

## Fibromiyalji Sendromunda Fizyopatolojik Mekanizmalar Physiopathologic Mechanisms in Fibromyalgia Syndrome

Ender BERKER

*Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

### Özet

Fibromiyalji sendromunun (FMS) etiopatogenezinde nöroendokrin ve otonom disfonksiyon yer almakta ve ailesel sıklık görülmektedir. Bu güne kadar yapılan çalışmalarda çıkarılan sonuç bu disfonksiyon yanında genetik olarak predispoze kişilerde ortamsal, fizyolojik, psikolojik streslere maruz kalma ile sendromun geliştiği yönündedir. FMS'de serotonerjik, dopaminerjik, katekolaminerjik sistemlerde gen polimorfizminin etiopatogenezde yer aldığını gösteren veriler vardır. Buna karşın gerek ailesel sıklık gerek gen polimorfizmi verileri etiopatogenezini tam olarak açıklayamadığı gibi nöroendokrin ve otonom disfonksiyon sendromda görülen yaygın kronik ağrı fizyopatolojisini açıklayamamaktadır. FMS'de ağrının santral ağrı algılama/ayarlar sistemlerinde bir disfonksiyon sonucu geliştiği ve hastalarda görülen allodini ve hiperaljezinin santral kaynaklı olduğu kanıtlanmıştır. Kronik ağrı fizyopatolojisinin ilk basamağı olan santral sensitizasyon FMS'de işlenmektedir ve tüm ağrı fizyopatolojisi periferik nöropatik ağrı fizyopatolojik mekanizmalarına benzerlik göstermektedir. Bunun yanında son yıllarda merkezi sinir sistemi (MSS)'nde yeni tespit edilen inhibitör/eksitator transmitterlerin ağrı yollarının aktifleşmesinde rolleri vardır. Santral sensitizasyon için gerekli periferik nosiseptif kaynak olarak kaslarda yapılan çalışmalar halen kasların nosisepsiyon kaynağı olabileceğini açıklayamamaktadır. Sonuç olarak FMS fizyopatolojisinde ağrı mekanizmalarının açıklanmasında çok yol alınmasına karşın genetik düzeyde, periferik nosiseptif kaynaklar konusunda daha ileri ve geniş çalışmalara gereksinim vardır. Bugün bu sendromda etiopatolojinin multifaktöryel olduğu ve nörohormonal, genetik, psikolojik faktörlerin müşterek etkisi ve karşılıklı etkileşimi ile ortaya çıktığı kabul edilmektedir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2007; 53 Özel Sayı 2: 36-40.*

**Anahtar Kelimeler:** Fibromiyalji sendromu, fizyopatoloji

### Summary

This report is presented with aim of clarifying some of the basic issues concerning the fibromyalgia syndrome (FMS). The ACR 1990 criteria for the diagnosis and treatment of FMS present to be incompetent in screening sub-groups and individualizing treatment planning. Studies on the familial occurrence and genetic markers have not proven to be valid and reliable in diagnosing and screening the patients. Latest data on the physiopathologic mechanisms of chronic pain have demonstrated that the same mechanisms also apply in FMS. Recently demonstrated neurotransmitters in the CNS have both excitatory and inhibitory effects in FMS and Modulate pain transmission and verbalization of pain in these patients. Studies on muscle pathology are yet inadequate to prove peripheral nociceptive sources. It may be concluded that although pain mechanisms can be explained on the neurotransmitter level, there are still many questions to be answered in the etiopathology and pathogenesis of this syndrome. *Turk J Phys Med Rehab 2007; 53 Suppl 2: 36-40.*

**Key Words:** Fibromyalgia syndrome, physiopathology

### Giriş

Günümüzde American College of Rheumatology (ACR) 1990 kriterlerine göre tanısı çok kolay konulan, tedavisi çok yönlü ve zor olan fibromiyalji sendromu (FMS)'nda fizyopatolojik mekanizmalar üzerinde çok yönlü araştırmalar ve tartışmalar süregelmektedir. Aşağıdaki yazı bu çok sık görülen sendromda bazı temel soruların cevaplarını verebilmek, yeni tartışmaları yönlendirmek ve yeni

araştırmaların yapılmasını sağlamak için hazırlanmıştır.

- FMS tanımı ve tedavisinde ACR 1990 kriterleri yeterli midir?
- Bugüne kadar bu sendromun fizyopatolojisini açıklayan veriler yeterli midir?
- Kronik ağrı konusunda yeni verilerle bu sendromun fizyopatolojik mekanizmalarında görüşler değişebilir mi?
- Kas düzeyinde yapılan yeni araştırmalar bu sendromda yeni mekanizmaların varlığını ortaya koyabilir mi?

## FMS ve ACR 1990 kriterleri

Bu sendromda ACR 1990 tanı kriterleri hastalara ön tanının konulmasında, klinik tanıda uyumun sağlanmasında, araştırmalarda hasta gruplarının toplanmasında, epidemiyolojik araştırmalarda uygun ve yeterlidir. Buna karşın bu hastalarda yaygın ağrı dışında atipik göğüs ağrısı, temporomandibüler eklem disfonksiyonu, irritable kolon bulguları ilk ve baskın şikayet olabilir. Yorgunluk, uyku bozukluğu, bilişsel disfonksiyon, nöroendokrin semptomlar, otonom disfonksiyon gibi ağrı dışı şikayetler veya bunlardan biri her hastada baskın olabileceği gibi bunların üstüste binmesi ile ağrı şikayetleri ikinci planda kalabilir (1). Bunun dışında FMS'li her hastada farklı ağrı toleransı ve baş edebilme yetenekleri nedeniyle klinik tablo farklı düzeyler gösterebilir (2). ACR kriterleri FMS alt gruplarının ayrılmasında, ağrı dışı yakınma ve semptomların ön planda olmasında ve tedavinin kişiselleştirilmesinde yeterli değildir.

## Bugüne kadar yapılmış fizyopatolojik mekanizmaları açıklayan veriler

Bugüne kadar yapılmış, fizyopatolojik mekanizmaları açıklayan çalışmalardan çıkarılan sonuçlar bu sendromda nöroendokrin ve otonom disfonksiyonun patogeneze rol aldığı ve genetik olarak prediye kişilerin ortamsal, fizyolojik, psikolojik streslere maruz kalmaları ile FMS geliştiği yönündedir (3). Son çalışmalar FMS'de ailesel sıklığa ve gen polimorfizmine işaret etmektedir. Bu sendromda güçlü bir ailesel sıklık yanında serotoninerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerde gen polimorfizminin etiopatogeneze rol oynadığını gösteren veriler ortaya konulmuştur. Buna karşın bu polimorfizm FMS'ye özgü değildir ve diğer fonksiyonel/somatik bozukluklarda da görülebilir (4). Ailesel sıklık konusunda 90'lı yıllarda yapılan araştırmalarda annelerinde FMS olan çocukların %28'inde FMS tespit edilmiş (5), FMS'li hastaların kan bağı olan akrabalarında sendromun prevalansı %26 olarak bulunmuştur (6). Birinci çalışmanın yalnız 58 ailede yapılmış olması, ikinci çalışmada kontrollerde prevalansın %19 olması bu konuda daha geniş araştırmalara gereksinim olduğunu göstermektedir. Bu sendromda otonom disfonksiyon varlığı ve serotonin metabolizmasının etkisi gibi veriler katekolaminerjik ve serotoninerjik sistemlerde gen polimorfizmi araştırmalarına yol açmıştır. Katekolamin metabolizmasında Catechol-O-Methyl Transferase (COMT) enzimi geninde tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ile Val-158-Met genotipi görülmüştür (7,8). Bu genotipin FMS'de sık olduğu ve katekolamin metabolizmasının bozulduğu bildirilmiştir. Bu durumda katekolaminler yeteri kadar katalize edilememekte, bunlar endorfinlerin mu reseptörleri ile ilişkisini bozmaktadır ve Val-158-Met genotipi taşıyanlarda ağrı duyarlılığı artmaktadır (9). Serotoninerjik sistem çalışmalarında 5HTT serotonin transport geni araştırmalarında s/s genotipi oranı FMS olanlarda daha yüksek bulunmuş ve bunun depresyon, psikolojik sıkıntı düzeyleri ile ilişkili olduğu FMS'de en azından bir alt grupta değişmiş serotonin metabolizmasına işaret ettiği bildirilmiştir (10). Bunun yanında 5HT 2A reseptör geninde T 102C polimorfizminin FMS etiolojisinde rolü olmadığı, fakat nosisepsiyonda rol oynayabileceği bildirilmiştir (11). Aynı şekilde bir kontrollü çalışmada 5HTT transport geni polimorfizmi ile FMS arasında ilişki bulunamamıştır (12). Sonuçta FMS'de gen polimorfizminin serotoninerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerde varlığı kabul edilmekle beraber, elimizdeki veriler bu sendromda etiopatogenezi tek başına açıklayamamaktadır ve daha geniş araştırmalar gereklidir.

Bugüne kadar FMS'de predispozan faktörler kişilik, baş edebilme yetenekleri, çocukluk stresleri, önceki hastalıklar, genetik predispozisyon; arttırıcı faktörler fiziksel hastalık, travma, stres, depresyon; devam ettirici faktörler davranış bozuklukları, depresyon ve güven kaybı gibi duygusal faktörler, uyku bozukluğu, yorgunluk, ağrı gibi fiziksel faktörler ve inançlar, kanılar gibi düşüncesele faktörlerin varlığı bildirilmiştir ve bugün FMS'nin multifaktöryel etiyojolojiye bağlı olduğu, nöroendokrin sapmalar ile santral sensitizasyon sonucu geliştiği kabul edilmektedir (13). Bu sendromda stres, travma, genetik faktörler, infeksiyon ve inflamasyon gibi etkenler nöroendokrin disfonksiyona yol açmakta ve yorgunluk, uyku bozukluğu, kondisyon kaybı, travma ile sonuçlanmaktadır. Otonom disfonksiyon semptomlarının gelişmesinde santral ve periferik düzeylerde katkıda bulunmaktadır. Buna karşın nöroendokrin ve otonom disfonksiyonla kronik yaygın ağrı arasında ne tür bir ilişki vardır. Santral sensitizasyonla başlayan kronik ağrı sürecinin bu sendromda ağrı mekanizmasını açıkladığı bugün kabul edilmektedir (13).

## Kronik ağrıda fizyopatoloji ve FMS

Kronik ağrıda birinci basamak olan santral sensitizasyon MSS nöronlarında (ikincil nöronlar) hipereksitabilite ve hipersensitiviteye bağlı olarak MSS'nin ağrılı uyarana aşırı cevap vermesi, periferde ağrı uyandırmayan stimuluslara ağrı cevabının görülmesi ve ağrının devamlı olmasıdır (13-15).

FMS'de santral sensitizasyon mekanizmalarının işlediğini gösteren bulgular şunlardır:

-Ağrısız elektrokütanöz stimulyasyonda FMS hastalarında ağrı toleransı normalere göre düşüktür (14).

-FMS'de basınç algometresi ile HN ve kontrol noktalarında yaygın ağrı olduğu gösterilmiştir (15,16).

-FMS'de kontrollü SEP çalışmaları ile beyinde somatosensoryel korteksi içine alan artmış MSS aktivasyonu ve stimule edilen alanın dışına taşan nosiseptif cevap görülmüştür (17).

-Manyetik beyin stimulyasyon yöntemleri beyinde eksitatör ve inhibitör mekanizmaları ilgilendiren kortikal disfonksiyonun varlığına işaret etmektedir (13).

-Tonik termal uyarımın ağrılı ve ağrısız düzeyde uygulanmasında kontrollerde ağrı eşliğinin yükselmesine karşın FMS vakalarında değişmemektedir (DNIC) (13).

-FMS hastalarında allodini ve hiperaljeksi vardır ve bu bulgular santral ve periferik kaynaklı olabilir (18).

Yukarıda sayılan veriler FMS'de santral ağrı algılama/ayarlama merkezlerinde bir disfonksiyona işaret etmektedir ve santral sensitizasyon periferik nöropatik ağrı sendromunda (NAS) olduğu gibi bu disfonksiyonun ilk basamağıdır (19).

**Santral sensitizasyon:** FMS'de beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda SP ve NGF'nin arttığı bilinmektedir. Primer afferentlerden gelen deşarj ile presinaptik alanda SP, glutamat, aspartat ve glisin salgılanmakta ve SP postsinaptik NK reseptörlerine bağlanmakta, glutamat ise NMDA reseptörlerine bağlanarak hücreyi depolarize etmektedir. Depolarize hücre reseptör iyon kanalını tıkayan Mg dışarı kaçmasıyla Ca hücre içine girmekte ve reseptör aktive olmaktadır. Bunun sonucunda postsinaptik alanda fosfolipaz, PG'ler, protein kinaz C salgılanmakta ve NOS aktivitesine bağlı olarak NO artmaktadır. Sonuçta ikincil nöronlarda sensitizasyon gelişmektedir. İkincil nöron sensitizasyonu ile bir yandan postsinaptik NKA, VIP, galanin, somatostatin, CGRP artarken, diğer yandan bu nöronlarda periferik stimuluslara cevap eşliğinin düştüğü, periferde reseptif alanların genişlediği görülmektedir. NMDA reseptör aktivasyonu

nunun devamı ile wind-up (devam ederek artan cevap) görülmektedir. Wind-up C liflerinden (primer afferentlerden) gelen devamlı ve tekrarlayıcı uyarılara ikincil nöron cevabının giderek artması ve daha şiddetli olmasıdır. Santral sensitizasyon mekanizması FMS'nin patofizyolojisi konusunda başka sorulara yol açmaktadır:

-FMS nöropatik ağrı sendromu benzeri fizyopatolojik mekanizmalar taşımakta mıdır?

-Bu sendromda otonom disfonksiyon olduğuna göre sempatik hiperaktivite ile sempatik yollarda sürdürülen bir sendrom olabilir mi?

-Santral sensitizasyon için C lifi aktivitesi gerekli olduğundan FMS'de C lifleri nasıl uyarılmaktadır ve kasların burada rolü var mıdır?

-Beyinde ağrı iletim yollarında yeni nörotransmitterler ve bunların eksitator/inhibitör etkileri var mıdır?

Bunların dışında FMS'de halen cevap bekleyen iki önemli soru daha vardır:

-FMS endojen vazoaktif nöropeptidlere bağlı bir otoimmün sendrom olabilir mi?

-FMS serotonerjik,dopaminerjik, katekolaminerjik sistemlerde gen polimorfizmine bağlı kalıtsal geçişli bir sendrom olabilir mi?

FMS periferik nöropatik ağrı sendromu fizyopatolojik mekanizmalarına benzer mekanizmalar taşımaktadır (19). Bu sendromda BOS'de SP ve NGF artmakta ve NGF primer afferentlerde SP sentezini arttırmaktadır. NMDA reseptör aktivitesi ise postsinaptik alanda glutamat ve glisinle artmakta ve NO sentezi tetiklenmektedir (16). FMS'de glisinin arttığı gösterilmiştir ve bu artış BOS'de NGF artışına yol açmaktadır (16). Bu şekilde devamlı dönen ve NMDA reseptör aktivitesini devam ettiren bir kısır döngü oluşmaktadır. NMDA reseptör antagonistlerine nöropatik ağrı sendromu iyi cevap vermektedir ve aynı durum FMS'de gözlenmiştir (20). Glutamat, glisin, NGF, SP arasında dönen ve NMDA reseptör aktivitesini devamlı arttıran bu döngü NMDA reseptör aktivitesinin tetiklediği NO sentezi ile güçlenmektedir. Postsinaptik alanda bu aktivite NOS'den sentezlenen NO presinaptik alana geri dönmekte ve periferik nosiseptörlerde uyarılma eşliğini düşürerek hiperaljezi geliştirmektedir (16). FMS'de santral sensitizasyonla tetiklenen NO'nun ağrı iletiminde başka rolleri olduğu bulunmuştur. Posttravmatik stres bozukluğu, multipl kimyasal duyarlılık sendromu, kronik yorgunluk sendromu ve FMS arasında müşterek etiyoloji ve fizyopatolojiyi araştıran çalışmalar NO sentezi artmasının NMDA reseptör aktivitesini arttırdığını göstermiştir (16,20). NMDA reseptörlerinin glutamatla aktive olması sonucu NO ve oksidan maddesi peroksinitrat artmakta, NO postsinaptik alandan presinaptik hücreye dönerek daha çok glutamat sentezini sağlamakta ve NMDA reseptörü daha çok aktive olmaktadır. Oksidan bileşiği peroksinitrat hücrede ATP havuzunun azalmasına ve enerji kaybına yol açmakta ve NMDA reseptörü taşıyan hücrede bu kayıp reseptörün uyarılmaya karşı aşırı duyarlı hale gelmesini sağlamaktadır (20). Bu şekilde NO hem periferde nosiseptör duyarlılığını arttırmakta hem de santral olarak glutamat sentezini arttırmakta ve bu yolla NMDA reseptörü devamlı aktive olmaktadır. Bunun yanında glisin ise NGF artmasını sağlayarak dolaylı yolla NMDA reseptörünü etkilemektedir. Peroksinitrat ise hücreyi etkileyerek, ATP yi azaltmakta ve NMDA reseptörlerinin duyarlılığını arttırmaktadır.

FMS'de otonom disfonksiyon varlığı bilindiğine göre bu sendrom sempatik hiperaktivite ile sürdürülen nöropatik ağrı benzeri mekanizmalar taşıyabilir mi? sorusunun cevabında bu sendromda kalp hızı değişkenlik ölçümleri, gece artan sempatik hiperaktivite, Raynaud ve Sicca sendromu benzeri bulgular yanında epinefrin

injeksiyonları ile ağrının arttığı, sempatik blokajla ağrının azaldığı gösterilmiştir (21). Otonom disfonksiyon hipotalamus-hipofiz-adrenal aks ile sempatik sinir sistemi arasındaki ilişkiye, büyük stres cevap sistemleri disfonksiyonuna bağlıdır ve istirahatte artan sempatik hiperaktivite stresle azalan aktivite, IL-6'ya artmış norepinefrin cevabı olarak görülür (13). Bir grup FMS hastasında COMT enzimi Val-158-Met genotipinin görülmesi katekolamin katabolizmasının bozulduğunu ve bunun endojen endorfin mu reseptörü bağlantısını bozarak sempatik hiperaktivitenin devam ettiğini düşündürmüştür (7,21). Buna karşın bu gen polimorfizmi her FMS vakasında bulunmayabilir. Ağrının sempatik yollarla sürdürülmesinde epinefrinin primer afferentlerde adrenoreseptörlere bağlanması, dorsal kök ganglionunda (DKG) sempatik tomurcuklanma gereklidir (20). Bu nedenle sempatik hiperaktivite tek başına FMS fizyopatolojisini ve ağrının devamını açıklayamamaktadır.

FMS'de nöropatik ağrı sendromunda olduğu gibi C liflerinde uyarılma ve sensitizasyon var mıdır ve periferik bir nosiseptif kaynak bulunabilir mi?

-Bu sendromda romatoid artrit, osteoartrit, kötü postür, boyun travmaları, visceral patoloji, servikal spinal stenoz gibi periferik ağrı kaynakları olabilir (2).

-Bir grup FMS hastasında servikal miyelopati benzeri bulgular tespit edilmiş, bir grup hastada ölçümlerle servikal spinal stenoz bulunmuş ve cerrahi tedavi ile FMS bulgularının geçtiği gösterilmiştir (22). Bunun tonsiller ektopi ve intermittan kord basısı sendromunun hayvan deneylerinde otonom bozukluğa yol açtığı bildirilmiştir. FMS'de aynı olayların BOS'de dolaşımı bozması, basınç artışı ile gelişen kord iskemisi nedeniyle ağrı iletim mekanizmalarının bozulmasının devam eden ağrıya yol açtığı düşünülmektedir (22).

-Nöropatik ağrı sendromlarında sinir yaralanması dışında otoimmün, inflamatuvar ve infeksiyöz olaylar ağrıyı geliştirebilir ve ağrı kaynağı devamlı olmasa bile santral sensitizasyon ve onu izleyen ağrı iletim algılama mekanizmaları bozulabilir, bu durum hayvan deneyleri ile gösterildiği gibi FMS'de de geçerli olabilir (13).

-FMS'de ağırlı periferik kaynağın kaybolması veya yokluğunda bile ağrıyı modüle eden ikincil nöronlarda genetik faktörlere bağlı hipereksitabilite ve hipersensitivite olabilir (13).

### Beyinde ağrı iletim yollarında yeni nörotransmitterler ve bunların eksitator/inhibitör etkileri var mıdır?

NMDA reseptör aktivasyonu ile FMS'de beyinde SP, NGF ve BDNF (beyin bağımlı nörotrofik faktör) gibi aljezik maddeler artmaktadır. NGF, SP ve CGRP BDNF arttırmakta, BDNF ise NMDA aktivitesini arttırmaktadır. Bunun yanında bu hastalarda analjezik nörotransmitterler azalmış olabilir (23). GDNF (glial bağımlı nörotrofik faktör) organizmada ağrı modülasyonu yapar, NGF tarafından ayarlanan SP ve kapsaisin reseptörlerinin ekspresyonunu, somatostatin seviyelerini azaltır (23). Bu durumdan GH ve IGF1 düzeylerinin etkilenmesi uyku bozukluğunu ve bunu izleyen santral sonuçları açıklayabilir. Uyku bozukluğunun sitokinlerden IL6 düzeyini arttırdığı ve semptomların bu nedenle geliştiği ileri sürülmüştür (24). IL6'ya artan norepinefrin cevabı ise sempatik hiperaktiviteyi devam ettirebilir. Azalmış GDNF düzeyleri FMS'de sensitizasyon nedeni olabileceği gibi, BOS'de azalmış GDNF ve artmış SP ile NGF nedeni ile ağrı yolları aşırı aktif olabilir. FMS'de endojen ağrı inhibitör sistemlerinde disfonksiyon tekrarlayan ağırlı uyarana karşı ağrı eşliğinin değişmemesi ve ağrının nalokson injeksiyonları ile artmaması şeklinde gösterilmiştir (25). Bu sendromda endojen

opioid bozukluğuna işaret eden diğer bir bulgu hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde endorfin yoğunluğunun normalle- re göre düşük olmasıdır (26).

Sonuç olarak FMS'de santral sensitizasyon ve kronik ağrı geliş- mekte ve fiziopatolojik mekanizmalar periferik nöropatik ağrı sendromu ile benzerlik göstermektedir. Otonom disfonksiyon bu mekanizmalar katkıda bulunmaktadır. Periferik uyarıcı varlığı tartışmalıdır. Ağrının devamında ikincil nöronlarda genetik kökenli hi- pereksitabilite rol oynayabilir. Beyinde ve BOS'de aljezik nörotrans- mitter düzeyleri artmış ve analjezik nörotransmitter düzeyleri azalmıştır ve bu nedenle ağrı yolları aktifleşebilir.

Kas düzeyinde yapılan yeni çalışmalar bu sendromda yeni me- kanizmaları gösterebilir mi?

-FMS'de periferde NMDA reseptörleri omuz bölgesi deri biyop- sileri ile araştırılmış ve özel bir NMDA reseptörü (NR 2D)'nün an- lamli olarak artmış olduğu bulunmuştur. Bu reseptörün glutamata aşırı afinitesi vardır ve Mg bloğu zayıftır (27).

-FMS'de hastaların serumlarında artmış BDNF bulunmuştur. BDNF endotel hücrelerinden, aktive monosit ve makrofajlardan gelebildiği gibi, IL6 yolu ile makrofajlar BDNF senteziini tetikleyebi- lirler (28). DBNF glutamata arttırarak NMDA reseptörünün santral aktivasyonunu sağlar ve periferik NR 2D reseptörünü aktive ede- bilir (28). Yukarıdaki veriler bu sendromda kaslar dışı ağrı kaynak- larının reseptör transmitter düzeyinde var olabileceğine işaret et- mektedir.

Son yıllarda kaslarda yapılan çalışmalar mikrosirkülasyon, pro- inflamatuvar sitokin düzeyleri, intrasellüler Ca düzeyleri üzerinde yoğunlaşmıştır.

Kaslarda mikrosirkülasyon anomalilerini gösteren araştırmalar:

-FMS'de kaslarda reaktif hiperemi süresi normalle göre daha uzundur. Bu bulgunun sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi ve va- zokonstriksiyona bağlı olduğu belirtilmiştir (29).

-FMS hastalarında HN'lerde deri dolaşımında vazokonstriksiyon ve lokal hipoksi varlığı gösterilmiştir (30).

-Bazı kontrollü araştırmalarda kapiller permeabilite azalma, kapiller yoğunlukta azalma ve mikrovasküler dinamikte bozulma saptanmıştır (31-33).

Mikrosirkülasyon bozukluğunun sempatik hiperaktiviteye bağlı olduğunu ileri süren araştırmalar sempatik blokajla ağrının kontrol edilebildiğini, HN sayısının azaldığını veya HN'lerin kaybolduğunu göstermektedir (34).

Doksanlı yıllarda kaslarda yapılan araştırmalarda FMS'de mi- tokondriyal ATP yapımının bozulduğu ileri sürülmüştür (34). Bu- na karşın sarkopeni benzeri bu bulgu FMS dışında yaşlanma ile görülen bir fizyolojik bulgudur. Sempatik hiperaktivite sonucu katekolaminlerin sempatik efferentleri uyarması için primer afferentlerle sempatik efferentler arasında adreno reseptörler aracılığı ile gelişen bir etkileşim (coupling) gereklidir. Mikrosir- küasyon bozukluğu ve iskemi sonucu BK'lerin nosiseptörleri uyarması konusundaki hipotezi doğrulayan veriler olmadığı gi- bi, fibromiyaljik kaslarda yaygın ağrı, hiperaljezi ve allodininin ancak santral mekanizmalar ile açıklanabileceği de ortaya kon- muştur (18) ve yorgunluğa yol açan egzersizler sonucu FMS hastaları ile kontrollar arasında kas enerji metabolizmasında bir farklılık gözlenmemiştir (35). Sonuç olarak FMS hastalarında kaslarda dejenerasyon/rejenerasyon bulguları yoktur, mikrosir- küasyon anomalilerinin devamlılığı ve iskeminin BK yoluyla no- siseptörleri uyardığı hipotezi doğrulanmaya muhtaçtır, kas iş- levlerinde normal kas metabolizması ve gücü vardır ve kaslar elektriksel uyarımla beyinden normal girdi alırlar.

Son yıllarda kaslarda yapılan çalışmaların birinde FMS lu hastaların %30'unda sol deltoid deri biyopsilerinde IL-1beta, IL6 ve TNF alfa bulunmuştur (36). Bu proinflamatuvar sitokinlerin periferde hangi mekanizmalar ile ağrı kaynağı olabileceği ve ça- lışmada FMS vakalarını yalnız %30'unda bulunmasının tesadüf olup olmadığı araştırılmalıdır. 2004 de yapılan diğer bir çalışma- da ise fibromiyaljik kas liflerinde artmış DNA fragmentasyonu ve yapısal değişikliklerin olduğu kaydedilmiştir (37). Kaslarda görülen bu değişikliklerin oranı daha geniş çalışmalarla destek- lenmelidir. Kas düzeyinde yapılan diğer çalışmalarda hastalarda intrasellüler Ca düzeylerinin normalle göre düşük olduğu ve bu durumun fibromiyaljik kaslarda tonus artışı açıklayabilece- ği ileri sürülmüştür (38). Bunun dışında FMS'de eritrositlerde Mg düzeyinin düştüğünü ve Mg'nin intrasellüler antioksidan sis- temde etkisinin azalmasıyla kaslarda oksidatif hasarlanmanın olabileceğine işaret eden bir çalışma ile glikasyon son ürünü pentosidinin bu hastalarda normalle göre yüksek bulunması ve pentosidinin oksidatif hasarlanmayı gösterdiğine işaret eden diğer bir çalışma vardır (39). Kaslarda oksidatif hasarlanma yaş- lanan kaslarda görülmekte ve mitokondriyal disfonksiyona eşlik etmektedir. Gerçekten FMS'de erken kas yaşlanması olabilir mi? Bu konu da araştırmaya muhtaçtır.

Son bir çalışma FMS etiopatogenezinde endojen vazoaktif nö- ropeptidlerin işlev bozukluğuna işaret etmektedir. Endojen vazoak- tif nöropeptidlerin hormon, nörotransmitter, immün modülatör gö- revleri vardır ve bunlar asetilkolin için ko-transmitterdirler, antiinf- lamatuvar aktivite gösterirler ve sinir sistemini toksik etkenlere karşı korurlar (25). Bunlarda otoimmün disfonksiyon ve reseptör bağlanma işlevlerinin bozulmasının FMS gelişiminde rol oynayabi- leceği düşünülmektedir (25).

Sonuçta FMS fiziopatolojisinde aşağıdaki verileri toplayabi- liriz:

-Hipotalamo-hipofizer adrenal aks ile sempatik sinir sistemi arasında karşılıklı etkileşimde santral sempatik hipoaktivite ve pe- riferik hiperaktivite vardır.

-FMS'de ağrı mekanizması periferik nöropatik ağrının tüm fiz- yopatolojik basamaklarını izler ve otonom disfonksiyon ağrı pato- lojisine, semptomatolojiye katkıda bulunur.

-Genetik etkenler ikincil nöron eksitabilitesinin devamında, ai- lesel sıklıkta, FMS'nin ortaya çıkışında, semptomatolojinin şiddet ve farklılığında etkili olabilirler,

-Uyku bozukluğu santral mekanizmalardan kaynaklanır ve pe- riferde semptomatolojiye yol açar.

-Kas bulguları halen periferik nosiseptör sensitizasyonunu açıklayabilecek düzeyde değildir.

-Santral duyarlılık sendromlarında fiziopatoloji ve ağrı konu- sununda yeterli açıklama olmadığı için ve FMS'de diğer sendromların beraberce ve ayrı şiddetlerde görülmesi nedeniyle bunların tümü FMS şemsiyesi altında toplanabilir.

-Bu sendromlardan (KFS, MKS, RLS, İBS, MAS, TME; PTSD) MKS, KFS; FMS ve PTSD'de NO ve peroksinitratın ağrı mekanizma- sında rolleri olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak FMS'de fiziopatolojide nörotransmitter düzeyin- de ağrı mekanizmalarının açıklanmasına karşın genetik düzeyde, otoimmün mekanizmalarda daha ileri çalışmalara gereksinim var- dır. Bu gün FMS'unun nörohormonal, genetik, psikolojik faktörlerin müşterek etkisi ile ortaya çıktığı ve bu etkileşimin kişisel farklılık gösterdiği kabul edilmelidir.



**Kaynaklar**

1. Jain AK, Carruthers BM, van de Sande M, Barron SR, Donaldson S, Dunne JV, et al. Fibromyalgia syndrome: Canadian clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols-A consensus document. *J Musculoskel Pain* 2003;11:3-76.
2. Richards S. The pathophysiology of fibromyalgia. *CPD Rheumatology* 2001;2:31-5.
3. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia, genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006;8:218-21.
4. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics* 2007;8:67-74.
5. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:605-11.
6. Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;70:61-3.
7. Ablin JN, Cohen H, Buskila D. Mechanisms of disease: genetics of fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:671-8.
8. Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catech-o-methyl transferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol* 2003;23:104-7.
9. Martinez-Lavin M, Romanos-Kuri M, Hernandez F, et al. Exploring a genomic basis for fibromyalgia's dysautonomic nature: catechol-o-methyl transferase val-158-met polymorphism. *ACR Meeting Oct 21, 2004, Abst 548.*
10. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999;42:2482-8.
11. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, et al. The T102C polymorphism of the 5HT2A receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999;6:433-9.
12. Gursoy S. Absence of association of serotonin transporter gene polymorphism with mentally healthy subset of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 2002;21:194-7.
13. Yunus MB, Inanici F. Fibromyalgia syndrome: Clinical features, diagnosis and biopathophysiologic mechanisms. In: Rachlin ES, Rachlin TS, editors. *Myofascial pain and fibromyalgia*. 2nd ed. Mosby: St. Louis; 2002. p. 3-31.
14. Bennett RM. Emerging concepts of in neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 1999;74:385-9.
15. Bendtsen L, Norregaard J, Jensen R, Olesen J. Evidence of qualitatively altered nociception in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997;40:98-102.
16. Larson AA, Giovengo SL, Russel IJ, Michalek JE. Changes in the concentrations of aminoacids in the CSF that correlate with pain in fibromyalgia: implications for nitric oxide pathways. *Pain* 2000;87:201-11.
17. Lorenz J, Grasedyck K, Bromm B. Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;10:165-8.
18. Simms RW. Is there muscle pathology in fibromyalgia syndrome? *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:245-66.
19. Price DD, Stand R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol Suppl* 2005;77:22-8.
20. Pall ML. Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrate. *Med Hypoth* 2001;57:138-45.
21. Martinez-Lavin M, Hermsillo AG. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:197-9.
22. Heffez DS, Ross RE, Shade-Zeldow Y, Kostas K, Shah S, Gottschalk R, et al. Clinical evidence of cervical myelopathy due to Chiari malformation and spinal stenosis in a non-randomized group of patients with the diagnosis of fibromyalgia. *Eur Spine J* 2004;13:516-23.
23. Sarchielli P, Alberti A, Candaliere A, Floridi A, Capocchi G, Calabresi P. Glial cell derived neurotrophic factor and somatostatine levels in the cerebrospinal fluid of patients affected by chronic migraine and fibromyalgia. *Cephalalagia* 2005;26:409-15.
24. Kunderman B, Sernal J, Huber MT, Krieg JC, Lautenbacher S. Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers. *Psychosom Med* 2004;66:932-7.
25. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 2005;114:295-302.
26. Staines DR. Is fibromyalgia an autoimmune disorder of endogenous vasoactive neuropeptides. *Med Hypoth* 2004;62:665-9.
27. Kim S, Jang T, Moon I. Increased expression of N-Methyl-D-Aspartate subunit 2D in the skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2006;33:785-8.
28. Laske C, Stransky E, Eschweiler GW, Klein R, Wittorf A, Leyhe T, et al. Increased BDNF serum concentrations in fibromyalgia with or without depression or antidepressants. *J Psychiatr Res* 2006;41:600-5.
29. Morf S, Amann-Vesti B, Forster A, Franzeck UK, Koppensteiner R, Uebelhart D, et al. Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia measured by capillary microscopy and fluxometry. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R209-16.
30. Jeschonneck M, Grohmann G, Hein G, Sprott H. Abnormal microcirculation and temperature in the skin above tender points in patients with fibromyalgia. *Rheumatol* 2000;39:917-21.
31. Grassi W, Core P, Carlino G, Salaffi F, Cervini C. Capillary permeability in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1994;21:1328-31.
32. Lindh M, Johansson G, Hedberg M, Henning GB, Grimby G. Muscle fiber characteristics, capillaries and enzymes in patients with fibromyalgia and controls. *Scand J Rheumatol* 1995;24:34-37.
33. Melver KL, Evans C, Kraus RM, Ispas L, Sciotti VM, Hickner RC. NO-mediated alterations in skeletal muscle blood flow and lactate metabolism in fibromyalgia. *Pain* 2006;120:161-9.
34. Hendriksson KG, Mense G. Pain and nociception in fibromyalgia: clinical and neurobiological considerations on etiology and pathogenesis. *Pain Rev* 1994;1:245-66.
35. Simms RW, Roy SH, Hrovat M, Anderson JJ, Skrinar G, LePoole SR, et al. Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum* 1994;37:794-800.
36. Salemi S, Rethaya J, Wollino U, Michel BA, Gay RE, Gay S, et al. Detection of interleukin 1 beta (IL-1 beta), IL6 and tumor necrosis factor-alpha in the skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003;30:146-50.
37. Sprott H, Salemi S, Gay R, Bradley LA, Alarcón GS, Oh SJ, et al. Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibers. *Ann Rheum Dis* 2004;63:245-51.
38. Magaldi M, Moltoni L, Biasi G, Marcolongo R. Role of intracellular calcium ions in the physiopathology of fibromyalgia syndrome. *Boll Soc Ital Biol Sper* 2000;76:1-4.
39. Hein G, Franko S. Are advanced glycation end-product-modified proteins of pathogenetic importance in fibromyalgia. *Rheumatol* 2000;41:1163-71.