

# Genç Fibromiyalji Hastalarında Endokrin Hormon Düzeylerinin Klinik Parametrelerle İlişkisi

## THE RELATIONSHIP OF ENDOCRINE HORMONE LEVELS AND CLINICAL PARAMETERS IN THE YOUNG PATIENTS WITH FIBROMYALGIA

Saliha KARATAY\*, Kadir YILDIRIM\*, Meltem Alkan MELİKOĞLU\*\*, Kazım ŞENEL\*\*\*

\* Yrd.Doç.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,

\*\* Araş.Gör.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,

\*\*\* Prof.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Başk., ERZURUM

### Özet

**Amaç:** Fibromiyalji hastalarında endokrin hormon seviyeleri ile klinik parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmak.

**Materyal ve metod:** 1990 ACR tanı kriterlerine göre fibromiyalji tanısı konulan 29 kadın hasta ve 38 sağlıklı kadın kontrol çalışmaya dahil edildi. Her iki grupta free T3 (fT3), free T4 (fT4), total T3 (tT3), total T4 (tT4), TSH, prolaktin ve kortizol seviyeleri belirlendi. Fibromiyalji hastalarında genel vücut ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk, sabah tutukluğu, uyku bozukluğu, hassas nokta sayısı, Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) ve Beck depresyon skalası değerlendirildi.

**Bulgular:** Prolaktin düzeyleri fibromiyalji hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Serum fT3, fT4, tT3, tT4, TSH ve kortizol seviyeleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Fibromiyalji grubunda prolaktin düzeyleri TSH ve kortizol seviyeleriyle anlamlı derecede pozitif korelasyona sahipti. Fibromiyalji hastalarında tT4 düzeyleri ile genel vücut ağrısı, hassas nokta sayısı arasında, kortizol seviyeleri ile genel vücut ağrısı, yorgunluk, FIQ arasında, prolaktin düzeyleri ile genel vücut ağrısı ve uyku bozukluğu arasında anlamlı negatif korelasyonlar vardı.

**Sonuç:** Fibromiyalji hastalarında endokrin hormon disfonksiyonlarının genel vücut ağrısı, hassas nokta sayısı, yorgunluk ve uyku bozukluğu gibi klinik parametreleri etkileyebileceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Fibromiyalji, Hormonlar, Klinik özellikler

T Klin FTR 2003, 3:117-120

### Summary

**Objective:** To investigate the relationship of endocrine hormone levels and clinical parameters in the patients with fibromyalgia.

**Materials and methods:** 29 female patients with fibromyalgia whom were diagnosed according to ACR 1990 criteria and 38 healthy female controls were included in this study. Free T3 (fT3), free T4 (fT4), total T3 (tT3), total T4 (tT4), TSH, prolactin and cortisol levels were determined in both groups. Also, widespread body pain, headache, fatigue, morning stiffness, sleep disorder, the number of tender points, Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) and Beck depression scale were evaluated in the patients with fibromyalgia.

**Results:** Prolactin levels were significantly higher in the patients with fibromyalgia than control groups. No significant association was found for fT3, fT4, tT3, tT4, TSH and cortisol levels between two groups. Prolactin levels were significantly positive correlated with levels of TSH and cortisol in the fibromyalgia groups. There were significantly negative correlations between tT4 levels and widespread body pain, the number of tender points; between cortisol levels and widespread body pain, fatigue, FIQ; between prolactin levels and widespread body pain, sleep disorder in the patients with fibromyalgia.

**Conclusion:** It was concluded that endocrine hormones disfunctions may effect to the clinical parameters such as widespread body pain, the number of tender points, fatigue and sleep disorders in the patients with fibromyalgia.

**Key Words:** Fibromyalgia, Hormones, Clinical characteristics

T Klin J PM&R 2003, 3:117-120

Fibromiyalji yaygın vücut ağrısı, spesifik anatomik bölgelerde hassas noktalar, uyku düzensizliği, yorgunluk ve psikolojik bozukluklarla karakterize kronik bir kas iskelet sistemi hastalığıdır. Daha çok genç yaşlardaki kadınlarda

görülür. Beraberinde irritabl barsak sendromu, Raynaud fenomeni, dismenore, deride retiküler renk değişiklikleri, baş ağrısı, paresteziler gibi değişik tablolar da görülebilir. Fibromiyaljinin etyolojisi henüz kesin olarak ortaya konamamıştır.

Etyolojide genetik faktörler, çeşitli virüs enfeksiyonları, stres, kronik uyku düzensizlikleri, fiziksel ya da emosyonel travmalar gibi birçok faktör suçlanmaktadır. Fibromiyaljinin etyopatogenezini araştıran çeşitli çalışmalarda nöroendokrin bozukluklar tespit edilmiştir. Bu kişilerin hormon seviyelerindeki anormalliklerin ya da çeşitli stimuluslara karşı verilen hormonal yanıtlardaki yetersizliklerin, fibromiyalji kliniğindeki ağrı, yorgunluk, uyku bozuklukları gibi belirtilerin orta-ya çıkmasında etkili olabileceği düşünülmektedir. Fibromiyalji hastalarında endokrin hormon seviyelerinin bu hastalıktaki klinik parametrelerle olan ilişkisini ortaya koymak amacıyla bu çalışma düzenlenmiştir.

### Materyal ve Metod

Çalışmaya Nisan-Mayıs 2003 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve 1990 American College of Rheumatology (ACR) tanı kriterlerine göre tanısı konulan 29 kadın fibromiyalji hastası dahil edildi. Aynı yaşlardaki 38 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak alındı. Son 3 aydır tiroid hormonu, antidepresan ve oral kontraseptif ilaç kullananlar, hamile bayanlar, menapozda olanlar, bebek emzirenler ile son 2 haftadır nonsteroid antiinflamatuvar ilaç alanlar çalışmaya dahil edilmedi. Fibromiyalji hastalarında klinik ile ilişkili parametreler olarak; genel vücut ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk, sabah tutukluğu, uyku bozukluğu, hassas nokta sayısı, Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) ve Beck depresyon skalası değerlendirildi. Genel vücut ağrısı ve yorgunluk 10 cm'lik visual analog skalayla (VAS) ölçüldü. Sabah tutukluğu (0=tutukluk yok, 1=hafif 30 dk'dan az tutukluk, 2=şiddetli 30 dk'dan fazla tutukluk), uyku bozukluğu (0= uyku bozukluğu yok, 1=uykuya dalmada 30 dk güçlük, 2=uykuya dalmada gece boyunca güçlük) ve baş ağrısı (0= baş ağrısı yok, 1=hafif, 2=şiddetli) 3 nokta skalasıyla değerlendirildi. Fibromiyalji hastaları ve sağlıklı kontrol vakalarında free T3 (fT3), free T4 (fT4), total T3 (tT3), total T4 (tT4), thyroid stimulating hormone (TSH), prolaktin ve sabah saatlerindeki kortizol seviyeleri immün assay yöntemiyle ölçüldü.

İstatistiksel analiz SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Fibromiyalji ve kontrol grubunun hormon seviyelerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi uygulandı. Fibromiyalji hastalarının klinik parametreleriyle hormon seviyelerinin korelasyonunu araştırmak için Spearman rank korelasyon testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Fibromiyalji hastalarının ortalama yaşı  $29.62 \pm 7.30$  (18-40), kontrol grubunun  $30 \pm 5.57$  (20-44) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Fibromiyalji grubuyla kontrol grubunun hormon seviyeleri Tablo 1'de gösterildi. Her iki grubun değerlerinin karşılaştırılmasında prolaktin düzeyleri fibromiyalji hastalarında anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.001$ ). Serum fT3, fT4, tT3, tT4, TSH ve kortizol seviyeleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Fibromiyalji grubunda prolaktin düzeyleri TSH ( $r = 0.40$ ,  $p < 0.05$ ) ve kortizol seviyeleriyle ( $r = 0.39$ ,  $p < 0.05$ ) anlamlı derecede pozitif korelasyona sahipti. Fibromiyalji hastalarının hormon seviyeleriyle klinik parametrelerinin korelasyonu incelendiğinde; serum tT4 düzeyleri genel vücut ağrısıyla ( $r = -0.39$ ,  $p < 0.05$ ) ve hassas nokta sayısı ile ( $r = -0.54$ ,  $p < 0.01$ ) negatif korelasyona sahipti. Kortizol seviyeleri ile genel vücut ağrısı ( $r = -0.51$ ,  $p < 0.01$ ), yorgunluk ( $r = -0.40$ ,  $p < 0.05$ ) ve FIQ arasında ( $r = -0.40$ ,  $p < 0.05$ ) negatif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edildi. Prolaktin düzeyleri genel vücut ağrısıyla ( $r = -0.38$ ,  $p < 0.05$ ) ve

**Tablo 1.** Fibromiyalji hastalarının ve sağlıklı kontrol vakalarının hormon seviyeleri

	Fibromiyalji	Sağlıklı Kontrol
fT3	$2.62 \pm 0.4$	$2.49 \pm 0.36$
fT4	$1.22 \pm 0.64$	$1.56 \pm 2.30$
tT3	$1.04 \pm 0.33$	$1.10 \pm 0.41$
tT4	$9.18 \pm 1.36$	$8.60 \pm 2.02$
TSH	$1.16 \pm 0.87$	$1.43 \pm 2.65$
Prolaktin	$13.89 \pm 9.24^{\#}$	$7.56 \pm 3.33$
Kortizol	$13.35 \pm 6.30$	$11.84 \pm 6.17$

<sup>#</sup>  $p < 0.001$

**Tablo 2.** Fibromiyalji hastalarının hormon seviyeleriyle klinik parametrelerinin korelasyonu

	fT3	fT4	tT3	tT4	TSH	Kortizol	Prolaktin
GVA	0.18	-0.18	0.23	-0.39*	-0.29	-0.51**	-0.38*
yorgunluk	-0.00	0.16	-0.02	-0.22	0.10	-0.40*	-0.10
Tutukluk	0.12	0.35	0.10	-0.20	-0.15	-0.09	-0.14
Baş ağrısı	0.00	-0.15	-0.31	-0.09	-0.06	-0.31	0.04
UB	0.04	0.13	-0.01	-0.17	0.01	-0.19	-0.41*
HNS	0.32	0.04	0.12	-0.54**	-0.17	-0.16	-0.21
FIQ	0.00	-0.00	-0.19	-0.28	-0.30	-0.40*	-0.06
Beck	0.23	-0.03	-0.20	-0.09	-0.30	-0.08	-0.21

GVA: Genel Vücut Ağrısı, UB: Uyku Bozukluğu, HNS: Hassas Nokta Sayısı, FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire

\* p< 0.05

\*\* p< 0.01

uyku bozukluğuyla ( $r = -0.41$ ,  $p < 0.05$ ) negatif bir korelasyona sahiptir (Tablo 2).

### Tartışma

Fibromiyalji konusunda yapılan çalışmalar sonucunda, etyolojiyi ve patolojik mekanizmaları açıklamak için çeşitli modeller geliştirilmiştir. Periferik mekanizmaların, hassas noktalar ve ağrı dışındaki klinik bulguları izah etmede yetersiz kalması santral mekanizmaları gündeme getirmiştir. Santral mekanizmalar içinde de özellikle nöroendokrin disfonksiyonlar üzerinde durulmaktadır. Bu amaçla serotonin, substans P, endorfinler ile hormon yetersizlikleri araştırılmış ve çeşitli hipotezler üretilmiştir.

Fibromiyalji hastalarında serumdaki hormon düzeyleri üzerine birçok çalışma yapılmış, ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmaların çoğunda fibromiyalji hastalarındaki tiroid hormonları ve TSH seviyeleri normal ya da düşük olarak bulunmuştur (1,2). Bizim sonuçlarımız da bu bulguları desteklemektedir. Tiroid hormon seviyelerindeki bu farklı sonuçlar araştırmacıları hipotalamik-hipofizer-tiroid aksisine yöneltmiştir. Bu aksiste thyreotropin releasing hormone (TRH) ile stimülasyona karşı azalmış bir TSH cevabı, TSH'ya da azalmış miktarda fT3 ve fT4 yanıtı tespit edilmiştir (1,3). Bu bulgular fibromiyaljide TRH'ya karşı hipofizer yanıtın köreldiğini göstermektedir.

Serum kortizol seviyelerinde de düşük, normal ya da yüksek seviyeler tespit edilmiştir (4-6). Bi-

zim kortizol düzeylerimiz sağlıklı vakalarınkinden farklı bulunmamıştır. Fibromiyalji hastalarında kortizolün sirkadiyen ritminde meydana gelen aksamlar, serum seviyelerinde bulunan bu farklı sonuçları açıklayabilir. Yine hipotalamik-hipofizer-adrenal (HPA) aksis bozuklukları da serum düzeylerini etkileyebilir. Fibromiyaljide HPA aksis fonksiyonlarını araştıran çalışmaların çoğunluğu, hipofiz ve adrenal bez seviyelerinde bir aktivasyon tespit etmiştir (7). Hormonal anormalliklerin kaynağını bulmak için hipotalamus ve hipofiz fonksiyonları araştırılmıştır. Fibromiyalji hastalarında corticotropin-releasing-hormone (CRH) enjeksiyonunu takiben kontrollere göre daha yüksek bir adreno-corticotropin-hormone (ACTH) salınımı gözlenmektedir. Ancak bu ACTH'ya verilen kortizol cevabı kontrollerle aynıdır (8). CRH'ya bağlı olarak artmış ACTH'ya yüksek bir kortizol cevabı alınmaması, ACTH'ya adrenal bezin sensitivitesinin azalması ve adrenal korteksin kronik stimülasyona adaptasyonu ile açıklanabilir (7).

Fibromiyaljide prolaktin seviyeleri ise çalışmaların çoğunda yüksek, bir kısmında da normal sınırlarda bulunmuştur (9,10). Bizim fibromiyalji hastalarımızda da prolaktin düzeyleri anlamlı derecede yüksektir. Prolaktinin stimülasyonlara verdiği cevap incelendiğinde, insüline bağlı hipoglisemi sonrası prolaktin cevabı normal bulunurken (9) TRH stimülasyonuna artmış bir yanıt alınmıştır (3,8). Prolaktin düzeylerini etkilemede hormonların dışında uyku da önemli bir faktördür. Sağlıklı insanlarda uyku periyodu boyunca prolaktin sekresyonu pulsatil olarak artmaktadır (11).

Fibromiyalji hastalarında EEG'de non-REM döneminde patolojik alfa dalgalarının görüldüğü, uyku kalitesinin de bozulduğu saptanmıştır (12). Fibromiyaljide görülen bu uyku bozuklukları prolaktinin pulsasyonlarını bozarak serum seviyelerini etkileyebilir. Bu çalışmada prolaktin düzeyleriyle uyku bozukluğu arasında bulunan negatif korelasyon da bu görüşü desteklemektedir.

Fibromiyaljide hipofiz üzerine etkili CRH, TRH, growth hormone releasing hormone (GHRH) ve luteinizing hormone releasing hormone (LHRH)'nin etkilerini araştıran son çalışmalar, CRH nöronlarının hiperaktivitesinin sadece fibromiyalji semptomlarının çoğunu etkilemekle kalmayıp, aynı zamanda diğer hormonal aksislerde görülen sapmalara da neden olabildiğini tespit etmiştir (13). Fibromiyalji hastalarının hipotalamik CRH nöronlarının kronik ağrıya bağlı aktivasyonu hormonal regülasyonlardaki değişiklikleri açıklayabilir (6). Bu çalışmada serum tT4, prolaktin ve kortizol düzeyleri ile genel vücut ağrısı arasında bulunan negatif korelasyona göre; ağrı şiddeti arttıkça hormon seviyeleri baskılanmaktadır.

Fibromiyalji hastalarında semptomlar üzerinde santral kontrol mekanizmaları oldukça etkilidir. Özellikle hipotalamustaki CRH nöronları çeşitli endokrin yollarla birlikte nosiseptif ve psikolojik mekanizmaları düzenlemektedir. CRH nöronlarının hiperaktivitesinin tespiti ve bunu meydana getiren nedenlerin belirlenmesi, fibromiyalji semptomlarının tedavisinde de anahtar bir rol oynayabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19:1120-2.
2. McGain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16(Suppl. 19):154-7.

3. Ferraccioli G, Cavalieri F, Salaffi F, Fontana S, Scita F, Nalli M, Maestri D. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain). *J Rheumatol* 1990; 17:689-73.
4. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28(2):389-404.
5. Parker AJ, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med* 2001; 31(8):1331-45.
6. Neeck G. Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol* 2000; (Suppl) 113:8-12.
7. Neeck G. Pathogenic mechanisms of fibromyalgia. *Ageing Res Rev* 2002; 1(2):243-55. Review.
8. 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.
9. 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.
10. Samborski W, Stratz T, Schochat T, Mennet P, Muller W. Biochemical changes in fibromyalgia. *Z Rheumatol* 1996; 55(3):168-73.
11. Spiegel K, Follenius M, Simon C, Saini J, Ehrhart J, Brandenberger G. Prolactin secretion and sleep. *Sleep* 1994; 17(1):20-7.
12. Anch AM, Lue FA, MacLean AW, Moldofsky H. Sleep physiology and psychological aspects of the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Can J Psychol* 1991; 45(2):179-84.
13. Neeck G, Riedel W. Hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 22(876):325-38.

**Geliş Tarihi:** 24.06.2003

**Yazışma Adresi:** Dr.Saliha KARATAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
FTR AD, 25240 ERZURUM  
skaratay73@hotmail.com