

FİBROMYALJİ SENDROMU : ETİYOPATOGENEZ

Kazım ÇAPACI, Simin HEPGÜLER

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir

GİRİŞ

Fibromyalji Sendromu (FM) yaygın ağrı, sızı, multipl spesifik anatomik bölgede duyarlı noktalarla karakterize kronik muskuloskeletal ağrı sendromudur. FM' ye en sık eşlik eden özellikler yorgunluk, uyku bozukluğu ve sabah sertliğidir. Değişik oranlarda görülen diğer özellikler baş ağrısı, baş dönmesi, irritabl barsak sendromu, subjektif şişlik, nondermatomal parestezi, psikolojik bozukluklar, dismenore, sık idrar, göğüs ağrısı, çene ağrısı, karın ağrısı, Raynaud fenomeni, sıkka semptomları, deri duyarlılığı, retiküler deri renk değişikliği, hipermobilitate sendromu, huzursuz bacak sendromu, mitral valv prolapsusu ve belirgin fonksiyonel yetersizliktir (1,2,3).

FM, etiyojisi kesin olarak bilinmeyen, nöroendokrin, metabolik ve immunolojik anormallikler gösteren, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı yorgunluk, vücudun çeşitli yerlerinde duyarlı noktalar ve sıklıkla birçok semptomunda eşlik ettiği edinilmiş bir sistemik bozukluktur (1,2,3,4,5,6).

İlk kez 1904' te İngiliz nörolog William Gowers tarafından enflamasyon olduğu düşüncesiyle "fibrositis" adı kullanılmıştır. 1920' lerde "nonartiküler romatizma", "muskuler romatizma",1950-60'larda "psikojenik romatizma" olarak adlandırılmıştır (2,4,5,6,7).

EPİDEMİYOLOJİ

FM prevalansı genel popülasyonda %2, yetişkin kadınlarda %3.4, yetişkin erkeklerde % 0.5' tir (8). Orta yaşlarda daha sıktır, ancak her yaşta görülebilir (9). Prevalans yaşla birlikte artmakta ve 60-79 yaşları arasında en yüksek düzeye ulaşmaktadır (kadınlarda >%7) (8). Erkek çocuklarında % 4, kız çocuklarında % 9, toplamda %6' dır(10). Erişkinde kadınlarda belirgin fazla iken (% 88.7), kız çocuklarda ancak sınırdan anlamlı düzeyde (p=0.06) fazla bulunmuştur (9).

Amerika' da osteoartroz ve romatoid artrit sonra, en sık görülen 3. hastalık olup, romatoloji pratiğinde görülen hastaların % 15-20' sini FM oluşturmaktadır (2,6,11)

ETİYOLOJİ

FM etiyojisi hakkında kesin bilgiler mevcut olmayıp, hastalığın ortaya çıkmasından önce değişik bir latent dönem gösteren kalıtsal bir durum olabileceği (otozomal dominant) gribe benzer hastalık, HIV enfeksiyonu, parvovirus enfeksiyonu, enfeksiyöz mononükleoz, hepatit, Lyme hast, toksik yağ send, persistan stres, kronik uyku bozukluğu ve fiziksel travma ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (1,2,6,12,13,14). % 22' sinde travma, % 18' inde enfeksiyon bildirilmiştir (15) % 60' ında neden olarak birşey tespit edilememiştir..Okul çocuklarında eklem hipermobilitesi ile FM arasında güçlü bir ilişki vardır (10).

Genetik faktörler, fiziksel ve seksüel incinme, kronik psikolojik distres FM sendromunda rol oynayan premorbid özellikler olabilir (7). Semptomlar iklim değişikliklerinden etkilenmekte olup,hastaların bazıları yüksek, bazıları düşük ısıya duyarlıdır. Basınç ve İklim değişikliklerinin ağrılı semptomların şiddetini arttırdığı rapor edilmiş, negatif iyonların serotonine nöronal yanıtı arttırdığı, pozitif iyonlar ise azalttığı tespit edilmiştir (6).

PATOFİZYOLOJİ

FM 'nin gizli ve farkedilmeyen santral sinir sistemi bozukluklarıyla ilişkili olduğu görüşü, 1869' da Beard' ın nevrastenî tanımıyla başlamış, somatik ve konstitusyonel yakınmaların çok ama fizik bulguların az olduğu bir sendrom olarak tanımlanmıştır.

Klinik gözlemler ve araştırmalar serotonin gibi nörotransmitterlerin FM' de önemli olduğunu desteklemektedir (16,17). Serotonin, norepinefrin ve dopamin metabolitlerinin BOS düzeyleri, kontrol deneklerinden düşük, substans P düzeyi ise yüksektir (18,19). Bu nörotransmitterlerin düşük turnover hızı, FM' de metabolik bir defekt olduğu hipotezini ve nöroregülatuvar düzeyde bir defekt olduğunu desteklemektedir (18). Nörohormonal disregülasyonun, talamus ve kaudat nükleus gibi beyindeki ağrı persepsiyon regülasyon bölgelerinde anormal kan akımıyla ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (7). Patogeneizde çeşitli teoriler öne sürülmekle birlikte kesinlik kazanmamıştır. Bu teorilere bakılacak olunursa;

1. Nöroendokrin abnormaliteler :

Serotonin, dinlendirici uykunun sağlanması ve ağrılı stimulusun algılanmasında rol oynayan bir nörotransmitterdir (6,20). Hayvan ve insan çalışmalarında, santral sinir sisteminde serotonin metabolizmasının NREM uyku, ağrı duyarlılığı ve affektif durumun düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Birçok hayvan çalışmasında, beynin serotoninergic aktivitesiyle ağrı arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (21).

Serotonin prekürsörü olan triptofan, inhibitör desendan ağrı yolunda olduğu gibi, faz IV uyku yolunda da önemli bir nörotransmitterdir. Öteki plazma aminoasitlerine göre triptofan konsantrasyonunun azalması ve beyin triptofan metabolizmasının düşmesi, serotonin metabolizmasında bir anormallığı düşündürmektedir.

FM'li hastalarda serotonin ve prekürsörü olan triptofan mekanizmaları anormaldir. Bunlarda kontrollerle karşılaştırıldığında, serum serotonin konsantrasyonları azalmış, plateletlerde serotonin reseptörlerinin sayısı artmıştır. Ağrı şiddeti ve subjektif sabah ağrısı ile serum serbest triptofan düzeyi arasında ters korelasyon vardır (6,21,22,).

Esansiyel bir aminoasit olan triptofan beyin-kan bariyerinden beyine gider ve enzimle katalizlenen oksidatif ve dekarboksilatif basamaklardan geçerek, beyin sapındaki raphe nükleus gibi serotoninergic nükleuslar tarafından tutulur. Serotoninin olası kaynağı beyin sapındaki raphe nükleus' tur ve beynin diğer bölgelerine aksonlarla yayılır. Raphe nükleusun stimülasyonu uykuya neden olur ve bütün beyinde serotonin yoğunluğunu artırır. Bazı bölgelerin elektrokoterizasyonu tüm beyinde 5-hidroksitriptamin'de azalmaya ve insomniye neden olur. Triptofan, triptofan dekarboksilaz enziminin katalizasyonu ile, oksidatif dekarboksilasyona uğrar ve 5-hidroksitriptamin (5-HT, Serotonin) 'e dönüşür. 5-HT, monoaminoksidaz (MAO) tarafından metabolize olarak inaktif 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) 'e döner ve elimine olur. Oksidatif basamak paraklorofenilalanin tarafından inhibe edilerek triptofanın serotonine dönüşümü engellenebilir. Serotonin üretimi paraklorofenilalanin tarafından inhibe edildiğinde, bu durum yavaş dalgalı uykuda azalma ve somatik semptomlarda artma ile FM'li hastalardakine benzer bir tablo ortaya çıkmaktadır. Paraklorofenilalanin'in etkilerinin engellenmesiyle serotoninin etkisi vasıtasıyla bu semptomların azaltılması serotoninin önemini göstermektedir. Diyetlerine triptofan eklenen hastalarda plazma triptofan düzeyinde artma ve semptomların şiddetinde azalma görülmüştür MAOI ve trisiklik antidepresanlar ise, serotoninin inaktivasyonunu inhibe ederler (6,20,21).

Trombositlerde, membran yüzeyinde serotonin gerialım bölgeleri vardır. FM'li hastalarda, kontrollerle karşılaştırıldığında trombositlerdeki serotonin gerialım reseptörlerinin yoğunluğundaki artış, serum serotonin düzeyindeki azalma, serotonin yetmezliği hipotezini desteklemektedir (6,18). Trombosit reseptör dansitesinin normalizasyonu, tedaviye iyi yanıtla beraberdir (21).

FM' de hipotetik olarak 1) Homeostatik regülasyonda bilinmeyen bir defekt nedeniyle serotonin plazma düzeyi düşüktür ve bu, periferel trombositlerdeki gerialım bölgelerini arttırmaktadır. 2) Periferel trombositlerde ve olasılıkla öteki farklı hücrelerde, serotonin gerialım bölgelerinin yoğunluğu normalden fazladır, bu kronik olarak serotonin plazma düzeyini azaltmaktadır. (6)

Serotonin, HPA aksının sirkadiyen fluktuasyonunu etkiler. Çeşitli çalışmalar serotonin ve serotonin agonistlerinin pituiter-adrenal sistemi stimüle ettiğini, olasılıkla hipotalamustan kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) salınımını stimüle ettiğini, HPA aksı aktivitesinin serotonin düzeyleri ve serotonin reseptörleri yoğunluğuyla paralel olduğunu göstermiştir (22).

Anormal serotoninerjik mekanizmaların FM'deki ağrıya yanıt olduğu da ileri sürülmektedir (23).

Düşük doz trisiklik ilaçlar santral sinir sisteminde serotonin metabolizmasına etkiyle semptomlar ve uyku üzerine yararlı etkide bulunmaktadır. 10-30 mg amitriptilin, alfa-delta uykuyu etkili bir şekilde azaltmakta, aynı zamanda nonrestoratif uyku, yorgunluk da düzelmektedir (21).

Bu bulgular, FM' nun semptomları ve uykuda serotonin metabolizmasının önemli rolü olduğu düşüncesini desteklemektedir (21). Serotonin azaldığında, restoratif NREM uykuda azalma, somatik yakınmalarında ,depresyon ve ağrı duyarlılığında artma olmaktadır. Bu bulgular ilaç çalışmalarıyla da desteklenmiştir.(2).

FM'li hastalarda serotonin ve prekürsörü olan triptofan mekanizmaları anormaldir. FM'li hastalarda, kontrollerle karşılaştırıldığında, serum serotonin konsantrasyonları azalmıştır. Bu hastalarda trombositlerde, serotonin reuptake reseptörlerinin sayısı artmıştır. FM'li hastalarda serotonin prekürsörü olan triptofan düzeyleri normal sınırlarda ise de, ağrı şiddeti ve subjektif sabah ağrısı ile serum serbest triptofan düzeyi arasında ters korelasyon vardır (6,21,22).

Kas-iskelet sistemi ağrısı, anksiyete, uykusuzluk, psödodepresyon, barsakla ilişkili yakınmalar, dizesteziler, hipotiroidizm iklimle ilişkili alevlenmeler ve hatta immun hücrelerin disfonksiyonunun nedeninin serotonin eksikliği olduğu kabul edilebilir (6).

Serotonin, dinlendirici uykunun sağlanması ve ağrılı stimulusun algılanmasında rol oynayan bir nörotransmitterdir (6,20). Hayvan ve insan çalışmalarında, santral sinir sisteminde serotonin metabolizmasının NREM uyku, ağrı duyarlılığı ve affektif durumun düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir.

Nonrestoratif uyku FM'nin temel özelliklerindedir. Tipik olarak uyku, hafif ve huzursuzdur. FM'li hastaların gece boyunca daha sık uyandığı ve 4.dönemde NREM uykunun normal deneklerden daha kısa olduğu gösterilmiştir (20,21). NREM uyku olan 4.fazdan selektif olarak yoksun bırakılan sağlıklı üniversite öğrencilerinden oluşan bir gurupta FM'li hastalara benzer muskuloskeletal ağrı semptomları görülmüştür (20).

Doku restorasyonunda yavaş dalgalı uykunun önemli rolü vardır. Yavaş dalgalı uyku boyunca, hücre içine aminoasit alımı, protein sentezi, hücre bölünmesi gibi anabolik fonksiyonlar ve çocuklarda büyüme hızı artar. Gece yavaş dalgalı uyku süresince kortizolün katabolik etkisi (glukoneogenez) azalır. Yaşla birlikte yavaş dalgalı uyku süresi eksponansiyel olarak azalır, bu gözlem yaşlanma patogenezinde doku restoratif aktivitesinde azalmanın katkısı olduğunu düşündürmektedir (20).Birçok hayvan çalışmasında, beynin serotoninerjik aktivitesiyle ağrı arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (21).

Öteki biyokimyasal hipotezler, yüksek beyin merkezlerine nöral dorsal köklerden periferal nosiseptif uyarının ağrı transmisyonunda rol oynayan bir nöropeptid olan substans P üzerinde odaklanmıştır. Artmış substans P düzeyleri üzüntü, gerginlik, konsantrasyon zorluğu, ağrı, bellek bozukluğuyla bağlantılıdır. Substans P' nin etki mekanizması belirsizdir. Kuramsal olarak egzersizle, endorfinler ve opioid peptidlerle artmakta, aksonal düzeyde salınımının inhibe edilmesiyle de ağrı duyarlılığı düzenlenebilmektedir (21). FM'li hastalarda BOS'ta substans P düzeyleri normal kontrollerden 3 kat daha yüksektir, ama muayenede duyarlı noktaların bulunmasıyla arasındaki korelasyon zayıftır. Semptomların tümünü açıklamak için başka anormallikler de bulunmalıdır (1, 11).

2. Stres ve Stres Yanıt Sistemleri

Hipotalamik-pituiter-adrenal(HPA) aksı ve SNS(sempatetik sinir sistemi), primer stres yanıt sistemleridir. Bu sistemler metabolik, fizyolojik, enfeksiyöz, enflamatuvar ve emosyonel faktörler gibi çeşitli ekzogen ve endogen stres faktörleriyle aktive olur. (22).

FM' de major stres yanıt sistemleri olan HPA aks ve SNS anormallikleri vardır (6,22). Serotonin, HPA aksının sirkadiyen fluktuasyonunu etkiler. Çeşitli çalışmalar serotonin ve serotonin agonistlerinin pituiter-adrenal sistemi stimüle ettiğini, olasılıkla hipotalamustan kortikotropin serbestleştirici hormon

(CRH) salınımını stimüle ettiğini, HPA aksı aktivitesinin serotonin düzeyleri ve serotonin reseptörleri yoğunluğuyla paralel olduğunu göstermiştir. Bu hastalarda, bazal HPA aksı fonksiyonu çalışmalarında 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeyleri, normal denekler ya da RA' li hastalarla karşılaştırıldığında düşük bulunmuş, normal diurnal kortizol fluktuasyonunda azalma/bozulma gösterilmiştir. 2 yıldan uzun süredir hasta olanlarda abnormal kortizol düzeyi ölçümleri daha çok göze çarpmaktadır. FM' li kişilerde, normal deneklerle karşılaştırıldığında sabah kortizol düzeyleri farklı değilken, akşam düzeyleri yüksektir. (22).

3. FM ' de Sempatetik Sinir Sistemi

FM' li hastalarda sempatetik sinir sistemi fonksiyonlarının ilk çalışmalarında, plazma ya da idrar katekolamin düzeylerinde farklılık görülmemiştir. FM' de yakın zamanlarda yapılan sempatetik sinir sistemi fonksiyonu çalışmalarında deri mikrosirkülasyonunda saptanan değişiklikler, periferik sempatetik aktivitenin adrenerjik komponentinin hipofonksiyonunu düşündürmektedir. Kas sempatetik aktivitesi çalışmalarında FM' li hastalarla, istirahatteki kontrollerle karşılaştırıldığında, fark bulunmamıştır. Plazma nöropeptid Y düzeyi, sempatoadrenal fonksiyona yanıtı gösterir. Yüksek nöropeptid Y düzeyi, ağır fiziksel egzersiz ya da güçlü sempatetik aktivasyona yol açan durumlarda görülür. FM' li hastalarda plazma nöropeptid Y düzeyi kontrol deneklerinden anlamlı ölçüde düşüktür. Nöropeptid Y düzeyinin düşük olması, hasta grubunda fiziksel aktivite düzeyinin az olmasının sonucu olabilir. Nöropeptid Y, santral sinir sisteminde nöroendokrin fonksiyonun regülasyonunda rol oynamaktadır. Nöropeptid Y' nin hipotalamusta kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) konsantrasyonunu arttırdığı , adrenal korteks düzeyinde ACTH benzeri aktivitelerinin olduğu bildirilmiştir. (22).

FM' li hastalarda egzersiz sonrası norepinefrin düzeylerinin kontrollerden düşük bulunması, sempatetik aktivite bozukluğunu düşündürmektedir (24).

Kedilerde intrafuzal kas içiği fibrillerinin sempatetik innervasyonunun olduğu gösterilmekle beraber, insanda bu innervasyonun olup olmadığı kanıtlanmamıştır. Travma, uyku eksikliği, egzersiz gibi stresi arttıran faktörlerin ektafuzal kas liflerinde lokal gerginliğe yol açması bunu düşündürmektedir. FM' li hastalarda özellikle egzersizi izleyerek, kas hipoksisinin bulunması, kas dokusunun mikrosirkülasyonundaki değişikliklerin olması, sempatetik aktivitenin rolü olduğunu göstermektedir. Bu kas hipoksisini, artmış kas duyarlılığı ve yorgunlukla ilişkili olabilir. FM' li hastalarda tekrarlayan egzersizleri izleyen 24-48 saatte artma olduğu bildirilmiştir (2).

4. FM' de Öteki Nörohormonal Sistemler

FM kadınlarda çok daha fazladır ve hastalığın başlangıcı sıklıkla menopoza başlangıcıyla korelasyon göstermektedir. Bu, FM gelişiminde gonadal steroidlerin rol oynayabileceği hipotezini akla getirmektedir. Gonadal steroidler, HPA aksının regülasyonunda da rol oynarlar. Östrojenin CRH eksekresyonunu direk olarak arttırdığının invitro kanıtları vardır.

Bu kişilerde büyüme hormonu ve insulin benzeri büyüme faktörü bazal düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur (22).

Ayrıca tiroid hormon aksında da bozukluk olabileceği belirtilmektedir. Hipotiroidizm ile FM' nin birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir. Hipotiroidili hastalarda, FM' deki benzer şekilde uyku yoksunluğu vardır. Hayvanlarda serotoninerjik aksionlarda tiroitropin serbestleştirici hormon saptanması ve klinik bulgular arasındaki ilişki, daha ileri çalışmalar gerektirmektedir (6, 22).

Hiperparatiroidizmin FM ile ilişkili bir durum olduğu bildirilmiştir (6).

Menopozal kadınlarda FM' nin sık görülmesi, FM semptomlarından hormonal düzensizliğin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Geniş serilerde ortalama FM yaşı 48' dir ve bu, aynı zamanda doğal menopoza ortalama başlangıç yaşıdır. FM 24-45 yaş arası kadınlarda görülmeyle birlikte, %40' i menopoza öncesindedir. Bu gözlemler gonadal steroidlerin FM patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (6).

FM' li kadınlarda plazma prolaktin düzeyleri, sağlıklı kontrollerden anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (19).

5. FM gelişiminde santral nörohormonal sistemler

FM'li hastalarda hipotalamik-pituiter-adrenal aks fonksiyonunda bozukluk olduğunu destekleyen birçok veri vardır (25).

1. FM' nin birçok klinik özelliği sırasıyla ilişkili olabilir. HPA aksı, stres yanıtında önemli rol oynar (10). 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeyleri, normal denekler ya da RA' li hastalarla karşılaştırıldığında düşük bulunmuş olup, hastalık süresi uzun olan FM' lerde kortizol düzeylerindeki bazal anormallikler daha şiddetlidir. (22).
2. FM'li hastaların 1/3' ünde insülin büyüme faktörü veya IGF-1 (Somatomedin-C) büyüme hormonuyla ilişkili peptid düzeylerinde düşme gibi hipotalamik-pituiter-adrenal aks değişiklikleri vardır. Bu bulgular, maksimum büyüme hormonu üretiminin olduğu 4.faz uyku bozukluğunun sonucu olabilir (1).
3. Kontrollerle karşılaştırıldığında Somatomedin-C düzeyi anlamlı olarak düşüktür. Somatomedin-C, anabolik etkili olup, normal kas homeostazında gerekli olan BH'nun major mediyatörüdür. Büyüme hormonunun(BH) yarı ömrü çok kısa olduğu için, çalışmalarda serum Somatomedin-C düzeyleri ölçülmüştür. BH günlük üretiminin %80' i uykunun 4.fazında olmaktadır (26). Bennett ve ark., FM' li 70 kadın hastada serum somatomedin C ve büyüme hormonu düzeylerini düşük bulmuşlardır. Total günlük büyüme hormonu üretiminin yaklaşık %80' i uykunun IV.fazı sırasında olmaktadır. FM' li hastalarda uykunun IV.fazı azalmakta ve dolayısıyla düşük serum Somatomedin C düzeyiyle sonuçlanmaktadır. Somatomedin C, kas homeostazında kritik rol oynadığından, bu hormonun kan düzeyinin azalması, FM' li hastalarda egzersiz sonrası kas dokusu mikrotravmasında artma ve kas dokusu onarımında bozulma ile de ilişkili olabilir (2). Bu bulgular, FM'li hastalarda BH - Somatomedin-C nöroendokrin aksında bozukluk olması nedeniyle ,uyku bozukluğu ve ağrı predispozisyonu arasındaki ilişkiyi, açıklayabileceğini düşündürmektedir(26).

6. İmmunolojik çalışmalar: FM'li hastalarda immunolojik testler, serotonin eksikliği hipotezini destekler gibi görünmektedir. Hipotetik olarak, serotoninin doğal öldürücü hücreler (Natural killer cell) (özellikle makrofajlar ve monositler) üzerine etkileri nedeniyle, bu hücrelerin aktiviteleri azalmıştır (6).

7. Kas Çalışmaları : FM'de ağrının kaynağının periferik olduğunu gösteren kaslara ilişkin olan özellikler ve bulgular (1) :

- Hastalar ağrılı bölgeyi göstermesi,
- Egzersizden tipik olarak 24 saat sonra ağrı artma,
- Epidural blokla ağrı azalma,
- Karakteristik miyaljik odakların (duyarlı noktalar) bulunması,
- Yüksek enerjili fosfat düzeylerinde fokal azalmalar,
- Tetik nokta enjeksiyonu sonrası bölgesel ağrı azalma,
- Duyarlı nokta bölgelerinde kas oksijenasyonunun fokal olarak bozulması,
- Duyarlı nokta bölgelerinde iğne EMG aktivitesinde artma saptanmasıdır.

Düz kaslar : Serotonin ve substans P' nin düz kaslar üzerindeki etkileri, FM' li hastalarda artmıştır. Bu durum Raynaud fenomeni ve barsakla ilgili yakınmaların sıklığının artmasını açıklamada yardımcı olabilir (6).

Bursa, tendon, kas gibi hiçbir son organda inandırıcı bir histolojik anormallik gösterilememiştir (6).

FM' de duyarlı nokta(DN) biyopsisinde bazı kantitatif değişiklikler saptanmakla birlikte kalitatif değişiklik olmadığı gibi (3), DN'larda patolojik anormallik kanıtları da yoktur (7).

Multipl kas çalışmaları Biyopsiler, EMG, kas enzim analizleri, egzersiz laboratuvar testleri, NMR spektroskopisi, FM'li hastalarda global kas defekti göstermemiştir (1,27). Kas biyopsilerinde enflamasyon veya myopatiyi gösterecek spesifik anatomik değişiklikler bulunamamıştır. Atrofik angüler fibriller ve filamantöz düzensizlik gibi nonspesifik bulgular bildirilmiştir. Mitokondrielerde düzensiz krista paterni ve lipofuscin inklüzyonları saptanmış olup, bu özellikler hücre hasara işaret etsede, kas hipoksisiyle birlikte olan metabolik bozukluklar da bu bulgulara neden olabilir (2,13, 27).

8. Psikolojik sorunlar

FM'li hastalarda psikolojik sorunların birlikteliği sıktır. Değişik derecelerde depresyon, anksiyete, panik ataklar en sık görülenlerdir. FM'li hastaların %20'sinde major depresyon, yaklaşık %50'sinde depresyon öyküsü vardır FM'lilerde psikolojik testler veya rating skalalarında yüksek depresyon skorları bildirilmiştir (1,14,28,29).

Yorgunluk ve uyku bozukluğu gibi FM semptomlarının çoğu, depresyon ve öteki psikiyatrik bozukluklarda da görülür. FM tedavisinde TCA' ların etkili olması, FM'nin depresyonla bağlantısını gösterebilir. Ancak, FM'de kullanılan doz, depresyonda kullanılanlardan çok daha azdır ve tedaviye yanıt çok daha hızlı olduğundan bu konu tartışmalıdır (6, 29).

FM ve depresif bozukluk arasındaki neden- sonuç ilişkisi açık değildir. Hangisinin neden, hangisinin sonuç olduğu, yoksa ikisinin de nedeninin bir başka faktör olup olmadığı açık değildir (29). Ağrı şiddeti ve depresyon arasında ilişki bulunmamıştır. Bu, ağrının sadece depresyon ile açıklanamayacağını düşündürmektedir (30). Yunus' a göre, FM' nin temel özellikleri psikolojik durumdan bağımsızdır. Ancak, psikolojik faktörler ağrı şiddetini arttırabilir (31). Bununla birlikte, psikolojik bozukluğu saptamak önemlidir. Çünkü bunun tedavi edilmemesi, ağrı tedavisine direk etki edip, başarıyı etkiler (14).

Sonuç olarak, fibromyaljide yapılan bu kadar çok çalışmaya rağmen hala kesin bir şey söylenememekte ve bu konuda araştırmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bennett RM : The fibromyalgia syndrome. Textbook of Rheumatology. 5th edition (Eds. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB)' da. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997:511-519.
2. Krsnich-Shriwise S : Fibromyalgia syndrome : an overview. Phys.cal Therapy 1997; 77 (1) : 68-75.
3. McCain GA : A cost effective approach to the diagnosis and treatment of fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am 1996; 22(2) : 323-349.
4. Bennett RM : Multidisciplinary group programs to treat fibromyalgia patients. Rheum Dis Clin North Am 1996; 22(2) : 351-367.
5. Bradley LA, Alarcon GS : Fibromyalgia. Arthritis and Allied Conditions. 13th edition (Ed. Koopman WJ)' da. Williams & Wilkins, Baltimore. 1996 : 1619-40.
6. Russell, Orr MD, Littman B, et al : Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum 1994; 37(11) : 1593-1601.
7. Goldenberg DL : What is the future of fibromyalgia ? Rheum Dis Clin North Am 1996; 22(2) : 393-406.
8. Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al : The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arth Rheum 1995; 38(1) : 19-28.
9. Buskila D, Press J, Gedalia A, et al : Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in children. J Rheumatol 1993; 20 : 368-370.
10. Gedalia A. Press J, Klein M, et al : Joint hypermobility and fibromyalgia and schoolchildren. Ann Rheum Dis 1993; 52 : 494-946.
11. Russell IJ, Orr M, Littman B, et al : Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum 1994; 37(11) : 1593-1601.
12. Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A : Familial occurrence of primary fibromyalgia. Arch Phys Med Rehabil 1989; 70 : 61-63.
13. Goldenberg DL : Fibromyalgia syndrome. JAMA 1987; 257 : 2782-2787.
14. Hench PK : Evaluation and diferantial diagnosis of fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am 1989; 15(1) : 19-29.
15. Wolfe F : Fibromyalgia : the clinical syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1989; 15(1) : 1-18.
16. Goldenberg DL, Mayskiy M, Mossey C, et al : A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. Arth Rheum 1996; 39(11) : 1852-1859.
17. Urrows S, Affleck G, Tennen H, et al : Unique clinical and psychological correlates of fibromyalgia tender points and joint tenderness in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994; 37(10) : 1513-1520.
18. Russell IJ, Vaeray H. Javors M, et al : Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1992; 35(5) : 550-556.
19. Uslu T, Tosun M, Erem C, ve ark : Romatoid artritle ve primer fibromyalji sendromlu kadın hastalarda plazma prolaktin seviyeleri. Fizik Ted Rehabil Derg 1996; XX(1) : 15-17..

20. Russell IJ, Viprao GA, Morgan WW, et al : Is there a metabolic basis for the fibrositis syndrome ? *AM J Med* 1986; 81(3A) : 50-54.
21. Moldofsky H : Sleep and fibrositis syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15(1) : 91-103.
22. Crofford LJ, Demitrack MA : Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(2) : 267-284.
23. Geller GA : Treatment of fibrositis with fluoxetine hydrochloride. *Am J Med* 1989; 87 : 894-895.
24. van Denderen JC, Boersma JW, Zeinstra P, et al : Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS) : is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity ? *Scand J Rheumatol* 1992; 21 : 35-37.
25. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, et al : Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994; 37(11) : 1583-1592.
26. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, et al : Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1992; 35(10) : 1113-1116.
27. Jacobsen S, Bartels EM, Danneskiold-Samsøe B : Single cell morphology of muscle in patients with chronic muscle pain. *Scand J Rheumatol* 1991; 20 : 336-343.
28. Hudson JI, Goldenberg DL, Hope HG, et al : Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med* 1992; 93 : 363-367.
29. Hudson JI, Pope HG : The relationship between fibromyalgia and major depressive disorder. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(2) : 285-303..
30. Çeliker R, Kutsal YG, Uysal FG, ve ark : Fibromyalji sendromunda psikolojik faktörlerin değerlendirilmesi. *Romatol Tıp Rehab* 1994; 5(3) : 194-199.
31. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, et al : Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1991; 34(1) : 15-21.