

T1250



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

**Fibromiyalji Sendromu Etyopatogenezinde Endokrin Sistem
Ve Ruhsal Etkenlerin Rolünün Romatoid Artrit
Ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırmalı İncelenmesi**

T1250/1-1

Uzmanlık Tezi

Dr.Meltem SAYIN

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Mehmet İ. ARMAN

"Tezimden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir"

Antalya, 1998

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

İçindekiler

Sayfa No :

Giriş ve Amaç	1 - 2
Genel Bilgiler	3 - 33
Materyal ve Metod	34 - 36
Bulgular	37 - 45
Tartışma	46 - 55
Sonuç	56
Özet	57
Kaynaklar	58 - 66
Ekler	67 - 70

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde emekleri olan ve çalışmalarımın her aşamasında ilgi ve desteklerini gördüğüm değerli hocalarım Sayın Prof.Dr.Aker AKYOKUŞ, Prof.Dr.Mehmet Ş. ARMAN, Prof.Dr.Tiraje TUNCER ve Doç.Dr.Bülent BÜTÜN'e teşekkür ederim. Ayrıca, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum Kliniğimiz uzman, araştırma görevlisi ve fizyoterapistlerine, tezime olan katkılarından dolayı Psikiyatri Kliniği araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve Dr Levent Dönmez'e teşekkür ederim.

Dr.Meltem SAYGIN

Antalya, 1998

GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FS), yaygın kas iskelet sistemi ağrısı ve spesifik anatomik bölgelerde hassasiyetle karakterize bir sendromdur. Ayrıca uyku bozukluğu, sabah tutukluğu, subjektif şişlikler, parestezi, baş ağrısı, iritabl barsak sendromu, psikolojik bozukluk gibi klinik bulgular da hastalığa eşlik edebilmektedir.

FS, kronik ağrıyla seyreden kas iskelet sistemi hastalıkları arasında en sık karşılaşılan sendrom olup, kişinin günlük yaşamını ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyerek iş gücü kaybına, özürüllüğe neden olmaktadır. Hastalığın etyopatogenezine ilişkin pek çok çalışma yapılmasına karşın, sonuçlar farklıdır. Etiyolojinin tam anlaşılabilmesi, tedavi açısından da problemler yaratmaktadır.

FS'da tanı koymak için palpasyonla belirli bölgelerde saptanan hassasiyet dışında belirgin patolojik bulgu yoktur. Radyolojik ve laboratuvar testleri normaldir. Hastalığın etyolojisine yönelik çalışmalar sonunda uyku bozukluğu, ağrı modülasyon bozukluğu, nörotransmitter imbalansı, nöroendokrin disfonksiyon, sempatik sinir sistemi işlevinde bozukluk, kas metabolizması, mikrosirkülasyonu ve kasılmada bozukluğa ilişkin teoriler ileri sürülmüştür. Ancak, hastalıkta tek bir etiyolojik faktör yerine birden çok faktörün birbirini etkilemesi sonucunda FS ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Son yıllarda FS'lu hastalarda nöroendokrin sistem işleyişinde bir bozukluk olduğuna ilişkin bulgular elde edilmiştir. Bunlar; somatomedin C düzeylerinde düşüklük, kortizolün diurnal varyasyonunda değişiklik, dexametazon (DXM) verilmesinden sonra kortizol yanıtının bozulması, tiroid releasing hormona (TRH) karşı hiperprolaktinemik yanıt şeklinde sayılabilir. Ayrıca hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) eksenini, hipotalamus-hipofiz-tiroid (HHT) eksenini ve prolaktin disfonksiyonuna ilişkin bulgular elde edilmiştir.

FS'lu hastalarda diğer romatizmal hastalarla karşılaştırıldığında depresyon gibi psikolojik problemlere daha fazla rastlandığı bildirilmektedir. Ancak bunun kronik ağrının bir yansıması mı, yoksa altta yatan psikopatolojik durumun bir göstergesi mi olduğu halen tam anlaşılabilir değildir.

Ayrıca, fibromiyalji sendromu ile ilişkisiz olarak depresyon tanısı almış hastalarda yapılan çalışmalarda endokrin sistemle ilgili olarak bir takım bozukluklar saptanmıştır. Bunlar; kortizolün aşırı salgılanması, kortizol sekresyonunun anormal ritm göstermesi, DXM baskılanma yanıtının bozulması şeklinde sayılabilir. Psikiyatrik hasta popülasyonunda yapılan çalışmalarda genel popülasyondan daha yüksek oranda tiroid fonksiyon bozukluğu bulunmuştur.

Bu çalışma, FS'lu hastalarda endokrin sistemin etyopatogenezdeki rolünü araştırmak amacıyla planlandı. Hem hastalıkla, hem de endokrin sistemle ilişkisi olması nedeniyle anksiyete ve depresyon ölçekleri kullanılarak ruhsal durum değerlendirildi. Endokrin sistemle ilgili olarak TSH, serbest ve total T₃, T₄; ACTH ve kortizol, ayrıca prolaktin hormonları araştırıldı. Hormon düzeyleri ve ruhsal ölçekler, otoimmün enflamatuvar romatizmal hastalıkların en sık görüleni ve prototipi olan romatoid artritli hastalarla ve sedanter sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak incelendi.

GENEL BİLGİLER

FİBROMİYALJİ SENDROMU

TARİHÇE

Belirli bir nedene dayandırılmayan kas iskelet sistemi ağrısı Hipokrat zamanından beri bilinmesine karşın, kas-iskelet sistemine ait semptomatolojinin tanısai değeri son 150 yılda farkedilmiştir (14). 1800'lü yıllardan beri klinisyenlerin ilgisini çekmiş olan bu hastalık için etyolojik teorilere ve patofizyolojik varsayımlara dayandırılarak çeşitli tanımlar yapılmıştır. Alman araştırmacı Froriep tarafından "*Muskelharten*" olarak bahsedilen sendrom, daha sonra ABD'de Beard tarafından myelastani olarak adlandırılmıştır (14). 1904'de Sir Williams Gowers fibröz doku inflamasyonuna bağlı muskuler orijinli omurga ağrısı ve muskuler romatizma hipotezini ortaya atmış ve bunu fibrozit olarak isimlendirmiştir. Bazı araştırmacılar tarafından nonartiküler romatizma ve psikojenik romatizma terimleri kullanılmıştır (103). 1930'da Kellgren ve Lewis, derin dokulardan kaynaklanan ağrıyı tanımlamışlardır (35). 1968'de Trout generalize kas iskelet ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, belirli kas ve tendon yerlerinde hassasiyetle birlikte fibroziti tanımlamıştır. 1970'li yıllarda Smythe ve Moldofsky'nin yaptıkları araştırmalar ile fibrozitteki kas hassasiyeti ile uyku bozukluğu ilişkisi ortaya konmuştur. 1981'de Symthe ve arkadaşları daha sonra modifikasyonlara uğrayan fibrozit için tanı kriterlerini yayınlamışlardır (103).

Fibromiyalji ile ilgili ilk kontrollü çalışmalar Yunus ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 1976'da sendromun ortaya çıkışındaki temel sorun olan kas ağrısı gözönüne alınarak Hench tarafından ileri sürülen fibromiyalji terimini benimsemişlerdir. Yunus ve arkadaşları, sendromun patogenezi daha iyi anlaşılana kadar bu terimi kullanmayı önermişlerdir (14,104).

FS ile ilgili tanı kriterleri oluşturma çabaları sonunda 1990 yılında American Collage of Rheumatology (ACR)'nin Wolfe başkanlığındaki

"Multicentre Comitte" tarafından fibromiyalji kriterleri oluşturulmuştur. 16 merkezden 293 FS ve 265 kontrol hastası değerlendirilmiştir. Bu kriterler en az 3 ay süreli yaygın ağrı ve 18 spesifik anatomik bölgeden en az 11'inde hassasiyeti içerir (99).

PREVALANS

Fibromiyalji sendromunun toplumdaki sıklığı hakkında kesin bilgi yoktur. Prevalansı %6-20 arasında değişir. Bu oran genel dahiliye kliniklerinde %5-7 iken, romatoloji kliniklerinde %20 olarak bildirilmektedir (14,106,109).

Genel popülasyonda yapılan bir çalışmada prevalans %2 olarak bildirilirken, kadınlar için % 3.4, erkekler için %0.5'tir. Prevalans yaşla artmakta olup, 60-79 yaş arası en yüksek değerdedir (101).

FS, 40-50 yaşları arasında ve çoğunlukla kadınlarda görülmektedir (31,35,59,99,104,109). 60 yaş üzerindeki kişilerde görülmekle birlikte, çocuklarda da görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır (18,101,104).

KLİNİK BELİRTİLER

Kas iskelet sistemine ait olanlar, kas iskelet dışı olanlar ve eşlik edenler olarak incelenebilir (59);

A - Kas iskelet sistemine ait olanlar :

Bu semptomlar sabah tutukluğu, artralji, miyalji, yumuşak dokuda şişlik olarak sayılabilir (56).

Ağrı: FS'nun kardinal semptomu yaygın kronik ağrıdır. Boyun ve omuzlar gibi tek bir lokalizasyonda başlar, sonra generalize olur. Ağrı yanıcı, delici, zonklayıcı, kemirici özellikler ile tanımlanabilir. Hastalar eklem veya eklem dışı dokulardan yayılan ağrı bölgesini lokalize etmekte güçlük çekerler (35). Bazı hastalarda ağrı eklemlerde, bazılarında kasta ağırlıktadır (103,104). Çok merkezli bir çalışmada servikal ağrı %85.3, torasik ağrı %72.3, lomber ağrı %78.8 olarak bildirilmiştir (99).

FS'de ağrı romatoid artrite benzer şekilde soğuk veya nemli hava, dinlendirici olmayan uyku, fiziksel ve mental yorgunluk, aşırı fizik aktivite, fiziksel inaktivite, anksiyete ve stresle artar; ılık kuru hava, dinlendirici uyku, germe egzersizleri, masaj ve banyoyla azalır (43,59,99,104).

Tutukluk ; Hastaların çoğunda vardır (%73-85). Süresi 15 dakika ve üzerinde olabilir (99). Sabah tutukluğu süresi ile herhangi bir FS bulgusu (ağrı şiddeti, hassas nokta sayısı, kötü uyku) arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır (104). Tutukluk sabah belirgin olmak üzere gün boyu sürebilir.

Yumuşak dokuda subjektif şişlik ; Hastaların yarısında vardır. Genellikle ekstremitelerdedir. Objektif yumuşak doku şişliği yoktur (43,59,104).

Hipermobilitenin FS semptomlarının artmasına katkıda bulunan bir faktör olduğu ileri sürülmektedir. Hastaların tanımladığı hipermobilite fizik muayene ile de görülebilir (59).

Yapılan bir çalışmada temporomandibuler eklem yakınımalarının FS'lu hastaların çoğunda olduğu bildirilmektedir (75).

B- Kas iskelet dışı belirtiler

Yorgunluk ; En yaygın semptomdur. Gün boyunca vardır ve şiddetli olabilir (104). Hastalar 8-10 saat uyuduktan sonra bile sabah kalktıklarında dinlenmemiş olduklarını söylerler. Minör aktiviteler ağrı ve yorgunluğu arttırdığı gibi, inaktivite de semptomları ağırlaştırabilir (90). Genel yorgunluk, sabah yorgunluğu, mental stres ve kötü uyku ile koreledir (104). Hastanın günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayacak düzeyde olabilir (59).

Uyku bozukluğu ; Hastaların yaklaşık %90'ında ortaya çıkar. Büyük kısmı hafif veya dinlendirici olmayan uykudan, geceleri sık uyanmadan şikayetçidir (51,59). Uyandıklarında kendilerini daha yorgun hissettiklerini bildirirler (101). Ayrıca uykuya dalmada ve uyanmada güçlük şeklinde de olabilir (105). Diğer yandan uyku bozukluğu kliniğine devam eden hastalar arasında yapılan çalışmalarda, uyku bozukluğu primer yakınımı olan kişilerde FS'nun yaygın bir bulgu olmadığı sonucuna varılmıştır (30).

Paresteziler; FS'lu hastaların yaklaşık %45-69'unda saptanmıştır (99). Sızlama, uyuşukluk, veya karıncalanma gibi tanımlanır, genellikle üst ekstremitelerdedir veya nonsegmental olarak göğüste olabilir. Bazı hastalarda diffüz şekilde ekstremitte tutulabilir (104). Perez Ruiz bir çalışmasında tanı konulamayarak atlanan karpal tünel sendromu olgularının FS'nda yüksek oranda olduğunu belirtmiştir (73).

C- Eşlik eden belirtiler

FS'lu hastalarda, kontrollerden daha anlamlı olarak bulunan eşlik eden bulgular vardır (35,59,66,99,104). Bunlar;

- Baş ağrısı - Gerilim baş ağrısı veya migren şeklindedir.

- İritabl barsak sendromu; tanı olarak spastik kolite uymasa da kabızlık öyküsü hep vardır. FS'lu hastalarda gastrointestinal sistem (GİS) şikayetleri ve iritabl barsak sendromu (İBS) prevalansı yüksek bulunmuştur (89).

- Dismenore %40-50, üriner problemler (kadın üretral veya iritabl mesane sendromu) %12, Raynaud fenomeni (RF) %35 ve sikka semptomları sayılabilir (99,104).

- Ayrıca fotosensitivite, deride raşlar, mukozal ülserasyonlar FS'lu hastalarda bildirilmiştir (59). Raynaud fenomeni dışındaki bu bulgular fizik muayene ile doğrulanamaz (30). Bazı hastalarda somatik semptomlar, bulantı, konsantrasyon güçlüğü, besine, ilaçlara, allerjenlere duyarlılık yaygındır (35,92).

FS'lu hastalarda değişik oranlarda depresyon, mental stres, anksiyete gibi psikolojik bozukluklara rastlanmıştır (99). %30 hastada depresyon, %50-70 hastada anksiyete, mental stres vardır. Aktif klinik olarak anlamlı depresyon %10-20'dir (13,99,105,109).

KLİNİK BULGULAR (104)

FS'da eklem muayenesi, kas gücü, duyu ve refleks muayeneleri normaldir.

- FS'da en karakteristik fiziksel bulgu parmak palpasyonu ile saptanan multibl hassas noktaların varlığıdır.

- Cilt kıvrımı hassasiyeti,

- Kutanöz hiperemi,

- Retiküler deri pigmentasyonu.

LABORATUVAR (104)

Rutin laboratuvar testleri, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, kas enzimi içeren biyokimya profili ve tutulan eklemlerin grafileri normaldir. ANA testi sonuçları anlamlı değildir.

Tablo 1. American Collage of Rheumatology 1990 Fibromiyalji Sendromu Tanı Kriterleri (99).

Tanı kriterleri

- 1- *Yaygın ağrı öyküsü.* Yaygın ağrı şu durumlarda tanımlanır: Vücudun sol yanında ağrı, vücudun sağ yanında ağrı, belin altında ve üstünde ağrı. Ek olarak aksiyel iskelet ağrısı (servikal omurga veya göğüs ön duvarı veya torakal omurga veya bel ağrısı) varlığı zorunludur.
- 2- *Parmakla palpasyonda* 18 hassas noktanın 11'inde ağrı. Parmakla palpasyonda aşağıda belirtilen 18 hassas noktanın en az 11'inde ağrı bulunmalıdır :
 - . Oksiput-bilateral, suboksipital kas insersiyonlarında,
 - . Alt servikal-bilateral. C5-C7 intertransvers bölgelerin önünde,
 - . Trapezius-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 trokanter-bilateral. Trokanterik çıkıntının posteriorunda,
 - . Diz-bilateral. Eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastıkçığında

Parmakla palpasyon yaklaşık 4 kg'lık bir ağırlık sağlayacak şekilde yapılmalıdır.

Bir noktanın ağırlı sayılması için hasta palpasyonun ağırlı olduğunu söylemelidir. "Hassas", ağırlı olarak kabul edilmez.

Her iki kriteri de karşılayan hastalar fibromiyalji kabul edilir. Yaygın ağrı en az 3 ay süreli olmalıdır. İkinci bir klinik bozukluğun varlığı FS tanısını ekarte ettirmemektedir.

ACR tarafından tanımlanan kriterlerin sensitivitesi %88.4, spesifitesi %81.1'dir. Komite ayrıca hassas noktalara ek olarak kontrol noktaları da tanımlamıştır.

- Bunlar;
- a) Ön kol dorsalinde 1/3 distal kısım,
 - b) Başparmak tırnağı,
 - c) Ayak ortası dorsal 3.metatarsal kısım.

ETYOPATOGENEZ

Hastalığın etyolojisine ilişkin çalışmalar; kas doku anormallikleri, uyku bozuklukları, nöroendokrin anormallikler, immunolojik yanıtta değişiklik, sempatik sinir sisteminde değişiklik, fiziksel travma, psikolojik bozukluklar, biyomekanik değişiklikler, santral sinir sistemi yapılarında fonksiyonel aktivitede değişiklikleri içermektedir.

Bazı hastalarda grip benzeri viral hastalık, minör veya major travma, emosyonel travma, kortikosteroid gibi ilaç kesilmesine bağlı değişikliklerin semptomları başlattığı bildirilmektedir (35). Buskila ve arkadaşları HIV enfeksiyonlu hastaların %29'unda FS olduğunu bildirmiştir (20). Cocksakie ve parvovirus enfeksiyonu sonrası FS ortaya çıktığı bildirilmektedir (59).

Goldenberg, enfeksiyonun FS gelişimine öncülük eden maladaptif davranış paternin birçok olaydan biri olabileceğini ileri sürmüştür. Örneğin; Lyme hastalığı gibi kronik enfeksiyon hastalığı olan yüksek anksiyeteli kişilerde uyku bozukluğu, kas gerilme düzeylerinde artma ve fiziksel kondisyonsuzlukla birleştiğinde nöroendokrin anormalliklere neden olabilir, bu da FS gelişimine katkıda bulunabilir (36,59).

Genetik faktörler

FS'lu hastaların aile üyelerinin bir veya birkaçında ağrı semptomları ve romatizmal hastalığı olduğunun görülmesi genetik faktörleri akla getirmiştir.

Birçok aile çalışması, FS'nun, FS'lu kişilerin çocuklarında daha yaygın olduğunu ileri sürmektedir. FS'nun bu yüksek sıklığının genetik ve çevresel faktörlere bağlı olabileceği düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada FS'lu hastaların akrabalarında yaşam kalitesi, fiziksel yeterlilik ve sağlık durumunda bozukluk görülmüştür. Olası genetik predispozisyonla birlikte aile atmosferi eşler arasında olduğu kadar, FS'lu hastaların yakın akrabaları arasında da FS'nun yüksek oranda ortaya çıkması ile sonuçlanabilir (18).

Pellegrino ve arkadaşları FS'nun genetik yönünü araştırmışlar, otozomal yolla kalıtım ile olası kadın üstünlüğünü ileri sürmüşlerdir (74).

Yunus ve arkadaşları FS'da ailesel kümelenmeyi göstermiştir. Fakat hastalık ile herhangi bir klas 2 major histokompatibilite kompleks antijeni arasında anlamlı ilişkiyi gösterememişlerdir. Bununla birlikte ağrıya etki eden nörohormonal disfonksiyon ve kas mikro travmasının, genetik yatkınlığı olan kişilerde FS'nu ortaya çıkardığını ileri sürmektedirler (59).

Fiziksel travma

Travmanın FS nedeni olabileceği bildirilmesine karşın, nedensel ilişkiyi saptamak zordur. FS'lu hastaların % 14-23'ünde cerrahi gibi travma veya fiziksel yaralanmayı izleyerek semptomların başladığı bildirilmektedir (39,91). Servikal omurgadaki biyomekanik bozuklukların FS patogeneğinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (17,21). Boyun whiplash yaralanmasından 2 yıl sonra hastaların %18'inde yorgunluk, baş ağrısı, anksiyete, uyku bozukluğu, ses ve ışık gibi dış uyarılara duyarlılık ve kas hassasiyeti içeren semptomlar olduğu gösterilmiştir (17).

Buskila ve arkadaşları boyun yaralanmasını izleyerek % 21,6 hastada FS tesbit etmişlerdir. Boyun yaralanmasının lokalize ağrı sendromu gelişimini tetikleyerek diffüz kas iskelet sistemi ağrısı geliştirdiği ileri sürülmektedir (17).

FS'unda diffüz ağrı mekanik faktörlerden etkilenir. Ağrının boyun ve belde mekanik stresten yansıyan ağrı olduğu belirtilmektedir (17,103). Kötü postür kas ve omurgada anormal stres nedeni olabilir.

Ayrıca fiziksel ve cinsel travmaların da FS gelişiminde predispoze rol oynadığı düşünülmektedir (10). Özellikle çocukluk çağında cinsel travmaya maruz kalanlarda ileriki yaşamlarında FS semptomları gelişimi kontrollere göre artmıştır (13,91).

İmmünolojik parametreler

FS'nun bir immün cevap bozukluğuna bağlı geliştiği iddiaları ortaya atılmıştır. Bir veya birden çok immünolojik anormalliğin FS ile ilişkisi saptanmaya çalışılmıştır. Caro tarafından FS'lu hastaların %76'sında dermo-epidermal bileşkede (DEB) IgG depozitleri saptanmıştır. Ancak DEB'deki Ig depozisyonunun nonimmünolojik olarak vasküler geçirgenlikte artmaya bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (29).

Dinerman ve arkadaşları 36 deri biyopsisinden %11'inde DEB'de Ig depozitleri göstermiştir. 2 hastada IgG, 2'sinde IgM'di. %14 hastada ANA, %18 (+) Schirmer testi, %30 RF anamnezi saptadığını bildirmektedir. Bu bulgularla FS'nin otoimmün kökeni olabileceği düşünülmüştür (29).

FS'lu hastalarda sağlıklı kontrollerden daha düşük düzeyde natural killer (NK) hücre aktivesi bildirilmiştir (23,37). T helper hücre sayısında artma, T supresör hücreleri normal bulunmuştur (23).

Lenfosit alt grupları ve sitokin düzeyleri araştırılmış, negatif sonuçlar bulunmuştur. Dolaşan immün kompleksler normaldir (23). Diğer

grup araştırmacılar T hücre aktivasyon belirteçlerinde azalma, aktive T hücreleri tarafından IL-2 sekresyonunda değişiklik bildirmişlerdir.

ANA prevalansı gibi diğer immunolojik parametreler araştırılmış, ANA (+) bulunan vakalar olmasına karşın, sonuçlar güvenilir ve sonuca gidici değildir (23,29,59).

Sonuç olarak, FS'da immünolojik anormalliklerle ilgili bulgular yeterli değildir. Araştırmaların bu yönde devam ettirilmesi gerekir (104).

Kasla ilgili çalışmalar

FS'li hastalarda yumuşak doku ve kaslarda inflamasyonun yokluğu bugün iyi bilinen ve kabul edilen bir gerçektir. Ağrılı kaslardan yapılan EMG çalışmalarında anormal elektrofizyolojik bulgu saptanmamıştır (14,21,112). FS'li hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında kas gücü endurans ve aerobik kapasitelerinde azalma gösterilmiştir (9,48,72). Fiziksel kapasitede azalma, dekondisyon, psikolojik ve fizyolojik faktörler nedeniyle olabilir; ancak bu açık değildir.

FS'lu hastalarda kas biyopsisi ile ilgili birçok rapor bildirilmiştir. Bunlar; anormal lastik benzeri yapılar, güve yeniği lifleri, tip 2 lif atrofisi, fokal ödem, lipidler, glikojen miktarlarında değişiklik, mitokondrial değişiklikleri içermektedir (19,21,106,108).

Kasta mukopolisakkarid sentezinde bir değişiklik olup olmadığı sorunu vardır. Bunun mukopolisakkarid üretiminde artış, tüketiminde azalma veya kasın konnektif dokusu temel maddesinde bir yapı değişikliği olabileceği ileri sürülmüştür (72).

FS'lu hastalar ile kontroller arasında ışık mikroskopisi, histokimyasal ve elektron mikroskopisi incelemeleri sonucunda bir fark görülmemiştir (21,106,108).

1980'li yılların ortalarında İsveç'ten yayımlanan bir çalışmada FS'lu hastaların kas enerji metabolizmasında defekt olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmacılar, yüksek enerjili fosfat düzeylerindeki düşüş ve fosfokreatin/ATP oranında azalma gözlemi ışığı altında doku hipoksisinin ağrıya neden olduğu hipotezini ileri sürmüşlerdir (21).

Bengston ve arkadaşları, trapezius kasının hassas bölgesinde ATP, ADP ve fosfokreatin düzeylerinde azalma bulmuşlardır (108).

Lund ve arkadaşları tarafından FS'lu ve kontrollerde subkutan dokuda multipoint O₂ elektrodları kullanarak oksijenizasyonu değerlendirilmiştir. FS'lu hastalarda hassas noktalarda mikrosirkülasyonda azalma, özellikle hassas bölge kaslarında kas oksijenizasyonunda anormallik veya düşüklük bulmuşlardır (52).

Bennet ve arkadaşları, FS'lu hastalarda egzersiz süresince, kaslarda düşük kan akımı gözlemişlerdir (106).

Bu bulgular FS'lu hastalarda kasta iskemiye göstermektedir. Bu da kondisyonsuzluğa sekonder olabilir.

Xenon 133 klirensi ile egzersizde kas kan akışı FS'lu hastalarda anlamlı derecede düşüktür. Bu çalışma FS'lu hastaların %80'inin yaş ve seks uyumlu kontrollere göre uyumluluklarının, ortalamanın altında olduğunu göstermektedir (106). Egzersiz sırasında yapılan çalışmalarda mitokondri enzim sistemlerinin normal olduğunu düşündüren bulgular elde edilmiştir (86).

³¹P NMR spektroskopisi ile kas enerji metabolizmasının değerlendirilmesinde, kas metabolizmasındaki değişiklikler, FS ve sedanter kontroller arasında farklı bulunmamıştır.

FS'da kas işlevlerindeki değişiklikler şunlardır;

- Egzersiz intoleransı,
- Fiziksel uyum bozukluğu,
- Maksimum istemli kas kontraksiyonunda azalma,
- Kas yorgunluğu.

Ağrılı FS semptomlarının gelişiminde kas doku anormalliklerinin rolü hakkındaki bulgular tartışmalıdır. Araştırmacılar yine de özellikle mikrotravma gibi anormallikleri incelemeye devam etmektedirler (59).

Sempatik sinir sistemi aktivitesi

FS'lu hastalarda sempatik sinir sistemine yanıtta değişiklikten söz edilmektedir. FS'da hassas noktaların hipersensitivitesi, RF ve benzeri bulguların olması, bu hastalığın patogeneğinde sempatik sinir sisteminin bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (93).

Stellat ganglion blokajının hassas nokta sayısı ve istirahat ağrısını belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir. FS'da sempatektominin ağrıyı azaltma mekanizması santral olabilir. Çünkü santral nedene bağlı refleks sempatik distrofide (RSD) sempatektomi ağrıyı azaltmaktadır (93,104).

3 mekanizma düşünülebilir:

- 1) Reseptörlere sempatik etki,
- 2) Sempatik sinir lifleri somatik sinir iletimini etkiler,
- 3) Noradrenalin benzeri adrenerjik nörotransmitterler nosiseptif transmitterlerin anormal eksitasyonuna neden olur.

FS ve sağlıklı kişilerde işitsel stimülasyon ve ele soğuk basınç testi uygulanarak deride mikrosirkülatuar değişiklik gözlenmiştir. Vazokonstriktör yanıt FS'lu hastalarda daha azdır. Soğuk basınç testi ve işitsel stimülasyona vazokonstriktör yanıtın azalması sempatik aktivitede azalmayı gösterir (93). FS'lu hastalarda cilt vazokonstriktör yanıtın bozuk olması nedeniyle sempatik sinir sisteminde aşırı aktivasyon hali olduğu düşünülmektedir. % 20'den fazla hastada parmak sistolik basınç azalmıştır.

RF ve RF benzeri değişiklikler sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesine bağlı olabilir (94).

Bennett ve arkadaşları, FS'lu hastalarda soğğun neden olduğu vazospazm ve trombosit alfa 2 adrenerjik reseptör sayısına bakmışlardır. Digital vazospazm Nielsen testi ile gösterilmiştir. Anormal Nielsen testi ile trombosit alfa-2 adrenerjik reseptör düzeyinde artma arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Trombosit alfa-2 adrenerjik reseptörlerde artma primer RF, major depresyonlu hastalarda da bildirilmiştir (7).

Deri ve kas kan akımında vazospazm FS'da önemlidir. Bu, psikolojik stres ve egzersize veya her ikisine ilişkin olabilir. Alfa adrenerjik reseptör dansitesi yoluyla genetik olarak önceden belirlenebilir. Sempatik sinir sistemi aktivitesinde artma veya sempatik aktiviteye yanıtta artma semptomları arttırır (35).

FS'lu hastalarda deride aşırı histamin salınımı ve nörojenik aktivitede artma tesbit edilmiştir (35).

Açıklanamayan otonomik disfoksiyon FS'da subjektif şişlik hissini açıklayabilir (104).

Uyku bozukluğu

FS'lu hastaların %70-80'i dinlendirici olmayan uykudan şikayetçidir. Kötü uykunun ağrıyı arttırdığını söylerler (105).

İlk kez Moldofsky tarafından FS'da uyku anomalisi bildirilmiştir. Böylece FS'unu kas gerginlik veya psikojenik romatizma gibi tanılardan ayıran ilk objektif bulgu elde edilmiştir (21). Daha sonra birçok araştırmacı tarafından uyku EEG çalışmaları yapılmıştır (104).

Uyku dönemleri hızlı göz hareketlerinin olduğu dönem (REM) ve olmadığı (NREM) dönem olarak ikiye ayrılır. NREM uykusunun serotonerjik mekanizmalarla düzenlendiği ve fiziksel dinlenmeyi sağladığı, REM uykusunun ise kolinerjik sisteminin etkinliği ile ortaya çıktığı ve psikolojik işlevlerin yenilenmesine hizmet ettiği kabul edilmektedir (45,51).

FS'da EEG'de NREM devresinin 4. fazında alfa dalgaları gösterilmiş, alfa-delta uyku paterni olarak adlandırılmıştır (35,104). Daha sonra Moldofsky ve arkadaşları tarafından sağlıklı gönüllülerde deneysel olarak alfa EEG uyku anomalisi oluşturularak, bu kişilerin kaslarında hassas noktaları ve FS semptomları geliştiği gösterilmiştir. Fakat bu çalışma başka araştırmacılar tarafından teyit edilmemiştir (35,59,104).

FS'da EEG'de uyku paterninde bozukluğun ortaya çıkması üzerine otörler, FS'nun NREM uykusunun normal iyileştirici fonksiyonunun bozulması sonucu ortaya çıktığı hipotezini ileri sürmüşlerdir (21). Ancak alfa delta uyku anomalisi FS'dan başka romatoid artrit, kronik yorgunluk sendromu fiziksel travma sonrası depresyonlu hastalarda da gösterilmiştir (35,51,99). Ayrıca sağlıklı kişilerin % 15'inde de görülebilir. Yine, FS tanı kriterlerini karşılayan hastaların % 60'ında bu tür uyku bozukluğu görülmemektedir (21).

Bazı hastalarda uyku apnesi ve uykuya ilişkin periyodik bacak hareketleri bildirilmiştir (96).

Psikolojik görünüm

Birçok otör, fibromiyalji sendromunu psikiyatrik hastalık veya psikofizyolojik anormalliklerin bir manifestasyonu olarak düşünmüşlerdir. Hastalar iyi görünür, kronik semptomlar için fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik objektif bulgular yoktur. Ayrıca birçok hastada depresyon anksiyete ve yüksek düzeyde stres bildirilmiştir. Bu nedenle fibromiyaljinin maskeli depresyon veya somatizasyon bozukluğunun bir formu olabileceği düşünülerek psikojenik romatizma terimi kullanılmıştır (35).

FS'da ruhsal durumu değerlendirmek için yapılan birçok çalışma vardır. FS'lu hastalarda romatoloji kliniklerinde yapılan araştırmalarda % 30-40'ında anksiyete, depresyon, stres gibi psikolojik problemler olduğu görülmektedir (104).

FS'na en sık eşlik eden ruhsal bozukluğun % 20 oranında depresyon olduğu bildirilmektedir. Ayrıca somatizasyon bozukluğu, panik bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk da tanımlanmıştır (68).

Hudson ve arkadaşları, FS'lu hastalarda Diagnostik Interview Schedule (DIS) veya Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID-III-R) uygulayarak yaptıkları çalışmada, FS'lu hastaların romatoid artritli hastalardan daha sık olarak yaşamlarında major depresyon ve anksiyete bozukluğu için tanımlanan DIS kriterleriyle karşılaşmışlardır (46).

Fibromiyaljinin afektif spektrum bozukluğu olarak adlandırılan iritabl barsak sendromu, migren, anksiyete gibi hastalıklarla birlikte seyreden bir hastalık olabileceği, genel patofizyolojiyi paylaşabileceği ileri sürülmektedir (35,46). Fibromiyaljili hastalarda ailesel major afektif bozukluk prevalansı da yüksektir. Ayrıca psikiyatrik hastalığın bazı kişilerde fibromiyalji gelişimine predispoze olabileceği bildirilmiştir (55,59). Yine yapılan çalışmalarda, FS'lu hastaların yaşamlarında major depresyon ve panik bozukluğu gibi psikiyatrik tanılar yüksek oranda bulunmuştur (35,59).

Çoğu hekim, FS'lu hastaların psikolojik sorunları olduğunu ifade eder. Ancak bu durumun kronik ağrının bir sonucu mu, yoksa altta yatan predispoze psikopatolojik durumun yansıması mı olduğu tartışmalıdır. Her iki görüş için de yeterli kanıt bulunmamaktadır. Hastaların bu sendromun tüm belirtilerini gösterdikten sonra yapılacak olan testler hatırlamaya bağlı bilgileri içerdiğinden pek değerli sayılmamaktadır (21).

FS'lu hastaları diğer romatizmal hastalarla karşılaştırarak yapılan çalışmalarda, hastalık başlangıcından önce depresyon, seksüel ve fiziksel travma, ilaç bağımlılığı ve beslenme bozukluğu prevalansının FS'lu hastalarda yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu veriler psikolojik travmaların sendromun başlamasına predispozisyon yaratabileceği görüşünü desteklemektedir. Çocuklar ve adolesanlarda da FS gelişiminden önceki psikolojik streslerin oldukça ağır olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle adolesanlarda premorbid kişilik, psikolojik travma ve FS gelişimi arasındaki ilişkilerin prospektif yöntemle araştırılması fibromiyaljide kişilik, travma ve hastalık arasındaki ilişkilere ışık tutabilir (13,21,91).

Santral sinir sistemi biyokimyasında değişiklikler

Serotonin

FS'da ağrı ve uyku bozukluğunun serotonin eksikliğine bağlı olduğu hipotezi öne sürülmektedir. Moldofsky ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar doğrultusunda FS'da serotoninin rolü olduğu ileri sürülmüştür (14,21,59,100,103,112).

Serotonin, derin dinlendirici uyku regülasyonunda, talamus ve periferik sinir sistemi tarafından ağrının algılanışında rol alan nörotransmitterdir. Ayrıca ruh halini de düzenler (79,100).

Serotonin prekürsörü olan triptofanın düşük plazma düzeyleri, beyin omurilik sıvısında (BOS) serotonin metaboliti olan hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) düzeyinin düşük olması bu hipotezi desteklemektedir (21,104). Ayrıca serotonin sentezinin selektif inhibitörü olan paraklorafenilalanin

verilmesi migreni olanlarda yaygın iskelet sistemi ağrısı ve dokunmaya karşı hiperaljezi gibi fibromiyalji benzeri sendrom meydana getirir. Serotonerjik ilaçlar kontrollü çalışmalarda efektif bulunmuştur. Fakat bir çalışmada serotonerjik ilaç olan fluoksetinin plaseboya bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (102,104).

Serum serotoninini, ilaçlar, diyet ve metabolik faktörlerle etkilenebilir. Trombosit serotoninini santral sinir sistemi (SSS) aktivitesini yansıtabilir (100).

Serotonin için trombosit reuptake reseptör sayısında artma imipramine bağlanması ile ölçülür (100). FS'lu hastalarda H³ imipramine bağlanma kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (45,100).

Serotonin ön maddesi olan triptofanın serum düzeyleri düşük bulunmuştur. Ancak ağrı şiddetinin fazla olduğu durumlarda triptofan düzeyleri daha düşük bulunmuş, diyetle triptofan verildiğinde semptomlarda iyileşme gözlenmemiştir (79).

FS'lu hastalardaki immunolojik testler serotonin eksikliği hipotezini destekler. FS'da NK hücre aktivitesi düşüktür. Serotonin eksikliği durumunda NK hücre aktivasyon faktörü üretimi ve NK hücre aktivitesi azalır (79).

FS'lu hastalarda triptofandan başka plazma histidin ve serin aminoasit düzeyleri de kontrollerden anlamlı derecede düşük bulunmuştur (112). Bu da generalize aminoasit homeostazisinde bozukluğun FS patogenezinde bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Katekolaminler

FS'da katekolaminlerin etkili olduğuna dair çalışmalar vardır. Yapılan bir çalışmada, FS'lu hastalarda 24 saatlik epinefrin ve norepinefrin ölçülmüş, epinefrin atılımı kontrollerden yüksek bulunmuştur (79). Bir ön çalışmada ise plazma ve üriner katekolamin düzeyleri normal bulunurken, norepinefrin metaboliti 3-metoksi 4-hidroksi fenil glükol düzeyleri ve dopamin metaboliti homovanilik asit düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (104).

Kontrollerle karşılaştırmalı olarak yapılan bir çalışmada, FS'lu hastaların serebrospinal sıvılarında serotonin, norepinefrin ve dopamin metabolitleri gibi biyojenik aminler araştırılmış, FS'lu hastalarda üç nörotransmitterin metabolitlerinin BOS düzeyleri kontrollerden düşük bulunmuştur. Birçok nörotransmitterin düşük turnover hızı FS'da ileri sürülen metabolik defekt hipotezini desteklemektedir (80).

Endorfinler

Endorfinler beyinde ağrılı uyarıya karşı ağrı duyusunu düzenleyen opioid peptitlerdir. Teorik olarak düşük düzeylerde endorfin, periferel sinirlerden gelen duyuşal uyarıların yanlış yorumlanmasına neden olur. B endorfin düzeyleri, değişik ağrılı romatizmal hastaların serolojilerinde ve FS'lu hastalarda, normal kontrollerden anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (79). Ayrıca hipofiz tarafından endorfin salınımı serotonin ile düzenlenmektedir.

Substance P

Substance P (SP) maddesi 11 aminoasitlik bir peptittir. Primer nosiseptif aferentlerin nöromodülatörüdür. Santral sinir sistemine periferden ağrı transmilyonunda rol oynar. Substance P myelinsiz C lifi primer aksonlarında normalden yüksek düzeydedir. Bu lifler, ağrılı uyarı tarafından depolarize olursa substance P salar. Bir çalışmada FS'da serum substance P konsantrasyonları kontrollerden farklı bulunmazken; Vaeroy ve arkadaşları beyin omurilik sıvısında (BOS) FS'lu hastalarda substance P düzeylerinde yükseklik bildirmişlerdir (81,83).

Substance P'nin fizyolojik fonksiyonları derin uyku ve ağrı algılanımında kimyasal mediatör olarak tanımlanan serotonin tarafından etkilenir (81).

Serotonin ve substance P düzeyleri ile ilgili çalışmalar FS'lu hastalarda düşük ağrı eşikleri ve klinik semptomları anlamaya yardımcıdır (59). Santral sinir sisteminde veya periferel sinir bölgesinde serotonin eksikliği ve substance P düzeylerinde artma normal duyuşal uyarının aşırı algılanmasına neden olur (59,79).

BOS substance P düzeyleri ve FS'lu hastaların ağrı algılayışı arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Substance P düzeyleri semptomlar, ağrı şiddetiyle korele değildir (81). Bu nedenle nöroendokrin anormallikler FS'lu hastalarda anormal ağrı algılanışının tek bir nedeni gibi düşünülmemelidir (21,59,81).

Tüm sinir sisteminde bulunan bu peptit davranışsal aktivasyon ve immün sistem fonksiyonlarıyla da ilişkili olup, ağrıya spesifik değildir. Bu nedenle FS'daki rolü tartışmalıdır.

Santral sinir sisteminin fonksiyonel aktivitesi

Fibromiyalji sendromunda, nöroendokrin eksen, immun sistem ve psikolojik bozukluk çalışmalarından başka ağrı algılanışında santral sinir sisteminin tutulumunu incelemek de dikkat çekicidir (67).

Talamusun ağrı sinyallerinin algılanışı ve tamamlanması hipotalamik pituiter eksenini regüle eden uyarıları sağlamasında rolü olduğu bilinmektedir.

Kaudat nükleusun ağrıya ilişkin fonksiyonu iyi anlaşılmasına karşın, ağrı algılanışında bir rolü olduğu sanılmaktadır (67).

Son çalışmalarda, kaudat nükleusta çok sayıda nosiseptif spesifik ve geniş dinamik nöronların lokalize olduğu bulunmuştur. Bu nöronlar, ağrılı olayları ortaya çıkaran uyarılarla ilgilidir (59).

Mountz ve arkadaşları, FS'lu kadınlarla sağlıklı kontrollerde SPECT kullanarak beyin bölgesel serebral kan akım hızını görüntülemişlerdir. FS'lu hastalarda hemitalamus ve sağ ve sol kaudat nükleus başlarında serebral kan akım hızının anlamlı derecede azaldığını bulmuşlardır. Beraberinde hassas noktalar ve kontrol noktalarda düşük ağrı eşiği saptamışlardır (67). Serebral kan akım hızında azalma ve yaygın düşük ağrı eşikleri FS'lu kadınlarda anormal ağrı algılanışı hipotezini desteklemektedir. Bu, santral sinir sistemi içinde fonksiyonel anormalliğin sonucudur (67). Anormal ağrı algılanışı, talamus ve kaudat nükleusta fonksiyonel aktivitenin inhibe edilmesiyle ilgili olabilir (59).

Kronik yorgunluk sendromu ve FS'lu hastalarda SPECT kullanılarak serebral kan akım hızının araştırıldığı bir çalışmada, her iki hastalığa sahip olgularda tek başına kronik yorgunluk sendromu ile karşılaştırıldığında daha büyük kortikal hipoperfüzyon bulunmuştur (38).

Bağımsız beyin SPECT çalışmasında ise major depresyonlu hastalarda, hemitalamik veya kaudat nükleusta perfüzyon anomalisi bakımından normal kontrollerden farklı bir sonuç bulunmamıştır (67).

FS'lu hastalarda, kas mikrotravmasıyla ilişkide olduğu gibi, periferel ağrılı stimülüse maruz kalındığında C lifi nöropeptitlerin salınımı olur. Başlangıçta bu talamus ve kaudat nükleus kan akımını arttırır. Uzamış veya tekrarlayan periferel ağrılı uyarıya maruz kalma bu yapılarda serebral kan akım hızını azaltır (67).

Kaudat nükleusun ağrı algılanmasındaki rolüne ilişkin olarak FS'da olduğu gibi, kronik ağrılı bozukluklarda da kaudat nükleusta düşük serebral kan akım hızı gösterilmiştir. Posttravmatik striatum, kaudat nükleus ve putamene lokalize bazal ganglionlarında hemoraji olan kişiler arasında ağrılı uyarıya anormal yanıtlar bulunmuştur. Parkinson'lu hastaların %40'ında FS'na benzer diffüz ağrı epizodları gösterilmiştir.

Metastatik kanserli olgularda kaudat nükleusun elektriksel uyarılması 30 dakika - 18 saat analjezik etki yapar (38,59,67).

Bu bulgular, FS'lu kişilerde ağrı algılanışında değişikliğin hem talamus, hem de kaudat nükleusun rolü olduğunu göstermektedir.

Nöroendokrin sistem disfonksiyonu

Büyüme hormonu (Growth Hormon) ve somatomedin C eksenini :

Moldofsky ve arkadaşlarının, FS'lu hastalarda dönem 4 α -delta uyku anomalisini bildirmesiyle ilk objektif bulgu elde edilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde bu uyku anomalisinin ortaya çıkarılması FS'na benzer geçici semptomlara neden olur.

Dönem 4 uyku, büyüme hormonunun (Growth Hormon = GH) pulsatil sekresyonu ile yakından ilişkilidir. Günlük total GH üretiminin % 80'i uykunun bu dönemi süresince sekrete edilir. GH, kas homeostazisi ve onarımında da rol oynar (6,15). GH; DNA, RNA ve protein sentezinde artmayı uyaran anabolik bir hormondur. Bu etki, karaciğerden salgılanan somatomedin C sekresyonunun uyarılması ile olur (27,77).

FS'lu hastaların yaklaşık % 60'ında dönem 4 uyku süresince ortaya çıkan α -delta uyku anomalisi, GH'nun nokturnal sekresyonunda bozulma ile ilgili olabilir hipotezi ortaya atılmıştır (6). FS'lu hastalarda GH düzeyleri ölçülmüş, FS ve romatoid artrit hastaları arasında fark bulunmamıştır. GH'un yarı ömrü kısa olduğundan nokturnal sekresyonda azalma tespit edilemez. Somatomedin C'nin yarı ömrü 20 saattir, serum düzeylerinin GH sekresyonunu yansıttığı düşünülür. GH salınımı için diğer major uyaranlar, hipoglisemi, açlık, çok miktarda protein alımı, dolaşan aminoasitlerin düzeyinde artma, cerrahi travma ve diğer akut streslerdir (egzersiz gibi) (6,15,77).

Adullarda GH-somatomedin C aksinin kas homeostazisinde önemli olduğu gösterilmiştir. FS'lu hastalarda düzenli egzersizde progresif azalma vardır, egzersiz sonrası kas ağrısı ve yorgunluk belirgindir. Düzenli fizik egzersizin kaybı, FS'lu hastalarda gözlenen bozulmuş somatomedin C düzeylerine katkıda bulunan bir faktör olabilir (6).

Bazı FS'lu hastalarda, GH sekresyonunda bozulmanın kas mikrotravmasına predispozisyon ve/veya kas mikrotravmasına normal iyileşmenin bozulmasının; somatomedin C'ye bağlı anabolik etkinin azalmasının sonucu olduğu ileri sürülmektedir (6,15).

Jacobsen ve arkadaşları, FS'lu hastalarda serum tip III prokollagen düzeylerinde azalma bulmuşlardır. Yeterli GH üretimi prokollagen III sentezine bağlıdır. Hipofizektomi sonrası FS ortaya çıkması benzer mekanizmayı yansıtır (6).

Sonuç olarak; FS'lu hastaların çoğunda GH-somatomedin C nöroendokrin ekseninde bozukluk vardır. Bu anormallik kas ağrısına predispozisyon ve uyku bozukluğu arasındaki bağlantıyı açıklayabilir (6,15). Diğer taraftan somatomedin C düzeylerinde normal olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (83).

Hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen :

FS'lu hastalarda nöroendokrin sistemle ilgili çalışmalar, bu hastalarda HHA eksen ve hipotalamus-hipofiz-tiroid (HHT) ekseninde bozukluklar olduğunu göstermiştir.

HHA eksen, insanın strese yanıtının ve sirkadien ritmlerin düzenlenmesi gibi hayati işlevlerde merkezi sinir sistemi ile salgı bezlerinin uyumlu çalışmasını sağlayan önemli bir mekanizmadır (3).

Kortikotrop releasing hormon (CRH) 41 aminoasit içeren tek peptitten oluşur. Primer olarak hipotalamusun paraventriküler nükleusundaki nöronlar tarafından üretilir, fakat limbik sistem ve korteksi içeren diğer bölgelerde, barsak, adrenal medulla ve pankreasta, plasentada da vardır (27). Beyinde CRH ve onun reseptörlerinin varlığı, CRH'nın nörotransmitter gibi fonksiyonları olduğunu desteklemektedir (27).

CRH yapım ve salınımı hipotalamusta bulunan çeşitli nörotransmitterlerin kontrolü altındadır. Asetilkolin (Ach) nikotinik reseptörleri aracılığıyla CRH salınımını uyarır. Strese bağlı CRH salınımını sağlayan primer nörotransmitterdir (11,60). Serotonin, arginin vazopressin (AVP) CRH salınımını arttırırken, gamaaminobütirik asit (GABA) ve katekolaminler salınımı azaltır (11,27,60,94) IL-1 ve IL-6 nöroimmunomodülatördür, CRH salınımını uyarır (11,60).

ACTH, santral bölgede lokalize ön hipofiz hücrelerinin % 15'ini kapsayan kortikotropolar tarafından üretilir. Proopiomelanokortin (POMC) denen geniş bir prekürsörden sentez edilir. ACTH, 39 aminoasit içerir. Biyolojik aktivitesi N terminal, 26 aminoasitlik kısımdır. POMC; ACTH, β lipotropin ve N terminal prekürsörlere ayrılır. ACTH, adrenal korteksten kortizol salınımını kontrol eder (27,71).

Epinefrin, norepinefrin ve AVP, CRH gibi hipofiz üzerinde ACTH salınımını arttırıcı etki yapar. Ayrıca somatostatin; vazoaktif intestinal peptit de salınımı arttırır. β endorfin ve enkefalin ise inhibe eder (71,94).

Dopamin, ACTH ve CRH'ye kortizol yanıtında etkili değildir. Dopamin agonist ve antagonistleri bazal kortizol sekresyonu ve insülinin neden olduğu hipoglisemiye yanıtı etkilemez.

ACTH salınımı CRH, plazma serbest kortizol düzeyleri, stres ve uyku uyandırıcılık siklusu ile kontrol edilir (11,94). Plazma ACTH ve kortizol sekresyonu diurnal özellik gösterir. Akşam 22.00 ile gece yarısı en düşük düzeylerindedir, sabaha doğru artmaya başlar ve 6-8 arası pik yapar. Bu patern uyku dönemlerinden bağımsızdır. Bu intrinsek ritim, anksiyete, hipoglisemi, pirojenler, ciddi travmayı içeren stres etkileriyle artar. Strese karşı ACTH yanıtının %80'i CRH üzerindedir (27,60).

Dolaşan kortikosteroidler ve nörotransmitterlerin feedback etkileri arasında ilişki vardır. Örneğin; fenitoin verilmesi steroid feedback'ine santral sinir sistemi sensitivitesini azaltır. Stres ve vazopressin ACTH yanıtını etkilemezken pulsatil ACTH sekresyonu artar (60).

Kortikosteroidler beyinde kortizole duyarlı hücre zarı ve nükleus reseptörlerine etki ederler.

Kortizol düzeyleri ACTH tarafından regüle edilir. ACTH ve kortizol sekresyonunun major düzenleyicisi feedback sistemidir. 2 türüdür ;

1) Hızlı feedback inhibisyon : Tip I glukokortikoid reseptörleri aracılığıyla olur. 10 dakikadan az sürer. Plazma glukokortikoid düzeylerinde artma ile ilgilidir. Plazma glukokortikoid düzeyinin artmasından sonra bazal ve uyarılmış ACTH sekresyonu dakikalar içinde azalır (94). Hızlı feedbackte CRH'ya yanıtı hipofiz düzeyinde inhibe edilir, ayrıca CRH salınımının inhibe edilmesiyle olur (60).

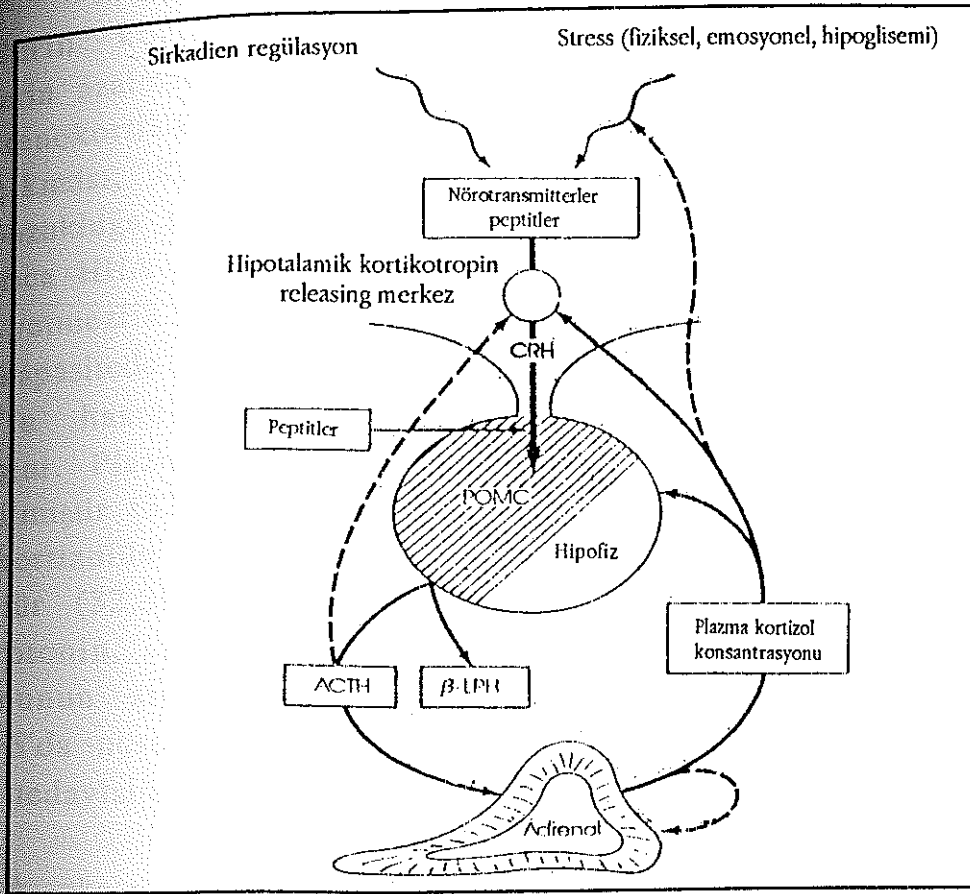
2) Gecikmiş feedback : Saatler ve günler içinde ortaya çıkan glukokortikoid dozu, verilme süresiyle ilgilidir. Tip II glukokortikoid reseptörleri aracılığıyla olur. Olasılıkla prekürsör proteinin sentezinin inhibisyonu sözkonusudur (71,94).

ACTH sekresyonunun supresyonu, uzamış glukokortikoid tedavisini izleyerek adrenal atrofiyle sonuçlanır. Bu primer olarak hipotalamik CRH salınımının supresyonu sonucu da olabilir (93).

HHA eksen supresyonu, stres ve stimülasyona yanıtta başarısızlığa neden olur. Kortizol de feedback için yüksek beyin merkezlerini (hipokampus, retiküler sistem, adrenal korteks) kullanır.

ACTH'nın yarılanma ömrü 10 dakikanın altındadır. Hızlı hareket eder, dakikalar içinde salınır (94).

Merkezi sinir sistemi, HHA eksene etki eden nöronal faktörlerin, feedback mekanizmalarının ve sirkadien ritmlerin bir bütün olarak çalışmasını sağlar ve HHA eksenini düzenler (60).



Şekil 1. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksis (*Harrison's Principles of Internal Medicine*).

FS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda HHA eksenin işleyişinde bozuklukla ilgili bulgular vardır. Özellikle FS'lu hastaların kötü uyku, stres ile semptomların arasında ilişki olması, birçok çalışmada hastalarda psikolojik semptomların saptanması bu hastalarda kronik strese yanıtta bir bozukluk olduğunu düşündürmüştür (25,32). Vücutta major stres yanıt sistemleri, HHA eksen ve sempatik sinir sistemidir (26). FS'lu hastalar bu stres sistemlerinde bozukluk göstermişlerdir. Yapılan çalışmalarda; DXM supresyon testi, CRH testi, insülinin neden olduğu hipoglisemi testi uygulanan hastalarda hipofizer ACTH salınımında hiperaktivite, relatif adrenal yanıtta azalma bulunmuştur (26,40). Bu bulgular depresyon gibi afektif bozukluklardaki sonuçlarla terstir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, kronik strese bağlı eksajere hipofizer ACTH salınımı beyinde davranış ve afektü düzenleyen hipokampustaki kortikosteroid reseptör fonksiyonunda değişikliklerle ilişkilidir. Hipokampusta kortikosteroid reseptörlerinde artma, afinitede azalma gösterilmiştir ki, hipokampus bazal ve strese bağlı HHA eksen aktivitesinde kronik inhibisyonunun kontrolünü sağlar. Bu

reseptörlerin kortikosteroid antagonistlerle selektif blokajı veya kapasitelerinin azalması ACTH yanıtında hiperaktivasyona yol açar (40).

Adrenokortikal eksiklikle santral (suprahipotalamik) değişikliğin ortaya çıkması, kortikosteroid hareketinde fibromiyaljide nöroendokrin yanıtta bozukluğa neden olur (40).

Ayrıca HHA ekseninde yanıt paterni kronik strese arttırılabilir. Relatif adrenal yetmezlik hastalarda görülen kas performansında bozulma ve aerobik kapasitede azalmaya neden olur (40).

FS'lu hastalarda 24 saatlik idrar serbest kortizolü düşük bulunmuştur. Plazma kortizol düzeylerinde artmayla birlikte normal pik tesbit edilmiştir (32). Ayrıca kortizolün diürenal varyasyonunda kayıp, DXT testine kortizolün nonsupresyonu gibi HHA eksen anormallikleri ileri sürülmüştür (32,39,79).

Serotonin, HHA eksenin stres ilişkili aktivasyonu ve CRH sekresyonunun sirkadien özelliği ile ilgilidir. Serotonerjik aktivitede azalma FS'da nöroendokrin bozukluğa katkıda bulunabilir (25,26).

FS tedavisinde düşük doz steroidlerin inefektif olduğu bildirilmiştir (32,79).

HHA eksen ürünleri ve diğer endokrin sistemle arasındaki ilişki semptomları etkiler. Örneğin; HHA hormonları GH regülasyonu ile ilgilidir. Düşük düzeylerde hipotalamik CRH ve/veya adrenal glukokortikoidler, FS'da somatomedin C ve GH azalmasına neden olan growth hormon releasing hormon (GHRH) sekresyonunu etkiler (25).

İnsanlarda stres yanıtının başlangıcı süresince GH akut yükselmesine karşın, stres sistemlerinin uzamış aktivasyonu, GH ve somatomedin C sekresyonunun supresyonuna neden olur, bu da hedef organdaki etkileri inhibe eder. Bilindiği gibi, GH-somatomedin C aksı kas homeostozisinde rol oynar (25).

Hipotalamus-hipofiz-tiroid (HHT) eksen

HHT eksen bir feed-back sistemdir. Nöroendokrinoloji içinde önemli yer tutan bu sistemin işleyişi 3 grup hormon arasındaki etkileşim sayesinde gerçekleşir. Bu hormonlardan biri tiroid releasing hormon (TRH)'dur. TRH bir tripeptittir. Hipotalamik paraventriküler nükleus ve median eminente yüksek konsantrasyonlar bulunur. Ekstrahipotalamik olarak beynin diğer parçaları ve spinal kordda, posterior hipofizde bulunur. TRH, hipofizde tiroid stimüle edici hormon (TSH), tiroid sentezi ve salınımını uyarır. TSH, glikoprotein hormondur. Ön hipofizde triotropolar tarafından üretilir. TSH tiroid bezinde tiroid hormonlarının biyosentezi, depolanması ve salınımını regüle eder. Tiroid hormonları tiroksin (T₄),

triiodothyronine (T_3), özellikle T_3 hipofizde feedback yoluyla TSH salınımını inhibe ederler. Ayrıca hipotalamik TRH sentez ve salınımını da inhibe ettikleri düşünülmektedir (27,76).

Hipofizde TSH salınımı TRH, dopamin ve somatostatin tarafından regüle edilir. TRH sekresyonu norepinefrin (NE) ve dopamin tarafından uyarılırken, serotonin tarafından inhibe edilir (27,60). Somatostatin bazal TSH salınımını, TRH'ya TSH yanıtını ve nokturnal TSH pikini azaltır. Dopamin ve glukokortikoidlerde bazal TSH konsantrasyonunu ve TRH'ya TSH yanıtını azaltırlar (11,27,60).

Tiroid hormonları dokuların büyüme ve maturasyonu, hücre solunumu ve total enerji tüketimini etkiler (27).

Fibromiyaljili hastalarda, yorgunluk ve kas ağrısı, nörovejetatif bozukluklar (konstipasyon, üşüme, düşük kan basıncı, dermagrafizm, başağrısı ve uyku bozukluğu) gözlenmiştir. Bunların hipotiroidizimli hastalarda da görülen semptomlar olması üzerine FS'lu hastalarda tiroid hormonları araştırılmıştır. Bu hastalarda bazal tiroid hormonları normal olmasına karşın, TRH stimülasyonuna karşı TSH yanıtı ve tiroid hormon sekresyonu düşüktür (69). Bir başka çalışmada FS'lu hastalarda TSH'da artma olmaksızın T_3 ve T_4 'ün normal düzeylerin altında olduğu saptanmıştır (69).

FS, kronik bel ağrısı ve RA ile karşılaştırıldığında TRH'ya TSH yanıtında bozukluk ve artmış prolaktin (PRL) sekresyonu bildirilmektedir (32).

Subklinik veya biyokimyasal hipotiroidili hastalarda fibrozit prevalansı araştırıldığında, fibrozitin primer hipotiroidizimli hastalarda yaygın olmadığı görülmüştür (22). Yapılan çalışmaların sonucunda kronik ağrı ve stresin özellikle HHT ekseninde önemli nöroendokrinolojik anormaliklere yol açtığı bildirilmektedir (32).

Prolaktin (PRL)

Prolaktin geni 6.kromozom üzerindedir, 198 aminoasitten oluşur. 3 disülfid bağı içeren, 23.000 mol ağırlıklı, tek polipeptit zincirli bir hormondur (27,77).

Normal kişilerin dolaşımında az miktarda bulunur. Laktasyon için esansiyel hormondur. İnsan göğsü ve gonadlarda reseptörleri vardır. Gebelik süresince artan östrojen üretimi prolaktin salınımını uyarır (27).

Ön hipofizden salınan prolaktin hipotalamik kontrol altındadır. PRL, hipotalamustan salgılanan ve portal dolaşım ile ön hipofize ulaşan dopaminin doğrudan tonik inhibisyonu altındadır (60,77).

Hipotalamus prolaktin inhibitör faktör aracılığıyla dopaminerjik nöronlar üzerinden bu etkiyi gösterir. Dopamin, hipofizdeki D₂ reseptörleri aracılığıyla inhibitör etkisini yapar (11,27).

Prolaktin salgılatıcı faktör serotonin kontrolündedir ve serotonerjik nöronlar ile kontrol edilir. Salınımında etkili diğer faktörler VIP ve TRH'dır. Stres ilişkili PRL salınımı opioid antagonistleri ile bloke edilebilir (27).

Hiperprolaktinemi birçok durumda ortaya çıkabilir (60,77) :

Fizyolojik :

- . Gebelik,
- . Stres
- . Uyku
- . Emzirme
- . Meme başının uyarılması

İlaçlar :

- . Dopamin reseptör antagonistleri
(fenotiyazin, metokloropinamid, butirofenonlar, tioksitin, sulpiril)
- . Dopamin tüketen ajanlar
(metildopa, reserpin)
- . Östrojenler
- . Opiatlar
- . VIP, TRH

Hastalıklar :

- Hipofiz
 - . Prolaktinoma, GH ve prolaktin sekrete eden adenomlar
 - . ACTH ve PRL sekrete eden adenomlar (Nelson send, Cushing hast)
 - . Nonfonksiyone kromofob adenomlar
- Hipotalamik ve hipofiz hastalıkları
 - . Granümatöz hastalık, özellikle sarkoidoz
 - . Kraniofarenjioma
 - . Kranial ışınlama
 - . Boş sella sendromu
 - . Anevrizmayı içeren vasküler anormallikler
 - . Lenfositik hipofizitis
 - . Metastatik karsinoma
- Primer hipotiroidizm

Kronik renal yetmezlik

Siroz

Cerrahi ve göğüs travmaları

Nöbetler

Polikistik over, Addison hastalığı

Bronş karsinomu, böbrek hücre karsinomu (ektopik PRL yapımı)

Galaktore-amenore sendromu

FS'lu hastalarda, bazal prolaktin düzeylerinin normal olmasına karşın, TRH'ya karşı hiperprolaktinematik yanıtın gösterilmesi PRL ve FS arasındaki ilişkiyi akla getirmiştir (16,32). Hiperprolaktinematik (HPRL) kadınlarda FS'nun çok yaygın olduğu ve hiperprolaktinematik kadınların normal PRL seviyesine sahip kadınlardan daha düşük hassasiyet eşiklerine sahip olduğu bulunmuştur (16,56).

Bulgular, FS'lu hastalarda ağrıyı etkileyen faktörlerin lokalize faktörlerden çok santral olduğunu göstermektedir. Ağrı modülasyonu serotonin, enkefalin, GABA ve somatostatin gibi nörohormonlar ve nörotransmitterleri içeren santral faktörlerce düzenlenen, kompleks nöronal olayların biraraya gelmesiyle belirlenir (16).

FS'nun, sendrom için tipik olan yorgunluk, depresyon, uyku bozukluğu, ağrının yaygınlaşmasına neden olan değişik periferik mekanizmalarla karşılıklı etkileşimde olan heterojen nörohormonal disfonksiyon sonucu olduğu ileri sürülmektedir (16).

PRL ve FS arasındaki ilişki, patogeneizde nörotransmitter olan serotoninin rolü olduğunu düşündürmektedir (16,56).

Hiperprolaktinemiye neden olan serotoninde artma aynı zamanda somatomedin C düzeylerinde artmayı gerektirir. PRL'de artma ve somatomedin C ilişkili dopaminde azalma, FS patogenezinde santral dopaminerjik aktivitede azalma olarak açıklanabilir (16).

FS'nda santral ağrı modülasyon mekanizmalarından sorumlu serotonin ve diğer nörohormonların bozulması, PRL düzeylerini etkileyebilir. Buna göre FS'nda kronik stresin bir sonucu veya patogeneizde PRL'nin potansiyel rolü olduğu sanılmaktadır (56).

Bütün bu bilgilerin ışığında akut veya kronik stres bazı nöroendokrinolojik anormalliklere yol açmaktadır. FS'nun etyopatogenezine ilişkin teorik modeller önerilmiştir.

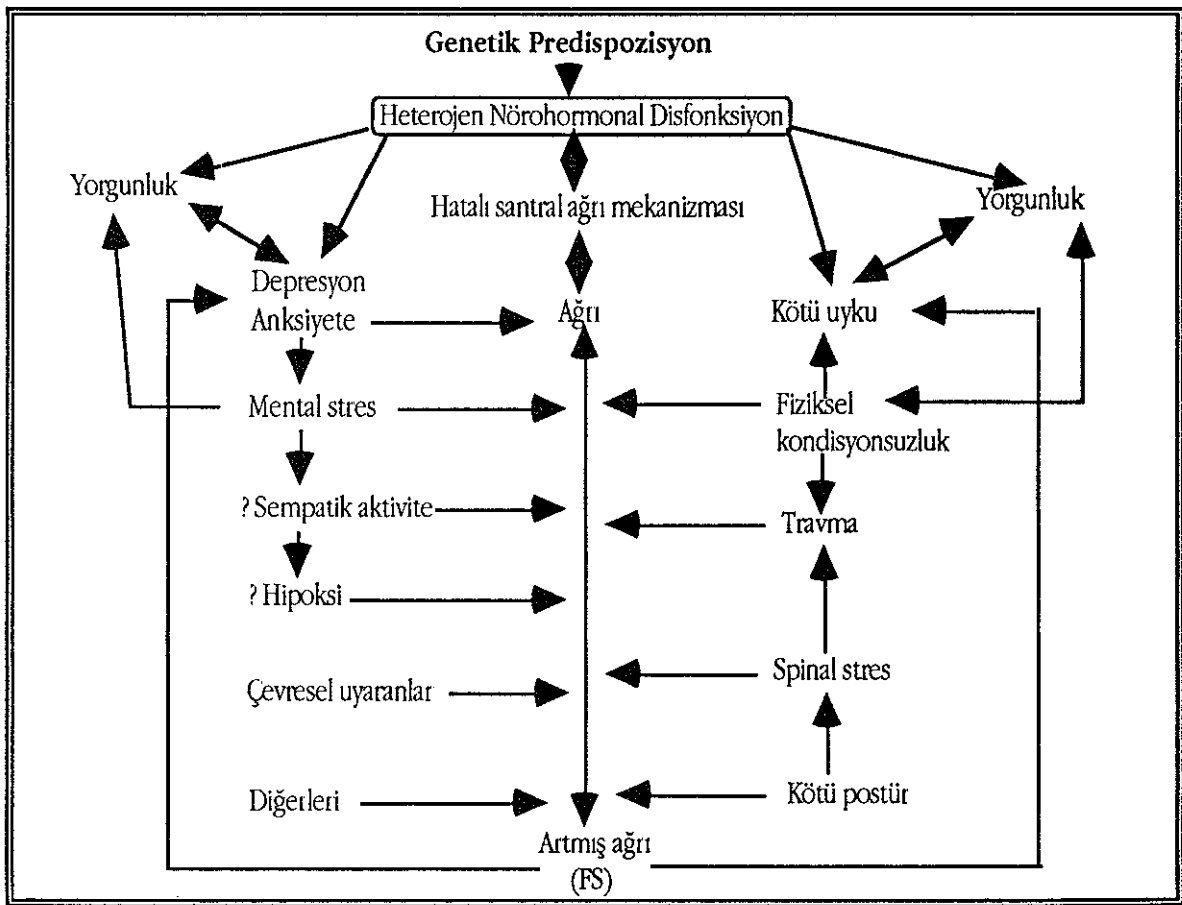
Yunus ve arkadaşları, santral ve periferik faktörler arasındaki karşılıklı etkileşimin FS'daki yüksek düzeyde ağrı ve yorgunluktan sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir (104).

Viral enfeksiyon veya diğer streslere maruz kalan, genetik yatkınlığı olan kişiler nörohormonal disfonksiyon gösterir. Bu nörohormonal disfonksiyon, spinal veya supraspinal düzeylerde serotonin gibi inhibitör nörotransmitterlerin fonksiyonel eksikliği veya eksitator nörotransmitter SP aşırı aktivitesi ile karakterize hatalı santral ağrı mekanizmasına neden olur. Serotonin eksikliği ve SP aktivitesinde yükselme, FS'lu kişilerde anormal düşük ağrı eşiklerini açıklayabilir (59).

Santral ağrı mekanizmasının diğer boyutu santral sinir sistemi (SSS) plastisite fenomeni olarak açıklanır. SSS plastisitesine bağlı kronik ağrı, kendi kısır döngüsünü yaratarak sürekli nöronal deşarja yol açmaktadır.

Yunus'un modeli, FS'lu hastaların semptom ve ağrısına katkıda bulunan birçok santral ve periferal faktörü içerir. Santral faktörler; α EEG NREM anomalisi ve emosyonel distres; periferal faktörler; sempatik aşırı aktivite, mekanik stres veya travma, fiziksel kondisyonsuzluk ve kas mikrotravmasıdır.

Yunus, FS sendromlarının gelişmesinde santral faktörlerin önemini ileri sürer (Şekil 2) (59).

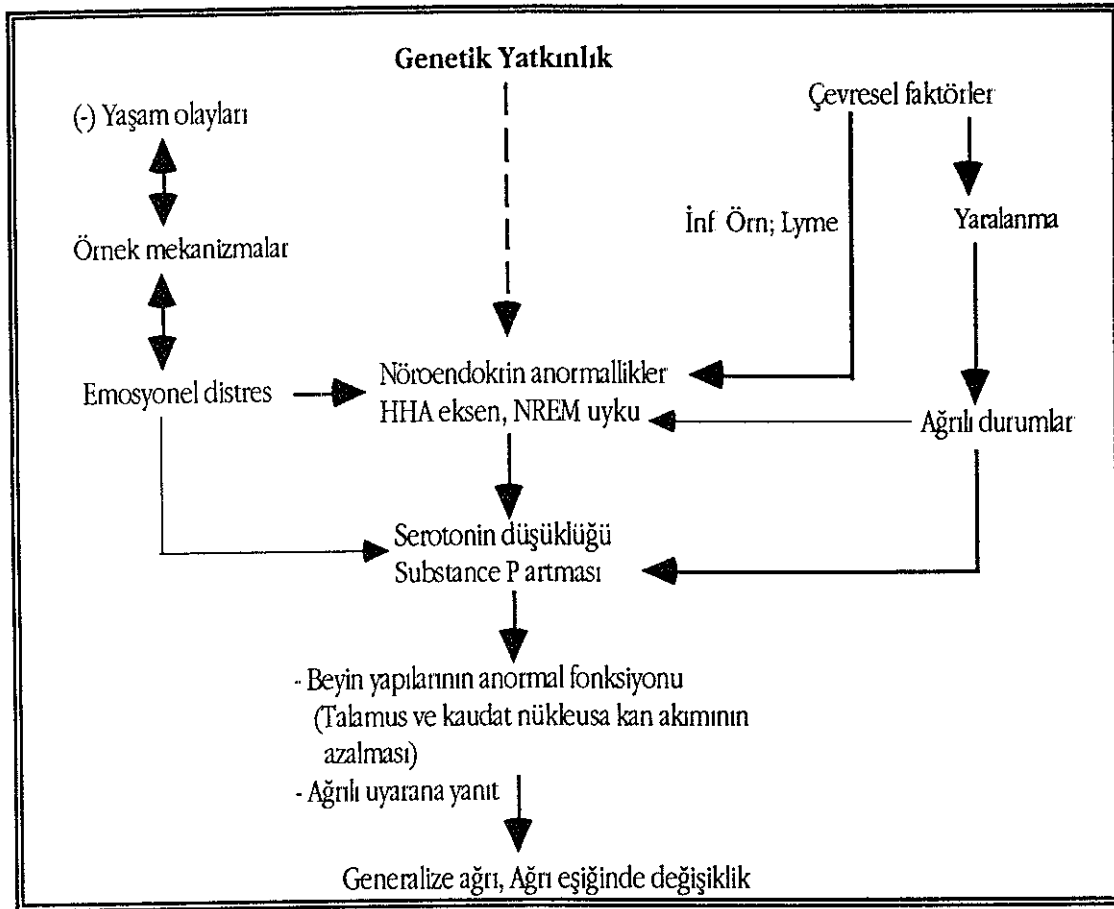


Şekil 2. Yunus'un FS etyopatogenezine ilişkin önerdiği model (39).

Bennett; FS'nun santral ve periferel faktörlerin kompleks karşılıklı etkileşiminin sonucu olduğunu ileri sürer. Kas mikrotravması FS'daki ağrıda anahtar faktör olarak düşünülebilir.

Mountz ve arkadaşlarının önerdiği modelde; Yunus ve Bennett'in önerdiği FS'daki ağrıda santral faktörlerin rolü ile talamus ve nükleus kaudatus gibi beyin yapılarının anormal fonksiyonunu içerir. Bu modelde fiziksel yaralanma, infeksiyöz hastalık ve uzamış emosyonel distres, nöroendokrin fonksiyon ve nörotransmitterlere etki eden genetik yatkınlıkla karşılıklı etkileşimdedir.

Talamus ve kaudat nükleusta düşük bölgesel serebral kan akımı, SP ve serotoninde değişikliklerle birlikte yüksek düzeylerde nosiseptif uyarıya kompensatuar yanıt gösterir. Bu kompensatuar yanıt nosiseptif uyarının azaltmasında etkili değildir. Bunun sonucunda yaygın ağrı ve düşük ağrı eşiği ortaya çıkar (Şekil 3).



Şekil 3. Moutnz ve arkadaşlarının FS etyopatogenezine ilişkin modeli (67).

ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit (RA) eklemleri, daha az olarak da eklem dışı dokuları tutan, eklemlerde deformitelere neden olan, kronik, sistemik, eroziv enflamatuvar, nonsüpüratif otoimmün bir hastalıktır. Kadınlar erkeklerden 2-3 kez daha sık hastalığa tutulmaktadır. Kadınlarda pik 4-6.dekatlardadır, fakat herhangi bir yaşta da ortaya çıkabilmektedir. Yaşın ilerlemesiyle görülme sıklığı artar. Genç yaşlarda cins farklılığı belirgin olmakla birlikte 60 yaşından sonra her iki cinste insidans eşittir (1,94,103,105).

Etyolojisi halen tam bilinmemektedir. Etyolojide genetik, hormonal nedenler, enfeksiyon ajanları suçlanmıştır. Enfeksiyon ve RA ile ilgili çalışmalarda bakteriler (mikobakterium tuberkulozis, clostridium perfringens, mikoplasma gibi) virusları (başta Ebstein Barr virus, rubella) patogeneizde suçlanmış fakat kesin sonuç elde edilememiştir. Enfeksiyon ajanlarının hastalığın başlamasında tetikleyici bir rolü olduğu düşünülmektedir (84,91). Mikroorganizmaların RA'da olası rolü hakkında;

- Viruslar tarafından sinovial veya lenfoid transformasyon
- Sinoviumda superantijen veya bakteriyel antijenlerin depolanması,
- Moleküler benzerlikli proteinler tarafından stres proteinlerin otoimmüniteyi indüklemesi düşünülmektedir (1).

Genetik; hastalığın aile üyelerinde ve birinci derece yakınlarında görülmesi genetik ilişkiyi düşündürmüştür. Genetik predispozisyonun en iyi bulgusu major histokompatibilite kompleks klas II gen ürünleri olan HLA-DR, DQ, DP ile gösterilmiştir (114). RA'te, özellikle HLA-DR4 ile güçlü ilişki bulunurken, klass I genleri ile yapılan ilk çalışmalarda zayıf ilişki saptanmıştır (103).

Ailesel eğilim genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanabilir (114).

Romatoid artrit, otoimmün hastalıklar olarak bilinen, olasılıkla bozulmuş immunitenin olduğu bir grup hastalıktan bir tanesidir. Birçok yaygın hastalıkta olduğu gibi genetik ve çevresel faktörler etyolojide etkilidir. Genetik olmayan faktörler başlangıç artritogenik stimülüsü sağlarken, genetik faktörler hastalığın seyri, tipi, (eroziv) başlangıcında etkilidir. Ancak bu ayırım mutlak değildir (114). Spesifik ve nonspesifik konak immün yanıtı ile ilgili birçok kanıt olmasına karşın hedef antijenin natürü ve tetikleme mekanizması kesin anlaşılamamıştır (114).

RA'in kadınlarda daha sık görülmesi, 50 yaşın altında cinsler arasında büyük farklılık; gebelik süresince hafifleyip postpartum periyotta artması, oral kontraseptif kullananlarda daha az görülmesi hastalıkta hormonal faktörlerin rolü olabileceğini akla getirmektedir (1,53). Nullipar kadınlarda hastalık daha sık görülür (114).

RA'de hormonal disfonksiyona ilişkin yapılan çalışmalar sonucunda hormonal sistemle nöral immun sistem arasında ilişki saptanmıştır.

Nörolojik sistemde nöropeptitler, hormonal homeostazis ve immun yanıtla ilgilidir. RA patogeneğinde bunların birbiriyle kombinasyonu sözkonusudur (53).

HHA eksenin RA'de rolü yönünde yapılan çalışmalarda, bazal serum kortizol düzeyleri normal olmasına karşın, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında kortizolün sirkadien paterninin farklı olduğu görülmüştür. Hastalık aktivitesi ile kortizol düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Şiddetli RA olan hastalarda kortizol sekresyonunun sirkadien ritmi kaybolmuştur. Diurnal sekresyon paterninde düzleşme olması RA'de adrenal bezin dinamik yanıtında karışıklık olduğunu göstermektedir (53,70).

Cerrahi gibi bir stres sonrası hormon değişikliğini gösteren bir çalışmada, kortizol konsantrasyonunda anlamlı artma olmamıştır. CRH tarafından hipofizin uyarılması sonrasında hipofizer ACTH salınımı artmasına karşın, adrenal kortizol salınımı yetersizdir (53). Aktif RA'li hastalarda yüksek plazma ACTH düzeylerine rağmen kortizol düzeylerinde azalma adrenal bezle ilgili bozukluk olduğunu düşündürmüştür (41). RA'de adrenal fonksiyonda bozulma mekanizması bilinmemektedir, fakat inflamatuvar mediatörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (41).

RA'de periferik bozulmuş adrenal kortizol sekresyonu ileri sürülmesine karşın, yapılan bir çalışmada, CRH uyarımından sonra ACTH'da ve kortizolde anlamlı düzleşme görülmemesi, hipofiz ve adrenal bezin yanıtının normal olduğu, hipotalamik regülasyonun bozulmuş olduğunu göstermektedir (52).

- β endorfin β lipoprotein derivesi bir opioiddir. CRH uyarımı sonrası hipotalamik nöroendokrin hücreler tarafından ACTH ile eşit konsantrasyonda salınır. β endorfin feedback ile CRH salınımını regüle eder. ACTH ve serotonin reseptörlerini uyarırken, CRH sekresyonunu inhibe eder. ACTH'ya karşıt olarak CRH injeksiyonu sonrası hipofiz bezi tarafından β endorfin sekresyonu artmaz. Bu lipotropin yolunda bir disfonksiyonu gösterir (53).

Genel adaptasyon yanıtının bir komponenti norepinefrin (NE) / otonomik sempatik sinir sistemidir. Bu sistemin aktivasyonu beyinde nöronlardan NE salınımına neden olur. Bu da kardiovasküler fonksiyon (kan basıncı yükselmesi, solunum ve kalp hızı artması), metabolik fonksiyon (glukoneogenesis ve lipoliziste artma), dikkat ve anksiyetede artma ile sonuçlanır. Strese karşı bu genel adaptasyon yanıtı beyinde NE, sitokin ve nörotransmitterler arasındaki karşılıklı ilişkinin bir sonucu olarak görünmektedir (52,53). Değişik bir stres uyarısından sonra; serotonin nöronları periventriküler nükleus tarafından CRH salınımına neden olur (52).

İmmun aktivitenin biyolojik markerları ve psikolojik durum arasındaki ilişki, nöroendokrin ağ tarafından immün sistemin modülasyonunu düşündürür (53). İmmün sistemin uyarıldığı durumlarda sitokinler ve inflamatuvar mediatörler CRH salınımına neden olur. Bu nörohormon sistemi, anksiyete, uyku bozukluğu, iştah azalması gibi stresli durumlara davranışsal ve fizyolojik yanıt sisteminin koordinatlarıdır. CRH'ya yanıtta, hipofiz, eş zamanlı ACTH ve β endorfin üretir, bu da adrenal bez kortizol salınımına neden olur. RA'de β endorfin konsantrasyonu anlamlı yükselir (52).

İmmün sistem ile HHA eksen arasındaki ilişkiye dair bulgular vardır. İmmunoregulator sitokin olan IL-1 HHA eksenini uyarır. Hipotalamus düzeyinde RA'li hastalarda çok sayıda inflamatuvar mediatör üretilir (PG, lökotrien ve IL-1 gibi). Ciddi durumlarda özellikle kortizol düzeylerinde yükselme, IL-1 üretiminde artma sonucu olabilir (70).

Ayrıca aktif RA'li hastalar uyku bozukluğu, iştahsızlık, kilo kaybı ve vücut ısısında yükselme, hatta ateş gibi semptomlar gösterir. Depresyon da bu hastalarda yaygın bir bulgudur. Hipotalamus bu fonksiyonları düzenleyen bölgedir. Depresif hastalarda kortizol sirkadien ritmi, RA'deki yüksek aktiviteli hastalardaki gibidir. Hipotalamus düzeyinde immün endokrin ilişki, aktif RA'de sıklıkla görülen semptomları açıklayabilir. Hastalıkta HHA eksen dinamik olarak etkilenir (70).

Bir çalışmada; multipl releasing hormon verilmesinden sonra bazal hormon düzeyleri çalışılmış RA'li hastalarda bazal kortizol/ACTH oranı anlamlı düşük bulunmuştur. CRH uyarımı sonrası, TSH, LH ve FSH düzeyleri ve bazal düzeyleri normaldi. PRL yanıtı bozulmuş, 1 hafta prednizolon tedavisinden sonra uyarılmış PRL yanıtı normale dönerken CRH'ya kortizol yanıtı değişmemiştir (41). CRH uyarımı sonrası serum kortizol yanıtı, intakt ACTH yanıtına rağmen geç test fazı süresince azalmıştır (41).

Proinflamatuvar sitokinler, ACTH salınımını uyarır. ACTH üretiminin hepsi hipofizer orjinli değildir, aktive immun hücrelerden de orjin alabilir. ACTH sekresyonu ve RA inflamasyon aktivitesi arasında bağlantının olmaması, potent antiinflamatuvar tedavinin ACTH düzeylerine etkisinin olmadığını gösterir (41).

Bir çalışmada cerrahi stresin nedeni olarak RA'de kortizol yanıtında azalma ve bu stresle ilişkili olarak dolaşan proinflamatuvar sitokinlerde artma görülür. Bu gözlem ekzojen CRH'ya normal ACTH kortizol yanıtı ile kombine edilir. RA'de inflamatuvar ve immun uyarılara hipotalamik yanıtın bozulmuş olduğu ileri sürülmektedir (41).

Hall ve arkadaşlarının nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAID)'ların RA'li hastalarda HHA eksene etkisini araştırdıkları çalışmada, plazma ACTH düzeyleri tedavi edilmemiş RA grubunda, NSAID'le tedavi edilen gruba göre anlamlı yüksek bulunmuş, serum, idrar ve kortizol düzeylerinde gruplar arası fark görülmemiştir. Diğer çalışmaların aksine NSAID tedavinin HHA yanıtını değiştirdiği, hiperkortizolizmden bağımsız olarak ACTH düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Ekstrahipotalamik CRH üretiminin RA'li hastalarda hipofizer ve ekstrahipofizer kaynaklı ACTH'nin hareketiyle HHA disfonksiyonuna katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (43).

Prolaktin (PRL)

PRL; önemli immunstimulan hormondur.

PRL reseptörleri, SSS'de ve endokrin sistem (adrenal, over, testis) ve lenfositlerde bulunur. PRL translokasyonu, nükleusta yüksek hücre aktivasyonu için IL-2'ye ihtiyaç duyar. PRL, B hücre stimulan faktördür, Ig üretimi ve normal kişiler ve lupuslu hastalarda ANA üretimine neden olur (50).

Lenfositlerde spesifik reseptöre PRL'nin spesifik bağlanması ilaç konsantrasyonuna bağlı olarak siklosporin A tarafından arttırılabilir veya bloke edilebilir. Aktive lenfositler, otokrin etki ile PRL benzeri peptit üretir ve immun yanıtı arttırır (53). PRL yapısı IL-6'ya yapısal olarak benzer. PRL reseptörü hematopoetik Growth faktör reseptörleri ailesindedir. Hipofizden PRL salınımı hipotalamusta üretilen değişik hormon ve nöropeptitler tarafından düzenlenir. Nörohormonlar (serotonin, TRH, VIP), PRL sentezini arttırır. IL-6 ve IL-1 gibi sitokinler hipofiz tarafından PRL salınımını uyarır. Bradikinin, histamin ve platelet aktive edici faktörde PRL salınımında etkilidir. Nöroendokrin sistem ve sitokin ağı arasında güçlü ilişki olduğu gösterilmiştir (10,53).

Spontan otoimmünite, hiperprolaktinematik vakalarda gözlenmiş, adenomatöz veya idiyopatik hiperprolaktinematik hastaların % 13'ünde tiroglobulin ve mikrozoma karşı yüksek titrelerde bulunmuştur. PRL konsantrasyonunun artması, SLE, primer Sjögren sendromu ve çöliak hastalığı gibi otoimmün hastalıklı kadınlarda tanımlanmıştır (53).

RA'de bazal PRL'de yükselme yoktur. Fakat dinamik çalışmada PRL sekresyonunda disregülasyon gösterilmiştir. RA'li hastalarda hastalık aktivitesi ile korele olarak diurnal PRL ritmi ile serum PRL düzeyinde anlamlı yükseklik bulunmuştur (32,53,54). RA'li kadınlarda TRH'ya karşı hiperprolaktinematik yanıt tesbit edilmiştir. Hayvan çalışmalarında PRL inhibitörü bromokriptinle artrit gerilediği gösterilmiştir. Psöriatik artritlilerde bromokriptin tedavisiyle %34'te total remisyon, % 43 eklem semptomlarında iyileşme görülmüştür (53). Nöropeptitler immunolojik sistem yanında hormon homeostazisinde etkiler. VIP reseptörleri lenfositlerde, beyin ve hipofizer laktotrop hücrelerdedir. VIP hücreleri hipotalamusta paraventriküler hücrelerdeki nöroendokrin hücreler ve anteriorhipofizde üretilir. PRL konsantrasyonunda diurnal değişiklik ve stres aracılı mediatör olarak görev yapar.

PRL, immun stimulan hormondur, nöropeptitler endokrin mediatörler yoluyla immun sistemi module eder (53).

Bir çalışmada RA'li hastalarda hastalık aktivitesinden bağımsız olarak TRH'ya aşırı PRL yanıtı gözlenmiştir. Cerrahi sonrası RA'li hastalar PRL sekresyonunda aşırı yükselme göstermiştir (52).

Bir çalışmada kortikosteroid tedavi sonrası bozulmuş PRL yanıtının normale dönmesi, bozulmuş PRL sekresyonunun inflamatuvar stimülöslere bağlı olabileceğini göstermektedir (41).

Hiperprolaktinemi, SLE ve romatoid artrit başka, endojen iridosiklit, Addison hastalığı, otoimmün tiroid hastalığı ve otoimmün hipofizitle ilişkili bulunmuştur (10).

Hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini

Romatizmal hastalıklar ve tiroid bozuklukları arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Romatoid artrit ve otoimmün tiroidit ilişkisi en yaygındır. Psöriatik artrit ve ankilozan spondilit gibi diğer olası otoimmün etyolojili romatizmal hastalıklarda tiroid tutulumu daha az bilinir (12).

Romatoid artritte tiroid disfonksiyonu çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Bir çalışmada tiroid disfonksiyonu prevalansı % 9.9 bulunurken, sublinik otoimmün tiroidit % 12.9 olarak bulunmuştur (2). RA'de tiroid testleri araştırıldığında T₃'te % 50, TSH'da % 27.2 azalma

aptanmıştır (57). Romatoid artrit ve diğer romatizmal hastalıklarda tiroid anormalliği prevalansı araştırıldığında RA'de hipotiroidizm % 19.1, otoimmün tiroidit % 16.2 bulunmuştur (25). Tiroid fonksiyon bozukluğu SLE'de % 21.43, progresif sistemik sklerozda % 35.48 bulunurken, RA'de % 12.54 olarak bildirilmiştir (90).

Yapılan araştırmalarda, bazılarında romatoid artritteki hastalık aktivitesi ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasında korelasyon olduğu, tiroid patolojisi olanlarda hastalığın daha destrüktif ve sistemik tutulumla progresyon gösterdiği bildirilirken, bazılarında tiroid fonksiyonundaki değişikliklerin hastalık aktivitesinden bağımsız olduğu şeklindedir (12,84).

Tiroid hastalığı ile genetik yapı arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. RA'li hastaların ailelerinde HLA DR4'ten bağımsız olarak tiroid hastalığının yaygın olduğu bildirilmektedir (12,76,87).

Tiroid hastalığının romatoid artritli hastalarda osteoartrit ve FS'lu hastalarla karşılaştırıldığında, 3 kez daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Tiroid disfonksiyonu olarak hipotiroidizm ve Hashimoto tiroiditi sıktır. Bunların hastanın yaşı, hastalık süresi, RF ve ANA'dan bağımsız olduğu ileri sürülmektedir (12).

Genel olarak romatoid artritli hastalarda saptanan endokrin değişiklikler şunlardır (10);

- 1- Kortizolün anormal diüurnal ritmi,
- 2- ACTH verilmesinden sonra bozulmuş glukokortikoid yanıtı,
- 3- Serum androjen düzeylerinde azalma ve insan korionik gonadotropin ile stimülasyon sonrası bozulmuş testosteron yanıtı,
- 4- GH ve PRL anormal diüurnal ritmi,
- 5- Dolaşan PRL'nin azalmış biyoaktivitesi,
- 6- TRH ile stimülasyon sonrası eksajere PRL yanıtı ve TSH bozukluğu,
- 7- Glukoz infüzyonu süresince GH'nın paradoksal yükselmesi,
- 8- Juvenil romatoid artritli hastalarda insülin benzeri Growth faktör I eksikliği,
- 9- Anemiye bozulmuş eritropoetin yanıtı.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Romatoloji Kliniği'nde yapılmıştır. Polikliniğe yaygın ağrı yakınımıyla başvuran ve fibromiyalji tanısı konan 30 olgu çalışmaya alındı. Kontrol grubu, 1987 ARA kriterlerine göre kesin romatoid artrit (RA) tanısı konan 15 olgu ile her iki hastalık için yaş ve cins benzer, bilinen bir enflamatuvar, dejeneratif ve sistemik hastalığı ve yaygın ağrısı olmayan 18 olgudan oluşturuldu.

Fibromiyalji sendromu (FS) tanısı 1990 ACR kriterlerine uygun olarak kondu. Hastalar FS'na eşlik edebilecek diğer hastalıklar yönünden araştırıldı.

FS ve RA hastalarına tam bir fizik muayene yapıldı. Hastalar kullandıkları ilaçlar, menstrüel siklus, son 6 ay içinde sonlandırılmış gebelik ve emzirme öyküsü, galaktore, tiroid hastalığı, fiziksel (özellikle kafa travması) ve psikik travma yönünden sorgulandı.

Tüm olgularda hemogram, idrar, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, BUN, kreatinin, glukoz, serum elektrolitleri, AST, ALT, LDH, CPK, ALP için tetkikler yapıldı. Ayrıca serum ACTH, kortizol, TSH, total T₃ (TT₃), total T₄ (TT₄), serbest T₃ (FT₃), serbest T₄ (FT₄), prolaktin düzeylerini araştırmak amacıyla kan örnekleri alındı. Kan örnekleri sabah 08.00-09.00 arasında alınarak santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri -20°C'de buzdolabında saklandı ve hepsi tek bir seansta çalışıldı. ACTH için kan örneği buzlu bir kaba alınarak 2-4°C'de soğutmalı santrifüjde 15 dakika santrifüj edildi. Radyoimmunoassay (RIA) yöntemiyle EDTA'lı plazmada çalışıldı.

Kortizol ve prolaktin chemiluminescent enzim immunometric assay yöntemiyle çalışıldı.

TSH ölçümü AxSYM ultrasensitive hTSH II kiti kullanılarak microparticle enzyme immunassay (MEIA) yöntemi ile;

TT₄, AxSYM total T₄ kiti kullanılarak fluorescence polarization immunassay (FPIA) yöntemi ile;

TT₃, FT₃ ve FT₄ AxSYM kitleri kullanılarak microparticle enzyme immunoassay (MEIA) yöntemi ile serum örneklerinde çalışıldı.

Tablo 2. Hormonların Normal Değerleri.

TSH;	0.49 - 4.67 IU/ml
TT ₃ ;	0.59 - 1.79 ng/ml
TT ₄ ;	4.50 - 12.0 ug/dl
FT ₃ ;	3.50 - 6.10 pg/ml
FT ₄ ;	0.71 - 1.85 ng/dl
Prolaktin;	3 -20 ng/ml
Kortizol ;	5-25 ug/dl
ACTH;	10-100 pg/ml

Radyolojik tetkik olarak FS'lu olguların servikal ve lomber grafileri çekildi.

FS, RA ve sağlıklı kontrol grubuna psikiyatrik değerlendirme yapıldı. Psikiyatri kliniğinde bir doktor tarafından olgulara Hamilton anksiyete ve depresyon ölçekleri uygulandı. Hamilton depresyon ölçeği gözleme dayalı olarak doldurulan 17 maddelik bir ölçektir. Her maddeye verilen puanların toplamı sonucu elde edilen değer depresyon düzeyini göstermektedir. Buna göre;

- 0 - 13 puan depresyon yok,
- 14 - 27 puan hafif depresyon,
- 28 - 41 puan orta depresyon,
- 42 - 53 puan şiddetli depresyon olarak değerlendirilir.

Hamilton anksiyete ölçeği ise 13 maddeden oluşur ve yakınmanın şiddetine göre her maddeye 0-4 arası puan verilerek doldurulur.

Her iki ölçek de yaygın olarak kullanılmaktadır. Ölçekler ekte sunulmuştur.

Klinik duruma ilişkin olarak hasta ve kontrol gruplarına uyku durumu, sabah tutukluğu olup olmadığı ve süresi, parestezi, baş ağrısı, Raynaud fenomeni, şişlik hissi, irritabl kolona ait yakınmalar ve bunların dışında yakınmaları olup olmadığı soruldu.

FS ve RA grubunda ağrı süresi, ağrıyı arttıran ve azaltan durumlar ve ağrı şiddeti değerlendirildi.

Ayrıca RA grubunda hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla laboratuvar tetkiklerine (ESR, CRP, RF) ek olarak hassas eklem sayısı ve skoru, şiş eklem sayısı ve skoru, günlük yaşam aktivitesi (HAQ) değerlendirildi.

FS'lu hastalarda uyku durumu ve uyku bozukluğunun derecesi şu şekilde belirlendi;

1. Normal,
2. Uykuya dalmada güçlük,
3. Geceleri uyanma,
4. Sabah dinlenmemiş kalkma.

Uyku bozukluğu geceleri uyanma sıklığına göre skorlandı;

- 0- Normal,
- 1- Bir kez uyanma,
- 2- İki kez uyanma,
- 3- Üç kez uyanma,
- 4- Dörtten fazla uyanma.

Hassas nokta sayısı olgularda, ACR'de belirlenen yerlerde parmakla palpe edilerek değerlendirildi.

Ağrı şiddetini belirlemek için visüel analog skala (VAS) kullanıldı. Bu ölçek 10 cm'lik, horizontal düzlemde bir uçta ağrı yok, diğer uçta en şiddetli ağrıyı gösteren bir ölçektir :

0 = ağrı yok,

10 = şiddetli ağrıyı gösterir.

Hastaya hayatta karşılaştıkları en şiddetli ağrıyı düşünerek o anda hissettikleri ağrıyı skalada göstermeleri istendi.

İstatistiksel yöntem :

Sonuçlar ortalama ve standart sapmaları ile verildi. İki den fazla grubu karşılaştırmak için varyans analizi kullanıldı. Hormon düzeyleri, ruhsal ölçekler ve hastalık şiddetini karşılaştırmak için korelasyon analizi yapıldı. Klinik bulgular ve hormon düzeyleri arasındaki ilişki için Student "t testi" (iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi) kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Her üç gruptaki olguların hepside kadındı. FS'lu hastalarda yaş 26-58 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 40.56 ± 8.36 idi. Romatoid artrit grubunda yaş ortalaması 45.93 ± 11.79 'du. Sağlıklı kontrol grubunda ise yaş ortalaması 40.83 ± 9.55 idi. Yapılan varyans analizinde yaş yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

Üç grupta da karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kas enzimleri, elektrolitler normaldi. FS'lu hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı normal sınırlarda olup; CRP, ANA testleri (-) idi. Servikal ve lomber grafileri normal olarak değerlendirildi. Olgularda hormon düzeylerini etkileyecek ilaç kullanımı, menstrüel bozukluk, gebelik ve emzirme öyküsü fiziksel ve psikolojik travma öyküsü yoktu. FS'lu 3 olguda geçirilmiş tiroid operasyonu öyküsü vardı.

RA'li hastalarda baz tedavi dışında kortikosteroid kullanımı yoktu.

Olguların eğitim düzeyi, meslek durumu ve medeni durumlarına ilişkin özellikleri Tablo 4'de gösterilmektedir. Her üç grupta da ilkokul mezunu, ev hanımı ve evli olanlar çoğunluğu oluşturmaktaydı.

Tablo 3. Olguların Yaş Ortalamaları

	Yaş (Ortalama)
FS	40.56 ± 8.36
RA	45.93 ± 11.79
Sağlıklı Kontrol	40.83 ± 9.55

FS : Fibromiyalji sendromu, p>0.05
RA : Romatoid artrit

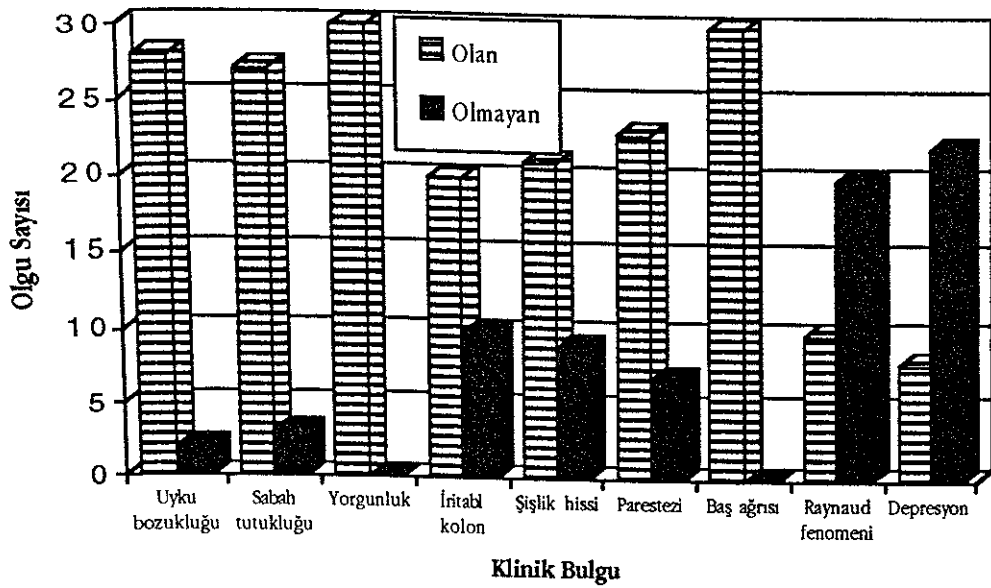
Tablo 4. Olguların Meslek, Eğitim Düzeyleri ve Medeni Durumları.

	FS	RA	Sağlıklı Kontrol
<u>Meslek</u>			
Ev hanımı	16	15	12
Memur	6	--	1
Öğretmen	3	--	3
Emekli	5	--	2
<u>Eğitim düzeyi</u>			
Eğitim yok	1	58	--
İlkokul	11	9	7
Ortaokul	2	--	3
Lise	9	--	4
Yüksekokul	7	--	4
<u>Medeni durum</u>			
Evli	24	14	17
Bekar	1	--	1
Dul	5	1	--

Olgular FS'da beklenen klinik bulgular yönünden araştırıldılar, Tablo 5'de görüldüğü üzere FS'lu olgularda yorgunluk, uyku bozukluğu en sık görülen bulgu olarak saptandı.

Tablo 5. Olguların Klinik Bulgular Yönünden Karşılaştırılması.

	FS (%)	RA (%)	Sağlıklı Kontrol (%)
Uyku bozukluğu	100	26	16
Yorgunluk	100	--	44
Baş ağrısı	100	20	12
Parestezi	76	13	--
Şişlik hissi	70	--	--
İritabl kolon	66	--	--
Raynaud fenomeni	33	--	--
<u>Diğer</u>			
Göğüs ağrısı	26	--	--
Dismenore	23	--	--
Çarpıntı	23	--	--
Sıkıntı hissi	20	--	--



Grafik 1. FS'lu Grupta Klinik Bulguların Dağılımı.

(Olgu sayısı n=30)

FS'lu hastalar diğer iki gruba sabah tutukluğu, ağrı süresi ve şiddeti yönünden karşılaştırıldılar. Sabah tutukluğu sağlıklı kontrol grubunda değerlendirilmediğinden istatistiksel değerlendirilmeye alınmadı. FS ve RA'li hastalarda sabah tutukluğu arasındaki fark t testinde anlamlıdır. Ağrı şiddeti yönünden istatistiksel fark saptanmazken, ağrı süresi RA'li hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 6. FS ve RA'li Hastaların Klinik Parametrelerinin Karşılaştırılması.

	FS	RA	t
Sabah tutukluğu (dakika)	28.16 ± 24.3	* 61.66 ± 79.56	-2.14
Ağrı süresi (yıl)	4.99 ± 4.96	* 12.3 ± 9.26	-3.46
Ağrı şiddeti (VAS)	4.89 ± 2.25	3.98 ± 2.32	1.27

* $p < 0.05$

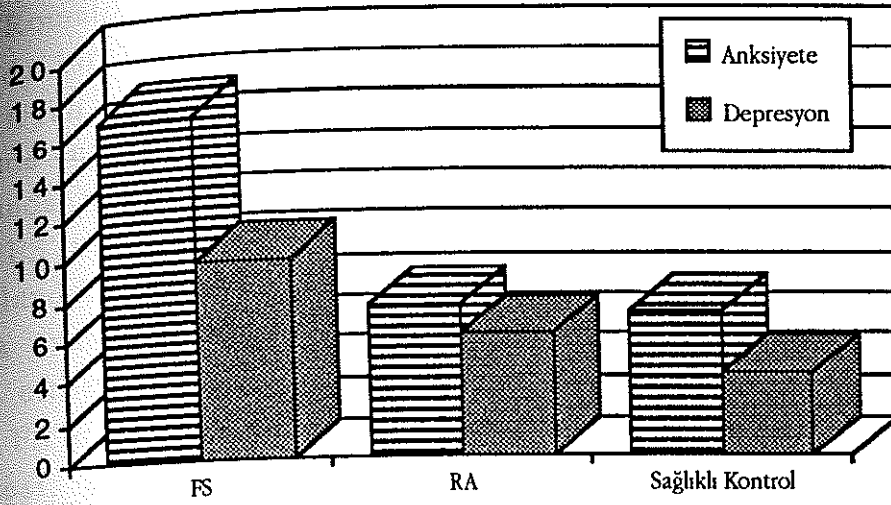
FS'lu olgularda uyku bozukluğu şiddeti ile sabah tutukluğu arasındaki ilişki korelasyon katsayısı analizi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0.137$, $r=0.27$).

Tüm olgulara Hamilton depresyon ve anksiyete ölçekleri kullanılarak yapılan değerlendirmede; anksiyete ve depresyon skorları yapılan varyans analizi sonucunda üç grup arasında fark saptandı, ($p<0.05$). Post hoc analize en küçük önemli fark yöntemi ile devam edildi. FS grubunun RA ve sağlıklı kontrollerden farklı olduğu bulundu. RA ile sağlıklı kontroller arasındaki fark anlamlı değildi. (Tablo 7, Grafik 2)

Tablo 7. Olguların Anksiyete ve Depresyon Yönünden Karşılaştırılması.

	Anksiyete	Depresyon
FS	16.8 ± 7.83 *	9.66 ± 5.59 *
RA	7.33 ± 5.76	5.93 ± 4.94
Sağlıklı Kontrol	6.94 ± 6.57	3.93 ± 2.83
F	14.83	7.83
p	0.001	0.001

* : $p<0.05$



Grafik 2. Olguların Anksiyete ve Depresyon Yönünden Karşılaştırılması.

Olgular depresyon yönünden değerlendirildiğinde hiçbir olguda orta ve şiddetli depresyona rastlanmadı. FS'lu hastaların 9'unda hafif derecede depresyon varken, 21 hastada depresyon yoktu. Romatoid artritlilerin 3'ünde hafif derecede depresyon saptanırken, 12'sinde depresyon saptanmadı. Sağlıklı kontrol grubundakilerin ise hiçbirinde depresyon saptanmadı.

Psikiyatrik durumla ağrı şiddeti, süresi, sabah tutukluğu, uyku bozukluğu şiddeti ve klinik bulgular arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Fibromiyalji Sendromlu Olgularda Psikiyatrik Durumla Klinik Parametreler Arasındaki İlişki.

	Anksiyete		Depresyon	
	p	r	p	r
Ağrı süresi	0.64	0.08	0.53	0.11
Ağrı şiddeti	0.92	0.01	0.68	0.07
Sabah tutukluğu	0.94	0.01	0.53	0.11
Uyku bozukluğu	0.12	0.28	0.18	0.24

Romatoid artritli hastalarda psikiyatrik durumla hastalık aktivitesi arasında bir ilişki saptanmadı.

Uyku bozukluğu yönünden değerlendirildiğinde FS'lu hastaların % 12'sinde uykuya dalmada güçlük, % 30'unda geceleri sık uyanma ve kalanında ise sabah yorgun kalkma şeklinde yakınmalar vardı.

FS'lu hastalar ağrıyı arttıran ve azaltan durumlar yönünden sorgulandıklarında; stres, iklim değişiklikleri, aşırı aktivite durumunda ağrı artma; masaj, istirahat ve sıcakla ise ağrılarında azalma olduğunu ifade ettiler.

FS'lu hastalarda hassas nokta sayısı, ağrı şiddeti, uyku bozukluğu derecesi, sabah tutukluğu ile birlikte değerlendirildiğinde, hassas nokta sayısı ile uyku bozukluğunun derecesi arasında anlamlı (+) korelasyon olduğu saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Fibromiyalji Sendromlu Olgularda Hassas Nokta Sayılarının Klinik Parametrelerle İlişkisi.

	Hassas nokta sayısı	
	p	r
Ağrı şiddeti	0.128	0.28
Uyku bozukluğu	0.017 *	0.43
Sabah tutukluğu	0.45	0.14

* Anlamlı

FS ve kontrol gruplarında ACTH, kortizol, TSH, total T₃ ve T₄ ve prolaktin düzeyleri araştırıldı. Tüm olgularda hormon düzeyleri normal sınırlar içinde idi. Gruplar arası varyans analizi ile karşılaştırma yapıldığında FS'lu ve RA'li hastalarda serbest T₃ ve prolaktin değerleri sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu. FS'lu hastalar diğer 2 grupla varyans analizi ile karşılaştırıldığında TSH değeri anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Olguların Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	FS	RA	Sağlıklı Kontrol	F	p
TSH	1.60 ± 0.65 *	0.84 ± 0.64	1.14 ± 0.74	6.90	0.00
TT ₃	1.02 ± 0.16	1.06 ± 0.29	1.21 ± 0.26	3.37	0.06
TT ₄	8.15 ± 1.40	7.97 ± 1.61	8.51 ± 2.16	1.19	0.31
FT ₃	3.69 ± 1.40 *	3.46 ± 0.77	2.21 ± 0.62	16.98	0.00
FT ₄	1.48 ± 0.89	1.37 ± 0.29	1.31 ± 0.44	0.39	0.67
ACTH	60.88 ± 29.41	52.46 ± 20.35	74.21 ± 40.40	1.98	0.14
Kortizol	12.86 ± 5.62	17.04 ± 10.85	15.56 ± 13.51	1.04	0.35
Prolaktin	12,96 ± 6.25 *	13.60 ± 9.34 *	8.67 ± 3.33	3.10	0.05

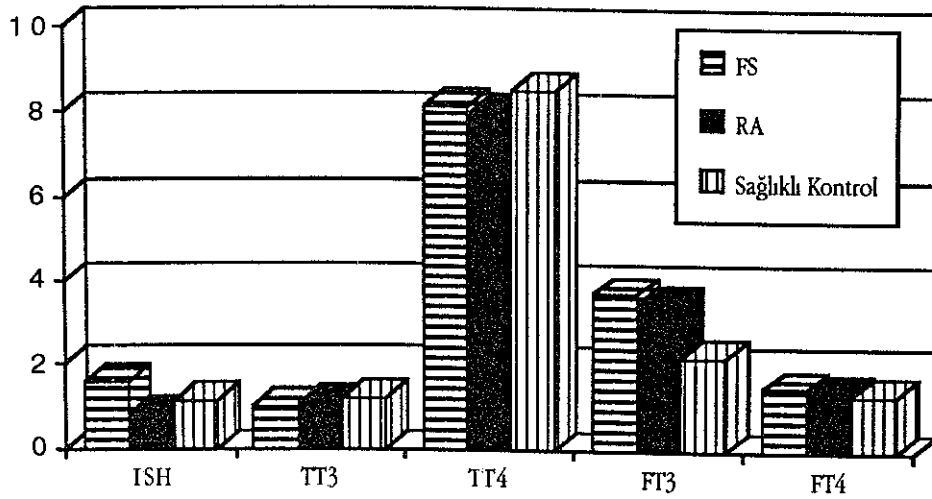
TT₃ ; Total T₃,

FT₃ ; Serbest T₃,

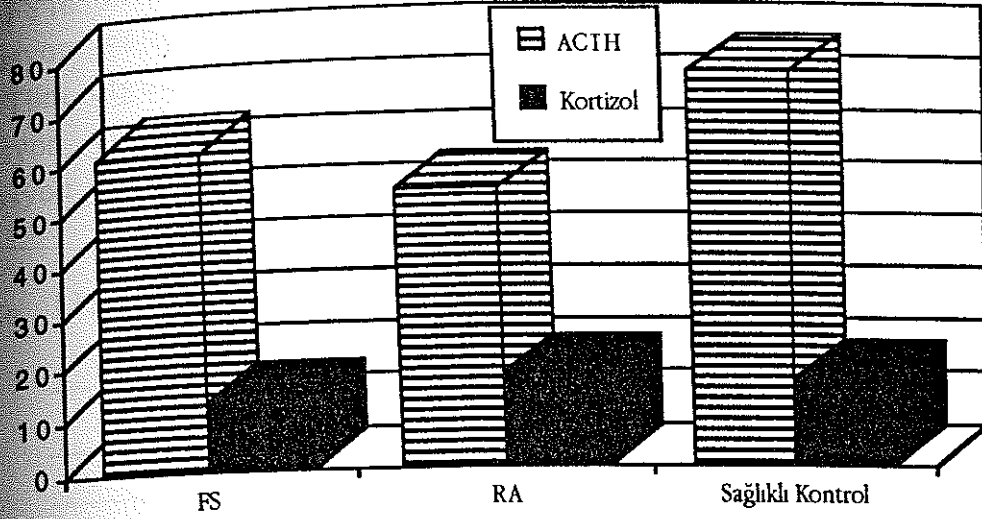
* Anlamlı

TT₄ ; Total T₄,

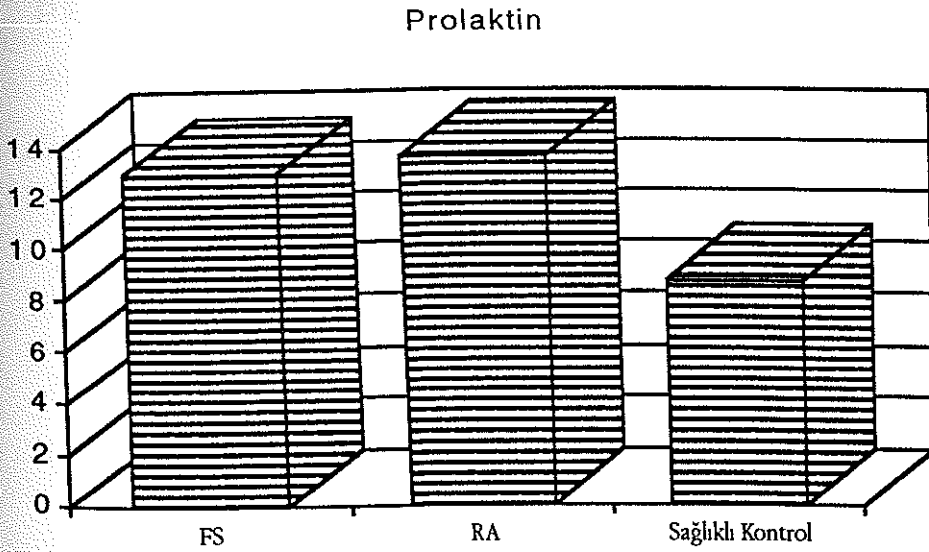
FT₄ ; Serbest T₄



Grafik 3. Olguların TSH, Serbest ve Total T₃ ve T₄ Düzeyleri Yönünden Karşılaştırılması.



Grafik 4. Olguların ACTH ve Kortizol Düzeyleri Yönünden Karşılaştırılması.



Grafik 5. Olguların Prolaktin Düzeyleri Yönünden Karşılaştırılması.

Post hoc analiz en küçük önemli fark yöntemi ile devam edildi. FS grubunun, RA ve sağlıklı kontrollerden farklı olduğu bulundu. RA ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki fark anlamlı değildi.

Tüm olgularda hormon düzeyleri ile klinik bulgular ve hastalık şiddeti arasında istatistiksel fark saptanmadı.

FS'lu hastalarda ağrı şiddeti ile serbest T₃ ve T₄ arasında pozitif korelasyon saptandı.

Tüm olgularda (FS, RA ve sağlıklı kontrollerde) hormon düzeyleri ile depresyon ve anksiyete skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı (Tablo 11).

Tablo 11. FS'lu Olgularda Hormon Düzeyleri Psikiyatrik Durum Arasındaki İlişki.

	Anksiyete		Depresyon	
	p	r	p	r
TSH	0.40	0.10	0.068	0.025
TT ₃	0.16	0.18	0.85	0.02
TT ₄	0.44	0.10	0.84	0.02
FT ₃	0.31	0.13	0.65	0.05
FT ₄	0.23	0.15	0.37	0.11
PRL	0.51	0.08	0.51	0.08
ACTH	0.78	0.03	0.49	0.08
Kortizol	0.53	0.08	0.11	0.19

TARTIŞMA

FS, yaygın ağrı ve belirli anatomik bölgelerde hassas noktalarla karakterize bir sendromdur (99). Hastalarda yaygın ağrı ve hassas noktalara eşlik eden bulgular da vardır (3,7,29,36,43,51,73,75,98,99,100,104).

FS'da uykunun NREM fazında bozukluk olması, kasta yapılan çalışmalarda histolojik ve morfolojik olarak kas mikrodolaşımında bozukluk ve kas hipoksisinin gösterilmesi, nöroendokrin sistemle ilgili hormon çalışmalarında bozukluklar görülmesi, serotonin, substance P endorfin ve katekolamin gibi nörotransmitterlerin salınımında bozukluklar saptanması bu konuda yapılan çalışmalarda elde edilen bulgulardır. Bu nedenle tek bir etyolojik faktör yerine bir çoğunun bir arada olduğu modeller öne sürülmüştür. Yunus'un modelinde odağın nöroendokrin sistem olduğu, diğer sistemlerin bu sistemi etkilemesi sonucunda klinik bulguların ortaya çıktığı kabul edilmektedir (6,104).

FS'lu hastalarda nöroendokrin sistem ile ilgili çalışmalarda HHA eksen, HHT eksen, büyüme hormonu-somatomedin C eksenini oluşturan hormonlar ve prolaktin disfonksiyonuna ilişkin bulgular vardır. FS'da klinik bulguların özellikle de ağrının, bu sistemlerin işleyişinde bozuklukla ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada; FS'lu hastalarda nöroendokrin sistemle ilgili olarak ACTH, kortizol, tiroid hormonları, TSH ve prolaktin düzeyleri, bunların klinik bulgular ve ruhsal durumla ilişkisi, kronik enflamatuar bir hastalık olan romatoid artrit ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılarak araştırıldı.

FS kadınlarda erkeklerden daha sık olarak görülmekte, çoğunluğu da orta yaşlı kadınlar oluşturmaktadır (35,59,99). Bizim çalışmamızda da olguların tümü kadındı ve yaş ortalaması 40.56 ± 8.36 olup, literatürle uyumlu idi. FS gibi kronik ağrılı durumlarda ağrı duyarlılığında kadın ve erkek arasında farklılıklar görülmüştür (97).

Ayrıca FS, eğitim ve sosyoekonomik düzeyi orta ve yüksek kişilerde de bildirilmiştir (36,59,99,101).

Carthey ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FS'lu hastaların %90'ının, %89 yüksek okul veya eğitim düzeyi yüksek, %83.4'ünün evli olduğunu bildirmektedirler (98). Bizim çalışmamızdaki hastalarda sosyal veriler eğitim düzeyi ilkokul, meslek olarak ev kadını ve evli olarak çoğunlukta idi.

Klinik bulguların değerlendirilmesi :

FS'da yaygın ağrı ve hassas noktalara eşlik eden bulgular; uyku bozuklukları, sabah tutukluğu, yorgunluk, Raynaud fenomeni, subjektif şişlik hissi, parestezi, iritabl kolon, baş ağrısı ve diğer semptomlardır. Bu semptomlar romatoid artrit ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında FS'lu hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Fakat bu semptomlar ile FS arasındaki ilişki hala tam olarak anlaşılmış değildir.

Hudson ve arkadaşları; FS'nun afektif spektrum bozukluğu olarak adlandırılan iritabl barsak sendromu, migren ve anksiyete gibi hastalıklarla seyreden bir hastalık olabileceğini ve genel patofizyolojiyi paylaşabileceğini ileri sürmektedir (46). Raynaud fenomeni ve benzeri semptomların sempatik sinir sistemi aktivitesinde bir bozukluğa bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (36,93,104). Stellat ganglionu blokajı yoluyla sempatik blokajın hassas nokta sayısı ve istirahat ağrısını belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (93,104). Deri ve kas kan akımında vazospazm, psikolojik stres ve egzersize bağlı olarak artabilir, bu da semptomların artmasına neden olabilir (36).

FS'lu hastalar sıklıkla el ve ayaklarda şişliklerden yakınır. Fakat objektif şişlik yoktur. Bunun otonomik disfonksiyona bağlı olabileceği bildirilmektedir (104).

Pareteziler diğer bir semptomdur. % 45-69 arasında bildirilmektedir (3,99,104). Hastalara bu yönde yapılan gerek muayene, gerekse sinir ileti çalışmalarında bir patolojiye rastlanmamıştır. Nöropatiye yönelik laboratuvar testleri de normaldir. Ancak Perez Ruiz bir çalışmada, tanı konulamayarak atlanan karpal tünel sendromunun FS'unda yüksek oranda olduğunu belirtmiştir (73). Bizim belirgin parestezi yakınımı olan hastalarımızda yaptırdığımız EMG testleri normal olarak değerlendirildi.

Baş ağrısı FS'lu olgularımızın tümünde vardı. Çoğuna daha önceden nöroloji kliniğince migren veya gerilim tipi baş ağrısı tanısı konmuştu. Ağrılar genellikle frontal bölgeye lokalizeydi. Baş ağrısı migren ve gerilime bağlı olmakla birlikte, FS'lu hastalardaki uyku bozukluğuna ve kronik ağrıya bağlı olarak da ortaya çıkmaktadır.

Sabah tutukluğu da FS'da tanımlanan bir bulgudur; değişik serilerde 73-85 arasında bildirilmektedir. Sabah tutukluğu süresi genellikle 15 dakika - 1 saat arasında bildirilmektedir (59,99). Bizim hastalarımızda sabah tutukluğu süresi ortalama 28 dakika idi. FS'lu hastalarla karşılaştırıldığında romatoid artritteki sabah tutukluğu süresi anlamlı derecede daha uzundu. FS'da sabah tutukluğunun, hastalığın diğer klinik parametrelerinden ağrı şiddeti, hassas nokta sayısı ve uyku bozukluğu derecesi ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Bu amaçla yaptığımız değerlendirmede sabah tutukluğunun bu parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığını tesbit ettik.

Uyku bozukluğu FS'lu hastalarda %70-80 arasında bildirilmiştir (21,66,98,104,105). Hastalar, dinlendirici olmayan uykudan şikayetçidir ve kötü uykunun ağrıyı arttırdığını söylerler (51,105). Moldofsky ve arkadaşları uyku EEG çalışmalarıyla FS'da ilk objektif bulguyu elde etmişlerdir. FS'da EEG'de α -delta uyku paterni saptanmıştır. Ancak bunun FS dışında romatoid artrit, kronik yorgunluk sendromu, depresyonlu hastalarda da görüldüğü bildirilmektedir (36,51,99). Bu nedenle bu bulgunun FS'na spesifik olmadığı söylenebilir.

FS'lu hastalarımızda tetik nokta sayısı ve VAS ile değerlendirdiğimiz ağrı şiddetini uyku bozukluğu şiddeti ile karşılaştırdık. Ağrı şiddetiyle uyku bozukluğu şiddeti arasında bir korelasyon görülmezken, hassas nokta sayısı ile uyku bozukluğu şiddeti arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Bu da, FS'lu hastalarda uyku bozukluğu şiddetinin hastalık şiddetinin bir göstergesi kabul edebileceğimiz hassas nokta sayısına bağlı olabileceğini göstermektedir. Ruhsal ölçeklerle uyku şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Bizim bulgularımıza göre ruhsal durum ile hastalığın klinik bulguları arasında doğrudan bir ilişki görünmemektedir.

FS'da uyku durumuna ilişkin endokrin sistemle ilgili yapılan çalışmalar büyüme hormonu ve somatomedin C üzerinde yoğunlaşmıştır. GH, uykunun 4. dönemi ile yakından ilgilidir. Günlük total GH üretiminin %80'i uykunun bu dönemi süresince sekrete edilir. GH aynı zamanda kas homeostazisi ve onarımında da rol oynar (6,8,15). FS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda alfa-delta uyku anomalisinin GH'un nokturnal sekresyonunda bozulmaya neden olduğu hipotezi ileri sürülmüştür (6).

Ayrıca GH somatomedin C ekseninde bozulma kas homeostazisinde bozulmaya neden olarak hastalardaki kas ağrısı ve yorgunluğu da açıklamaya yardımcı olur (4). GH sekresyonunda bozulma kas mikro travmasına predispozisyon ve/veya kas mikro travmasına normal iyileşme sürecinin bozulmasına neden olabilir (4,11). Uyku bozukluğuna

İlişkin araştırmalarda nörotransmitterlerin de rolü olduğuna ilişkin bulgular mevcuttur. Serotonin de bunlardan birisidir.

Serotonin uyku düzenlenmesinde önemli bir nörotransmitterdir. Serotoninin derin dinlendirici uyku düzenlenmesinde rol alır (79,100). FS'da serotonin eksikliğine bağlı ağrı ve uyku bozukluğu olabileceği ileri sürülmüştür. FS'lu hastalarda serotonin eksikliğinin bulunması bu hipotezi desteklemektedir. Serotonin ön maddesi olan triptofan plazmada düşük düzeylerde, serebrospinal sıvıda serotonin metaboliti 5-HIAA düzeyi düşük bulunmuştur (21,37,79,80,83,104).

Ruhsal durumun değerlendirilmesi :

FS'lu hastalarda psikolojik bulguların olması ilk zamanlarda bu hastalığın psikiyatrik bir hastalığa bağlı olduğunu düşündürmüştür. Hatta bu nedenle psikojen romatizma veya gerilim romatizması gibi isimlerle adlandırılmıştır (35). Yapılan çalışmalarda değişik oranlarda depresyon, anksiyete, panik bozukluğu, obsesif kompulsif nevroz gibi bulgular saptanmıştır (35,68,104). Hastalarda eşlik eden bu tür bozukluklar olabilir, fakat hastalığın nedenini doğrudan buna bağlamak hatalı olabilir. Çoğu hekim FS'lu hastaların psikolojik problemleri olduğunu bildirir, fakat bunun hastalığın kronik bir sonucu mu, yoksa altta yatan predispoze psikopatolojik durumun bir yansıması mı olduğu tartışmalıdır (21). Çünkü yapılan çalışmalarda hastalık öncesinde seksüel fiziksel travma öyküsü, ilaç bağımlılığı öyküsü olduğu bildirilmektedir (14,35,91).

FS'lu hastaları yaşamlarında major depresyon ve panik bozukluğu gibi psikiyatrik tanımlar yüksek oranda bildirilmektedir (35,59).

Çalışmamızda FS'lu hastaları romatoid artrit ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda depresyon ve anksiyete ölçeklerindeki skorlar istatistiki olarak anlamlı derecede yüksekti. Ancak şiddetli ve orta düzeyde depresyon yoktu. FS'lu hastalarda depresyon %20 oranında bildirilmektedir (68). Değişik psikiyatrik değerlendirme testleri kullanılarak yapılan çalışmalarda FS hastalar ve romatoid artritli hastalar karşılaştırıldığında bazılarında gruplar arası herhangi bir fark bulunmazken, bazılarında FS'lu hastalarda anlamlı derecede depresyon saptandığı bildirilmektedir (104).

Romatoid artritle karşılaştırıldığında FS'lu hastaların yaşamları boyunca daha sık olarak major depresyon ve anksiyete bozukluğu ile karşılaştıkları bildirilmektedir (46).

FS'lu hastalarımızda yapılan sorgulamada hastalık öncesi herhangi bir fiziksel ve psikolojik travma öyküsü yoktu. Daha önce tanı konmuş veya psikiyatrik hastalığı düşündüren bulgular da mevcut değildi. FS'da

ruhsal durum bozukluğu hastalığa eşlik eden bir bulgu ise hastadaki klinik bulguların ve semptomların şiddetinin bunu etkilemesi beklenebilir. Bu düşünceyle hastalardaki ağrı şiddeti, ağrı süresi, sabah tutukluğu ve diğer klinik bulgular ile depresyon ve anksiyete ilişkisini araştırdığımızda istatistiki olarak anlamlı bir sonuç bulamadık.

Yunus ve arkadaşları psikolojik durum ile FS'un klinik bulguları arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, FS'ndaki santral bulgular (palpasyonla hassas noktalar ve ağrı yakınımı olan yerlerin sayısı) psikolojik durumdan bağımsız bulunmuş, fakat ağrı şiddeti psikolojik faktörle korele bulunmuştur (107).

FS kronik ağrılı bir tablodur. Anksiyete, özellikle de depresyon kronik ağrının bir sonucu olabileceği gibi, başlatan bir faktör de olabilir. Dolayısıyla kısır bir döngü ortaya çıkmaktadır. FS'da bu durum halen tam anlaşılmış değildir. Ancak yapılan çalışmalarda hastaların özgeçmişlerinde herhangi bir psikolojik travma öyküsünün olup olmadığının, hastaların kişilik özelliklerinin araştırılması bu konuda yol gösterici olabilir. Çünkü bu konuyla ilgili yeterli retrospektif çalışma yoktur. Prospektif çalışmalara da gerek vardır (4,13,21,91).

Çalışmamızdaki hastalara psikiyatri kliniğinde ruhsal ölçekler uygulamakla birlikte, psikiyatrik görüşme de yapıldı. Psikiyatrik görüşmenin hastalarda psikiyatrik değerlendirmede self report ölçümlerden üstün olduğu ileri sürülmektedir. Çünkü bu görüşmeler spesifik psikiyatrik bozukluğu tanımlayabilir, ilaçla tedavi daha efektif olabilir. Ruhsal durumun düzelmesi, daha sonra ağrı ve özürlülükte iyileşmeyi sağlar (35).

Çalışmamızda romatoid artrit grubunda % 25 oranında depresyon saptadık, fakat bu oran kontrol grubu ve FS'lu hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı değildi. Romatoid artritli hastalarda hastalık aktivitesine bağlı olarak ruhsal durumda bozulma beklenebilir. Romatoid artritli hastalarımızın hastalık aktivite parametreleri ile ruhsal ölçekler arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Endokrin sistemle ilgili değerlendirmeler :

FS'da psikolojik semptomların olması, kötü uyku, stres ve semptomlar arasındaki ilişki bu hastalarda kronik strese yanıtta bir bozukluk olduğunu düşündürmüştür (66,67). Vücutta major stres yanıt sistemleri HHA eksen ve sempatik sinir sistemidir (3,70). FS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda bu stres sistemlerinde bozukluklar gösterilmiştir.

Mc Cain ve Tilbe FS'lu hastaları romatoid artritli hastalarla karşılaştırdıklarında kortizolün diüurnal varyasyonunda bozukluk (düzleşme) olduğunu göstermişlerdir.

Ferracioli ve arkadaşları; FS, romatoid artrit ve kronik bel ağrılı hastalarda nöroendokrin sistemle ilgili çalışmalarında FS'lu hastalarla diğer iki kontrol grubu arasında T₃, T₄, TSH prolaktin ve kortizolün bazal değerlerinde bir farklılık bulamamışlar. Kortizol yüksek değerlerde olma eğilimindedir. Ancak deksametazon verilmesinden sonra araştırılan kortizol düzeylerinde supresyon olmaması, FS'lu hastalarda % 25, RA ve kronik bel ağrılı hastalarda % 8.3 olarak gösterilmiştir (66).

Her iki araştırmacı da bazı hastalarda deksametazondan sonra supresyondan kaçışı göstermiştir. Diğer yandan Hudson ve arkadaşları ile Griep ve arkadaşları bazal kortizol düzeylerinde farklılık gözlenmediğini bildirmişlerdir (68,69). Bu sonuçlar, glukokortikoid feed back'ine hipofizer ACTH salınımının normal duyarlılıkta olduğunu göstermektedir.

Griep ve arkadaşları; CRH testi ve insülinin neden olduğu hipoglisemi testi uyguladıkları FS ve kontrol grubunda; FS'lu hastalarda ACTH yanıtının arttığını, buna karşılık kortizol yanıtında bir farklılık olmadığını göstermişlerdir. Sonuç olarak da hiperaktif ACTH salınımı ve rölatif düşük adrenokortikal yanıt olduğunu ileri sürmüşlerdir (68).

Crafford ve arkadaşlarının hipotalamus hipofiz adrenal fonksiyonu, bazal ve CRH stimülasyonu ile araştırdıkları çalışmada; FS'lu hastaları kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Bazal kortizol düzeyleri sabah kontrollerden farklı değilken, akşamki değerler kontrollerden anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeyleri ise FS'lu hastalarda normallerden anlamlı olarak düşüktür. Bazal akşam kortizol bağlayıcı globulin düzeyi ise FS'lu olgularda kontrollerden farklı değildir. CRH stimülasyon testi sonucunda FS'lu hastalarda bazal kortizol düzeyleri anlamlı olarak yüksek iken, ACTH düzeyindeki yükselmeler anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak kortizolün diüurnal varyasyonunda kayıp vardır. CRH enjeksiyonu sonrası kortizolde net değişiklik normal kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktür, fakat ACTH düzeylerindeki farklılık anlamlı değildir.

Griep ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada CRH stimülasyonu sonrası kortizolde artma varken pik kortizol değerlerinde fark bulunmamıştır. Yüksek stimüle edilmiş ACTH düzeylerine rağmen kortizol yanıtının buna paralel olmadığını göstermişlerdir. Her iki çalışmada eksojen stimüle edilen ACTH sekresyonuna adrenal bezin rölatif yanıtında azalma olduğu ileri sürülmektedir. Bu da sürekli düşük stimülüse

(normalin altında) maruz kalmaya bağı adrenal bezin atrofisine bağı olabilir (67).

HHA eksen kronik yorgunluk sendromu ve depresyonlu hastalarda da incelenmiştir. Depresyonlu hastalarda yapılan çalışmalarda, kortizolün aşırı salgılanması ve buna bağı olarak idrarda serbest kortizol konsantrasyonunda artma, BOS CRH seviyelerinin yüksekliği, kortizol sekresyonunun anormal ritm göstermesi, dexametazon uygulananından sonra baskılanma yanıtının bozulması şeklinde bulgular saptanmıştır (31).

Kronik yorgunluk sendromunda ise 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeylerinde azalma FS'na benzer olmakla birlikte, kontrollerle karşılaştırıldığında ACTH akşam plazma düzeylerinde artma ve kortizol düzeylerinde depresyon gözlenmiştir (67).

Romatoid artritte ise kortizolün diurnal ritminin bozulduğu, hastalık aktivitesi ile kortizol düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur. Şiddetli romatoid artrit hastalarında kortizol sekresyonunun sirkadien ritmi kaybolmuştur (93,95).

Çalışmamızda ACTH ve kortizol düzeyleri FS'lu hastalarda romatoid artrit ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılarak araştırıldı. Her üç grupta da bu hormon düzeyleri normal sınırlar içindeydi. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bizim bulgularımız, Hudson ve Griep'in bulguları ile uyumluydu (68,69). Kortizol salınımı diurnal ritm göstermektedir. Sabah 08.00 sıralarında en yüksek düzeyde iken, akşam en düşük düzeydedir (1). Biz sabah kortizol değerlerini normal düzeylerde bulmakla birlikte sağlıklı kontrollerle bir fark bulamadık.

HHA eksenin stres ve ağrı ile ilişkisi bilinmektedir. Bu nedenle FS'lu hastalarda, ağrı süresi, ağrı şiddeti, hassas nokta sayısı ve klinik bulgularla ACTH ve kortizol korelasyonunu araştırdık. İstatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık. Romatoid artritteki aktivite parametreleri ile ACTH ve kortizol düzeyleri arasında da anlamlı fark saptanamadı.

Depresyonda HHA'nın bozulduğuna ilişkin bulgular mevcuttur. Çalışmamızda FS'lu hastalarda depresyon skorları RA ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak depresyon ile ACTH ve kortizol düzeyleri arasında üç grupta da anlamlı ilişki saptanamadı.

Anksiyete skorları FS'lu hastalarda romatoid artrit ve sağlıklı kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Anksiyete skorları ile bu hormonlar arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Bizim bulgularımıza göre FS'da hipofiz adrenal fonksiyonunu yansıtan ACTH ve kortizol hormonlarının normal düzeylerde bulunması

bu sistemle ilgili bozukluk olduğu yolundaki bulgularla uyumlu değildir. FS'da depresyon ve anksiyete skorları çok yüksek olmamakla birlikte, istatistiki olarak kontrol gruplarına göre anlamlı bulunmuştur. Fakat ruhsal durum bozukluğu yine bizim bulgularımıza göre ACTH-kortizol salınımında etkili görünmemektedir.

FS'lu hastalarda tiroid disfonksiyonu olduğu yönünde çalışmalar vardır. FS'lu 3 hastamızda geçirilmiş tiroid operasyonu öyküsü vardı. FS, romatoid artrit ve sağlıklı kontrol grubunda TSH, total T₃ ve T₄ düzeyleri normal sınırlarda olmasına karşın, gruplar arası karşılaştırma yapıldığında, FS'lu hastalarda TSH düzeyi istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Total T₃ ve T₄ düzeyleri de normal sınırlarda olmasına karşın FS'lu hastalarda ve romatoid artritli hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırma yapıldığında serbest T₃ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. HHT eksenini bir feedback mekanizmayla çalışmaktadır. Serumda T₃ ve T₄ düzeylerinin yüksek olması negatif feedback TSH salınımını baskılar ve TSH düzeylerinin düşmesine neden olur. Bizim FS'lu hastalarımızda hem TSH, hem de serbest T₃ düzeyi genel olarak normal sınırlarda olmasına karşın diğer iki gruba karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur. Bu hipofiz tiroid ekseninde bir disfonksiyonun bulgusu olabilir.

Neeck ve arkadaşları bazal tiroid hormon düzeylerini FS'lu hastalar ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıklarında normal sınırlarda bulmuşlardır, fakat TRH enjeksiyonu sonrası bakıldığında TSH yanıtında azalma, FT₃ ve FT₄ değerlerinde azalma tesbit etmişlerdir (69).

Ferraccioli ve arkadaşları ise; FS'lu hastalar ve kontrol grubunda TSH, T₃ ve T₄ bazal değerleri arasında fark olmadığını, fakat TRH enjeksiyonu sonrası TSH yanıtında düzleşme (bozukluk) olduğunu bulmuşlardır (32).

Simons ve Travel ise TSH'da artma olmaksızın T₃ ve T₄ düzeylerini normalin altında olduğunu bildirmişlerdir (69).

Yaygın ağrı ve tutukluk gibi semptomların hipotiroidili hastalarda sık görülmesi üzerine klinik ve subklinik hipotiroidili hastalarda fibrozit sıklığı araştırılmış, fakat semptomların sıklığına rağmen fibrozitin bu hastalarda yaygın olmadığı sonucuna varılmıştır (22).

Olgularımızda ağrı şiddeti, ağrı süresi, hassas nokta sayısı, sabah tutukluğu ve diğer klinik bulguları ile tiroid hormonları arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Fakat FS'lu hastalarda serbest T₃ ve T₄ değerleri ile ağrı şiddeti arasında istatistiksel pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu bulgu, tiroid hormonlarının bu hastalarda ağrı üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Bilindiği gibi, tiroid

fonksiyon bozukluğunda hastalarda yaygın ağrı vardır. Bizim hastalarımızın hepsi tiroid fonksiyonu yönünden ötiroidikti. Bu nedenle, diğer gruplarla karşılaştırıldığında serbest T₃ ve T₄ hormonlarının ağrı şiddetiyle ilişkili bulunması bu konuda kesin bir yorum yapmayı engellemektedir. Psikiyatrik hasta populasyonunda yapılan çalışmalarda genel populasyondan daha yüksek oranda tiroid fonksiyon bozukluğu bulunmuştur. Depresyonlu hastalarda % 9 oranında artmış bazal TSH oranlarının bulunmasıyla depresyonun tiroid fonksiyon bozukluğuna yatkınlık sağladığı ileri sürülmüştür (31). Çalışmamızda FS'lu hastalarda anksiyete ve depresyon karşılaştırma grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak bu ölçeklerle tiroid hormonları (serbest ve total T₃, T₄) ve TSH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Prolaktin, FS etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülen bir diğer hormondur. Prolaktinin immunstimulan bir hormon gibi işlev görüp otoimmün olaylarda önemli rol oynadığına ilişkin yayınlar mevcuttur. Özellikle SLE'de hastalık aktivitesinin serum prolaktin düzeyiyle korele olduğu gösterilmiştir. FS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda da prolaktin yüksekliği tesbit edilmiştir (16).

Hiperprolaktinematik kadınlarda FS'unun çok yaygın olduğu ve hiperprolaktinemi derecesi ile direkt ilişkili olabileceği bildirilmektedir (16,56). TRH'ya karşı hiperprolaktinematik yanıtın gösterilmesi PRL ile FS arasındaki ilişkiyi düşündürmektedir (16,32). Çalışmamızda FS, RA ve sağlıklı kontrol grubunda prolaktin düzeyleri normal sınırlarda olmasına karşın, FS ve RA'de sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Prolaktin yüksekliği, RA'li hastalarda yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir. Prolaktinin otoimmün bir hastalık olan romatoid artritte immunstimulan gibi rol oynayarak hastalığın seyrini olumsuz yönde etkilediği, SLE'de hastalık aktivitesi ile prolaktin düzeyinin korele olduğu bildirilmektedir (10,53,54,70). Ayrıca RA'de yüksek prolaktin düzeylerinin aktif hastalıkla ilişkili olup, kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilebileceği de ileri sürülmektedir (54).

FS'nda prolaktin düzeyi ile herhangi bir parametre ve hastalık şiddeti arasında korelasyon gösterilememiştir. Çalışmamızda da prolaktin düzeyi FS ve RA'li hastalarda hastalık aktivitesi, hassas nokta sayısı, ağrı şiddeti ile korele bulunmamıştır. Prolaktin seviyesi ile ruhsal durum arasında korelasyon testlerinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Prolaktinin FS'lu hastalarda yüksek olması ağrının santral orijinli olma olasılığını arttırmaktadır. Serotoninle PRL arasında ilişki vardır. Serotonin daha önce de belirtildiği üzere FS'da ağrı ve uyku

bozukluğundan sorumlu nörotransmitterdir. Prolaktinin hipofizden salınımı, hipotalamustan salınan değişik hormon ve nöropeptitler tarafından düzenlenir. Nörohormonlar (serotonin, TRH, VIP) prolaktin sentezini arttırmaktadır (53). IL-6 ve IL-1 gibi sitokinler de prolaktin salınımını stimüle etmektedirler (53). Uyku ve stres de prolaktin salınımını arttıran faktörlerdir (60). Hiperprolaktinemiye neden olan serotoninde artma aynı zamanda somatomedin C'de artmayı gerektirir. Prolaktinde artmanın olması dopaminde azalma olduğunu göstermektedir. Bu, FS patogeneğinde santral dopaminerjik aktivitede azalma şeklinde açıklanabilir (16).

Bu bulgularla, santral ağrı modülasyonundan sorumlu faktörlerin fonksiyonlarının bozulması, bunun da prolaktin salınımını etkilediği düşünülebilir.

SONUÇ

FS, yaygın ağrı ve belirli anatomik bölgelerde hassasiyetle karakterize kronik ağrılı bir durumdur. Etiyolojide tek bir faktör yerine birçok faktörün etkileşimi sözkonusudur. Bunlar içinde nöroendokrin sistem önemli yer tutmaktadır. Ancak, ruhsal durum - FS ilişkisi yeterince açık değildir. Ruhsal bozukluğun hastalığa bağlı olarak mı oluştuğu, yoksa başlatıcı bir faktör mü olduğu bilinmemektedir. Özellikle depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların endokrin sistem işleyişinde değişikliğe yol açtığı ileri sürülmektedir.

Bu nedenle çalışmamızda FS'lu hastalarda endokrin sistem ve ruhsal durumun etyopatogenezdaki rolü araştırıldı. ACTH ve kortizol düzeyleri FS'da, RA ve sağlıklı kontrollerden farklı bulunmadı. TSH, serbest ve total T₃, T₄ hormon düzeyleri araştırıldığında, TSH ve serbest T₃ düzeylerinin normal sınırlarda olmasına karşın, FS'lu grupta diğer iki kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. PRL düzeyleri ise normal sınırlarda olmasına karşın, FS ve RA grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Hormon düzeyleri ve klinik bulgular arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Anksiyete ve depresyon ölçekleri ile yapılan değerlendirmede; FS grubunda RA ve sağlıklı kontrol grubuna göre skorlarda anlamlı derecede yükseklik tesbit edildi. Ancak ruhsal ölçeklerle hormon düzeyleri ve klinik bulgular arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızın sonuçları FS'da endokrin sistemle, özellikle de tiroid ve prolaktin hormonlarıyla ilgili bir disfonksiyonu göstermektedir.

FS'da hastalarda anksiyete ve depresyon skorları kontrol gruplarına göre yüksek bulundu. Buna karşın FS'da depresyon skorları sonucuna göre depresyon derecesi hafif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan FS'lu hastaların özgeçmişleri sorgulandığında herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı yada psikolojik travma öyküsü yoktu. Bunlar gözönüne alındığında ruhsal durumla ilgili değişikliklerin FS'na sekonder olarak geliştiği düşünülebilir.

ÖZET

Fibromiyalji Sendromu (FS) etyopatogenezinde birden çok faktörün etkileşimi sözkonusudur. Bu kapsamda endokrin sistemle ilgili bulgularda önemli yer tutmaktadır. Anksiyete ve depresyonun hastalığın sonucu mu, yoksa başlatıcı faktör mü olduğu tartışılabilir. Endokrin sistem değişikliklerinin depresyon ve diğer ruhsal bozukluklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak bu iki alandaki bulguların korelasyonu yeterince irdelenmemiştir. Bu amaçla FS'lu 30 hasta, RA'li 15 hasta ve 18 sağlıklı kontrolle karşılaştırılarak endokrin sistem ve ruhsal durumları yönünden araştırıldı.

ACTH ve kortizol düzeyleri her üç grupta anlamlı fark göstermiyordu. TSH, total ve serbest T₃, T₄ düzeyleri incelendiğinde FS grubunda TSH ve FT₃ normal sınırlarda olmasına karşın, diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. PRL düzeyleri ise normal sınırlarda olmakla birlikte FS ve RA grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Hormon düzeyleri ile klinik bulgular ve ruhsal durum arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Anksiyete ve depresyon ruhsal ölçekler kullanılarak değerlendirildi. FS'lu olgularda RA ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek skorlar tesbit edildi. Ruhsal ölçeklerle klinik bulgular ve hormon düzeyleri arasında ise korelasyon bulunmadı.

Sonuç olarak, FS'lu hastalarda endokrin sistemle ilgili özellikle tiroid hormonları ve prolaktine ilişkin bozuklukların etyopatogenezde rol oynadığına ilişkin bulgular elde edildi. Anksiyete ve depresyon ise FS'na sekonder gelişen klinik bulgular olarak değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Albani S, Carson AD. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Koopman WJ (Ed). Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia, Williams and Wilkins, 979-992, 1997.
2. Andonopoulos AP, Siombi V, Makri M, Chriftofidou M, Markau D, Vagenakis AG. Thyroid function and immune profile rheumatoid arthritis. A controlled study (Abstract). Clin Rheumatol, 15(6); 599-603, 1996.
3. Axelrod J, Reisine D. Stress Hormones Their interaction and regulation. Science, 224; 452-459, 1984.
4. Arman Mİ. Yumuşak Doku Domatizması - Psikojen Bozukluklar İlişkisi ve Gevşeme yöntemleri. Fizik Ted Rehabil Derg. 5: 3-4 (1982); 5-14.
5. Bengtsson A, Henriksson KG, Jorfeldt L, Kagedal B, Lennenmarken C, Lidstrom F. Primary fibromyalgia : A clinical and laboratory study of 55 patients. Scand J Rheumatol, 15; 340-347, 1986.
6. Bennett R, Clark S, Campbell S. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. Arthritis Rheum, Vol.35, No.10; 1113-1116, 1992.
7. Bennett R, Clark S, Campbell S, Ingram S, Burckhardt C. Symptoms of Raynaud's syndrome in patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum. Vol.34, No.3; 264-269, 1991.
8. Bennett RM, Cook DM, Clark S, Burckhardt C, Campbell S. Hypothalamic - Pituitary - Insulin like Growth Factor-I Axis Dysfunction in Patients with Fibromyalgia. J Rheumatol, 24; 1384-1389, 1997.
9. Bennett RM, Clark SR, Goldenberg L, et al. Aerobic fitness in patients with fibrositis. A controlled study of respiratory gas exchange and 133-xenon clearance from exercising muscle. Arthritis Rheum, 32; 454-460, 1989.
10. Berczi I. Prolactin, Pregnancy and Autoimmune Disease. (Editorial). J Rheumatol, 20(7); 1095-1100, 1993.

11. Bevon JS, Scanlon MF. Regulation of the hypothalamic and pituitary. In: Grossman A. ed. *Clinical Endocrinology*, Oxford : Blackwell Scientific Publications; 74-77, 1992.
12. Bianchi G, Marchesini B, Zoli M, Falasconi MC, Iervese T, Vecchi F. Thyroid involvement in chronic inflammatory rheumatological disorders (Abstract). *Clin Rheumatol*, 12(4); 479-484, 1993.
13. Boisset - Pioro MH, Esdaile JM, Fitzcharles M. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*, Vol.38, No.2; 235-241, 1995.
14. Boissevarin MD, McCain GA (Review Article). Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome. I. Medical and Pathophysiological aspects. *Pain*; 45; 227-238, 1991.
15. Buchwald D, Umali J, Stere M. Insulin like growth factor I (somatomedin C) levels in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *J Rheumatol*, 23; 739-742, 1996.
16. Buskila D, Fefer P, Boehm I, Press J, Neumann L. Assesment of nonarticular tenderness and prevalance of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *J Rheumatol*, 2(1); 2112-2115, 1993.
17. Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. *Arthritis Rheum*, Vol.40, No.3; 446-452, 1997.
18. Buskila D, Neumann L, Hershman E, Gedalia A. Fibromyalgia syndrome in children - an outcome study. *J Rheumatol*, 22; 525-528, 1995.
19. Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticuler tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol*, 24(5); 941-944, 1997.
20. Buskila D, Gladman DD, Langevitz P, Urowitz S, Symthe HA. Fibromyalgia in human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol*, 17; 1202-1206, 1990.
21. Caretta S. Fibromyalgia 20 years later : what have me really accomplish? (Editorial). *J Rheumatol*, 17(7); 869-873, 1990.
22. Caretta S, Lefrancois L. Fibrositis and Primary hypothyroidism. *J Rheumatol*, 15; 1418-1421, 1988.
23. Caro XJ. Is there an immunologic component to the fibrositis syndrome? *Rheum Dis Clin North Am*; 169-186, 1989.
24. Caron P, lassoued J, Dromer C, Okoman F, Foumie A. Prevalance of thyroid abnormalities in patients with rheumatoid arthritis. *Thyroidology (English abstract)*, 4(3); 99-102, 1992.

25. Crofford L, Pillemer S, Kalogeras K, Cash JM. Hypothalamic-pituitary adrenal axis perturbations in patient with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, No.37, No.11; 1583-1592, 1994.
26. Crofford LJ, Engleberg NC, Demitrach MA. Neurohormonal perturbations in fibromyalgia Basillieres. *Clin Rheumatol*, 10(2); 365-378, 1996.
27. Daniel G, Martin J. Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus. In: Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper eds. *Harrison's principles of internal medicine*. New York, Mc Graw Hill; 1891-1918, 1994.
28. Denderen Van JC, Boersma JW, Zeinstra P, Hollander AP, Neerbos BR. Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS). Is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity? *Scand J Rheumatol*, 21: 35-37, 1992.
29. Dinerman H, Goldenberg D, Felson D. A prospective evaluation of 118 patients with the fibromyalgia syndrome : Prevalance of Raynaud's phenomenon, sicco symptoms, ANA, low complement and Ig deposition at the dermal epidermal function. *J Rheumatol*, 13(2); 368-378, 1986.
30. Donald F, Esdaile J, Kimoff J. Musculoskeletal complaints and fibromyalgia in patients attending a respiratory sleep disorders clinic. *J Rheumatol*, 23(9); 1612-1616, 1996.
31. Eryilmaz M. Major Depresyonda Endokrin Sistem Değişiklikleri. *Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya 1996.*
32. Ferraccioli G, Cvalieri F, Salaffi F, Fontana S, Scito F, Nollı M, Maestri. (Editorial). Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia soft tissue chronic pain syndrome and in other chronic rheumatic conditions (Rheumatoid Arthritis, low back pain). *J Rheumatol*, 17(7); 869-873, 1990.
33. Felson DT. Epidemiologic research in fibromyalgia. *J Rheumatol*, 16 (suppl 19); 7-11, 1989.
34. Giuseppe Delitala. Hyperprolactinoemia : Causes biochemical diagnosis and tests of prolactin secretion. In: Grossman ed. *Clinical Endocrinology*, 123-131, 1992.
35. Goldenberg Don L. Fibromyalgia in Klippel JH (Ed). *Rheumatology Philadelphia Mosby Co.*; 5.16.1 - 5.16.12, 1994.
36. Goldenberg Don L. Do infections trigger fibromyalgia? (Editorial). *Arthritis Rheum*, Vol.36, No.11; 1489-1492, 1993.

37. Goldenberg D. Fibromyalgia and its relation to chronic fatigue syndrome, viral illness and immune abnormality. *J Rheumatol*, 16; 91-93, 1989.
38. Goldstein JA, Mena I, Yunus MB. Regional cerebral blood flow by SPECT in chronic fatigue syndrome (abstract). *Arthritis Rheum*, 36 (supp 9); 222, 1993.
39. Greenfield S, Fitzcharles M, Esdaile. Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*, Vol.35, No.6; 678-681, 1992.
40. Griep EN, Boersma J, Kloet ER. Altered Reactivity of the hypothalamic-pituitary, adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 20(3); 469-474, 1993.
41. Gudbjörnsson B, Skogseid B, Öberg K, Wide L, Hallgren R. Intact ACTH secretion but impaired cortisol response in patients with active rheumatoid arthritis : effect of glucocorticoids. *J Rheumatol*, 23; 596-602.
42. Hall J, Morand E, Medbak S, Zaman M, Perry L, Goulding N, Maddison P, O'hae P. Abnormal hypothalamic - pituitary adrenal axis function in rheumatoid arthritis (effects of NSAID and water immersion). *Arthritis Rheum*, No.8, Vol.37; 1132-1137, 1994.
43. Hench K. Evaluation and differential diagnosis of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*, Vol.15, No.1; 19-29, 1989.
44. Himsworth RL. Assessment of thyroid function. In: Grossman A, ed. *Clinical Endocrinology*, Oxford, Blackwell Scientific; 264-266, 1992.
45. Hrycaj P, Stratz P, Muller W. Platelet ³H imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome (letter). *J Rheumatol*, 20; 1986-1988, 1993.
46. Hudson JI, Goldenberg DL, Pope H, Keck P, Schlesinger L. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med*, Vol.92; 363-367, 1992.
47. Hudson J, Pliner L, Hudson M, Goldenberg D. The dexamethasone suppression test in fibrositis. *Biol Psychiatry*, Vol.19, no.10; 1489-1493, 1984.
48. Jacobsen S, Wildsciodtz, Danneskiold-Samsoe B. Isokinetic and isometric muscle stimulation in primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 18; 1390-1393, 1991.
49. Jacobsen S, Jensen KE, Thomsen C, Danneskiold Samsoe B, Henriksen D. ³¹P magnetic resonance spectroscopy of skeletal muscle in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* , 19; 1600-1603, 1992.

50. Jana LJ, Lavalle C, Fraga A, Gamez-Sanchez C, Silveira LH. Prolactin, immunoregulation and autoimmune diseases. *Sem Arthritis Rheum*, 20(5); 273-284, 1995.
51. Jennum P, Drewes AM, Andreasen A, Nielsen K. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in health controls. *J Rheumatol*, 20; 1756-1759, 1993.
52. Jorgensen C, Bressot N, Bologna C, Sany J. Dysregulation of the hypothalamo - pituitary axis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 22; 1829-1833, 1995.
53. Jorgensen C, Sany J. Modulation of the immune response by the neuroendocrine axis in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 12; 435-441, 1994.
54. Kaçar C. Romatoid Artrit ve Sistemik Lupus Eritematozusta Serum Prolaktin Seviyesi ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi. Uzmanlık Tezi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Antalya, 1996.
55. Katz R, Kravitz. Fibromyalgia, depression and alcoholism. A family history study. *J Rheumatol*, 23; 149-154, 1996.
56. Kotter I, Matter F, Durk H, Saal J. Prolactin levels in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 37; 350, 1994.
57. Kucera M, Brokovo H. Levels of tetra, triiodothyroine and thyroid stimulating hormone in patients with rheumatoid arthritis. *Vnitr Lek (English abstract)*, 36(11); 1062-1065, 1990.
58. Larsen PR, Ingbar S. Thyroid gland. In: Wilson JD, Foster D, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders Co.; 357-489, 1992.
59. Laurence AB, Alarcon G. Fibromyalgia - Arthritis and Allied Conditions. Ed; Koopman WJ, Philadelphia, Williams and Wilkins; 1619-1640, 1997.
60. Lawrance AF. Neuroendocrine regulation and its disorders. In: Lloyd H, Bennett JC, James B, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, Philadelphia, WB Saunders Co.; 1218-1219, 1992.
61. Lawrence RC. Rheumatoid Arthritis. Classification and epidemiology. In: Klippel JH, ed. *Rheumatology*, Philadelphia Mosby Co.; 3.3.1 - 3.3.4, 1994.
62. Lund N, Bergstton A, Thorborg P. Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*, 15; 165-173, 1986.
63. Mengshoel AM, Saugen E, Forre D, Vollestad NK. Muscle fatigue in early fibromyalgia. *J Rheumatol*; 22: 143-150, 1995.

64. Miller T, Allen G, Gandevia S. Muscle force, perceived effort and voluntary activation of the elbow flexors assessed with sensitive twitch interpolation in fibromyalgia. *J Rheumatol*, 23(9); 1621-1627.
65. Mc Carty D. Clinical picture of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Allied Conditions*. Ed; Mc Carty and Koopman, Philadelphia, Lea and Febiger; 781-809, 1993.
66. Mc Gain AG, Scudds R. The concept of primary fibromyalgia (fibrositis): clinical value, relation and significance to other chronic musculoskeletal pain syndromes. *Pain*, 33; 273-287, 1988.
67. Mountz J, Bradley L, Modell J, Alexander R. Fibromyalgia in women ; abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum*, Vol.38, No.7; 926-938, 1995.
68. Mufson M, Regestein QR. The spectrum of fibromyalgia disorders (Editorial). *Arthritis Rheum*, Vol.36, No.5; 647-650, 1993.
69. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 19; 1120-1122, 1992.
70. Neeck G, Federlin K, Graef U, Rusch D, Schmidt R. Adrenal secretion of cortisol in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 17; 24-29, 1990.
71. Orth D, Kovac W, Debold R. Adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster D, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. WB Saunders Co. Philadelphia; 489-621, 1992.
72. Özaras N. *Fibromiyalji Sendromunda Aerobik Egzersizlerin Etkinliği*. Uzmanlık Tezi. İstanbul 1994.
73. Perez-Ruiz F, Calabozza M, Alanso Ruiz. High prevalence of undetected carpal tunnel syndrome in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 22; 501-504, 1995.
74. Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil*, 70; 61-63, 1989.
75. Plesh O, Wolfe F, Lone N. The relationship between fibromyalgia and temporomandibular disorders prevalence and symptom severity. *J Rheumatol*, 23(11); 1948-1952, 1992.
76. Raymond JP, Kahn MF, Bourgeois P, Vigneron AM, Dozza MC, Elias A. Controlled prospective study of clinical and biological thyroid parameters in rheumatoid polyarthritis (Abstract). *Rev Rheum Mal Obstetric*, 52(5); 317-321, 1985.
77. Reichlin S. Neuroendocrinology. In: Wilson JD, ed. *William Textbook of Endocrinology*, Philadelphia WB Saunders Co.; 135-219, 1992.

78. Ruderman ME, Golden EH. Psychiatric diagnosis in patients with fibromyalgia : comment on the article by Aaron et al to the editor. *Arthritis Rheum*, No.12, 1996.
79. Russell J. Neurohormonal aspects of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*, Vol.15; 149-168, 1989.
80. Russell J, Vaeroy H, Javor M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, Vol.35, No.5; 550-556, 1992.
81. Russell J, Littman B, Vipraio A. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*, Vol.37, No.11; 1593-1601, 1994.
82. Russell J, Vipraio A. Serum prolactin in fibromyalgia syndrome (FS), rheumatoid arthritis, osteoarthritis and healthy normal controls. *Arthritis Rheum*, 36; 222, 1993.
83. Sambaski W, Straz T, Schrochat T. Biochemical changes in fibromyalgia. *Z Rheumatology (Abstract)*, 55(3); 168-173, 1996.
84. Serebriakou VG, Alekberova ZS, Koreshkov GG. The characteristic of the cause of rheumatoid arthritis patients and their families. *Br J Rheumatol*, 28(1); 18-21, 1989,
85. Shiroky J, Cohen M, Ballochey ML, Neville C. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis : a controlled prospective survey. *Ann Rheum Dis*, 52; 454-456, 1993.
86. Sietsema K, Cooper D, Canı X, Leibling MR, Louie JS. Oxygen uptake during exercise in patients with primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 20; 860-865- 1993.
87. Silman AJ, Oliver WE, Bubel MA. Autoimmune thyroid disease and thyroid autoantibodies in rheumatoid arthritis patients and their families. *Br J Rheumatol*; 28(1); 18-21, 1989.
88. Simms RW, Roy SH, Hrovat M, et al. Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum*, 37; 794-799, 1994.
89. Sivri A, Cındaş A, Dinçer F, Sivri B. Bowel dysfunction and irritable colon syndrome in fibromyalgia patients (Abstract). *Clin Rheumatol*, 15(3); 283-286, 1996.
90. Sram K, Fustor V, Prus V, Kozul K. Changes in thyroid function in systemic lupus erythematosus, progressive systemic sclerosis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (English abstract)*, 41(2); 1-4, 1994.

91. Taylor ML, Trotter DR, Csuko ME. The prevalance of sexual abuse in women with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, Vol.38, No.2; 229-234, 1995.
92. Tuncer T, Bütün B, Arman M, Akyokuş A, Döşeyen D. Primary fibromyalgia and allergy. *Clin Rheumatol*, Vol.16, No.1; 9-12, 1997.
93. Vaeroy H, Qiao Z, Morkrid L. Altered sympathetic nervous system responce in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 16(11); 1460-1465, 1989.
94. Williams HG, Dluhy GR. Diseases of the adrenal cortex. In: Isselbacher, Braunwald, Wilson, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. New York, Dannelley and Sons; 1953-1979, 1994.
95. Williams DG. Rheumatoid arthritis. Autoimmunity in rheumatoid arthritis. In: Klippel JH, ed. *Rheumatology*, Philadelphia Mosby Co.; 3.9.1 - 3.9.14, 1994.
96. Wolfe F and Vancower Fibromyalgia Concensus Group. The fibromyalgia syndrome : A concensus report on fibromyalgia and disability (special report). *J Rheumatol*, 23(3); 534-539, 1996.
97. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russel J. Aspects of fibromyalgia in the general population : sex, pain theshold and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol*, 22(1); 151-156, 1995.
98. Wolfe F. The fibromyalgia : The clinical syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*, Vol.15; 1-18, 1989.
99. Wolfe F, Smythe H, Yunus M, Bennett R, Bombardier C. The American Collage of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicentre Criteria Committe. *Arthritis Rheum*, Vol.33, no.2; 160-172. 1990.
100. Wolfe F, Russell J, Vipraio G, Ross K. Serotonin levels : pain thres hold and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol*, 24(3); 555-559, 1997.
101. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell J. The prevalance and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*, Vol.38, No.1; 19-28, 1995.
102. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double blind plasebo controlled trial of fluoxetine in patients with fibromyalgia (abstract). *Arthritis Rheum*, 36(5); 220, 1993.
103. Wordswath P, Pile K. Rheumatoid Arthritis. Etiology in Klippel JH, ed. *Rheumatology*; 3.8.1 - 3.8.10, 1994.

104. Yunus MB, Ması AT. Fibromyalgia, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder and psychogenic pain. Arthritis and allied condition. Mc Carty JD, Koopman W, eds, Philadelphia Lea and Febiger; 1383-1398, 1993.
105. Yunus MB, Ması AT, Aldog JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome : clinical features and association with other functional syndrome. J Rheumatol, 16; 62-71, 1989.
106. Yunus MB, Raman UP. Muscle biopsy findings in primary fibromyalgia and other forms of nonarticular rheumatism. Rheum Dis Clin North Am, Vol.15; 115-134, 1989.
107. Yunus MB, Ahles T, Aldag M. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. Arthritis Rheum, Vol.34, No.1; 15-21, 1991.
108. Yunus MB, Kalyan-Raman U, Ması A, Aldag J. Electron microscopic studies of muscle biopsy in primary fibromyalgia syndrome. A controlled and blinded study. J Rheumatol, 16; 97-101, 1989.
109. Yunus MB, Ması AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis). Clinical study of 50 patients with matched normal controls. Sem Arthritis Rheum, 1981; 11(1): 151-171.
110. Yunus MB, Kalyan Raman UP, Kalyan Raman K. Primary fibromyalgia syndrome and myofascial pain syndrome clinical features and muscle pathology. Arch Phys Med Rehabil, 69; 451-455, 1988.
111. Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. J Rheumatol, 19; 846-850, 1992.
112. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Ması AT, Jobe PC. Plasma tryptophan and other aminoacids in primary fibromyalgia : a controlled study. J Rheumatol, 19(1) 90-94, 1992.
113. Zidar J, Backman E, Bengtsson A, Henriksson KG. Quantitative EMG and muscle tension in painful muscles in fibromyalgia. Pain; 249-254, 1990.
114. Zvaifler JN. Etiology and patogenesis of rheumatoid arthritis. Arthritis and Allied Conditions. In: Mc Carty, ed. Philadelphia, Lea and Febiger; 723-736, 1993.

HAMILTON DEPRESYON SKALASI (HAM)

Hastanın Adı : Doktorun Adı : Hastanın Numarası :

Tarih : / /

Her maddede, hastayı en iyi karakterize eden cevabı belirleyen numarayı daire içerisine alın	
1. Depresif Ruh Hali (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)	0 Yok 1 Yalnızca bu soruları cevaplariken anlaşıyor 2 Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor 3 Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşıyor. 4 Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.
2. Suçluluk Duyguları	0 Yok 1 Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor 2 Eski yaptıklarından veya hatalarından dolayı suçluluk duyuyor. 3 Şimdiki hastalığı bir cezalandırılmadır Suçluluk hezayanları. 4 Kendini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.
3. İntihar	0 Yok 1 Hayatı yaşamaya değer bulmuyor. 2 Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor 3 İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden işaretler yapıyor 4 İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir).
4. Uykuya Dalamamak	0 Bu konuda zorluk çekmiyor. 1 Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamamaktan şikayetçi 2 Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.
5. Geceyarısı Uyanmak	0 Herhangi bir sorunu yok 1 Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi 2 Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın)
6. Sabah Erken Uyanmak	0 Herhangi bir sorunu yok 1 Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor. 2 Sabah erkenden uyanıp tekrar uyanamıyor ve yataktan kalkıyor.
7. Çalışma ve aktiviteler	0 Herhangi bir sorunu yok 1 Aktiviteleriyle işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor. 2 Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş, bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor, ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (İşinden ve aktivitelerden çekilmesi gerektiğini düşünüyor). 3 Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken hergün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir 4 Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servisteki işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.
8. Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)	0 Düşünceleri ve konuşması normal 1 Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor. 2 Görüşme sırasında açıkca retardasyon hissediliyor 3 Görüşmeyi yapabilmek çok zor 4 Tam stuporda
9. Ajitasyon	0 Yok 1 Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor 2 Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.
10. Psikişik Anksiyete	0 Herhangi bir sorun yok 1 Subjektif gerilim ve irritabilite 2 Küçük şeylere üzülüyor 3 Yüzünden ve konuşmasından endişeli olduğu anlaşıyor. 4 Korkularını, daha sorulmadan anlatıyor.

11. Somatik Anksiyete	0 Yok 1 Hafif 2 İlimli 3 Şiddetli 4 Çok şiddetli	<u>Anksiyeteye eşlik eden şu gibi fizyolojik sorunlar :</u> Gastrointestinal : Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu kramp, geğirme Kardiyovasküler : Palpitasyon, baş ağrısı Solunumla ilgili : Hiperventilasyon, iç çekme Terleme
12. Somatik Semptomlar Gastrointestinal	0 Yok 1 İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor, Karnının şiş olduğunu söylüyor 2 Personel zorlamazsa yemek yemiyor Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.	
13. Somatik Semptomlar Genel	0 Yok 1 Ekstremitelerinde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma. 2 Herhangi bir kesin şikayet, 2 puanla değerlendirilir.	
14. Genital Semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb)	0 Yok (libido kaybı, adet bozuklukları) 1 Hafif 2 Şiddetli 3 Anlaşılamadı	
15. Hipokondriyaklık	0 Yok 1 Kuruntulu 2 Aklını sağlık konularına takmış durumda. 3 Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor. 4 Hipokondriyaklık delüsyonları	
16. Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)	A. Tedavi öncesinde 0 Kilo kaybı yok 1 Önceki hastalığına bağlı olası zayıflama 2 Kesin (hastaya göre) kilo kaybı. B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollarda: 0 Haftada 0,5 kg'dan daha az zayıflama, 1 Haftada 0,5 kg'dan daha fazla zayıflama 2 Haftada 1 kg'dan daha fazla zayıflama	
17. Durumu Hakkında Fikir	0 Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde, 1 Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor 2 Hasta olduğunu kabul etmiyor	
Bütün maddelerin tamamen cevaplandırılıp cevaplandırılmadığını kontrol ediniz		
Düşünceler :		

Değerlendirme :

0-13 = Depresyon Yok, 14-27 = Hafif Depresyon, 28-41 = Orta Depresyon, 42-53 = Şiddetli Depresyon

HAMILTON ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

Hasta Adı Soyadı :
Doktor :

Dosya No :
Tarih :

1. **Anksiyeteli Ruh Hali** 0 - 4
Tasalanma,
İrritabilite. Kötü birşey olacağı beklentisi,
2. **Gerginlik** 0 - 4
Gerginlik duyguları,
Gevşeyememe,
Kolayca ağlama,
Motor huzursuzluk hissi. Kolay yorulma,
Ürkeklik,
Titreme,
3. **Korkular** 0 - 4
Karanlıktan,
Büyük hayvanlardan,
Kalabalıktan, Yalnız kalmaktan,
Trafikten,
4. **Uykusuzluk** 0 - 4
Uykuya dalmakta güçlük,
Doyurucu olmayan uyku ve yorgun kalkma,
Düşler,
Gece korkuları. Uykunun bölünmesi,
Kabuslar,
5. **Bilişsel bozukluk** 0 - 4
Konsantrasyon güçlüğü,
Bellek bozukluğu.
6. **Depresif duygu durumu** 0 - 4
İlgi yitimi,
Üzgünlük,
Günlük dalgalanma. Hobilerden zevk alamama,
Erken uyanma,
7. **Genel bedensel yakınmalar** 0-4
KASSAL
Kas ağrıları ve sızıları,
Kas seğirmeleri,
Diş gıcırdatmaları. Kas katılığı,
Klonik atmalar,
DUYUSAL
Kulak çınlaması,
Sıcak ve soğuk basması,
Karıncalanma. Bulanık görme,
Halsizlik hissetme,
8. **Kalp - damar belirtileri** 0 - 4
Taşikardi
Göğüs ağrısı,
Baygınlık gelmesi, Çarpıntı,
Damarlarda zonklama,
Eksrasistoller.

0 : YOK, 1 : HAFİF, 2 : ORTA, 3 : ŞİDDETLİ, 4 : ÇOK ŞİDDETLİ

9. Solunum belirtileri 0-4
Göğüste basınç ya da sıkışma, İç çekme,
Tıkanma hissi, Nefes darlığı.
10. Gastrointestinal belirtiler 0-4
Yutma güçlüğü, Barborizm,
Yellenme, Dispepsi,
Guruldama, Çabuk ishal olma,
Zayıflama, kabızlık.
11. Ürogenital belirtiler 0-4
Sık idrara çıkma, Kolayca idrara sıkışma,
Amenore, Menoraji,
Frijidite gelişmesi, Erken boşalma,
Ereksiyon yitimi, Empotans.
12. Otonomik belirtiler 0-4
Ağız kuruluğu, Kızarmak,
Bembeyaz kesilmek, Terleme eğilimi,
Baş dönmesi, Gerginlik baş ağrısı,
Tüylerin diken diken olması.
13. Görüşmede davranış 0-4

GENEL

Gergin , gevşemiş değil,
Yerinde duramama, elleri parmakları oynatma, tikler, mendille oynama
Huzursuzluk ; yürüme
Ellerde titreme
Alın kırıışıklığı
Gergin yüz
Derin nefes almalar
Yüz solgunluğu

FIZYOLOJİK

Yutkunma
Geğirme
Taşikardi
Dakikada 20'nin üstünde solunum sayısı,
Tendon reflekslerinde canlılık
Tremor
Pupillalarda dilatasyon
Egzoftalmi
Terleme
Göz Kapaklarında seyirme

0 : YOK, 1 : HAFİF, 2 : ORTA, 3 : ŞİDDETLİ, 4 : ÇOK ŞİDDETLİ