

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**FİBROMİYALJİLİ KADIN HASTALARDA K1-K2  
VİTAMİN DÜZEYLERİNİN NORMAL POPÜLASYONLA  
KARŞILAŞTIRILMASI VE BU DÜZEYLERİN HASTALIK  
AKTİVİTESİ, YAŞAM KALİTESİ, AĞRI, HASAS NOKTA  
VE PRO-İNFLAMATUVAR SİTOKİNLER (IL-8, IL-6 VE  
TNF-ALFA) ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ayşe Merve ÇIRACIOĞLU**

**Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2020**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**FİBROMYALJİLİ KADIN HASTALARDA K1-K2  
VİTAMİN DÜZEYLERİNİN NORMAL POPÜLASYONLA  
KARŞILAŞTIRILMASI VE BU DÜZEYLERİN HASTALIK  
AKTİVİTESİ, YAŞAM KALİTESİ, AĞRI, HASAS NOKTA  
VE PRO-İNFLAMATUVAR SİTOKİNLER (İL-8, İL-6 VE  
TNF-ALFA) ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ayşe Merve ÇIRACIOĞLU**

**Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Onur ARMAĞAN**

**ESKİŞEHİR  
2020**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA,

Dr. Ayşe Merve Çıracıoğlu'na ait "Fibromiyaljili kadın hastalarda K1-K2 vitamin düzeylerinin normal popölasyonla karşılaştırılması ve bu düzeylerin hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, ağrı, hassas nokta ve pro-inflamatuvar sitokinler (IL-8, IL-6, TNF-alfa) üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Funda BERKAN  
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD

Üye Prof. Dr. Onur ARMAĞAN  
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD

Üye Doç. Dr. Ayşe SARSAN  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Faköltesi  
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Faköltesi Fakölte Kurulu'nun ...../...../..... Tarih ve ...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan Alatař  
Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Funda BERKAN, Prof. Dr. Onur ARMAĞAN ve Prof. Dr. Merih ÖZGEN'e, biyokimyasal serum örneklerinin çalışılmasında yardımcı olan Prof. Dr. Sema Uslu'ya ve araştırma görevlisi arkadaşım Dr. Bahar DEMİRYÜREK'e, tez istatistiklerimin yapılmasında yardımcı olan Prof. Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a, bu çalışmada yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Dr. Ulviye Kaya Yıldız, Dr. Suheyla DAL, Dr. Ali UYGUR'a, diğer asistan arkadaşlarıma ve manevi desteğini eksik etmeyen arkadaşım Dr. Esen ÇİMEN'e ve eşim Mustafa Çıracıoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Çıracıoğlu, A. M. Fibromiyaljili kadın hastalarda K1-K2 vitamin düzeylerinin normal popülasyonla karşılaştırılması ve bu düzeylerin hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, ağrı, hassas nokta ve pro-inflamatuvar sitokinler (IL-6, IL-8, TNF-alfa) üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020.** Çalışmamızın amacı Fibromiyaljili kadın hastalarda K1-K2 vitamin düzeylerinin normal popülasyon ile karşılaştırılması ve bu düzeylerin ağrı hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, hassas nokta ve proinflamatuvar sitokinler üzerindeki etkisini araştırmaktır. Çalışmaya Fibromiyalji Sendrom’lu (FMS) 88 kadın hasta ve sağlıklı 87 kadın dahil edildi. 1990 Amerikan Romatoloji Koleji’nin (ACR) kriterlerine göre 3 aydan uzun süreli ağrısı ve 18 hassas noktanın en az 11’inde hassasiyet olan hastalar FMS tanısı olarak çalışmaya alındı. Ağrı düzeyi VAS ölçeği ile, hastalık aktivitesi Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ), yaşam kalitesi kısa form-36 (SF-36) ve inflamasyon düzeyi proinflamatuvar sitokinler (interlökin (IL)-6, interlökin (IL)-8 ve Tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa) ile değerlendirildi. Çalışmanın sonucunda FMS’li hastalarda kontrol grubuna kıyasla K1-K2 vitamin düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı ve bu düzeyler ile klinik parametreler arasında bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hasta grubunda IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri yüksek bulunurken ( $p<0,05$ ), IL-8 ve D vitamin düzeyleri açısından fark görülmedi ( $p>,05$ ). Her iki grupta K vitaminleri ile IL-6 düzeyleri ile anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,01$ ). Hasta grubunda IL-6 düzeyleri ile FIQ, TNF-alfa düzeyleri ile Fiziksel Rol güçlüğü ve D vitamin düzeyleri ile Enerji/Canlılık/Vitalite ve Ruhsal Sağlık parametreleri ilişkili bulundu ( $p>0,05$ ). Sonuç olarak çalışmamızda erken dönem FMS’li hastalarda K vitamin düzeylerinde normal popülasyona kıyasla anlamlı farklılık saptanmamış olup bu düzeyler klinik parametreler, yaşam kalitesi ve hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmadı. Bununla birlikte elde ettiğimiz veriler FMS’de subklinik bir inflamasyonun görülebileceğini ve bu inflamasyonun hastalık aktivitesi ve fiziksel fonksiyonlarda güçsüzlükle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji sendromu, K vitamin, inflamasyon, yaşam kalitesi

## ABSTRACT

**Çıracıoğlu A. M. Comparison of vitamin K1-K2 levels between female patients with fibromyalgia and normal population and evaluation of the effect of these levels on disease activity, quality of life, pain, tender point and pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNF-alpha). Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Physical Therapy and Rehabilitation Department, Thesis for Specialty in Medicine, Eskişehir, 2020.** The aim of our study is to compare the K1-K2 vitamin levels in women with fibromyalgia with the normal population and to investigate the effect of these levels on pain disease activity, quality of life, tender point and proinflammatory cytokines. The study included 88 female patients with Fibromyalgia Syndrome (FMS) and 87 healthy female. According to the criteria of the American College Rheumatology (ACR) of 1990, patients with more than 3 months of pain and at least 11 of 18 sensitive points were diagnosed with FMS. Pain level was assessed with VAS scale, disease activity with Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), quality of life with short form-36 (SF-36) and inflammation level with proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8 and TNF-alpha). As a result of the study, no significant difference was found in the vitamin K1-K2 levels in patients with FMS compared to the control group, and no relationship was found between these levels and clinical parameters ( $p > 0.05$ ). While IL-6 and TNF-alpha levels were found to be high in the patient group ( $p < 0.05$ ), no difference was observed in terms of IL-8 and D vitamin levels ( $p > 0.05$ ). A significant relationship between vitamins K and IL-6 levels was found in both groups ( $p < 0.01$ ). In the patient group, IL-6 levels were associated with FIQ, TNF-alpha levels with Physical Role Difficulties, and vitamin D levels were associated with Energy/Life/Vitality and Mental Health parameters ( $p > 0.05$ ). In conclusion, in our study, no significant difference was found in the vitamin K levels in patients with early FMS compared to the normal population, and these levels were not associated with clinical parameters, quality of life and disease activity. However, these results support a subclinical inflammation in FMS and its association with disease activity and weakness of physical functions.

Keywords: Fibromyalgia syndrome, Vitamin K, inflammation, quality of life

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanımı	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Etiyopatogenez	4
2.4.1. Genetik Faktörler	4
2.4.2. Nöroendokrin Bozukluklar	5
2.4.3. Santral ve Periferik Sistem Bozuklukları	6
2.4.4. Otonom Sinir Sistemi Bozuklukları	7
2.4.5. Uyku Bozuklukları	8
2.4.6. Çevresel	8
2.4.7. Davranışsal ve Psikolojik Faktörler	8
2.4.8. İmmünolojik	8
2.5. Klinik Bulgular	9
2.6. Tanı Kriterleri	10
2.7. Fizik Muayene	11
2.8. Laboratuvar ve Görüntüleme	11
2.9. Ayırıcı Tanı	12
2.10. Tedavi	12
2.10.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri	13
2.10.2. Farmakolojik Tedavi Yöntemleri	17
2.11. K Vitamini	20



2.12. D Vitamini	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Araştırma Grupları	24
3.2. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri	24
3.3. Klinik Değerlendirme	25
3.3.1 Hassas Nokta Sayısı	25
3.3.2. VAS Ağrı Skoru	25
3.3.3. Fibromiyalji Etki Anketi	25
3.3.4. Kısa form SF-36	26
3.4. Laboratuvar değerlendirme	26
3.4.1. K1 Vitamin Kiti (VK1)	27
3.4.2. K2 Vitamin Kiti (VK2)	27
3.4.3. IL-6 ELISA Kiti	27
3.4.4. IL-8 ELISA Kiti	27
3.4.5. TNF-alfa ELISA Kiti	28
3.5. İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR	29
5.TARTIŞMA	38
6.SONUÇ	46
KAYNAKLAR	47
EKLER	
EK 1: Fibromiyalji Etki Anketi	
EK 2: SF-36	

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

25-OH D	25-Hidroksi D
ACR	Amerikan Romatoloji Koleji
ADP	Adenozin Monofosfat
ANA	Antinükleer Antikor
APS	Amerikan Ağrı Derneği
AS	Ankilozan Spondilit
ATP	Adenozin Trifosfat
AWMF	Bilimsel Tıp Uzmanlık Kurumları Çalışma Birliği
BDT	Bilişsel Davranış Terapisi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
COMT	Catechol-O- Methyltransferase
CPK	Kreatinin Fosfokinaz
CRH	Kortikotrop Salgılayıcı Hormon
CRP	C reaktif Protein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EEG	Elektroensefalografi
ELİSA	Antikor Enzim Bağımlı İmmünosorban Analiz
EMG	Elektromiyografi
ENMG	Elektronöromiyografi
EULAR	Avrupa Romatizma Birliği
FDA	Food and Drug Administration
FIQ	Fibromiyalji Etki Anketi
FMS	Fibromiyalji Sendromu
GH	Growth Hormon
GIS	Gastrointestinal Sistem
HIV	Human Immundeficeny Virus
HLA	Human Lökosit Antijen
HPA	Hipotalemik Hipofizer Adrenal
HRP	Yaban Turbu Peroksidaz
IFN	İnterferon

IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL-	İnterlökin
KCFT	Karaciğer Fonksiyon Testleri
MAS	Miyafasyal Ağrı Sendromu
MG	Myasthenia Gravis
MK	Menakinon
MR	Manyetik Rezonans
MS	Multiple Skleroz
NF-KB	Nükleer Faktör-Kappa B
ng/ml	nanogram/mililitre
NMDA	N-Metil D-Aspatat
PET	Pozisyon Emisyon Tomografisi
pg/ml	pikogram/mililitre
PK	Fikorokinon
PRM	Polimiyaljiya Romatika
RA	Romatoid Artrit
RF	Romatoid Faktör
SF-36	Kısa Form-36
SLE	Sistemik Lupus Eritematozis
SNRI	Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
SPECT	Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
SSRI	Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SSS	Semptom Şiddet Skalası
TCA	Trisiklik Antidepresan
TENS	Transkutanöz Elektrik Stimülasyonu
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
VAS	Vizüel Analog Skala
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
YAI	Yaygın Ağrı İndeksi

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1:ACR kriterlerine göre hassas noktalar	10
3.1: Vizuel Analog Ağrı Skalası	25

**TABLULAR**

	Sayfa
4.1. Grupların demografik özellikleri	29
4.2. Grupların medeni durum özellikleri	30
4.3. Grupların meslek özellikleri	30
4.4. Klinik değerlendirme parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması	31
4.5. SF-36 skorlarının gruplar arası karşılaştırılması	31
4.5. “Devam” SF-36 skorlarının gruplar arası karşılaştırılması	32
4.6. FIQ gruplar arası karşılaştırılması	33
4.7. Biyokimyasal belirteçlerin gruplar arası karşılaştırılması	34
4.8. 25-Hidroksi D'nin gruplar arası karşılaştırılması	34
4.9. Hasta grubu klinik parametreler ile biyokimyasal belirteçler arasındaki ilişki	35
4.10. Hasta grubu K vitamin homologları ve sitokin düzeyleri arasındaki ilişki	36
4.11. Hasta grubu 25-OH D ve sitokin düzeyleri arasındaki ilişki	37
4.12. Kontrol grubu K vitamin homologları ve sitokin düzeyleri arasındaki ilişki	37
4.13. Kontrol grubunda 25-OH D ve sitokin düzeyleri arasındaki ilişki	37

## 1.GİRİŞ

Fibromiyalji Sendromu, kronik yaygın ağrı ve artmış ağrı duyarlılığı ile karakterize bir kas-iskelet sistemi sorunudur. Genellikle bu hastalarda ağrıya uyku bozuklukları, gastrointestinal problemler (GIS), yorgunluk, hafıza sorunları ve psikolojik komorbiditeler eşlik etmektedir. FMS prevalansı dünya genelinde ~% 2-8 arasında olup, kadınlarda daha sık görülmektedir (1).

FMS'nin etiyojisi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte son yıllardaki çalışmalarda merkezi sinir sistemi duyarlılığı, uyku bozukluğu, duygulanım bozukluğu, genetik anormallikler, nörohumoral disfonksiyon ve otonom disfonksiyon gibi birkaç potansiyel mekanizma üzerinde durulmuştur (2).

İnflamasyon ve FMS arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır. İlk kez Wallace ve arkadaşları tarafından FM'nin inflamasyon ile ilgili olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. IL-2 tedavisi alan kanser hastalarında FMS'ye benzer semptomların ortaya çıktığı tespit edilmiştir (3). Bu hipotezlerden yola çıkarak yapılan çalışmalarda FMS'li hastaların serumlarında IL-1B, TNF-alfa, IL-Ra, IFN-gama, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 gibi bazı sitokin seviyelerinde yükselmeler olduğu tespit edilmiş olup IL-1 beta, IL-6, IL-8 ve TNF alfa gibi sitokinlerin santal ve periferik ağrıyla ilişki oldukları gösterilmiştir (3, 4)

K vitamini, Filokinon (PK, K1 vitamini) ve Menakinon serileri (K2 vitamini) gibi bileşikler için genel bir terimdir. Birçok biyokimyasal reaksiyonda ko-faktör olarak görev alan K vitaminlerinin, başlıca koagülasyon sistemi olmak üzere kardiyovasküler sistem, kas-iskelet sistemi, merkezi sinir sistemi ve proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesinde düzenleyici etkisi mevcuttur (5).

Mevcut çalışmalarda, K vitamin takviyelerinin proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı saptanmış olup düşük K vitamin seviyelerinin yüksek IL-6, hücrelerarası adezyon molekülü-1, TFNr-2 ve CRP gibi proinflamatuvar belirteçler ile ilişkili olduğu bulunmuştur (6-8). İnflamasyon üzerindeki bu etkilerini interlökin-6 ve osteoprogetrin gibi sitokinlerin üretimini sağlayan gen ekspresyonlarını azaltarak gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca Nükleer Faktör Kappa (NF-K)B üzerinde inhibisyon oluşturarak sitokin seviyelerini azalttığı hipotezi öne sürülmüştür (9).

Romatoid Artrit (RA) hastalarında K vitamin düzeylerinin düşük olduğu ve bu vitaminlerin takviyesi ile hastalık aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (10, 11).

Multiple Sklerozlu (MS) hastalarda yapılan bir çalışmada ise düşük K2 vitamin düzeylerinin inflamasyona ikincil K vitaminlerinin kullanım artışına, alım azlığına veya emilim bozukluğuna bağlı olabileceğini öngörmüşlerdir. Bununla birlikte K2 vitamininin anti-inflamatuvar veya antide Miyelizan etkisi tam olarak açıklanamamıştır. Bu sonuçlardan yola çıkılarak metabolik, kardiyovasküler veya otoimmün patolojiler gibi inflamasyonun yüksek olduğu durumlarda, K vitamin düzeyleri ile inflamasyon arasında negatif bir ilişki olabileceği düşünülmektedir (12).

K vitamininin inflamasyon üzerindeki etkisinin gösterildiği çalışmalardan yola çıkılarak bu çalışmanın amacı FMS'li kadın hastalarda K1-K2 vitamin düzeylerini normal popülasyonla karşılaştırmak ve bu düzeylerin yaşam kalitesi, fonksiyonel durum, ağrı, inflamatuvar belirteçler ve D vitamini ile ilişkisini belirlemektir. Bu araştırmayla, FMS semptomlarının patogeneziye yönelik yeni bir pencere açılabilir. Ayrıca FMS semptomlarının önlenmesinde ve tedavi amaçlı vitamin replasmanı denenebilir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanımı

Fibromiyalji Sendromu (FMS), yaygın ağrı, spesifik bölgelerde hassasiyet, yorgunluk ve diğer fonksiyonel semptomlarla karakterize kompleks bir ağrı sendromudur. Kas-iskelet sistemi ağrıları yanında parestezi, uyku problemleri, kognitif bozukluklar, depresyon, gastrointestinal sistem (GIS) bozuklukları ve sabah tutukluğu bu hastalarda sıklıkla görülmektedir (13).

Kronik ağrı sendromları, toplumda sık görülen ve tedavi süreci zor olan kompleks hastalıklardır. FMS, bu sendromların büyük bir alt grubunu oluşturmaktadır. Prevelansı dünya genelinde %2-8 arasında değişkenlik göstermektedir. Her yaş ve cinsiyette görülebilmekle birlikte 20-50 yaş arası kadın hastalarda daha sık rastlanmaktadır (14).

### 2.2. Tarihçe

FMS, ilk kez 19. yüzyılda tanımlanmaya başlamış olmasına rağmen, kas iskelet sisteminde görülen ve organik nedeni olmayan ağrıların varlığı Hipokrat zamanından beri bilinmektedir. Froriep, 1843 yılında bu hastalığın kasta belirli bölgelerde basınca bağlı ağrı ile karakterize romatizmal bir durum olduğunu tarif etmiştir. Sir William Gowers 1904 yılında ilk kez fibrozit tanımını kullanarak hastalığın fibröz dokuda görülen inflamasyondan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Smythe ve Moldofsky tarafından 1972'de ağrı ve hassas noktanın tarifi yapılmış ve bugünkü fibromiyalji tanımına yaklaşılmıştır. "Fibromiyalji" terimi ilk kez 1976 yılında Kahler Hench tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Hench hastalıkta inflamasyon saptanmadığı için fibrozit teriminin yanlış olduğunu vurgulamıştır (15).

FMS tanısına yönelik, ilk olarak Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) 1990 yılında yaygın ağrı ve hassas noktalardan oluşan tanı kriterlerini yayınlamıştır (16). Genel kabul görmüş bu kriterler klinik pratikte kullanılmaya başlanmış ve FMS'nin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanınmasına katkı sağlamıştır. Hassas nokta muayenesinde klinik pratikte yaşanan zorluklar ve FMS'nin somatik semptomları göz önüne alınarak 2010 yılında ACR, semptom şiddet skorlarını içeren yeni kriterleri tanımlamıştır. 2013 yılında ise semptom etki skorlamasını ve ağrı lokalizasyon skorunu içeren alternatif tanı kriterleri oluşturulmuştur (17).



### 2.3. Epidemiyoloji

FMS'nin prevalansı dünya genelinde %2-8 arasında değişkenlik göstermektedir (16). Ülkemizde bölgesel bazlı prevalans çalışmaları mevcuttur. Topbas ve ark., 2005 yılında yaptıkları çalışmada Türk kadınlarında FMS prevalansını %3.6 olarak bulmuştur (18). Bir diğer çalışma 2008 yılında Diyarbakır'da yapılmış olup FMS prevalansı %8,8 (erkeklerde %5,1, kadınlarda %12,5) olarak saptanmıştır (19).

Kliniklerde, osteoartritten (OA) sonra ikinci en sık görülen romatolojik hastalık FMS'dir. Yaş, cinsiyet ve etnik köken fark etmeksizin toplumun her kesimini etkileyen bir rahatsızlıktır. Hastalık başlangıcı genellikle 20-50 yaş aralığındadır. Yaşla birlikte prevalansı artış göstermekte birlikte 70 yaşından sonra hafif bir azalma eğilimindedir. Çocuk hastalarda da görülebilmektedir. Kadınlarda görülme oranı erkeklere kıyasla 10 kat daha fazladır. Sosyoekonomik ve kültürel düzeyi düşük kesimlerde daha sık görülmektedir (20).

### 2.4. Etiyopatogenez

FMS'nin etiyojisi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte son yıllardaki çalışmalar ile önemli ipuçlarına ulaşılmıştır. Öncelikle merkezi sinir sistemi duyarlılığı, uyku bozukluğu, duygulanım bozukluğu, genetik anormallikler, nöro-humoral ve otonom disfonksiyon gibi birkaç potansiyel mekanizma üzerinde durulmuştur. Travma, enfeksiyon (Ebstein Barr Virüs, Lyme hastalığı, Parvovirüs...) ve psikolojik stres gibi faktörlerin genetik zeminde hastalığı tetiklediği düşünülmektedir (21).

#### 2.4.1. Genetik Faktörler

Ailesinde FMS görülen bireylerde hastalığın görülme sıklığının normal popülasyona göre 8 kat artış gösterdiği tespit edilmiştir. Bu durum genetik yatkınlığın hastalığın gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir (22).

FMS'nin patogenezini anlamaya yönelik son yıllarda yapılan çalışmalar dopaminerjik, katekolaminerjik ve serotoninerjik sistemler üzerine odaklanmıştır. FMS hastalarında bu sistemler üzerindeki gen polimorfizmini gösteren veriler mevcuttur. Bununla birlikte fonksiyonel ve somatik bozukluğu olan diğer bireylerde de bu polimorfizmlerin görülebildiği unutulmamalıdır (22).

Yunus ve ark., FMS'li hastaları ve ailelerini dahil ettikleri genetik bağlantı analizi çalışmalarında Human lökosit antijen (HLA) bölgesinde hastalıkla ilişkili bir gen olabileceğini belirtmişlerdir (23). Katekolaminlerin inaktivasyonunda görev alan Catechol-O-methyltransferaz (COMT) enziminde görülen tek nükleotid polimorfizminin (Val-158-Met genotipi) FMS'li hastalarda sık görüldüğü ve ağrı duyarlılığı ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (24). Ayrıca FMS hastalarında Dopamin D4 reseptör, Guanozin trifosfat siklohidrolaz 1, IL-4, alfa 1-antitripsin, Adrenerjik reseptör ve Serotonin 5-HT2A reseptör genlerinde görülen yüksek polimorfizm oranlarının da monoaminler üzerinden ağrı duyarlılığında bir artışa neden olduğu düşünülmektedir (23).

#### **2.4.2. Nöroendokrin Bozukluklar**

Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aks, vücutta stres durumlarında oluşan fizyolojik yanıtın oluşum merkezidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar FMS'li hastalarda, primer stres yanıt sistemi olarak bilinen HHA ekseninde değişimler olduğunu tespit etmiştir. Bu durum hastalığın patogenezinde nöroendokrin bozuklukların rolü olabileceğini akla getirmektedir (23).

Crofford ve ark., 24 saatlik idrar kortizol seviyelerinin FMS'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha düşük, plazma total ve serbest kortizol seviyelerinin ise daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada hasta grubunda kortikotrop salgılayıcı hormon (CRH) stimülasyonuna azalmış bir kortizol yanıtı elde etmişlerdir. Bu değişken üriner ve plazma kortizol seviyelerinin HHA eksen fonksiyon bozukluğuna, CRH stimülasyonuna azalmış kortizol cevabının ise adrenal cevap azlığına bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir (25).

FMS'de gözlenen diğer bir endokrin bozukluk ise azalmış Tiroid Stimulan Hormon (TSH) ve tiroid hormonlarının salınımıdır. Bu hormonların fonksiyon bozukluğu ile seyreden hastalıklarda büyüme hormonu salınımı da etkilendiği için hastaların semptomları FMS ile benzerlik göstermektedir. Growth Hormon (GH) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1) seviyelerinin FMS'li hastalarda düşük oluşu bazı semptomların (kas güçsüzlüğü, halsizlik, egzersiz toleransında azalma...) varlığı ile ilişkilendirilmiştir (23).

FMS'li hastaların büyük çoğunluğunu premenapoz-kadınlar oluşturmaktadır. Bu nedenle seks hormonlarının FMS gelişiminde bir etkisi olabileceği düşünülmektedir. Östrojenin merkezi sinir sisteminde seratonin ve substance P seviyeleri üzerinde düzenleyici etkisi mevcuttur. Ayrıca yüksek prolaktin düzeylerinin kadın hastalarda FMS gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir (23).

### **2.4.3. Santral ve Periferik Sistem Bozuklukları**

FMS hastalarında görülen kas ağrılarını açıklamaya yönelik çeşitli periferik bozukluk hipotezleri öne sürülmüştür. Bunlar arasında kas dokularında hipoksi, iskemi, Adenozin-Trifosfat (ATP) azlığı, travma, sempatik sistem aktivasyonu, metabolik sorunlar ve nosiseptör algı bozuklukları yer almaktadır. Hastaların trapezius kasından alınan biyopsilerinde ATP, adenozin monofosfat (ADP) ve fosfokreatinin düzeylerinin kontrol gruplarına göre düşük olduğu tespit edilmiştir (26). FMS hastalarının kas fonksiyonlarının Manyetik Rezonans (MRG) ile değerlendirildiği başka bir çalışmada ise kas güçlerinde %30'luk bir azalma olduğu saptanmıştır (27). Son yıllardaki çalışmalar FMS hastalarında küçük lif nöropatisinin varlığı tanımlanmıştır. Yapılan cilt biyopsilerinde dermal myelinsiz sinir lif demetlerinde bir azalma gösterilmiştir (28).

Santral sensitizasyon, FMS patofizyolojisinde en çok önem verilen konulardan birisidir. Periferden gelen uyarıları santral bölgeye ileten omurilik nöronlarının uyarılabilirlik eşiğinde bir artış olarak tanımlanmaktadır. Santral sensitizasyon klinikte en çok allodini ve hiperaljezi ile kendini göstermektedir. Periferik sinir sisteminden gelen tekrarlayıcı stimulanlar, arka kök ve duyuşal nöronlarda mekanik ve biyokimyasal hasar oluşturmaktadır. Bu oluşan spontan aktivasyon uyaran yanıtında bir artışa ve ağrının daha geniş bir alana yayılmasına yol açmaktadır. Bu durum "allodini" olarak bilinmektedir. FMS hastalarında santralde ve periferde görülen opioid reseptör değişikliklerinin ise hiperaljezi ve ağrı eşiğinde düşüklüğe neden olduğu düşünülmektedir. Harris ve ark., FMS hastalarını pozitron emisyon tomografi (PET) ile değerlendirdiği çalışmalarında, bu hastalarda m-opioid reseptör fonksiyonlarında düşüklük olduğunu göstermişlerdir (29).

Triptofan ve metaboliti olan serotonin, merkezi ve periferik sinir sisteminde bulunan ağrı, uyku ve ruh halinin düzenlenmesinde görev alan bir nörotransmitterdir.

Ağrı üzerindeki etkisini Substance P'nin salınımını düzenleyerek göstermektedir. Yapılan çalışmalar FMS'li hastaların serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) seratonin seviyeleri düşük, substance P seviyeleri ise yüksek olarak tespit edilmiştir. Seratonin ve substance P seviyelerindeki bu değişimlerin ağrı algı bozukluğu, anksiyete, depresyon ve uyku problemleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (23).

Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT, Single Photon Emission Computed Tomography) cihazı birçok FMS çalışmasında santral sinir sistemini değerlendirmek için kullanılmıştır. Guedj ve ark (2007), FMS'li hastalarda somatosensoriyel kortekste hiperfüzyonla birlikte amigdala, serebellum, cingulat, medial frontal ve parahippokampal girusda hipoperfüzyon tespit etmişlerdir. Bu bulguların hastalarda duyuşal girdilerde artışla birlikte etki ve dikkat mekanizmalarında azalma ile ilgili bulunmuştur (30). 2008 yılında FMS'li hastalarda SPECT değerlendirmesi yapılan diğerk bir çalışmada beyin kan akımında görülen azalmış ve artmış akımların hastaların FIQ skorlarıyla korele olduğu gösterilmiştir. Bu durum beyin kan akımında görülen değişimlerin hastalığın ciddiyeti ile ilişki olduğunu düşündürmektedir (31).

Kuchinas ve ark., FMS'li hastalarda görülen MR bulgularını kontrol grubu ile kıyaslamış ve hastalarda gri cevherde daha yüksek bir oranda atrofi tespit etmiştir. Bu durumun FMS'li hastalarda görülen kognitif fonksiyon bozukluklarına açıklama getirebileceği düşünülmüştür (32).

2007 yılında yapılan bir çalışmada ise, intramuskuler hasar oluşturan hipertonic salin enjeksiyonundan sonra kontrol grubunda bazal ganglionlarda dopamin artışı gözlenirken, FMS'li hastalarda bir artış görülmemiştir. Bu durum stres durumlarında oluşan dopaminerjik sistem kaynaklı analjezide bir fonksiyon bozukluğunu olduğunu desteklemektedir. Ayrıca N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör fonksiyonlarında da bozukluk olabileceği yapılan bir dizi deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (33).

#### **2.4.4. Otonom Sinir Sistemi Bozuklukları**

FMS'li hastalarda postural tansiyon değişiklikleri, yumuşak doku şişlikleri, GIS problemleri, raynould fenomeni, ağrılı menstrual siklus ve denge kaybı gibi semptomların görülmesi otonom sinir sisteminde bir fonksiyon bozukluğunu akla

getirmektedir. Yapılan çalışmalarda parasempatik sistem aktivitesinde düşüklük sempatik sistem aktivitesinde bir yükseklik olduğu gözlenmiştir. Sempatik sistemdeki bu aktivite artışının hastalarda uyku problemleri, ağrı, duyu durum bozuklukları ve yorgunluk gibi semptomlara neden olduğu düşünülmektedir (34).

#### **2.4.5. Uyku Bozuklukları**

Uyku siklusunda görülen değişimlerin kas-iskelet sistemi ağrılarını arttırdığı ve depresif duyu durumuna neden olduğu bilinmektedir. Moldofsky ve ark., FMS’de anormal uyku paternlerin varlığını elektroensefalografi (EEG) ile saptamışlardır. Bu hastalarda non-REM uykusunun 4. döneminde hızlı alfa dalgalarının yavaş delta dalgalarıyla üst üste gelmesi ile oluşan “alfa-delta” uykusu görülmektedir. Fakat bu uyku paterni FMS’ye özgü değildir. Kronik ağrı durumlarıyla seyreden birçok hastalıkta görülebilmektedir (34).

#### **2.4.6. Çevresel**

Çevresel etkenlerin içerisinde en çok enfeksiyonların FMS gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir. Özellikle bazı viral etkenlerin (Parvovirus, HIV, Hepatitler, Lyme...) suçlu bulunmakla birlikte hastalıkla olan ilişkileri net olarak kanıtlanamamıştır (35).

#### **2.4.7. Davranışsal ve Psikolojik Faktörler**

FMS’li hastalarda çoğunlukla ağrıya depresyon, kaygı, somatizasyon ve panik bozuklukların eşlik ettiği bilinmektedir. FMS primer psikiyatrik bir rahatsızlık olmamakla birlikte psikiyatrik bozuklukların ağrı şiddetini arttıran önemli faktörler olduğu bilinmektedir. Psikiyatrik etkenlerin tedavisi semptomların şiddetini azaltmakta fakat tamamen düzelme sağlamamaktadır (23).

#### **2.4.8. İmmünolojik**

FMS’nin oluşumunda inflamatuvar durumların rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Kronik ağrı hastalarında inflamatuvar belirteçlerin seviyelerinde yüksekliklerin tespit edildiği çalışmalar mevcuttur. Buradan yola çıkılarak kronik düşük seviyeli bir inflamasyonun FMS gibi kronik ağrı bozukluklarının patogeneğinde etkili olabileceği düşünülmüştür (3).

İlk kez Wallace ve arkadaşları, FMS ve sitokinler arasında bir ilişki olabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir. Kanser hastalarına IL-2 tedavisi verildiğinde FMS benzeri bulgular oluştuğu görülmüştür (3). Yapılan çalışmalarda FMS'li hastaların serumlarında IL-1B, IL-Ra, TNF-alfa, interferon (IFN)-gama, IL-8, IL-6, IL-2, IL-10 gibi bazı sitokin seviyelerinde yükselmeler olduğu gösterilmiştir. Bu sitokinlerden IL-1 beta, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa'nın ağrı oluşum aşamalarında etkili oldukları tespit edilmiştir (4, 26, 34).

2011 yılında yapılan bir meta-analizde ise FMS'li hastaların sitokin seviyeleri incelendiğinde; IL-6 ve IL-8 seviyelerinin normal popülasyona göre yüksek olduğu bulunmuştur. Yüksek IL-6 sitokin seviyeleri kronik ağrı ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda yüksek inflamatuvar sitokin seviyelerinin; FMS etiyopatogenezinde rol oynayabileceği ve ağrı düzeyi ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (36).

## **2.5. Klinik Bulgular**

FMS'de en sık görülen semptom ağrıdır. Hastalar tüm vücutta yaygın olarak görülen yanma, karıncalanma, zonklamının eşlik ettiği kronik derin bir kas ağrısından yakınrlar. Ağrı karakteristik olarak aksiyal iskelette ve dört uzuvda görülmektedir. Bozulmuş ağrı algısına ikincil allodini ve hiperaljezi sık rastlanmaktadır. Nöropatik ağrının, ana komponenti olan parastezi de bu hastalarda sık görülebilmektedir (37).

Ağrıya eşlik eden en sık diğer semptomlar yorgunluk, sabah tutukluğu, uyku problemleri ve kognitif fonksiyonlarda azalmadır. FMS'li hastalarda görülen efektif olmayan alfa-delta uykusunun sabah tutukluğu ve ağrıya katkıda bulunduğu bilinmektedir. Hastalar özellikle sabahları yorgun ve dinlenmemiş olarak uyaandıklarından bahsetmektedir (37).

Normal popülasyonla karşılaştırıldığında FMS'li hastalarda özellikle hafıza ve çalışma alanlarında "fibro-sis" olarak adlandırılan kognitif fonksiyon bozuklukları görülmektedir. Anksiyete ve depresyon gibi duygu durum bozuklukları sıklıkla eşlik etmektedir. Diğer semptomlar arasında, yumuşak dokularda şişlik, raynoud fenomeni, terleme artışı, göz-ağız kuruluğu, baş ağrısı, huzursuz bacak sendromu, kramplar, uyuşmalar, denge bozuklukları, irritabl bağırsak ve mesane, livedo retikularis, menstruel siklus problemleri, tempomandibuler eklem bozuklukları ve efor düşüklüğü

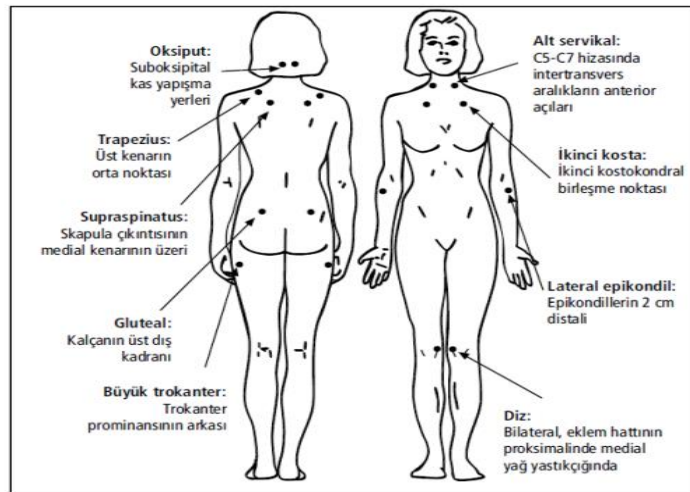
bulunabilmektedir. Bu hastalarda ayrıca troid fonksiyonlarında azalma, tendinit-bursit, cinsel fonksiyon bozuklukları ve mitral kapak prolapsusu görüldüğü bildirilmiştir (37).

İrritabl bağırsak sendromu (İBS), kabızlık ve diyare atakları ile seyreden bağırsak motilitesinde bozulma ile seyreden kronik bir abdominal ağrı sendromudur. FMS’de %32-65 oranında İBS ile birliktelik görülmektedir. Bu motilite değişikliklerinin FMS’li hastalarda emilim bozukluklarına neden olabileceği düşünülmektedir. Bu durum FMS’li hastalarda görülen ilaç direncini ve vitamin düşüklüklerini açıklayabilir (38).

FMS’nin diğer romatizmal hastalıklara eşlik edebilmektedir. 2010 yılında yapılan bir çalışmada; Romatoid Artrit (RA), OA, Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE), Sjögren Sendromu ve Ankilozan Spondilit (AS) gibi en sık bilinen romatizmal hastalıklarda görülme prevalansı sırasıyla %6.6, %10.1, %13.4, %12 ve %12.6 olarak bulunmuştur (39).

## 2.6. Tanı Kriterleri

FMS tanısı klinik bulgularla konulmakla birlikte belirli bir standardizasyonu bulunmamaktadır. Uzman fikirleri doğrultusunda günümüzdeki tanı kriterleri oluşturulmuştur. ACR’nin ilk kez 1990 yılında tanımladığı tanı kriterleri halen klinik pratikte tercih edilmektedir. Bu tanı kriterlerine göre, 3 aydan uzun süren yaygın ağrıyla birlikte vücutta belirlenmiş 18 noktanın en az 11’inde palpasyonla hassasiyet oluşması beklenmektedir (16) (BKZ. Şekil 2.1.)



Şekil 2.1: ACR kriterlerine göre hassas noktalar

ACR-1990 tanı kriterlerinin ağrı dışında diğer somatik semptomlara odaklanmaması ve klinisyenlerin hassas nokta muayenesinde zorluk yaşaması nedeniyle yeni tanı kriterlerine ihtiyaç duyulmuştur. Böylece ACR tarafından 2010 yılında yeni kriterler yayınlamıştır. Bu kriterler, kronik ağrıyla sık birliktelik gösteren yorgunluk, uyku ve bilişsel bozukluklar gibi birçok somatik semptomların sorgulamasını içermektedir. Hastaları değerlendirmek için Yaygın Ağrı İndeksi (YAI) ve Semptom Şiddet Skalası (SSS) kullanılmıştır. Ölçeklerden elde edilen puanlarının  $YAI \geq 7$  ve  $SSS \geq 5$  veya  $YAI 3-6$  ve  $SSS \geq 9$  şeklinde olması tanı koydurucudur (40).

2011 yılında tanı kriterlerinde revizyona gidilmiştir. SSS değiştirilmiş olup, YAI ölçütlerini de içerir hale getirilmiştir. Böylece 31 puanlık yeni bir ölçek oluşturulmuş olup 13 puan ve üzerinin FMS tanısı için anlamlı olduğu belirtilmiştir. Bu revize tanı kriterleriyle birlikte başta erkek hastalar olmak üzere FMS tanı prevalansında bir artış olduğu gözlenmiştir. En son 2013 yılında ağrı lokalizasyon skoru ve semptom etki ölçeğini içeren alternatif kriterler Bennet ve ark tarafından tanımlanmıştır (41).

## 2.7. Fizik Muayene

FMS'li hastaların fizik muayenesinde kas-iskelet ve nörolojik sisteme ait bir anormallik saptanmaz. Bu hastalarda görülen tek bulgu hassas noktalarda palpasyonla oluşan ağrıdır. Ayırıcı tanı açısından tüm sistem muayenelerinin yapılması önemlidir (34).

## 2.8. Laboratuvar ve Görüntüleme

FMS tanısı için rutin olarak kullanılan laboratuvar testi veya görüntüleme yöntemi yoktur. Laboratuvar testleri FMS'yi taklit edebilen diğer hastalıkların ekarte edilmesi açısından önemlidir. Bu hastalardan böbrek-karaciğer fonksiyon testleri, kas enzimleri, hemogram, C-reaktif protein, sedimentasyon, 25-Hidroksi vitamin D, TSH, Anti nükleer antikor (ANA), Romatoid faktör (RF) gibi tetkikler çalışılabilmektedir. Özellikle romatolojik hastalıkların tanısı için kullanılan testler dikkatli yorumlanmalıdır. FMS hastalarında ANA pozitifliği görülebileceği akılda tutulmalıdır. Ek hastalık düşünülüyorsa kas-iskelet radyolojik görüntüleme yöntemleri ve Elektronöromiyografi (ENMG) çalışmaları istenmelidir (42).



## 2.9. Ayırıcı Tanı

FMS'de semptom çeşitliliği ve benzerliği göze alındığında ayırıcı tanıda birçok hastalık açısından dikkatli olmak gerekmektedir. Polimiyalji romatika (PMR), RA, SLE ve Sjögren Sendromu gibi romatizmal hastalıklar başlangıçta yaygın ağrı ve yorgunluk ile ortaya çıkabilmektedir. AS'ye spesifik olan aksiyal iskelette ağrı ve sabah tutukluğu FMS hastalarında da görülebilmektedir. Ancak bu hastalıklar spesifik klinik bulguları, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile FMS'den ayırt edilebilmektedir (37).

Hipotroidi belirgin kas ağrısı ve yorgunluk oluşturması nedeniyle FMS ile karışabilmektedir. Nonikterik hepatiti olan hastalarda da FMS'ye benzer semptomlar görülebilmektedir. İnflamatuvar miyozit ve metabolik miyopatiler kaslarda güçsüzlük ve yorgunluk ile seyretse de bu hastalarda genellikle ağrı görülmemektedir. Bu nedenlerle ilk muayenede istenen laboratuvar testlerinde TSH, Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve kreatin fosfokinaz (CPK) seviyelerinin ölçülmesi mantıklı kabul edilmektedir (37).

FMS hastalarında sık görülen pareteziler nedeniyle periferik nöropati, sıkışma sendromları (karpal tünel sendromu, kubital tünel sendromu gibi) ve bazı nörolojik hastalıkların (Multipl Skleroz (MS) ve Myastenia Gravis (MG) gibi) ayırıcı tanısı gerekebilmektedir. Şikayetleri geçmeyen ve anormal nörolojik muayene bulguları olan hastalar ileri tetkik açısından yönlendirilmelidir (43).

Miyofasiyal ağrı sendromu (MAS) toplumda sık görülen bir kas-iskelet sistemi sorunudur. MAS'da tetik nokta ve gergin bantlar nedeniyle oluşan yansıyan lokal bir ağrı mevcuttur. FMS hastalarında görülen hassas noktalardan farklı olarak bu tetik noktalara basınç uygulanmasıyla lokal seğirme yanıtı görülmektedir (37).

## 2.10. Tedavi

FMS tedavisinde ana hedef genel yaşam kalitesini arttırmaktır. Hastalarda ağrı azalması, kaliteli uyku, fiziksel-duygusal ve zihinsel işlevlerde düzelme sağlamaya yönelik tedaviler planlanmaktadır. Tedavi kılavuzları incelendiğinde en önemli basamağın hastaların hastalık ve tedaviler hakkında eğitilmesi olduğu görülmektedir. Hastaların kronik ağrı düzeylerinde gözlemledikleri %30-50'lik bir düzelmenin tedavi başarısı açısından anlamlı olduğunu bilmeleri gerekir (44).

FMS’de ilk basamakta hangi tedavinin kullanılması gerektiğine dair kesin veriler yoktur. Çalışmalar farmakolojik ve non-farmakolojik olacak şekilde çoklu tedavi seçeneklerini destekler yöndedir. Tedaviler kişiye ve semptomlara özgü olarak planlanmalıdır (44).

Klinisyenlerin tedavi planlarını kanıt düzeylerine uygun şekilde yapabilmeleri için Amerikan Ağrı Derneği (American Pain Society/APS) 2005 yılında, Almanya Bilimsel Tıp Uzmanlık Kurumları Çalışma Birliği (AWMF) 2008 yılında, Avrupa Romatizma Birliği (European League Against Rheumatism-EULAR) 2007 ve en son 2016 yılında tedavi kılavuzlarını yayınlamışlardır (45-48). EULAR kılavuzlarında farmakolojik tedavi yöntemleri ön planla tavsiye edilirken, diğer kılavuzlarda non-farmakolojik tedavilere daha çok önem verilmiştir (45).

### **2.10.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri**

Tüm kılavuzlar hastaların genel yaşam kalitesi ve fiziksel kapasitesinde artış sağlamak için non-farmakolojik tedavi yöntemlerini önermektedir. Bu tedaviler arasında kanıt düzeyi en yüksek olan tedaviler bilişsel davranış terapisi, hasta eğitimi, tamamlayıcı tıp yaklaşımları ve egzersizdir. Non-farmakolojik tedavi yöntemleri ile tedavi başarısı elde edilen hastalarda iyilik halinin uzun süre devam ettiği görülmüştür. Fakat hastaların tedaviye ulaşımı, uyumu ve devamlılığı gibi faktörler tedavi başarısını etkilemektedir (42).

#### **Eğitim**

FMS hastalarının hastalık ve tedavi seçenekleri hakkında doğru bilgilendirmelere gereksinimleri mevcuttur. Tanı konulana kadar birçok kez polikliniklere başvurmalarına rağmen ağrılarına yönelik tatminkâr bir cevap bulamamaları nedeniyle bu hastalarda anksiyete ve doktora güven sorunu mevcuttur. Yapılan çalışmalar bilgi düzeyi yeterli olan hastalarda daha az depresyon ve ağrıyla birlikte daha yüksek bir hayat kalitesi görüldüğünü desteklemektedir. Hastaların, FMS’nin süregelen bir hastalık olduğunu, yaşamı tehdit etmediğini ve tedavilerle şikâyetlerinin hafifleyeceği fakat tamamen ortadan kalkmayacağını anlamaları tedavi başarısını arttırmaktadır. Tedavi yönetimde hastaların aktif olarak görev alması önemlidir (49).

FMS hastalarında eğitimin başarılı bir şekilde verilebilmesi için teorik bilgilendirme, tartışma grupları ve pratik oturumlar şeklinde üç aşamada planlanması uygundur. Teorik aşamasından hastalık oluşumu, semptomlar ve tedavi seçenekleri hakkında güncel bilgiler verilirken grup tartışmaları hastaların ağrıları ile baş etme yöntemleri geliştirmelerine yardım etmektedir. Pratik oturumlar, hastaların teorik bölümde öğrendiklerini ve hastalığın yönetimine özgün davranış modellerini günlük hayata adapte etmelerine olanak sağlamaktadır (49).

### **Bilişsel Davranış Terapisi**

Bilişsel Davranış Terapisi (BDT), hastaların uygun olmayan düşünce yapılarını sorunlarla baş edecek şekilde yeniden düzenleyerek uygun duygu ve davranışların kazanılmasını amaçlayan bir psikoterapi türüdür. Bu tedavi şekli ilk kez 20. yüzyılda tanımlanmış olup uzun zamandır kronik ağrı hastalarında etkin olarak kullanılmaktadır. FMS hastalarında hâkim olan her şey daha da kötüleşecek düşünce yapısının klinik durumlar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sürekli semptomlarını düşünen hastalarda uyumsuz davranış modelleri gelişmekte ve şikayetlerinde artış görülmektedir. BDT, bu hastaların semptomları üzerindeki kötümser düşünce yapısını ve davranış şeklini değiştirerek ağrı, uykusuzluk, yorgunluk ve stres üzerinde iyileşme sağlamaktadır. Özellikle farmakolojik tedaviye eklenen BDT'nin hastalığın psikiyatrik bileşenleri yönünden faydalı olacağı düşünülmektedir (49).

BDT'de medikal tedaviye kıyasla belirlenmiş bir tedavi aralığı ve tedavi protokolü bulunmamaktadır. Williams ve ark., FMS'li hastalarda haftada 6 seans olacak şekilde toplamda 24 seans BDT'si uygulamış ve standart tedavi grubuyla karşılaştırmıştır. BDT alan hastalarda kontrol grubuna kıyasla ağrı düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmazken, hastaların fonksiyonellik düzeylerinde daha fazla bir artış görülmüştür (50). Thieme ve ark. ise BDT ve etkili davranış terapisi verilen hastalarda kontrol grubuna kıyasla ağrı azalması, fonksiyonellik ve psikiyatrik semptomlarda düzelme yönünden daha iyi sonuçlar elde etmiştir. Bu etkinin 1 yıla kadar sürdüğünü göstermişlerdir (51).

### **Egzersiz**

Egzersiz, fiziksel fonksiyonları arttırmak ve sürdürülebilirliğini sağlamak amacıyla bir plan içerisinde yapılan tekrarlayıcı vücut hareketleridir. Düzenli egzersiz

yapanlarda fonksiyonel kapasite ve genel vücut sağlığında iyileşme olduğu gösterilmiştir (49).

FMS hastalarında fiziksel fonksiyonlarda azalma sık görülen bir durumdur. Bu azalmış kapasite egzersiz tedavileri ile geri kazanılmaya çalışılmaktadır. Egzersiz klinik olarak en sık kullanılan tedavi şeklidir ve genellikle diğer tedavi yöntemleriyle kombine olarak uygulanmaktadır. Yapılan meta-analizler sonucunda egzersiz tedavilerinin (aerobik egzersizler, kas güçlendirici egzersizler, aquatik egzersizler ve multidisipliner yaklaşımlar) ağrı, yorgunluk, yaşam kalitesi, zihinsel ve duygusal semptomlar üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tai-chi, chi-gong, yoga, nordik yürüyüş ve vibrasyon gibi egzersiz seçenekleri de son zamanlarda öne çıkmaktadır (52).

Klinisyenler ağrı ve diğer semptomlar üzerindeki iyileştirme etkisi nedeniyle tedavide en çok aerobik egzersiz programlarını tercih etmektedir. Yürüme, düşük yoğunluklu koşu, yüzme, bisiklet ve aerobik dans önerilen aktiviteler arasındadır. Aerobik egzersizler en az haftada 3 kez 30 dakika olacak şekilde planlanmalıdır. Germe ve güçlendirme egzersizleri tercih edilen diğer tedavi seçenekleridir. Çalışmalarda çoğunlukla bu üç egzersiz şeklinin kombinasyonlarını değerlendirilmektedir. Kılavuzlar tedaviye ilk önce germe egzersizleri ile başlanılmasını önermektedir. Güçlendirme egzersizleri izometrik veya izotonik olarak reçete edilebilmektedir (53).

Hastalara verilen egzersiz tedavilerinden maksimum fayda ve uyum elde etmek için bireyselleştirilmiş programlar önerilmektedir. Bireysel programlar geliştirilirken hastalarda oluşabilecek ağrı, yorgunluk ve kas-iskelet sistemi hasarları göz önüne alınmalıdır. FMS'li hastalarda düşük veya orta şiddetle başlayan kademeli bir artış gösteren egzersiz programları tercih edilmez. Ağrı ve diğer şikayetlerde artma görülürse egzersizin şiddeti düşürülmelidir. Hastalar şikayetlerinde artış olmadan egzersiz programlarına 2 hafta boyunca uyumluluk gösterirlerse sonrasında %10 şeklinde artışlar yapılmalıdır. Klinik semptomlarda düzelme genellikle 8. haftada başlamakla birlikte bazen bu süre 20. haftaya kadar uzayabilmektedir (49).

### **Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Uygulamaları**

Fizik tedavi ajanları FMS'de sıklıkla tercih edilmektedir. Akut ağrılı dönemde kullanımları semptomlarda azalma sağlamaktadır. Egzersiz öncesi uygulanırsa

kaslarda relaksasyon ve ağrı yönetimi sağladığı için hasta uyumunu arttırabilmektedirler (49).

### **Elektroterapi**

Düşük frekanslı tedavi akımları, uygulandığı kas ve deride kan dolaşımında ve endojen opioid salınımında artış ile ağrı kontrolü sağlamaktadır. Elektro akupunktur, Transkutanöz Elektriksel Stimulasyon (TENS), lazer ve iyontoforez gibi tedavi ajanları tercih edilmektedir (54).

### **Ultrason**

Ultrason, kas-iskelet sisteminde derin ısıtıcı olarak kullanılmaktadır. FMS'de etiyolojide periferik mekanizmaların etkisi tam olarak kanıtlanamasa da kaslarda kan akımında bozulma ve enerji azlığı olabileceği düşünülmektedir. Ultrason kas dokusunda kan dolaşımını ve zar düzeyinde madde geçişlerini düzenleyerek onarım sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda Ultrason ve TENS tedavilerinin kombine kullanımının hastaların uyku bozuklukları üzerinde olumlu etki oluşturduğu gösterilmiştir (55).

### **Kaplıca Tedavileri**

Balneoterapi ve çamur uygulamalarının FMS'li hastaların semptomları üzerinde olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, tedavi sonrası serum kortizol ve endorfin düzeylerinde yükselmeye birlikte bazı inflamatuvar sitokinlerde azalma olmasının analjezik etkisiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (56).

### **Akupunktur ve Elektro-akupunktur**

Akupunktur, cilt üzerinde tanımlanmış noktaların genellikle iğnelerle uyarıldığı bir terapi yöntemidir. Bu noktalar ayrıca lazer, elektriksel veya manuel gibi tekniklerle de uyarılabilmektedir. Akupunkturun FMS hastalarında olumlu etkilerinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur. Deluse ve ark, 70 FMS hastasına 3 hafta boyunca elektroakupunktur tedavisi uyguladığı çalışmasında plasebo grubu ile karşılaştırıldığında ağrı ve uyku kalitesinde anlamlı düzelmeler olduğunu göstermiştir (57).

### **Biofeedback**

Biofeedback, bireyin vücuttaki normalde belirgin olmayan süreç ve duyularını algılamasına ve kontrol altına almasına yardımcı olan bir yöntemdir. EMG-

biofeedback kas gerginliğine yanıt olarak oluşan sesli bir uyarı sistemidir. Buckelew ve ark., 119 FMS'li hastasya 6 haftalık biofeedback eğitimi uygulamış ve tedavi sonunda klinik parametrelerde anlamlı düzelme olduğunu göstermişlerdir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, EMG-biofeedback'in FMS tedavisinde yardımcı bir tedavi yöntemi olarak uygulanabileceği düşünülmektedir (58).

### **2.10.2. Farmakolojik Tedavi Yöntemleri**

FMS tedavisine farmakolojik yaklaşım içeren birçok kanıta dayalı kılavuz mevcuttur. Bu kılavuzlar özellikle dört ilaç sınıfı üzerine odaklanmaktadır. Bunlar antiepileptik ilaçlar, Trisiklik Antidepresanlar (TCA), Selektif Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve Serotonin-Noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI)'dir. Bunlar haricinde kas gevşeticiler, 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistleri, antioksidanlar, dopaminerjik agonistler ve araştırma ilaçları tedavide kullanılmaktadır. Bununla birlikte sadece üç ilaç (Pregabalin, Duloksetin, Milnasipran) Amerika'da Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır (59).

#### **Trisiklik Antidepresanlar**

Amitriptilin de içinde bulunduğu TCA'lar, FMS tedavisinde ilk çalışılan antidepresan grubu ilaçlardır ve tüm kılavuzlar tarafından kuvvetle önerilmektedirler. TCA'lar santral sinir sisteminde serotonin ve noradrenalin geri alınımını inhibe ederek analjezik etki göstermektedir. Antidepresan özelliklerinden bağımsız olarak analjezik etki 10-50 mg gibi daha küçük dozlarda oluşmaktadır. 2011 yılında yapılan bir meta-analiz de 10 klinik çalışma değerlendirilmiş, Amitriptilin tedavisi ile hastalarda ağrı, yorgunluk, uyku ve yaşam kalitesinde anlamlı düzelme görülmüştür. Özellikle uyku kalitesi üzerindeki etkisi belirgindir (59).

#### **Serotonin ve Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)**

Bu grupta en çok bilinen ve FDA onayı almış ilaçlar Duloksetin ve Milnacipran'dır. Duloksetin'in hastalarda hayat kalitesi ve zihinsel fonksiyonları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Etkin tedavi dozu 60 mg'dır. GIS problemleri, baş ağrısı, ağız kuruluğu, yorgunluk, uykusuzluk ve baş dönmesi gibi yan etkiler hafif veya orta dereceli olup genellikle tedavinin erken dönemlerinde görülmektedir (60).

Milnasipran, SNRI olması yanında hafif düzeyde NMDA inhibitör etkiye sahip bir ilaçtır. Günlük önerilen doz aralığı 100-200 mg'dır. Ağrı ve yorgunluk üzerindeki

olumlu etkileri yapılan çalışmalarla gösterilmiş olmasına rağmen depresyon ve uyku siklusu üzerindeki etkileri tartışmalıdır. En sık görülen yan etkiler bulantı, kabızlık ve baş ağrısıdır (60).

### **Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)**

SSRI'ların FMS üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Fluoksetin'in yüksek doz kullanıldığı hastalarda depresyon, ağrı ve yorgunluk semptomlarında düzelme gösterilmiştir. Diğer SSRI'ların semptomlar üzerindeki etkileri çok başarılı değildir. Bu çalışmalardan yola çıkılarak sadece serotonin artışı ile ağrı düzeyinde yeterli kontrol sağlanamadığı düşünülebilir (61).

### **Antikonvülzanlar**

Antikonvülzan olarak kullanılan Gabapentin ve Pregabalin analjezik ve anksiyolitik özelliklere sahiptir. Analjezik etkisini voltaj kapılı kalsiyum kanallarında bulunan alfa 2-delta ligandı üzerinden substance P ve glutamat gibi stimulan nörotransmitter maddelerin salınmasını modüle ederek gösterir (53).

Pregabalin, 2007 yılında FMS tedavisinde ilk FDA onayı alan ilaçtır. Analjezik etki için gerekli doz aralığı 300-600 mg olmakla birlikte, FMS hastalarında kullanılması tavsiye edilen etkili doz 450 mg'dır. Pregabalin'in etkisini plasebo ile karşılaştıran FREEDOM (6 ay) çalışması, ilacın ağrı, uyku, depresyon ve yaşam kalitesi gibi tüm değerlendirmeler üzerindeki olumlu etkisini desteklemektedir. Yüksek dozlarda baş dönmesi ve bulantı gibi yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma görülebilmektedir. Periferik ödem ve kilo alımı diğer görülen nadir yan etkilerdir (62).

Gabapentin ağrı tedavisinde kullanılan iyi tolere edilebilen, yan etki profili az olan güvenli bir ilaçtır. Analjezik etki için önerilen doz aralığı 900-3600 mg arasındadır (63). Arnold ve ark. 2007 yılında yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarında, Gabapentin'in 1800 mg günlük kullanımında ağrı üzerinde anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir (64).

### **Opioidler**

Opioidler, santral sinir sisteminde mü-delta ve kappa reseptörleri üzerinden etki gösterirler. Güçlü opioid ilaçların FMS üzerindeki etkisi yapılan çalışmalarda gösterilememiştir. EULAR, FMS tedavisinde güçlü opioid kullanımını önermemektedir (48).

Tramadol, zayıf m-opioid türevi bir ilaç olması yanında kısmi SNRI etkisi de mevcuttur. Bennet ve ark. (2003), 37,5 mg Tramadol ve 325 mg Asetaminofen içeren kombine tabletin etkinliğini değerlendirdiği randomize kontrollü çalışmasında, tedavi grubunda plaseboya kıyasla ağrı ve FIQ skorlarında anlamlı iyileşme saptamışlardır (65).

### **Yeni Farmakolojik Tedavi Yöntemleri**

Nabilone sentetik kanabinoid türevi bir ilaçtır. Santral sinir sisteminde ağrı bölgesinde bulunan CB1 kanabinoid reseptörünü aktive ederek sinirsel uyarılabilirliği baskılamaktadır. Gelecek tedavi rejimleri arasında umut vaat eden bir moleküldür (66).

FMS'li hastalarda strese bağlı oluşan dopamin iletimindeki azalmanın kısmen ağrıya neden olduğu düşünülmektedir. Pramipeksol ve ropinirol, dopamin seviyelerinde artış ve potansiyel olarak ağrıda azalma sağlayan D3 / D2 reseptör agonisti ilaçlardır. Aynı zamanda FMS'ye sık eşlik eden huzursuz bacak sendromunda etkilidirler (67).

Tropisetron, 5-HT3 reseptörleri üzerindeki blokaj etkisiyle analjezi sağlamaktadır. Farber ve ark. tarafından Tropisetron'un düşük veya yüksek dozlarda FMS hastalarında ağrıda azalma sağladığı gösterilmiştir. Diğer ilaçlar; Naltrekson, Büyüme Hormonu, Ketiapin ve Benzodiazepin'lerdir (63).

### **Besin Takviyeleri**

Besin takviyelerinin FMS'li hastalar üzerindeki etkisinin değerlendirildiği kanıta dayalı çalışma sayısı yetersizdir (68).

### **Magnezyum**

ATP oluşumunda görevli bir moleküldür. Bu nedenle eksikliğinde FMS gelişimini tetikleyebildiği düşünülmektedir. Kontrol grubuna kıyasla FMS'li hastalarda daha düşük magnezyum seviyelerinin olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur. Günlük 300 mg magnezyum takviyesinin diğer ilaçlar kombine olsun veya olmasın FMS'li hastalar üzerinde klinik olarak anlamlı faydası olduğu destekleyen yayınlar bulunmaktadır (68)

### **Antosiyonid**

Flavonoid grubu bir maddedir. FMS hastalarında uyku problemleri üzerinde etkili olduğunu gösteren randomize kontrollü bir çalışma mevcuttur (69).



### **S-Adenosin L-Metionin**

İnflamasyon önleyici ve ağrı kesici etkisi olduğu bilinen bu molekülün hastalarda klinik parametreler üzerinde anlamlı etkisinin bildirildiği çalışmalar bulunmaktadır (68).

### **2.11. K Vitamini**

K vitamini, Filokinon (PK, K1 vitamini) ve Menakinon serileri (K2 vitamini) gibi bileşikler için genel bir terimdir. Bu grup bileşikler ortak bir naftokinon çekirdek yapısına sahiptirler. Diyetle (yeşil yapraklı sebzeler) aldığımız ana K vitamini formu PK'dir. K2 vitamini ise fermante gıdalar ve bağırsak florasında bulunur. K2 vitaminini oluşturan Menakinon serileri (MK1-MK10) yan zincir yapısındaki farklılıklara göre adlandırılmıştır (11). Günlük olarak kadınlar için 90 µg ve erkekler için 120 µg alım önerilmektedir. Besin alım yetersizliğine bağlı K vitamin eksikliği çok sık görülen bir durum değildir. Yenidoğanda kanama bozukluğu yapması dışında çok nadir klinik bulgu verir. Antibiyotik kullanımı, GIS hastalıkları, karaciğer ve safra kesesi rahatsızlıkları gibi durumlarda emilim bozukluğuna bağlı olarak gelişebilir (70).

Birçok biyokimyasal reaksiyonda ko-faktör olarak görev alan K vitaminlerinin, başlıca koagülasyon sistemi olmak üzere kardiyovasküler sistem, kas-iskelet sistemi, merkezi sinir sistemi ve proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesi üzerinde düzenleyici etkisi mevcuttur (5).

Kemik üzerinde koruyucu etkisi olduğu bilinen K vitamini bu etkisini başlıca osteokalsin üzerinden göstermektedir. Osteoblastlar tarafından üretilen osteokalsin, kemiğin mineralizasyonunu sağlayan ana kemik bileşenlerinden biridir. Osteokalsinin kemik üzerinde etki gösterebilmesi için K vitamin bağımlı gama karboksilasyona gereksinimi vardır (71). K vitamin düzeyindeki düşüklük ile mineral yoğunluğu ve kırık insidansı arasında ilişki olduğunu gösteren kanıta dayalı çalışmalar mevcuttur. Özellikle K2 vitamini Osteoporoz (OP) ve kırıklar için profilaktik bir ajan olarak görülmektedir. K vitaminin osteokalsin yanında osteoprogetrin ve IL-6 gibi kemik siklusunda yer alan bazı inflamatuvar belirteçleri üzerinde de düzenleyici etkisi olduğu düşünülmektedir (11).

Santral sinir sisteminde K vitamininin etkisini inceleyen in vitro çalışmalar, antioksidan özelliğinden yola çıkarak K vitamininin nöron ve destek hücrelerini

oksidasyonun etkilerinden koruduğu gösterilmiştir. Bu nöroprotektif etkiden yola çıkılarak düşük K vitamin düzeylerinin nörodejeneratif süreçlerde etkili olabileceği düşünülmektedir. Metabolik sendromlu sıçanlarda K2 vitamin takviyesinin anksiyete ve depresyonu azalttığı fakat hafıza üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (72).

K vitamininin inflamasyon üzerindeki etkisinden yola çıkılarak bu vitaminin yeni bir immün-modüle edici faktör olabileceğini öngörmektedir. İn vivo ve in vitro ortamlarda yapılan araştırmalarda, K vitamini takviyesinin proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı saptanmıştır (7, 8, 73). Lipopolisakkarit enjekte edilerek sıçanlarda inflamasyon oluşturulan bir çalışmada; diyetle verilen yüksek K vitamini dozlarının bu inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (8).

Framingham Offspring Kohort çalışmasında; K vitamin düzeyi ile çeşitli proinflamatuvar sitokin konsantrasyonları arasındaki ilişki incelenmiştir. K vitamin takviyesi ile yüksek PK seviyeleri ve düşük inflamatuvar yanıt ilişkili bulunmuştur. PK seviyeleri ile IL-6, hücrelerarası adezyon molekülü-1 ve TNF reseptörü 2 gibi proinflamatuvar biyobelirteçler arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (5).

2014 yılında multietnik topluluk tabanlı bir kohort çalışmasında, serum PK seviyelerinin bazı inflamatuvar ve hemostatik biyolojik belirteçler ile negatif korele olduğu gösterilmiştir (74). Kafkas kökenli erişkinlerde yapılan bir kesitsel analizde, serum düşük PK seviyeleri yüksek IL-6 ve CRP ile ilişkili saptanmıştır (5, 7, 8, 73, 75). Yaşlı kadın ve erkeklerde yapılan başka bir kesitsel analizde ise düşük K vitamin seviyeleri yüksek sitokin konsantrasyonu (IL-6 ve CRP) orantılı bulunmuştur. Fakat bu çalışmada K vitaminin takviyesinin 3 aylık bir süreçte sitokinler üzerinde bir etkisi gösterilememiştir (6).

K vitamininin inflamatuvar belirteçler üzerindeki etki mekanizması bilinmemekle birlikte; K vitamininin interlökin-6 ve osteoprogetrin gibi sitokinlerin üretimini sağlayan gen ekspresyonunu azaltarak inflamasyonu baskıladığı düşünülmektedir. İn vitro ve hayvan deneylerinde K vitamininin, proinflamatuvar sitokinlerin enzimatik ko-faktör üretimini bastırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte K vitamininin enzimatik bir ko-faktör rolünden bağımsız mekanizmalar yoluyla da anti-inflamatuvar etkileri olduğu görülmüştür (7, 8). Ayrıca inflamasyon üzerindeki etkisini NF-KB üzerinden gösterdiği yönünde hipotezler de mevcuttur. İde ve ark., K2 vitamininin NF-KB aktivitesini baskıladığını göstermişlerdir (9). Metabolik veya

kardiyovasküler patolojilerinde olduğu gibi, inflamatuvar yükün yüksek olduğu durumlarda, düşük K vitamin düzeylerinin yüksek inflamatuvar sonuçlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (76, 77).

Menakinon bileşiklerinin (MK4, MK7) RA hastalarında kullanımının proliferen olan sinoviyal hücrelerde apoptozunu tetiklediği ve hastalık aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (10). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada MK-4 takviyesinin sinoviyal proliferasyonu ve artrit gelişimini inhibe ettiğini saptamıştır (78). Khojah ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmalarında K vitamin homologlarının (PK, MK4 ve MK7) RA hastalarında düşük olduğunu ve hastalık belirteçleri ile negatif korele olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlarla K vitamin homologlarının RA hastalarında belirteç olarak kullanılabilirliğini varsayımlardır (11).

## 2.12. D Vitamini

D vitamini, kalsiyum ve fosfat metabolizması üzerindeki rolünün yanı sıra ağrı ve inflamasyon üzerinde düzenleyici etkiye sahip steroid yapılı bir hormondur. Son zamanlarda, birçok hücrenin D vitamin reseptörlerine sahip olduğu ve bu hormonun mineral metabolizması dışında biyolojik etkileri olduğu açıklığa kavuşmuştur. MS, diyabet, romatizmal hastalıklar ve bağırsak problemleri gibi kronik hastalıklardan korunmak için gerekli bir besin olarak düşünülmektedir (79).

D vitamin eksikliği, dünya genelinde önemli bir sorundur. Serumda ölçülen 25-Hidroksi-vitamin D (25-OH D) molekülünün normal değerleri konusunda ortak bir görüş bulunmamaktadır. Genel olarak D vitamini eksikliği, 25-OH D'nin serum seviyesinin 20 nanogram/mililitre (ng / ml)'den (50 nmol / ml) düşük olması şeklinde tanımlanmaktadır. 25-OH D'nin serum seviyesi 20 ng/ml'den düşükse eksiklik, 20-30 ng/ml arasındaysa yetersizlik, 30 ng/ml üzerindeyse normal olarak kabul gördüğü diğer bir sınıflama ise daha yaygın olarak kullanılmaktadır (80).

Kronik ağrı ile D vitamini eksikliği arasında anlamlı bir ilişki olduğunu yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. D vitaminin, antiinflamatuvar etki göstererek ağrıya azalma sağladığı düşünülmektedir. Prostaglandin E2 üretimini azaltarak kas iskelet sistemi ağrılarında etkili olduğu in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca düzenleyici T hücreleri üzerinden (Th-1 ve Th-7) inflamasyonu modüle ettiği varsayılmıştır (81).

FMS hastalarında D vitamin seviyelerinde düşüklüğün gösterildiği çalışmalar olmasına rağmen hastalık ve bu molekül arasındaki ilişkiye yönelik kesin bir görüş birliği oluşmamıştır. Bazı araştırmalar hastalarda düşük D vitamin seviyeleri ile kas-iskelet ağrı skorlarındaki yükseklik arasında korelasyon saptarken, bazı araştırmalar ise anlamlı bir ilişki gösterememiştir (82).

Okyay ve ark., 2016 yılında yaptıkları kontrol grubu içeren çalışmalarında FMS'li hastalarda vitamin D düzeylerini daha düşük saptamış ve ağrılı hassas nokta sayısı ile negatif korele olduğunu göstermişlerdir (83). Olama ve ark., FMS hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha düşük D vitamin seviyeleri saptamış olup ağrı ve depresyon skorları ile negatif korele olduğunu göstermişlerdir (82). 2017 yılında yapılan bir meta-analiz, D vitamininin FMS hastaları için belirleyici bir faktör olabileceğine dair kanıta dayalı tıp önderliğinde güvenilir sonuçlar ortaya koymaktadır (84).

#### **Hipotezler ve amaç:**

K vitamininin metabolik, kardiyovasküler hastalıklar, OP ve RA gibi birçok hastalığın gelişiminde etkili olduğunu ve düşük K vitamini seviyeleri ile artmış inflamasyon arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bildiğimiz kadarıyla FMS'de K vitamini düzeylerini inceleyen klinik bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı Fibromiyaljili kadın hastalarda K1-K2 vitamin düzeylerini normal popülasyonla karşılaştırmak ve bu düzeylerin yaşam kalitesi, fonksiyonel durum, ağrı, inflamatuvar belirteçler ve D vitamini ile ilişkisini belirlemektir. Bu araştırmayla, FMS semptomlarının patogeneziyle yönelik yeni bir pencere açılabilir. Ayrıca FMS semptomlarının önlenmesinde ve tedavi amaçlı vitamin replasmanı denenebilir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırma Grupları

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon (FTR) polikliniklerine Mart 2018-Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran ve ACR-1990 sınıflamasına göre yeni FMS tanısı almış 88 kadın hasta çalışmaya dahil edilmiştir. FMS tanısıyla çeşitli tedavi alan hastalarda tedavinin klinik ve laboratuvar verileri üzerindeki etkisini dışlamak için yeni tanı almış hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Aynı yaş aralığında polikliniğimize başvuran ve kronik hastalığı olmayan 86 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak seçilmiştir.

ESOGÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 22.01.2018 tarihli ve 08 sayılı kurul onayı alındı. Hastalar çalışma hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi. Hastalardan yazılı onam alındı.

#### 3.2. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

##### Çalışmaya alınma kriterleri

Hastalar:

1. 18 -65 yaş arası kadın olmak
2. Yeni FMS tanısını almış olmak
3. Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak

Sağlıklı gönüllüler:

1. 18-65 yaş aralığında kadın olmak
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak

##### Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. 18 yaş altında olmak
2. 65 yaş üstünde olmak
3. Erkek cinsiyet
4. Çalışmaya katılmayı kabul etmemek
5. Kronik kalp, böbrek, karaciğer hastalık öyküsü
6. Romatolojik Hastalık bulunması
7. Anti-koagülasyon ilaç kullanımı
8. Antidepresan ilaç kullanımı
9. Alkol kullanımı (günde bir kadeh beyaz şaraptan fazla)

10. Kontrolsüz Diyabet, Hipertansiyon
11. Ülsertif Kolit, Chron gibi emilim problemi olan bağırsak hastalıkları
12. Vitamin takviyesi ilaç kullanımı
13. Uzun süreli Antibiyotik kullanımı
14. Steroid kullanımı

### 3.3. Klinik Değerlendirme

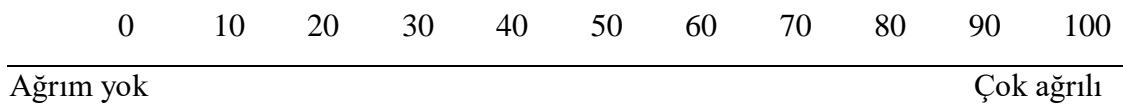
Tüm katılımcıların başlangıç aşamasında muayeneleri yapıldı ve demografik verileri (yaş, cinsiyet, eğitim, vücut kitle indeksi ve medeni durum) kaydedildi. Hasta grubunda muayene esnasında ağrılı hassas nokta sayısı belirlenip kaydedildi. Hastalara ağrı seviyesini belirlemek için VAS, yaşam kalitesini değerlendirme için SF-36 ve hastalık aktivitesini saptamak için FIQ uygulandı.

#### 3.3.1 Hassas Nokta Sayısı

ACR 1990 tanı kriterlerine göre vücutta belirlenmiş 18 nokta palpe edildi ve ağrılı hassas nokta sayısı kaydedildi (16) (BKZ. Şekil 2.1.)

#### 3.3.2. VAS Ağrı Skoru

Ağrı seviyesinin 100 puan üzerinden değerlendiren bir skaladır. Hiç ağrısının olmaması 0 puan, hayatında hissettiği en şiddetli ağrı 100 puan olarak açıklama yapılmış ve son bir haftadır hissettiği ortalama ağrı derecesini tanımlaması istenmiştir (85) (ŞEKİL 3.1).



Şekil 3.1: Vizuel Analog Ağrı Skalası

#### 3.3.3. Fibromiyalji Etki Anketi

FMS'de hastalık aktivitesini değerlendirmeyi amaçlayan Burchardt ve ark. (1991) tarafından geliştirilen bir ankettir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Sarmer ve ark. tarafından gösterilmiştir. Bu ölçek fiziksel fonksiyon, işe gidememe, kendini iyi hissetme hali, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete

ve depresyon olmak üzere kategorilerden oluşur ve her başlığın maksimum skoru 10'dur. Puan arttıkça engellilik hali artmaktadır. Bir FMS hastası ortalama 50 puan alırken, ciddi semptomları olan FMS hastaları genellikle 70 ve üzeri puan almaktadır (86).

Çalışmamızda toplam puan değerlerine göre <50 düşük engellilik düzeyi, 50-70 orta engellilik düzeyi ve >70 yüksek engellilik düzeyi olarak sınıflama yapılmıştır (87) (Bkz. EK 1).

### **3.3.4. Kısa form SF-36**

Kısa form SF-36, 36 madde içeren kas iskelet sistemi hastalıklarında kullanılan bir değerlendirme skalasıdır. Ware ve ark., 1985 yılında bu formu geliştirmiş ve ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği Koçyiğit ve ark. tarafından gösterilmiştir (88, 89). Toplamda 8 alt başlık altında değerlendirilmektedir. Bunlar Fiziksel Fonksiyon, Fiziksel Rol Güçlüğü, Emosyonel Rol Güçlüğü, Enerji/Canlılık/Vitalite, Ruhsal Sağlık, Sosyal İşlevlilik, Ağrı ve Genel Sağlık Algısı'dır. Her alt başlık için puan skalası 0 (en kötü sağlık durumu) ve 100 (en iyi sağlık durumu) şeklindedir (89) (Bkz. EK 2).

### **3.4. Laboratuvar değerlendirme**

FMS tanısı alan kadın hastalar ve gönüllü sağlıklı kadınlardan aç karnına alınan kan örneklerinden Biyokimya Anabilim Dalı'nda K1- K2 vitaminler ve inflamatuvar sitokinler (IL-6, IL-8, TNF-alfa) çalışıldı. Biyokimya tüpü içerisinde bulunan kan örnekleri 1500 rpm hızda 10 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serum kapaklı plastik tüplere konularak analizler yapılana dek -80 °C de saklandı. Ölçüm yönteminde; saklanmış serum örnekleri analizin hemen öncesinde çözündürüldü. Serum örnekleri K1 vitamin Enzime Bağlı İmmünosorban Analiz (ELISA) kiti (E1114Hu; Bioassay, China), K2 vitamin ELİSA kiti (E2176Hu; Bioassay, China), IL-6 ELİSA kiti (KAP1261; DIASOURCE, China), IL-8 ELİSA kiti (KAP1301; DIASOURCE, China), TNF-alfa ELİSA kiti (KAP1751; DIASOURCE, China) kullanılarak ELx808 BIOTEK cihazında çalışıldı.

Serum 25-Hidroksi D vitamin düzeyleri ELISA yöntemiyle hastanemizde hizmet alımı şeklinde Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında çalışıldı. 25

hidroksi vitamin D'nin serum seviyesi 20 ng/ml'den düşükse eksiklik, 20-30 ng/ml arasındaysa yetersizlik, 30 ng/ml üzerindeyse normal olarak tanımlandı (90).

#### **3.4.1. K1 Vitamin Kiti (VK1)**

Serum K1 vitamin ölçümü için Bioassay kaynaklı K1-Elisa Kit 96 Testi (E1114Hu; Bioassay, China) kullanıldı. Bioassay-kaynaklı K1-ELISA, bir mikrotitre plakası üzerinde gerçekleştirilen bir katı faz enzim bağımlı immünsorban analizdir. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanarak hemen her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi. Serum numunelerindeki K1 konsantrasyonları, standart eğrinin optik yoğunluğu ile karşılaştırıldığında ng/mL olarak gösterildi.  $CV(\%) = SD/mean \times 100$ , Intra-Assay:  $CV < 8\%$ , Inter-Assay:  $CV < 10\%$ .

#### **3.4.2. K2 Vitamin Kiti (VK2)**

Serum K1 vitamin ölçümü için Bioassay kaynaklı K2-Elisa Kit 96 Testi (E2176Hu; Bioassay, China) kullanıldı. Bioassay-kaynaklı K2-ELISA, bir mikrotitre plakası üzerinde gerçekleştirilen bir katı faz enzim bağımlı immünsorban analizdir. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanarak hemen her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi. Serum numunelerindeki K2 konsantrasyonları, standart eğrinin optik yoğunluğu ile karşılaştırıldığında ng/mL olarak gösterildi.  $CV(\%) = SD/mean \times 100$ , Intra-Assay:  $CV < 8\%$ , Inter-Assay:  $CV < 10\%$ .

#### **3.4.3. IL-6 ELISA Kiti**

Serum IL-6 ölçümü için DIA kaynaklı IL-6-Elisa Kit 96 Testi (KAP1261; DIASOURCE, China) kullanıldı. DIA-kaynaklı IL-6-ELISA, bir mikrotitre plakası üzerinde gerçekleştirilen bir katı faz enzim bağımlı immünsorban analizdir. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanarak hemen her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi. Serum numunelerindeki IL-6 konsantrasyonları, standart eğrinin optik yoğunluğu ile karşılaştırıldığında pg/mL olarak gösterildi.  $CV(\%) = SD/mean \times 100$ , Intra-Assay:  $CV < 4.2\%$ , Inter-Assay:  $CV < 4.4\%$ .

#### **3.4.4. IL-8 ELISA Kiti**

Serum IL-8 ölçümü için DIA kaynaklı IL-8-Elisa Kit 96 Testi (KAP1301; DIASOURCE, China) kullanıldı. DIA-kaynaklı IL-8-ELISA, bir mikrotitre plakası



üzerinde gerçekleştirilen bir katı faz enzim bağımlı immünsorban analizdir. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanarak hemen her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi. Serum numunelerindeki IL-8 konsantrasyonları, standart eğrinin optik yoğunluğu ile karşılaştırıldığında pg/mL olarak gösterildi.  $CV(\%) = \frac{SD}{mean} \times 100$ , Intra-Assay:  $CV < 3.6\%$ , Inter-Assay:  $CV < 13.1\%$ .

#### **3.4.5. TNF-alfa ELISA Kiti**

Serum TNF-alfa ölçümü için DIA kaynaklı TNF-alfa-Elisa Kit 96 Testi (KAP1751; DIASOURCE, China) kullanıldı. DIA-kaynaklı IL-6-ELISA, bir mikrotitre plakası üzerinde gerçekleştirilen bir katı faz enzim bağımlı immünsorban analizdir. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanarak hemen her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi. Serum numunelerindeki TNF-alfa konsantrasyonları, standart eğrinin optik yoğunluğu ile karşılaştırıldığında pg/mL olarak gösterildi.  $CV(\%) = \frac{SD}{mean} \times 100$ , Intra-Assay:  $CV < 6.6\%$ , Inter-Assay:  $CV < 4.5\%$ .

#### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve persentil Q2 (Q1-Q3) olarak, kategorik değişkenler ise yüzde (%) olarak gösterilmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğunu değerlendirmek için Shapiro Wilk testi kullanılmıştır. Her iki grup normal dağılım göstermediği için gruplar arası karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile, iki yüzde arasındaki farkın karşılaştırması ise Pearson Chi-Square testi ile yapılmıştır. Ölçekler arası korelasyon Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler IBM SPSS Statistics 23.0 programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  ve  $p < 0.01$  değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışma dahil olma kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 87 sağlıklı ve 88 hasta olmak üzere toplam 175 kadın katılımcı ile tamamlandı. Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik veriler Tablo 4.1’de ayrıntılı bir şekilde görülmektedir. Her iki grup arasında yaş ve boy ortalama değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama değerlerinin ise hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ( $p<0,05$ ).

Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri

	Hasta Grubu (n=87)	Kontrol Grubu (n=87)	P değeri
	Ort. $\pm$ SS Q2 (Q1-Q3)	Ort. $\pm$ SS Q2 (Q1-Q3)	
Yaş (yıl)	46,90 $\pm$ 7,24 48 (42-51,75)	46,37 $\pm$ 7,71 47 (41-52)	0,613
Boy (cm)	159,83 $\pm$ 5,93 160 (164-165)	161,09 $\pm$ 6,28 160 (156-165)	0,255
Kilo (kg)	73,45 $\pm$ 12,89 73 (65-83)	68,70 $\pm$ 12,22 67 (60-78)	<b>0,010</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,78 $\pm$ 4,93 28,57 (24,79-32,42)	26,54 $\pm$ 4,91 26,17 (22,77-29,40)	<b>0,002</b>

Ort.  $\pm$  SS: ortalama  $\pm$  standart sapma, Q2 (Q1-Q3): persentil 50 (25-75)

Mann-Whitney U Testi

Her iki grup arasında medeni durum değişkeni açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Grupların medeni durum özellikleri

Medeni durum		Hasta Grubu (n=87)	Kontrol Grubu (n=87)	P değeri
	Evli	77 (%87,5)	75 (%86,2)	0,800
	Bekar	12 (%13,8)	11 (%12,5)	

*Ort. ± SS: ortalama ± standart sapma, Q2 (Q1-Q3): persentil 50 (25-75)  
Pearson Chi-Square Testi*

Hasta ve kontrol grubu arasından meslek dağılımları açısından anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Hasta grubunun %78,4 (n=69)'ünün çalışmadığı görüldü. Kontrol grubunda ise çalışmayanlar sağlıklı katılımcıların %41,4 (n=36)'ünü kapsamaktaydı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Grupların meslek özellikleri

Meslek		Hasta Grubu (n=87)	Kontrol Grubu (n=87)	P değeri
	Masa başı çalışan	6 (%6,8)	18 (%20,7)	0,00
	Fiziksel güç gerektiren işlerde çalışan	13 (%37,9)	33 (%41,4)	
	Ev Hanımı	69 (%78,4)	36 (%41,4)	

*Ort. ± SS: ortalama ± standart sapma, Q2 (Q1-Q3): persentil 50 (25-75)  
Pearson Chi-Square Testi*

Hassas nokta sayısı ve VAS ölçek ortalamalarının hasta grubunda anlamlı derece yüksek olduğu bulundu ( $p < 0,05$ ) Hasta grubunda ortalama semptom süresi 4 ay olarak saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Klinik değerlendirme parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=87)	Kontrol Grubu (n=87)	P değeri
	Ort. ± SS Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS Q2 (Q1-Q3)	
Hassas nokta sayısı	15,83 ± 4,26 16,50 (12-18)	2,36 ± 1,84 2 (1-4)	<b>0,00</b>
VAS	7,64 ± 1,66 8 (7-9)	2,78 ± 2,26 3 (1-4)	<b>0,00</b>
Semptom süresi (ay)	4,02 ± 0,10 4 (3-5)	-	

Ort. ± SS: ortalama ± standart sapma, Q2 (Q1-Q3): persentil 50 (25-75)  
Mann-Whitney U Testi

Hasta ve kontrol grubuna ait SF36 yaşam kalitesi anket ortalama değerleri Tablo 4.5'te ayrıntılı şekilde görülmektedir. Her iki grup arasında tüm alt komponentler dahil olmak üzere yaşam kalitesinde anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0,05$ ).

Tablo 4.5. SF-36 skorlarının gruplar arası karşılaştırılması

		Hasta Grubu (n=87)	Kontrol Grubu (n=87)	P değeri
		Ort. ± SS Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS Q2 (Q1-Q3)	
SF-36	Fiziksel Fonksiyon	53,64 ± 20,71 52,50 (40-65)	86,84 ± 15,40 95 (80-95)	<b>0,00</b>
	Fiziksel Rol Güçlüğü	26,13 ± 34,92 100 (66,6-100)	81,24 ± 32,03 0 (0-50)	<b>0,00</b>
	Emosyonel Rol Güçlüğü	78,38 ± 33,14 0 (0-50)	78,38 ± 33,14 100 (66-100)	<b>0,00</b>

Ort. ± SS: ortalama ± standart sapma, Q2 (Q1-Q3): persentil 50 (25-75)  
Mann-Whitney U Testi

Tablo 4.6. “Devam” SF-36 skorlarının gruplar arası karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=87)	Kontrol Grubu (n=87)	P değeri
	Ort. ± SS Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS Q2 (Q1-Q3)	
Enerji/Canlılık/Vitalite	29,48 ± 17,51 25 (15-40)	63,19 ± 17,81 65 (50-75)	<b>0,00</b>
Ruhsal Sağlık	45,17 ± 18,04 44 (32-60)	69,09 ± 15,65 72 (60-80)	<b>0,00</b>
Sosyal İşlevlilik	48,86 ± 23,10 50 (28,12-62,5)	70,91 ± 20,27 75 (50-87,5)	<b>0,00</b>
Ağrı	29,43 ± 19,18 23,75 (22,5-45)	71,64 ± 22,40 77,5 (55-90)	<b>0,00</b>
Genel Sağlık Algısı	33,30 ± 17,35 35 (20-45)	70,98 ± 18,09 70 (55-85)	<b>0,00</b>

*Ort. ± SS: ortalama ± standart sapma, Q2 (Q1-Q3): persentil 50 (25-75)  
Mann-Whitney U Testi*

Tablo 4.6’da görüldüğü üzere FIQ’nun gruplar arası dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Hasta grubundaki hastalık etki seviyesi dağılımı tabloda ayrıntılı şekilde görülmektedir.

Tablo 4.7. FIQ grupları arası karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=87)	Kontrol Grubu (n=87)	P değeri
	Ort.± SS Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS Q2 (Q1-Q3)	
FIQ	65,99 ± 19,36 69,26 (55,11 -80,19)	29,02 ± 17,53 25,72 (15,86 -37,72)	<b>0,00*</b>
<50 (hafif)	17 (% 19,3)	77 (% 88,5)	<b>0,00**</b>
50-70 (orta)	28 (% 31,8)	7 (% 8)	
>70 (ağır)	43 (% 48,9)	3 (% 3,4)	

Ort. ± SS: ortalama ± standart sapma, Q2 (Q1-Q3): persentil 50 (25-75)

\*Mann-Whitney U Testi \*\*Perason Chi-square Testi

Hasta ve kontrol grubuna ait K1-K2 vitamin, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa ve 25-OH D serum seviyeleri Tablo 4.7 ve Tablo 4.8'de görülmektedir. Hasta grubunda K1-K2 vitamin seviyeleri daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Hasta grubunda IL-6 ve TNF-alfa seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Her iki grup IL-8 ve 25-OH D seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). 25-OH D'nin serum seviyelerine göre gruplanmış dağılımı Tablo 4.8'de ayrıntılı olarak gösterilmiş olup gruplar arası dağılım farklı saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Tablo 4.8. Biyokimyasal belirteçlerin gruplar arası karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=87)	Kontrol Grubu (n=87)	P değeri
	Ort. ± SS Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS Q2 (Q1-Q3)	
K1 vitamin (ng/ml)	5,17 ± 3,42 5,12(1,4-7,74)	5,74 ± 3,81 5,36 (1,50-10,17)	0,239
K2 vitamin (ng/ml)	202,88 ± 141,17 150,29 (99,74-229,13)	242,45 ± 179,30 151,34 (90,58-449,88)	0,823
IL-6 (pg/ml)	202,22 ± 166,03 143,72 (120,04-209,02)	131,69 ± 82,64 100,40 (70,61-191,73)	<b>0,00</b>
IL-8 (pg/ml)	931,67 ± 430,52 680,83 (680,20-1318,52)	920,34 ± 527,21 680,83 (680,06-1648,67)	0,890
TNF-alfa (pg/ml)	49,23 ± 26,89 40,06 (35,30-50,78)	31,78 ± 25,40 20,56 (15,60-42,20)	<b>0,00</b>

Ort. ± SS: ortalama ± standart sapma, Q2 (Q1-Q3): persentil 50 (25-75)  
Mann-Whitney U Testi

Tablo 4.9. 25-Hidroksi D'nin gruplar arası karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=87)	Kontrol Grubu (n=87)	P değeri
	Ort. ± SS Q2 (Q1-Q3)	Ort. ± SS Q2 (Q1-Q3)	
25-OH D (ng/ml)	18,99 ± 8,05 18,13 (12,97-22,33)	17,31 ± 9,05 16,80 (10,72-23,01)	0,152*
<20 ng /ml (eksiklik)	51 (%58)	57 (%65,5)	0,572**
20-30 ng/ml (yetersizlik)	30 (%34,1)	25 (%28,7)	
>30 ng/ml (normal)	7 (%8)	5 (%5,7)	

Ort. ± SS: ortalama ± standart sapma, Q2 (Q1-Q3): persentil 50 (25-75)  
\*Mann-Whitney U Testi \*\*Pearson Chi-Square Testi

Tablo 4.9’da hasta grubunda serum biyokimyasal belirteç seviyeleri ile klinik parametreleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. FIQ ile IL-6 seviyeleri arasında, Fiziksel rol güclüğü ile TNF-alfa seviyeleri arasında, Enerji/Canlılık/Vitalite ve Ruhsal sağlık ile 25-OH D seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanırken ( $p<0,05$ ) diğer değişkenler arasından anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Tablo 4.10. Hasta grubu klinik parametreler ile biyokimyasal belirteçler arasındaki ilişki

		K1 ng/ml	K2 ng/ml	IL-6 pg/ml	IL-8 pg/ml	TNF-alfa pg/ml	25-OH D ng/ml
FIQ	r	0,113	,092	<b>0,216*</b>	-0,061	-0,001	-0,064
	p	0,295	0,392	<b>0,043</b>	0,571	0,992	0,553
<b>SF-36</b>							
Fiziksel Fonksiyon	r	-0,164	-0,147	-0,154	0,084	-0,100	0,121
	p	0,127	0,171	0,151	0,437	0,352	0,260
Fiziksel Rol Güclüğü	r	0,056	0,101	-0,070	0,175	<b>0,238*</b>	0,013
	p	0,603	0,348	0,516	0,103	<b>0,026</b>	0,902
Emosyonel Rol Güclüğü	r	0,039	0,091	-0,003	0,113	0,153	0,059
	p	0,718	0,397	0,979	0,293	0,155	0,584
Enerji/Canlılık/Vitalite	r	0,039	0,049	0,071	0,001	0,178	<b>0,213*</b>
	P	0,715	0,648	0,512	0,989	0,097	<b>0,047</b>
Ruhsal Sağlık	R	0,022	0,090	0,071	0,028	0,131	<b>0,249*</b>
	P	0,839	0,407	0,510	0,798	0,225	<b>0,020</b>
Sosyal İşlevlilik	R	-0,136	-0,131	-0,029	0,063	0,010	0,128
	P	0,205	0,222	0,787	0,561	0,926	0,234
Ağrı	R	0,013	0,158	-0,100	0,018	-0,095	0,156
	P	0,902	0,141	0,354	0,868	0,381	0,147

*Spearman Testi*



Tablo 4.9. "Devam" Hasta grubu klinik parametreler ile biyokimyasal belirteçler arasındaki ilişki

		K1 ng/ml	K2 ng/ml	IL-6 pg/ml	IL-8 pg/ml	TNF-alfa pg/ml	25-OHD ng/ml
Genel Sağlık Algısı	r	-0,149	-0,140	-0,135	0,030	0,090	0,048
	p	0,166	0,192	0,211	0,783	0,404	0,658
VAS	r	-0,002	-0,080	0,091	-0,035	-0,035	-0,030
	p	0,985	0,458	0,402	0,747	0,746	0,783
Hassas nokta sayısı	r	0,070	0,007	0,116	-0,002	0,015	-0,021
	p	0,518	0,949	0,280	0,986	0,892	0,849

*Spearman Testi*

Hasta grubunda, K1-K2 vitamin ve sitokin serum düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.10'da gösterilmiştir. K1-K2 vitamin ve IL-6 seviyeleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı ( $p < 0,01$ ). Diğer belirteçler arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ( $p > 0,05$ ).

Tablo 4.11. Hasta grubu K vitamin homologları ve sitokin düzeyleri arasındaki ilişki

		IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	TNF-alfa (pg/ml)
K1 vitamin (ng/ml)	r	<b>0,431*</b>	0,157	0,119
	p	<b>0,000</b>	0,145	0,271
K2 vitamin (ng/ml)	r	<b>0,372*</b>	0,178	0,239
	p	<b>0,000</b>	0,096	0,025

*Spearman Testi*

\* $p < 0,01$

Hasta grubunda D vitamin ve sitokin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.11).

Tablo 4.12. Hasta grubu 25-OH D ve sitokin düzeyleri arasındaki ilişki

		IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	TNF-alfa (pg/ml)
25-OH D (ng/ml)	r	0,102	0,195	0,068
	p	0,344	0,068	0,530

*Spearman Testi*

Kontrol grubunda, K1-K2 vitamin ve sitokin serum düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.12’de gösterilmiştir. K1-K2 vitamin ve IL-6 seviyeleri arasında anlamlı pozitif bir ilişki saptandı ( $p < 0,01$ ). Diğer belirteçler arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ( $p > 0,05$ ).

Tablo 4.13. Kontrol grubu K vitamin homologları ve sitokin düzeyleri arasındaki ilişki

		IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	TNF-alfa (pg/ml)
K1 vitamin (ng/ml)	r	<b>0,427*</b>	0,194	0,003
	p	<b>0,000</b>	0,072	0,981
K2 vitamin (ng/ml)	r	<b>0,414*</b>	0,151	-0,065
	p	<b>0,000</b>	0,162	0,547

*Spearman Testi*

\* $p < 0,01$  anlamlı

Kontrol grubunda D vitamin ve sitokin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.13).

Tablo 4.14. Kontrol grubunda 25-OH D ve sitokin düzeyleri arasındaki ilişki

		IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	TNF-alfa (pg/ml)
25-OH D (ng/ml)	r	0,187	0,068	-0,063
	p	0,082	0,533	0,562

*Spearman Testi*

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda FMS'li hastalarda K vitamin homologlarının serum düzeyleri ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi araştırılmıştır. Aynı zamanda FMS'de inflamasyonun rolünü ve K vitamin homologlarının inflamasyon üzerindeki etkisini değerlendirmek için pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-8 ve TNF-alfa) serum düzeyleri de ölçülmüştür. Ayrıca, D vitamini de kas iskelet sistemi ağrıları ve FMS ile olan ilişkisi göz önünde bulundurularak değerlendirmeye alınmıştır.

FMS en sık 30-50 yaş arası kadınlarda görülmektedir (1). Bizim çalışmamızda da sadece kadın hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmamızda hasta grubunda yaş ortalaması 48 (42-51,75), kontrol grubunda 47 (41-52) olarak bulunmuştur ve sonuçlarımız literatür ile uyumlu gözükmemektedir.

Vücut Kitle İndeksi değerlendirildiğinde, FMS'li hastaların VKİ ortalaması 28,57 (24,79-32,42) iken kontrol grubunda ise 26,17 (22,77-29,40) olup FMS'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında FMS'li hastaların daha yüksek VKİ değerlerine sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca bu çalışmalarda, FMS'li hastalarda %62-73 oranında aşırı kilo/obezite görüldüğü saptanmıştır (91). Çalışmamızda literatür ile uyumlu sonuçlar bulmuş olup, obezitenin kronik ağrılı durumlar için risk faktörü oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda boy ortalama değerlerinde her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Bu değerler daha önce yapılan çalışmalardaki FMS'li hastaların değerleriyle benzerlik göstermekteydi (92).

Medeni durum açısından her iki grup arasında fark saptanmazken, meslek dağılımları açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Kontrol grubundaki kadınların çoğunluğu fiziksel güç gereken işlerde çalışırken, hasta grubundaki kadınların çoğunluğu ev hanımıydı. Bu sonuçlar literatür verileriyle uyumluluk göstermekteydi (92).

FMS'li hastalarda yaşam kalitesi değerlendirmesinde kullanılan çeşitli ölçekler mevcuttur. Çalışmalarda en sık tercih edilenler FIQ ve SF-36'dır (92). Bu nedenle biz de çalışmamızda yaşam kalitesini değerlendirmek için bu iki ölçeği kullandık. SF-36'nın tüm komponentleri ve FIQ skorlarında her iki grup karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ). FMS'li hastalarda yaşam kalitesinin tüm komponentlerde

etkilendiği görülmüş olup bu sonuçlar literatür verileri ile uyumludur. Jiao ve ark., 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada FMS'li hastalarda FIQ skorunu  $61.39 \pm 17.23$  (93), Yine Seno ve ark.(2016) ise  $58.6 \pm 17.5$  olarak bulmuştur (94). Bizim çalışmamızda bu skorun  $69,26$  ( $55,11-80,19$ ) olduğu görüldü. Bu verilerden yola çıkılarak hastaların %19,3'ünün hafif, %49,9'unun ağır derecede etkilendiği saptandı.

Günümüzde halen FMS'nin etiyojisi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte merkezi sinir sistemi duyarlılığı, uyku bozukluğu, duygulanım bozukluğu, genetik anormallikler, nörohumoral disfonksiyon ve otonom disfonksiyon gibi birkaç potansiyel mekanizma üzerinde durulmaktadır (2). Son yıllarda inflamasyon ve FMS arasında bir ilişki olabileceği düşünölmekle birlikte aradaki bu ilişki tam olarak anlaşılammıştır. Fakat kullanılan farklı materyaller, farklı sitokinler ve ölçüm için kullanılan farklı yöntemler çalışmaların yorumlanmasında zorluğa neden olmakta ve çelişkili sonuçlar doğurmaktadır (36).

Literatüre bakıldığında FMS'li hastalarda IL-1B, IL-Ra, TNF-alfa, IFN-gama, IL-8, IL-6, IL-2 ve IL-10 gibi çeşitli sitokinlerin serum seviyelerinde yükselmeler olduğu görölmektedir. (3, 36, 95, 96). Ernberg ve ark. FMS'li hastalarda, sağlıklı popölyasyona kıyasla IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  seviyelerinde yükseklik olduğunu tespit etmişlerdir (97). Bote ve ark., IL-8 ve bazı monositler tarafından üretilen proinflamatuvar sitokin seviyelerinin (IL-1, TNF, IL-6, IL-10, IL-18 ve MCP-1) sağlıklı popölyasyona kıyasla FMS'li hastalarda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (96). Wallace ve ark., FMS'li hastalarda yüksek tespit ettikleri IL-6 seviyelerini hiperaljezi, yorgunluk ve depresyon ile ilişkilendirirken, yüksek IL-8 seviyelerinin sadece sempatik ağrı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (3). Mendieta ve ark. FMS'li hastalarda yüksek buldukları IL-6 ve IL-8 sitokin seviyelerini FIQ ile ilişkili bulmuştur (95). Üçeyler ve ark. 2011 yılında yaptığı bir meta-analizde 25 çalışmayı değerlendirmeye almış olup serum IL-1Ra, IL-6 ve IL-8 serum seviyelerinde anlamlı yükseklik olduğunu ve bu yüksek sitokin seviyelerinin kronik ağrı ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (36).

Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda IL-6 ve TNF-alfa seviyelerini hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulduk ( $p < 0.05$ ). Çalışmaların çoğunluğunda IL-8 seviyelerinde anlamlı yükseklik saptanırken biz çalışmamızda her iki grup arasında fark saptamadık ( $p > 0,05$ ). Mendieta ve ark. çalışmasına uyumlu şekilde biz de

çalışmamızda IL-6 seviyeleri ile FIQ skorları arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptadık ( $p < 0.05$ ). Hastalarda TNF-alfa seviyeleri ile fiziksel rol güçlüğü arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdik ( $p > 0.05$ ). Bu ilişki FMS'li hastaların fiziksel aktivitelerde zorluk yaşamasının inflamasyonun kaslar üzerindeki etkisinden kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir. Proinflamatuvar sitokin seviyeleri ile diğer klinik parametreler ve ağrı arasında literatürden farklı olarak bir ilişki saptamadık ( $p > 0,05$ ). Bu sonuçlar doğrultusunda FMS gelişiminde düşük dereceli bir inflamasyonun semptom oluşumundan bağımsız olarak gelişebileceğini ve IL-6 seviyelerinin hastaların etkilenim derecesini değerlendirmede bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmamızda diğer bir amacımız FMS'li hastalarda K vitamin homologları yanında D vitamin düzeylerinin de yaşam kalitesi, hastalık aktivitesi, klinik parametreler ve inflamasyon üzerindeki etkilerini değerlendirmektedir.

D vitamini, kalsiyum ve fosfat metabolizması üzerindeki rolünün yanı sıra ağrı ve inflamasyon üzerinde düzenleyici etkiye sahip steroid yapılı bir hormondur. Son zamanlarda, birçok hücrenin D vitamin reseptörlerine sahip olduğu ve bu hormonun mineral metabolizması dışında biyolojik etkileri olduğu gösterilmiştir (79).

FMS'li hastalarda D vitamin düzeylerinde düşüklük sık gözlenen bir durum olmasına rağmen aralarındaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır (79). 2017 yılında yapılan bir meta-analizde toplam 12 randomize kontrollü çalışma değerlendirmeye alınmış olup, sekiz çalışmada hasta grubunun kontrol grubuna kıyasla daha düşük D vitamin düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir (84). Okyay ve ark. 2016 yılında yaptıkları çalışmalarında FMS'li hastalarda sağlıklı popülasyona kıyasla daha düşük D vitamin seviyeleri saptamıştır. Bu çalışmada D vitamin düzeyleri hastaların % 10.1'inde normal, % 79.7'sinde yetersiz ve % 10.1'inde eksik olmakla birlikte, D vitamin düzeyleri ile hassas nokta sayısı arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (83). Tandeter ve ark. FMS tanısı almış 82 kadın hastada, D vitamin düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark saptamamışlardır (98).

D vitamini ve FMS'de görülen ağrı arasında bir ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen, D vitamini ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az çalışma mevcuttur. Altındağ ve ark., 2014 yılında FMS'li hastalarda yaptıkları çalışmalarında düşük D vitamin düzeyleri ile yüksek FIQ ve VAS seviyeleri

arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (80). Akar ve ark., premenapozal FMS'li hastalarda düşük D vitamin düzeyleri ile yüksek VAS değerleri arasında anlamlı ilişki bulunurken, D vitamini ile SF-36'nın fiziksel ve mental komponentleri arasından anlamlı bir ilişki saptamamıştır (99). Doğru ve ark. 2017 yılında FMS'li 42 hasta ile yaptıkları çalışmalarında ise hastaların %60'ında D vitamin seviyelerinde yetmezlik ve eksiklik saptamışlardır. Aynı çalışmada başlangıçta D vitamin düzeyleri ile FIQ, SF-36 komponentleri ve VAS değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken D vitamin replasmanı sonrası bu parametrelerde anlamlı düzelme gözlenmiştir (100).

Bizde çalışmamızda Tandeter ve ark. çalışmasına benzer şekilde hasta ve kontrol grubu arasında D vitamin düzeyleri açısından anlamlı fark saptamadık ( $p>0.05$ ). Hasta grubunda %58 oranında eksiklik, %34,1 oranında yetersizlik ve %8 oranında normal seviyeler bulduk. Doğru ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak hastalarımızda daha yüksek seviyede yetmezlik ve eksiklik saptarken, benzer şekilde D vitamin seviyeleri ile FIQ ve VAS değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık ( $p>0.05$ ). Fakat literatürden farklı olarak D vitamin seviyeleri ile SF-36 Enerji/Canlılık/Vitalite ve Ruhsal sağlık parametreleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptadık ( $p<0.05$ ). Okyay ve ark.'ndan farklı olarak çalışmamızda D vitamin seviyeleri ile hassas nokta sayısı arasında anlamlı bir ilişki tespit etmedik ( $p>0,05$ ). Literatür ve çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, D vitaminin FMS'li hastaların klinik parametreleri üzerindeki etkisi tam olarak gösterilememiştir.

D vitaminin inflamasyon üzerindeki etkisini inceleyen birçok çalışma mevcut olmasına rağmen sonuçlar arasında tutarsızlıklar mevcuttur. Çalışmalarda çoğunlukla D vitamin ile IFN- $\gamma$  ve IL-10 seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanırken, TNF-alfa seviyeleri arasında ise negatif korelasyon gösterilmiştir. Diğer sitokinler ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki bildirilmemiştir (101). Peterson ve ark. sağlıklı genç kadın hastalarda D vitamin ile TNF-alfa düzeyleri arasında negatif korelasyon saptarken, D vitamini ile IL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulamamışlardır (102). Backer ve ark. ise D vitamin ile IFN- $\gamma$  düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bildirirken, TNF-alfa ve D vitamini düzeyleri arasında korelasyon saptamamışlardır (103) Azizieh ve ark., sağlıklı kadınlarda D vitamin düzeyleri ile proinflamatuvar sitokinler arasında (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$ ) anlamlı ilişki bulamamışlardır (101).

Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hem hasta hem de kontrol grubunda D vitamin düzeyleri ile IL-6, IL-8 ve TNF-alfa seviyeleri arasında korelasyon saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma FMS’de, D vitamin düzeylerinin sitokinler ile ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. FMS’de inflamasyon ve D vitamini arasındaki ilişkiyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın amaçlarından biri de son zamanlarda yapılan çalışmalarda bir immun-modülatör olduğu düşünülen K vitamin homologlarının kontrol grubuna kıyasla FMS’li hastalarda düzeylerini belirlemek, K vitamin düzeyleri ile klinik ve inflamatuvar sitokinlerle ilişkisi olup olmadığını değerlendirmektir.

K vitamini, Filokinon (PK, K1 vitamini) ve Nenakinon serileri (K2 vitamini) gibi bileşikler için genel bir terimdir. K1 vitamini diyetle aldığımız ana formu iken, K2 vitamini fermante gıdalar ve bağırsak florasında bulunur (11). Besin alım yetersizliğine bağlı K vitamin eksikliği çok nadir görülmekle birlikte genelde antibiyotik kullanımı, GIS hastalıkları, karaciğer ve safra kesesi rahatsızlıkları gibi durumlarda emilim bozukluğuna bağlı olarak gelişebilir (70).

Koagülasyon sistemi üzerindeki etkileri yanında son zamanlarda yapılan çalışmalarda, K vitaminlerinin merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, metabolizma, kas iskelet sistemi ve inflamasyonla ilişkili bir çok biyokimyasal reaksiyonda ko-faktör olarak görev aldığı gösterilmiştir (75).

Mevcut çalışmalarda, K vitamin takviyelerinin proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı saptanmış olup düşük K vitamin seviyelerinin yüksek IL-6, hücrelerarası adezyon molekülü-1, TFN $\alpha$ -2 ve CRP gibi proinflamatuvar belirteçler ile ilişkili olduğu bulunmuştur (6-8). İnflamasyon üzerindeki bu etkilerini interlökin-6 ve osteoprogetrin gibi sitokinlerin üretimini sağlayan gen ekspresyonlarını azaltarak gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca Nükleer Faktör Kappa (NF-K) $\beta$  üzerinde inhibisyon oluşturarak sitokin seviyelerini azalttığı hipotezi öne sürülmüştür (9). K vitamininin inflamasyon üzerindeki etkisinden yola çıkılarak bu vitaminin yeni bir immün-modüle edici faktör olabileceğini öngörülmektedir. İn vivo ve in vitro ortamlarda yapılan araştırmalarda, K vitamin takviyesinin proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı saptanmıştır (7, 8, 73).

Levent ve ark., yüksek K vitamin seviyelerinin kompleks bölgesel ağrı sendromu gelişiminde koruyucu olduğu ve bu etkisini NF-KB üzerinden inflamasyonu düzenleyerek gösterdiği hipotezini öne sürmüşlerdir (75). 2018 yılında Lasemi ve ark., MS'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuyla kıyasla daha düşük seviyede K2 vitamin düzeyi bulmuş ancak demiyelizan veya inflamasyon üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılammıştır (12). K vitamin düzeyleri ile OP arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, serum K vitamin düzeylerindeki düşüklük ile kemik mineral yoğunluğu ve kırık insidansı arasında ilişki gösterilmiş olup bu etkisini osteokalsin ve IL-6 üzerinden gösterdiği desteklenmiştir (11).

Literatürde K vitaminleri ve artrit arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Çalışmalar özellikle K vitamin takviyelerinin RA ve OA gibi hastalıklarda sinoviyum ve kartilaj üzerindeki inflamasyon baskılayıcı rolüne odaklanmıştır. K vitaminlerinin kartilaj ve sinoviyum üzerindeki etkilerini osteokalsin, metalloproteinaz-3 ve bazı proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılayarak oluşturdukları gösterilmiştir (10, 11, 78, 104). Bu durum serum K vitamin seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki olabileceği sorusunu akla getirmiş olup araştırmacıları bu alana yönlendirmiştir (78).

Khojah ve ark., K1 vitamininin (PK, MK-4, MK-7) RA hastalarında düşük olduğunu ve hastalık belirteçleri ile negatif korele olduğunu göstermişlerdir (11). 2011 yılında Japonya'da yapılan bir çalışmada ise RA hastalarının serum K2 vitamin(MK-4 ve MK-7) düzeylerinin sağlıklı popülasyona göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (104). Shea ve ark., K1 ve D vitaminin kartilaj üzerindeki etkisinden yola çıkarak planladıkları kohort çalışmasında bu vitaminlerin diz OA'ı üzerindeki etkisini incelemiş ve yeterli vitamin düzeylerinin daha iyi alt ekstremitte fonksiyonları ile ilişkili olduğunu bulmuştur (105). Misra ve ark., subklinik K vitamini eksikliğinin radyografik diz osteoartrit gelişimi ve MRG'da saptanan kırık hasarı ile ilişkili olduğunu bulmuştur (106). 2006 yılında Neogi ve ark. yürüttüğü bir çalışmada düşük serum PK vitamin seviyelerinin radyolojik olarak el ve diz OA gelişimi ile ilişkili olarak saptanmıştır (107). Başka bir çalışmada ise 378 yaşlı yetişkin değerlendirilmiş ve K vitamin takviyesi ile el OA gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır (108).



K vitamininin inflamasyon ile arasındaki ilişkisini inceleyen bazı çalışmalarda etiyopatogenezi anlamaya yönelik eş zamanlı olarak sitokin seviyeleri de değerlendirilmiştir. Shea ve ark., yaşlı erkek ve kadınlarda düşük PK seviyelerini yüksek CRP ve IL-6 ile ilişkilendirmiş olup K vitamininin potansiyel inflamasyondan koruyucu etkisi üzerine dikkat çekmişlerdir (6). K vitamin (PK)seviyeleri, Framingham Offspring Kohort çalışmasında IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler ile ters orantılı olarak bulunmuştur (5). Kafkas kökenli erişkinlerde yapılan bir kesitsel analizde ise serum düşük PK seviyeleri ile yüksek IL-6, CRP ve ICAM seviyeleri arasında ilişki saptanmıştır (5, 7, 8, 73, 75).

Görüldüğü üzere, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda K vitamin düzeylerinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. FMS’de her ne kadar inflamasyonun eşlik ettiğine dair kanıtlar bulunsa da FMS’nin inflamatuvar ve/veya otoimmün bir hastalık olduğu tartışmalıdır ve halen FMS’nin etiyopatogenezi bilinmemektedir. Çalışmamızda FMS’li hastalarda K1-K2 vitamin seviyeleri daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Her iki grupta K vitamin seviyeleri ile klinik parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ayrıca literatürden farklı olarak hem hasta hem de kontrol grubunda K vitamin ve IL-6 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptadık ( $p<0,01$ ). Bildiğimiz kadarıyla daha önce FMS’li hastalarda K vitamin düzeylerini ve inflamatuvar sitokinlerle ilişkisini inceleyen klinik bir çalışma yoktur. Bu bağlamda sonuçlarımızın literatürle karşılaştırılması zordur.

Dahası, serum K vitamin ölçümü için hala optimize bir yöntem yoktur. Bazı K vitamin bağımlı moleküllerin (protrombin, matrix gla protein ve osteokalsin) ölçümü dolaylı yoldan bir analiz verirken, direkt serum Filokinon ve Nenakinon düzeylerinin ölçümü daha bilgilendirici olabilir. K vitamin serum düzeylerinin direkt ölçümünde bile birçok farklı metot mevcuttur. Bu ölçüm metotlarının optimizasyon ve standardizasyonu daha analitik veriler elde edilmesi için önemlidir (109).

İnflamatuvar hastalıklarda, düşük K vitamin düzeyleri ile hastaların semptom süreleri arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Lasemi ve ark. MS’li hastalarda K2 vitamin düzeylerini değerlendirirken daha uzun süredir semptomları olan kadın hastalarda daha düşük K2 vitamin seviyeleri saptamışlardır. Bu durumun inflamasyon ilerledikçe vücutta K vitamin kullanımının artması, alımın azalması veya

bağırsaklardan emiliminin bozukluğu gelişmesi ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir (12). Biz çalışmamızda kullanılan tedavinin inflamasyon üzerindeki etkisini dışlamak amacıyla yeni tanı almış hastaları değerlendirdiğimiz için hastaların semptom süreleri çok kısa bir aralıktadır. Bu erken dönemde FMS ile K vitamin arasındaki inflamasyon aracılı ilişki tam olarak gelişmemiş olabilir. Hasta ve kontrol grubunda K vitamin düzeyleri ve IL-6 arasında korelasyon açısından benzer sonuçlar çıkması bu durumu desteklemektedir. Bununla birlikte bulduğumuz bu sonuçlar K vitamin düzeyleri ile sitokinler arasındaki ilişkinin tam olarak anlaşılamadığının bir göstergesidir.

Elde ettiğimiz bu sonuçlar FMS’de K vitamin düzeyleri ve inflamasyon arasındaki ilişkinin incelendiği ilk çalışma verileridir. FMS’nin otoimmün bir hastalık olmayışı, erken dönem hastaların değerlendirmeye alınmış olması, küçük bir örneklem düzeyinde yapılmış olması, vitamin ve sitokin ölçümlerinde farklı yöntemlerin kullanılması ve farklı etnik kökenli popülasyonlarda farklı beslenme şekillerinin olması çalışmamızın kısıtlılıkları olup elde ettiğimiz verileri etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, erken dönem FMS patogenezinde K ve D vitamin düzeylerinin etkili olmadığı saptanmıştır. Dahası vitamin düzeyleri ile klinik parametreler ve yaşam kalitesi arasında ilişki olmadığı görülmüştür. FMS’li hastalarımızda yüksek saptadığımız sitokin seviyeleri bu hastalıkta subklinik bir inflamasyonun görülebileceğini ve bu inflamasyonun hastalık aktivitesi ve fiziksel fonksiyonlarda güçsüzlükle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. FMS’de K vitaminleri ve inflamasyon arasındaki ilişkinin anlaşılabilmesi için metodolojik olarak iyi tasarlanmış daha büyük örneklem gruplu ve hastalığın geç dönemlerini de inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6.SONUÇ

Çalışmamızda yeni FMS tanısı almış 88 kadın hasta ve 87 sağlıklı kadın değerlendirmeye alındı. Her iki grupta K1-K2 vitamin, proinflamatuvar sitokinler (IL-6, IL-8 ve TNF-alfa) ve D vitamin düzeyleri karşılaştırıldı. Ağrı şiddeti için VAS ve hassas nokta sayısı, yaşam kalitesi için SF-36 ve hastalık etkilenim şiddeti için FIQ baz alınarak değerlendirme yapıldı. FMS'li hastalarda vitamin ve sitokin seviyelerinin ağrı, yaşam kalitesi ve hastalık etkilenim şiddeti ile ilişkisi değerlendirildi. K vitaminleri ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştırıldı. Çalışmamızın sonuçları;

- FMS'li hastalarda sağlıklı popülasyonla kıyasla K1-K2 vitamin seviyelerinde anlamlı bir fark saptamadık ve klinik parametreler ile arasında anlamlı bir ilişki gözlemedik
- IL-6 ve TNF-alfa seviyelerinin FMS'li hastalarda sağlıklı popülasyona kıyasla yüksek olduğunu saptadık ve IL-6 düzeyleri ile FIQ arasında ve TNF-alfa düzeyleri ile fiziksel rol güçlüğü arasında anlamlı ilişki olduğunu gördük
- Çalışmamızda K vitaminleri ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptarken, IL-8 ve TNF-alfa düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulamadık
- Her iki grup arasında D vitamin seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmadık. FMS'li hastalarda D vitamin düzeyleri ile yaşam kalitesi anketinde Enerji/canlılık/vitalite ve Ruhsal Sağlık skorları arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulduk

Sonuçlarımız erken dönem FMS'li hastalarda, K1-K2 vitamin düzeylerinin hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, klinik parametreler ve inflamasyon üzerinde etkisi olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte bu sonuçlar FMS'de subklinik bir inflamasyonun görülebileceğini ve bu inflamasyonun hastalık aktivitesi ve fiziksel fonksiyonlarda görülen güçsüzlükle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. FMS'de K vitaminleri ve inflamasyon arasındaki ilişkinin anlaşılabilmesi için daha büyük örneklem gruplu ve hastalığın geç dönemlerini de inceleyen metodolojik olarak iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

**KAYNAKLAR**

1. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *Jama*. 2014;311(15):1547-55.
2. Clauw DJ. Fibromyalgia: more than just a musculoskeletal disease. *American family physician*. 1995;52(3):843-51, 53-4.
3. Wallace D, Linker Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman M. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology*. 2001;40(7):743-9.
4. Gür A, Karakoç M, Nas K, Denli A, Saraç J. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatology*. 2002;29(2):358-61.
5. Shea MK, Booth SL, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino Sr RB, Dawson-Hughes B, et al. Vitamin K and vitamin D status: associations with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiology*. 2007;167(3):313-20.
6. Shea MK, Dallal GE, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, O'Donnell CJ, Gundberg CM, et al. Vitamin K, circulating cytokines, and bone mineral density in older men and women. *Am J Clinical Nutrition*. 2008;88(2):356-63.
7. Reddi K, Henderson B, Meghji S, Wilson M, Poole S, Hopper C, et al. Interleukin 6 production by lipopolysaccharide-stimulated human fibroblasts is potently inhibited by naphthoquinone (vitamin K) compounds. *Cytokine*. 1995;7(3):287-90.
8. Ohsaki Y, Shirakawa H, Hiwatashi K, Furukawa Y, Mizutani T, Komai M. Vitamin K suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation in the rat. *Bioscience, biotechnology, biochemistry*. 2006;70(4):926-32.
9. Ide Y, Zhang H, Hamajima H, Kawaguchi Y, Eguchi Y, Mizuta T, et al. Inhibition of matrix metalloproteinase expression by menatetrenone, a vitamin K2 analogue. *Oncology Reports*. 2009;22(3):599-604.
10. Okamoto H. Vitamin K and rheumatoid arthritis. *IUBMB life*. 2008;60(6):355-61.

11. Khojah HM, Ahmed S, Abdel-Rahman MS, Alkhalil KM, Hamza A-B. Vitamin K homologs as potential biomarkers for disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Mineral Metabolism*. 2017;35(5):529-35.
12. Lasemi R, Kundi M, Moghadam NB, Moshammer H, Hainfellner JA. Vitamin K2 in multiple sclerosis patients. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2018;130(9-10):307-13.
13. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatology* 2005;75(32):6-21.
14. Durmuş O. Fibromiyalji: Kısa Bir Gözden Geçirme. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2014;7(1):24-30.
15. Boissevain MD, McCain GA. Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome. I. Medical and pathophysiological aspects. *Pain*. 1991;45(3):227-38.
16. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheumatism: Official J American College of Rheumatology*. 1990;33(2):160-72.
17. Ata AM, Çetin A. Fibromiyalji Tanımı, Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2015;8(3):1-4.
18. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(2):140-4.
19. Turhanoglu AD, Yilmaz Ş, Kaya S, Dursun M, Kararmaz A, Saka G. The epidemiological aspects of fibromyalgia syndrome in adults living in turkey: a population based study. *J Musculoskeletal Pain*. 2008;16(3):141-7.
20. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *Jama*. 2004;292(19):2388-95.

21. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nature Reviews Rheumatology*. 2011;7(9):518.
22. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics*. 2007;8.
23. Ay S. Fibromiyalji Sendromunun Patogenezi. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015;8(3):5-9.
24. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatology International*. 2003;23(3):104-7.
25. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheumatism*. 1994;37(11):1583-92.
26. Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Medicine*. 2009;122(12):S22-S30.
27. Nørregaard J, Bülow P, Vestergaard-Poulsen P, Thomsen C, Danneskiold-Samsøe B. Muscle strength, voluntary activation and cross-sectional muscle area in patients with fibromyalgia. *Rheumatology*. 1995;34(10):925-31.
28. Atzeni F, Talotta R, Masala I, Giacomelli C, Conversano C, Nucera V, et al. One year in review 2019: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(116):S3-S10.
29. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta J-K. Decreased central  $\mu$ -opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neuroscience*. 2007;27(37):10000-6.
30. Guedj E, Taieb D, Cammilleri S, Lussato D, de Laforte C, Niboyet J, et al. 99m Tc-ECD brain perfusion SPECT in hyperalgesic fibromyalgia. *European J Nuclear Medicine Molecular Imaging*. 2007;34(1):130-4.
31. Guedj E, Cammilleri S, Niboyet J, Dupont P, Vidal E, Dropinski J-P, et al. Clinical correlate of brain SPECT perfusion abnormalities in fibromyalgia. *J Nuclear Medicine*. 2008;49(11):1798-803.

32. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neuroscience*. 2007;27(15):4004-7.
33. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Research Treatment*. 2012;2012.
34. Demir H. Fibromiyalji Sendromu. Beyazova M, Kutsal YG, editors 2016.
35. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia—a review. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):273-9.
36. Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC*. 2011;12(1):245.
37. Coşkun NC. Fibromiyalji Sendromunda Klinik, Tanı, Ayırıcı Tanı. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2015;8(3):15-21.
38. Veale D, Kavanagh G, Fielding J, Fitzgerald O. Primary fibromyalgia and the irritable bowel syndrome: different expressions of a common pathogenetic process. *Rheumatology*. 1991;30(3):220-2.
39. Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, Karaaslan Y, Kosar A. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatology International*. 2014;34(9):1275-80.
40. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Research*. 2010;62(5):600-10.
41. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care*. 2014;66(9):1364-73.
42. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji sendromu: tanı ve tedavi. *Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 1999;5(1):73-82.

43. Goldenberg DL. Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *Am J Medicine*. 2009;122(12):S14-S21.
44. Ablin J, Fitzcharles M-A, Buskila D, Shir Y, Sommer C, Häuser W. Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. *Evidence-Based Complementary Alternative Medicine*. 2013;2013.
45. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco J, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(4):536-41.
46. Burckhardt C, Goldenberg D, Crofford L, Gerwin R, Gowans S, Jackson K, et al. Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children. Glenview : American Pain Society. 2005;109.
47. Häuser W, Eich W, Herrmann M, Nutzinger DO, Schiltenswolf M, Henningsen P. Fibromyalgia syndrome: classification, diagnosis, and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2009;106(23):383.
48. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(2):318-28.
49. Genç A. Fibromiyalji Sendromunda Nonfarmakolojik Tedavi Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2015;8(3):36-44.
50. Williams DA, Cary MA, Groner KH, Chaplin W, Glazer LJ, Rodriguez AM, et al. Improving physical functional status in patients with fibromyalgia: a brief cognitive behavioral intervention. *J Rheumatology*. 2002;29(6):1280-6.
51. Thieme K, Flor H, Turk DC, therapy. Psychological pain treatment in fibromyalgia syndrome: efficacy of operant behavioural and cognitive behavioural treatments. *Arthritis Research*. 2006;8(4):121.



52. Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, Bidonde J, Dal Bello-Haas V, Danyliw AD, et al. Exercise therapy for fibromyalgia. *Current Pain Headache Reports*. 2011;15(5):358.
53. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. *Handbook Clinical Neurology*. 2014;119:513-27.
54. Şendur ÖF, Aydın E. Fibromiyalji Sendromu Tedavisine Kanıta Dayalı Tıp Açısından Yaklaşım. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2015;8(3):57-62.
55. Külcü DG, Gülşen G. Fibromiyalji Sendromlu Bir Grup Hastada Fizik Tedavi Programının Uykusuzluk Şiddeti Üzerine Etkisi. *Turkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2009;55(2).
56. Özgen M. Fibromiyaljide Kaplıca Tedavisi. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2018;11(1):37-42.
57. Gur A. Physical therapy modalities in management of fibromyalgia. *Current Pharmaceutical Design*. 2006;12(1):29-35.
58. Buckelew SP, Conway R, Parker J, Deuser WE, Read J, Witty TE, et al. Biofeedback/relaxation training and exercise interventions for fibromyalgia: a prospective trial. *Arthritis Rheumatism*. 1998;11(3):196-209.
59. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. *Current Pain Headache Reports*. 2016;20(4):25.
60. Choy EH, Mease PJ, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Crits-Christoph P, Walker DJ, et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with fibromyalgia: pooled analysis of data from five clinical trials. *Clinical Rheumatology*. 2009;28(9):1035-44.
61. Verdu B, Decosterd I, Buclin T, Stiefel F, Berney A. Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs*. 2008;68(18):2611-32.
62. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young Jr JP, Martin SA, Haig GM, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief

- (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain*. 2008;136(3):419-31.
63. Öncü J. Fibromiyalji Sendromunda Farmakolojik Tedavi. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2015;8(3):28-35.
  64. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu H, Keck Jr PE, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheumatism*. 2007;56(4):1336-44.
  65. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Medicine*. 2003;114(7):537-45.
  66. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9(2):164-73.
  67. Boomershine CS, Crofford LJ. A symptom-based approach to pharmacologic management of fibromyalgia. *Nature Reviews Rheumatology*. 2009;5(4):191.
  68. Kibar S. Fibromiyalji Sendromu Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Yöntemleri. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2015;8(3):50-6.
  69. Edwards A, Blackburn L, Christie S, Townsend S, David J. Food supplements in the treatment of primary fibromyalgia: a double-blind, crossover trial of anthocyanidins and placebo. *J Nutritional Environmental Medicine*. 2000;10(3):189-99.
  70. Schwalfenberg GK. Vitamins K1 and K2: the emerging group of vitamins required for human health. *J Nutrition Metabolism*. 2017;2017.
  71. Cairns JR, Williamson MK, Price PA. Direct identification of  $\gamma$ -carboxyglutamic acid in the sequencing of vitamin K-dependent proteins. *Analytical Biochemistry*. 1991;199(1):93-7.
  72. Gancheva SM, Zhelyazkova-Savova MD. Vitamin K2 improves anxiety and depression but not cognition in rats with metabolic syndrome: a role of blood glucose? *Folia Medica*. 2016;58(4):264-72.

73. Koshihara Y, Hoshi K, Shiraki M. Vitamin K2 (menatetrenone) inhibits prostaglandin synthesis in cultured human osteoblast-like periosteal cells by inhibiting prostaglandin H synthase activity. *Biochemical Pharmacology*. 1993;46(8):1355-62.
74. Shea KM, Cushman M, Booth SL, Burke GL, Chen H, Kritchevsky SB. Associations between vitamin K status and haemostatic and inflammatory biomarkers in community-dwelling adults. *Thrombosis Haemostasis*. 2014;112(09):438-44.
75. Ediz L, Hiz O, Meral I, Alpayci M. Complex regional pain syndrome: A vitamin K dependent entity? *Medical Hypotheses*. 2010;75(3):319-23.
76. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004;109(21):2-10.
77. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation—mechanisms and therapeutic targets. *Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular biology*. 2012;32(8):1771-6.
78. Ebina K, Shi K, Hirao M, Kaneshiro S, Morimoto T, Koizumi K, et al. Vitamin K2 administration is associated with decreased disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*. 2013;23(5):1001-7.
79. Özgen M, Aydoğan AM, Uygur A, Armağan O, Berkan F, Mutlu F. Evaluation of D Vitamin Levels in Fibromyalgia Syndrome. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 41(2):161-5.
80. Altindag O, Ögüt E, Gur A, Gursoy S, Gunay M. Serum vitamin D level and its relation with clinical parameters in fibromyalgia as a neuropathic pain. *Orthop Muscular Syst*. 2014;3:171.
81. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2012;71(1):50-61.
82. Olama SM, Senna MK, Elarman MM, Elhawary G. Serum vitamin D level and bone mineral density in premenopausal Egyptian women with fibromyalgia. *Rheumatology international*. 2013;33(1):185-92.

83. Okyay R, Kocyigit B, Gursoy S. Vitamin D Levels in Women with Fibromyalgia and Relationship between Pain, Tender Point Count and Disease Activity. *Acta Medica Mediterranea*. 2016;32(1):243-7.
84. Makrani AH, Afshari M, Ghajar M, Forooghi Z, Moosazadeh M. Vitamin D and fibromyalgia: a meta-analysis. *The Korean J Pain*. 2017;30(4):250.
85. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (nrs pain), mcgill pain questionnaire (mpq), short-form mcgill pain questionnaire (sf-mpq), chronic pain grade scale (cpgs), short form-36 bodily pain scale (sf-36 bps), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (icoap). *Arthritis care research*. 2011;63(11):240-52.
86. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatology International*. 2000;20(1):9-12.
87. Armstrong D, Meenagh G, Bickle I, Lee A, Curran E-S, Finch M. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clinical Rheumatology*. 2007;26(4):551-4.
88. Ware JE, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Medical Care*. 1995;33(4):267-79.
89. Kocyigit H. Kisa Form-36 (KF-36)'nm Turkce versiyonunun guvenilirliigi ve gecerliliigi. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12:102-6.
90. Bhatti SA, Shaikh NA, Irfan M, Kashif SM, Vaswani AS, Sumbhai A, et al. Vitamin D deficiency in fibromyalgia. *JPMA*. 2010;60(11):949.
91. Okifuji A, Bradshaw DH, Olson C. Evaluating obesity in fibromyalgia: neuroendocrine biomarkers, symptoms, and functions. *Clinical Rheumatology*. 2009;28(4):475-8.

92. Özcan DS, Aras M, Köseoğlu BF, Güven ŞŞ. Fibromiyalji sendromlu kadın hastalarda yaşam kalitesi ve ilişkili durumlar. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2013;19(2).
93. Jiao J, Davis Iii J, Cha S, Luedtke C, Vincent A, Oh T. Association of rheumatic diseases with symptom severity, quality of life, and treatment outcome in patients with fibromyalgia. *Scandinavian J Rheumatology*. 2016;45(1):49-56.
94. Seo SR, Park DJ, Kang JH, Lee JW, Lee KE, Wen L, et al. Cross-cultural adaptation of the Revised Korean version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire: its association with physical function and quality of life. *International J Rheumatic Diseases*. 2016;19(5):459-64.
95. Mendieta D, De la Cruz-Aguilera DL, Barrera-Villalpando MI, Becerril-Villanueva E, Arreola R, Hernández-Ferreira E, et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. *J Neuroimmunology*. 2016;290:22-5.
96. Bote ME, García JJ, Hinchado MD, Ortega E. Inflammatory/stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19(6):343-51.
97. Ernberg M, Christidis N, Ghafouri B, Bileviciute-Ljungar I, Löfgren M, Bjersing J, et al. Plasma cytokine levels in fibromyalgia and their response to 15 weeks of progressive resistance exercise or relaxation therapy. *Mediators of inflammation*. 2018;2018.
98. Tandeter H, Grynbaum M, Zuili I, Shany S, Shvartzman P. Serum 25-OH vitamin D levels in patients with fibromyalgia. *IMAJ*. 2009;11(6):339-42.
99. Akar N, Çağlar NS, Aytekin E, Akar A, Aksu Ö, Öz N. Low levels of serum vitamin D3 are associated with fibromyalgia syndrome in pre-menopausal women: A pilot study. *Turkish J Physical Medicine Rehabilitation*. 2020;66(1):67.
100. Dogru A, Balkarli A, Cobankara V, Tunc SE, Sahin M. Effects of vitamin D therapy on quality of life in patients with fibromyalgia. *The Eurasian J Medicine*. 2017;49(2):113.

101. Azizieh F, Alyahya KO, Raghupathy R. Association between levels of vitamin D and inflammatory markers in healthy women. *J Inflammation Research*. 2016;9:51.
102. Peterson CA, Heffernan ME. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25 (OH) D concentrations in healthy women. *J Inflammation*. 2008;5(1):10.
103. Barker T, Martins TB, Hill HR, Kjeldsberg CR, Dixon BM, Schneider ED, et al. Circulating pro-inflammatory cytokines are elevated and peak power output correlates with 25-hydroxyvitamin D in vitamin D insufficient adults. *European J applied physiology*. 2013;113(6):1523-34.
104. Ahmed S, Kishikawa N, Ohyama K, Imazato T, Ueki Y, Kuroda N. Selective chemiluminescence metot for monitoring of vitamin K homologues in rheumatoid arthritis patients. *Talanta*. 2011;85(1):230-6.
105. Shea M, Loeser R, McAlindon T, Houston D, Kritchevsky S, Booth S. Sufficient vitamin K status combined with sufficient vitamin D status is associated with better lower extremity function: a prospective analysis of two knee osteoarthritis cohorts. *Arthritis Care Research*. 2017;70(8):1150.
106. Misra D, Booth SL, Tolstykh I, Felson DT, Nevitt MC, Lewis CE, et al. Vitamin K deficiency is associated with incident knee osteoarthritis. *Am J Medicine*. 2013;126(3):243-8.
107. Neogi T, Booth SL, Zhang YQ, Jacques PF, Terkeltaub R, Aliabadi P, et al. Low vitamin K status is associated with osteoarthritis in the hand and knee. *Arthritis Rheumatism*. 2006;54(4):1255-61.
108. Neogi T, Felson D, Sarno R, Booth S. Vitamin K in hand osteoarthritis: results from a randomised clinical trial. *J Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(11):1570-3.
109. Fusaro M, Gallieni M, Rizzo MA, Stucchi A, Delanaye P, Cavalier E, et al. Vitamin K plasma levels determination in human health. *Clinical Chemistry Laboratory Medicine*. 2017;55(6):789-99.

