95) | $58,12\pm 15,01$ (31-79) | 0,003 |
| FİQ | $61,3\pm 12,79$ (28,33-86,38) | $42,5\pm 14,8$ (7,12-66,41) | 0,000 |

Tablo 11. FMS ve kontrol grubunda Ağrı süreleri, ağrı VAS skoru ve FİQ değeri

| | FMS grubu | Kontrol grubu | P |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|
| Ağrı süresi (yıl) | $4,4\pm 2,9$ (1-10) | $0,0\pm 0,0$ | 0,000 |
| Ağrı VAS skoru (cm) | $72,1\pm 14,7$ (34-95) | $0,0\pm 0,0$ | 0,000 |
| FİQ | $61,3\pm 12,79$ (28,33-86,38) | $16,39\pm 12,22$ (4,72-64,76) | 0,000 |

Tablo 12. MAS ve kontrol grubunda Ağrı süreleri , ağrı VAS skoru ve FİQ değeri

| | MAS grubu | Kontrol grubu | P |
|---------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------|
| Ağrı süresi (yıl) | $7,06\pm 2,69$ (2-15) | $0,0\pm 0,0$ | 0,000 |
| Ağrı VAS skoru (cm) | $58,12\pm 15,01$ (31-79) | $0,0\pm 0,0$ | 0,000 |
| FİQ | $42,5\pm 14,8$ (7,12-66,41) | $16,39\pm 12,22$ (4,72-64,76) | 0,000 |

Fibromiyalji sendromu ve MAS grupları arasında bakılan parametrelerden Platelet sayısı ve St4 değeri FMS grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken Parathormon ve sT3 değerleri MAS grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 13).

Tablo 13. FMS Ve MAS Gruplarında Bakılan Laboratuvar Parametreleri

| | FMS grubu | MAS grubu | p |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|
| Açlık Kan Şekeri (mg/dL) | 92,06±9,32 (73-113) | 91,9±11,26 (70-116) | >0,05 |
| Hemoglobin (g/dL) | 12,71±1,12 (9,6-15,7) | 13,2±0,96 (10,9-14,8) | >0,05 |
| Hematokrit (%) | 39,43±3,47 (31,8-50) | 40,23±2,89 (35-46,6) | >0,05 |
| WBC (10e3/μL) | 6,41±1,33 (3,97-9,87) | 6,8±1,54 (3,91-11,74) | >0,05 |
| Platelet (10e3/μL) | 312,24±87,43 (172-706) | 275,58±71,07 (141-489) | <0,05 |
| Sedimantasyon (mm/h) | 15,32±9,79 (2-53) | 13,7±8,23 (3-45) | >0,05 |
| CRP (mg/L) | 4,57±3,59 (3,1-20,7) | 4,01±2,01 (3,11-12) | >0,05 |
| Romatoid Faktör (IU/mL) | 11,54±1,83 (9,69-24) | 11,04±0,61 (9-11,4) | >0,05 |
| ALP (U/L) | 68,94±16,93 (37-114) | 76,82±16,7 (43-129) | >0,05 |
| sT4 (ng/dL) | 1,27±0,21 (1-1,82) | 1,18±0,14 (0,92-1,55) | <0,05 |
| sT3 (pg/mL) | 3±0,27 (2,3-3,5) | 3,3±0,45 (2,7-4,4) | <0,05 |
| TSH (mIU/L) | 1,72±0,94 (0,5-4,49) | 1,73±1,05 (0,01-4,68) | >0,05 |
| Parathormon (pg/mL) | 61,42±26,87 (21,8-148,3) | 86,26±35,56 (35,8-227,6) | <0,05 |
| Kalsiyum (mg/dL) | 9,43±0,51 (8,1-10,8) | 9,49±0,39 (8,54-10,65) | >0,05 |
| Fosfor (mg/dL) | 3,58±0,59 (2,3-5,7) | 3,37±0,4 (2,7-5) | >0,05 |

Fibromiyalji sendromu ve kontrol grupları arasında bakılan parametrelerden açlık kan şekeri ve sT4 değeri FMS grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14. FMS Ve Kontrol Gruplarında Bakılan Laboratuvar Parametreleri

| | FMS grubu | Kontrol grubu | p |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------|
| Açlık Kan Şekeri (mg/dL) | 92,06±9,32 (73-113) | 86,7±10,6 (59-113) | <0,05 |
| Hemoglobin (g/dL) | 12,71±1,12 (9,6-15,7) | 12,89±1,15 (10,1-15,3) | >0,05 |
| Hematokrit (%) | 39,43±3,47 (31,8-50) | 39,69±3,26 (32,9-47,1) | >0,05 |
| WBC (10e3/µL) | 6,41±1,33 (3,97-9,87) | 6,52±1,58 (2,04-11,73) | >0,05 |
| Platelet (10e3/µL) | 312,24±87,43 (172-706) | 291,8±67,2 (165-470) | >0,05 |
| Sedimantasyon (mm/h) | 15,32±9,79 (2-53) | 17,24±12,93 (3-68) | >0,05 |
| CRP (mg/L) | 4,57±3,59 (3,1-20,7) | 3,55±1,21 (3,14-9,71) | >0,05 |
| Romatoid Faktör (IU/mL) | 11,54±1,83 (9,69-24) | 11,32±0,29 (9,69-11,4) | >0,05 |
| ALP (U/L) | 68,94±16,93 (37-114) | 70,24±17,36 (43-104) | >0,05 |
| sT4 (ng/dL) | 1,27±0,21 (1-1,82) | 1,13±0,19 (0,71-1,7) | <0,05 |
| sT3 (pg/mL) | 3±0,27 (2,3-3,5) | 3,04±0,31 (2,2-3,6) | >0,05 |
| TSH (mIU/L) | 1,72±0,94 (0,5-4,49) | 2,19±1,24 (0,5-5,4) | >0,05 |
| Parathormon (pg/mL) | 61,42±26,87 (21,8-148,3) | 72,2±41,34 (28,7-235,7) | 0,05 |
| Kalsiyum (mg/dL) | 9,43±0,51 (8,1-10,8) | 9,36±0,41 (8,6-10,21) | >0,05 |
| Fosfor (mg/dL) | 3,58±0,59 (2,3-5,7) | 3,39±0,54 (1,8-4,6) | >0,05 |

Miyofasial ağrı sendromu ve kontrol grupları arasında bakılan parametrelerden Açlık kan şekeri ve sT3 değeri MAS grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 15).

Tablo 15. MAS Ve Kontrol Gruplarında Bakılan Labaratuar Parametreleri

| | MAS grubu | Kontrol grubu | p |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------|
| Açlık Kan Şekeri (mg/dL) | 91,9±11,26 (70-116) | 86,7±10,6 (59-113) | <0,05 |
| Hemoglobin (g/dL) | 13,2±0,96 (10,9-14,8) | 12,89±1,15 (10,1-15,3) | >0,05 |
| Hematokrit (%) | 40,23±2,89 (35-46,6) | 39,69±3,26 (32,9-47,1) | >0,05 |
| WBC (10e3/μL) | 6,8±1,54 (3,91-11,74) | 6,52±1,58 (2,04-11,73) | >0,05 |
| Platelet (10e3/μL) | 275,58±71,07 (141-489) | 291,8±67,2 (165-470) | >0,05 |
| Sedimantasyon (mm/h) | 13,7±8,23 (3-45) | 17,24±12,93 (3-68) | >0,05 |
| CRP (mg/L) | 4,01±2,01 (3,11-12) | 3,55±1,21 (3,14-9,71) | >0,05 |
| Romatoid Faktör (IU/mL) | 11,04±0,61 (9-11,4) | 11,32±0,29 (9,69-11,4) | >0,05 |
| ALP (U/L) | 76,82±16,7 (43-129) | 70,24±17,36 (43-104) | >0,05 |
| sT4 (ng/dL) | 1,18±0,14 (0,92-1,55) | 1,13±0,19 (0,71-1,7) | >0,05 |
| sT3 (pg/mL) | 3,3±0,45 (2,7-4,4) | 3,04±0,31 (2,2-3,6) | <0,05 |
| TSH (mIU/L) | 1,73±1,05 (0,01-4,68) | 2,19±1,24 (0,5-5,4) | >0,05 |
| Parathormon (pg/mL) | 86,26±35,56 (35,8-227,6) | 72,2±41,34 (28,7-235,7) | >0,05 |
| Kalsiyum (mg/dL) | 9,49±0,39 (8,54-10,65) | 9,36±0,41 (8,6-10,21) | >0,05 |
| Fosfor (mg/dL) | 3,37±0,4 (2,7-5) | 3,39±0,54 (1,8-4,6) | >0,05 |

Fibromiyalji sendromu MAS ve kontrol grupları arasında bakılan parametrelerden Ortalama trombosit hacmi değeri FMS grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Lipit profili ve D vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 16-17).

Tablo 16. FMS Ve MAS Gruplarında Bakılan OTH, Lipit profili, D vitamin değerleri

| | FMS grubu | MAS grubu | P |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------|
| Ortalama trombosit hacmi (fL) | 9,29±0,88 (7-12) | 8,45±0,98 (5,9-10,6) | <0,05 |
| Trigliserit | 159,61±81,25 (38-400) | 147,26±70,25 (60-410) | >0,05 |
| VLDL (mg/dL) | 32,2±17,08 (8-80) | 29,73±13,9 (13-82) | >0,05 |
| LDL (mg/dL) | 127,42±31,75 (71-200) | 131,6±36,07 (80-241) | >0,05 |
| HDL (mg/dL) | 50,72±8,32 (37,1-87,6) | 53,4±9,69 (39,1-86) | >0,05 |
| D vitamini (mikrogr/L) | 18,57±14,13 (1,1-85,8) | 11,38±11,58 (1,1-59,2) | >0,05 |

Tablo 17. FMS Ve Kontrol Gruplarında Bakılan OTH, Lipit profili ve D vitamin değerleri

| | FMS grubu | Kontrol grubu | P |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------|
| Ortalama trombosit hacmi (fL) | 9,29±0,88 (7-12) | 8,29±0,87 (6,1-10,1) | <0,05 |
| Trigliserit | 159,61±81,25 (38-400) | 147,26±70,25 (60-410) | >0,05 |
| VLDL (mg/dL) | 32,2±17,08 (8-80) | 30,14±18,55 (8-101,6) | >0,05 |
| LDL (mg/dL) | 131,6±36,07 (80-241) | 116,87±27,85 (62-198) | >0,05 |
| HDL (mg/dL) | 50,72±8,32 (37,1-87,6) | 50,25±6,79 (33,5-62,8) | >0,05 |
| D vitamini (mikrogr/L) | 18,57±14,13 (1,1-85,8) | 16,73±21,62 (1,4-94,9) | >0,05 |

Miyofasial ağrı sendromu ve kontrol grupları arasında bakılan parametrelerden Ortalama trombosit hacmi, lipit profili ve D vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 18).

Tablo 18. MAS ve Kontrol Gruplarında Bakılan OTH, Lipit profili ve D vitaminin değerleri

| | MAS grubu | Kontrol grubu | P |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| Ortalama trombosit hacmi (fL) | 8,45±0,98 (5,9-10,6) | 8,29±0,87 (6,1-10,1) | >0,05 |
| Trigliserit (mg/dL) | 147,26±70,25 (60-410) | 138,33±94,48 (39-508) | >0,05 |
| VLDL (mg/dL) | 29,73±13,9 (13-82) | 30,14±18,55 (8-101,6) | >0,05 |
| LDL (mg/dL) | 127,42±31,75 (71-200) | 116,87±27,85 (62-198) | >0,05 |
| HDL (mg/dL) | 53,4±9,69 (39,1-86) | 50,25±6,79 (33,5-62,8) | >0,05 |
| D vitamini (mikrogr/L) | 11,38±11,58 (1,1-59,2) | 16,73±21,62 (1,4-94,9) | >0,05 |

3.1 FMS hastalarının korelasyonu

Tablo 19. FMS Hastalarının korelasyonu

| | | Ağrı süresi (yıl) | Ağrı güzeyi | Yaş | BMI (kg/cm ²) | Açlık kan şekeri (mg/dL) | Hemoglobin (g/dL) | Hemotokrit (%) | WBC (10 ⁶ /µL) | Sedimantasyon (mm/h) | CRP (mg/L) | Kilo |
|-------------------------------|---|-------------------|--------------|--------------|---------------------------|--------------------------|-------------------|----------------|---------------------------|----------------------|------------|---------------|
| Ortalama trombosit hacmi (fL) | r | 0,045 | 0,240 | 0,136 | 0,057 | 0,303 | 0,155 | 0,084 | -0,207 | -0,019 | 0,020 | -0,132 |
| | p | 0,755 | 0,093 | 0,347 | 0,694 | 0,032 | 0,281 | 0,563 | 0,150 | 0,894 | 0,889 | 0,362 |
| Trigliserit (mg/dL) | r | -0,228 | -0,108 | 0,312 | 0,415 | 0,033 | 0,034 | -0,071 | 0,038 | -0,081 | -0,016 | 0,364 |
| | p | 0,111 | 0,454 | 0,028 | 0,003 | 0,820 | 0,816 | 0,629 | 0,794 | 0,574 | 0,912 | 0,009 |
| VLDL (mg/dL) | r | 0,261 | -0,106 | 0,369 | 0,399 | -0,023 | 0,101 | -0,026 | 0,038 | -0,126 | -0,014 | 0,344 |
| | p | 0,067 | 0,462 | 0,008 | 0,004 | 0,876 | 0,487 | 0,858 | 0,792 | 0,385 | 0,923 | 0,014 |
| LDL (mg/dL) | r | 0,189 | -0,205 | 0,121 | 0,217 | 0,119 | -0,015 | 0,019 | -0,180 | 0,138 | 0,080 | 0,144 |
| | p | 0,190 | 0,153 | 0,404 | 0,130 | 0,409 | 0,917 | 0,897 | 0,211 | 0,339 | 0,579 | 0,317 |
| HDL (mg/dL) | r | -0,046 | -0,086 | -0,127 | -0,237 | -0,244 | -0,369 | -0,265 | -0,312 | -0,028 | -0,113 | -0,204 |
| | p | 0,750 | 0,551 | 0,378 | 0,100 | 0,087 | 0,008 | 0,063 | 0,027 | 0,849 | 0,433 | 0,156 |
| D vitamini (mikrogr/L) | r | 0,135 | -0,076 | 0,149 | -0,305 | 0,117 | 0,102 | 0,087 | 0,253 | -0,172 | -0,009 | -0,298 |
| | p | 0,350 | 0,602 | 0,302 | 0,031 | 0,419 | 0,480 | 0,546 | 0,076 | 0,233 | 0,949 | 0,035 |
| FİQ | r | 0,245 | 0,567 | -0,111 | -0,004 | 0,115 | 0,098 | -0,014 | -0,170 | -0,252 | -0,022 | 0,026 |
| | p | 0,087 | 0,000 | 0,443 | 0,980 | 0,425 | 0,498 | 0,921 | 0,237 | 0,078 | 0,880 | 0,859 |

Ortalama trombosit hacmi ile Açlık kan şekeri arasında pozitif korelasyon vardı. Trigliserit ve VLDL ile yaş BMI ve kilo arasında pozitif korelasyon vardı. HDL ile hemoglobin ve hemotokrit arasında negatif korelasyon vardı. D vitamini ile BMI ve kilo arasında negatif korelasyon vardı. FİQ ile ağrı düzeyi arasında pozitif korelasyon vardı. (Tablo 19)

3.2 MAS hastalarının korelasyonu

Ortalama trombosit hacmi ile Açlık kan şekeri ile CRP arasında pozitif korelasyon vardı. Trigliserit ile ağrı süresi ve Parathormon arasında pozitif korelasyon vardı. VLDL ile ağrı süresi, ağrı düzeyi ve parathormon arasında pozitif korelasyon vardı. D vitamini ile ağrı düzeyi ve parathormon arasında negatif korelasyon vardı. FİQ ile ağrı düzeyi ve parathormon arasında pozitif korelasyon vardı. (Tablo 20)

Tablo 20. MAS hastalarının korelasyonu

| | | Ağrı süresi | Ağrı düzeyi (mg/dL) | Açlık kan şekeri (mg/dL) | BMI | CRP (mg/L) | Platelet (10e3/µL) | Parathormon (pg/mL) |
|-------------------------------|---|--------------|---------------------|--------------------------|---------------|--------------|--------------------|---------------------|
| Ortalama trombosit hacmi (fL) | r | -0,042 | 0,036 | 0,326 | 0,030 | 0,348 | -0,266 | -0,215 |
| | p | 0,772 | 0,805 | 0,021 | 0,834 | 0,013 | 0,062 | 0,133 |
| Trigliserit (mg/dL) | r | 0,284 | 0,261 | 0,172 | -0,016 | 0,047 | -0,280 | 0,414 |
| | p | 0,046 | 0,067 | 0,233 | 0,911 | 0,746 | 0,049 | 0,003 |
| VLDL (mg/dL) | r | 0,295 | 0,296 | 0,185 | -0,018 | 0,118 | -0,274 | 0,412 |
| | p | 0,037 | 0,037 | 0,199 | 0,901 | 0,415 | 0,054 | 0,003 |
| LDL (mg/dL) | r | 0,274 | -0,105 | 0,182 | -0,113 | -0,203 | 0,087 | 0,206 |
| | p | 0,054 | 0,467 | 0,206 | 0,435 | 0,157 | 0,546 | 0,152 |
| HDL (mg/dL) | r | -0,101 | -0,076 | 0,103 | -0,314 | -0,096 | -0,359 | -0,128 |
| | p | 0,485 | 0,599 | 0,475 | 0,026 | 0,508 | 0,010 | 0,376 |
| D vitamini (mikrogr/L) | r | 0,146 | -0,871 | -0,052 | -0,020 | 0,006 | -0,196 | -0,292 |
| | p | 0,311 | 0,000 | 0,718 | 0,889 | 0,968 | 0,172 | 0,040 |
| FİQ | r | -0,189 | 0,956 | -0,008 | -0,044 | 0,079 | 0,239 | 0,402 |
| | p | 0,188 | 0,000 | 0,958 | 0,764 | 0,585 | 0,094 | 0,004 |

4. TARTIŞMA

Fibromiyalji sendromu; etiyolojisi belli olmayan yaygın vücut ağrıları, belirli anatomik bölgelerde hassasiyet, azalmış ağrı eşiği, uyku bozuklukları, yorgunluk ve sıklıkla psikolojik sıkıntı ile karakterize eklem dışı romatizmal bir hastalıktır (185). Sıklıkla 30-60 yaşları arasında görülür. Erişkin kadınlarda prevalans % 0.7 ile % 13 arasında, erişkin erkeklerde ise % 0.2 ile % 3.9 arasında değişmektedir (9). Toplumda yaygın romatolojik bir hastalık olan osteoartritten sonra en sık görülen ikinci romatolojik bozukluk olarak kabul edilebilir (63). FMS'in etiyolojisi ve mekanizmaları tam olarak anlaşılamamakla birlikte; ortaya çıkmasında nöroendokrin disfonksiyonların yanısıra santral ağrı mekanizmaları ve santral sensitizasyon en önemli faktörler olarak gözükmektedir. FMS'de genetik faktörler, travma, inflamasyon, mental stres, enfeksiyon gibi faktörler nöroendokrin anormallikleri tetikleyebilmekte veya modüle edebilmektedir (186). Etiyopatogenezi tam olarak açıklanamadığından tüm hastalara etkili bir tedavi yöntemi de yoktur.

Kas-iskelet sistemi hastalıkları gerek gelişmiş gerekse gelişmekte olan ülkelerin önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. MAS kaslarda ve/veya fasyalarda bulunan ve tetik nokta denilen hipersensitif noktalarla karakterize; ağrı, kas spazmı, hassasiyet, sertlik, hareket kısıtlılığı, güçsüzlük, bazen otonomik disfonksiyon yapabilen bir rahatsızlıktır. Semptomlar genellikle tetik noktadan uzak bir alana yansır (84, 86, 95). MAS'ın etiyolojisi hala kesin olarak bilinmediği için, çoğu tedavi protokolleri semptomlara yönelik olarak planlanıp uygulanmaktadır. MAS tedavisindeki amaç ağrının giderilmesi, yeterli kas gücünün sağlanması, etkilenmiş kasla ilgili eklemün uygun postürü ve tam hareket açıklığının kazandırılması, dolayısıyla yeti yitimi düzeyini en aza indirerek kişinin sağlıkla ilgili yaşam kalite düzeyini yükseltmektir. Ayrıca MAS toplumda yaygın olarak görülmesine rağmen tanısı zor konulan ve sıklıkla diğer kas iskelet sistemi rahatsızlıklarıyla ile karıştırılan bir hastalıktır. MAS ile en çok karıştırılan hastalık fibromiyalji sendromudur (98).

Fibromiyalji sendromu ve MAS hastaları genel popülasyona göre daha sedanter bir yaşam tarzı sürdürmektedir. Bundan dolayı bu iki hastalıkta obezite ve hiperlipidemi insidansı yüksek olabilir ayrıca yakın zamanda fibromiyalji sendromu

ve MAS tanısı olan hastalarda inflamasyonun da etyolojide rol alabileceği yönünde çalışma ve tartışmalar devam etmektedir.

Özcan ve ark. (187) yapmış olduğu bir çalışmada fibromiyalji hastaların FEA skorlarının ortalaması $59,49 \pm 14,25$ olup, FEA skorlarına göre hastalarımızın %74'unun hafif, %26'sinin ise ağır etkilenmiş fibromiyalji olduğu saptanmış. Hastaların FEA skorları ile sosyo-demografik değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış. FEA skorları ile ağrı VAS'ı, uyku bozukluğu VAS ve Beck depresyon ölçeği (BDÖ) skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş. Yapılan çoklu regresyon analizinde FEA düzeylerine en fazla katkıda bulunan değişkenin ağrı olduğu, onu sırasıyla uyku bozukluğu ve depresyon skorlarının takip ettiği görüldü. Sonuç olarak depresyon ve uyku bozuklukları, fibromiyaljili hastalarda yüksek oranda görülmektedir ve yaşam kalitesinin bozulmasıyla sonuçlanmaktadır. Yaşam kalitesi fibromiyalji sendromunda olduğu gibi kronik ağrılı bir hastalık olan miyofasial ağrı sendromunda da bozulmaktadır. Bu hastalar daha çok sedanter yaşam sürmektedir. Bizim çalışmamızda FMS grubunda FEA ($p < 0,000$) ve hastanın değerlendirdiği ağrı VAS skoru ($p < 0,000$), MAS ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. MAS grubunda ise FMS ve kontrol grubuna göre ağrı süresi daha fazla idi. Çalışmaya dahil ettiğimiz FMS grubu hastalarda ağrının daha şiddetli olduğu MAS grubundaki hastalarda ise ağrının daha uzun süreli olduğu gördük.

Köse'nin (188) yaptığı bir çalışmada fibromiyalji hastalarında kan vitamin D düzeyleri ve D vitamini tedavisinin etkinliği araştırılmış. Fibromiyalji hastalarında sıklıkla D vitamini eksikliğinin görüldüğü belirtilmiş ve sonuçta D vitamini tedavisi ile hastaların semptomlarında gerileme olduğu görülmüş. Çidem ve ark. (189)'nın yaptığı bir çalışmada yaygın kas-iskelet ağrısı olan hastalarda D vitamini eksikliğinin prevalansı ve risk faktörleri araştırılmış. Bu çalışmada yaygın kas iskelet sistemi ağrısı olan hastalarda D vitamini eksikliğinin olabileceği ve yaz aylarında güneş banyosu yapmak gibi bazı önlemlerin alınmasının D vitamini eksikliğini önleyebileceği gösterilmiş. Sarıfakioğlu ve ark. (190)'nın yaptığı bir çalışmada, D vitamini ile ilişkili kas iskelet sistemi bulguları araştırılmış ve D vitamini eksikliğinin kas-iskelet problemleri şeklinde karşımıza çıkabileceği vurgulanmış. Bu nedenle, inatçı eklem-kas ağrıları, bölgesel ağrılar ve fibromiyalji varlığında bu durumun da dikkate alınması gerektiği belirtilmiş. Bizim çalışmamızda D vitamini değerleri

açısından her üç grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ve D vitamini düzeyleri her üç grupta da düşük bulundu. FMS grubunda yaygın kas iskelet semptomlarının daha fazla gözlemlendi. MAS grubunda D vitamini ile ağrı VAS skoru arasında negatif korelasyon vardı dolayısıyla bu hastalar D vitamini yönünden araştırılmalı ve bu hastalara yeterli D vitamini takviyesi yapılmalıdır.

Ünüböl ve ark. (191) yaptığı retrospektif bir çalışmada, Ocak 2011 - Aralık 2011 tarihleri arasında üç merkeze başvuran 156 FMS hastası ve 118 sağlıklı kontrolden oluşan hasta gruplarında açlık kan glukoz, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, trigliserid düzeyleri ve tam kan sayımı ve OTH değerleri bakılmış ve sonuç olarak Fibromiyalji sendromlu hastalarda aterosklerozun erken belirteçlerinden biri olan OTH'nin anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Benzer olarak Semra Aktürk ve Raikan Büyükavcı' nın (192) 193 FMS ve 53 kontrol grubu hastası üzerinde yaptığı çalışmada hastaların demografik özellikler, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları, trombosit dağılım genişliği ve ortalama trombosit hacmi düzeyleri kaydedilmiştir. Hasta grubunda kan NLR ve OTH anlamlı derecede yüksekti ve PDW kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşükmüş. Bu çalışmanın sonuçlarına göre fibromiyaljiyi belirten iltihaplı belirteçlerden olan NLR ve PDW'nin umut verici olduğunu ve FMS hastalarının teşhisini kolaylaştırmada yararlı olabileceğini düşündürmektedirler. Aynı şekilde Haliloğlu ve ark (193) yaptığı bir çalışmada fibromiyalji sendromu olan hastalarda ortalama trombosit hacmi düzeylerini değerlendirmesi amaçlanmıştır; Çalışma grubu, 283 FMS grubu hasta 72 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Kayıtlı hasta veri tabanı üzerinden eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi geriye dönük olarak kaydedilmiştir. Ortalama trombosit hacmi düzeyleri, fibromiyalji grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Trombosit sayısı ve diğer parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulunmamıştır. Bu sonuçlar, fibromiyalji olan hastalarda ortalama trombosit hacminin yüksekliği erken ateroskleroz belirteci olduğunu düşündürmektedir. Trombosit aktivasyonunun arttığını ve bu nedenle gelecekteki kardiyovasküler hastalık riskinin daha yüksek olduğunu gösterir. Yıldırım ve ark (194) yapmış olduğu bir başka çalışmada, vitamin D eksikliğinin

ortalama trombosit hacmi yüksekliğiyle (MPV) ilişkili olup olmadığını fibromiyalji (FMS) tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırmayı amaçlamışlar. 99 FMS hastası ile 99 sağlıklı kontrol grubuna VAS skoru, FEA değeri BDÖ değeri, D vitamini ve MPV değerlerini hesaplayıp kaydetmişler. D vitamini değerlerine göre hastalar normal, hafif düşük ve düşük olarak üç gruba ayrılmış. D vitamini düşük olan grupta MPV değerleri anlamlı derecede yüksek iken D vitamini yüksek olan grupta sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında MPV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış. FMS hastalarında stresin ön planda olduğunu ve bunun KVH riski artıracığını düşünmüşler sonuç olarakta D vitamini eksikliği, FMS'deki kardiyovasküler hastalıkta (KVH) bir risk faktörü olan MPV düzeylerinde bir artışa katkıda bulunabileceğini öne sürmüşler.

Trombositler ateroskleroz ve akut komplikasyonlarının gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Trombositlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, trombosit büyüklüğü ile alakalıdır. Büyük yapıdaki trombositler metabolik olarak daha aktiftir (195, 196). Küçük olanlara göre daha fazla alfa granül ve daha fazla platelet kaynaklı maddeler içermekte olup adezyona ve agregasyona daha yatkındırlar (195, 197). Trombosit büyüklüğü, intrasellüler kalsiyum düzeyinde, tromboksan A2 sentezinde, serotonin ve alfa-tromboglobülin salınımında ve adezyon molekülü ekspresyonunda artma gibi trombosit aktivasyon göstergeleri ile ilişkilidir (198). Büyük trombositlerin daha aktif olmasından ötürü trombosit hacmi, trombosit fonksiyonlarının belirleyicilerinden biridir. Daha büyük trombosit hacmini gösteren artmış OTH, trombosit fonksiyonlarının ve aktivasyonunun göstergesi olarak değerlendirilmekte ve artmış kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (195-197).

Bizim çalışmamızda FMS hastalarının FEA değeri $61,3 \pm 12,79$ (28,33-86,38) iken MAS grubunda $42,5 \pm 14,8$ (7,12-66,41) bulduk kontrol grubunda ise $16,39 \pm 12,22$ (4,72-64,76) değerinde idi. Görüldüğü üzere FMS grubunda FEA değerlendirmesi içerik olarak da değerlendirildiğinde bu skorun yüksek çıkması hastaların günlük yaşam aktivitelerinde çok zorlandıklarını ağrılarının bu hastalara hareketlerinde kısıtlama ve sedanter yaşamaya yönelttiğini söyleyebiliriz. Ağrı ile başa çıkmakta zorlanan bu hastalar yaşamın ilerleyen dönemlerinde kronik stres de bu hastalar için ön plana çıkan bir problem oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda

değerlendirdiğimiz OTH değeri FMS hastalarında MAS ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Kaya ve ark. (199) yapmış olduğu bir çalışmada miyofasiyal ağrı sendromu olan (MAS) hastaların serum lipit profilinin incelenmesi ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. 38 MAS'lu hasta ve kontrol grubuna ise yaşları eşitlenmiş 42 sağlıklı olgu alınmış MAS'lu hastaların lipit seviyeleri ile kontroller arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Enflamatuar bir sürecin olmadığı MAS'nun dislipoproteinemi ile ilişkisini aydınlatmaya yönelik daha fazla çalışmalara ihtiyaç olduğunu öne sürmüşler. Tam aksine Salih özgöçmen ve Özge Ardıçoğlunun (200) yapmış olduğu bir çalışmada fibromiyalji sendromu (FMS) ve miyofasiyal ağrı sendromu (MAS) olan hastaların serum lipid profili araştırılmış ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış. 30 FMS, 32 MAS ve 31 kontrol grubu üzerinden yapılan çalışmada FMS ve MAS hastaları arasında lipit profili açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sonuç olarak, MAS'li hastaların lipit düzeyleri ile kontroller arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. MAS'nin nedeni veya sonucunda yüksek lipit düzeylerinin olup olmadığını belirlemek için lipit ve lipoprotein düzeylerinin daha kapsamlı incelenmesi gereklidir. Bizim çalışmamızda FMS, MAS ve kontrol grubu birbiriyle karşılaştırıldığında bu üç grup arasında lipit profili açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bizim çalışmamızda lipit profilinde anlamlı bir fark olmamasının nedeni, hastaların hepsinin BMI değerleri birbirine yakın ve premenopozal dönemde olmaları olabilir.

Sonuç olarak FMS ve MAS gibi hastalıklar ağrının, kronik yorgunluğun ve sedanter yaşamın ön planda olduğu hastaların genel yaşam aktivitelerinin daha düşük düzeyde olduğunu gözlemledik. Bu çalışmamızda bu hasta gruplarının da değerlendirdiğimiz ölçütlerden ortalama trombosit hacmi FMS grubu hastalarda yüksekti, lipit profilinde anlamlı bir fark yoktu, D vitamini ise FMS ve MAS hastalarında düşük bulundu. Yapılan çalışmalarda ortalama trombosit hacminin yüksekliğinin ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiş bundan dolayı FMS hastalarında ortalama trombosit hacminin erken bir belirteç olduğu dikkate alınmalı ve bu hastalar kardiovasküler risk açısından da takip edilmelidirler. Ayrıca D vitamini düşüklüğünün ağrı ile ilişkili olduğu ve bu hastaların tedavisinde D vitamini takviyesinde yapılması önerilir.

5. KAYNAKLAR

1. Wilke WS. New developments in the diagnosis of fibromiyalgiya syndrome: say goodbye to tender points? *Cleve Clin J Med* 2009; 76: 345- 352.
2. Şendur Ö. F. Ağrılı kas sendromları. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N (eds.). *Tıbbı Rehabilitasyon*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004; 1221-1238.
3. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji sendromu: etiopatogenez. *Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1998; 4 (3): 219-225.
4. Sarıfakıoğlu B, Yalbuздаğ ŞA, Güzelant AY, Afşar Sİ. Vitamin D related musculoskeletal system findings. *Turk J Osteoporos* 2015; 21: 113-117.
5. Bessman JD. The relation of megakaryocyte ploidy to platelet volume. *Am J Hematol* 1984, 16:161-70.
6. Klemp P, Halland AM, Majoos FL, Steyn K. Musculoskeletal manifestations in hyperlipidaemia: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 44-48.
7. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgiya, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb, Movement Disorder and Psychogenic Pain; in arthritis and allied Condition, 12th edition, Lea & Febiger edited by D.J. Mc Carty and WJ. Kopman, 1992:1383.
8. Goldenberg DL. Fibromyalgiya syndrome. An emerging but controversial condition. *JAMA* 1987; 257(20): 2782–2787.
9. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgiya and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 339-352.
10. Yunus MB, İnanıcı F. Fibromyalgiya syndrome: clinical features, diagnoses, and biopathophysiologic mechanisms. In: Rachlin ES, Rachlin IS (Eds). *Myofascial Pain and Fibromyalgiya. Trigger Point Management*. Mosby, St. Louis, 2002: 3-31.
11. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgiya. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33(2): 160–172.

12. Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 139-144.
13. Yunus MB, Holt GS, Masi AT. Fibromyalgia syndrome among the elderly: comparison with younger patients. *J Am Geriatr Soc* 1988; 35: 987-995.
14. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 19-28.
15. Burda CD, Cox FR, Osborne P. Histocompatibility antigens in the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1986; 4: 355-358
16. Wysenbeek AJ, Shapira Y, Leibovici L. Primary fibromyalgia and the chronic fatigue syndrome. *Rheumatol Int* 1991; 10: 227-229.
17. Simms RW, Roy SH, Hrovat M, Anderson JJ, Skrinar G, LePoole SR et al. Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 794-800.
18. Hakkinen A, Hakkinen K, Hannonen P, Alen M. Force production capacity and acute neuromuscular responses to fatiguing loading in women with fibromyalgia are not different from those of healthy women. *J Rheumatol* 2000; 27: 1277-1282.
19. Lund E, Kendall SA, Janoret-Sjoberg B, Bengtsson A. Muscle metabolism in fibromyalgia studied by P-31 magnetic resonance spectroscopy during aerobic anaerobic exercise. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 138-145.
20. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia. Light microscopical and histochemical findings. *Scandinavian J Rheumatol* 1986; 15: 1-6.
21. Gupta A, Silman AJ, Ray D, Morriss R, Dickens C, MacFarlane GJ, et al. The role of psychosocial factors in predicting the onset of chronic widespread pain: results from a prospective population-based study. *Rheumatology*. 2007; 46: 666-671.
22. Carli G, Suman AL, Biasi G, Marcolongo R. Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain* 2002; 100: 259-269.

23. Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1577-1584.
24. Su SY, Chen JJ, Lai CC, Chen CM, Tsai FJ. The association between fibromyalgia and polymorphism of monoaminoxidase A and interleukin 4. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 12-16.
25. Seeman P, Ko F, Tallerico T. Dopamine receptor contribution to the action of PCP, LSD and ketamine psychotomimetics. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 877-883.
26. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci* 2007; 27: 4004-4007.
27. Horne JA, Shackell BS. Alpha-like EEG activity in non-REM sleep and the fibromyalgia (fibrositis) syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79: 271-276.
28. Affleck G, Urrows S, Tennen H. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain* 1996; 68: 363-368.
29. Russel IJ. Advances in fibromyalgia possible role for central neurochemical. *Am J Med Sci* 1998; 315(6): 377-384.
30. Bradley LA, Alarcon GS. *Fibromyalgia. Arthritis and Allied Conditions*. 15th edition Williams & Wilkins, 2005; 1869-1910.
31. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 17-22.
32. Menzies V, Lyon DE. Integrated review of the association of cytokines with fibromyalgia and fibromyalgia core symptoms. *Biol Res Nurs* 2010; 11: 387-394.
33. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Cazzola M. Chronic widespread pain and fibromyalgia: could there be some relationships with infections and vaccinations? *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29(6 -69): 118-126.

34. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia - a review. *Joint Bone Spine* 2008; 75(3): 273-279.
35. Helmann DB, Stone HJ. Fibromyalgia. *Current Consult* 2006; 1: 2110-2119.
36. Hammond A, Freeman K. Community patient education and exercise for people with fibromyalgia: a parallel group randomized controlled trial. *Clinic. Rehab.* 2006; 20: 835- 846.
37. Özcan O, İrdesel J. Kas iskelet sistemi ağrıları. Bölgesel ağrı sendromu, Fibromiyalji. Sivrioğlu K (eds) Nobel & Güneş Kitabevi. 2005: 187-196.
38. Yunus MB, Masi AT, Aldağ JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol* 1989; 19: 62-71.
39. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC. Fibromyalgia in men: Comparison of clinical features primary fibromyalgia syndrome: A controlled and blinded study. *J Rheumatol* 1989; 16: 97-101.
40. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ. Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981; 11: 151-171.
41. Bengtsson A, KG, Jorfeldt L. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol* 1986; 15: 340-347.
42. Buskila D, Neumann L. fibromyalgia syndrome and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol* 1997; 24: 941-994.
43. Campbell SM, Clark S, Tindall EA. Clinical characteristics of fibrositis I.A “blinded” controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 817-824.
44. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1988; 15: 1271-1273.
45. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensoryproocessin in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74: 385-398.

46. Hawley DJ, Wolfe F. Effect of light and season on pain and depression in subjects with rheumatic disorders. *Pain* 1994; 59: 227-234.
47. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JC. Antinuclear antibodies and “connective tissue disease features” in fibromyalgia syndrome: A controlled study. *J Rheumatol* 1993; 20: 1557-1560.
48. Yesevi B, Adam M, Leblebici B, Elden H. Primer fibromiyaljili olgularda obezitenin kemik mineral yoğunluğuna etkisi: rijinal araştırma. *Osteoporoz Dünyasından* 2005; 11: 148-150.
49. Wolfe F. Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 681-698.
50. Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998; 104: 227-231.
51. Goldenberg DL. Fibromyalgia. In Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. London Mosby, 1994; 5: 1-12.
52. Kayhan Ö. Ağrı Serisi Fibromiyalji. Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 1995.
53. Yunus MB. Fibromyalgia syndrome: Current concepts of biophysiological mechanisms and management. *Rheumatol. Tıp. Rehab* 1997; 8(2): 120.
54. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthr Care Res (Hoboken)* 2010; 62(5): 600–610.
55. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes: Klippel JH (eds), Dieppe PA *Rheumatology*. 2 nd edition, Mosby, Philadelphia, 1998; (Vol 1) 15: 1-12.
56. Göksoy T. Romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi: Akkuş S. Fibromiyalji. Yüce S- Dağıtım Ltd, 2002; 66: 778-789.
57. Dan Buskia. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and miyofasial pain syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 117-127.

58. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, Masi AT. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1991; 34 (1): 15-21.
59. Ahles TA, Khan S, Yunus MB. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis and subjects without pain: a blind comparison of DSM-III diagnoses. *Am J Psychiatry* 1991; 148 (12): 1721-1726.
60. Mannerkorpi K, Henriksson C. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(3): 513-534.
61. WHO. International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF Short version. Geneva, 2001.
62. Zinnuroğlu M. Fibromiyalji Tedavisi: Rehabilitatif Yaklaşım. *Romatizma Dergisi* 2007; 22 (3): 104-109.
63. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004; 127 (Pt4): 835-843.
64. Oltulu H, Cantürk F. Primer Fibromiyalji Sendromunda Ultrason ve Lazer Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1998; 1 (1): 25-29.
65. Koçanaoğulları H, Fibromiyalji Sendromu. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (eds). *Klinik Romatoloji*. İstanbul: Deniz Matbaası, 1999; II-10: 549-554.
66. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennet RM, Caro XJ, Goldenberg DL, et al. Health status and disease severity in fibromyalgia: results of a six-center longitudinal study. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1571-1579.
67. Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998; 18: 13-19.
68. Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000; 6(5): 250-257.

69. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003; 114: 537-545.
70. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji Sendromu: Tanı ve tedavi. *Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1999; 5 (1): 73-82.
71. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A doubleblind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 255-259.
72. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002; 112: 191-197.
73. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(4): 536-541.
74. Arnold LM, Clauw DJ, Wohlreich MM, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, et al. Efficacy of duloxetine in patients with fibromyalgia: pooled analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009; 11 (5): 237-244.
75. Vitton O, Gendreau M, Gendreau J, Kranzler J, Rao SG. A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19 Suppl 1: 27-35.
76. Chappell AS, Littlejohn G, Kajdasz DK, Scheinberg M, D'Souza DN, Moldofsky H. A 1-year safety and efficacy study of duloxetine in patients with fibromyalgia. *Clin J Pain* 2009; 25(5): 365-375.
77. Wernicke J, Lledó A, Raskin J, Kajdasz DK, Wang F. An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo controlled studies. *Drug Saf* 2007; 30 (5): 437-455.
78. Sayar K, Aksu G, Ak I, Tosun M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1561-1565.

79. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1264-1273.
80. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1336-1344.
81. Clauw DJ. Fibromyalgia. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2008. p.701-801.
82. Macfarlane GJ, Thomas E, Papageorgiou AC, Schollum J, Croft PR, Silman AJ. The natural history of chronic pain in the community: a better prognosis than in the clinic? *J Rheumatol* 1996; 23: 1617-1620.
83. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, et al. Work and disability status of persons with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997; 24: 1171-1178.
84. Aydın R, Şen N, Ellialtıoğlu A. Eklem dışı romatizmal hastalıklar. (Ed): Diniz F, Ketenci A. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 2000, 299-320.
85. Travell JG, Simons DG. *Myofascial Pain and Dysfunction. The Trigger Point Manual*. Vol 1, upper half of body. Baltimore Williams and Wilkins; 1992.p.-201
86. Tüzün F. Yumuşak doku romatizmaları. (Ed): Tüzün F, Eryavuz M, Akarırırnak M. *Hareket Sistemi Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul 1997, 159-173.
87. Göktepe S. *Laser. Elektroterapi*. Tuna N. (editör) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2001, 155-162.
88. Uyar M. Miyofasiyal ağrı sendromu ve diğer muskuloskeletal kökenli ağrılar. *Ağrı*. Erdine S (editör). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2000: 387-396.
89. Wheeler AH. Myofascial pain disorders theory to therapy. *Drugs* 2004; 64: 45-62.
90. Alvarez DJ, Rockwell PG. Trigger points: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2002; 65: 653-660.

91. Kısaoğlu S, Erdem HR, Göncü G, Yorgancıoğlu ZR. Miyofasiyal ağrı sendromunda ultrason tedavisinin etkinliği. *Romatizma* 2000; 15: 123-127.
92. Hsieh CYJ, Adams AH, Tobias J, Hong CZ, Danielson C, Platt K, Hoehle F, Reinsch S, Rubel A. Effectiveness of four conservative treatments for subacute low back pain. *Spine* 2002; 27: 1142-1148.
93. Thompson JM. The diagnosis and treatment of muscle pain syndromes. *Physical Medicine Rehabilitation*. Braddom RL, Buschbacher RM, Dumitru D, Johnson EW, Matthews DJ, Sinaki M (editors). Philadelphia: WB. Saunders Company, 1996: 893-914
94. Borg-Stein J, Simons DG. Myofascial pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83 Suppl 1: S40-47.
95. Han S.C. Harrison P.: Myofascial pain syndrome and trigger point management. *Reg Anest.*, 22(1): 89-101, 1997.
96. Cooper BC, Alleva M, Cooper DL, Lucente FE: Myofascial pain dysfunction: Analysis of 476 patients. *Laryngoscope* 96: 1099, 1986.
97. Friction JR, Kroening R, Haley D, Siegert R. Myofascial pain syndrome of the head and neck: A review of clinical characteristics of 164 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 60: 615-623, 1985.
98. Simons DG, Travell JG, Simons L.S. *Travell & Simons' Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manuel*, 2. Ed., Vol.1. Williams & Wilkins, Baltimore, 1999
99. Gerwin RD. A study of 96 subjects examined both for fibromyalgia and myofascial pain, *J Musculoskelet Pain.* 1995; 3(1), 121
100. Fishbain DA, Goldberg M, Meagher BR, Steele R, Rosomoff H. Male and Female Chronic Pain Patients Categorized by DSM-III Psychiatric Diagnostic Criteria. *Pain.* 1986; 26, 181-197
101. Fröhlich D, Fröhlich R. Piriformis Syndrome: A Frequent Item in the Differential Diagnosis of Lumbogluteal pain. *Manuelle Medizin.* 1995; 33, 7-10

102. Skootsky SA, Jeager B, Oye RK. Prevalance of myofascial pain in general internal medicine practice. West J Med:1989; 151(2), 157-160
103. Kayhan Ö. Fibromiyalji. Ağrı Serisi, 5(10): 33-46, 1995.
104. Taş N.: Boyun Ağrısı. Ed: Beyazova M., Kutsal Y.G.,Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. s. 1426-1430, Güneş Kitabevi, Ankara, 2000.
105. Rachlin, E.S. (2002) Trigger points. In: Rachlin ES Rachlin I S Editors. Myofascial Pain And Fibromyalgia. The Trigger point management second edition. (Chapter 9) , St Louis, London, Philadelphia, Sydney, Toronto. 203- 216
106. Simons D.G.: Myofascial pain syndromes: where are we? Where are we going? Arch. Phys. Med. Rehabil., 67: 207-12, 1998.
107. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1986; 29: 817-821.
108. Gunn CC. The Gunn approach to the treatment of chronic pain; intramuscular stimulation for myofascial pain of radiculopathic origin. New York: Churchill Livingston; 1996, 11-37.
109. Campbell SM. Regional myofascial pain syndromes. Rheum Dis Clin North Am. 1989 February; 15(1): 31-44.
110. Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K, Yunus MB, Masi AT. Muscle Pathology in Primary Fibromyalgia Syndrome: A light microscopic, histochemical and ultrastructural study. J Rheumatol. 1984; 11: 808-813.
111. Bartels EM: Histological abnormalities in muscle from patients with certain types of fibrositis. Lancet 1986; 5: 755-757
112. Tunger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M. Anaerob, Gram Pozitif, Sporlu Basiller (Clostridium'lar). Mikrobiyoloji 2000. Asya Tıp Yayıncılık, 156-171.
113. Bal S, Çeliker R. Baş ve Boyun (Miyofasiyal Ağrı Sendromu). (Ed): Gökçe-Kutsal Y. Yumuşak Doku Romatizmaları. Güneş Kitabevi, Ankara 2002, 1-12.

114. Dohrenwend BP, Raphael KG, Marbach JJ, Gallagher RM. Why is depression comorbid with chronic myofascial pain? A family study test of alternative hypotheses. *Pain* 1999; 83: 183-192.
115. Çam-Çelikel F. Kronik ağrı, depresyon, anksiyete ve somatoform bozukluklar. *Dahiliye ve Psikiatri IV*. (Ed): Mete HE. Okuyan Us Yayın 2003, 9-29.
116. Wreje U, Brorsson B. A multicenter randomized controlled trial of injections of sterile water and saline for chronic myofascial pain syndromes. *Pain* 1995; 61: 441-444.
117. Friction JR. Clinical care for myofascial pain. *Dental Clinics of North America* 1991; 35: 1- 28.
118. Hubbard DR, Berkoff GM. Myofascial trigger point show spontaneous needle EMG activity. *Spine* 1993 Oct1; 18(13): 1803-1807.
119. Gerwin RD, Shannon Steven, Hong C-Z, Hubbard D, Gevirtz R. Interrater reliability in myofascial trigger point examination. *Pain* 1997; 69: 65-73.
120. Cummings M. Myofascial Pain Syndromes. In: *Soft Tissue Rheumatology*. Edit: Hazleman B, Riley G, Speed C. Oxford University Press, 2004: 509-522.
121. Jaeger B, Reeves JL. Quantification of changes in myofascial trigger point sensitivity with the pressure algometer following passive stretch. *Pain* 1986; 27: 203-210.
122. Nice DA, Riddle DL, Lamb RI, Mayhew TP, Rucker K. Intertester reliability of judgments of the presence of trigger points in patients with low back pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 893-898.
123. Njoo KH, Van der Does E. The occurrence and inter-rater reliability of myofascial trigger points in the quadratus lumborum and gluteus medius: A prospective study in nonspecific low back pain patients and control in general practice. *Pain* 1994; 58: 317-323.
124. Aydın R, Müslümanoğlu L. Boyun kinezyolojisi ve hastalıkları. (Ed): Diniz F, Ketenci A. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 2000, 261-274.
125. Simons, D.G. Clinical and Etiological update of myofascial pain from trigger points. *J Musculoskeletal Pain*. 1996; 69, 65-73

126. Raj, P.P. Practical Management of Pain. In: Raj PP, ed. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1986: 4 , London
127. Hong CZ. Persistence of local twitch response with loss of conduction to and from the spinal cord. Arch Phys Med Rehabil 1994; 75: 12-16.
128. Swerdlow B, Dieter JN. An evaluation of the sensitivity and specificity of medical thermography for the documentation of myofascial trigger points. Pain 1992; 48: 205-213.
129. Friction JR, Auvinen MD, Dykstra D, Schiffman E: Myofascial pain syndrome Electromyographic changes associated with local twitch response. Arch Phys Med Rehabil 1985; 66: 314-317.
130. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American Collage of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1990; 33(2): 160-172.
131. Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K. Primary fibromyalgia syndrome and myofascial pain syndrome: Clinical features and muscle pathology. Arch Phys Med Rehabil 1988; 69: 451-454.
132. King JC, Goddard MJ. Pain rehabilitation. 2. Chronic pain syndrome and myofascial pain. Arch Phys Med Rehabil 1994; S-9-S-14.
133. Jackson SR, Carter JM. Thrombocyte volume: laboratory measurement and clinical application. Blood Rev. 1993;7:104-113.
134. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. Clin Lab Med. 1993;13:937-50.
135. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of thrombocyte volume parameters. Jnl Medical Science 1994;15: 1-15.
136. Bath PM, Butterworth RJ. Thrombocyte size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagulation and Fibrinolysis 1996;7:157-161.

137. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean thrombocyte volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Platelets* 2000;11: 379-387.
138. Orhan Y. Diabetes Mellitus. In: *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, ed. Sencer E, Nobel, 2001, İstanbul, sayfa 246-286.
139. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA. Measurement of thrombocyte volume using a variety of different anticoagulant and antithrombocyte mixtures. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7: 431-436.
140. Bath W. The routine measurement of thrombocyte size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost.* 1993;70: 687-690.
141. Evans GO, Smith DEC. Further observations concerning OTH measurement. *Am J Clin Pathol* 1986; 86: 126-127.
142. Cox D. Methods for Monitoring Thrombocyte Function. *Am Heart J*1998;135:160-169.
143. Pizulli L, Yang A, Martin JF, Lüderitz B. Changes in thrombocyte size and count in unstable anjina compared to stable anjina or non cardiac chest pain. *Eur Heart J.* 1998;19: 80-84.
144. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Thrombocyte size as a determinant of thrombocyte function. *J Lab Clin Med* 1983;101:205-213.
145. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of thrombocyte heterogeneity. *Blood* 1988;72:1-8.
146. Sharp PC, Trinick T. Mean thrombocyte volume in diabetes mellitus. *Q J Med.* 1993;86: 739-742.
147. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean thrombocyte volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-408.
148. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean thrombocyte volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haemat* 1992;14:281-287.

149. Lande K, Os I, Kjeldsen SE, Westheim A, Hjermann I, Eide I et al. Increased thrombocyte size and release reaction in essential hypertension. *J Hypert* 1987;5:401-406.
150. Prisco D, Rogasi PG, Panicca R, Coppo M, Abbate R, Gensini GF et al. Altered lipid composition and thromboxane formation in thrombocytes from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. *Thromb Res* 1988;50:593-604.
151. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statin in stroke. *Stroke* 1997;28:115.
152. Laufs U, Gertz K, Huang P, Nickenig G, Böhm M, Dimagl U et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases thrombocyte activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000; 31: 2437-2449.
153. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Doxazosin an α -1 adrenoceptor antagonist, inhibits serotonin induced shape change in human thrombocytes. *J Human Hypertension* 2001;15: 203-207.
154. Hernandez R, Carvajal AR, Pajuelo JG, et al. The effect of doxazosin on thrombocyte aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension. *Am Heart J* 1991; 121:389-394.
155. Ece A, Güneş A, Tan Ğ, Uluca Ü, Kelekçi S, Yel S ve ark. Kawasaki hastalığı: 13 vakanın değerlendirilmesi, *Dicle Med J* 2013; 40 :95-99
156. Li D, Turner A, Sinclair AJ. Relationship between thrombocyte phospholipid and mean thrombocyte volume in healthy man. *Lipids* 2002;37: 901-906.
157. Telliöğlu A, Başaran S. Güncel bilgiler ışığında vitamin D. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2013; 22 (2) 259-270
158. Mark A, Moyad MD, MPH, Vitamin D: A rapid review, *Dermatology nursing*.2009;21 (1)
159. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 15. Edisyon. Nobel Tıp Kitapevleri–2013, Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları: 2198–2201

160. Perez-Lopez FR, Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: An update. *Maturitas* 58 (2007) 117-137
161. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LA. Vitamin D (3) is more potent than vitamin d (2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E447-452
162. Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin d deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis.* 2011; 215: 23-29
163. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in biophysics and molecular biology Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8
164. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1911-1930
165. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 1080-1086
166. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: 18-28
167. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. *J Biol Chem.* 1985; 260: 8882-8891
168. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stahelin HB, Dick W. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue. *J histo* 2001; 33: 19-24
169. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin d receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *Journal of bone and mineral research: J Bone Metab.* 2004; 19: 265-269
170. Bahat G, Saka B, Erten N, Özbek U, Coşkunpınar E, Yıldız S, Şahinkaya T, Karan MA. Bsm1 polymorphism in vitamin D receptor gene is associated with leg extensor muscle strenght in elderly men. *Aging Clin Exp Res* 2010 jun: 22 (3) 198-205

171. Windelickx A, De Mars G, Beunan G, Aerssens J, Delecluse C, Lefure J, Thomis MA. Polymorphisms in vitamin D receptor gene are associated with muscle strength in men and women. *Osteoporos Int* 2007 Sep; 18 (9) 1235-1242
172. Polly P, Tan TC. The role of vitamin D in skeletal and cardiac muscle function *Front Physiol.* April 2014 volum5 art. 145: 1-7
173. Minasyan A, Keisala T, Zou J, Zhang Y, Toppila E, Syvala H, Lou YR, Kalueff AV, Pyykko I, Tuohimaa P. Vestibular dysfunction in vitamin D receptor mutant mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009;114:161-166
174. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D Deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* August 2010; 85 (8): 752-758
175. Schwalfenberg G. Not enough vitamin D, Health consequences for Canadians. *Can Fam Physician.* 2007 May; 53 (5): 841–854
176. Matsuoka LY, Wortsman J, Hollis BW. Use of topical sunscreen for the evaluation of regional synthesis of vitamin D3. *J Am Acad Dermatol.* 1990 may 22 (5 pt1) 772-775
177. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr.* June 1998. vol67 no: 6 1108-1110
178. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, Martinello S, Berkowitz R, Holick MF. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2007; 460: 213-217
179. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;2:1104-1105
180. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin d levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 2008;168:1629-1637
181. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983 ; 17 (1): 45-56.

- 182.** Huskisson EC, Jones J, Scott PJ. Application of visual–analogue scales to the measurement of functional capacity. *Rheumatol Rehabil* 1976; 15 (3): 185-187.
- 183.** Burckhardt CS, Clark Sr, Bennet RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 1991; 18 (5): 728-733.
- 184.** Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and realibility of the Turkish version of the Fibromyalgia impact questionnaire *Rheumatol Int* 2000; 20 :9-12.
- 185.** Cantürk F. Fibromiyalji ve Diğer Eklem Dışı Romatizmal Hastalıklar. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Editör). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon* Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2000; (Cilt 2) 7 (12): 1654-1681.
- 186.** İnancıcı F. Fibromiyalji ve Miyofasial Ağrı Sendromları. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2005; 10: 11-18.
- 187.** Özcan DS, Aras M, Köseoğlu BF, Güven ŞŞ. Quality of life and associated conditions in women with fibromyalgia syndrome *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2013;19: 42-47.
- 188.** Köse N. Blood vitamin D levels in patients with fibromyalgia and the effectiveness of vitamin D treatment. *Dicle Tıp Dergisi* 2013; 40 (4): 585-588.
- 189.** Çidem M, Kara S, Sarı H, Özkaya M, Karacan Ö. Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency in patients with widespread musculoskeletal pain. *J Clin Exp Invest* 2013; 4 (4): 488-491.
- 190.** Sarıfakıoğlu B, Yalbuздаğ ŞA, Güzelant AY, Afşar Sİ. Vitamin D related musculoskeletal system findings. *Turk J Osteoporos* 2015; 21: 113-117.
- 191.** Ünübol Aİ, Bozbaş GT, Ünübol M, Gürer G. An evaluation of mean platelet volume and serum lipid profile in patients with fibromyalgia syndrome. *Turk J Rheumatol* 2013;28(4):251-255
- 192.** Aktürk S, Büyükcavcı R. Evaluation of blood neutrophil-lymphocyte ratio and platelet distribution width as inflammatory markers in patients with fibromyalgia. 2017; 17: 3617-3647
- 193.** Haliloğlu S, Carlioglu A, Sahiner E, Karaaslan Y, Kosar A. Mean platelet volume in patients with fibromyalgia. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2014; 73(8): 742–745.

194. Yıldırım T, Solmaz D, Akgöl G, Ersoy Y. Relationship between mean platelet volume and vitamin D deficiency in fibromyalgia. *Biomedical Research* 2016; 27 (4) : 1265-1270
195. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004, 18:173-176.
196. Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2002, 25:103-108.
197. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002, 13:301-306.
198. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004, 35:622-626.
199. Kaya A, Kamanlı A, Saitoğlu M, İlhan N. Miyofasiyal Ağrı Sendromlu Hastaların Serum Lipit Düzeyleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2006;11(3): 160-162
200. Özgöçmen S, Ardiçoğlu Ö, Lipid profile in patients with fibromyalgia and myofascial pain syndromes *Yonsei Med J.* 2000 Oct;41(5):541-545.

6. EKLER

Ek 1. Aydınlatılmış onam formu örneği

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Engin Apaydın tarafından Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra bu araştırmaya katılımcı olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam bu araştırma sırasında da hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine özenle dikkat edileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin dikkatle korunacağına dair bana yeterli güven verildi.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırmadaki uygulamalardan kaynaklanan herhangi bir sağlık sorunu olduğu takdirde her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu olursa herhangi bir saatte Dr. Engin Apaydın'a 0424333555/2021 nolu Fırat Üniversitesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı servisinden veya 05324610227 nolu cep telefonundan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda olmadığımı, istemezsem katılmayabileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Katılmayı reddettiğim takdirde, bu durumun tıbbi bakımına ve hekimimle olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılı olarak anladım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer almaya karar verdim. Bu konuda yapılan daveti gönüllü olarak kabul ediyorum.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza:

Ek 2. FMS tarama formu

Dosya No:

Hasta Adı Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet: E() K()

Adres:

Tlf Cep:

Tlf Ev:

Gebelik sayısı:

Canlı doğum sayısı:

Çocuk sayısı:

Medeni Durumu:

Boy (cm):

Vücut Ağırlığı (kg):

BKI (kg/m²):

Eğitim Durumu:

İlk şikayetleri kaç yıl önce başladı:

Tanı kaç yıl önce kondu:

Sigara kullanım durumu:

Mesleği:

Eşlik eden ve ilaç aldığı eklem dışı başka sistemik hastalıklar var mı:

Halen kullandığı ilaçlar :

Ek 3. Fibromiyalji etki anketi (FEA)

Soru 1. Geçtiğimiz hafta içinde aşağıdaki aktiviteleri ne sıklıkta gerçekleştirebildiğinizi belirtin. Bu aktivitelerden normal zamanlarda da yapmadıklarınız için yapmam şikkını işaretleyin.

| | <u>Her zaman(0)</u> | <u>Sık sık(1)</u> | <u>Nadiren(2)</u> |
|----------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| Hiç(3) | | | |
| Alışveriş yapmak | | | |
| Yemek yapmak | | | |
| Elde bulaşık yıkamak | | | |
| Makineyle halı süpür | | | |
| Yatak toplamak | | | |
| Orta mesafe yürümek | | | |
| Misafirlige gitmek | | | |
| Bahçe işi yapmak | | | |
| Araba sürmek | | | |
| Merdiven çıkmak | | | |
| Çamaşır makinesinde | | | |
| Çamaşır yıkamak | | | |

Soru 2. Geçtiğimiz haftanın kaç günü kendiniz iyi hissettiniz? (0-7 gün arası işaretleyin)

0 1 2 3 4 5 6 7

Soru 3. Fibromiyalji rahatsızlığı yüzünden geçtiğimiz hafta kaç gün işlerinizden uzak kaldınız (ev işleri dahil) ?

0 1 2 3 4 5 6 7

Soru 4. Çalışmalarınızı (ağır işler dahil) ağır ve diğer fibromiyalji şikayetleriniz ne ölçüde etkiledi? (4-10 arasındaki her soruyu geçtiğimiz hafta yaşadıklarınıza ve hissettiklerinize göre cevaplayın)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Soru 5.Ağrınız ne derecede şiddetliydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Soru 6.Ne kadar yorgundunuz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Soru 7.Sabah katlıgınızda kendinizi nasıl hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Soru 8.Sabah sertliğiniz ne kadar şiddetliydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Soru 9.Sinirliliğiniz ya da anksiyeteniz ne düzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Soru 10.Depresyonunuz veya moral bozukluğunuz ne düzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ek 4. ACR 2010 sınıflandırma kriterleri

Omuz kuşağı, sol; Omuz kuşağı, sağ; Üst kol, sol; Üst kol, sağ; Ön kol, sol; Ön kol, sağ;

Kalça (trokanter), sol; Kalça (trokanter), sağ; Uyluk, sol; Uyluk, sağ; Bacak, sol; Bacak, sağ;

Çene, sol; Çene, sağ; Göğüs; Karın; Sırt; Bel; Boyun

YAI:

Yorgunluk yok(0) hafif(1) orta(2) ciddi(3)

Sabahları dinlenmemiş olarak uyanma yok(0) hafif(1) orta(2) ciddi(3)

Bilişsel semptomlar yok(0) hafif(1) orta(2) ciddi(3)

Kas ağrısı, irritabl bağırsak sendromu, yorgunluk, problemi düşünmek ya da hatırlamak, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karında ağrı/kramp, uyuşma/karıncaalanma, baş dönmesi, insomniya, depresyon, kabızlık, üst karında ağrı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, Raynaud fenomeni, kurdeşen/şerit, kulak çınlaması, kusma, mide yanması, oral ülserler, tat duyusunda kayıp/azalma, nöbetler, göz kuruluğu, nefes darlığı, iştah kaybı, döküntü, güneşe duyarlılık, işitme güçlükleri, kolay morarma, saç kaybı, sık işeme, ağrılı işeme ve mesane spazmları

Yok: 0, Az miktarda sayıda: 1, Orta miktarda sayıda: 2, Çok miktarda sayıda: 3

SS ölçek skoru:

7. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Elazığ'da doğdum. İlk öğrenimimi Bingöl'de, orta öğrenimimi Malatya'da tamamladım. 2009 yılında Dicle üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2013 yılında Nisan TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimine başladım. Halen aynı görevime devam etmekteyim.

