

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN
HASTALARDA FİBROMYALJİ SENDROMU
SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN
İNCELENMESİ**

**Uzmanlık Tezi
Dr. İlhami BERBER**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İdris ŞAHİN

MALATYA – 2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iii
GRAFİKLER ve ŞEKİLLER.....	iv
KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	38
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ.....	53
7. ÖZET.....	54
8. ABSTRACT.....	56
9. KAYNAKLAR.....	58

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım, her zaman şükranla anacağım çok değerli hocalarım Prof. Dr. İsmet AYDOĞDU'ya, Prof. Dr. Ali ARICAN'a, Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN'a, Doç. Dr. İdris ŞAHİN'e, Doç. Dr. Melih KARINCAOĞLU'na, Doç. Dr. Murat ALADAĞ'a, Doç. Dr. İrfan KUKU'ya, Doç. Dr. İbrahim ŞAHİN'e, Doç. Dr. Ayşe ÇIKIM SERTKAYA'ya, Doç. Dr. Emin KAYA'ya, Doç. Dr. Muhsin Murat Muhip HARPUTLUOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Yüksel SEÇKİN'e, Yrd. Doç. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali ERKURT'a, Kardiyoloji, Enfeksiyon ve Göğüs Hastalıkları rotasyonları sırasında bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR'e, Prof. Dr. Hasan PEKDEMİR'e, Doç. Dr. Yaşar Bayındır'a, Doç. Dr. Zeynep Ayfer AYTEMUR'a, Doç. Dr. Yasemin ERSOY'a, Doç. Dr. Süleyman Savaş HACIEVLİYAGİL'e, Doç. Dr. Özkan YETKİN'e, Doç. Dr. Üner KAYABAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Mehmet CANSEL'e, Yrd. Doç. Dr. Nusret AÇIKGÖZ'e, Yrd. Doç. Dr. Jülide YAĞMUR'a, Yrd. Doç. Dr. Necip ERMİŞ'e, Yrd. Doç. Dr. Gazi GÜLBAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Funda YETKİN'e, Yrd. Doç. Dr. Hilal ERMİŞ'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde çalışan tüm yardımcı sağlık personelimize, her zaman desteğini ve sıcaklığını hissettiğim sevgili eşime, oğluma ve beni bugünlere getiren anne ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Dr. İlhami BERBER

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: ABD, Japonya ve Avrupa ülkelerinde KBY sıklığı.....	4
Tablo 2: Ülkemizde son dönem böbrek yetmezliği sebepleri.....	5
Tablo 3: Son dönem böbrek yetmezliği evreleri.....	5
Tablo 4: KBY'nin ortaya çıkışı.....	6
Tablo 5: Böbrek hastalıklarında risk faktörleri.....	7
Tablo 6: KBY'nin klinik özellikleri.....	15
Tablo 7: Hemodiyaliz komplikasyonları.....	23
Tablo 8: Renal transplantasyonun kontraendike olduğu durmlar.....	25
Tablo 9: Çalışmaya alınan hastaların dermografik ve lab. Özellikleri.....	42
Tablo 10: Fibromiyaljili olan ve olmayan hasta grupları.....	47

GRAFİKLER ve ŞEKİLLER

Grafik 1: Fibromiyalji hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.....	41
Grafik 2: KBY'nin etyolojik sebepleri.....	41
Grafik 3: Her üç hasta grubunda fibromiyalji oranları.....	43
Grafik 4: Diyaliz süresi ile fibromiyalji ilişkisi.....	43
Grafik 5: KBY'li hastaların eğitim durumlarının karşılaştırılması.....	44
Grafik 6: Fibromiyaljili hastaların eğitim durumları karşılaştırılması.....	44
Grafik 7: Fibromiyalji sendromu (+) ve (-) olan hastaların Mg düzeyleri.....	45
Grafik 8: Fibromiyalji sendromu (+) ve (-) olan hastaların PTH düzeyleri.....	46
Grafik 9: Fibromiyalji sendromu (+) ve (-) olan hastaların TSH düzeyleri.....	47
Şekil 1: FMS'de 18 hassas nokta.....	34

KISALTMALAR LİSTESİ

ACEİ	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ARB	: Anjiotensin reseptör blokeri
DKB	: Diastolik kan basıncı
DM	: Diabetes mellitus
EKG	: Elektrokardiografi
EPO	: Rekombinant insan eritropoietini
FMS	: Fibromiyalji sendromu
GFD	: Glomerül filtrasyon değeri
HD	: Hemodiyaliz
İKH	: İskemik kalp hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KKB	: Kalsiyum kanal blokeri
NKF	: Natioanal Kidney Foundation (Ulusal Böbrek Vakfı)
NYHA	: Newyork Heart Association
OKB	: Ortalama kan basıncı
PD	: Periton Diyalizi
PTH	: Paratiroid hormon
RAAS	: Renin anjiotensin aldosteron sistem
RRT	: Renal replasman tedavisi
SAPD	: Sürekli ayaktan periton diyalizi
SDBY	: Son dönem böbrek yetersizliği
SKB	: Sistolik kan basıncı
TGF	: Transforming growth factor
TND	: Türk Nefroloji Derneği
USRDS	: United States Renal Data Sistem

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama, metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir. Üremi, KBY'nin neden olduğu tüm klinik ve biyokimyasal anormallikleri içeren bir deyimdir. Birçok kaynakta KBY ile eş anlamda kullanılmaktadır. KBY medikal yönünün yanı sıra hastaların sosyal, ekonomik ve psikolojik durumlarını da etkilemektedir. Türk Nefroloji Derneği 2008 kayıtlarına son dönem böbrek hastalığı nedeni ile renal replasman tedavisi gören hasta sayısı 52827 olarak belirlenmiştir.

Fibromiyalji Sendromu (FMS) nedeni bilinmeyen, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı yorgunluk, vücudun çeşitli yerlerinde duyarlı noktalar ve sıklıkla baş ağrısı, sabah sertliği, psikolojik bozukluklar, karın ağrısı, dismenore gibi birçok belirtinin eşlik edebildiği edinilmiş bir sistemik bozukluktur. Tüm kronik ağrı sendromlarında olduğu gibi iş gücü kaybına, psikolojik bozukluklara, yüksek tanı/tedavi maliyetlerine yol açmaktadır. FMS'de tedavinin ana basamakları hasta eğitimi, farmakolojik tedavi, aerobik egzersiz ve fizik tedavidir. Tedavi yaklaşımları ile periferik ve santral analjezi sağlanmalı, uyku bozuklukları ve psikolojik bozukluklar düzeltilmeli, kas ve yüzeysel dokulardaki kan akımı arttırılmalıdır. Henüz FMS'nin tedavisinde tatmin edici bir noktaya ulaşılamamıştır (1,2).

Fibromiyalji sendromunun özel popülasyonlarda araştırılması ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır. KBY'li hastalarda görülen majör komplikasyondan biriside

romatolojik sorunlar olduğu ortaya konulmuştur. Ancak literatürde, KBY'li hastalarda fibromiyaljinin sıklığını araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu nedenle çalışmamızda FMS'nun prediyaliz, periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarındaki görülme sıklığını ve FMS'nun serum BUN, kreatinin (Cre), üre, hemoglobin (Hgb), tiroid sitümölan hormon (TSH), sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), B12, folat, paratiroid hormon (PTH), D vitamini gibi parametrelerle ve demografik (yaş, cinsiyet, diyaliz süresi, ...) gibi parametrelerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Kronik böbrek yetersizliği (KBY) ilerleyici bir böbrek hastalığı varlığında, böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonlarının kalıcı kaybı olarak tanımlanabilir (1). Daha ayrıntılı bir tanımla; KBY; üç ay veya daha uzun süren böbrek hasarı veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) <60 ml/dak./1.73 m² olması durumu, böbrek hasarı ise patolojik anormalliklerin veya hasar göstergelerinin (kan veya idrar testleri veya görüntüleme çalışmaları gibi) varlığı olarak tanımlanmaktadır (2). KBY, mutlak nefron sayısı ve fonksiyonlarındaki azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) götüren pek çok etyolojik sebebi olan, patofizyolojik bir süreçtir.

Kronik böbrek yetersizliğine yol açan primer nedenin saptanması her zaman mümkün olmaz. Böbrek hastalıklarının genellikle sinsi bir şekilde seyretmesi ve hekime ancak SDBY'nin geliştiği aşamada başvurulması bu durumun önde gelen sebebidir. SDBY geliştiği zaman ise böbrek biyopsisi yapmanın bir endikasyonu yoktur. Ayrıca, biyopsi yapılsa bile, çoğu kez nonspesifik bulgular ile karşılaşılır ve altta yatan sebep ortaya çıkarılamaz. O sebeple, ülkeden ülkeye değişmek üzere, KBY'li hastaların %20 ile %35'inde altta yatan primer olayın saptanabilmesi mümkün olmaz. KBY birçok nedenle gelişebilir. Obstrüktif üropati, primer interstisyel nefrit ve iskemik nefropati gibi nonglomerüler hastalıklar sıklıkla yeni başlayan hipertansiyon ya da asemptomatik hematüri nedeni ile yapılan araştırma

esnasında saptanır. Proteinüri ya da nefrotik sendromla ortaya çıkan fakat infeksiyon, kollajen-vasküler hastalık veya malignite bulgusu olmayan hastalarda idyopatik glomerülonefrit olasılığı vardır. Primer böbrek hastalığı olan hastalar ya asemptomatik ya da kronik böbrek hastalığının non-spesifik semptomlarına sahip oldukları için, tanı için sıklıkla böbrek biyopsisi gerekir. Sekonder böbrek hastalıkları tam bir anamnez ve fizik muayene ile birlikte rutin kan analizleri olguların % 60-70'den fazlasında KBY'nin etyolojisini ortaya koyar. Hipertansiyon ve diyabet genellikle KBY'ne neden olmadan önce en az 10 yıllık hikâyeye sahiptir. SDBY'ne neden olan hipertansiyon, sıklıkla kontrolsüz ve akselere hipertansiyondur. Anamnez, analjezikler ya da ağır metaller gibi nefrotoksinlere maruz kalmayı veya lupus, orak hücreli anemi ya da malignite gibi sistemik hastalıklara ait bulguları ortaya çıkabilir (3).

Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Amerika Birlesik Devletleri (ABD)'nde SDBY nedenleri arasında diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon ilk sıralarda yer almaktadır. (Tablo 1) (4,5,6,7). Ülkemizdeki SDBY sebepleri Tablo 2'de verilmiştir (9,10,11).

Tablo 1: ABD, Japonya ve Avrupa Ülkelerinde Kronik Böbrek Yetmezliği Nedenleri (%)

Etiyoloji	ABD	Avrupa	Japonya
Kronik glomerülonefrit	8.3	13.9	33.4
Diyabetes mellitus	44.4	20.1	35.7
Hipertansiyon	26.3	16.3	7.3
Ürolojik nedenler	1.6	-	-
Kistik hastalık	2.3	5.8	2.4
Kronik interstisyel nefrit	-	10.3	-
Diğerleri (nedeni belli)	11.1	14.5	11.1
Nedeni belli olmayanlar	5.9	19	10.1

Tablo 2: Türkiye’deki SDBY Nedenleri (2003)

Etiyoloji	%Oranı
Kr. Glomerülonefrit	%15.9
Diyabetes mellitus	%22.8
Hipertansiyon	%16.7
Ürolojik nedenler	%9.5
Kistik hastalık	%2.8
Kronik interstisyel nefrit	%5.9
Diğerleri (nedeni belli)	%8.2
Nedeni belli olmayanlar	%18.2

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. KBY’den etkilenmeyen organ veya sistem yok gibidir. Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından, üremiye kadar değişen bir spektrum gösterir. Böbrek yetmezliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak, fonksiyonel değişikliklere göre evrelendirmek klinik açıdan yararlıdır (8) (Tablo 3). KBY’nin erken evresinde sadece böbreğin fonksiyonel rezervinde azalma vardır. Böbreğin eksresyon, biyolojik ve regülatuar fonksiyonları genellikle iyi olduğu için klinik belirti veya bulgu görülmez. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dk’nın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir.

Tablo 3: Son Dönem Böbrek Yetmezliği Evreleri

Evre 1	GFR 90 ml/dk	Böbrek hasarı ile birlikte normal veya artmış, GFR
Evre 2	GFR 60-89 ml/dk	Kanıtlanmış böbrek hasarı
Evre 3	GFR 30-59 ml/dk	Orta derecede böbrek yetmezliği
Evre 4	GFR 15-29 ml/dk	Şiddetli böbrek yetmezliği
Evre 5	GFR < 15 ml/dk	Son dönem böbrek yetmezliği

Böbreğin kronik hastalıklarının %90'ından fazlası SDBY ile sonuçlanır. Tablo 4 (7).

Tablo 4. KBY Ortaya Çıkışı ve SDBY İlerleyişine Etkili Faktörler

• Etnik köken ve ırk	• Cinsiyet	• Düşük sosyoekonomik düz
• Sigara içmek	• Alkol alışkanlığı	• Aile öyküsü
• Analjezik bağımlılığı	• Uyuşturucu alışkanlığı	• İleri yaş
• Oksidatif stres	• Hiperlipidemi	• İnsülin direnci
• Anemi	• Proteinuri	• Yüksek kan basıncı

SDBY, böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz ve transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin (RRT) uygulandığı klinik bir tablodur.

Üremi ise akut veya KBY sonucu oluşan ve tüm organlardaki fonksiyon bozukluğunu yansıtan klinik ve laboratuvar bir sendromu tanımlar. Akut hasarlanmayı takiben böbrek, fonksiyonlarını tekrar düzelebilir (7).

FİZYOPATOLOJİSİ

Terminal dönem böbrek histolojik bulgular, asıl patolojiyi belirtmekte yetersiz kalır. Bu gözlem, primer lezyonun terminal dönem böbrek hastalığının meydana gelişinde tek sebep olmadığını, başka sorumlu mekanizmaların morfolojik yanıtlara yol açtığı fikrini destekler. Fazla miktarlarda ekstraselüler matriks birikmesi sonucunda glomerüller sklerotik bir hal almıştır. Periglomerüler bölge ve interstisium sklerotiktir. Interstisiumda ayrıca makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu ile birlikte inflamasyon vardır. Tubuluslar, çoğunluk itibariyle atrofikdir, kalan fonksiyonel tubuluslar ise hipertrofikdir. Total böbrek kitlesinin zarar görmesinden sonra, adaptif değişiklikler, kalan nefronların da bozulmasına yol açar (Hemodinamik Teori). Bu

teoriye göre kompensatuvar glomerüler hiperperfüzyon ve hiperfiltrasyon, glomerüler hipertansiyonla birlikte, proteinürinin artmasına ve progressif glomerüler skleroza yol açar. Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmaların sonuçlarına göre, diyet proteinin kısıtlanması ve hipertansiyonun azaltılması, hastalığın progresyonunu önlemekte veya yavaşlatmaktadır. Bu sonuçlar hiperfiltrasyon ve glomerüler hipertansiyonun azalması ile açıklanmaktadır (12). KBY fizyopatolojisini incelemek için geliştirilen sıçan modelleri kullanılarak, hastalık için diğer risk faktörleri (progression promoters) de açıklığa kavuşturulmuştur (Tablo 5).

TABLO 5: Böbrek Hastalığında Risk Faktörleri (Progression promoters)

- | | |
|---------------------------|--------------------------------|
| 1. Sistemik Hipertansiyon | 2. Glomerüler Hipertansiyon |
| 3. Proteinüri | 4. Hiperlipidemi |
| 5. Diyet proteini | 6. Intraglomerüler koagülasyon |
| 7. Interstisiyel nefrit | |

Morfolojik Özellikler

Morfoloji olarak progressif böbrek hastalığı iki büyük patolojik olay içerir:

1) Mezenşimal bölgenin genişlemesi dolayısıyla glomerüler kapillerler daralmıştır. Mezenşimal bölgedeki genişleme mezenşimal matriks birikmesindedir. Bu matriks içinde tip IV ve V kollajen, fibronektin, laminin, heparin sülfat, kondroitin sülfat proteoglikanlar mevcuttur (13). Bunlardan başka mezenşimal hücre poliferasyonu ve kemik iliğinden gelen makrofajların birikmesi de söz konusudur (14). Mezenşimal hücrelerin poliferasyonu, ekstrasellüler matriksin birikmesi ve makrofaj infiltrasyonu birbirleri ile ilgili olaylardır.

2) İkinci komponent, ekstrasellüler matriksin progressif yıkılmasıdır (15). Morfometrik çalışmalar, insan böbrek dokusunda renal disfonksiyonun yaygınlığı ile tubulo-interstisiyel hastalığın derecesi arasında çarpıcı bir korelasyon olduğunu göstermiştir (16, 17). Obstrüktif üropati, analjezik böbreği, piyelonefrit gibi olaylarda lezyon, tubulointerstitiyumdadır. Bu hastalıklarda interstisiyel hastalık, böbrek fonksiyonları kaybında merkezi bir rol oynar. İster primer, ister sekonder olsun, interstitiyumdaki değişiklikler, glomerüler mezenşimde olduğu gibi, interstisiyel

fibroblastların poliferasyonu, matriks depolanmasını artması, makrofaj ve lenfosit infiltrasyonunu içerir. Moleküler faktörler mezenşimal ve interstisyel hücre poliferasyonu ve ekstrasellüler matriks depolanmasından çeşitli hormonlar, growth faktörler, sitokinler ve biyolojik olarak aktif lipidler sorumludur. Bu bilgiler, büyük ölçüde in vitro çalışmalardan elde edilmiştir, fakat immünohistokimya, in-situ hibridizasyon ve transgenik hayvanlarda yapılan invivo çalışmalar da vardır.

Transforming Growth Faktör - B

Makrofaj ve trombositleride içeren bazı hücrelerde sentez edilen 25 kDa büyüklüğünde homodimer bir moleküldür (18). TGF-B keza glomerül mezenşim hücrelerinde de sentez edilir. Bu peptid, hedef hücrenin poliferasyon durumuna bağlı olarak ve diğer growth faktörlerin varlığı veya yokluğu ile ilgili olarak bifonksiyonel modülatör gibi etki eder. Tüm glomerüler hücre tipleri ve renal interstisyel fibroblastlar dahil çoğu hücreler, TGF-B için reseptör ihtiva ederler. TGF-B kültürlerde mezenşimal hücre poliferasyonunu inhibe eder, fakat bu hücrelerin kollagen ve fibronektin sentezini uyardığı gösterilmiştir (19).

Antitimosit serum injeksiyonu yapılarak 1-28 gün içinde mezanşioproliferatif glomerulonefrit oluşturulmuş sıçan modellerinde, glomerüllerde proteoglikan sentezinin kontrollerin 50 katı kadar arttığı gösterilmiştir.

Fibronektin sentezi de artar. Bu artışların, TGF-B ile durdurulduğu gösterilmiştir. Yine Mezanşioproliferatif glomerulonefrit modellerinde TGF-B antikollarının injeksiyonu ile hastalığın belirgin olarak durdurulduğu gösterilmiştir (20).

İnsulin-like Growth Faktör - 1 (IGF-I)

IGF-1, karaciğerde sentez edilir ve dolaşımdaki miktarı growth hormon tarafından kontrol edilir. Esas olarak toplayıcı tüplerde bulunursada çeşitli tip fibroblastlar ve mezanşimal hücrelerde de sentez edilmektedir. Ayrıca, mezanşimal hücreler, endotel hücreleri, proksimal tüp hücreleri, interstisyel fibroblastlar IGF-1 için reseptör içerirler. IGF-1, mezanşimal hücre kültürlerinde mitojenik olduğu için, IGF1'in aşırı yapımı, transgenik hayvanlarda böbrek ve glomerülerin büyümesine yol açar (14). Böbrek için zararlı diğer mekanizmalar söz konusu değilse tek başına IGF-1 'in morfoloji ve fonksiyonel zararı fazla değildir. IGF-1, böbrek dokusu subtotal

çıkarıldığında, kalan böbrek dokusunda glomerüllerin hipertrofik cevabına yol açar (19). Diyetle protein kısıtlaması yapılmış insan ve hayvanlarda, IGF-1'in plazma konsantrasyonu belirgin olarak azalır ve hastalık progresyonu geriler (21). Glomerüler hipertrofik, glomerül sklerozu için bir risk faktörü olduğundan, IGF-1, gerek endokrin gerekse otokrin glomerüler growth faktör olarak patojenik bir role sahiptir. IGF-1, sonuç olarak hastalık progresyonunu artırır.

Platelet - derived growth faktör (PDGF)

Trombositlerin alfa granüllerinden salgılanan bu potent mitojen, aynı zamanda monosit, makrofaj ve renal kapiller endotel hücrelerinde de sentez edilir (24). PDGF, mezanşim hücreleri, düz kas hücreleri ve interstisiyel hücreler için mitojendir (20). Kronik rejeksiyon gösteren böbrek tansplant glomerüllerinde PDGF reseptörlerinin immun boyanmasının arttığı gösterilmiştir (22). PDGF, böbrek epitel hücrelerinde de kollagen sentezini arttırmaktadır. Growth faktör ve sitokinlere cevap olarak matriks sentezinin ve hücre proliferasyonunun artması, hastalığın ilerlemesinde anahtar rol oynamaktadır. Hastalığın ilerlemesinde temel sorunlu olay glomerül hipertrofidir. Minimal-change lezyon ve fokal glomerüler sklerozda böbrek biyopsi örneklerinin morfolometrik analizleri, glomerüler sklerozda glomerüllerin daha büyük olduğunu göstermiştir. Glomerül büyüklüğü ve progresyon arasındaki benzer korelasyon, tip 1 diabetes mellitus, obezite ve kronik reflü nefropatide de gösterilmiştir (23). Bu çalışmalar "Oligomeganephronia" hipotezini ortaya çıkarmıştır. Bu hastalıkta nefron sayısında belirli azalma vardır. Büyümüş nefroların glomerülleri ağır fokal glomerüler skleroza dönüşür (24).

RİSK FAKTÖRLERİ

Sistemik ve glomerüler hipertansiyon genetik hipertansif sıçanlarda altta yatan renal bir patoloji olmadan da proteinüri ve glomerüloskleroz vardır. Altta yatan bir böbrek hastalığı hipertansiyonla komplike olgusunda böbrek hastalığının gidişinin süratle kötüleştiğinin kuvvetli delilleri vardır. Bu sonuçlar, nefrotosik serum nefriti, immun kompleks hastalığı, diyabetik nefropati, subtotal nefrektomi nedeniyle hipertansif kılınmış deney hayvanlarındaki çalışmalara dayanmaktadır. Son zamanlara kadar, sistemik hipertansiyonun böbrek yapı ve fonksiyonlarına ters etkisini vazokonstrüksiyon ve arterioller nefrosklerozis nedeniyle olduğu düşünülüyordu.

Sıçan modellerinde yapılan çalışmalar, tek bir glomerüler hiperperfüzyon yapmak ve glomerül kapiller basıncını artırmak suretiyle hipertansiyon oluşturulduğunu göstermektedir. Sistemik hipertansiyon minimal veya hafifçe yükseldiğinde, glomerüler perfüzyon ve glomerüler kapiller basıncın artması benzer olaya dayanmaktadır ve antihipertansif tedaviyle kan basıncının kontrolü glomerüler hasarın azalmasına bu mekanizmayla etki etmektedir (25).

Antihipertansif tedavinin faydalı etkilerinin bilinmesine rağmen, moleküler veya sellüler seviyede mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Glomerüller hipertrofi oluşturulan hayvan modellerinde glomerüler kapiller basıncın % 500 kadar arttığı ölçülmüştür. Bu mekanik stimülasyon, hücre şekli, bölünmesi ve hücre biyokimyasında değişiklikler gibi biyolojik cevapları başlatabilir ve bu da ekstrasellüler matriks sentezine yol açar (26). Glomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyon, glomerül endotel, epitel ve mezenşim hücrelerinde değişikliklere yol açar. Keza mekanik etki endotel hücrelerinde hasara yol açarak trombositlerin aktive olmasına ve intraglomerüler koagülasyona yol açarak çevre hücreler için de mitojen ve modifiye edici olan PDFG ve TGF-Alfa sentezine sebep olmasıyla birçok faktörün salınmasına sebep olur. Böbrek hastalığı ile birlikte hipertansiyon birlikte olduğunda, hipertansiyon ACEİ veya kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi edildiğinde, intraglomerüler hemodinami ve glomerüler hipertrofinin düzeldiği gözlenmiştir. ACEİ, glomeruler kapiller basıncı, kalsiyum antagonistlerine göre daha fazla düşürür. Bu yüzden kronik böbrek yetmezliğinde kullanımları sınırlıdır. Kalsiyum antagonistleri ise aterogenezisi ve trombosit agregasyonunu inhibe eder ve böbrekte reaktif oksijen radikalleri oluşumunu azaltır (27).

Proteinüri

Progressif böbrek yetmezliği ile ilgili deneysel çalışmalar, subtotal nefrektomize ve streptozotosin ile oluşturulmuş diyabetle yapılırlar ki bunlarda hastalığın erken fazında glomerüler permeabilite bozukluğu vardır. Proteinüri, elektron ve ışık mikroskopunda gösterilebilen epitel ve mezenşim hücreleri harabiyetinde görülür (28). Antihipertansif tedavi ve diyetle protein kısıtlayıcı yaklaşımlar bu modellerde proteinüriyi anlamlı şekilde azaltırlar. Böylece, proteinürinin glomerül hasarını gösteren bir işaretleyicimi yoksa eşlik eden bir bulgu mu olduğu sorusu akla gelir.

Proteinüri, glomerül ve proksimal tüp epitelinin bozulması ile çeşitli tip proteinlerin anormal filtrasyon bariyerinden geçmesi sonucu meydana gelir. Proksimal tubulusun reabsorptif kapasitesini aşan miktarda proteinüri, distal nefronda silendir oluşumuna ve epitelial hasara, bu da inflamasyona yol açar (28). Bu hipotezi destekleyen bir model, "Puromycin Nephrosis"e tübülointerstisiyel hasarla proteinüri arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermektedir (28). Çeşitli çalışmalar, proteinüri ile birlikte mezenşimde makromoleküllerin de tutulduğunu göstermiştir. Dolaşan makromoleküllerin mezenşimde atması, matriks sentezinin artması ve mezenşim hücre proliferasyonu için bir stimülüs teşkil eder (28). Proteinüriyi azaltan antihipertansif tedavi ve diyetle protein kısıtlanması gibi tedbirler, mezenşimal bölgede makromoleküllerin azalmasına yol açar.

Hiperlipidemi

Bazı hayvan türlerinde, diyetle kolesterolün artırılması, hafif glomerüloskleroz ve proteinüriye yol açar, ancak progressif böbrek lezyonu meydana getirmez. Halbuki böbrek hastalığı olan deney hayvanlarında bu uygulama, progressif nefron yıkımına yol açar (29). Lipid düşürücü ilaçlar, glomerüler hasarı azaltır (29). Bu etkiden sorumlu spesifik bir lipid veya lipoprotein bilinmemektedir. Spontan hiperlipemik obez Zucker sıçanlarında, çok erken yaşlarda mezenşim hücre sayısı ve mezenşimal matriksde artma söz konusudur. Bu erken lezyonlar antilipemik tedaviyle gerilerler. Bu hayvanların böbrek mezenşiminde daha çok sayıda makrofajlar bulunur. Hiperkolesterolemi, monositlerin endotel hücrelerine yapışmalarının ve subendotelial mesafeye migrasyonlarını teşvik eder ayrıca, makrofajlar, LDL-kolesterol tarafından aktive edilir ve biyolojik olarak aktif eikosanoitler ve çeşitli peptid maddeleri salırlar. Okside LDL-kolesterol, mezenşim hücre kültürleri için sitotoksiktir ve renal patolojinin progresyonunu sağlar. Erken çalışmalar, okside LDL nin glomerüler injurideki patojenik rolünü göstermiştir ve probukolün bir antioksidan lipid düşürücü ajanı in vivo protektif etkisini, dolaşımdaki kolestrolün bağımsız olarak meydana geldiğini göstermiştir (29).

Hiperkolesterolemiden bağımsız olarak diyetle yağ asidi alımının değiştirilmesi, böbrek hastalığının gelişmesini modifiye eder. Subtotal nefrektomize hayvanlarda diyetle alınan araşidonik asit prekürsör linoleik asit az olması, renal

fonsiyon bozuklugunu artırmaktadır (30). Bu çalışmalar, araşidonik asit metabolitlerinin, özellikle prostoglandinlerin, yararlı etkilerini telkin etmektedir. Diyetle esansiyel yağ asitleri eksikliği, çeşitli deneysel böbrek modellerinde koruyucu etki yapmaktadır. Esansiyel yağ asitleri eksikliği, mezenşim ve interstisyumda makrofajların yerleşmesini önlemektedir (30).

Diyet Proteini ve Fosfatlar

Test edilen deney hayvanlarında diyetteki proteinin kısıtlaması, böbrek hastalığının ilerlemesini engellemektedir (31). Bu koruyucu etki için çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür.

- a. Hiperfiltrasyon ve glomerüler basıncın azalması sonucunda glomerüler hemodinamiğin düzelmesi,
- b. Glomerüler eikosanoid yapımının azalması,
- c. Proteinürinin azalarak selektif permabilitesinin korunması,
- d. Hiperlipideminin azalması,
- e. Dolaşımdaki ve mutemelen intrarenal IGF-I'nın azalması,
- f. Glomerüler hipertrofinin önlenmesi.

Bu faktörlerin her birinin tek tek etkisi iyi bilinmekle beraber, multifaktöriyel yararlarının muhtemel olduğu ileri sürülmektedir. Subtotal nefrektomili sıçan ve köpeklerde diyetle alınan fosfatın sınırlandırılması, kronik böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlatmaktadır (32,33). İnsanlarda diyet fosfatının azaltılması güçlük arzettiğinden, bunu test etmek zordur. Deney hayvanlarında kalsiyum ve fosforun tübüler lümen, parankim hücre sitoplazması ve interstisyumda presipite olmasının hücre fonksiyonların bozduğu, kalsiyumun sitotoksik etki ile hücre ölümüne yol açtığı, interstisyel infiltrasyon ve müteakiben fibrozise yol açtığı gösterilmiştir (32,33).

Intraglomerüler koagülasyon trombosit agregasyonunun tromboksan inhibitörleri ile inhibisyonu veya heparin ve varfarinle intravasküler koagülasyonun önlenmesi, subtotal nefrektomize sıçanlarda rezidüel nefron yapı ve fonksiyonlarının korumaktadır (34). Mamafih heparinin yararlı etkisinin antikoagulan özelliğinden

kaynaklanmadığını, çünkü antikoagulan özelliği olmayan bir derivativesinin de aynı koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmektedir.

Hücre kültürlerinde heparinin, mezenşimal hücrelerin çoğalmasını suprese ettiği ve mezenşimal matriks sentezini azalttığı gösterilmiştir (35). Trombosit agregasyonunun önlenmesinin faydalı etkileri, PDGF ve diğer growth faktörlerin salınmasını önlemek yoluyla. Trombin, endotel hücrelerini PDGF salgılamak üzere aktive ettiğinden, trombin oluşumunun önlenmesi de koruyucu olacaktır.

İnterstisyel Nefrit

Hastalığın progresyon göstermesi için diğer bir risk faktörü interstisyel hasardır. Daha önce bahsedildiği gibi çeşitli deneysel modellerde ve insan böbrek patolojisinde esas lezyon tübülointerstisyel bölgededir. Glomerüler lezyonla birlikte veya onu takip eden dönemde görülen tübülointerstisyel lezyonların sebebi iyi anlaşılamamıştır. Bu konuda çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür (36). Bir olası mekanizma glomerüler veya kros reaksiyon veren bir antijenin olmasıdır. Böyle bir mekanizma tüp epitel hücreleri veya interstisyel hücreleri destrüksiyona uğratan otoimmün bir olay başlatacaktır. İkinci olası bir mekanizma tübülointerstisyel bölgede nefritojenik antijenlerin meydana gelmesidir. Tüp epitel hücre yüzeylerinde Majör Histocompatibilite II Sınıf antijenlerinin olması bu olasılığı açıklamaktadır. Üçüncü bir olasılık, glomerüllerden tübülointerstisyel bölgeye, immün kompleksler ve bunlarla birlikte aktive edilmiş kompleman ve inflamatuvar mediatörlerin, muhtemelen lenfatikler yoluyla geçmesidir. Bu mekanizma, infiltre tübülointerstisyel bölgede akut iltihap hücreleri, makrofajlar ve T hücrelerinin bulunmasını açıklar. Sitokin ve growth faktörlerin etkileriyle epitelial ve interstisyel hücre değişiklikleri terminal böbrek hastalığının tübülointerstisyel değişikliklerine yol açabilir diye düşünülmektedir.

Üremik Semptomların Patogenezi

Kronik böbrek yetmezliği sadece böbrek işlevlerinde değil tüm vücut işlevlerinde bozukluğa neden olur. Böbrek yetmezliği geliştikçe böbreklerin fizyolojik, biyokimyasal ve hormonal işlevlerinde ilerleyici bir kayıp oluşur. Bunun sonucunda normalde sağlıklı böbrekler tarafından vücuttan atılan metabolitler birikmeye başlar (37). Üremik semptomların patogenezinin çeşitli toksinler sorumlu tutulmuştur.

Üremide biriken solütler molekül ağırlıklarına göre düşük (300 dalton), orta (300-12.000 dalton) ve yüksek (>12.000 dalton) olmak üzere üç gruba ayrılır. Üremik semptomlardan, orta molekül ağırlıkla solütlerin daha çok sorumlu olduğu iddia edilmiştir. Böbrek yetmezliğinde orta molekül ağırlıkla solütlerin birikmesinin nedeni, bu maddelerin böbrek aracılığı ile atılması ve/veya böbrekte yıkılmasıdır.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. KBY'nden etkilenmeyen organ veya sistem yok kabul edilebilir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir.

Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dakika olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Glomerüler filtrasyon değeri 5-10 ml/dakikaya inince SDBY'nden bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır; diurnal ritm bozular ve hastalarda noktüri başlar. KBY olan hastalarda SDBY'ne kadar su, sodyum ve potasyum dengesi normal koşullarda korunur ancak alt ve üst sınır limitleri azalmıştır. Örneğin sağlıklı bir insan kısa sürede 3 litre sıvı alsa kısa sürede bu sıvıyı vücuttan uzaklaştırabilirken bu miktar sıvı alımı kronik böbrek yetmezliği olan bir hastada hipervolemiye yol açabilir. Tuzsuz diyetle sağlıklı bir insanın idrarla tuz kaybı birkaç günde ihmal edilebilir düzeye gelirken kronik böbrek yetmezliği olan bir hasta tuz kaybetmeye devam eder ve kısa sürede hiponatremi gelişebilir.

Distal tübülü ve kolonda, aldosteron ve diğer faktörlerin etkisi ile potasyum dengesi korunmaya çalışılır ve glomerüler filtrasyon değeri 5 ml/dakikanın üzerinde iken hiperpotasemi nadiren gelişir.

Ancak infeksiyon, hemoliz veya beklemiş kan transfüzyonu gibi nedenlerle potasyum yüklenmesi durumlarında kolaylıkla hiperpotasemi gelişir.

Kompanzatri mekanizmalar sonucu glomerüler filtrasyon değeri 30 ml/dakikanın üzerinde iken genellikle metabolik asidoz gelişmez yani sınırlı bir regülasyon vardır. Metabolik asidozun temel nedeni amonyum sentezinin yetersiz

olmasıdır. Nefron başı üretilen amonyum artmasına rağmen nefron sayısı azaldığı için toplam amonyum üretimi azalmıştır. Glomerüler filtrasyon değeri 20-30 ml/dakika arasında iken anyon açığı normal metabolik asidoz gözlenirken glomerüler filtrasyon değerinin 20 ml/dakika altına inmesi durumunda anyon açığı artmış metabolik asidoz gelişir (3).

KBY seyrinde görülen iyon metabolizması bozuklukları sonucu gelişen metabolik kemik hastalığı için üremik kemik hastalığı terimi kullanılmaktadır. Üremik kemik hastalığı, yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı (sekonder hiperparatiroidizm), osteomalazik tip kemik hastalığı, alüminyuma bağlı ve bağımsız düşük dönüşüm hızlı (adinamik) kemik hastalığı olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Mikst (mixed, karışık) formlar da görülebilmektedir (3).

Tablo 6. Kronik böbrek yetmezliğinin klinik özellikleri

SIVI-ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI

Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermağnezemi

SİNİR SİSTEMİ

Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, başağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningizm, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes...), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit

HEMATOLOJİ-İMMÜNOLOJİ

Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma

KARDİYOYASKÜLER SİSTEM

Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış atheroskleroz, aritmi, kapak hastalığı

PULMONER SİSTEM

Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem

CİLT

Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, cilt nekroz, kalsiflaksis

METABOLİK-ENDOKRİN SİSTEM

Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi

KEMİK

Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz (beta2-mikroglobülin), D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit

DIĞER

Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri

KBY'nin erken dönemlerinden itibaren fonksiyonel nefron sayısındaki azalma ile birlikte fosfat retansiyonuna yatkınlık gelişir. Bu durum sekonder hiperparatiroidizm ile kompanse edilir. Erken dönemde sekonder hiperparatiroidizm gelişiminden nefron başına düşen fosfat miktarının artması sonucu böbrek tübülü hücresinde 1-alfa hidroksilaz enziminin inhibe olması büyük oranda sorumlu tutulmaktadır. Bu enzimin aktivitesindeki azalma kalsitriol (1,25 dihidroksi D vit) düzeylerinde düşmeye neden olmaktadır. Kalsitriolun paratiroid bezinde reseptörleri vardır ve paratiroid hücrelerinin kalsiyuma duyarlılığını artırır, PTH mRNA sentezini baskılar. Genellikle glomerüler filtrasyon değerinin 25-30 ml/dk düzeylerine düşmesiyle sekonder hiperparatiroidizme rağmen kan fosfor düzeyleri yükselmeye

başlar ve fizikokimyasal dengesizlik sonucu gelişen hipokalsemi hiperparatiroidizmi daha ağırlaştırır. Paratiroid hücrelerinde iyonize kalsiyum düzeyini algılayan reseptörler gösterilmiş olup, fosfor için de özgül reseptörler olduğu sanılmaktadır (3).

Yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığının histolojik incelemesinde hem osteoblastik hem de osteoklastik aktivitede artış, fibrozis ve kist formasyonu gözlenebilir. Kemik, kas ve eklem ağrıları görülebilir, kırık oluşumu sık değildir. Serum kalsiyum ve fosfor değerlerinin çarpımı yüksekse ($Ca \times P > 60$) şiddetli kaşıntı, metastatik kalsifikasyonlar, deri nekrozu gözlenebilir. Nadiren kuadriseps ve aşıl tendon rüptürleri olabilir.

Osteomalazik kemik hastalığı daha nadir görülür. D vitamini eksikliği, malabsorbsiyon, epitelyal 1-alfa hidroksilaz aktivitesindeki azalma, proteinüri nedeniyle D vitamini bağlayan proteinin kaybı gibi nedenlere bağlanmaktadır. Kemik histolojisinde osteoid artışı ve mineralizasyon defekti izlenir. Kliniğe proksimal miyopati, kosta, pelvis ve vertebralarda patolojik kırıklar hakimdir. KBY, olan hastalar özellikle diyaliz hastaları alüminyum birikimi riski taşırlar. Alüminyumun birikiminin nedeni klirensin azalması, alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar ve özellikle diyalizat ile yüksek alüminyum transferidir. Alüminyum eritropoietine dirençli anemi, diyaliz demansı şeklinde santral sinir sistemi değişiklikleri yanısıra düşük dönüşüm hızlı kemik hastalığına da yol açar. Hastalar yaygın kemik ve eklem ağrılarından yakınır, kas güçsüzlüğü ve spontan kırıklar görülebilir (3).

Düşük dönüşüm hızlı kemik hastalığı belirgin alüminyum depolanması olmaksızın da görülebilmektedir. Özellikle diyabetikler, ileri yaş grubu hastalar, paratiroidektomi yapılmış olanlar, SAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis, sürekli ayaktan periton diyalizi) hastaları ve kontrolsüz aktif D vitamini kullananlar risk altındadır. Patogenez tam olarak açıklanamamıştır. Klinik osteomalazik forma benzer.

Serum magnezyum düzeyi SDBY olan hastalarda yükselir ancak ek magnezyum yükü olmadığı sürece sorun çıkarmaz.

Ürik asit için sınırlı bir regülasyon vardır; glomerüler filtrasyon değeri 25-30 ml/dakikanın altına inince hiperürisemi ortaya çıkar.

Konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati bu hastalarda en önemli ölüm nedenidir. Hipertansiyon, artmış koroner arter hastalığı riski, yüksek kalp atım hacmi, üremik toksinler, hipervolemi, aritmi, pulmoner tromboemboli ve hiperparatiroidi kalp yetmezliğini kolaylaştıran ve zemin hazırlayan faktörlerdir. Perikardiyal tamponad da önemli bir ölüm nedenidir.

Üst gastrointestinal sistem kanaması tüm ölümlerin % 3-7'sinin nedenidir. Ayrıca anjiyodisplazi ve pankreatit sıklığı artmıştır. Asit transüda veya eksüda niteliğinde olabilir.

KBY hastalarının günlük yaşam aktivitelerini, üretkenliklerini kısıtlayan en önemli nedenlerden birisi anemidir. Genellikle glomerüler filtrasyon değeri 30-35 ml/dk'nın altına inince hematokritte düşme başlar. Hastaların çoğunda düşük üretim hızına bağlı normokrom normositer anemi gözlenir.

Kanama eğilimini artıran önemli faktörler trombosit fonksiyon bozukluğu ve damar duvarı trombosit etkileşimi bozukluklarıdır.

Hastalarda ciddi infeksiyon olmasına rağmen ateş yükselmeyebilir, lökositoz ve lokal infeksiyon bulguları daha az olabilir.

Hipernefroma, uterus kanseri, multipl myeloma ve prostat kanseri riski artmıştır.

Miyopatinin en önemli nedeni D vitamini metabolizması bozukluklarıdır.

Malnütrisyon bazı hastalarda önemli bir sorundur. Glukoz intoleransı ve insülin salınımındaki azalmaya rağmen insülin yıkılmasında azalma nedeni ile hastaların insülin ihtiyacı azalır hatta ortadan kalkar. Kanda artan lipid daha çok trigliserittir; üremide en sık görülen lipid anormalliği Tip IV hiperlipemidir. Büyüme hormonu artar, somatomedin düzeyi artar ama aktivitesi azalmıştır.

Hemodiyaliz hastalarında 5 yılda yaklaşık % 80, 8 yılda % 90 oranında akkiz renal kistik hastalık gelişir (3).

TEDAVİDE GENEL PRENSİPLER

KBY sürecindeki bir hastaya klinik yaklaşım aşağıdaki unsurları kapsamalıdır:

1. Böbreklerin fonksiyonel rezervini doğru bir şekilde saptamak

2. Fonksiyonel kapasiteyi düşüren reversible faktörlerin düzeltilmesi
3. İlerlemenin durdurulması veya yavaşlatılması
4. Üremik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisiyle yaşam süresinin artırılması
5. Altta yatan hastalığın tedavisi

Klinik pratikte glomerüler filtrasyon değerini saptamak için sıklıkla kreatinin klirensi kullanılır ve kreatinin klirensi böbreklerin fonksiyonel rezervi hakkında bilgi verir. Renal arter darlığı, ekstrasellüler sıvı hacminde azalma, kalp yetmezliği, üriner tıkanma, reflü, infeksiyon, kontrolsüz kan basıncı yüksekliği, nefrotoksik maddelerin kullanımı, hiperürisemi, hiperkalsemi, hipokalemi gibi faktörler kronik böbrek yetmezliğinde böbrek fonksiyonlarının daha fazla bozulmasına yol açabilirler. Bunların düzeltilmesiyle böbrek fonksiyonlarında iyileşmeler gözlenebilir. Bundan dolayı bu faktörlerin varlığı araştırılmalıdır.

KBY'nin ilerlemesini önlemek için primer hastalığın tedavisi yanı sıra alınabilecek genel önlemler de tanımlanmıştır. Bunların başında diyetin protein içeriğinin kısıtlanması gelmektedir. Ancak bu konu son yıllarda üzerinde en çok tartışılan konulardan birisidir. Klinik çalışmalar başta diyabetikler olmak üzere KBY sürecindeki hastalarda düşük proteinli diyetin yararını göstermiştir. KBY sürecindeki hastalara fazla protein verilmesi, glomerüloskleroza hızlandırır ve üremik semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Erişkin tip polikistik böbrek hastalığı olan hastalarda protein kısıtlamasının yararı tartışmalıdır (3).

Kreatinin klirensi 70-25 ml/dk arasında olan erken dönem hastalarına günlük 0.6-0.8 g/kg, en az % 75'i yüksek değerlikli protein içeren 35 kcal/kg/gün enerji veren düşük proteinli diyet tavsiye edilmektedir. Hızlı progresyon gösteren erken dönem hastalarına ve kreatinin klirensi <25 ml/dk olanlara 0.3-0.4 g/kg protein içeren çok düşük proteinli diyet verilebilir. Ancak çok düşük protein verilen hastaların esansiyel amino asit veya bunların azot içermeyen ketoanalogları ile desteklenmeleri gerekir. Diyalize girmeyen SDBY olan hastalarda da günlük protein alımı 0.3- 0.4 g/kg'a indirilebilir ancak bu durumda da esansiyel amino asit desteği gereklidir. Son yıllarda, malnütrisyon gelişme riski nedeni ile, protein kısıtlamasının

yapılmaması şeklinde görüşler giderek ağırlık kazanmaktadır. Hemodiyaliz hastalarına 1 g/kg/gün ve sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarına 1.2-1.5 g/kg/gün protein verilebilir. Malnütrisyonun kaçınılması için hastaların protein dışı kaynaklardan minimum 35 kcal/kg/gün enerji almaları sağlanmalıdır (3).

İlerleyici nefron kaybını önlemede üzerinde durulan diğer faktörler kan basıncı kontrolü ve hiperlipideminin düzeltilmesidir. KBY sürecindeki hastalarda kan basıncı 130/85 mmHg'nın altında tutulmalıdır. Birleşik Ulusal Komitenin 6. raporuna göre hipertansiyonla komplike diyabetik nefropatili olgularda kan basıncı 120/80 mmHg'ya indirilmelidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda proteinüri günde 1 gramdan fazla ise hedef kan basıncı 125/75 mmHg ve 1 gramdan az ise hedef kan basıncı 130/85 mmHg olmalıdır. Klinik çalışmalar anjiyotensin konvertan enzim inhibitörü ilaçların ek avantajlar sağladığını göstermiştir. Bu grup ilaçlar glomerül içi basıncı ve proteinüriyi azaltırlar. Kontrendikasyon yoksa özellikle erken dönem hastalarında anjiyotensin konvertan enzim inhibitörleri tercih edilmelidir. Geç dönemdeki hastalarda (kreatinin klirensi < 25 ml/dk) ise glomerüler filtrasyon değerinde ani düşme ve hiperkalemi görülebileceği için yakın izlem ile kullanılmalıdır (3).

Hiperlipidemi için diyet tedavisi yetersiz kalırsa öncelikle HMG Co-A redüktaz inhibitörleri olmak üzere ilaç tedavisine başvurulabilir (3).

KBY'nin yaşamsal önemi olan en önemli komplikasyonları sıvı-elektrolit bozukluklarıdır. Bu nedenle tedavide temel amaç sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması ve korunması olmalıdır. Sıvı ve elektrolit tedavisinde hastanın böbrek yetmezliğinin derecesi göz önünde tutulmalıdır. Böbrek son dönem yetmezliğe kadar normal koşullarda sıvı, sodyum ve potasyum dengesini sağlar; bu nedenle SDBY'ne ulaşmamış hastalarda normal koşullarda sıvı, sodyum ve potasyum kısıtlamasına gerek yoktur ama bu hastalarda fazla sıvı, sodyum veya potasyum yüklenmesinin hiponatremi, hipervolemi, hiperpotasemi gibi sorunlara neden olacağı unutulmamalıdır (3).

İdrarla atılan günlük solüt yükün yaklaşık 600 mOsm ve bu hastalarda idrarın izostenürik (ozmolalitesi yaklaşık 300 mOsm/kg) olduğu hatırlanırsa solüt birikimi olmaması için hastanın günde 2 litre idrar çıkarması sağlanmalıdır. Akciğerler, dışkı

ve ter ile de günde yaklaşık 1 litre sıvı kaybedilir. Hastalara solüt birikimini önlemek için günde en az 3 litre sıvı verilmelidir. Ödem, kalp yetmezliği veya kontrolsüz hipertansiyon dışında SDBY dönemine kadar tuz kısıtlamasına gerek yoktur; hatta tuz kaybeden nefrit varsa tuz desteği gereklidir. SDBY gelişince hastalara çıkardığı idrar miktarı göz önünde bulundurularak su, sodyum ve potasyum kısıtlaması gerekir.

Üremik kanamada tedavi yöntemleri aneminin düzeltilmesi, desmopressin, kriyopresipitat veya östrojen kullanılmasıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaç dozları kreatinin klirensine göre düzenlenmelidir.

Diyalizle kaybedilen ilaçlar için diyaliz tedavisini takiben ek doz yapılmalıdır. Diyaliz hastalarında kreatinin klirensi genellikle 10 ml/dakikanın altındadır.

Hipermagnezemi ve karbonhidrat intoleransı için genellikle bir tedavi gerekmez.

Hiperürisemi sadece gut oluşturduğunda veya kan ürik asit düzeyi 13 mg/dl'yi geçtiğinde tedavi edilmelidir (3).

Hemodiyaliz

1. Tarihçesi:

1861'de ilk defa Graham diyaliz olayının tıp alanında kullanılabileceğini vurgulamıştır. 1913'de Abel ve arkadaşları selofan membran kaplı tüpler ve sülükten elde ettikleri hirudin ile diffüz maddelerin kandan uzaklaştırılabileceğini köpek deneylerinde gösterdiler (38). İlk insan diyalizi 1924-1928 yılları arasında George Haas tarafından terminal böbrek yetmezlikli 4 hastaya yapılmış, fakat teknik ve antikogulasyon problemleri yüzünden hastalar ölmüşlerdir (39). Willem Kolff insanlar için kullanımı uygun ilk diyalizörü 1943'te tanıttı. Belding H. Schribner arteriovenöz kanül sistemini 1960'ta hemodiyalizde vasküler yol olarak tanıttı (40). 6 yıl sonra Brescia ve arkadaşları cerrahi olarak oluşturulan arteriovenöz fistülleri tanıttı (41).

2. Hemodiyaliz Prensipleri:

Hemodiyaliz; hastadan alınan kanın sıvı ve solüt içeriğinin bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile yeniden düzenlenmesi ve hastaya geri verilmesidir. HD prensipleri basittir. Yarı geçirgen bir membranın bir tarafından kan akarken; diğer tarafından suda ozmotik olarak dengeli elektrolitler ve glukoz içeren diyaliz sıvısı akar. Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımı sağlanmalı ve bir membran ile makine kullanılmalıdır. Yarı geçirgen membranın porları su molekülleri ve küçük molekül ağırlıklı solütlerin diyalizata geçmesine izin verirken, proteinler ve kan hücreleri gibi daha geniş solütler kanda kalır. Membran boyunca solüt geçisi diffüzyon veya ultrafiltrasyonla olur. Membran boyunca solütlerin net geçiş oranları kan ve diyalizat arasındaki konsantrasyon gradientinin büyüklük ve yönüne bağlıdır, gradient en büyükken bu geçişte en fazla olur. HD sırasında maksimum konsantrasyon gradientini sağlamak için kan ve diyaliz sıvısı karşıt yönlerde akarlar.

Membran boyunca moleküllerin diffüzyon oranı onun molekül ağırlığına ve diffüzyona karşı membran direncine de bağlıdır, bu oran molekül ağırlığının artması ve membran direncinin artmasıyla azalır. HD sisteminin major komponentleri kan dolaşımı ve diyalizat dolaşımıdır. Kan hastadan vasküler yol kanülü ile arteriyel segmentten diyalizöre pompalanır ve sonra diyalizörden hastaya venöz segmente geri döner. Heparinle antikoagülasyon ekstrakorporal kan dolaşımında pıhtılaşmayı önlemek için temeldir (42).

3. Diyalizörler:

Diyalizör membranlarından moleküllerin geçisi genellikle diffüzdür. Membran yüzeyinin kan volümüne oranı optimal etki için yüksek olmalıdır. Bu amaç için hemodiyalizörlerin iki tipi vardır: “paralel plate” (paralel tabakalar) ve “hollow fiber” (ince kapiller borular) şeklindedirler. Bugün en çok kullanılan hollow fiber şeklinde olanlardır. Hollow fiber membranların genelde yüzey alanları yaklaşık 1.2 m²'dir. Bunların neredeyse kompliyansları (kan kompartmanındaki volümün artan basınçla artması) yoktur ve kan kompartmanındaki volüm nadiren 90 ml'yi geçer.

4. Membranlar:

İki tip diyalizer membranı vardır. Selüloz temelli ve sentetik temelli olanlar. Selüloz temelli olan kuprofandır ve en sık kullanılan diyaliz membranıdır. Sentetik membran

örnekleri ise polisulfon, polikarbonat, poliamid ve poliakrilonitrildir. Membranların solüt geçirgenlikleri, hidrolik geçirgenlikleri ve kanla reaksiyonları farklıdır. Genel olarak sentetik membranlar kan hücreleri ve plazma proteinleri ile selüloz membranlara göre daha az reaksiyona girerler (43).

Diyalizatlar içerdikleri tampon maddeye göre ikiye ayrılırlar, asetat ve bikarbonat. Hemodiyaliz işlemi esnasındaki hipotansiyondan sorumlu tutulan faktörlerden birisi asetattır. Bikarbonat diyalizi daha fizyolojiktir. Günümüzde bikarbonat diyalizi tercih edilmektedir.

Kronik hemodiyaliz tedavisi hastanın kalan böbrek fonksiyonlarına ve diyetle aldığı protein miktarına bağlı olmak üzere haftada 2-3 kez 4-6 saat süre ile uygulanır. Yetersiz diyaliz bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir nedendir (44). Tablo 7’de hemodiyaliz esnasında görülebilen komplikasyonlar görülmektedir.

Tablo 7: Hemodiyaliz esnasında görülebilen komplikasyonlar

1. Hipotansiyon	11. Kas krampları
2. Bulantı kusma	12. Bas ağrısı
3. Göğüs ağrıları	13. Kaşıntı
4. İlk kullanım (first use sendromu)	14. Anaflaksi
5. Ateş ve titreme	15. Diseqlurium (dengesizlik)
6. Aritmi	16. Kardiyak tamponat sendromu
7. İntrakraniyal kanama	17. Konvulsiyon
8. Hemoliz	18. Hava embolisi
9. İlaçların vücuttan uzaklaştırılması	19. Nötropeni ve kompleman akt.
10. Hipoksi	

Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD)

Periton diyalizi, SDBY olan hastalarda alternatif tedavi yöntemlerinden biridir ve son yıllarda ülkemizde giderek artan sayıda hastaya uygulanmaktadır. İlk periton diyalizi uygulaması 1923 yılında Ganter tarafından gerçekleştirilmiştir. Periton kapillerlerindeki kan ve diyalizat arasında solütlerin difüzyonu ve hipertonic solüsyonların periton boşluguna ultrafiltrasyonuna yol açmaları peritonun bir diyaliz

membranı olarak kullanılması esaslarını oluşturmaktadır. Periton diyalizi sistemi temel olarak, peritona giriş sağlayan bir yol ile periton boşluğuna diyalizatın verilmesi, belirli bir süre tutulması ve bu süre sonunda boşaltılması şeklinde olmaktadır. Diyalizatın periton boşluğunda beklediği dönemde, kanda yüksek konsantrasyonda bulunan üre gibi azotlu maddeler ve diğer üremik toksinler difüzyonla diyalizata geçerek vücuttan uzaklaştırılır. Ultrafiltrasyon diyalizat içindeki ozmotik maddelerin (sıklıkla glukoz) oluşturduğu, kan ve diyalizat arasındaki ozmotik fark sayesinde gerçekleşir. Kan ve diyalizat arasında ozmotik eşitlik sağlayıncaya kadar su kapillerlerdeki kandan periton boşluğuna geçerek vücuttan sıvı çekilmiş olur. Ultrafiltrasyon sonunda hastaya verilen diyalizattan daha fazla sıvıyı geri almak mümkündür. Periton boşluğunda sıvı hareketinde rol oynayan bir faktör de subdiyafragmatik lenfatiklerdir. Periton boşluğundaki sıvının bir kısmı bu lenfatikler yoluyla sistemik dolaşıma döner, bu durum da ozmotik maddelerle sağlanan net ultrafiltrasyon miktarının azalmasına neden olur (45, 46). Bu sistemde periton boşluğunda sürekli olarak diyalizat sıvısı bulunmaktadır. Peritondaki sıvı hasta tarafından günde 3-4 kez dışarı boşaltılır ve peşinden yeni bir diyalizat periton boşluğuna verilir. Bir sonraki değişime kadar diyalizat periton boşluğunda kalır. Diyalizat akım hızının düşük olmasına karşın sistem basit, kullanışlı ve etkindir (45).

Renal Transplantasyon

Renal transplantasyon SDBY'nin seçkin tedavi yöntemidir. Çünkü gerek canlı vericiden gerekse kadavradan yapılan başarılı böbrek transplantasyonlarında, diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil, tamamı yerine getirilir. Buna ek olarak, hem tüm böbrek fonksiyonları yerine getirildiğinden hem de hastalar için sürekli diyaliz işlemlerinin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından dolayı yaşam kalitesi daha iyidir. Canlı vericiden yapılan transplantasyon ile 5 yıllık hasta yaşamı % 90-95, kadavradan yapılan transplantasyonda ise % 80-85 civarındadır. Ülkemizde yapılan transplantasyonların yaklaşık % 23'ü kadavra iken, bu oran batı ülkelerinde % 80'dir (11).

Böbrek transplantasyonu yapılması için alıcı ile verici arasında ABO kan grubu sisteminde uyum olmalıdır; uyum kuralları kan transfüzyonundaki gibidir. Rh sisteminin ise bir önemi yoktur. Doku grubu olarak bilinen HLA sisteminde de uyum

olmalıdır. HLA sistemi 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiş doku uygunluk antijenlerini içerir. HLA bölgesindeki antijenler 1. sınıf (A, B, C) ve 2. sınıf (DR, DP, DQ) olmak üzere ikiye ayrılır. Böbrek transplantasyonunda önemli olan A, B ve DR antijenlerdir. Her insanda ikişer tane bulunur ve bunların önemi A:B:DR = 2:3:5 olarak kabul edilebilir.

Transplantasyonda en iyi sonuç doku uygunluk antijenlerinde tam uyum olduğu durumlarda alınmaktadır. Vericide alıcıda olmayan A, B, DR antijenleri arttıkça alıcının böbreği reddetme olasılığı artmaktadır. Alıcının takılan böbreği kabul etmesini minör doku uygunluk antijenleri de etkilemektedir. Hastanın primer böbrek hastalığı, yapılan kan transfüzyon sayısı ve daha önceki transplantasyonlar da başarıyı etkileyen faktörlerdir.

Bazı durumlarda renal transplantasyon kontrendikedir (27) (Tablo 8). Gerekli hazırlıklardan sonra vericiden alınan böbrek koruyucu sıvıdaki işlemi takiben alıcının iliak fossasına retroperitoneal olarak yerleştirilir. Renal arter, ven ve üreterin uygun teknikte anastomozu yapılır (48).

Tablo 8: Renal transplantasyonun kontrendike olduğu durumlar

HLA antijenlerine karşı sitotoksik antikor varlığı (pozitif T hücresi crossmatch)

Metastatik veya tedavi edilmemiş kanser

Aktif enfeksiyon

Kronik aktif hepatit, karaciğer sirozu

Ciddi kalp yetersizliği veya koroner yetersizliği

Aktif vaskülit veya glomerülonefrit

Düzeltilemeyen alt üriner sistem hastalığı

Aktif peptik ülser

Tedaviye uyumsuzluk

Tedavi edilemeyen psikoz

Primer oksalozis*

(*Karaciger ve böbrek transplantasyonu birlikte yapılabilir)

Kardiyovasküler açıdan stabil olmayan hastalar transplantasyon önerilmediğinden kardiyovasküler sistem ciddi olarak değerlendirilmelidir (49).

Transplantasyonda üst yaş sınırı belirlenmesi uygun olmadığı halde, transplantasyon böbreği sağlamada yaşlı hasta grubuna daha az öncelik verilmesi daha doğrudur. Genç yetişkin transplantasyonlu hastanın yaşam oranı diyaliz tedavisi olanlara göre daha iyi iken yaşlı hasta grubunda bu oran hafifçe azalmaktadır (48, 49). Bu konuda sağlıklı yaklaşım; 60 yaşa kadar transplantasyona serbestçe kabul, 60-70 yaş arasında daha sıkı bir seleksiyon, 70 yaşından sonra ise çok sınırlayıcı davranmak biçiminde olabilir.

Fibromiyalji Sendromu

Tarihçe

Yunanca'da ağrı anlamına gelen “algos” pek çok ağrı türünün tıbbi isminde yer alır. Modern tıbbın kurucusu Hipokrat (M.Ö 460–377) da eserlerinde, fiziksel olarak sağlıklı görünüme sahip insanlarda, yaygın ağrı ve birçok yakınma şikayeti oluşturan bir hastalıktan söz etmektedir. On sekizinci yüzyılın ortalarına geldiğimizde Avrupa'da hekimler, yumuşak doku ağrısını eklem romatizmalarından ayırt etmişler ve bu durumu kas romatizması kategorisinde değerlendirmeye başlamışlardı. Alman anatomist Robert Friedrich Froriep (1804–1861) ilk kez fibromiyalji sendromunun (FMS) romatizmal bir durum ve kasta ağrılı noktalarla beraber olduğunu tarif etmiştir (53). Geçtiğimiz yüzyılın ilk yıllarında İngiliz nörolog Sir William Gowers (1845–1915), kas ağrılarının ve romatizmalarının fibröz dokudaki inflamasyondan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Bu düşünce Stockman'ın fibröz dokuda ödematöz değişiklikler gördüğünü ileri sürmesiyle de desteklenmiştir (53,54). FMS, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve kaslarda tendonların yapışma yerlerindeki hassasiyet belirtilerinden oluşan bir sendrom olarak ilk defa Trout tarafından tanımlanmıştır (53). 1976 yılında Hench, temel sorunun kas ağrısı olduğunu belirterek hastalığın “fibromiyalji” olarak adlandırılması gerektiğini öne sürmüştür (55). FMS'nin benimsenmesi ve klasik kitaplara girmesi, 1980'li yıllarda kontrol grupları ile yapılan çalışmalar sonrasında olmuştur.

Yunus ve arkadaşları, FMS'li hastalar ve normal kontrol gruplarıyla yaptığı karşılaştırmalı çalışmalarla bulguları ve teşhis kriterlerini (57), daha sonra da çok merkezli yapılan çalışmalarla tanı kriterlerini ortaya koymuşlardır (58). Bu kriterler

genel kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kısa süre sonra da Dünya Sağlık Örgütü FMS'yi tanımıştır (56).

Tanım

Fibromiyalji sözcüğü latince kökenlidir; fibre (=lif); mys (=kas) ve algos (=ağrı) + ia (=durum) eklerinin bir araya gelmesi ile oluşmuştur. FMS etiyojisi bilinmeyen, nöroendokrin, metabolik ve immünolojik anormallikler gösteren, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, vücudun çeşitli yerlerinde duyarlı noktalar (tender points=hassas nokta) ve sıklıkla baş ağrısı, sabah sertliği, psikolojik bozukluklar, karın ağrısı, dismenore gibi birçok semptomun da eşlik ettiği edinilmiş bir sistemik bozukluktur (59,60).

Kas hasarı (61), psikolojik bozukluklar (62), nörohormonal değişiklikler (63), kötü postür (64), sempatik sinir sistemi aktivitesi değişiklikleri (65), immünolojik bozukluklar (66) ve uyku bozuklukları (67) gibi faktörlerin FMS'nin oluşumunda rol oynadığı düşünülmekle birlikte, etiopatogenezi tam olarak belirlenmemiştir (68).

FMS genelde primer ve sekonder olarak iki grupta incelenmiştir. Primer FMS'de hastalığa sebep olan veya eşlik eden bir durum yoktur. Sekonder FMS'de ise, hastalardaki lokalize ağrıyı açıklayacak bir sebep (örneğin osteoartrit gibi) vardır. Bunun dışında etiopatogeneze ışık tutmak için yapılan araştırmalarda ortaya konmuş çeşitli FMS sınıflamaları da vardır (69). Yunus ve arkadaşları (53) FMS'yi primer, sekonder, konkomitant ve lokalize olmak üzere 4 gruba ayırmışlardır. Primer FMS'li hastalar yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı ve multipl hassas noktalara sahiptirler, olaya sebep olan ya da eşlik eden belirgin bir koşul yoktur. Konkomitant FMS ise osteoartrit gibi lokalize ağrı yapan bir olayla birlikte, ancak bu olay ile izah edilemeyecek yaygın ağrı ve palpasyonla hassasiyetin olduğu FMS durumudur (53).

Sekonder FMS ise polimiyaljia romatika ve aktif polimiyoziti olan hastalarda FMS kriterlerine uyan durumun varlığını ifade eder. Ancak Yunus ve arkadaşları bu 3 durumun da aynı şey olabileceğini, arada bu şekilde primer, sekonder, konkomitant diye ayrımlar yapmaya gerek olmadığını sonraki yayınlarında önermektedirler. Lokalize FMS ise birkaç anatomik alanda ağrı ile karakterizedir ve bu durum zorlanma ya da travmatik bir faktöre bağlıdır. İleriki dönemlerde yaygın ağrı ortaya çıkar ve FMS'nin standart kriterleri görülür.

Epidemiyoloji

Prevelansı ile ilgili ilk rakamlar 1980 yıllarında yayınlanmıştır. Toplum temelli çalışmalar, ilk olarak İsveç ve Norveç'te yapılmıştır. Bu çalışmalara göre FMS insidansı % 1–2 (yetişkin kadınlarda %3,4; yetişkin erkeklerde ise %0,5) olarak saptanmıştır (70). Aile hekimliği kliniklerinden elde edilen rakamlara göre %2, genel dahiliye kliniklerinde %6, romatoloji kliniklerinde ise %14–20 olarak bulunmuştur (53). FMS en sık 35–50 yaş aralığında görülmektedir, kadınlarda erkeklerden 9–10 kat daha sık olduğu saptanmıştır (71). Beyaz ırkta daha sık gözlenmekle birlikte, coğrafi dağılımla hastalık arasında bir bağlantı görülmemiştir (53). Amerikan Romatoloji Koleji (ACR)'nin 1990 kriter çalışmasında; ortalama yaş 49 bulunurken, ortalama kadın hasta oranını %89 olarak saptanmıştır. FMS hastalarının eğitim düzeyi ve gelirleri Amerikan nüfus sayımında elde edilen değerlere göre ortalamaların üzerinde saptanmıştır (58).

Etiyopatogenezi

FMS hastalığının temelinde genetik ve çevre, kas yapısı, nörohormonal, santral sinir sistemi, immunité ve psikolojik faktörlere yönelik çalışmalarda kanıtlar elde edilmesine karşılık etiyojoloji net olarak belirlenememiştir (53). FMS'de ailevi yatkınlık saptanmasına rağmen hastalık ile herhangi bir histokompatibilite (MHC) antijeni arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (72). FMS'de HLA geni ilişkisi ve 5-HTT (5-hidroksitriptamin) geninde fonksiyonel polimorfizmin saptanması ise bu sendromda ailesel ve genetik faktörlerin varlığını veya en azından risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (73). FMS'deki kas ağrılarının nedenini açıklamak için, hastaların kas dokularındaki olası anormallikler araştırılmış, yapılan birçok çalışma sonucunda kasların strüktürel yapısı ve fonksiyonlarında bozulma olduğu ileri sürülmüştür (74).

FMS'ye ait birçok klinik özelliğın metabolik veya nöroendokrin olayla ilişkili olabileceği savunulmuştur. FMS'li kişilerde triptofan kontrollerine göre daha düşük bulunmuştur (53). Triptofandan sentezlenen serotonin hormonunun (5 hidroksi triptamin), P maddesinin işlevlerini değıştirdiğı ve non-REM uykusu, ağrı ve ruh halinin düzenlenmesinde rol aldığı bilinmektedir. Serotonin miktarının azlığında somatik yakınmalar, depresyon, non-REM uykusunda azalma ve ağrı hissinde artma

olur (75). FMS’de santral sinir sistemini aktive edici ilaçların, özellikle de düşük doz trisiklik antidepressanların kullanımı klinik çalışmalarda başarılı bulunmuştur (3). Serotonin eksikliği hipotezi gözönüne alınarak, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) tedavide kullanılmış, ancak farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır (76,77). Tüm hastalarda görülmeyen serotonin yetmezliği, FMS’nin iki önemli özelliği olan ağrı ve uyku bozukluğunu açıklayabilir (78). FMS’de prolaktinin düzeyini kontrollere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu yüksekliğin, serotonin eksikliği ile bağlantılı olabileceği veya prolaktin ve serotonin düzenleyen üst merkezlerdeki disfonksiyon sonucu ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (78). Yapılan bir çalışmada FMS’li hastalarda insüline benzer büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve büyüme hormonu düşük bulunmuştur. Non-REM uykunun 4. fazında büyüme hormonu salgılandığı, bu nedenle büyüme hormonu ve IGF-1 eksikliğinin FMS etiolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (79).

FMS’li hastaların çoğunun kadın olması nedeniyle son zamanlarda seks hormonları ile FMS arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır. Serotonin ve substans P ile östrojen arasında bir ilişkinin olduğu ve bu iki nörotransmitterin beyinde östrojen tarafından modüle edildiği gösterilmiştir (80,81). Bazı araştırmacılar FMS’li hastalarda magnezyum, çinko ve bakır gibi eser elementlerin önemli olduğunu, düşük miktarda olmalarının FMS’nin oksidatif bir bozukluk olduğu tezini desteklediğini ve bu durumun hastanın semptomlarını arttırabileceği kanısına varmışlardır (82).

FMS’li hastalarda çeşitli otonomik fonksiyon testlerinin normal kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin olarak bozulduğu saptanmıştır (83). FMS’de görülen otonomik disfonksiyon, bu sendromun multisistem bulgularını teorik olarak açıklayabilir. Noktürnal sempatik hiperaktivite, hastalarda karakteristik uyku bölünmesine neden olabilir. Yorgunluk, strese sempatik cevapta bozulmayla açıklanabilir. Adrenerjik aktivite artışı anksiyete, sıkka semptomları, Raynaud benzeri fenomenin yanı sıra irritabl barsağa neden olabilir. FMS’nin asıl bulgusu olan yaygın ağrı da sempatik disfonksiyonla açıklanabilir (83).

Uzun yıllar FMS ile psikojenik ağrılar, psikonevrozlar ve kişilik bozuklukları arasında sıkı bir ilişki olduğu varsayılmıştır (84). FMS’li hastalara uygulanan

Hamilton ve Beck Depresyon Skalası, Zung, Symptom Checklist-90-Revised (SCL90-R), Cornell İndeks gibi standart bazı testlerle anksiyete ve depresyon saptanmakla birlikte, bunların ağrının bir sonucu mu, yoksa nedeni mi olduğu ayırt edilememiştir (62,85).

FMS'nin etiyojisinde öne sürülen diğer bir teoride enfeksiyonlardır (86,87,88). Yapılan bazı çalışmalarda FMS'de immün bir komponentin varlığı ile ilgili ipuçları bulunmuştur (53,69,87). Bunlardan biri de antinökleer antikor (ANA) titrelerindeki değişikliklerdir (89).

FMS'de uykunun, doku onarımındaki etkinliğinin az olması temel özelliğidir. İlk kez 1970'li yıllarda Moldofsky tarafından gösterilen, EEG'de alfa dalgaları ve uyku çalışmalarında non-REM uyku fazında görülen alfa-delta dalgaları, FMS hastalarında yaygın görülen bulgulardır (67,90). Doku onarımında yavaş dalgalı uykunun önemli rolü vardır. FMS'li hastaların gece boyunca daha sık uyandığı ve 4. dönemde non-REM uykularının normal deneklerdekine göre daha kısa olduğu gösterilmiştir (91,92). Uyku bozukluğunun tek bir endojen bozukluğa mı bağılı olduğu yoksa anksiyete, depresyon veya FMS'nin gece ağrısına sekonder olarak mı geliştiğı; yani uyku bozukluğunun mu FMS'yi FMS'nin mi uyku bozukluğu oluşturduğu kesin olarak bilinmemektedir (93,94).

FMS'de hipopitüiter aks (HPA) ve sempatetik sinir sistemi (SSS) anormallikleri bulunabilmektedir (95,96). SSS ve HPA, primer stres yanıt sistemleridir. Bu sistemler metabolik, fizyolojik, enfeksiyöz, enflamatuvar ve emosyonel faktörler gibi çeşitli ekzojen ve endojen stres faktörleriyle aktive olur (95). Serotonin, HPA sirkadiyen dönüşümü etkiler. Çeşitli çalışmalar serotonin ve serotonin agonistlerinin pituiter-adrenal sistemi ve olasılıkla hipotalamustan kortikotropin serbesleştirici hormon (CRH) salınımını stimüle ettiğini, HPA aktivitesinin serotonin düzeyleri ve serotonin reseptörleri yoğunluğuyla paralel olduğunu göstermiştir (95). Birçok hayvan çalışmasında da, beynin serotoninergic aktivitesiyle ağrı arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (92).

FMS'de tiroid hormon aksında da bozukluk olabileceğı belirtilmektedir. Hipotiroidizm ile FMS'nin birlikteliğı uzun yıllardır bilinmektedir. Hipotiroidili hastalarda, FMS'dekine benzer şekilde uyku yoksunluğu vardır. Hayvanlarda

serotoninerjik aksonlarda tirotropin serbestleştirici hormon saptanması ve klinik bulgular arasındaki ilişki, daha ileri çalışmalar gerektirmektedir (95,96). FMS' li hastalarda sempatik sinir sistemi fonksiyonlarının ilk çalışmalarında, plazma ya da idrar katekolamin düzeylerinde farklılık görülmemiştir. FMS'li hastalarda egzersiz sonrası norepinefrin düzeylerinin kontrollerden düşük bulunması, sempatik aktivite bozukluğunu düşündürmektedir (97).

FMS hastalarının %14-23'ünde fiziksel yaralanma ve cerrahi sonrası hastalığın başlama öyküsü vardır (86). Burada hem santral hem de periferik mekanizmaların rol oynadığı, fiziksel yaralanmayı takiben, periferden ağrı iletiminin başladığı, P maddesinin artışı ve afferent C sinir liflerinin uyarılması ile santral ağrı mekanizmalarının harekete geçtiği öne sürülmüştür (98).

Yapılan deneysel çalışmalarda insan negatif ve pozitif atmosferik iyonların ağrıyı değiştirmek de dahil, psikolojik ve fizyolojik etkileri olduğu görülmüştür.

Negatif iyonların nöronların serotonine olan duyarlılığı, pozitif iyonların ise cevabı azalttığı gösterilmiştir (78). Hagglund ve ark. yaptıkları bir çalışmada (99) hava durumu ile ağrı ve diğer subjektif şikayetler arasında ilişki saptamışlar, hava durumundaki değişikliklerin FMS'lilerde (özellikle düşük atmosferik basınç, düşük sıcaklık, yüksek nemlilik oranı), fonksiyonel yetersizliğin daha belirgin hale getirdiğini bildirmişlerdir.

FMS'li hastaların ağrı algılaması ile ilişkili olarak beyindeki nöropeptid düzeylerindeki değişikliklerin yanı sıra beyin yapılarının fonksiyonel aktivitesindeki bozuklukların rolünün de olabileceği bildirilmiştir. Bu yüzden son yıllarda santral sinir sisteminin fonksiyonel yapılarına yönelik yapılan araştırmalarda artış görülmektedir (69,93,94).

FMS Belirtileri

Yaygın kas iskelet sistemi ağrısı (100), sabah tutukluğu (101), kronik yorgunluk (53), uyku bozukluğu ve sabahları yorgun uyanma (102), subjektif şişkinlik hissi (57), subjektif parestezi (103), fonksiyonel kardiyak ve solunum sistemi semptomları (61), stres, depresyon ve anksiyete (53), kronik baş ağrısı (migren) (86), Raynoud fenomeni (86), dismenore (70), dizüri (kadın üretal sendromu) (53, 100), premenstrüel sendrom ve irritabl kolon sendromu (86), huzursuz bacak sendromu

(69) gibi çok farklı semptomlar FMS' li hastalarda sıklıkla gözlenmektedir. FMS'nin en önemli klinik bulgusu kronik, yaygın kas iskelet sistemi ağrısıdır. Hastalar tarafından genel olarak yanıcı, kemirici ve sızlayıcı şekilde tarif edilen ağrı hissi, hekime başvuru sebeplerinin en önemlisidir. Vücudun geniş bir alanında ağrı hissi mevcuttur, hastalar ağrılı bölgenin sınırlarını net olarak çizemezler. Genellikle bir bölgeden ve çoğunlukla da boyun ve omuzlardan başlar, fakat sonradan jeneralize olur (113). Sıklıkla ağrının hissedildiği bölgeler; boyun, bel, alt ekstremitte, sırt, dirsek, göğsün ön tarafı ve çenedir (69,100). FMS'li hastalardaki psikolojik problemler diğer romatolojik hastalıklardaki psikolojik problemlerden benzerlik ve insidans açısından farklılık göstermemektedir. Genel olarak anksiyete, stres ve depresyonu içerir. FMS'li hastaların %30–40 kadarında bulunurlar (53). FMS ile birlikte olabilen hastalıklar: FMS çeşitli konnektif doku hastalıkları (Raynaud, Sjögren, Ankilozan Spondilit, Romatoid Artrit (RA), Sistemik Lupus Eritematosus gibi) ile birlikte görülebilir (100,104). FMS'lilerde mitral valv prolapsusu, temporomandibular eklem disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, hipotiroidi, tekrarlayan tendinit, plantar fasiit, kostokondrit ve bursit görülebilir (105,106).

FMS'de Tanı ve Ayırıcı Tanı

FMS'de kesin ve çabuk tanı konulması, uygun tedavinin yapılması, hastanın eğitimi ve bilgilendirilmesi, zaman kaybının engellenmesi ve özürülük gelişmemesi açısından önemlidir. Eksiksiz bir öykü ve fizik muayene ile birlikte bazı yakınmalara dikkat edilmesi ve hassas nokta (HN) muayenesinin yapılması sonucunda çoğunlukla doğru tanı konulabilir. Bu sayede kronik ağrılı hastada birçok pahalı ve invaziv tetkikten kaçınılmış olunur (75).

FMS tanısı koymak için benzer semptomlara yol açabilecek tüm hastalıkların ekarte edilmesi görüşü günümüzde geçerliliğini kaybetmiştir. FMS klinik bir sendromdur ve kendi tanı kriterlerine göre hastalığın tanısı konulur. FMS %80–90 oranında başka bir hastalık olmadan yalnız başına görülür. Daha az oranda da başka hastalıklarla (örn: RA, osteoartrit, hipotiroidi gibi) birlikte bulunur. Ancak bu hastalıklar FMS'nin sebebi değildir, sadece birlikte bulunurlar (76).

FMS'li hastalarda belirgin bir yorgunluk, bitkinlik olmasına karşın, kas gücü normaldir. Hastaların fizik incelemesinde, eklemlerde şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve

hareketlerde kısıtlanma yoktur. Yine parestezi görülmesine rağmen nörolojik muayene normaldir (69,103). FMS'nin en özgün bulgusu palpasyonla saptanan hassas nokta varlığıdır (69). Muayenede dolorimetre kullanılabilir, fakat kullanımı pratik değildir (26).

ACR'nin Şubat, 1990'da yayınlanan çok merkezli çalışmasına dayanarak saptadığı FMS tanı kriterleri şunlardır (58):

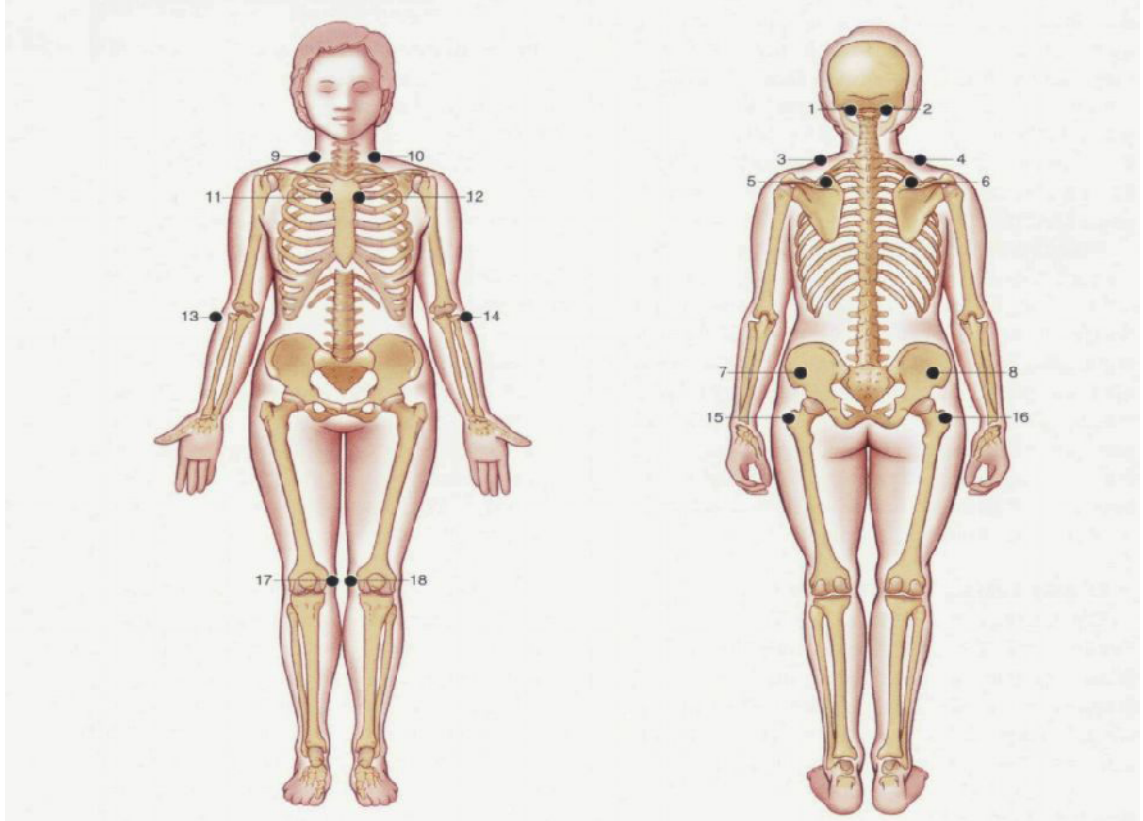
1. Yaygın ağrı öyküsü olması: Ağrı en az 3 ay süre ile devam ediyor olmalıdır. Ağrının yaygın olarak kabul edilmesi için vücudun sağ ve sol tarafında, belin üzerinde ve altında olması gerekir. Buna ek olarak aksiyel iskelet ağrısının da (boyun, göğüs ön duvarı, torakal veya lomber omurga ağrısı şeklinde) olması gerekir.

2. Palpasyonla 18 hassas noktadan en az 11'inde ağrı olması: Hassas nokta muayenesi yapmak için hasta muayene masasına yatırılmalı her bir anatomik bölge parmakla palpe edilerek ağrı olup olmadığı sorulmalıdır. Baş ya da işaret parmağı ile yaklaşık 4 kg. lık bir kuvvet uygulanarak yapılmalıdır (113). Bir noktanın ağrılı kabul edilmesi için hasta palpasyonunun ağrılı olduğunu söylemelidir. Dijital palpasyon yaklaşık 4 kg ile yapılmalıdır. Alın ortasına parmakla bastırılınca tırnak altında beyazlık oluşturan kuvvet yaklaşık olarak 4 kg'dır (76).

Bu 18 noktanın yerleşimi şöyledir (Şekil 1) (58);

1. *Oksiput:* Bilateral suboksipital kas insersiyolarında
2. *Alt servikal:* Bilateral, C5–7 intertransvers bölgelerin önünde
3. *Trapez:* Bilateral, üst sınırın orta noktasında
4. *Supraspinatus:* Bilateral, origolarda, spina skapula üzerinde orta sınıra yakın
5. *İkinci kosta:* Bilateral, ikinci kostokondral bileşkede, üst yüzeylerin hemen lateralinde
6. *Lateral epikondil:* Bilateral, epikondillerin 2 cm distalinde
7. *Gluteal:* Bilateral, kalça üst kadranında kasın ön kıvrımında
8. *Büyük tokanter:* Bilateral trokanterik çıkıntının posteriorunda
9. *Diz:* Bilateral, eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastıkçığında

Genel olarak rutin laboratuvar testlerinin hepsi normaldir. Rutin testler; total kan sayımları, eritrosit sedimentasyon hızı, kas enzimlerinin kimyasal analizi ve hasta tarafından etkilendiği belirtilen eklemlerin radyolojik olarak incelenmelerini içerir (86,69,100).



Şekil 1: Fibromiyalji Sendromunda 18 hassas noktanın lokalizasyonu.

Çift taraflı oksiput, alt servikal, trapez, supraspinatus, ikinci kosta, lateral epikondil, gluteal, büyük trokanter ve diz (58). Yaygın ağrı öyküsü olması ve palpasyonla 18 HN'den en az 11'inde ağrı olması FMS tanısı koymak için yeterlidir. Ayırıcı tanıda, miyofasyal ağrı sendromu (108,109), kronik yorgunluk sendromu (110,111), psikojenik ağrı ve depresyon (96), romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, polimiyaljiya romatika, miyozitis gibi romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatiler düşünülmelidir (53,100). Romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatilerin ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar incelemeleri oldukça faydalıdır (96, 113).

FMS Tedavisi

Kognitif davranış tedavileri, hasta eğitimi, farmakolojik tedavi, fiziksel tıp uygulamaları, egzersiz, hidroterapi ve psikoterapi başlıca tedavi yöntemleridir. FMS, tedavisi zor bir hastalıktır (53, 55, 86, 112).

Tedavinin başarısı için hastaya anlayışla yaklaşmak ve destek olmak şarttır. Hastalığın psikolojik kökenli bir rahatsızlık olmadığı, ancak stres, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, travma, aşırı çalışma ve kötü postürün şikayetleri arttırabileceği belirtilmelidir (96,97, 113, 114).

Ayrıca FMS tansı alan kişiye hastalığın, selim karakterli olup doku hasarı yapmadığı anlatılmalıdır. Hastaların tedavisinde bu bilginin paylaşılmasıyla bile tek başınabaşarılı sonuçlar elde edilmiştir (115). Hastalığın belirtilerinin artmasına yol açan aşırı çalışma, stres, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, travma, kötü postür ve Obezitenin ortadan kaldırılmasına çalışılmalıdır (75). Hastalara düzenli bir yaşam tarzı önerilmeli, gece ortalama 8 saat uyku alışkanlığı kazanmaları tavsiye edilmelidir. Aşırı alkol ve kafein almamaları, sigara içmemeleri, rahat yatakta uyumaları ve düzenli egzersiz yapmaları önerilmelidir. (75,76, 113).

Yapılan kontrollü bir çalışmada FMS'li hastalara 6 hafta süreyle kendini idare edebilme kursu, ardından 6 hafta süre ile serbest egzersiz eğitimi programı uygulanmış; çalışmaya alınan hastaların yaşam kalitesinin, kendinden hoşnut olma ve işe yarama duygularının arttığı; ağrı ve hassas nokta skorlarının düştüğü gözlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca Fibromiyalji Etki Sorgulaması (FIQ) ile düzelmenin egzersiz yapan grupta daha belirgin olduğu saptanmıştır (116).

Farmakolojik Tedavi

Analjezik ve antiinflamatuvar ilaçların FMS tedavisindeki etkinlikleri sınırlıdır. Analjezik amaçla parasetamol kullanılabilir (75). Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, naproksen ve ibuprofenin semptomlar üzerine çok az etkili oldukları gösterilmiştir (100). İbuprofen ve alprozolam kombinasyonunun faydalı olabileceği gösterilmiştir (117). Tramadol ağrı tedavisinde güvenle kullanılacak opioid türevi bir analjeziktir ve FMS'deki ağrının giderilmesindeki etkinliği iki geniş randomize klinik çalışmayla gösterilmiştir (118,119). FMS tedavisinde miyeloreksanlar çok etkin değildirler. FMS'li 42 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada klormezanon

tedavisi ile hastalığın semptomlarını gidermede kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir düzelme gözlenmemiştir (120).

FMS'li hastalarda düşük doz trisiklik antidepresanların (TSA) kısa dönemde ağrı kontrolü ve uyku bozukluklarının düzeltilmesindeki etkinlikleri gösterilmiştir (80). Yakın dönemde Uçeyler ve ark., (122) FMS'de amitriptilin ile yapılmış olan 13 randomize kontrollü çalışmadan derledikleri meta analizde, günde 25-50 mg amitriptilin tedavisinin FMS'de ağrı kontrolünde orta düzeyde etkin olduğunu ve uyku, yorgunluk gibi diğer semptomlarda da belirgin düzelme sağladığını belirtmişlerdir. Ancak yine yakın dönemde Nishinya ve ark., (123) yaptığı meta analizde ise 12 haftadan uzun süreli sonuçları olan çalışmalar incelendiğinde FMS hastalarında ağrı tedavisinde amitriptilin tedavisi ile kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir düzelme izlenmediği saptanmıştır. Ayrıca TSA'ların yan etkileri de (ağız kuruluğu, uyku hali, kilo alımı vs.) hastaların ilacı kullanımında güçlüğüne neden olmaktadır (121).

Moklobemid (MAO inhibitörü) ve pirlindolün (katekolamin alım ve MAO inhibitörü) kullanıldığı çalışmalarda da yaşam kalitesinde ve ağrı tedavisinde anlamlı düzelmeler gözlenmiştir (124,125).

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve bazı iki yönlü geri alım inhibitörlerinin (serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri-SNRI) depresyondaki düzelmeden bağımsız olarak FMS semptomlarının giderilmesinde etkin oldukları da belirtilmiştir (126). SNRI'lar arasında venlafaxine (Effexor), duloksetinin (Cymbalta) ve Milnasipran (Ixel) sayılabilir. SSRI'lar ise fluoksetin (Prozac), sitalopram (Cipram), escitalopram (Cipralext), fluvoksamin (Faverin), paroksetine (Paxil) ve sertralini (Lustral) içermektedir.

Bir SNRI olan duloksetinin kullanıldığı iki çalışmanın her ikisinde de fonksiyonel iyilik halinin kazanılmasında ilacın etkin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaların birinde ağrı tedavisinde de anlamlı etkinlik gözlenmiştir (127,128). Bir başka SNRI olan milnasipran ile ilgili bir klinik çalışmada da ağrı kontrolünde etkinliği belirtilmiştir (129). SSRI'lar arasından ise fluoksetin ile yapılan çalışmalarda ağrı ve fonksiyonel iyilik halinin kazanılmasında anlamlı düzelmeler saptanmıştır (130,131). Sitalopram ile yapılan bir çalışmada da, özellikle ilk iki ay

sonunda, ağrı tedavisi ve iyilik halinin sağlanmasında etkin olduğu belirtilmiştir (132). Bu antidepresanlarla yapılan çalışmaların hemen tümünde bildirilen yan etkiler hafif ve geçici olup, çoğunlukla da geri çekilme sendromundan ibarettir.

Fizik Tedavi Ajanları

FMS tedavisinde yüzeysel deri elektrodları aracılığı ile ağrı kesici amaçlı kullanılan transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ile yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir (133,134). Benzer etkiler Lazer, infraruj, ultrason ve EMG bio-geribildirim (BGB) uygulamaları ile yapılan tedaviler sonrasında da bildirilmiştir (137-141). Akupunktur, ağrılı noktaların tedavisinde belirli akupunktur noktalarına uyarı ile etki yapar. FMS'lilerde akupunkturla tedaviyi değerlendiren çalışmalarda semptomların iyileşmesinde olumlu etkiler gösterilmiştir (135,142).

Hidroterapi tedavisi ile suyun kaldırma gücü, immersiyon, direnç ve sıcaklık etkilerinden yararlanır. Suyun immersiyon etkisi plazmada metiyonin-enkefalin seviyelerinin artmasını sağlayarak ağrı oluşumunda etkili olan endorfin, kortikotropin ve prolaktin seviyelerinin baskılanmasını indükler (143). Yapılan başka bir çalışmada hidroterapi uygulaması ve amitriptilin kullanımının FMS hastalarının tedavisinde etkili olduğu, ancak hidroterapi uygulamasının amitriptilin kullanımı ile karşılaştırıldığında daha etkin ve uzun süreli olduğunu bulunmuştur (144).

Egzersiz Tedavisi:

FMS'li hastaların iş yapabilme kapasitelerinin sağlıklı kontrollere göre azaldığı, aerobik ve gevşeme egzersizlerinin hastalığın tedavisinde başarılı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (145). Bennett ve ark., (146) ekip olarak takip ettikleri 104 FMS'li hastada egzersiz sınıfını da içeren bir program hazırlamışlar ve 6 ay sonunda olumlu sonuçlar elde etmişlerdir (147,148,149,150).

Psikoterapi:

FMS hastaları ağrılarının psikolojik olaylarla artması nedeniyle kaygılıdır. Bu nedenle hastalara ağrılarının tamamıyla psikolojik faktörlerden dolayı oluşmadığı, ancak anksiyete, stres ve depresyonun şikayetleri alevlendirebileceği bilgisi verilmelidir (55,85).

3.YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu araştırma İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nefroloji Kliniğinde (Poliklinik, Nefroloji Servisi, Periton Diyalizi Polikliniği, Hemodiyaliz Ünitesi) gerçekleştirildi. Kliniğe başvuran KBY tanısı konulmuş ve prediyaliz evrede izlenen veya hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavisi gören hastalarda fibromiyalji sıklığı ve fibromiyalji ile ilişkili olabilecek laboratuvar (serum BUN, kreatinin, Hgb, TSH, Na, K, Ca, P, Mg, B12, folat, PTH, D vitamin) ve demografik (yaş, cinsiyet, diyaliz süresi, ...) gibi verilerin ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Araştırmamız, için gerekli olan tetkikler, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi dosya arşiv bölümü ve Turgut Özal Tıp Merkezi Hastane Otomasyon Sistemi (Enlil) kullanılarak elde edilmiştir. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından etik kurulu onayı alındı. Diyaliz hastaları için oluşturulan takip formlarından yararlanılmıştır. Öncelikle çalışmaya alınacak hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve hastalardan yazılı onam alındı. Çalışmamız hakkında bilgilendirilen ve yazılı onam alınan hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, mesleği, diyaliz durumu, böbrek yetmezliğinin sebebi sorgulandı ve çalışma formuna kaydedildi. ACR'nin Şubat, 1990' da yayınlanan çok merkezli çalışmasına dayanarak oluşturulan tanı kriterlerine göre hastalarda 18 hassas nokta muayenesi yapıldı (58). Muayenesi yapılan hastalarda 11 noktadan fazla ağrısı olanlar fibromiyalji sendromu olarak kabul edildi. Hastaların laboratuvar sonuçları hastanemizdeki Enlil Hastane Otomasyon Sistemi kullanılarak poliklinik doktoru

tarafından daha önce rutin olarak istenen serum BUN, kreatinin, Hgb, TSH, Na, K, Ca, P, B12, folat, Mg, PTH, D vitamini değerleri çalışma formuna kaydedildi.

Çalışılan tam kan sayım değerleri (CBC) değerleri; Beckman Coulter (ABD) cihazında empadans yöntemi ile; Hgb fotometrik yöntemle, lökosit alt grupları ise lazer yöntemi ile, sedimentasyon hızı Alifax (İtalya) isimli cihazda fotometrik kapiller akış kinetik analiz yöntemi ile; C-reaktif protein (CRP), Delta (İtalya) adlı cihazda radım kiti ile nefelometrik yöntem ile; serum BUN, keratinin, Na, K, Ca, P, Mg Aeroset Abbott (ABD) ve spektrofotometrik yöntem ile; TSH, PTH Immlite 2000 (Almanya) isimli cihazda immnosay yöntemi ile; D vitamini, Shimadzu Corporation (Japonya) cihazında, HPLC (High Pressure Liquid Cromotografi) yöntemi ile çalışıldı.

Araştırma sonunda elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package For Social Siences) vs 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) isimli bilgisayar programı kullanıldı. Rakamsal veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel verilerin analizi için bağımsız t testi, chi-square testi, ANOVA testi, korelasyon yöntemleri kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

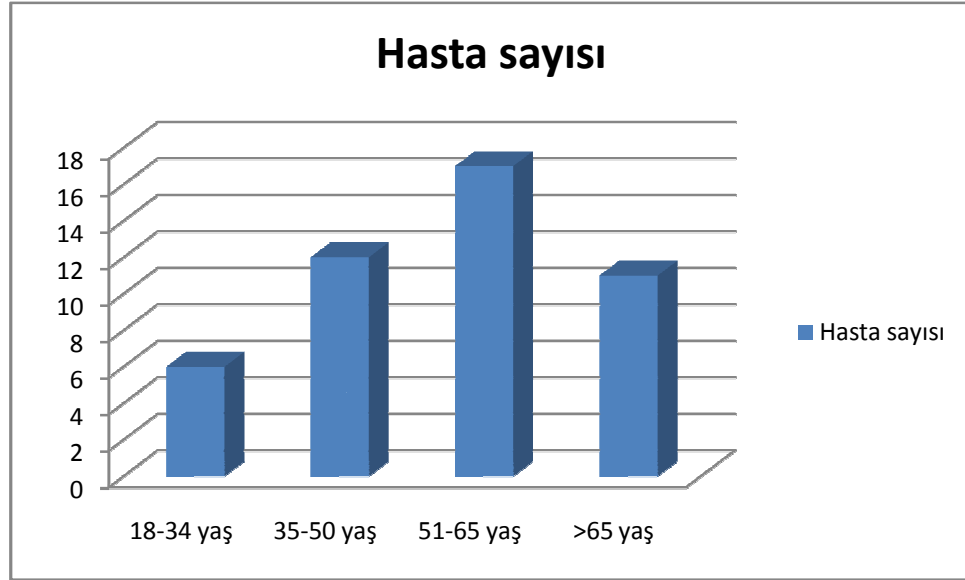
4.BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 52 ± 16 yıl (18-89 yaş) olan 162 erkek (%56,3) hasta alınmıştır. Olgularımızın 118'i KBY Evre III-V tanısı almış ve prediyaliz dönemde izlenmekte, 85'i hemodiyaliz ve 85'i de periton diyalizi tedavi görmekte idi. Çalışmaya alınan 288 hastanın 46'sında (%16) fibromiyalji saptandı. Fibromiyalji sıklığı kadınlarda %27.8 iken, erkeklerde %6.8 idi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı idi ($p<0,001$).

Çalışmamıza katılan 288 hastanın 162 si erkek(%56,3) iken, periton diyaliz hastalarının %53 'sı hemodiyaliz hastalarının %57,6 'sı erkek idi.

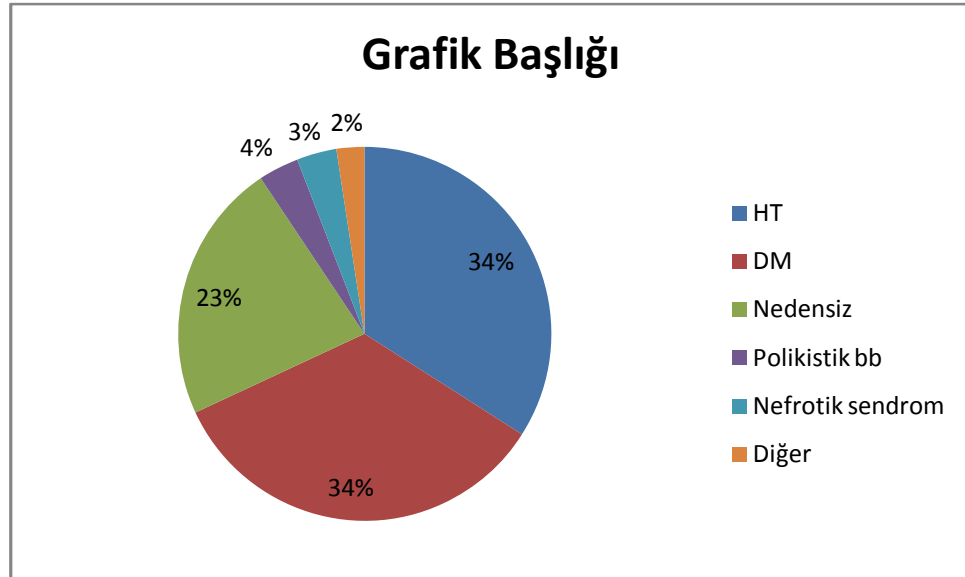
Ayrı ayrı incelendiğinde ise 118 prediyaliz hastasının yaş ortalaması 56 ± 16 yıl, PD hastalarının 47 ± 15 yıl ve HD hastalarının ise 53 ± 17 yıldır. Yaşla fibromiyalji sıklığı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. (Spearman's korelasyon katasayısı $r=0,039$; $p=0,418$). Hastalarımız 4 farklı yaş grubuna ayrıldığında ise 51-65 yaş grubunun daha fazla sayıda olduğu görüldü. (Bakınız Grafik 1)

Grafik 1: Fibromiyaljili hastaların yaş gruplarına göre dağılımı



Tüm hastalar göz önüne alındığında kronik böbrek hastalığı sebepleri olarak ilk sırayı hipertansiyon ve DM almakta idi (Grafik 2).

Grafik 2: Çalışma popülasyonunda KBY'nin etyolojik nedenleri.

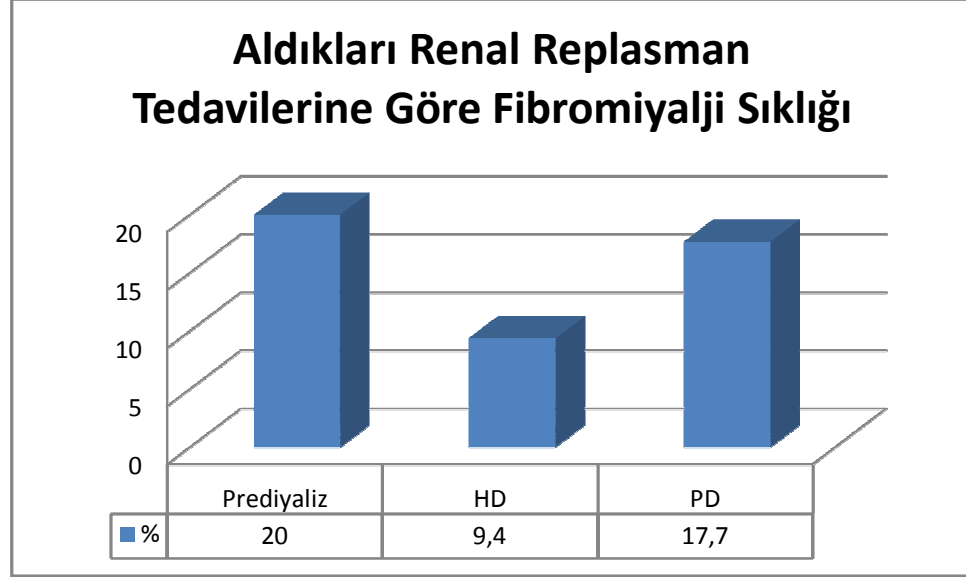


Tablo 9: Çalışmaya alınan hastaların demografik ve laboratuvar değerleri

	Sayı	Ortalama	Std.sapma	Alt Sınır	Üst Sınır
Yas	288	52.4	16.6	18	89
WBC	288	8.5	3.1	2.6	29
Hg	288	11.2	2.1	4	17
Sedim	248	38.2	24	2	120
BUN	288	51.1	22.57	3	131
Kreatinin	288	6.02	3.85	.9	18
TSH	131	2.4	6.52	.03	75
Na	284	137	3.63	122	149
K	284	4.87	.875	2.7	7.6
Ca	287	9.01	.858	5.9	12.9
P	284	4.62	1.59	2	11.4
Mg	255	2.7	.562	1.5	5.5
PTH	276	419	448	3.8	2500
D-Vit	222	17	13.4	.9	99
Vit-B12	118	480	280.09	64	1000
Folat	107	29	117.8	1	1000
Diyaliz süresi	133	3.05	2.76	.1	13

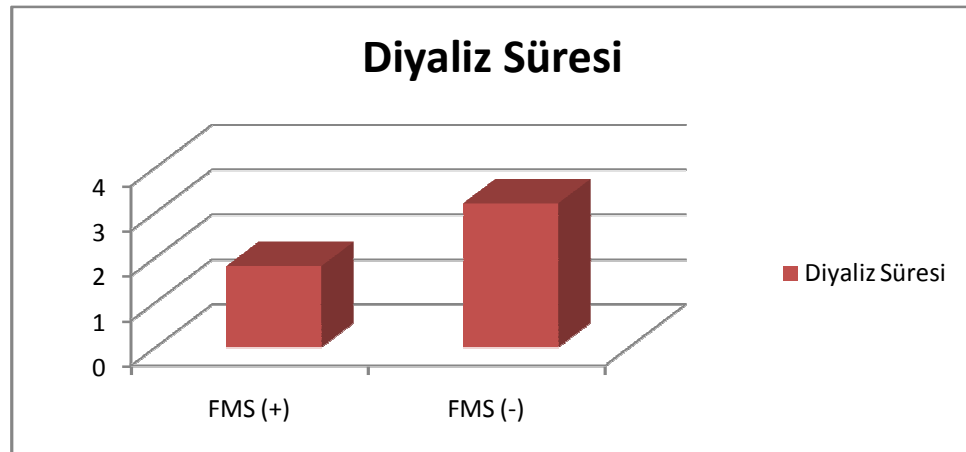
Prediyaliz hastalarda fibromiyalji sıklığı % 20 iken, hemodiyaliz hastalarında fibromiyalji %9.4, periton diyalizinde ise %17.7 olarak bulunmuştur. Periton diyalizi ile prediyaliz hastaları arasında fibromiyalji sıklığı yönünden anlamlı fark saptanmaz iken hemodiyaliz hastaları arasında anlamlı fark vardı (p=0.039) (Bakınız Grafik 3).

Grafik 3: Her üç hasta grubunda fibromiyalji sıklığının karşılaştırılması



Diyaliz süresi göz önüne alındığında PD hastalarında ortalama diyaliz süresi 2.87 ± 2.88 yıl iken ve HD hastalarının ortalama diyaliz süresi 3.32 ± 2.59 yıl olarak saptandı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak diyaliz süresi ile fibromiyalji arasında zıt yönlü anlamlı korelasyon mevcut idi (Spearman's korelasyon katsayısı, $r = -0.178$; $p = 0.042$) (Bakınız grafik 4).

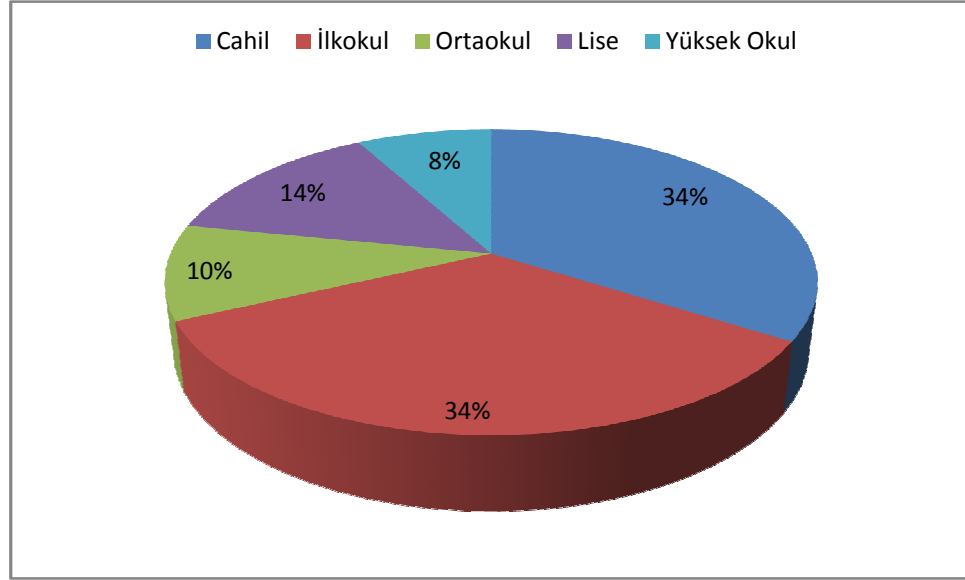
Grafik 4: Diyaliz süresi ile fibromiyalji ilişkisi



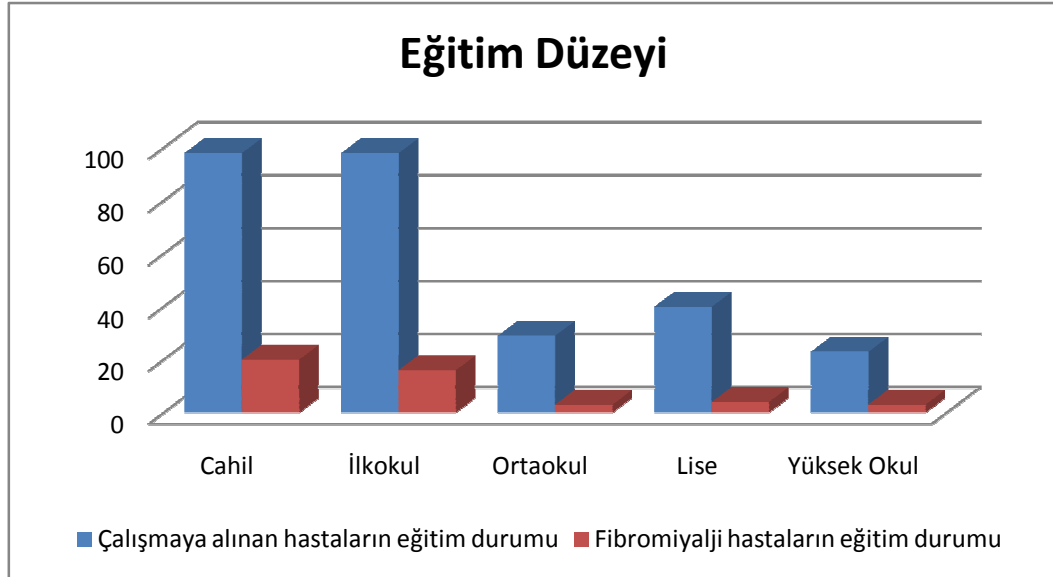
Eğitim durumları incelediğinde hastaların 98'inin okuma yazma bilmez iken 98'inin ilkokul; 29'unun ortaokul; 40'nın lise ve 23'ünün de yüksek okul mezunu

idi. Fibromiyalji sıklığı okuma yazma bilmeyenlerde en yüksek iken, yüksek okul mezunlarında daha düşük idi (Grafik 5).

Grafik 5: KBY'li hastaların eğitim durumlarına göre sınıflandırılması



Grafik 6: KBY'li ve FMS'li hastaların eğitim durumuna göre değerlendirilmesi

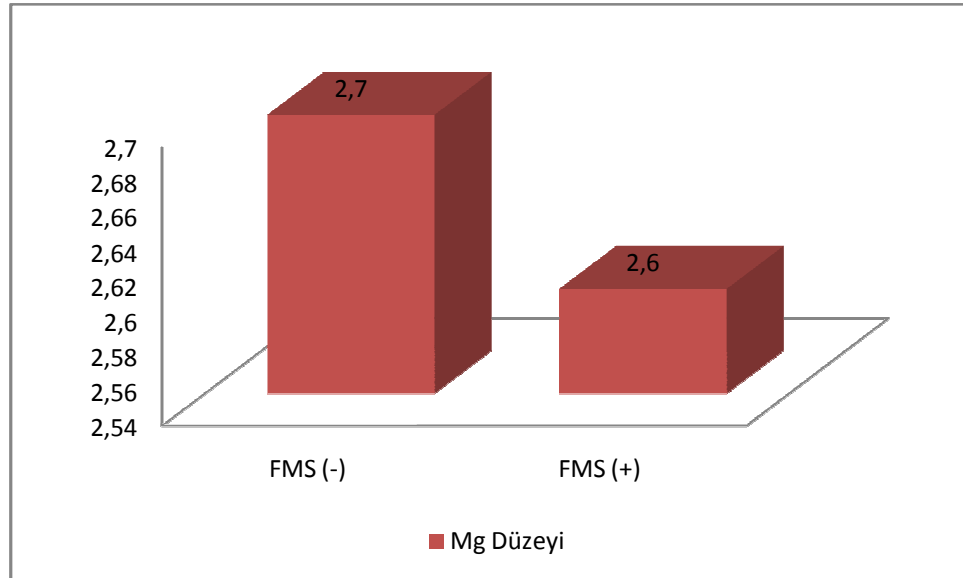


Çalışmaya alınan hastaların ortalama fosfor değeri 4.6 ± 1.6 mg/dl idi. Hastaların fosfor düzeyi ile fibromiyalji sendromu sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r = -0.090$; $p = 0.067$). Prediyaliz grupta hem

hemodiyaliz hem de periton diyaliz tedavisi gören hastalara göre serum fosfor düzeyleri anlamlı derecede daha düşük bulundu (Hem HD hem de PD için $p<0.01$). Hemodiyaliz ve SAPD tedavisi gören hastalarda serum fosfor düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu.

Serum Mg düzeyi ile fibromiyalji sendromu sıklığı arasında istatistiksel olarak zıt yönlü anlamlı bir ilişki vardı (Spearman's korelasyon katsayısı $r= -0.162$; $p=0.01$). Mg düzeyleri prediyaliz dönemdeki hastalarda 2.65 ± 0.48 mg/dl hemodiyaliz hastalarında 2.8 ± 0.6 mg/dl iken PD hastalarında 2.87 ± 0.65 mg/dl idi. Her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi. SAPD tedavisi gören hastalarda serum Mg düzeyleri prediyaliz evredeki hastalara göre anlamlı derecede yüksek iken ($p=0.026$) HD tedavisi gören hastalarda anlamlı bulunmadı. Ayrıca prediyaliz dönemdeki hastalarda hemodiyaliz tedavisi gören hastalara göre serum Mg düzeyi daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.118$). Serum Mg düzeyleri ile fibromiyalji sendromu sıklığı arasında zıt yönlü anlamlı bir ilişki mevcuttu ($r= -0.162$; $p=0.01$). (Grafik 8)

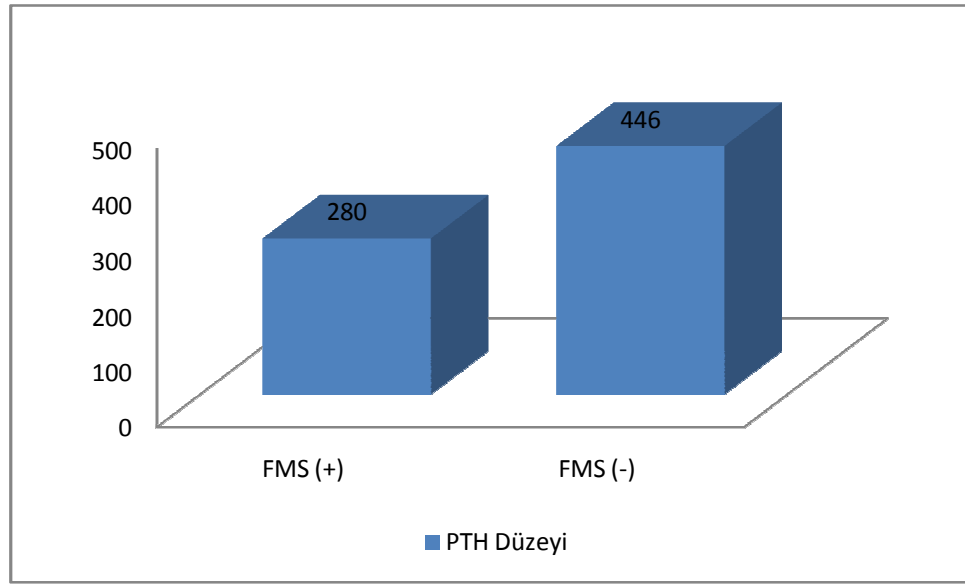
Grafik 7: Fibromiyalji sendromu (+) ve (-) hastaların Mg düzeyi karşılaştırılması



PTH için çalışmaya alınan hastaların ortalama değeri 419 ± 448 pg/mL, prediyaliz hastaları için 221 ± 248 pg/mL, periton diyalizi için 534 ± 513 pg/mL,

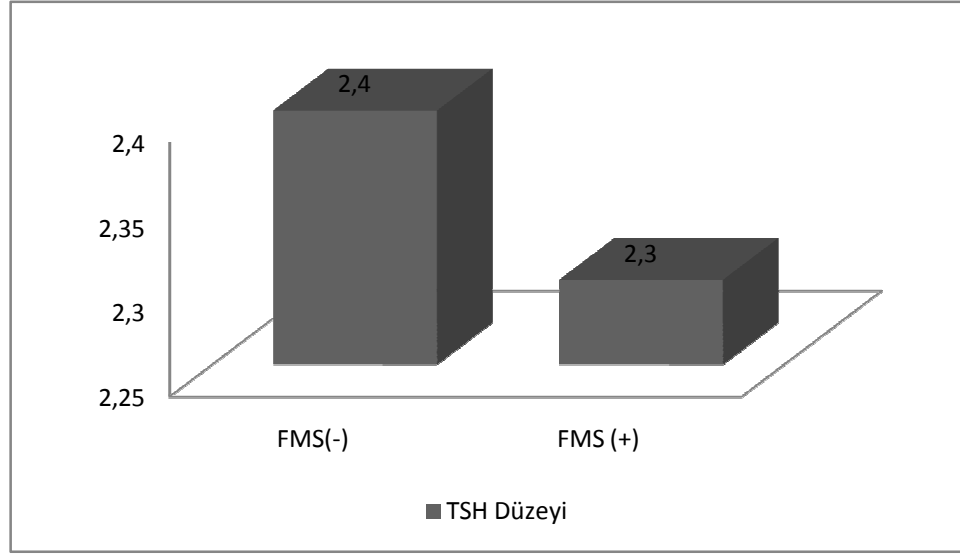
hemodiyaliz için 581 ± 492 pg/mL olarak saptadık. Prediyaliz dönemdeki hastalarda serum PTH düzeyi hem HD, hem de SAPD hastalarına göre anlamlı derecede düşük bulundu (her iki grup için $p < 0,01$). HD ve PD tedavisi gören hastalarda serum PTH düzeyleri benzerlik göstermekte idi. PTH ile fibromiyalji prevalansı arasında zıt yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($r = -0,165$; $p = 0,006$) (Grafik 8).

Grafik 8: Fibromiyalji sendromu (+) ve (-) hastaların PTH düzeyi karşılaştırılması



TSH için çalışmaya alınan hastaların ortalama değeri 2.4 ± 6.5 mikroünite/ml ayrı ayrı ele alındığında prediyaliz için 4.16 ± 13.9 mikroünite/ml, periton diyalizi için $2.26 \pm 1,46$ mikroünite/ml, hemodiyaliz için 1.49 ± 0.95 mikroünite/ml ve fibromiyalji için 2.3 olarak saptadık. Serum TSH düzeyleri hem prediyaliz hem HD hem de PD grubunda benzer bulundu. Serum TSH düzeyleri ile fibromiyalji sıklığı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu ($r = 0.214$; $p = 0.014$) (Grafik 9).

Grafik 9: Fibromiyalji sendromu (+) ve (-) hastaların TSH düzeyi karşılaştırılması



Çalışmamızda yer alan WBC, Hg, sedim, CRP, BUN, Na, K, Ca, B12, folik asit, D vitamini düzeyleri ile fibromiyalji sıklığı arasında korelasyon saptanmadı.

Aşağıdaki tabloda fibromiyalji sendromu olan ve olmayan hastaların verileri ayrıntılı olarak verilmiştir. (Tablo 10)

Tablo 10: Fibromiyalji send. olan ve olmayan hasta gruplarında demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Fibro	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	Std. Error Mean
Yaş	negatif	242	52	16.8	1.08
	pozitif	46	54	15.5	2.28
WBC	negatif	242	8.5	3.2	.207
	pozitif	46	8.8	2.7	.404
Hg	negatif	242	11.2	2.2	.141
	pozitif	46	10.9	1.9	.294
Sedım	negatif	208	37	24.6	1.7
	pozitif	40	41	25.6	4.05
BUN	negatif	242	52	22.7	1.45
	pozitif	46	44	20.7	3.05

Kre	negatif	242	6.2	3.88	.24
	pozitif	46	4.7	3.49	.51
TSH	negatif	110	2.4	7.10	.677
	pozitif	21	2.3	1.20	.262
Na	negatif	239	137	3.7	.23
	pozitif	45	137	3.2	.49
K	negatif	239	4.9	.88	.05
	pozitif	45	4.7	.81	.12
Ca	negatif	241	9	.86	.055
	pozitif	46	9	.82	.122
P	negatif	239	4.6	1.6	.10
	pozitif	45	4.2	1.4	.22
Mg	negatif	213	2.7	.57	.039
	pozitif	42	2.6	.48	.075
PTH	negatif	232	446	464	30.4
	pozitif	44	280	320	48.3
D-Vit	negatif	187	17	13.6	.99
	pozitif	35	16	12.5	2.12
Vit-B12	negatif	96	472	272	27.8
	pozitif	22	515	314	67.1
Folat	negatif	85	33	131	14.3
	pozitif	22	13	9	1.9
CRP	negatif	188	20	45.3	3.3
	pozitif	33	16	19	3.3
Diyaliz süresi	negatif	114	3.2	2.84	.26
	pozitif	19	1.8	1.87	.43

5.TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında yaygın vücut ağrısı sık görülmesine rağmen sıklığı ve patofizyolojisi hakkında çalışma sayısı oldukça oldukça azdır. Fibromiyalji sendromu, psikojenik ağrı, miyofasial ağrı sendromu, polimiyalji romatika gibi birçok nedenin yaygın vücut ağrısı yapabilmesine karşın biz özellikle fibromiyalji sendromunun sıklığını ve ilişkili parametrelerini incelemek istedik. Yaptığımız çalışmada KBY hastalarında ve farklı renal replasman tedavileri alan hastalardaki fibromiyalji sıklığını ve ilişkili olabilecek nedenleri araştırmayı amaçladık.

Çalışmalara göre sağlıklı popülasyonda, FMS insidansı %1–2 (yetişkin kadınlarda %3.4, yetişkin erkeklerde ise % 0.5) olarak saptanmıştır (70). Aile hekimliği kliniklerinden elde edilen rakamlara göre %2, genel dâhiliye kliniklerinde %6, romatoloji kliniklerinde ise %14–20 olarak bulunmuştur (53). Yapılan çalışmalar incelendiğinde şimdiye kadar normal popülasyon ile KBY’li hastalar arasında FMS sıklığını araştıran yeterli sayıda çalışmaya rastlanmamıştır. Bunu yanı sıra farklı RRT alan hastaları karşılaştıran çalışmaya da rastlanmamıştır. Yüçetürk ve ark., (151) yaptıkları bir çalışmada fibromiyalji prevalansı normal popülasyon ve hemodiyaliz hastaları arasında karşılaştırılmış ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine, Claudio ve ark., (152) 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada da normal popülasyon ile hemodiyaliz hastaları fibromiyalji prevalansı ile hemodiyaliz arasında anlamlı fark bulamamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada ise KBY hastalarında FMS sıklığı %16 bulunmuştur. Her iki

çalışmada da FMS sıklığı benzer iken bizim sonuçlarımızda FMS sıklığı oldukça yüksek bulunmuştur. Her ne kadar çalışmamızda sağlıklı populasyonda FMS sıklığını araştırmamış olsak da KBY'li hastalarda oldukça fazla oranda görülmektedir. KBY'li hastalarda fibromiyalji sendromu prevalansının yüksek çıkmasının sebebi üremik toksinlerin kas metabolizmasına olan etkisine bağlı olabileceği düşünüldü.

Literatürde farklı RRT alan hastalarda fibromiyalji sıklığını araştıran çalışma rastlanmadı. Çalışmamızda prediyaliz hastalarda fibromiyalji sıklığı %20 iken, hemodiyaliz hastalarında fibromiyalji %9.4, periton diyalizde ise %17.7 olarak bulunmuştur. Periton diyalizi ile PD hastaları arasında fibromiyalji sıklığı yönünden anlamlı fark saptanmaz iken HD hastaları arasında anlamlı fark vardı (p=0.039). Biz bunun nedeni olarak hemodiyaliz tedavisinde üremik toksinlerin daha iyi temizlenmesine ve PD tedavisinin sonucunda vücuttaki ağırlık merkezinin değişiminden dolayı olabileceğine bağladık.

Tüm genel popülasyon dikkate alındığında FMS en sık 35–50 yaş aralığında görülmektedir (71). ACR'nin 1990 kriter çalışmasında; ortalama yaş 49 bulunurken, ortalama kadın hasta oranını %89 olarak saptanmıştır (58). Bizim çalışmamızda ise fibromiyaljili hastaların yaş ortalaması 55±15 olarak bulundu. Sonuçlarımız ACR (58) sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Böylece bizim çalışmamızda fibromiyalji ile yaş arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda fibromiyaljili hastaların yaşları 18-34 yaş, 35-50 yaş, 51-65 yaş ve 65 yaş üstü olmak üzere 4 gruba ayrıldığında diğer çalışmalardan farklı olarak 51-65 yaş arası grupta fazla çıkmasının sebebi KBY'nin daha ileri yaşlarda ortaya çıkmasına bağlandı. Bunun nedenini aydınlatmak için daha fazla sayıda geniş seri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastaların cinsiyetleri göz önüne alındığında FMS'ni genel popülasyonda kadınlarda erkeklerden 9–10 kat daha sık olduğu saptanmıştır (71). Çalışmamızda ise tüm KBY'li 46 fibromiyalji hastasının 36 kadını kadını çıkmıştır. Fibromiyalji KBY'de kadınların erkeklerden 3-4 kat daha fazla oranda olduklarını göstermektedir.

FMS hastalarının eğitim düzeyi ve gelirleri Amerikan nüfus sayımında elde edilen değerlere göre ortalamaların üzerinde saptanmıştır (58). Claudio ve ark. (152)

yaptığı hemodiyaliz hastalarındaki fibromiyalji prevalansının normal popülasyonla arasındaki farkını gösteren çalışmada, fibromiyalji sendromlu hastalar da eğitim düzeyi arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızda ise eğitim durumları incelendiğinde fibromiyalji sıklığı okuma yazma bilmeyenlerde en yüksek iken, yüksek okul mezunlarında daha düşük idi. Bu da Amerika'da yapılan çalışma sonucu desteklememektedir. Bunun nedeni olarak çalışmaya alınan tüm hastalara bakıldığında yine okuma yazma bilmeyenlerin ilkokul mezunları ile birlikte sayılarının yüksek olmasına bağlanabilir. Bu da genel olarak ülkemizdeki eğitim durumu ile Amerika'daki eğitim durumunun farklılığını yansıtmaktadır. Yinede bu farklılığın sebeplerini daha net ve kesin açıklayabilmek için yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bazı araştırmacılar FMS'li hastalarda magnezyum, çinko ve bakır gibi eser elementlerin önemli olduğunu, düşük miktarda olmalarının FMS'nin oksidatif bir bozukluk olduğu tezini desteklediğini ve bu durumun hastanın semptomlarını arttırabileceği kanısına varmışlardır (82). Fibromiyalji hastalarda Mg anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu da daha önceki verileri desteklemektedir. Mg kas metabolizmasında kasılma ile ilgili önemli fonksiyonları olan bir elementtir. Bizde bu çalışmamızda Mg düşüklüğünün fibromiyalji prevalansını arttırdığını gördük.

Yüçetürk ve ark. (151) fibromiyaljinin hemodiyaliz hastalarındaki prevalansı ve ilişkili faktörler adlı çalışmasında CRP, ALT, ALP, albümin, kalsiyum, , fosfor, PTH, TSH ile ilişki saptanmamıştır (151). Yine Cladio ve arkadaşlarının (152) bir çalışmasında iyonize kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, TSH, albümin, CRP ve diyaliz süresi arasında anlamlı ilişki saptanamamış (152). . Biz yaptığımız çalışmada ise WBC, Hg, sedim, CRP, BUN, Na, K, Ca, B12, folik asit düzeyleri ile fibromiyalji sıklığı arasında korelasyon saptanmadı. Fakat yukarıda yapılan iki çalışmanın aksine; çalışmamızda fibromiyalji ile PTH arasında zıt yönlü ve güçlü bir ilişki saptandı. Bu da PTH düzeyinin kemik dokuya etkisi kadar kas dokusunda etkili olduğunu göstermiştir. PTH'n renal osteodistrofiden sorumlu nedenlerden bir tanesi olduğu unutulmamalıdır. Yine TSH için serum TSH düzeyleri ile fibromiyalji sıklığı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu ($r=0,214$; $p=0,014$). Biz TSH anlamlı ilişki olmasını TSH düzeyi düştükçe hipertiroidiye yatkınlığının artmasına ve bu da kas

metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak kas fonksiyonlarının etkilendiğini göstermektedir.

Claudio ve ark. (152), yaptığı çalışmada diyaliz süresi ile fibromiyalji arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştı. Bizim alışmamızda ise diyaliz süresi göz önüne alındığında periton diyalizi hastalarında ortalama 2.87 ± 2.88 yıl iken ve hemodiyaliz hastalarının ortalama diyaliz süresi 3.32 ± 2.59 yıl olarak saptandı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak diyaliz süresi ile fibromiyalji arasında zıt yönlü anlamlı korelasyon mevcut idi ($r=-0,177$; $p =0,042$). Biz bunun nedenini ise FMS'nun psikosomatik kökenli olması ile açıklanabilir. Uzun dönem diyalize giren hastaların tedaviyi benimsemesi bu durum için açıklayıcı olabilir.

6. SONUÇ

- KBY'li hastalarda FMS'na sık rastlanmaktadır. Çalışmamızda KBY'li hastaların %16'sında FMS saptanmıştır.
- FMS hastalar aldıkları RRT tedavisine göre değerlendirildiklerinde özellikle prediyaliz ve periton diyalizi hastalarında sık görülürken, hemodiyaliz hastalarında az görülmektedir.
- FMS ilişkili olduğu verilere bakıldığında, TSH, PTH, Mg ve diyaliz süresi ile ilişkili bulundu.
- FMS'li hastalarda TSH düzeyinin daha düşük olduğu görüldü.
- FMS 'li hastalarda PTH düzeyinin daha düşük olduğu görüldü.
- Fibromiyalji sendromlu hastalarda Mg düzeyinin daha düşük olduğu görüldü.
- Fibromiyalji sendromlu hastaların diyaliz sürelerinin daha kısa olduğu veya başka bir ifade ile diyaliz süresi uzun olan hastaların FMS sıklığının daha az olduğu görüldü.

Kronik böbrek yetmezlikli hastaları takip ederken fibromiyaljinin bu hastalarda daha sık görüldüğünü bilerek daha sık aklımıza getirmemiz gerekmektedir. Ayrıca çalışmamızda fibromiyalji ile diğer faktörlerin ilişkilendirilmesine yönelik bulduğumuz verilerin daha anlamlı olabilmesi için yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Amaç: KBY’li hastalarda majör komplikasyondan birisininde romatolojik sorunlar olduğu ortaya konulmuştur. Ancak literatürde, KBY’li hastalarda fibromiyaljinin sıklığını araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu nedenle çalışmamızda FMS’nun prediyaliz, periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarındaki görülme sıklığını ve FMS’nun serum BUN, kreatinin (Kre), hemoglobin (Hgb), tiroid sitümülan hormon (TSH), sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), B12, folat, paratiroid hormon(PTH), D vitamini gibi laboratuvar ve yaş, cinsiyet, diyaliz süresi gibi demografik verilerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Araştırmamız, için gerekli olan tetkikler, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi dosya arşiv bölümü ve Turgut Özal Tıp Merkezi Hastane Otomasyon Sistemi (Enlil) kullanılarak elde edilmiştir. Ayrıca diyaliz hastaları için oluşturulan takip formlarından yararlanılmıştır. Öncelikle Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya alınacak hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve hastalardan yazılı onam alındı. Çalışmamız hakkında bilgilendirilen ve yazılı onam alınan hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, mesleği, diyaliz durumu, böbrek yetmezliğinin sebebi sorgulandı ve çalışma formuna kaydedildi. ACR ’nin Şubat, 1990’ da yayınlanan çok merkezli çalışmasına dayanarak oluşturulan tanı kriterlerine göre hastalarda 18 hassas nokta muayenesi yapıldı. Muayenesi yapılan hastalarda 11 noktadan fazla ağrısı olanlar fibromiyalji sendromu olarak kabul edildi. Hastaların laboratuvar sonuçları hastanemizdeki Enlil Hastane Otomasyon Sistemi

kullanılarak poliklinik doktoru tarafından daha önce rutin olarak istenen serum BUN, kreatinin, Hgb, TSH, Na, K, Ca, P, B12, folat, Mg, PTH, D vitamini değerleri çalışma formuna kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 288 KBY hastası alındı. Bunların çalışmaya yaş ortalaması 52 ± 16 yıl (18-89 yaş) olan 162 erkek (%56,3) hasta alınmıştır. Olgularımızın 118'i KBY Evre III-V tanısı almış ve prediyaliz dönemde izlenmekte, 85'i hemodiyaliz ve 85'i de periton diyalizi tedavi görmekte idi. Çalışmaya alınan 288 hastanın 46'sında (%16) fibromiyalji saptandı. Fibromiyaljili sendromlu hastalar akdıkları renal replasman tedavisine göre değerlendirildiğinde hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda anlamlı olarak az ıktı. Fibromiyalji ile ilişkili olabilecek laboratuvar (serum BUN, kreatinin, Hgb, TSH, Na, K, Ca, P, Mg, B12, folat, PTH, D vitamin) değerleri ve demografik (yaş, cinsiyet, diyaliz süresi, ...) faktörler ilişkisine bakıldığında TSH, Mg, PTH ve diyaliz süresi ile ilişkili olduğu görüldü.

Sonuç: KBY'li hastalarda FMS'u sık görülen klinik bir durumdur. Prediyaliz ve PD hastalarında FMS, HD hastalarına göre daha sık görülmektedir. Vücut ağrısı ile başvuran KBY'li hastaların izleminde FMS akla gelmelidir.

8. ABSTRACT

Aim: One of the major complications about the patients with KBY is that their rheumataological problems. However, in the literature there is limited study about searching the frequency of fibromyalgia.

For this reason, we wanted to search the frequency of FMS in predialysis, peritoneal dialysis and hemodialysis patients and also we aimed to investigate the relationship between FMS and demographic parameters (age, sex, duration of dialysis) and the other parameters like serum Bun, kreatinin (Cre), hemoglobin (hgb), thyroid sitümölan hormone (TSH), sodium (Na), potassium (ka), calcium (ca), phosphorus (p), magnesium (mg), B 12, folate, parathyroid hormone and vitamine D.

Materials and Method: Tests which are necessary to our investigation are obtained from the file archive department and hospital automation system in İnönü University, Turgut Özal Medicine Center. We also benefited from the follow-up forms which are created for dialysis patients. Patients in this study were primarily informed about the study and their approvals were obtained.

The patients' name, surname, age, sex, educational status, job, dialysis status and renal failure were registered to the study form.

According to criteria based on multicenter study in ACR (American College of Romatoloji) published in February in 1990; in patients 18 tender point examination were done. The patients who are examined and have more than 11 ache were accepted as fibromyalgia syndrome. The laboratory results and the other

vitamin values which are routinely required were registered to our automation system by the polyclinic doctor.

Findings: For this study 288 CRF patients were used. The mean of age is 52-16. 162 of them were men patients. 118 of them CRF III-V, 85 of them hemodialysis and 85 of them were having peritoneal dialysis examination. 46 of them (16 %) were determined as fibromyalgia syndrome.

Result: Fibromyalgia syndrome is frequently seen in patients with chronic renal failure and also another studies are required to give meaning to the findings effectively the relationship between fibromyalgia and other factors.

9. KAYNAKLAR

1. El Nahas M. (2000). Chronic renal failure and the uremic syndrome. Progression of chronic renal failure. Johnson RJ, Freehally J (eds). In: Comprehensive Clinical Nephrology, USA: Mosby (Elsevier limited) 2nd edition Philadelphia, Pennsylvania, pp: 843-856.
2. Erek E. ve ark. (2004). Türkiye’de Nefroloji-Dializ ve Transplantasyon Registry Raporu.
3. Süleymanlar G. (2000). Nefroloji El Kitabı. Ankara, ss. 155-167.
4. United States Renal Data System (2003). Annual Data Report Am J Kidney Dis, pp. 42-46.
5. Stengel B, Billon S, Dijk PC; et al. (2003). Trends in the incidence of renal replacment therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. Nephrol Dial Transplant, 18, pp: 1824-1833.
6. Wakai K., Nakai S., Kikuch K. (2004). Trends in incidence of end-stage renal disease in Japan, 1983-2000: age-adjusted and age-specific rates by gender and cause, Nephrol Dial Transplant, 19, pp: 2044-2052.
7. Lazarus JM, Brenner BM. (1998). Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc, pp: 1513-1520.
8. El Nahas AM, Bello AK. (2005). Chronic kidney disease: the global challenge, Lancet, 365, pp: 331-340.
9. Erek E. ve ark. (1999). Türk Nefroloji Dernegi Registry Raporu.
10. Erek E. ve ark. (2001). Türk Nefroloji Dernegi Registry Raporu.
11. Erek E. ve ark. (2003). Türk Nefroloji Dernegi Registry Raporu.
12. Levey As. (1990). Measurement of renal funktion in chronic renal disase. Kidney Int, 38, pp: 167-184.
13. Klahr. S, Schreiner G, Ichikawa I. (1988). The progression of renal disease. N. Eng L. Med, 318, pp: 1657-1666.
14. Baldwin DS, Neugarten J. (1990). Blood pressure control and progression of renal insufficiency, In: Mitch WE, Brenner BM, eds. The progressive nature of renal disease. New York: Churchill Livingstone, pp: 81-110.

15. Mogensen CE. (1982). Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy, *Br Med J*, 285: pp: 685-88.
16. Bjork S, Nyberg G, Mulec H, et al. (1986). Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy, *Br Med J*, 293: pp: 471-474.
17. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, et al. (1983). Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy, *Lancet*, pp: 1175 -79.
18. Marre M, Leblance H, Suarez L, et al. Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetic patients with
19. Bedogna V, Valvo E, Casagrande P, et al. Effects of ACE inhibition in normotensive patients with chronic glomerular disease and normal renal function. *Kidney Int* 1990; pp: 38: 101-7
20. Bergström J, Alvestrand A, Bucht J, Gutierrez A. Hypertension and its control in progressive renal failure. In Davidson AM, ed. *Nephrology*, Volll. London: Bailliere Tindall, 1987: pp: 1192 - 95.
21. Cappelli, P, Del Rosso G, Di Paolo B, et al. Glomerular hypertension in the progression of chronic renal failure role of low protein diet and angiotensin converting enzyme inhibitors. *Scand J Urol Nephrol* 1988; 108 (suppl): pp: 25 - 30.
22. Eliahou HE, Cohen D, Helberg B, et al: Effect of calcium channel blocker nisoldipine on the progression of chronic renal failure in man. *Am J Nephrol* 1988; 8: pp: 285 - 90.
23. Klahr S: The modification of diet in renal disease study. *N Eng J Med* 1989; 320: pp: 864 – 66
24. Williams PS, Fass G, Bone JM: Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. *QJ Med* 1988; 67 : pp: 343 – 354
25. Hunicke LG. Studies of therapy of progressive renal failure in humans *Semin Nephrol* 1989; 9: pp: 380 -394.
26. Grundy SM: Management of hyperlipidemia of kidney disease. *Kidney Int* 1990; 37: pp: 847 - 53.

27. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Roskin P, Jacobson HR: Effect of restricting dietary protein on progression of renal failure in patients with insulin - dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1991; 324 : pp: 78 - 84.
28. Ihle BU, Beeker GJ- Withworth JA, Charlwood RA, Kineaid-Smith PS. The effect of protein restriction on progression of renal insufficiency. *N Eng J Med* 1989; 321: pp: 1773 – 1777
29. Loeatelli F, Alberti D, Giraziani G: Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. *Lancet* 1991; 337: pp: 1299-1304.
30. Klahr S, Harris K: Role of dietary lipids and renal eicosanoids on the progression of renal disease. *Kidney Int* 1989; 36: pp: 527-531
31. Diamond JR: Brief review effects of dietary interventions on glomerular pathophysiology. *Am J Physiol* 1990; 27: F1-31.
32. Brown SA, Crowell WA, Barsanti JA, White JV, Fineo DR. Beneficial effects of dietary mineral restriction in dogs with marked reduction of functional renal mass. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1 : pp: 1169 - 1179 .
33. Lau K. Nephrology forum: phosphate excess and progressive renal failure the precipitation – calcification hypothesis. *Kidney Int* 1989; 36 : pp: 918 - 937.
34. Yee J, Kuncio GS, Neilson EC: Tubulointerstitial injury
35. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I: The progression of renal disease *N Eng J Med* 1988; 318: pp: 1657 – 1666
36. Yee J, Kuncio GS, Neilson EC: Tubulointerstitial injury following glomerulonephritis *Semin Nephrol* 1991; 11: pp: 361-366.
37. Vanholder R, Vogeleele P, Ringoir S, Uremic toxicity: the middle molecular hypothesis revisited. *Seminars in Nephrology* 1994; 14: pp: 205-218
38. Abel JJ, Rowntree LC, and Turner BB (1913). On the removal of diffusible substances from circulating blood by means of dialysis. *Transactions of the Association of American Physicians*, 28, 51-63. (Taken from the *Clinical Nephrology* on CD-ROM 1997).
39. Haas G (1925). Versuche der Blutauswaschung am Lebenden (Experiments on cleansing of blood in vivo by means of dialysis). *Klinische Wochenschrift*, 4, 13-19. (Taken from the *Clinical Nephrology* on CD-ROM 1997).

40. 9. Quinton WE, Dillard D, and Scribner BE (1960). Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. Transactions of the American Society of Artificial Internal Organs, 6, 103-106 (Taken from the Clinical Nephrology on CD-ROM 1997).
41. Brescia MJ, Cimino JE, Apel K, and Hurwich BJ (1996). Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. New England Journal of Medicine, 275, pp: 1089-1093 (Taken from the Clinical Nephrology on CD-ROM 1997).
42. Levy J. Morgan, J. Brown E. Oxford Diyaliz El Kitabı (Türkçesi) Uslan __. Ed Nobel Kitabevi __stanbul 2004.
43. Olbricht C, Lonnemann G, Frei U, Koch K, Haemodialysis, haemofiltration, and technical complications (Ed) Davison A, Cameron D, Grunfeld P, Kerr D, Ritz E, Winearls C. The Oxford Textbook of Clinical Nephrology on CD-ROM 1997. 94
44. Susan A. Harris C, Edwina A. Patients surviving more than 10 years on haemodialysis. The natural history of the complications of treatment. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: pp: 1226-1233.
45. Gokal R. Peritoneal dialysis and complications of technique. Ed. Davison A, Cameron D, Grunfeld P, Kerr D, Ritz E, Winearls C. The Oxford Textbook of Clinical Nephrology on CD-ROM 1997.
46. Nissenson A, Fine R. Dialysis Therapy (Türkçesi) Süleymanlar G, (ed), Günes Kitabevi Ankara 2005.
47. Johnson R, Feehally J, Renal transplantation Comprehensive Clinical Nephrology, 2nd eds. CD-ROM 2003.
48. Koene R, Hoitsma A, The transplant patient: Preparation of the recipient. Ed. Davison A, Cameron D, Grunfeld P, Kerr D, Ritz E, Winearls C, The Oxford Textbook of Clinical Nephrology on CD-ROM 1997.
49. National Kidney Foundation. K/DOQI Evaluation, selection and of the potential transplant recipient. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: pp: 3-38.
50. Benet AE, Melmer A. The epidemiology of erectile dysfunction. Urol Clin Nort Am. 1995; 22: pp: 699-709.
51. NIH Consensus Development panel on impotence. JAMA. 1993; 270: 83-90.

52. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. _mpotence and its medical and psychosocial correlates: result of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Urol.* 1994; 151: 54-61.
53. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb, Movement Disorder and Psychogenic Pain. In *arthritis and allied Condition*, 12th edition, Lea& Febiger edited by D.J. Mc Carty and WJ. Kopman, 1992,1383.
54. Henriksson KG, Bengtsson A. Fibromyalgia, a clinical entity, *Can. J. Physiol Pharmacol.* 1991; pp: 672-677.
55. Kayhan Ö; *Fibromiyalji. Medikomat Basın Yayım, Ankara, 1995.*
56. Kayhan Ö. *Fibromiyalji Sendromu. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1993; pp: 627-639.*
57. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ. Primary Fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin.Arthritis Rheum.* 1981; 11: pp: 151-171.
58. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB. The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of fibromyalgia: report of multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: pp: 160-172.
59. Shuer ML. Fibromyalgia: symptom constellation and potential therapeutic options. *Endocrine.* 2003; 22 (1): pp: 67–76.
60. Moldofsky H. Management of sleep disorders in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002; 28 (2): pp: 353–365.
61. Yunus MB, Kalyan-Raman UP: Muscle Biopsy findings in Primary Fibromyalgia and other forms of nonarticular Rheumatism; *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1989; 15 (1): 115-134.
62. Uveges JM, Parker JC, Smarr KL. Psychological symptoms in primary fibromyalgia syndrome relationship to pain, life stres and sleep disturbance. *Arthritis and Rheumatism*, 1990; 33 (8): pp: 1278-1283.
63. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/ fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism*, 1992; 35 (5): pp: 550-556.
64. Bennet R, Clark S. The right approach to exercise. *Fibromyalgia Newsletter.* 1997; 10: pp: 3-6.

65. Martinez-Lavin M, Hermesillo AG, Mendoza C. Orthostatic sympathetic deagrement in subjects with fibromyalgia. *J.Rheumatol.* 1997; 24: pp: 714-718.
66. Smart PA, Waylonis WG, Hackshaw KM. Immunologic profile of patients with Fibromyalgia, *J.Phys Med Rehabil.* 1997; 76: pp: 231-234.
67. Cote K, Moldofsky H. Sleep daytime symptoms and cognitive performance in fibromyalgia. *J. Rheumatol.* 1998; 24(10): pp: 2014-2023.
68. Crette S. Fibromyalgia 20 years later: what have we really accomplished. *J. Rheumatol.* 1995; 22 (4): pp: 590-592.
69. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia, In *Arthritis and Allied Conditions.* 1996; 84: pp: 1619-1699.
70. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38: pp: 19-28.
71. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ: Aspects of fibromyalgia in the general population sex, pain threshold and fibromyalgia symptoms, *J. Rheumatol,* 1995; 22: pp: 151-156.
72. Yunus MB, Rawlings KK, Khan MA, Gren JR. Genetic studies of multicasess families with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 247.
73. Offenbacher M, Bondy B, De Jonge S, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene region. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: pp: 248-288.
74. Norregaard J, Bülov PM, Washergaard Paulsen P. and colleagues: Muscle strength, voluntary, activation and cross sectional muscle area in patients with fibromyalgia. *British Journal of Rheumatology.* 1995; 34: pp: 925-931.
75. Kayhan Ö. Ağrı serisi, Fibromiyalji. Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 1995.
76. Yunus MB. Fibromyalgia Syndrome: current concepts of biophysiological mechanisms and management. *Romatol. Tıb. Rehab.* 16. Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi Konferans kitabı. 1997; 8 (2): 120.
77. Goldenberg D, Maskıy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia, *Arthritis Rheum.* 1996; 39 (11): pp: 1852-1859.

78. Russell IJ. A metabolic basis for fibromyalgia syndrome; *Fibromyalgia and Myofascial Pain*, H. Vaeroy & H.Merskey, Elsevier science Publishers, 1993; pp: 283 -309.
79. Atlı AD, Öztekin F, Erdoğan S: Primer Fibromiyalji sendromunda nokturnal growth hormon sekresyonu. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 1997; 22 (3): pp: 106-110.
80. Bethea CL, Pecins-Thompson M, Shutzer WE. Ovarian steroids and serotonin neural function. *Mol. Neurobiol* 1998; 18: pp: 87-123.
81. Defourny L, Warenbourg M. Estrogen modulation of neuropeptides: somatostatin, neurotensin and substance P in the ventrolateral and arcuate nuclei of the female guinea pig. *Neurosci Res.* 1999; 33: pp: 223-228.
82. Bağış S, Tamer L, Şahin G, Biçer A, Karabiber M, Erdoğan C. Fibromiyaljili hastalarda eser element düzeyleri. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2003; 3 (1): pp: 19-22.
83. Akkoç Y. Fibromiyalji Sendromunda etyopatogenez, nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi. 4. RASD Geleneksel sempozyumu özet kitabı, Elazığ, 2001.
84. Reynolds MD. Clinical diagnosis of psychogenic rheumatism. *West J Med.* 1978; 128: 285.
85. Boissevain MD, Mc Cain GA. Towards an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, II. Psychological and phenomenological aspects. *Pain* 1991; 45: pp: 239-248.
86. Boissevain MD, Mc Cain GA. Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome. I. Medical and Pathophysiological Aspects; *Pain*, 1991; 45: pp. 227-238.
87. Caro VJ. IS there an immunologic component to the fibromyalgia syndrome *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 1989; 15 (1): pp: 169-186.
88. Leventhal LJ, Naides SJ, Freundlich B. Fibromyalgia and parvovirus infection. *Arthritis and Rheumatism*, 1991; 34 (10): 1319.
89. Gur A, Karakoc M, Nas K. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J.Rheumatol.* 2002; 29: pp: 358-361.
90. Smythe H: Studies of sleep in Fibromyalgia techniques, clinical significance and future directions. *British Journal of Rheumatology*, 1995; 34: pp: 897-901.

91. Russell IJ, Viprao GA, Morgan WW, et al. Is there a metabolic basis for the fibrositis syndrome? *AM J Med.* 1986; 81(3A): pp: 50–54.
92. Moldofsky H. Sleep and fibrositis syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989; 15(1) : 91–103.
93. Gür A. Fibromiyaljide etyopatogenez ve ağrı mekanizmaları. 1.Ulusal Romatizmal Hastalıklar Kongresi Kongre Kitabı, 2004; 19 (1): pp: 24-36.
94. Rosenhall U, Johansson G, Ömdahl G. Otoneurologic and audiologic findings in fibromyalgia. *Scand J Rehab Med.* 1996; 28: pp: 225-232.
95. Crofford LJ, Demitrack MA. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996; 22(2) : pp: 267-284.
96. Russell, Orr MD, Littman B, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(11) : pp: 1593-1601.
97. Van Denderen JC, Boersma JW, Zeinstra P, et al. Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS) : is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity *Scand J Rheumatol.* 1992; 21 : pp: 35-37.
98. Yunus MB: Towards a model of pathology of fibromyalgia, aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation; *J.Rheumatism;* 1992; 19 (6): pp: 846-850.
99. Hagglund KJ, Reiser WE, Buckelew SP, Hewet J, Kay DR. Weather, beliefs about weather and disease severity among patients with fibromyalgia patients. *Arthritis Care and Research,* 1994; 7 (3): pp:130-135.
100. Brücke W, Lautenschlager J, Müller W. The course and topography of pain in fibromyalgia. *EULAR Bulletin* 1992; 1: pp: 12-18.
101. Yurdakul S. Yumuşak Doku Romatizması. *Romatoloji Sempozyumu* pp: 18-24, İstanbul, 1989.
102. Şencan S. Fibromiyalji sendromunda aerobik egzersiz ve paroksetin tedavilerinin etkilerinin karşılaştırılması. *Uzmanlık tezi,* İstanbul 1997.
103. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms Mimmicking Neurologic Disorders in Fibromyalgia Syndrome, *J.Rheumatol.* 1988; 15:8, pp: 1271-1273.

104. Bonafade RP, Downey DC, Bennet RM, An association of fibromyalgia with primary Sjögren syndrome: a prospective study of 72 patients, *J. Rheumatology*, 1995; 22: 133-6.59.
105. Waylonis GW, Heck W. Fibromyalgia syndrome: new associations. *Am J Phys Med Rehabil*. 71: pp: 343-348,1992.
106. Waylonis GW, Ronan PG, Gordon C. A profile of fibromyalgia in occupational environments. *Am J Phys Med Rehabil*. 1994; pp: 73:112-115.
107. Fisher A. Pressure algometry in differential diagnosis of muscle pain; *Myofascial Pain and Fibromyalgia*, Mosby-Year Book, Inc, 1994, pp: 121-139.
108. Yunus MB. Research in Fibromyalgia and Myofascial Pain Syndromes: Current Status, Problems and Future Directions; *Journal of Musculoskeletal Pain* 1993; 1: pp: 23-47.
109. Berker E. Myofasyal ağrı sendromu ve tedavisi. *Romatoloji ve Tıbbi Rehabilitasyon Dergisi*. 1997; 8(2): pp: 121-124.
110. Fukuda K, Straus SE, Hickie I. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Case Definition Study Group, *Ann Intern Med*. 1994; 121: pp: 953-959.
111. Martinez JE, Febraz MB, Sato EI, Atra E: Fibromyalgia versus Rheumatoid Arthritis; a longitudinal comparison of the quality of life. *J.Rheumatol*. 1995; 22 (2): pp: 270-274.
112. Bombardier CH, Burchwald D. Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia Syndrome. *Physical Therapy in Perspective*, 1997; 1(5): pp: 233-234.
113. Goldenberg DL. Fibromyalgia. In Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. London Mosby, 1994; 5: 16 pp: 1-12.
114. Berker E. Fibromiyalji sendromunda tanı ve tedavi yaklaşımları. *Ağrı Dergisi*. *Ağrı Bülteni*. 1994/1.
115. Nicassio PM, Radojerevic V, Weismen MH, Schuman C., Jung K., Schoenfeld SM, Knoll T; Cognitive and Behavioral Interventions for Fibromyalgia, *J. Rheumatol*, 1997; 24(10): pp: 200-207.
116. Burckhardt CS, Mannerkorpi K, Hedenberg L, Bjelle A. A randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1994; 21: pp: 714-720.

117. Russell IJ, Fletcher EM, Michalek JE, McBroom PC, Hester GG. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind placebo controlled study. *Arthritis Rheum.* 1991; 34(5): pp: 552-560.
118. Russell J, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol.* 2000; 6: pp: 250–257.
119. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003; 114: pp: 537–545.
120. Patrick M, Swannell A, Doherty M. Chlormezanone in primary fibromyalgia syndrome a double blind placebo controlled study. *British Journal of Rheum.* 1993; 32: pp: 55-58.
121. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis and Rheum.* 1994; 37(1): pp: 32-40.
122. Uçeyler N, Häuser W, Sommer CA. Systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(9): pp: 1279-1298.
123. Nishishinya B, Urrútia G, Walitt B, et al. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47(12): pp: 1741–1746.
124. Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U, Isomeri R, Roponen P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *Br J Rheumatol.* 1998; 37: pp: 1279–1286.
125. Ginsberg F, Mancaux A, Joos E, Vanhove P, Famaey J-P. A randomized placebo controlled trial of sustained-release amitriptyline in primary fibromyalgia. *J. Musculoskeletal Pain* 1996 (4): pp: 37–47.
126. Thomas E, Blotman F. Are antidepressants effective in fibromyalgia *Joint Bone Spine.* 2002; 69 (6): pp: 531-533.

127. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; 50: pp: 2974–2984.
128. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D’Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005; 119: pp: 5–15
129. Vitton O, Gendreau M, Gendreau J, Kranzler J, Rao SG. A double-blind placebocontrolled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol.* 2004; 19: pp: 27–35
130. Norregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsoc B. A randomized, controlled trial of citalopram in treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995; 61: pp: 445–449.
131. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE Jr. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med.* 2002;112: pp: 191–197
132. Anderberg UM, Marteinsdottir I, von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur. J Pain* 2000; 4(1): pp: 27–35.
133. Akyüz G. Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu. In: Tuna N, eds. *Elektroterapi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2. baskı,2001: pp: 163-176.
134. Alper S. Transkütan Elektriksel Sinir Stimulasyonu. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, eds. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 1.* Ankara: Güneş Kitabevi, 2000: pp: 790-798.
135. Nusreti H, Safati B, Güneri S, Durmaz B, Akşit R. Primer Fibromiyalji tedavisinde akupunktur ve TENS’in yeri. *Ege Fiz Tıp Reh Der.* 1(3): pp: 175-178. 1995.
136. Yoleri Ö, Şahin Y, Celeboğlu, G, Cüreklibatır F, Bircan Ç. Fibromiyalji tedavisinde balneoterapi ve konvansiyonel fizik tedavi modalitelerinin etkinliği *Ege Fiz Tıp Reh.* 1996; 2(1-2): pp: 37-40.

137. Oltulu H, Cantürk F. Primer fibromyalji sendromunda ultrason ve lazer tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırılması. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 1998; 1(1): pp: 25–28.
138. Öğrendik M, Yalınkılıç A, Kokino S, Sarıkaya A. Fibromyalji tedavisinde lineer polarize polikromatik ışığın etkileri. Fiz.Ted ve Rehabil.Der. 1995; 2: pp: 73–76.
139. Low J, Reed A. Electotherapy explained. Butterworth- Heinemann, Oxford, 1990, pp: 163–274.
140. Kılınç Ş. Tıp'ta biofeedback uygulamaları. Romatol. Tıb. Rehab. 1993; 4(3) : pp: 199–204.
141. Ferraccioli G, Ghirelli L, Scita F, Nolli M, Mozzani M, Fontana S, Scorsonelli M, Tridenti A, De Risio C. EMG-biofeedback training in fibromyalgia syndrome. J Rheumatol. 1987; 14(4): pp. 820–825.
142. Berman BM, Swyers JP, Ezzo J. The evidence for acupuncture as a treatment for rheumatologic conditions. Rheum Dis Clin North Am. 2000; 26(1): pp: 103–115.
143. Coruzzi P, Ravanetti C, Muiari L, Biggi A, Vescovi PP, Novarini A. Circulating opioid peptides during water immersion in normal man. Clin Sci. 1988; 74: pp:133–136.
144. Kocabaş H, Yılmaz G, Uğurlu H. Fibromyalji Sendromunda Hidroterapi ile Amitriptilin Etkinliğinin Karşılaştırması. Romatizma 2007; 22: pp: 91–96.
145. Martin L, Nutting A, MacIntosh BR. An exercise program in the treatment of Fibromyalgia. J. Rheumatol. 1996; 23(6): 1050.
146. Bennet RM, Burckhardt S, Clark SR. Group treatment of fibromyalgia: a 6 month outpatient program. J.Rheumatol, 1996; 23: 3, 527.
147. Wigers SH, Stiles TC, Vogel PA, Effects of aerobic exercise versus stress management treatment in fibromyalgia; a 4,5 year prospective study. Scand J Rheumatol. 1996; 25: pp: 77–86.
148. Hakkinen A, Hakkinen K, Hannonen P, Alen M. Strength training induced adaptations in neuromuscular function of premenopausal women with fibromyalgia: comparison with healthy women. Ann Rheum Dis. 2001;60: pp: 21-26.
149. Valkeinen H, Alen M, Hannonen P, Hakkinen A, Airaksinen O, Hakkinen K. Changes in knee extension and flexion force, EMG and functional capacity during

strength training in older females with fibromyalgia and healthy controls. *Rheumatology Oxford* 2004; 43: pp: 225-228.

150. Schachter CL, Busch AJ, Peloso P, Sheppard MS. The effects of short versus long bouts of aerobic exercise in sedentary women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Phys Ther.* 2003; 83: pp: 340-358.

151. Yüçetürk T., Yücel E. ve ark. (2005) .Fibromiyalji:its prevalance in haemodialysis patients and its relationships with clinical and laboratory parameters.*Nephrology Dialysis Transplantation* 20: 2485-2488 Erişim 26 Temmuz 2005.

152. Claudio I. COUTO, Jamil NATOUR, Aluizio B. CARVALHO (2008) Fibromyalgia: ITS prevalance and impact on qulity of on a hemodialyzed population. *Hemodiaysis İnternational* 2008: 12 :66-72