

Hormonal Disfonksiyon Şüphesi ile Tetkik Edilen Hastaların Fibromiyalji Yönünden Değerlendirilmesi

Meltem Esenyele^{*}, Saliha Eroğlu Demir^{*}, Nihal Özaras^{*}

Özet: Fibromiyalji (FM), kronik yaygın muskuloskeletal ağrı ve hormonal bozukluğu olan hastalarda görülene benzer şekilde yorgunluk, kalitesiz uyku, gastrointestinal şikayetler, psikolojik problemler gibi semptomlarla karakterize, etiyojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar nöromediatörlerin ve hormonal bozuklukların FM patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın amacı, hormonal bozukluk şüphesi olan hastaları FM yönünden değerlendirmektir.

Retrospektif nitelik taşıyan bu çalışmaya hastanemiz Dermatoloji ya da Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvurmuş ve muayene neticesi follikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), prolaktin (PRL), östradiol, progesteron, testosteron tetkikleri değerlendirilmiş olan 53 kadın hasta alındı. Hastaların muayene bulguları, demografik, fonksiyonel ve klinik özellikleri kayıt edildi. Beck Depresyon Envanteri (BDE) ile depresif semptomların düzeyi değerlendirildi. Hastalar American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre iki gruba ayrıldı; Grup I ACR kriterlerini karşılayan olgulardan (33 hasta), Grup II ise ACR kriterlerini karşılamayan olgulardan (20 hasta) oluşmaktaydı. Uluslararası Kronik Yorgunluk Sendromu (KYS) belirleme kriterleri kullanılarak KYS ayırıcı tanısı yapıldı.

Hormonal problem düşündürecek şikayetlerle hastaneye başvuran hastalarda ACR FM kriterlerini karşılama oranı %62,3 (33 vaka) olarak bulundu, ancak yapılan tetkiklerde iki grup arasında FSH, LH, PRL östradiol, progesteron ve testosteron düzeyleri arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). BDE puanı Grup I'de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Hastaların yalnızca %30,2'sinde ilk başvurdıkları doktor tarafından hormonal tedavi verilmişti.

Sonuç olarak bu pilot çalışma, hormonal disfonksiyon ve FM arasındaki ilişkiyi daha iyi değerlendirmek için, daha büyük hasta popülasyonlarını içerecek şekilde genişletilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji, hormonlar, ağrı

Summary: Fibromyalgia (FM) is a disorder of unknown etiology characterized by chronic widespread musculoskeletal pain and symptoms such as fatigue, poor sleep, gastrointestinal complaints and psychological disturbances which are similar to those experienced by patients with hormonal dysfunction. Studies suggest that neuromediator and hormonal abnormalities may play an important role in the pathogenesis of FM. The aim of this study was to investigate the frequency of FM in patients with possible hormonal dysfunction.

Fifty-three female patients, who applied to the Obstetrics and Gynecology, and Dermatology outpatient clinics and whose follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL), estradiol, progesterone, and testosterone levels were measured following the physical examination, were included in this study. Patients were examined, and demographic, functional and clinical characteristics were documented. Beck Depression Inventory (BDI) was used to search the level of the depressive symptoms. Group I included patients who fulfilled the criteria suggested by American College of Rheumatology (ACR) for the diagnosis of FM (33 patients). The rest of the patients were classified as Group II (20 patients). International Chronic Fatigue Syndrome (CFS) criteria were used for the differential diagnosis of CFS.

Among the patients with complaints similar to those which occur in hormonal dysfunction, 62.3% matched ACR FM criteria. However, no statistically significant differences were found for the FSH, LH, PRL, estradiol, progesterone and testosterone levels between the two groups ($p>0.05$). BDI scores were significantly higher in Group I ($p<0.05$). Only 30.2% of patients in Group I were prescribed hormone therapy by their initial doctors.

In conclusion, this pilot study should be expanded on wider patient populations, in order to make a better assessment on the relationship between hormonal disturbances and FM.

Key words: Fibromyalgia, hormones, pain

Giriş

Fibromiyalji (FM) kronik yaygın muskuloskeletal ağrı, yorgunluk, kalitesiz uyku, gastrointestinal şikayetler, psikolojik problemler gibi semptomlarla karakterize etiyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır(1). FM'deki ana şikayetlerden biri de azalmış ağrı toleransı, özellikle de hassas nokta mevcudiyetidir(2). FM'nin karakteristik semptomatolojisi üç sistemi içerir: 1- Yaygın kas ağrısı ile kas-iskelet sistemi; 2- Nöroendokrin bozukluklar ve 3- Depresyonu içeren psikolojik bozukluklar (3). Yapılan son çalışmalara göre endüstrileşmiş batılı toplumların %1,3- 4,8'i FM'den etkilenmektedir ve etkilenen kişilerin %80-90'ı bayan popülasyonudur(4). Sıklıkla da doğurganlık dönemindeki bayanlar etkilenmektedir(5). FM 50 yaşın üzerindeki bayanlarda aynı yaştaki erkeklerden 6 kez daha sıktır(6). Türkiye'de her yıl yeni hasta sayısının 100.000 civarında olduğu ileri sürülmektedir ve bu rakam gittikçe artmaktadır(7). Hastalığın bayanlarda daha sık görülmesi, FM ve cinsiyet hormonları arasında bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir.

FM etiyolojisi ve patofizyolojik mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. FM'ye eşlik eden semptomlar hormon bozukluğu olan hastalarda görülen semptomlarla benzerdir(1). Etiyolojide nöroendokrin fonksiyon bozukluğu öne sürülmektedir. FM'de esas patolojinin santral sinir sistemi kaynaklı olduğu, hormonal mekanizmalardaki değişikliklerle endokrin regülasyonun bozulduğu ve bu düzensizliklerin FM patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir(3).

Bu çalışmanın amacı menstrüel düzensizlikler, hirsutizm, akne gibi hormonal problemi düşündüren şikayetlerle Kadın Hastalıkları ve Doğum ya da Dermatoloji polikliniklerine başvurmuş ve hormon tetkikleri istenmiş olan bayan hastalarda FM yönünden değerlendirme yapmak ve dolaylı olarak hormonal disfonksiyon ile fibromiyalji arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya menstrüel düzensizlik, hirsutizm, akne, göğüste ağrı, kasıklarda ağrı, saç dökülmesi gibi nedenlerle kadın doğum ve dermatoloji polikliniklerine başvuran, daha önce fizik tedavi polikliniklerine başvurmamış, hormonal problem düşünülerek laboratuvar tetkikleri istenmiş 53 kadın hasta alındı. Bu hastalar yaygın ağrı mevcudiyeti, ağrı oluşturan ve ağrıyı arttıran faktörler, ağrıya eşlik eden semptomlar, menstrüel düzen, doğum sayısı, hormon replasman tedavisi (HRT) alımı açısından sorgulandı. 18 hassas noktanın muayenesi başparmak presyonu ile yapıldı. FM tanısı için American College of Rheumatology (ACR) 1990 FM tanı kriterlerini karşılaması öngörüldü(6).

Bununla birlikte kronik yorgunluk sendromu (KYS), FM ile benzer semptomlara sahip olduğundan ayırıcı tanıda göz önünde bulunduruldu. Birbiri içine geçebilen semptomlara sahip olan bu iki sendromun ayırıcı tanısını yapmamıza yardımcı olması amacıyla Uluslararası KYS Belirleme Kriterleri kullanıldı(8).

Hastalar, depresif semptomların düzeyi hakkında bilgi edinmek amacıyla Beck Depresyon Envanteri (BDE) ile değerlendirildi ve BDE skoru açısından gruplar karşılaştırıldı. follikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), prolaktin (PRL), estradiol değerleri incelemeye alındı.

Çalışmaya alınan 53 kadın hastadan ACR FM kriterlerini karşılayanlar Grup I, diğerleri Grup II olacak şekilde iki grup oluşturuldu. Buna göre ACR FM kriterlerini 33 hasta karşılamaktaydı (%62,3).

Tüm veriler; SPSS 10.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Grup karşılaştırmalarında; kategorik değişkenler için x2 testi (vaka sayısının az olduğu durumlarda Fisher's exact test), ortalamalar için non-parametrik Mann-Whitney-U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Grup I'deki hastaların yaş ortalaması $36 \pm 9,55$ yıl, Grup II'dekilerin ise $32 \pm 11,06$ yıl idi. Grupların yaşları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Grup I'deki iki hasta ağrıyı arttıran faktörler açısından değerlendirilmemişti. Grup I'de soğuk, nem, aşırı çalışma, gürültü, stres, adet öncesi dönemde ağrılarda artma anlamlı olarak yüksekti (Tablo 1). Grup II'deki 20 hastanın 6'sında (%30) toplam hassas nokta sayısı 11 ve üstü olmakla birlikte yaygın ağrı şikayeti yoktu. Bu gruptan 4 hastanın (%20) yaygın vücut ağrısı şikayeti mevcuttu, ancak bu hastalarda toplam hassas nokta sayısı 11'in altındaydı.

Sabah geç kalkma, ağız kuruluğu, el ve ayaklarda uyuşma ve şişme, çarpıntı, dinç uyanamama, poliüri, sabah tutukluğu semptomları Grup I'de istatistiksel anlamlı olarak daha sık bulunurken baş ağrısı, kabızlık, dizüri, gece sık uyanma, uykuya dalma güçlüğü, el ve ayaklarda morarma semptomları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

BDE skoru Grup I'de $22,3 \pm 10,8$ iken Grup II'de $14,5 \pm 10,5$ 'ti ($p = 0,02$). Grup I'de 20 (%62,5) olguda, Grup II'de ise 7 (%38,9) olguda BDE skoru 17 ve üstü saptandı ($p = 0,14$) (Tablo 3). Grup I'de BDE skoru 17 ve üstü olan hastalar ile 17'nin altında olan olgular arasında hormonlar açısından farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Grup I'deki olgulardan 5'i antidepresan tedavi almaktaydı. Grup II'de antidepresan tedavi alan olgu yoktu.

Menstruasyon düzeni (Grup I'de %48,4 ve Grup II'de %55,6 düzenli), menstruasyon sırasında ağrı (sırasıyla %56,7 ve %50), HRT alımı (sırasıyla %27,3 ve %35) karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Ortalama menarş yaşı Grup I'de 13,2, Grup II'de 12,4 idi. Gruplar arasında menarş yaşı (Grup I'de $13,24 \pm 1,5$, Grup II'de $12,3 \pm 1,3$) ve hamilelik oranı açısından da anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

İki grup arasında FSH, LH, PRL, estradiol, progesteron, testosteron hormon düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$). Grup I'de PRL seviyesi ölçülen tüm hastalarda PRL seviyeleri normal iken Grup II'deki 4 hastada hiperprolaktinemi vardı. İki gruptaki olguların ortalama hormon seviyeleri ortalamaları, standart sapma ve p değerleri Tablo 4'de belirtildi.

Tartışma

FM fonksiyonel disabiliteye yol açabilen ve yaşam kalitesini belirgin olarak olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır. Semptomları hormonal bozukluklarda görülen semptomlarla benzerdir. Kişide eğer menstrüel problemler, akne vb. hormonal problemi düşündüren bir şikayet varsa FM mevcudiyeti gözden kaçabilmektedir. FM tanısında gecikme pahalı, hastaları düş kırıklığına uğratan uygunsuz tedavi ile sonuçlanabilir(9). Hastalarda FM teşhisi koymaktaki gecikme nedeniyle gereksiz ve yüksek oranda hospitalizasyon bildirilmiştir(10).

FM'nin en belirgin semptomu kas iskelet sisteminde belirli noktalarda ağrı olmakla beraber, birçok somatoform ve psikolojik rahatsızlığın santral sinir sisteminin daha üst seviyelerinden kaynaklandığı

düşünülen genel birincil bozukluğa bağlı olduğuna inanılır(3). FM'nin kadınlardaki yüksek prevalansı, ağrı ve hassasiyetin menstrüel siklus periyodlarıyla değişkenlik göstermesi seks hormonlarının muhtemel önemine dikkat çekmektedir(11). Stres seks hormonlarını etkiler. LH konsantrasyonunun stresle inhibe olduğu gösterilmiştir(3). FM hastalarında kadın seks hormon seviyeleri normal sınırlarda iken serum androjen seviyeleri normalin alt sınırında olmaya meyillidir(12).

Son çalışmalar FM hastalarının serebrospinal sıvılarında substans P seviyelerinde yükseklik olduğunu göstermiştir. Beyindeki substans P seviyesinin over kaynaklı steroidleri düzenlediği düşünülmektedir. Çalışmalarda iskelet miyoblastlarının östrojen reseptörü içerdiği de gösterilmiştir. Akkuş ve ark. yaptıkları bir çalışmada bu durumu değerlendirerek FM olan hastalarda estradiol, FSH ve LH seviyelerini araştırmışlar ve kontrol grubu ile FM olan hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır(13). Riedel ve ark.'nın çalışmasında FM hastalarında yüksek FSH ve düşük östrojen seviyeleri tespit edilmiştir(14). Korszun ve ark. ise FM'de östrojen, FSH ve LH serum seviyelerinde farklılık saptamamışlardır(15). Mevcut çalışmada FM olan ve olmayan olgular arasında seks hormonları açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

PRL seviyesi stresle değişkenlik gösterir. Griep ve ark. FM ve kontrol grubunda PRL seviyelerini insüline bağımlı hipoglisemi testi (IH) öncesinde ve sonrasında ölçmüşler, FM grubunda İH testi sonrasında PRL cevabı kontrollerden farklı değilken bazal PRL seviyelerinde hafif yükseklik saptamışlardır(16). Landis ve ark. PRL'nin nokturnal seviyesini incelemişler, FM hastalarında uyku sırasında PRL hormon seviyesinde düşüş bulmuşlardır (17). Buskila ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada FM, hiperprolaktinematik olgularda normoprolaktinematik olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(18). Mevcut çalışmada PRL seviyesi açısından hastalar arasında farklılık saptanmadı ve hiperprolaktinematik olan 4 olguda da FM yoktu.

Mevcut çalışmada iki grup arasında yaş, menarş yaşı ve hamilelik oranı açısından anlamlı farklılık tespit edilmeyen hastaların %70'inde menstruasyon öncesi dönemde ağrılarda şiddetlenme oluyordu. Riedel ve ark. kadın FM hastaları ve kontrol grubu arasında yaş ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır (15). Ostensen ve ark.'nın çalışmasında gebelikte FM arasındaki ilişki araştırılmış, hastaların çoğu gebelikte FM semptomlarında şiddetlenme ve %72'si premenstrüel dönemde semptomlarda kötüleşme bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada hastaların çoğunda düşük, oral kontraseptif kullanımı, bebek emzirme ile ilişkili hormonal değişikliklerin semptom şiddetini modüle etmediği bildirilmiştir(5). Başka bir çalışmada FM ile kronik ağrı grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmış, FM hastalarında daha düşük sosyal seviye, az alkol alımı, daha geç menarş, daha nadir hamilelik tespit etmişlerdir(4). Bir diğer çalışmada ise kronik yaygın ağrı ile seks hormon faktörleri arasındaki ilişki araştırılmış, menstrüel siklus süresi, menopoz yaşı ve oral kontraseptif (OK) kullanımı ile kronik yaygın ağrı riski arasında ilişki bulunamamışlardır (19). Bir çalışmada da menstrüel siklus boyunca ağrıya duyarlılıktaki değişiklik araştırılmış, hassas noktaların sayısı luteal fazla karşılaştırılınca normal menstrüel siklusu olan bayanlarda siklusun folliküler (postmenstrüel) fazında daha yüksek bulunmuştur, ancak OK kullananlarda değişiklik saptanmamıştır(11).

Kadın Doğum ve Dermatoloji kliniklerine başvuran bu hastaların yalnızca %30,2'sine tedavi gerektiği düşünülerek bu klinikler tarafından takibe alınmışlardır. Hiperprolaktinemi nedeniyle tedavi gören 4 hastada ise FM tespit edilmedi. HRT alımı açısından da iki grup arasında farklılık yoktu.

Sonuç olarak, pilot çalışma niteliği taşıyan bu çalışmayı takiben daha geniş hasta gruplarını kapsayan ve daha ayrıntılı hormonal çalışmaların yapılması, rol oynadığı düşünülen nöroendokrin mekanizmaların FM etiyopatogenezindeki rolünü daha iyi anlamamızı sağlayacaktır. Ayrıca çalışmamız, değişik kliniklere hormonal disfonksiyon şüphesi ile gelen hastalarda FM açısından değerlendirme yapılmasının faydalı olacağını da ortaya koymaktadır.

Yazışma Adresi:

Saliha Eroğlu Demir, SSK Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği Tel: 0 212 5346900 / 1306 e-mail: saliha45@yahoo.com Kabul Tarihi: Ağustos 2004

Kaynaklar

1. Adler GK, Manfredsottir VF, Creskoff KW. Neuroendocrine abnormalities in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2002; 6(4): 289-98.
2. Bellometti S, Galzigna L. Function of the hypothalamic adrenal axis in patients with fibromyalgia syndrome undergoing mud-pack treatment. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999; 19(1): 27-33.
3. Neeck G, Riedel W. Hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 876: 325-38.
4. Schochat T, Beckmann C. Sociodemographic characteristics, risk factors and reproductive history in subjects with fibromyalgia - results of a population-based case-control study. *Z Rheumatol* 2003; 62(1): 46-59.
5. Ostensen M, Rugelsjoen A, Wigers SH. The effect of reproductive events and alterations of sex hormone levels on the symptoms of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 355-60.
6. Wolfe F, Smyte H, Yunus M, Bennett RM, et al. 1990 The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
7. Gür A, Karakoç M, Nas K, Cevik R, et al. Effects of low power laser and low dose amitriptyline therapy on clinical symptoms and quality of life in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatol Int* 2002; 22: 188-93.
8. Fukuda K, Straus S, Hickie I, Sharpe MC, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-9.
9. Bennet RM. Confounding features of fibromyalgia syndrome: a current perspective of differential diagnosis. *J Rheumatol* 1989; Suppl 19: 58-61.
10. Cathey MA, Wolfe F, Kleinheksel SM, Hawley DJ. Socioeconomic impact of fibrositis. A study of 81 patients with primary fibrositis. *Am J Med* 1986; 81: 78-84.
11. Hapidou EG, Rollman GB. Menstrual cycle modulation of tender points. *Pain* 1998; 77(2): 151-61.
12. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28(2): 389-404.
13. Akkus S, Delibas N, Tamer MN. Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatology* 2000; 39: 1161-3.
14. Riedel W, Layka H, Neeck G. Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *Z Rheumatol* 1998; 57(Suppl. 2): 81-7.
15. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, Masterson L, et al. Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27: 1526-30.
16. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21(11): 2125-30.
17. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Riffle SC, et al. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4): 1672-8.
18. Buskila D, Fefer P, Harman-Boehm I, Press J, et al. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *J Rheumatol* 1993; 20(12): 2112-5.
19. Macfarlane TV, Blinkhorn A, Worthington HV, Davies RM, et al. Sex hormonal factors and chronic widespread pain: a population study among women. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41(4): 454-7.