



T.C

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON

ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMU İLE TRANSİENT
RESEPTÖR POTANSİYEL MELASTATİN 8 (TRPM8)
KANALI GEN EKSPRESYONU VE POLİMORFİZMİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

DR. GİZEM SUNA

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2021



T.C

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON

ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMU İLE TRANSİENT
RESEPTÖR POTANSİYEL MELASTATİN 8 (TRPM8)
KANALI GEN EKSPRESYONU VE POLİMORFİZMİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

DR. GİZEM SUNA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ŞAHİKA BURCU KARACA

KIRIKKALE

2021

TUTANAKTIR

Fakültemiz Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Gizem SUNA'nın " *Fibromiyalji Sendromu İle Transient Reseptör Potansiyel Melastatin 8 (Trpm8) Kanalı Gen Ekspresyonu Ve Polimorfizmi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi*" konulu tezi Tıp Ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası " Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Gizem SUNA uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 29/09/2021

ÜYE

Prof. Dr. Esra Dilek KESKİN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

ÜYE

Doç. Dr. Şahika Burcu KARACA
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

ÜYE

Doç. Dr. Fatmanur Aybala KOÇAK
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

TEŞEKKÜR

Asistanlık ve tez sürecimde her konuda yardımlarını ve desteğini gördüğüm tez danışmanım Doç. Dr. Şahika Burcu KARACA başta olmak üzere, eğitimim süresince değerli katkılarının yanı sıra bilgi ve deneyimleri ile her zaman destek olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Esra Dilek KESKİN'e, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan Doç. Dr. Turgut KÜLTÜR, Prof Dr. Müyesser ARAS, Prof. Dr. Kemal ÜRETEN'e, birlikte çalışmaya devam edemesek de desteğini her zaman hissettiğim Prof. Dr. Gülten KARACA'ya ve eğitime katkıda bulunan diğer tüm hocalarıma, bu tez çalışmasının oluşturulmasında büyük yardımlarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Huri Bulut'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili hemşire arkadaşlarım, fizyoterapistlerimiz ve tüm klinik personelimize, uzmanlık eğitimime birlikte başladığım, ihtiyaç duyduğumda her zaman yanımda olan Dr. Esra KARAMAN EROL, Dr. Günel RASULOVA, Dr. Zafer CEYHAN'a ve birlikte çalıştığım, dostlukları ve arkadaşlıkları ile bana destek olan tüm asistan arkadaşlarıma, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, her ne olursa olsun yanımda olan, ilgi ve sevgilerini her daim hissettiğim ve hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan, sevgili anneme, babama, kardeşlerim Koray ve Batuhan'a minnetle teşekkür ederim.

Dr. Gizem Suna

Kırıkkale, 2021

ÖZET

FİBROMİYALJİ SENDROMU İLE TRANSİENT RESEPTÖR POTANSİYEL MELASTATİN 8 (TRPM8) KANALI GEN EKSPRESYONU VE POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Gizem Suna, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2021.

Amaç: Fibromiyalji sendromu (FMS) genellikle yorgunluk, kognitif disfonksiyon, psikiyatrik semptomlar ve çoklu somatik semptomların eşlik ettiği kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı nedenidir. Etiyolojisi ve patofizyolojik mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı TRPM8 tek gen polimorfizmleri (rs10166942, rs11562975) ve gen ekspresyon düzeyi ile FMS'nin varlığı, semptom şiddeti ve farklı klinik özelliklerinin arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 2016 ACR tanı kriterlerine göre FMS tanısı almış 60 kişiden oluşan hasta grubu ve 40 kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 100 kişi dahil edildi. Tüm katılımcıların demografik özellikleri kaydedildi. Her iki gruba da Görsel Analog Ölçek, Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Mini Mental Test (MMT) uygulandı. Katılımcıların periferik kan örneklerinden total RNA izolasyonu yapılarak RT-PCR yöntemi ile TRPM8 gen ekspresyonu belirlendi. Polimorfizm bölgelerindeki değişen alleller, allele özgü nükleotidlerle mutasyon belirleme tekniği (ARMS-PCR) kullanılarak belirlendi. Elde edilen sonuçlar IBM SPSS Statistics 20 programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Elde edilen sonuçlara göre hasta grubundaki bireylerin gen ekspresyon düzeyleri kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi (hasta grubu ort=9.33±2.41, kontrol grubu ort=6.29±2.76, p<0.001). Kontrol grubuna göre hasta grubunda TRPM8 mRNA düzeylerinde 8,24 kat artış (kat değişimi=8,24) gözlemlendi. Tüm katılımcılar değerlendirildiğinde yaygın ağrı düzeyi ve semptom şiddeti, VAS, YŞÖ, FEA, BDÖ, PUKİ skorları ile gen ekspresyon düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon vardı. MMT puanları ile gen ekspresyon

düzeyleri arasında negatif yönlü korelasyon mevcuttu ($p<0.001$). Hasta grubundaki kadınlarla kontrol grubundaki kadınlar değerlendirildiğinde rs10166942 ve rs11562975 polimorfizm dağılımları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Hasta grubundaki kadınların kontrol grubundaki kadınlara göre rs10166942 T allel dağılımı anlamlı olarak yüksekti.

Sonuç: TRPM8 geni, FMS gelişimi ve semptom şiddeti ile ilişkilendirilebilecek genetik faktörlerden biri olabilir. Çalışmamız sonuçlarına göre FMS hastalarında TRPM8 gen ekspresyon düzeyi artmaktadır. Gen ekspresyonu düzeyi arttıkça katılımcıların fibromiyalji ile ilişkili semptomları kötüleşmektedir. Ayrıca FMS yatkınlığı ile allel ve genotip sıklığı açısından rs10166942 ve rs11562975 polimorfizimleri arasında anlamlı bir bağlantı olabileceği saptanmıştır. Bu konuda daha net verilere ulaşabilmek için TRPM8 ile FMS arasındaki ilişkiyi ortaya koyan daha büyük örneklem boyutuna sahip ve diğer etnik gruplarda yapılan araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji sendromu, etyopatogenez, TRPM8, gen ekspresyon, polimorfizm

ABSTRACT

THE EXPRESSION OF FIBROMYALGIA SYNDROME AND TRANSIENT RESEPTOR POTENTIAL MELASTATİN 8 (TRPM8) CHANNELS GENE AND THE EVALUATION OF RELATION WITH POLYMORPHISM

Gizem Suna, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Medical Speciality Thesis, Kırıkkale, 2021.

Purpose: Fibromyalgia syndrome (FMS) is a common cause of chronic widespread musculoskeletal pain, often accompanied by fatigue, cognitive dysfunction, psychiatric symptoms, and multiple somatic symptoms. Its etiology and pathophysiological mechanisms are not fully known. The aim of this study is to examine the relationship between TRPM8 single gene polymorphisms (rs10166942, rs11562975) and gene expression level and the presence of FMS, symptom severity and different clinical features.

Materials and Methods: A total of 100 people were included in the study, according to the 2016 ACR diagnostic criteria, the patient group consisting of 60 people diagnosed with FMS and the control group consisting of 40 people without FMS diagnosis. Demographic characteristics of all participants were recorded. Visual Analog Scale (VAS), Fatigue Severity Scale (FSS), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), Beck Depression Scale (BDS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Mini-mental state examination (MMSE) were implemented to both groups. Total RNA was isolated from peripheral blood samples of the participants and TRPM8 gene expression was determined by RT-PCR method. Altered alleles in polymorphism regions were determined using the amplification refractory mutation system (ARMS-PCR). The results obtained were analyzed using the IBM SPSS Statistics 20 program.

Results: According to the results obtained, the gene expression levels of the individuals in the patient group were statistically significantly higher than the control group (patient group mean=9.33±2.41, control group mean=6.29±2.76, p<0.001). An 8.24 fold increase (fold change=8.24) was observed in TRPM8 mRNA levels in the

patient group compared to the control group. When all participants were evaluated, a positive correlation was seen between widespread pain level and symptom severity, VAS, FSS, FIQ, BDS, PUKI scores and gene expression levels. Apart from this, negative correlation was observed between MMT scores and gene expression levels ($p < 0.001$). When the women in the patient group and the women in the control group were evaluated, a significant difference was found between rs10166942 and rs11562975 polymorphism distributions ($p < 0.05$). The rs10166942 T allele distribution of the women in the patient group was significantly higher than the women in the control group.

Conclusion: TRPM8 gene may be one of the genetic factors that can be associated with FMS development and symptom severity. According to the results of our study, TRPM8 gene expression level is increased in FMS patients. As the level of gene expression increased, participants fibromyalgia-related symptoms worsened. In addition, a significant correlation was found between FMS susceptibility and polymorphisms of rs10166942 and rs11562975 in terms of allele and genotype frequency. In order to reach clear data on this subject, studies with larger sample sizes and conducted in other ethnic groups revealing the relationship between TRPM8 and FMS are needed.

Keywords: Fibromyalgia syndrome, etiopathogenesis, TRPM8, gene expression, polymorphism

İÇİNDEKİLER

TUTANAKTIR.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar	xiii
ŞEKİLLER.....	xvi
KISALTMALAR DIZINI.....	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. FİBROMİYALJİ SENDROMU	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Tarihçe.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Etyopatogenez	6
2.1.4.1. Genetik Faktörler	6
2.1.4.2. Çevresel Faktörler.....	8
2.1.4.3. Santral Teoriler	9
2.1.4.3.1. Nöroendokrin ve Nöropeptit Bozukluklar.....	9
2.1.4.3.2. Santral Sinir Sisteminin Fonksiyonel Aktivitesi	10
2.1.4.3.3. Santral Sensitizasyon.....	11
2.1.4.3.4. Uyku Bozuklukları	12
2.1.4.3.5. Psikolojik Faktörler	12
2.1.4.4. Periferik Teoriler.....	13
2.1.4.4.1. Kas ve Kas İşlevlerinde Bozukluk	13

2.1.4.4.2.	Otonomik Disfonksiyon	14
2.1.4.4.3.	Periferik Sinir Sistemi	14
2.1.5.	Klinik	15
2.1.5.1.	Kas İskelet Sistemine Ait Belirtiler	15
2.1.5.2.	Kas İskelet Sistemi Dışı Belirtiler	16
2.1.5.3.	Sendroma Eşlik Eden Belirtiler	17
2.1.6.	Fizik Muayene ve Laboratuar Bulguları	19
2.1.7.	Tanı	20
2.1.8.	Ayırıcı tanı	25
2.1.9.	Tedavi.....	26
2.1.9.1.	Farmakolojik Tedavi.....	27
2.1.9.2.	Non- Farmakolojik Tedavi.....	29
2.2.	TRP (TRANSİENT RECEPTOR POTENTIAL) KANALLARI.....	33
2.2.1.	TRP kanalları ve ağrı	34
2.2.2.	TRPM (Transiyent Reseptör Potansiyeli Melastatin) Kanalları	35
2.2.3.	TRPM8 Kanalları	37
2.2.4.	Polimorfizm ve TRPM8 Geni	40
2.2.5.	TRPM8 ve Fibromiyalji	42
3.	GEREÇ YÖNTEM	43
3.1.	Hasta seçimi	43
3.1.1.	Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri:.....	43
3.1.2.	Hastaların araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:.....	43
3.1.3.	Kontrol grubunun araştırmaya dâhil edilme kriterleri	44
3.1.4.	Kontrol grubunun araştırmaya dâhil edilmeme kriterleri.....	44
3.2.	Klinik Değerlendirme.....	44
3.2.1.	Vizuel Ağrı Skalası (VAS)	45

3.2.2.	Fibromiyalji Etki Anketi (FEA).....	45
3.2.3.	Yorgunluk şiddet Ölçeği (YŞÖ)	46
3.2.4.	Pittsburgh uyku kalite indeksi (PUKİ).....	47
3.2.5.	Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)	47
3.2.6.	Mini Mental Durum Testi (MMT).....	47
3.3.	Kan Örneklerinin Alınması Ve Deneysel Basamaklar.....	48
3.3.1.	TRMP8 gen ekspresyon analizi (semi-kantitatif RT-PCR):.....	48
3.3.1.1.	Kullanılan Kimyasallar ve Solüsyonlar	49
3.3.1.1.1.	RNA İzolasyon Kiti.....	50
3.3.1.1.2.	cDNA Sentez Kiti.....	50
3.3.1.1.3.	Gerçek Zamanlı PCR (RT-PCR).....	51
3.3.1.1.4.	Veri Analizi	52
3.3.2.	Tek nükleotit polimorfizmlerin (rs10166942T/C ve rs11562975G/C) saptanması:.....	53
3.3.2.1.	DNA'nın Kalitatif Tayini.....	54
3.3.2.2.	DNA'nın Kantitatif Tayini.....	54
3.3.2.3.	Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR).....	55
3.3.2.4.	Jel Elektropherez Analizi	57
3.4.	İstatistik.....	57
4.	BULGULAR.....	58
4.1.	Demografik Bulgular ve Klinik Özellikler	58
4.2.	Hasta ve kontrol gruplarında TRPM8 gen ekspresyon düzeylerinin analizi 64	
4.3.	Hasta ve kontrol gruplarında TRPM8 gen polimorfizm düzeylerinin analizi 73	
5.	TARTIŞMA	84
	KAYNAKLAR	97

EKLER.....	108
EK 1: HASTA DEĞERLENDİRME FORMU.....	108
EK 2: VİZÜEL ANALOG SKALASI (VAS).....	109
EK 3: FİBROMİYALJİ ETKİ ANKETİ (FEA).....	109
EK 4: YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ (YŞÖ).....	111
EK 5: PİTTSBURG UYKU KALİTESİ ÖLÇEĞİ (PUKİ).....	114
EK 6: BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (BDÖ).....	119



TABLULAR

Tablo 2.1: Fibromiyalji sendromunda görülen semptomlar ve görülme sıklıkları.....	18
Tablo 2.2: 1990 ACR tanı kriterleri	21
Tablo 2.3: 2010 ACR Fibromiyalji Tanı Kriterleri	22
Tablo 2.4: 2016 ACR Fibromiyalji Tanı Kriterleri	24
Tablo 2.5: FMS ayırıcı tanısında sık karşılaşılan hastalıklar	26
Tablo 2.6: 2017 EULAR FMS İlaç Önerileri.....	29
Tablo 2.7: Fibromiyalji sendromunda uygulanan eğitim programları	30
Tablo 2.8: 2017 EULAR FMS nonfarmakolojik tedavi önerileri	32
Tablo 2.9: TRPM kanallarının ekspresyonu, işlevi, ilgili hastalıkları ve ligandlarının özeti.....	36
Tablo 3.1: Fibromiyalji Etki Anketi Toplam Puan Hesaplaması	46
Tablo 3.2: PureLink RNA Mini Kitinin içeriği.....	50
Tablo 3.3: Yüksek Kapasiteli cDNA revers transkripsiyon kiti.....	51
Tablo 3.4: Gen ekspresyon seviyelerini belirlemek için kullanılan Real-Time PCR primerleri.....	51
Tablo 3.5: RT-PZR reaksiyon içeriği.....	52
Tablo 3.6: qPZR döngü koşulları	52
Tablo 3.7: Agaroz Jel Elektroforezinde Kullanılan Tamponlar	54
Tablo 3.8: PZR reaksiyon içeriği	55
Tablo 3.9: PZR amplifikasyon koşulları	56
Tablo 3.10: rs10166942T/C ve rs11562975G/C polimorfizmlerini belirlemek için kullanılan primer setleri	56
Tablo 4.1: Hasta ve Kontrol gruplarındaki bireylerin demografik özellikleri	59
Tablo 4.2: Hasta grubundaki bireylerin hastalık özellikleri.....	60
Tablo 4.3: Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin yaygın ağrı ve semptom şiddet skorları.....	62

Tablo 4.4: Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin VAS, Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), Beck Depresyon Ölçeği ölçeği (BDÖ), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Mini Menatal Test (MMT) puanları.....	63
Tablo 4.5: Hasta ve Kontrol gruplarındaki bireylerin PUKİ dereceleri.....	64
Tablo 4.6: Hasta ve Kontrol gruplarındaki bireylerin TRPM8 gen ekspresyon değerleri.....	65
Tablo 4.7: Hasta grubundaki bireylerde klinik değişkenlerle gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması	66
Tablo 4.8: Kontrol grubundaki bireylerde klinik değişkenlerle gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması	68
Tablo 4.9: Hasta grubundaki bireylerde gen ekspresyon düzeyleri ($\Delta\Delta$ CT değerleri) ile yaş, VKI, şikayet süresi ve tanı süresi arasındaki korelasyon	69
Tablo 4.10: Kontrol grubundaki bireylerde gen ekspresyon düzeyleri ($\Delta\Delta$ CT değerleri) ile yaş, VKI değerleri arasındaki korelasyon.....	69
Tablo 4.11: Tüm katılımcılarda yaş, grupları ve cinsiyet ile gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırılması	70
Tablo 4.12: Hasta Grubundaki bireylerde yaygın ağrı, semptom şiddet skorları, VAS, Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), fonksiyonel değerlendirmesi için Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), Beck Depresyon Ölçeği ölçeği (BDÖ), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Mini Menatal Test (MMT) puanları ile gen ekspresyon düzeyleri arasındaki korelasyon.....	70
Tablo 4.13: Kontrol Grubundaki bireylerde yaygın ağrı, semptom şiddet skorları, VAS, Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), fonksiyonel değerlendirmesi için Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), Beck Depresyon Ölçeği ölçeği (BDÖ), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Mini Menatal Test (MMT) puanları ile gen ekspresyon düzeyleri arasındaki korelasyon.....	71
Tablo 4.14: Tüm katılımcılarda yaygın ağrı , semptom şiddet skorları, VAS, Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), fonksiyonel değerlendirmesi için Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), Beck Depresyon Ölçeği ölçeği (BDÖ), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Mini Menatal Test (MMT) puanları ile gen ekspresyon düzeyleri arasındaki korelasyon.....	72

Tablo 4.15: Hasta ve Kontrol gruplarında rs10166942 polimorfizmi ve rs11562975 polimorfizmi dağılımları	74
Tablo 4.16: Kadınlarda ve erkeklerde Hasta ve Kontrol gruplarında rs10166942 polimorfizmi ve rs11562975 polimorfizmi dağılımları	76
Tablo 4.17: Yaş gruplarında Hasta ve Kontrol rs10166942 polimorfizmi ve rs11562975 polimorfizmi dağılımları	77
Tablo 4.18: Hasta ve kontrol gruplarında rs10166942 allel ve rs11562975 allel dağılımları	78
Tablo 4.19: Kadınlarda ve erkeklerde hasta ve kontrol gruplarında rs10166942 allel ve rs11562975 allel dağılımları.....	80
Tablo 4.20: Yaş gruplarında Hasta ve Kontrol rs10166942 allel ve rs11562975 allel dağılımları	81
Tablo 4.21: Hastalarda rs10166942 polimorfizmi ve rs11562975 polimorfizmi grupları arasında gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması	83

ŞEKİLLER

Şekil 1: Fibromiyalji sendromunda hassas noktaların lokalizasyonları	19
Şekil 2: Memeli TRP iyon kanalı soy ağacı (124, 126).....	34
Şekil 3: Bir TRPM8 proteini (144).....	40
Şekil 5: TRPM8 amplifikasyon grafiği	64
Şekil 6: Endojen kontrol geni (GAPDH) amplifikasyon grafiği	64
Şekil 7: Genomik DNA'ların % 1'lik agaroz jeldeki görünüşleri. (TRPM8 rs10166942)	73
Şekil 8: Genomik DNA'ların % 1'lik agaroz jeldeki görünüşleri. (TRPM8 rs11562975)	73

KISALTMALAR DIZINI

- ACR: The American College of Rheumatology
- ANA: Anti Nükleer Antikor
- APS: American Pain Society
- AWMF: Association of the Scientific Medical Societies in Germany
- BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği
- BDT: Bilişsel Davranışsal Terapi
- BT: Bilgisayarlı Tomografi
- CFS: Kronik Yorgunluk Sendromu
- COMT: Katekol-O-metiltransferaz
- CRH: Kortikotropin Salgılayan Hormon
- CRP: C-reaktif Protein
- DRG: Dorsal Root Ganglionları
- EMG: Elektromiyografi
- EULAR: European League Against Rheumatism Level of Evidence,
- FEA: Fibromiyalji Etki Anketi
- FMS: Fibromiyalji Sendromu
- GH: Büyüme Hormonu
- GWAS: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
- HPA: Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal
- IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
- MMT: Mini Mental Test
- MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
- mRNA: Haberci RNA
- MSS: Merkezi Sinir Sistemi
- NRS: Restoratif Olmayan Uyku
- NSAİİ: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar
- OSS: Otonom Sinir Sistemi

PAN: Primer Afferent Nöron
PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RF: Romatoid Faktör
SLC6A4: Serotonin Taşıyıcı Geni
SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmler
SNRI: Serotonin Norepinefrin Gerilim İnhibitorleri
SSRI: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitorleri,
TG: Trigeminal Ganglion
TRP: Transient Reseptör Potansiyel
TRPA: Transient Reseptör Potansiyel Ankinin
TRPC: Transient Reseptör Potansiyel Kanonik
TRPM8: Geçici Reseptör Potansiyeli Melastatin 8
TRPML: Transient Reseptör Potansiyel Mukolipin
TRPP: Transient Reseptör Potansiyel Polisistin
TRPV: Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid
TSA: Trisiklik Antidepresan
VAS: Görsel Analog Ölçek
VKI: Vücut Kitle İndeksi
YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS), genellikle yorgunluk, kognitif disfonksiyon, psikiyatrik semptomlar ve çoklu somatik semptomların eşlik ettiği, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısının en yaygın nedenidir (1, 2). FMS'nin prevalansı kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak %2-8 arasındadır ve doğurganlık çağındaki (30-50 yaş) kadınlarda daha sık görülmektedir (1). Fibromiyaljinin etiyojisi ve patogenezi henüz tam olarak anlaşılammıştır. Bugüne kadar yapılmış çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre FMS etyopatogenezinde merkezi ve otonom sinir sistemlerinin disfonksiyonu ve bu disfonksiyonun yanında genetik olarak predispozisyonu olan kişilerde çevresel, fizyolojik ve psikolojik streslere maruz kalmanın birlikte etkili olduğu kabul edilmektedir (3).

Son çalışmalar FMS'nin ailesel sıklığına ve polimorfizmlere işaret etmekte ve hastalığın genetik bir altyapısının olduğu düşünülmektedir. Yapılan aile, ikiz çalışmaları ve moleküler genetik çalışmaları ile FMS'de genetik faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir (4, 5). İlişkilendirme veya genom çapında ilişkilendirme çalışmaları da dahil olmak üzere FMS genetiği alanında ilerleme olduğunu bildiren bir dizi çalışma, belirli genlerin ağrıya duyarlılığı etkilediğini ve ayrıca FMS geliştirme riskini artırdığını öne sürmektedir (6). Bu çalışmalar, FMS'nin etyopatogenezinde serotoninerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik ağrı iletme ve işleme sistemlerindeki genetik polimorfizmlerin bir rolü olduğunu göstermektedir (6). Bununla birlikte, FMS'nin patofizyolojisi ve semptomları şimdiye kadar bilinen genetik faktörlerle tam olarak tanımlanamamıştır. Birçok iyon kanalı ağırlı termal, mekanik ve kimyasal uyaranların saptanmasında rol oynadığından, fonksiyonu azalan iyon kanallarının FMS'ye yakınlıkla ilişkili olası bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (7-9).

Transient reseptör potansiyeli (TRP) kanalları, birçok fizyolojik süreçte önemli olan katyon selektif iyon kanallarıdır. Son yıllarda, geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanalları anahtar ağrı reseptörlerinden biri olarak tanımlanmıştır (10). TRP kanalları arasında, ağrı oluşumunda yer alan kanallar TRPV1-4, TRPA1, TRPM2 ve TRPM8 kanallarıdır. Bunlar ısı hiperaljezisi, mekanik hiperaljezi, soğuk allodini ve

inflamatuar hiperaljezi dahil olmak üzere çeşitli ağrı davranışlarının oluşumuna katkıda bulunurlar (11).

TRP kanallarının 6 protein ailesinden biri olan geçici reseptör potansiyeli melastatin 8 (TRPM8) kanalı, TRPM8 geni tarafından kodlanan, soğuk sıcaklıklar ($10 < - < 28^{\circ}\text{C}$), mentol, icilin ve okaliptol gibi soğuk uyarımlar ürettiği bilinen kimyasal agonistler tarafından aktive edilen seçici olmayan bir katyon kanalıdır (12, 13). TRPM8 kanalları, inflamasyon veya sinir yaralanmasından sonra gelişen soğuk allodini ile ilişkilidir. TRPM8 ekspresyonu olmayan farelerde, soğuk termal uyarılara ve icilin ve aseton gibi soğukluk hissine neden olan kimyasal bileşiklere yetersiz tepki görülmüştür (14). Nöropatik ağrının hayvan modellerinde, siyatik veya spinal sinir hasarına yanıt olarak Dorsal root ganglionları (DRG)'lerde TRPM8 ekspresyonun arttığı ve bu artışın, nöropatik ağrının gelişimi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Ek olarak, hem TRPM8 aktivatörlerinin hem de blokerlerinin nöropatik ağrı modellerinde ağrı hissini azalttığı gösterilmiştir (16). Nöropatik ve enflamatuvar ağrılarda TRPM8 önemli bir ağrı aktarım aracı olarak görülmektedir ve çeşitli ağrılı durumların tedavi edilmesinde olası terapötik geliştirme hedefidir.

Yakın zamanda genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında, TRPM8 migrene yatkınlık genlerinden biri olarak tanımlanmıştır (17). Tek nükleotit polimorfizmi (SNP) rs10166942 T alleli, migrenli hastalarda kronik migren ve allodini ile en güçlü ilişki gösterilen SNP'ler arasındadır (18). TRPM8 iyon kanalı geninin rs11562975 C aleline sahip insanların soğuğa karşı daha yüksek hassasiyetlerinin olduğu bulunmuştur (19). Migren, kronik ağrı ve fibromiyalji semptomatolojisi için bazı potansiyel mekanizmalarda ortak noktalar bulunmaktadır. Bu hastalıklar santral sensitivite sendromları altında sınıflandırılmaktadırlar ve bu hastalıkların ayrıca soğuk allodini ilişkili olduğu bilinmektedir (20). Soğuk kaynaklı ağrının altında yatan, tam olarak anlaşılammış mekanizmaların aydınlatılmasında TRPM8 kanallarının ekspresyonu ve polimorfizmlerinin araştırılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Fibromiyalji etyopatogenezinde TRPM8 gen ekspresyon ve polimorfizmleri ile ilgili literatürde daha önceden yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, TRPM8 iyon kanalı regülasyonu üzerine saha çalışmasının geliştirilmesi, bu iyon kanalının aktivasyonu tarafından üretilen soğuk aşırı duyarlılığının azaltılması ve dolayısıyla

yeni analjeziklerin geliştirilmesi için önemlidir. Biz de çalışmamızda TRPM8 geninin tek gen polimorfizmleri (rs10166942, rs11562975) ve TRPM8 gen ekspresyon düzeyi ile FMS arasındaki ilişkinin incelenmesini, FMS’de gen polimorfizminin sıklığını ve hastalık semptomları ile polimorfizmler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. FİBROMİYALJİ SENDROMU

2.1.1. Tanım

FMS, genellikle yorgunluk, kognitif disfonksiyon, psikiyatrik semptomlar ve çoklu somatik semptomların eşlik ettiği, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısının en yaygın nedenidir (2).

2.1.2. Tarihçe

19. yüzyıldan itibaren kronik ağrı ile giden FMS benzeri hastalıklar tanımlanmaya başlanmıştır. FMS ilk kez 1843'te Froreip tarafından tanımlanmıştır ve bu hastalığın romatizmal bir durum olduğu düşünülmüştür (21).

1904 yılında İngiliz bilim insanı Sir William Gowers ilk kez 'fibrositis' terimini kullanmış, hastalığın fibröz dokudaki inflamasyondan kaynaklandığını ileri sürmüştür (22). Aynı yıllarda Stockman, ağrılı kas nodülü biyopsilerinde düzensiz inflamatuvar hiperplazi, fibroblast proliferasyonu, serofibrinöz eksüdatlar, sinirlerde ve kan damarı duvarlarında kalınlaşma ve kapiller proliferasyon bildirmiştir (23). Daha sonra bulguları doğrulanamamıştır, ancak Gowers'ın fibröz inflamasyon teorisine patolojik bir temel sağlamıştır (24). Böylece, fibrozit terimi sonraki yaklaşık 70 yıl boyunca kullanıldı. 1970'li yıllarda Smythe ve Moldofsky, ağrı ve hassas nokta tarifini yapmış, hastalığın bir bağ dokusu hastalığından çok bir ağrı bozukluğu olduğunu ifade etmiştir ve modern FMS tanımının önünü açmışlardır (25). 1976 yılında Kahler Hench fibrozit teriminin yanlış kullanıldığını, hastalıkta inflamatuvar bir süreç bulunmadığını, fibröz doku ve kasta oluşan ağrı anlamına gelen (fibro-miyo-algia) fibromiyalji teriminin daha doğru olacağını vurgulamıştır (26).

Bilinen semptomları ve hassas noktaları doğrulayan ilk kontrollü klinik çalışma 1981 yılında Yunus tarafından yapılmıştır. Aynı çalışmada ilk veritabanlı kriterler

(örneğin, subjektif şişme ve parestezi); diğer fonksiyonel sendromlarla birlikteliğinin ortaya çıkarılması (örneğin irritabl bağırsak sendromu) modern fibromiyalji teriminin ilk tasvirini yapmıştır (27).

Sonrasında yapılan kontrol grupları ile olan çok merkezli çalışmalar FMS'nin kitaplara yerleşmesine katkıda bulunmuştur. 1990 yılında Amerikan Romatoloji Birliği (American Collage of Rheumatology =ACR) tarafından yaygın ağrı ve hassas noktaların ayrıntılı tanımlanmış olduğu kriterler yayınlanmış ve fibromiyalji sendromu olarak tanınmıştır (28).

Klinik pratikte tanı koyma zorluğu ve FMS'li hastaların yaklaşık yüzde 25'inde bu hassas nokta sayısının yeterli olmadığı görülmeye başlanmıştır. 2010 yılında ACR tarafından "Yaygın Ağrı Skalası" ve "Somatik Semptom Skalası" içeren yeni tanı kriterleri yayınlanmıştır (29). Tanı kriterleri 2011, 2013 ve 2016 yıllarında yeniden düzenlenmiştir.

2.1.3. Epidemiyoloji

Fibromiyalji, kronik ağrının yaygın bir nedenidir. Her yaş ve cinsiyette görülmesine rağmen en sık 40-60 yaş aralığında ve kadınlarda görülmektedir. Prevalansı kullanılan tanı kriterlerine göre %2-8 arasında değişmektedir(2). Kadınlarda erkeklere oranla 6-9 kat daha sık rastlanmaktadır (30). Erkeklerde hassas noktaların daha az olması, daha az yaygın ağrı şikayetinin olması ve aslında mevcut olanlardan daha az tanı konmasına bağlı olarak erkek hastalarda tanı daha az koyulmakta olduğu düşünülmektedir (31).

Marques ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı sistematik derlemede Fibromiyalji prevalansı genel popülasyonda %2 (%0.2-%6.6) iken kadınlarda %2.4 ile %6.8, şehirlerde %0.7 ile %11.4, kırsalda %0.1 ile %5.2 arasında olduğu ve özel popülasyonlarda %0.6 ile %15 arasında değiştiği bildirilmiştir (32). 2017 yılında yapılan bir metaanalizde, FMS prevalansı romatoloji kliniğine başvuran hastalarda %15.20, IBS hastalarında %12.90, hemodiyaliz hastalarında %6.30 ve tip 2 diabetes mellituslu hastalarda %14.80 olarak saptanmıştır (33). Türkiye'de Trabzon'da 1930 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada prevalans %3.6 olarak saptanmıştır. Prevalans

yaşla birlikte artmaktadır. En yüksek prevalans 50-59 yaşları arası grupta %10.1 ve en düşük prevalans 20-29 yaş grubunda % 0.9 olarak bulunmuştur (34). Ayrıca toplum çalışmalarında eğitim düzeyi ve sosyo-ekonomik düzey düştükçe FMS oranının arttığı bildirilmektedir (34).

2.1.4. Etyopatogenez

Fibromiyaljinin etiyolojisi ve patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. FMS etiyolojisi belirsiz kalsa da, FMS patofizyolojisini anlamamızda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bugüne kadar yapılmış çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre FMS etyopatogenezinde merkezi ve otonom sinir sistemlerinin disfonksiyonu ve bu disfonksiyonun yanında genetik olarak predispozisyonu olan kişilerde çevresel, fizyolojik ve psikolojik streslere maruz kalmanın birlikte etkili olduğu kabul edilmektedir (3).

2.1.4.1. Genetik Faktörler

FMS ailesel bir kümelenme gösteren bir hastalıktır. Bu nedenle hastalığın genetik bir altyapısının olduğu düşünülmektedir. Yapılan aile, ikiz çalışmaları ve moleküler genetik çalışmaları ile FMS’de genetik faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Hastaların 1. derece akrabalarında FMS gelişme riski normal popülasyona göre 8 kat daha yüksek bulunmuştur (4). Başka bir çalışmada da FMS’ li hastaların birinci derece yakınlarında, FMS gelişme riskinin 13.6 kat daha fazla olduğu görülmüştür (5).

FMS etiyopatolojisinde genetik faktörlerin kesin rolü bilinmemektedir, ancak büyük olasılıkla poligeniktir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, FMS'nin etiyopatogenezinde serotoninerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik ağrı iletme ve işleme sistemlerindeki genetik polimorfizmlerin bir rolü olduğunu göstermektedir, ancak etyolojide sorumlu olduğu düşünülen yeni polimorfizmler ortaya çıkmaktadır. Bu polimorfizmler FMS'ye özgü değildir ve diğer fonksiyonel/ somatik bozukluklarda da görülebilir (6).

Katekolamin metabolizmasında Catechol-O-Methyl Tranferase (COMT) enzimi geninde tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ile Val-158-Met genotipi görülmüştür (35, 36). Catechol-O-Methyl Tranferase (COMT) enzimi, katekolaminleri ve katekolamin içeren ilaçları inaktive eder. Bu polimorfizm varlığında katekolamin metabolizmasının bozulması nedeniyle katekolaminlerin yeteri kadar katalize edilemediği, metabolize olamayan katekolaminlerin ise ağrı yollarını bozduğu görülmüştür. Bunun sonucu olarak da Val-158-Met genotipi taşıyanlarda ağrı duyarlılığı arttığı düşünülmektedir (36).

FMS'de serotonin eksikliğinden yola çıkarak yapılan 5- Hidroksi triptamin transport (5-HTT) geni araştırmalarında S/S genotipi oranı FMS'li bireylerde daha yüksek bulunmuştur ve bunun depresyon, psikolojik sıkıntı düzeyiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (37). Başka bir çalışmada 5-HT2A (5-Hidroksi triptamin) reseptör geninde T102C polimorfizminin FMS etiolojisinde rol oynamadığı ancak nosisepsiyonda rol oynayabileceği belirtilmiştir (38). Ancak Gürsoy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FMS hastaları ve kontroller arasında T102C polimorfizmi seviyesinde bir fark bulunamamıştır. Bununla birlikte, bu genotip ağrı düzeyinin yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir (39). Ayrıca, bir meta-analizde 5-HTT promoter bölge polimorfizmi ile FMS arasında hiçbir ilişki gözlenmemiştir (40).

Katekolaminlerin adrenerjik reseptörlere bağlanarak etki göstermeleri ve hayvanlar üzerindeki yapılan bir araştırmada düşük COMT aktivitesinin, adrenerjik reseptörler aktivasyonu yoluyla ağrı duyarlılığının artmasına neden olduğunun ortaya koyulması, adrenerjik reseptör gen polimorfizmlerinin FMS patogenezinde etkili olabileceğini düşündürmüştür (41). Artan katekolamin seviyeleri, periferik ve merkezi sinir sistemindeki beta adrenerjik reseptör (ADRB)'lerin uyarılması yoluyla kalıcı ağrının ortaya çıkmasına neden olur (42). Yapılan bir çalışmada ADRB2 gen varyantlarından oluşan haplotiplerin reseptör ekspresyon seviyelerini ve liganda bağlanmayı etkileyerek kronik ağrı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (43). Vargas-Alarcón ve arkadaşları alfa1-adrenerjik reseptör polimorfizminin (rs574584) GG genotipini taşıyan FMS'li hastalarda sabah sertliğinin ve yorgunluğunun daha fazla olduğunu ve FEA skorlarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (44). Ancak başka bir çalışmada ise FMS'li hastalar ve sağlıklı bireyler arasında ADRB2 (rs1042717) gen polimorfizmleri ve genotipleri farklılık göstermediği bulunmuştur (45).

Ağrılı termal, mekanik ve kimyasal uyaranların tespitinde birkaç iyon kanalı yer aldığından, işlevsiz iyon kanalları FMS duyarlılığı ile ilişkili olası bir risk faktörü olarak düşünülmektedir (7). Bir çalışmada dorsal kök gangliyonunuda (DRG) bulunan SCN9A (Sodyum Voltaj Kapılı Kanal Alfa Alt Birimi 9) gen kodlu sodyum kanalı polimorfizminin FMS'deki semptom şiddeti ile ilişkili olduğunu öne sürülmüştür (8). Yapılan bir başka çalışmada Kore popülasyonunda hem TRPV2 (Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid 2) hem de TRPV3 (Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid 2) genlerinin polimorfizimleri FMS ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, TRPV2 polimorfizmi FMS'ye duyarlılığı etkilerken, TRPV3 polimorfizmi FMS'de semptom şiddetine katkıda bulunmuştur (9). Yüksel ve arkadaşlarının çalışmasında ise FMS hastalarında TRPM2 (Transient Reseptör Potansiyel Melastatin 2) ve TRPV1 kanallarının dorsal kök ganglion ve siyatik sinirde mitokondriyal ROS (Reaktif Oksijen Türleri), apoptoz ve ağrıyı indükleyerek etyopatogeneze etkili olabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte Se tedavisinin TRPM2 ve TRPV1 kanallarını bloke ederek FMS'nin ağrı, oksidan ve apoptotik etkilerini azalttığı gösterilmiştir (46).

Bu ve benzeri çalışmalar göstermektedir ki, FMS'de gen polimorfizminin serotonerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerde varlığı kabul edilmekle beraber, elimizdeki veriler bu sendromda etiyopatogenezi tek başına açıklayamamaktadır ve daha geniş araştırmalar gereklidir.

2.1.4.2. Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler de FMS'de tetikleyicidir. Çeşitli viral ve diğer enfeksiyonlar (Ebstein-Barr virüs, Lyme Hastalığı, Q ateşi, viral hepatitler gibi), fiziksel ve psikolojik travma, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar örnek verilebilir (47, 48). Al-Allaf ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada FMS hastalarında hastalık başlangıcından önceki 6 ay içinde fiziksel travmaya maruz kalmanın hastalık başlangıcı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu saptanmıştır (49). Çocukluktaki şiddetli travmatik deneyimlerin, nöroendokrin düzensizliğe neden olarak fibromiyaljinin tetikleyicisi olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada travma öyküsü olan hastalarda, sabah saatlerinde belirgin şekilde düşük kortizol seviyeleri saptanmıştır (50).

Bennet ve arkadaşlarının 2596 FMS hastası ile yapmış oldukları çalışmada FMS başlangıcı ile ilişkili çevresel faktörler sorgulandığında hastalarda azalan sırayla duygusal travma veya kronik stres, akut hastalık, fiziksel stres (trafik kazaları ve cerrahi öyküsü gibi) bulunduğu görülmüştür (51).

2.1.4.3. Santral Teoriler

2.1.4.3.1. Nöroendokrin ve Nöropeptit Bozukluklar

Hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksın çalışmasında oluşan bozuklukların FMS oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Farklı çalışmalarda, FMS'li hastalarda hipotalamo-hipofizer akstaki bozulmuş sirkadiyen ritimle ilişkili olarak özellikle akşamları yüksek kortizol seviyeleri gösterilmiştir (52, 53). Ek olarak bu hastalarda kortikotropin salgılayan hormona (CRH) cevap olarak ACTH salınımının arttığı, buna karşılık adrenel bezden yeterli düzeyde kortizol artışının olmadığı belirtilmiştir. Bu hastalarda idrarda kortizol atılımı azalmıştır (54). Bennet ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada FMS hastalarında hipotalamo-hipofizer akstaki bozulma sonucu insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve büyüme hormonunun (GH) bazal kan düzeylerinin düşük olduğu ve stimülasyon sonrası GH salgılanmasının daha az olduğu bulunmuştur. GH düşüklüğü hastalarda halsizlik, yorgunluk, kaslarda güçsüzlük, egzersiz toleransında azalma gibi semptomlarla ilişkilendirilmiştir (55). FMS hastalarında uykunun Non-REM fazında salgılanan GH ve IGF-1 değerleri düşük bulunmuştur (56).

Bozulmuş HPA aktivitesi tiroid bezi fonksiyonunu da etkiler. FMS'li hastalarda tirotropin salgılayan hormonun (TRH) uygulanmasını takiben tiroid uyarıcı hormon (TSH) yanıtının azaldığı gösterilmiştir (57). Yapılan çalışmalarda tiroid hormon konsantrasyonu düşük-normal bulunurken eş zamanlı TSH düzeyi kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmuştur (58).

FMS kadınlarda erkeklerden çok daha yaygın olmasına rağmen, üreme hormonları ve FMS ilişkisi hakkında oldukça az veri vardır. FMS'li premenopozal kadınlarda estradiol, progesteron, folikül uyarıcı hormon ve lüteinizan hormon

düzeylerinin sağlıklı kadınlara benzer olduğu bulunmuştur (59). Başka bir çalışmada ise FMS'li hastalarda saptanan düşük androjen seviyelerinin fibromiyalji oluşumuna katkıda bulunabileceği, ancak bu durumun hastalığın stres kaynaklı bir sonucu da olabileceği belirtilmiştir. (60)

Fibromiyalji sendromlu hastalarda ana şikayet olan ağrı oluşumunda ayrıca çeşitli nörotransmitterler de sorumlu tutulmuştur. FMS'li bireylerin BOS'unda sağlıklı kontrollere göre önemli bir nosiseptif nörotransmitter olan P maddesi (substans P) düzeyinin arttığı bulunmuştur. Merkezi sinir sisteminde ağrılı uyarıların işlenmesi sırasında P maddesi (substans P) ağrının algılanmasını kolaylaştırırken, serotonin ve norepinefrin inhibe etmektedir. P Maddesinin nöronal hiperaktivitede ve merkezi ağrı duyarlılığının oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir (61). P maddesi aynı zamanda güçlü bir CRH inhibitörüdür ve daha önce tartışıldığı gibi FMS'li bazı hastalarda bulunan CRH'nin düşük aktivitesine katkıda bulunabilir (62).

FMS hastalarının BOS incelemesinde FMS'li hastalarda serotonerjik aktivitede fonksiyonel bir azalma ve norepinefrinin primer metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenetilen konsantrasyonlarında azalma görülmüştür (63, 64). FMS'de serotonin ve norepinefrin aracılı ağrı engelleyici yolların azalması ağrının gelişmesi için olası bir mekanizmadır.

2.1.4.3.2. Santral Sinir Sisteminin Fonksiyonel Aktivitesi

Fibromiyalji sendromlu hastalarda ağrıyı algılamada santral sinir sistemindeki fonksiyonel bozuklukları göstermek için görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. Mountz ve ark.ları tarafından yapılan Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) incelemesinde FMS'li hastalarda talamus ve kaudat nukleusta bölgesel serebral kanlanmada azalma saptanmıştır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile somatosensorial ve ön singulat kortekste, insulada aktivite artışı görülmüştür. Bölgesel serebral kan akım miktarındaki azalma görülmüş ve bunun FMS hastalarında ağrı eşliğinin düşüklüğü ile ilişkilendirilmiştir (65). FMS'li hastalarda yapılan bir çalışmada MRI ile morfometrik analizde, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, toplam gri madde hacminde önemli bir azalma ve yaşa bağlı gri

madde kaybında üç kat artış olduğu görülmüştür. Hastalık süresi daha uzun olan hastalarda kayıp derecesi daha yüksek bulunmuştur. Bu kayıp özellikle stres ve ağrı işlemeyle ilgili bölgelerde en belirgin saptanmıştır (66).

2.1.4.3.3. Santral Sensitizasyon

FMS, genellikle santral sensitizasyon (merkezi duyarlılaşma) terimi altında sınıflandırılan bir ağrı düzenleme bozukluğu olarak kabul edilir. Kronik ağrı patofizyolojisinde önemli bir kavram olan santral sensitizasyon (SS), santral sinir sistemindeki nosiseptif nöronların normal veya eşik değer altındaki periferik stimullara karşı aşırı aktiviteyle cevap vermesi durumudur (67).

Primer afferentlerin (A ve C lifleri) uyarılması ile presinaptik alanda P maddesi, glutamat, aspartat ve glisin salgılanır ve yavaş sinaptik potansiyeller oluşur. Normalde primer duysal liflerin taşıdığı uyarıların çok az bir kısmı nöronlarda aksiyon potansiyeli oluşturabilir. Ancak düşük frekansta ve tekrarlan türde nosiseptif uyarılar mevcutsa, bu oluşan yavaş potansiyellerin sumasyonu olur ve dorsal boynuz nöronlarında, bu liflerin uyarısı kesilse bile devam eden uzun süreli, progresif olarak artan depolarizasyona neden olur. Buna “wind up” fenomeni denir (68). Bu potansiyeller glutamat ve aspartatın N metil D aspartik asit (NMDA) reseptörlerini, P maddesi ve nörokinin A gibi taşıkinlerin ise taşıkinin reseptörlerini uyarması ile oluşur. Bunun sonucunda hücreye kalsiyum girişi olur ve postsinaptik alanda fosfolipaz, prostoglandinler, protein kinaz C salgılanır ve NOS aktivitesine bağlı olarak NO artar. Böylece reseptörlerin uyarılması kolaylaşır ve allodini, hiperaljezi gelişir (69). Fibromiyalji hastalarında ağrıya neden olan asıl mekanizmanın hiperaljezi ve allodini olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle ağrıya neden olan mekanizmanın ön planda santral mekanizmalar olduğu düşünülmektedir.

Santral sensitizasyon birçok hastalığın patofizyolojisinde yer alır. Santral sensitizasyon sendromları grubunda; FMS, kronik yorgunluk sendromu, fonksiyonel dispepsi, interstisyel sistit, irritabl bağırsak sendromu, temporomandibuler eklem disfonksiyonu, miyofasiyal ağrı, migren, gerilim tipi baş ağrısı, posttravmatik stres

bozukluğu ve huzursuz bacak sendromu yer almaktadır. Bu sendromların birlikte görülme sıklığı artmıştır (20).

2.1.4.3.4. Uyku Bozuklukları

Fibromiyalji hastalarında uyku bozukluğu sık görülür. Moldofsky ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ilk kez FMS'li hastalarda uyku sırasında anormal dalga paternlerinin olduğu gösterilmiştir ve bunun yorgunluk, kas ağrısı ve ağrı eşiğinde azalmaya yol açtığı belirtilmiştir. Sağlıklı kişilerde uykunun non-rapid eye movement (non-REM) denilen 4. evresinde, saniyede 1-2 delta dalgası görülmesi gerekirken, FMS'li hastalarda, bu evre saniyede 10-12 dalgalık bir alfa dalgasıyla bölünmektedir. Bu anormal patern alfa EEG non-REM anomalisi olarak adlandırılır ve hızlı alfa dalgalarının daha yavaş olan delta dalgaları üzerine süperpoze olması ile karakterizedir. FMS ile birlikte olan uyku bozukluğuna 'alfa-delta uykusu' denir (70). Uyku bozukluğunun mu FMS'ye, FMS'nin mi uyku bozukluğuna neden olduğu tam olarak netlik kazanamamıştır (30). Ayrıca bu uyku bozukluğu FMS'ye özgü değildir. Bu tür uyku bozukluğu, bazı psikiyatrik hastalıklar, romatoid artrit, kronik yorgunluk sendromu, posttravmatik stres bozukluğu ve uyku apnesinde de görülebilmektedir (70).

2.1.4.3.5. Psikolojik Faktörler

Fibromiyalji sendromunun gelişiminde psikiyatrik faktörlerin önemli ölçüde katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Fibromiyaljiden etkilenen hastalar arasında psikiyatrik durumların yaygınlığı, diğer romatizmal hastalıklardan yakınanlara göre daha yüksektir (3). FMS'li hastalarda anksiyete, somatizasyon, distimi, panik bozuklukları, travma sonrası stres ve genel depresyon en sık görülen bozukluklardır. Hastaların yaklaşık %20'sinde major depresyon, yaklaşık %50'sinde depresyon öyküsü vardır (71). Ancak FMS ve depresif bozukluk arasındaki neden- sonuç ilişkisi açık değildir. Yunus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FMS'nin ağrılı alanların sayısı, hassas nokta, yorgunluk gibi temel özelliklerinin psikolojik durumdan bağımsız

olduğu, fibromiyaljinin kendisiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, ağrının şiddeti psikolojik faktörlerden etkilenebilmektedir (72).

2.1.4.4. Periferik Teoriler

2.1.4.4.1. Kas ve Kas İşlevlerinde Bozukluk

FMS’de kas ağrısı ve hassasiyet semptomlarının en yaygın semptomlar olması nedeniyle kasta yapısal anormallikler olabileceği üzerinde odaklanılmıştır. Hastalardan yapılan kas biyopsilerinde kas liflerinde bazı değişiklikler görülmüş ancak yapısal hasar veya inflamasyon ile uyumlu bulguya rastlanmamıştır (73). Yapılan çalışmalarda, fibromiyaljili hastalarda kas anormalliklerinin mevcut olduğu ancak gözlemlenen değişikliklerin (atrofik fibriller, fibriler düzensizlik ve mitokondrilerde düzensiz krista paterni gibi) spesifik olmadığı ve bu nedenle kas biyopsisinin tanısal olmadığı grlmştir (74). Hastaların hassas noktalarında ATP ve fosfokreatinin düzeyinde azalma, mikrosirkülasyonda azalma, kan akımında düşüklük ve kas oksijenlenmesinde bozukluk saptanmıştır (73). FMS’de mikrodolaşımın bozulmasıyla ilgili bir çalışmada FMS’li hastalarda bazı tetikleyici faktörlerin etkisiyle endotel seviyesinde nitrik oksit (NO) retiminin azaldığı, değişen doku NO seviyesinin, kas bölgesinde mikrosirkülasyon anormalliklerine ve kas iskemisine neden olabileceği belirtilmiştir. Bunun sonucu olarak da hastalarda kas yorgunluğu ve egzersiz intoleransı gelişmektedir (75).

Yapılan bir elektromiyografi (EMG) alışmasında da sağlıklı kontrollere kıyasla kas EMG aktivitesinde bir farklılık saptamazken; başka bir çalışmada ise kas kontraksiyonlarında sağlıklı bireylere göre artmış elektromiyelografik kas gerginliği saptanmıştır (76, 77). Ancak kaslardaki bu bozuklukların ağrının nedeni mi, ağrı ve inaktivitenin sonucu mu olduğu araştırılmaktadır.

2.1.4.4.2. Otonomik Disfonksiyon

FMS’de otonom sinir sisteminin (OSS) etkilendiğini düşündüren bazı bulgular vardır. Hastalarda sempatik hiperaktivite, parasempatik hipoaktivite ve strese karşı sempatik cevapta azalma gibi otonom sinir sisteminin etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (78). FMS hastalarında OSS’yi değerlendirmek için yapılan çalışmalarda akustik stimülasyon ya da soğuk basınç testine verilen sempatik sinir sistemi yanıtının azaldığı görülmüştür. Stellar gangliyon blokajı ve bölgesel sempatik blokaj uygulamaları ile hastalarda hassas nokta sayısının ve ağrının azaldığı gösterilmiştir (79). Otonom sinir sistemi fonksiyonlarında meydana gelen bu değişiklikler FMS’nin subjektif şişlik, ortostatik hipotansiyon, sıkka semptomları, irritable barsak sendromu, raynaud benzeri fenomen, baş ağrısı, parestezi, dismenore bulguları gibi birçok semptomunu açıklayabileceği düşünülmektedir. Hastalarda uyku bozukluğu nokturnal sempatik hiperaktivite nedeniyle olabilir. Yorgunluk, strese sempatik cevapta bozulmayla açıklanabilir. FMS’li hastalarda egzersiz sonrası ağrı artışı ve artmış kas duyarlılığının, kas hipoksisi ve kas dokusu mikrosirkülasyonunun bozulmasının, periferik sempatik aktivitenin adrenerjik komponentinin hipofonksiyonu sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (78). Bunun yanında otonomik disfonksiyona sebep olan norepinefrin ile birlikte salınan nöropeptid-Y düzeyi FMS hastalarında yüksek bulunmuştur (3).

2.1.4.4.3. Periferik Sinir Sistemi

FMS’de nöropatik yakınmaların sıklığı artmıştır. Bu hastalarda FMS ile küçük lif polinöropatisi arasında bir ilişki olabileceği öne süren çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, bu çalışmalar fiziksel uygunluk ve aktivite seviyeleri için dikkatli bir şekilde kontrol edilmemiştir ve gözlemlenen bazı anormallikler ağrı ve kondisyon kaybının bir sonucu olabilir. Bu çalışmalarda küçük lif nöropatisi, intraepidermal sinir lifi yoğunluğunun azaldığını gösteren bir deri biyopsisi ile tanımlanmıştır (80). FMS’li 27 hastayı ve 30 kontrolü içeren bir çalışmada ise, FMS’li hastaların önemli bir kısmının, küçük lif periferik nöropatisi ile uyumlu bulguları gösteren anormal deri

biyopsilerine sahip olduğu bulunmuş ve altta yatan bir küçük lif polinöropatisinin semptomlara neden olabileceği düşünölmüştür (81). Son yıllardaki çalışmalar santral mekanizmaların yanında periferik nöropatik mekanizmaların da gittikçe artan öneme sahip olduğunu göstermektedir.

2.1.5. Klinik

Fibromiyalji sendromu, diğer somatik semptomların, özellikle yorgunluk ve uyku bozukluklarının yanı sıra bilişsel ve psikiyatrik bozuklukların eşlik ettiği yaygın kas-iskelet ağrısı ile karakterizedir. Fibromiyalji sendromunda görölen semptomlar kas iskelet sistemi ile ilişkili olanlar ve diğer sistemlerle ilişkili olanlar olarak ikiye ayrılarak incelenebilir (82). FMS’de görölen semptomlar ve görölme sıklıkları Tablo 2.1’de gösterilmiştir (82).

2.1.5.1. Kas İskelet Sistemine Ait Belirtiler

Ağrı: Yaygın ve kronik (3 aydan uzun) kas-iskelet sistemi ağrısı, fibromiyaljinin en temel özelliğidir (1). Yaygın ağrı vücudun hem alt hem üst vücut yarısında, hem sağında hem solunda ve aksiyal iskelette (boyun, göğüs ön duvarı, torakal omurga, bel) ağrı bulunması durumudur (1). Ağrı en sık boyun, omuzlar, kalçalar ve uyluklar gibi proksimal bölgelerde görölür, ancak ellerde ve ayaklarda ağrı hissedilebilir (1, 83). Ağrı hastalar tarafından ‘vücudun her yerinde’, yanıcı, batıcı, sızlayıcı, kemirici olarak tarif edilebilir. Hastalar tipik olarak ağrıyı kaslar boyunca tarif ederler, muayenede sinovit olmamasına rağmen sıklıkla eklem ağrısı ve bazen eklem şişliği şikayetleri vardır. Ağrı; sıcaklık değişimleri, duygusal stres, ağır egzersiz, fiziksel travma gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir (2).

Tutukluk: Tutukluk, FMS’de en sık görölen semptomlardan biridir. Özellikle istirahatte görölür ve sabahları belirgindir. RA’dan farklı olarak yalnız ellerde değil tüm vücutta hissedilir ve fonksiyonel kayba neden olmaz (84).

Yumuşak Dokularda Şişlik Hissi: Birçok hasta yumuşak dokularında bir şişlik hissi tarif eder; bu genellikle eklem bölgesinde lokalizedir, ancak fizik muayenede belirgin ve objektif şişlik bulgusu yoktur (84).

2.1.5.2. Kas İskelet Sistemi Dışı Belirtiler

Yorgunluk: FMS'lu hastalarda ağrıdan sonra en sık rastlanan semptomdur, orta ve ciddi düzeylerde görülebilir. Hastaların %75-90'ında görülmektedir. Yorgunluk sabahları ve gün sonunda daha belirgin olmakla birlikte tüm gün sürebilmektedir. Hastaların günlük aktivitelerini etkiler, hafif düzeyde fiziksel aktivite bile yoğunluğu artırır, ancak uzun süreli hareketsizlik de yorgunluğu artırır (28).

Uyku Bozukluğu: Kötü uyku, FMS'li hastaların neredeyse %80'i tarafından bildirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, düşük uyku kalitesinin fibromiyalji için güçlü ve doza bağımlı bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (85). FMS'li hastalarda en belirgin uyku problemleri genellikle uykuyu başlatma ve sürdürme ile ilgili zorluklardır. Hastaların en dikkat çekici özelliği ACR 2010 fibromiyalji tanı kriterlerinden de birisi olan uyandıktan sonra yorgun hissetmeleridir (85, 86). Bu genellikle restoratif olmayan uyku (NRS) olarak adlandırılır. Hastaların çoğunluğu ne kadar uyursa uyusun sabahları üzerinden kamyon geçmiş gibi uyanmaktan şikayetçidir (86). Fibromiyaljili hastalarla yapılan kesitsel bir çalışmada nonrestoratif uyku bildiren hastalarda ağrı skorlarının iyi uyku grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (87).

Paresteziler: FMS hastaları sıklıkla ekstremitelerde uyuşma, yanma ve karıncalanma bildirirler. Hastaların yaklaşık yarısında parestezi yakınmaları görülebilmektedir. Bununla birlikte, karpal tünel sendromu veya bir servikal radikülopati gibi eşzamanlı bir nörolojik bozukluk mevcut olmadıkça, ayrıntılı nörolojik değerlendirme veya elektrofizyolojik testler genellikle normaldir (21). Daha yakın zamanlarda, Martinez-Lavin tarafından, fibromiyaljili hastalarda parestezik

semptomların fazla görülmesi nedeniyle fibromiyaljiyi nöropatik bir ağrı sendromu olduğu olduğu öne sürülmüştür (88).

Bilişsel problemler: Bilişsel problemler unutkanlık, konsantrasyon zorlukları, düzensiz ya da yavaş düşünme, çalışma belleğinde ve yürütücü işlevde görülen işlev bozukluğuyla birlikte FMS'nin önemli bir özelliği olarak giderek daha fazla tanınmaktadır (89). Bilişsel performanstaki bu düşüşün 20 yıllık yaşlanmaya eşdeğer olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastalar fibrofog (fibromiyalji sisi) tanımlanan bu bilişsel sorunları 'puslu bir zihinle hayata bakmak' veya 'pamuk dolu zihinle çalışma' olarak ifade ederler (90).

Psikiyatrik problemler: Fibromiyalji sendromlu hastalarda majör duygudurum bozukluğu (örn., majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk), anksiyete bozukluğu (örn., genelleştirilmiş anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, sosyal fobi ve obsesif kompulsif bozukluk) ve madde bağımlılığı bozukluğu gibi psikiyatrik bozuklukların sıklığı artmıştır (1).

2.1.5.3. Sendroma Eşlik Eden Belirtiler

FMS ile ilişkili somatik ağrı durumları arasında en iyi tanınanlar irritabl bağırsak sendromu, kronik pelvik ağrı ve interstisyel sistit, huzursuz bacak sendromu, temporomandibular bozukluk, otolojik semptomlar, kronik baş ağrıları ve migren bozukluğu gibi santral sensitivitenin ön planda olduğu rahatsızlıklardır (90).

Fibromiyalji hastalığına eşlik eden bağımsız semptomlar ise ağız-göz kuruluğu, çoklu kimyasal hassasiyet, alerjik semptomlar, ışık duyarlılığı, çarpıntı, ritim bozuklukları, kardiyak olmayan göğüs ağrısı, nefes darlığı, disfaji, ortostatik intolerans, dismenore, seksüel disfonksiyon, kulak çınlaması, denge bozuklukları gibi birçok problemi içermektedir (22).

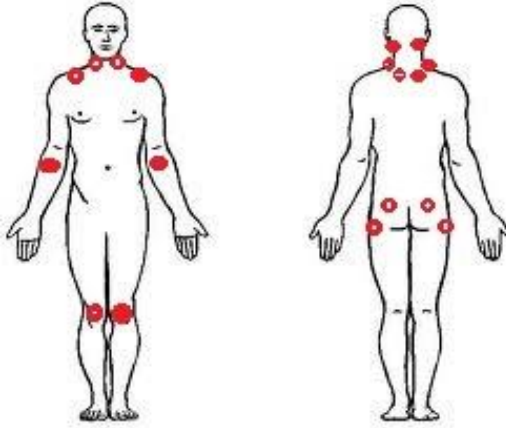
Tablo 2.1:Fibromiyalji sendromunda görülen semptomlar ve görülme sıklıkları

Semptomlar	Görülme sıklığı (%)
Kas İskelet sistemi	
Yaygın Ağrı	100
Katılık	76
Tüm vücutta sızı/acı	62
Yumuşak dokularda subjektif şişlik	52
Kas İskelet Sistemi Dışı	
Halsizlik/Yorgunluk	87
Sabah Yorgunluğu	75
Uyku bozukluğu	72
Kognitif disfonksiyon	61
Mental stres	61
Anksiyete	60
Parestezi	54
Baş ağrısı	54
Sersemlik/Baş dönmesi	59
Dismenore	43
Depresyon	37
Tinnitus	17
Sicca semptomları	15
Raynaud fenomeni	14
Eşlik Eden Sendromlar	
Premenstruel sendrom	42

İrritable barsak sendromu	38
Huzursuz bacak sendromu	31
Kadın üretral sendromu	15
Periyodik bacak hareketi bozukluğu	14
Temporomandibuler eklem disfonksiyon	12

2.1.6. Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları

Fibromiyalji sendromunun en önemli fizik muayene bulgusu hassas nokta varlığıdır. Hassas noktalar genellikle kasta veya kas tendon birleşme yerlerinde bulunmaktadır. FMS'de hassas nokta birçok bölgede olmasına rağmen, 1990 Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) sınıflama kriterlerinde daha önce tarif edilen 18 bölge muayene edilmelidir (Şekil 1). Hassas noktanın pozitif kabul edilebilmesi için her hassas noktaya uygulanan basınç miktarı 4 kg/cm²'ye eşit olmalıdır ve hasta bu basınçla ağrı duymalıdır. Muayene edenin parmak ucunun tırnak yatağını beyazlıyorsa yeterli basınç uygulanmış demektir (28).



Şekil 1: Fibromiyalji sendromunda hassas noktaların lokalizasyonları

Muayene ile belirlenen hassas noktalara ağrı meydana getirecek kadar uyarı verildiğinde yaklaşık 2 dakika içerisinde kutanöz hiperemi (lokal bir hiperemi)

görülebilmektedir. Ayrıca trapezius kası ortalarında deri kıvrımı hassasiyeti (birinci, ikinci ve üçüncü parmaklarla yuvarlanarak orta şiddette basınçla sıkılması) mevcuttur. Bu hassasiyet ve hipereminin hassas noktalarla birlikteliği sıktır ve hassas noktanın olduğu bölgelerde gözlemlenir (91, 92). Fizik muayenede objektif eklem şişliği, kas güçsüzlüğü saptanmaz. Hastaların parestezilerden yakınmaları olsa da nörolojik muayeneleri normaldir (21).

Fibromiyalji sendromlu hastalarda rutin laboratuvar testleri, serolojik testler, direkt grafi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), sintigrafik yöntemler ve EMG incelemeleri normaldir. İlk değerlendirme için tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), tam biyokimya, TSH istenebilir. Klinik şüphe varlığında ayırıcı tanıya yönelik anti nükleer antikor (ANA), Romatoid faktör (RF) gibi diğer laboratuvar tetkikleri de istenebilir. Eşlik eden bir patoloji düşünülüyorsa radyografik incelemeler, BT, MRG ve sintigrafik yöntemlere gerek yoktur (3, 22).

2.1.7. Tanı

FMS tanısı daha çok klinik değerlendirmeye dayanır, spesifik laboratuvar tetkiki, görüntüleme yöntemi yoktur. Klinik olarak belirgin, objektif değişikliklerin olmaması nedeniyle FMS'nin tanımı, etiyolojisi, patogenezi ve teşhisi hala tartışma konusu devam etmektedir.

Hastalığın tanısını koyarken öncelikle kapsamlı bir tıbbi öykü alınmalıdır. FMS'de sık görülen semptomlar ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Yaygın yumuşak doku hassasiyetini belirlemek ve benzer semptomları olan diğer hastalıkları dışlamak için dikkatli bir eklem ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri öncelikle ilişkili bir hastalığı veya FMS'yi taklit edebilecek başka bir hastalığı dışlamak için yapılır. Çünkü FMS'nin kendisi laboratuvar testlerinde veya rutin görüntülemede herhangi bir anormalliğe neden olmaz. Değerlendirmelerde ve klinik çalışmalarda homojenlik sağlamak amacıyla farklı sınıflama kriterleri oluşturulmuş ve test edilmişlerdir. FMS tanısı için uzun yıllar boyunca, hassas nokta muayenesini esas alan America College of Rheumatology

(ACR) 1990 tanı kriterleri kullanılmıştır (28). FMS 1990 ACR tanı kriterleri Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2:1990 ACR tanı kriterleri

<p>1. Yaygın vücut ağrısı</p> <p>Vücudun sol ve/veya sağ yarısında, bel seviyesi yukarısında ve/veya aşağısında aksiyel iskelet de dahil >3 ay süren ağrı</p>
<p>2. Hassas Nokta Ölçümü</p> <p>Başparmak ya da işaret parmağı palpasyonu ile yaklaşık dört kg lık kuvvet uygulanmalıdır. 18 hassas noktadan en az 11’inin ağrılı olması</p> <p>Hassas noktalar:</p> <p>Oksiput: Bilateral suboksipital kasların alt yapışma yerleri</p> <p>Alt servikal: C5-C7 intertransvers aralıkların bilateral ön yüzleri</p> <p>Trapez: Bilateral trapez üst kenarların orta noktası</p> <p>Supraspinatus: Bilateral supraspinatus orijin noktası, spina skapula medial kenarının üst kısmı</p> <p>İkinci Kosta: Bilateral ikinci kostokondral eklem</p> <p>Lateral epikondil: Bilateral lateral epikondillerin 2 cm distali</p> <p>Gluteal: Bilateral kalçaların üst dış çeyreğinde</p> <p>Büyük trokanter: Bilateral trokanterik çıkıntının posterioru</p> <p>Diz: Bilateral diz eklem çizgisinin proksimalinde, medial yağ yastıkcığı orta noktası</p>

Bu kriterler, FMS hastalarını diğer romatizmal hastalıkları olanlardan ayırt etmede %85’in üzerinde duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (28). Ancak Fibromiyalji sendromu için bu ACR kriterleri, bireysel hasta teşhisi için değil, klinik çalışmalar için tasarlanmıştır. Bu kriterlerin birtakım kısıtlılıkları vardır. Hassas nokta tanısı için uygulanacak kuvvetin süresi ve şiddetinin ideal standartları olmaması ve hassasiyet

teriminin hekimlerce farklı tanımlanması sebepleriyle tanıda hassas noktaların kullanılması tartışma konusu olmuştur. Ayrıca hastaların yaklaşık %25'inde 18 hassas noktada hassasiyet görülmemesi, hastalığın şiddetini gösteren bir belirtinin olmaması, en önemlisi de, 1990 ACR kriterlerinin FMS'deki çoklu somatik semptomları ihmal etmesi nedeniyle ACR tarafından 2010'da yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur (1). 2010 ACR tanı kriterlerinde; hassas noktalar bulunmamakta, fibromiyaljinin karakteristik belirtileri olan uyku düzensizliği, yorgunluk, somatik ve bilişsel problemlerini kapsamakta ve yaygın ağrı skalası (YAS) ile semptom şiddet skalası (SŞS) yer almaktadır. Tablo 2.3'de 2010 ACR kriterleri gösterilmiştir (1).

Tablo 2.3: 2010 ACR Fibromiyalji Tanı Kriterleri

Aşağıdaki 3 şart karşılandığında tanı ölçütleri karşılanmış olur			
1) Yaygın ağrı indeksi (YAI) ≥ 7 ve semptom şiddeti skalası (SS) ≥ 5 veya YAI 3-6 ve SS skoru ≥ 9 .			
2) Belirtiler asgari 3 aydır mevcuttur			
3) Hastanın ağrılarının neden olabilecek diğer bir hastalık yoktur.			
1) Yaygın Ağrı İndeksi			
Son bir haftadır ağrılarını değerlendirerek, aşağıdaki bölgelerden ağrı duyduğu yerleri puanlaması (0-19 arasında)			
Sol omuz kuşağı	Sol kalça	Sol çene	Karın
Sağ omuz kuşağı	Sağ kalça	Sağ çene	Sırt
Sol üst kol	Sol uyluk	Boyun	Bel
Sağ üst kol	Sağ uyluk	Göğüs	
Sol ön kol	Sol alt bacak		
Sağ ön kol	Sağ alt bacak		
2) Semptom Şiddet Skalası			
Semptom şiddet skalası skoru, yorgunluk, dinlenmeden uyanma, kognitif semptomların toplam skoru ile somatik belirtiler skorunun toplamıdır. (0 ile 12 arasında)			

• Dinlenmeden uyanma	0	1	2	3
• Yorgunluk	0	1	2	3
• Bilişsel belirtiler	0	1	2	3

Yukardaki üç semptom ayrı ayrı ciddiyeti aşağıdaki puanlamalara göre belirlenir. (0 = problem yok 1 = hafif derecede 2 = orta derecede 3 = şiddetli derecede)

• Somatik belirtiler*:	0	1	2	3
------------------------	---	---	---	---

Somatik belirtiler genel olarak sayı bakımından değerlendirilir ve uygun olan aşağıdaki puan seçilir. 0 = semptom yok, 1 = az sayıda semptom, 2 = orta derecede (neredeyse yarısı) semptom, 3 = çok fazla (tamamına yakın) semptom mevcut

*Somatik belirtiler: Baş ağrısı, karın ağrısı, irritable barsak sendromu, halsizlik / yorgunluk, uyku sorunu, depresyon, kas ağrısı, kas zayıflığı, kramp, uyuşma veya karıncalanma, baş dönmesi, bulantı, hatırlama veya düşünme problemi, sinirlilik, göğüs ağrısı, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, Raynaud fenomeni, ürtiker, kulak çınlaması, saç dökülmesi, kusma, oral ülser, tat kaybı veya değişikliği, nöbet, bulanık görme, kuru gözler, nefes darlığı, iştahsızlık, mide ekşimesi, döküntü, güneş hassasiyeti, işitme güçlüğü, kolay morarma, sık idrara çıkma, kabızlık, ağrılı idrara çıkma ve mesane spazmları.

ACR 1990 kriterleri ACR 2010 kriterleri ile karşılaştırıldığında ACR 2010 ile tanı konan yaklaşık %15 hastanın ACR 1990 ile tanı alamadığı belirlenmiştir (93). Aynı araştırmacılar tarafından 2011 yılında, ACR 2010 kriterlerinin hekim değerlendirmesine gerek duymasından dolayı, epidemiyolojik çalışmalarda yararlanmak amacıyla sadece hasta ifadesinin yeterli olduğu kriterleri içeren modifiye 2010 kriterleri yayınlanmıştır. Bu yapılan değişiklikte öncelikle epidemiyolojik çalışmalarda klinik bir destekçiye ihtiyaç olmadan tanı konulması sağlanmıştır (29).

Bennet ve arkadaşları tarafından 2013 yılında, eski kriterlerin yüksek yalancı pozitif olması, düşük spesifite ve sensitiviteye sahip olması alternatif tanı kriterleri

oluşturulmuştur. Bu kriterler 28 adet ağırlı alanın bulunduğu Ağrı Yerleşim Skoru (AYS) ve 10 adet semptomun olduğu Semptom Etkilenme Sorgulanmasını (SES) içermektedir. 28 ağırlı bölgede; önceki kriterlerde bulunan 19 bölgeden farklı olarak sırt ve bel bölgeleri sağ, sol ve orta olarak üçe ayrılıp; el bilekleri, dizler, ayak ve ayak bilekleri eklenmiş; karın ise çıkartılmıştır. Semptom etkilenme skoru (SES) hesaplamasında da 10 adet semptom sorgulanmaktadır (94).

Yukarıda bahsedilen tanı kriterleri ile bölgesel ağrı sendromlarında yalnızca pozitif FMS tanılarına neden olduğu saptanması üzerine Wolfe ve ark. Tarafında 2016 yılında tanı kriterleri tekrar revize edilmiştir. Bu revizyonda bölgesel ağrı sendromlarını dışlayabilmek için jeneralize ağrı kriteri tanıya eklenmiştir. Beraberinde tanı dışlama gerekliliği ortadan kaldırmıştır (95). 2011 kriterlerine göre FMS tanısı alan olguların %7-13'ünün 2016 kriterlerine göre bu tanıyı almadıkları görülmüştür (96). Bu kriterlerin duyarlılığı %86 ve özgüllüğü %90 olarak verilmiştir. 2016 ACR tanı kriterleri Tablo 2.4'te verilmiştir (95).

Tablo 2.4: 2016 ACR Fibromiyalji Tanı Kriterleri

Aşağıdaki 3 şart yerine karşılandığında tanı ölçüleri karşılanmış olur				
1. Semptomlar ve ağrının en az 3 aydır devam etmesi,				
2. Yaygın ağrı skalası (YAS) ≥ 7 ve semptom şiddet skalası (SŞS) ≥ 5 ya da YAS=4-6 ve SŞS ≥ 9				
3. Jeneralize ağrı belirlenen 5 bölgenin en az 4'ünde olmalıdır (vücut sol üst bölge, sağ üst bölge, aksiyal bölge, sol alt bölge, sağ alt bölge olarak 5 bölgeye ayrılır) (*çene, göğüs ve abdomen jeneralize ağrı tanımına dahil değil),				
4. Diğer ağırlı hastalıklar ya da bununla ilişkili semptomlar FMS tanısını dışlamaz.				
1. Yaygın ağrı skalası (YAS): Aşağıdaki 28 alanın her biri için son 1 hafta içinde devamlı ağrı hissettiğiniz bölgeleri işaretleyiniz (toplam skor 0-28 arasında olmalıdır).				
Sol üst bölge	Sağ üst bölge	Aksiyal bölge	Sol alt bölge	Sağ alt bölge
Bölge 1	Bölge 2	Bölge 3	Bölge 4	Bölge 5

Çene – L*	Çene – R*	Boyun	Kalça (Trokanter, kaba) - L	Kalça (Trokanter, kaba) - R	
Omuz - L	Omuz - R	Sırt	Üst bacak - L	Üst bacak - R	
Üst kol - L	Üst kol - R	Bel	Alt bacak - L	Alt bacak - R	
Ön kol - L	Ön kol - R	Göğüs*			
		Karın*			
2. Semptom şiddet skalası (SSS): (Toplam skor 0-12 arasında olmalıdır.)					
Son 1 hafta içinde aşağıdaki semptomları yaşadınız mı?					
		Yok: 0	Hafif: 1	Orta: 2	Şiddetli: 3
Yorgunluk					
Dinlenmeden uyanma					
Bilişsel semptomlar					
Son 6 ay içinde aşağıdaki semptomları yaşadınız mı?					
		Evet-1	Hayır-0		
Baş ağrısı					
Karında ağrı veya kramplar					
Depresyon					

2.1.8. Ayırıcı tanı

Fibromiyaljinin sendromunun ayırıcı tanısı, birçok semptomu farklı şiddetlerde içermesi nedeniyle geniştir. Bu çeşitli semptomlar başka hastalıklarda da bulunabildiği için romatolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, endokrinopatiler, muskuloskeletal hastalıklarla ayırımının yapılması gereklidir. Ancak bu hastalıklarla da birlikte

görülebildiği unutulmamalıdır. FMS'nin ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken hastalıklar Tablo 2.5'te gösterilmiştir (97).

Tablo 2.5: FMS ayırıcı tanısında sık karşılaşılan hastalıklar

Kronik ağrı ile giden diğer durumlar	Kronik yorgunluk sendromu, Miyofasiyal ağrı sendromu
İnflamatuvar hastalıklar	Polimyaljia romatika, romatoid artrit, skleroderma, sistemik lupus eritematozus, Ankilozan spondilit
Eklem hastalıkları	Osteoartrit, gut, pseudogut
İlaçlar	Statinle indüklenen miyopati, steroidle indüklenen miyopati
Enfeksiyöz hastalıklar	Lyme hastalığı, hepatit C, Brusella
Miyopati	Hipotiroidiye sekonder, alkol ilişkili miyopati
Nörolojik hastalıklar	Kompleks bölgesel ağrı sendromu, multiple skleroz
Nutrisyonel yetersizlikler	Vitamin D eksikliği, Vitamin B12 eksikliği
Psikolojik rahatsızlıklar	Depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, somatizasyon bozuklukları

2.1.9. Tedavi

Fibromiyalji tedavisinde amaç, kronik yaygın ağrı, yorgunluk, uykusuzluk, uyku bozuklukları ve bilişsel işlev bozukluğu dahil olmak üzere FMS hastalarında yaygın görülen semptomları azaltmak ve fonksiyonel kapasiteyi arttırmaktır. Hastalarda birçok sistemle ilgili semptom ve eşlik eden durum beraber bulunduğu için bireyselleştirilmiş ve multidisipliner yaklaşım tedavide temeldir (2, 98, 99). FMS sadece farmakolojik tedavi ile ele alınacak bir hastalık değildir. Farmakolojik tedaviler bazı semptomların hafifletilmesinde yardımcı olabilir, ancak tedavide optimal yarar sağlayabilmek için non-farmakolojik tedavilerin (hasta eğitimi, bilişsel davranış

tedavileri, fiziksel tedaviler gibi) de tedavi protokolünde yer alması ve hastanın kendi tedavisinde aktif bir rol oynamasının önemi büyüktür (2, 99, 100).

2.1.9.1. Farmakolojik Tedavi

FMS hastalarında farmakolojik tedavi genellikle non-farmakolojik tedavi ile birlikte kullanılır. Gelişebilecek ilaç intoleransı göz önüne alınarak tedaviye düşük dozlarda ve monoterapi şeklinde başlayıp, doz yavaş yavaş arttırılmalıdır (101). Tedavi klavuzlarında etkinliği kanıtlanmış farmakolojik ajanlar trisiklik antidepresanlar (TSA), siklobenzaprin, tramadol, serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve antikonvulzan ilaçlar (pregabalin, gabapentin)'dir (2, 101).

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve Parasetamol: FMS tedavisinde bu ajanların tek başına etkinliği gösterilememiştir (2). NSAİİ ilaçlar gastrointestinal, renal ve kardiyovasküler yan etkilerini azaltmak için mümkün olan en kısa süre ve en düşük dozlarda kullanılmalıdır (2, 102).

Trisiklik antidepresanlar (TSA) (amitriptilin, desipramin, nortriptilin gibi): Etkilerini serotonin ve norepinefrin geri alım inhibisyonu ile gösteren ve uyku, dikkat, bilişsel fonksiyon, anksiyete gibi FMS semptomları üzerinde etkili ilaçlardır. Bununla birlikte, daha çok yüksek dozlarda görülen antikolinergik etkiler (ağız kuruluğu ve kabızlık), sedasyon ve uyuşukluk, ortostatik hipertansiyon gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Yapılan çalışmalar sonucunda amitriptilin fibromiyalji tedavisinde birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (99, 103, 104). Amitriptilin kullanan hastalarda ağrı şiddeti, uyku bozukluğu ve genel iyilik hali üzerinde orta derecede düzelme saptanmıştır ancak yorgunluk üzerinde etkisi çok azdır (104).

Son yapılan çalışmalarda fibromiyaljide kullanımı önerilen siklobenzaprin ise bir kas gevşetici olarak sınıflandırılmasına rağmen, yapısal olarak bir TCA'ya benzemektedir (105).

Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI): Hem norepinefrin hem de serotonin geri alımını inhibe ederek etkisini gösteren bu ilaçlar; Duloksetin, Milnasipran ve Venlafaksindir. Duloksetin ve Milnasipran FMS tedavisinde sırasıyla

2008 ve 2009 yılında Amerikan Food and Drug Administration (FDA) tarafından onay almışlardır. Belirgin yorgunluk veya depresyon semptomları olan hastalarda Duloksetin ve Milnasipran öncelikli tercih edilebilirler (98). Duloksetinin ağrı, yaşam kalitesi üzerinde orta düzeyde etkinliği gözlenmiştir, uyku üzerinde ise etkisi hafif bulunmuştur. FMS tedavisinde etkili duloksetin dozu EULAR tarafından 60 mg/gün olarak önerilmiştir. Başlangıç dozu günde 30 mg'dır ve bu doz daha sonra 60 veya 120 mg/gün dozuna yükseltilir ancak 60 ve 120 mg/gün dozların etkinliği arasında belirgin fark gösterilememiştir (103, 104). Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda Milnasipramın 100 ve 200 mg/gün dozunda kullanımı ağrı, yorgunluk, depresyon ve uykuda anlamlı düzelmeye sağladığı ve güvenli olduğu görülmüştür (106, 107). Venlafaksin ile yapılmış çalışmalar ise henüz sınırlı sayıdadır.

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI): Fluoksetin ve paroksetinin FMS'nin ağrı, uyku bozukluğu ve yorgunluk şikayetleri üzerindeki etkileri SNRI'lara göre daha azdır, ancak yan etki profili açısından daha güvenli ilaçlardır. Anksiyete ve depresif duygu durumunun baskın olduğu FMS hastalarında kullanımı; fluoksetin için 20-40 mg/gün veya paroksetin için 20-40 mg/gün şeklindedir (108).

Antikonvülzanlar: Gabapentin ve pregabalin analjezik, antiepileptik ve anksiyolitik etkileri olan ve FMS tedavisinde etkili olduğu gösterilen ilaçlardır (109). Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alfa2/delta alt birimlerine bağlanarak kalsiyum akışını azaltıp glutamat, substans P ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin salınımını azaltarak etkilerini gösterirler (110). FMS hastalarında özellikle belirgin uyku bozukluğu olan hastalarda diğer ajanlara tercih edilebilirler. 2009 yılında yayınlanan bir metaanalizde gabapentin ve pregabalinin ağrı ve uyku bozukluklarını azaltmada etkili olduğuna dair güçlü kanıtlar gösterilmiştir (109). Pregabalin gabapentinden daha güçlü etkilidir ve bu nedenle daha düşük dozlarda kullanılır. Pregabalinin günlük 450 mg'lık dozun ağrıyı geçirmede 150-300 mg/gün kullanımına göre etkili olduğu, ayrıca 300-400 mg/gün kullanımlarının da uyku bozukluklarına, yorgunluk ve yaşam kalitesine etkili olduğu gösterilmiştir (109). Gabapentinin ise etkin doz aralığı minimum 900 mg, maksimum ise 3600 mg/gündür. Arnold ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan bir çalışmada günlük 1800 mg gabapentin plaseboya oranla daha iyi iyileşme oranları göstermiştir (111).

Opioidler: Güçlü opioidlerin fibromiyalji tedavisinde kullanımı önerilmezken, zayıf opioid olan tramadolun FMS tedavisinde etkili olabileceğine dair kanıtlar vardır (112). Mu opioid reseptör agonisti olan Tramadolün, FMS tedavisinde etkinliğinin serotonin ve norepinefrin geri alımını inhibe etme mekanizmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (113). Diğer medikal tedavilere yanıt alınamayan fibromiyaljili hastalarda ağrıyı hafifletmek için tek başına veya asetaminofen ile kombinasyon halinde, kısa süreli kullanımı önerilmektedir (114).

Fibromiyalji sendromunda Avrupa Romatizma Derneği (European League Against Rheumatism-EULAR) 2017 ilaç önerileri ve kanıt düzeyleri tablo 2.6'da verilmiştir (103).

Tablo 2.6: 2017 EULAR FMS İlaç Önerileri

İlaç	Kanıt Düzeyi	Öneri
Pregabalin	1a	Zayıf öneri
SNRI (duloksetin-milnasipran)	1a	Zayıf öneri
Tramadol	1b	Zayıf öneri
Amitriptilin (düşük doz)	1a	Zayıf öneri
Siklobenzaprin	1a	Zayıf öneri

2.1.9.2. Non- Farmakolojik Tedavi

Nonfarmakolojik tedaviler; hastaların fiziksel fonksiyonlarını ve aktivite düzeyini artırmayı ve genel sağlık durumunu iyileştirmeyi amaçlayan, hasta eğitimi, egzersiz, fizik tedavi modaliteleri ve bilişsel davranışsal tedavi gibi yöntemleri kapsamaktadır (2, 102).

Eğitim: Tedavinin ilk basamağı hasta ve hasta yakınının eğitimidir. Hastaya öncelikle, fibromiyaljinin gerçek bir hastalık olduğu ve hayal edilmediği veya

"kafasında" olmadığı, ayrıca yaşamı tehdit etmeyen ve doku hasarı oluşturmayan bir hastalık olduğu anlatılmalıdır. Hastaya hastalıkla ilgili bilgi vermenin tedavi cevabı ve prognoz açısından olumlu etkileri olduğu bulunmuştur (100, 115). Hastalıkta uygulanan tedavi yaklaşımları ve komorbid durumların hastalık semptomlarını nasıl etkilediği yeterince anlatılmalıdır. İyi uyku hijyeninin, egzersizin ve kişisel stresin azaltılmasının önemi net olarak belirtilmelidir. Mümkün olduğunda, bu eğitim aile üyelerini de içermelidir. Fazla kilolu hastalarda kilo verme ve sigaranın bırakılması, alkol ve kafein almamaları önerilerinde bulunulmalıdır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, uygulanan eğitim programları ve içerikleri Tablo 2.7'de verilmiştir (100, 102).

Tablo 2.7: Fibromiyalji sendromunda uygulanan eğitim programları

Teorik bilgi	<ul style="list-style-type: none">• Fibromiyalji belirti ve bulgularının anlatılması• Egzersiz ve ağrıyla başa çıkma yöntemlerinin önemi• Ağrıda etkili psikososyal faktörler• Farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları
Eğitim toplantıları	<ul style="list-style-type: none">• Ağrıyla başa çıkma yöntemlerini uygulama teknikleri• Hedef belirleme ve işleri önem sırasına göre düzenleme• Davranışsal strateji geliştirme
Pratik Uygulama	<ul style="list-style-type: none">• Teorik bilgiyi pratikle bütünleştirme• İşleri ergonomik şekilde yapabilme deneyimi kazanma• Günlük yaşamda problemlerle başa çıkma becerisi kazanma• Rahatlama yöntemleri (Gevşeme egzersizleri, derin nefes egzersizleri)• Egzersiz uygulamaları ve önemi• Hedef belirlemenin öğretilmesi• Ağrıyı modifiye edici becerileri geliştirme

Egzersiz: Egzersiz fibromiyalji hastalarında ağrı ve fonksiyon kaybının azaltılmasında ve uyku kalitesinin artmasında önemli bir rol oynamaktadır. aerobik, güçlendirme, germe, gevşeme ve su içi egzersizlerin FMS'de etkili tedavi olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (116, 117). 2020 yılında yapılmış bir metaanaliz ve sistematik derlemede FMS hastalarında aerobik egzersizler ile ağrı, fiziksel fonksiyon, genel iyilik hali üzerine olumlu etkiler gözlenmiştir (118). 2017'de yayınlanan EULAR raporunda, fibromiyalji tedavisi için tek "güçlü" tedavi önerisi egzersizdir (103). Optimal bir aerobik egzersiz programında, genellikle hedef kalp hızına yakın bir aralıkta haftada üç kez en az 30 dakikalık seanslar önerilir. Ancak FMS hastalarında şiddetli egzersizin ağrı ve yorgunluk gibi semptomları arttırabileceği bilinmektedir, bu nedenle hastalara kişiye özgü ve kademeli olarak arttırılan bir egzersiz programı uygulanmalıdır (102). Su içi egzersizler de fibromiyaljide etkili tedavi yöntemlerinden biridir. Havuz ve ev içi egzersizler karşılaştırıldığı bir çalışmada, su içi egzersiz yapan grupta ağrının ve diğer semptomların daha fazla azaldığı ve bu etkilerin daha uzun sürdüğü gözlenmiştir (119). FMS'de plates, tai chi ve yoga gibi egzersiz ve programlarının da ağrı ve fonksiyonel iyileşme üzerinde etkili olduğu belirtilmektedir (29).

Fizik tedavi modaliteleri: FMS'li hastalarda fizik tedavi ajanları, diğer tedavi yöntemleriyle birlikte hastalık semptomları ve fiziksel fonksiyonun iyileştirilmesini hedefler. Kas tonusu ve ağrıda azalma sağlayarak uygulanacak egzersizlere hastanın uyumunu artırır (102). Sıcak, soğuk ajanları, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), fonksiyonel elektriksel stimülasyon, iyontoforez ve lazer, ultrason, hidroterapi, balneoterapi, masaj ve manuplasyon uygulamaları gibi fizik tedavi yöntemleri fibromiyalji hastalarının tedavisinde kullanılabilir (120).

Bilişsel Davranışsal Terapi (BDT): BDT komponentlerinden bilişsel terapi ile bireylerin duygu ve davranışlarını etkileyen olumsuz düşüncelerin modifiye edilerek daha gerçekçi düşünce sistemi yerleştirilmesi; davranışsal terapi ile de davranış değiştirme teknikleriyle davranış biçiminin değiştirilmesi amaçlanır. BDT, FMS'de en yaygın kullanılan yöntemlerden biri haline gelmiştir ve meta-analizler, sistematik derlemeler ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlarla etkinliği

desteklenmektedir (121). BDT, FMS'li hastalarda multidisipliner tedavinin bir parçası olarak uygulanır ve semptomlarla baş etme becerisinin kazandırılması, olumsuz düşüncelerin uzaklaştırılarak anksiyetenin azaltılması, gevşeme teknikleri, uyku problemlerini çözmeye yönelik yaklaşımlar ve yaygın ağrı ile başa çıkabilme yöntemlerinin öğrenimini amaçlar. Davranış değişiklikleri sağlanarak sedantar yaşam stili azaltılmaya çalışılır, böylece ağrıyı azaltmak amaçlanır ve hastaların yaşam kalitesi arttırılmaya çalışılır (122).

Akupunktur: Akupunktur tedavisinin kronik ağrılı durumlarda semptomları azalttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir ancak FMS'de etkinliği, kanıta dayalı çalışmaların azlığı ve çalışma sonuçlarının farklı olmasından dolayı çelişkilidir. 2017 EULAR raporunda ‘zayıf’ güçte tedavi olarak verilmektedir (103). Akupunktur grubu ve sham grubu ile yapılan çalışmalarda sonuçlar daha az tutarlıdır. Daha ileri kanıtlara ihtiyaç vardır.

Fibromiyalji sendromunda Avrupa Romatizma Derneği (EULAR) 2017 nonfarmakolojik tedavi önerileri ve kanıt düzeyleri tablo 2.8'de verilmiştir (103).

Tablo 2.8: 2017 EULAR FMS nonfarmakolojik tedavi önerileri

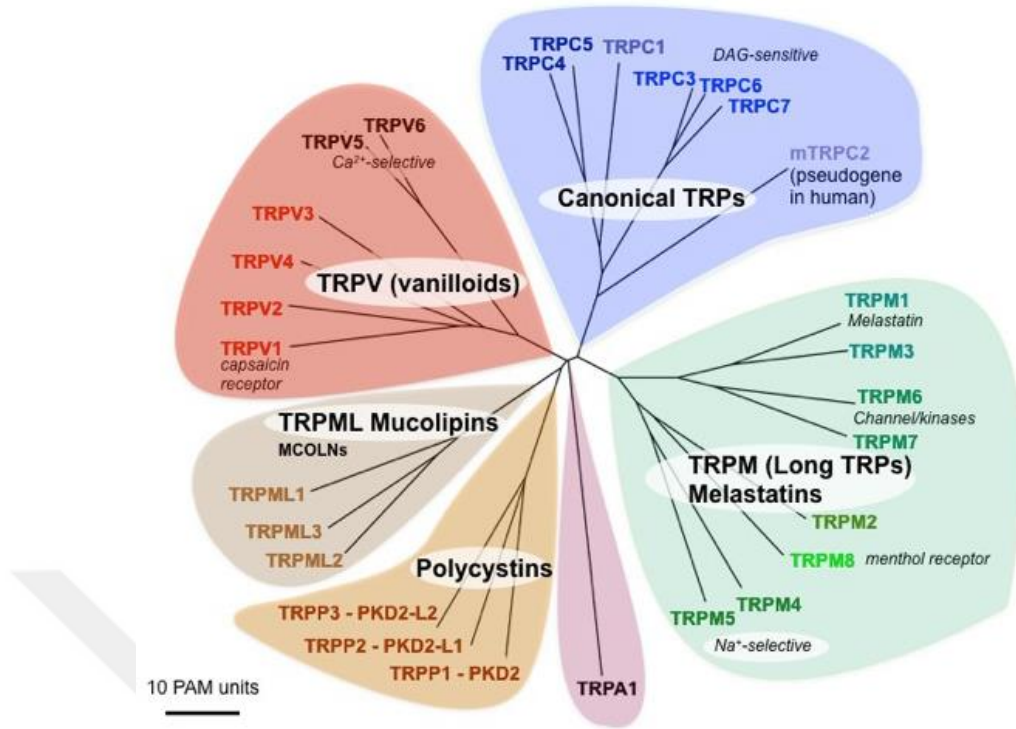
Tedavi	Kanıt Düzeyi	Öneri Düzeyi
Multidisipliner tedavi	Ia	Güçlü
Aerobik ve güçlendirme egzersizleri	Ia	Zayıf
Bilişsel Davranışsal Terapiler	Ia	Zayıf
Akupunktur/Hidroterapi	Ia	Zayıf
Farkındalık ve Meditatif tedaviler	Ia	Zayıf

2.2. TRP (TRANSİENT RECEPTOR POTENTIAL) KANALLARI

İyon kanalları hücrel elektrogenez ve elektrik iletiminden sorumludur ve hücreler için hayati önem taşımaktadır. Hücrede çok sayıda fizyolojik ve patolojik olaylara katılımları nedeniyle önemli terapötik hedeflerdir. Transient reseptor potansiyel (TRP) kanalları da hücre için önemli protein kanalı grubudur.

TRP kanalları ilk defa *Drosophila melanogaster* sirke sineğinde tanımlanmıştır (123). Nöronlar da dahil olmak üzere çok sayıda hücre tipinde plazma zarında eksprese edilirler. TRP kanallarının hepsi katyon selektif kanallardır, hücre içi Ca^{2+} ve Na^{+} konsantrasyonlarını (sırasıyla $[Ca^{2+}]_i$ ve $[Na^{+}]_i$) yükseltir ve hücreyi depolarize ederler. Genel olarak, homo- ve hetero-tetramerler olarak fonksiyonel kanalları oluşturan 4 alt birimden oluştuğu düşünülmektedir. Hücrel seviyede, multifonksiyonel algılayıcılar olarak fonksiyon görürler. Farklı türlerde, 50'den fazla TRP kanalı tanımlanmıştır. Şimdiye kadar memelilerde 28 tip TRP kanalı tanımlanmıştır. Bu 28 tip memeli TRP kanalı sekans homolojisine göre 6 alt gruba ayrılır (Şekil 2) (124, 125);

- 1)TRPC (Transient Reseptör Potansiyel Kanonik)
- 2)TRPV (Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid)
- 3)TRPM (Transient Reseptör Potansiyel Melastatin)
- 4)TRPP (Transient Reseptör Potansiyel Polisistin)
- 5)TRPML (Transient Reseptör Potansiyel Mukolipin)
- 6)TRPA (Transient Reseptör Potansiyel Ankirin)



Şekil 2: Memeli TRP iyon kanalı soy ağacı (124, 126)

TRP kanalları, birçok fizyolojik süreçte önemlidir. Tat algılama, termosensasyon, ağrı algılama, tükürük salgısı, inflamasyon, kardiyovasküler düzenlenme, düz kas tonusu, basınç düzenlenmesi gibi fonksiyonlarda TRP kanallarının rolü olduğu bilinmektedir. Ayrıca, TRP kanalları hücre adezyonu, büyüme kontrolü ve farklılaşması, proliferasyon, hücre ölümü gibi pek çok hücrel süreçte yer alır (125, 127). Son yıllarda yapılan çalışmalarda TRP kanallarının işlev bozukluğu, kronik ağrı ve aşırı aktif mesaneden, obeziteye (TRPV4 ve TRPM5), diyabet (TRPV1, TRPM4), kronik öksürük (TRPA1, TRPV1) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığından (KOA; TRPV4) ve kardiyak hipertrofiye (TRPC6), ailesel Alzheimer hastalığından (TRPM7), dermatolojik bozukluklar (TRPV3) ve kansere (TRPC6, TRPV2 ve TRPM8) kadar değişen birçok hastalıkla ilişkilendirmiştir (125).

2.2.1. TRP kanalları ve ağrı

Ağrı, olmuş veya olası bir doku hasarından kaynaklanan veya bu şekilde tanımlanan, hoş olmayan bir duyu ve duygusal bir deneyimdir. Ağrı, nosiseptif ağrı,

inflamatuar ağrı ve nöropatik ağrı olmak üzere üç kategoriye ayrılabilir (11). Doku hasarı tarafından üretilen ağrılı sinyaller, nosiseptörler (özel sinir uçları) tarafından algılanır ve aksiyon potansiyelleri aracılığıyla merkezi sinir sistemine aktarılır. Ağrılı sinyalleri algılayan ve iletilmesini sağlayan iki ana tip nosiseptör, miyelinsiz C lifleri ve miyelinli Aδ lifleridir (128). Sinyali taşıyan ve ağrı duyusunu oluşturan bu aksiyon potansiyellerinin üretilmesinde, iyon kanalları çok önemli bir rol oynar. Son yıllarda, geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanalları, ATP kanalları, asit algılayıcı iyon kanalları ve Piezo kanalları (açılmaları duyu nöronlarını depolarize eden katyon akışına neden olan) gibi iyon kanalları, anahtar ağrı reseptörleri olarak tanımlanmıştır (10).

TRP kanalları arasında ağrı oluşumunda yer alan kanallar; TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1, TRPM2 ve TRPM8 kanallarıdır. Her kanalın kendine has özellikleri vardır ve ısı hiperaljezi, mekanik hiperaljezi, soğuk allodini ve inflamatuar hiperaljezi dahil olmak üzere çeşitli ağrı davranışlarının oluşumuna katkıda bulunurlar (11). TRP kanalları, analjezik ajanların gelişimi için çok dikkat çekmektedir. Örneğin TRPV1 nakavt farelerde inflamatuar ağrı modelinde termal hiperaljezi azalmaktadır, bu nedenle inflamatuar ağrıyı ve kansere bağlı ağrıyı tedavi etmek için TRPV1 antagonistlerinin geliştirilmesi için çalışmalar yapılmaktadır (129). TRPV2'nin ekspresyonunun, sıçanlarda sisplatin kaynaklı periferik nöropatide arttığı ve mekanik hiperaljeziyi de etkilediği gösterilmiştir (130). TRPV3 geni nakavt fareler, ısı algısına yetersiz yanıt verirler (131). Ayrıca, ilaç hedefleri olarak TRP kanalları son yıllarda daha sık çalışılmaktadır. TRPV1'i hedefleyen topikal kapsaisin, diyabetik nöropati ve post-herpetik nevralji gibi kronik ağrılı bozuklukların tedavisinde on yıllardır kullanılmaktadır (132).

2.2.2. TRPM (Transiyent Reseptör Potansiyeli Melastatin) Kanalları

TRPM (transiyent reseptör potansiyeli melastatin) ailesi, TRP üst ailesinin en büyük ve en çeşitli alt ailesidir. Ailenin TRPM1'den TRPM8'e kadar sekiz üyesi olduğu bulunmuştur. Bu ailenin üyeleri böylece son on yılda nörodejeneratif bozuklukların, kardiyovasküler hastalıkların, tip II diyabetin, inflamasyonun ve inflamatuar ağrının tedavisi için umut verici ilaç hedefleri olarak artan bir ilgi görmektedir. TRPM ailesi (Melastatin) üyeleri dizi benzerliklerine göre 4 alt gruba

ayrılmaktadır: TRPM1/3, TRPM2/8, TRPM4/5 ve TRPM6/7. TRPM kanallarının çoğu seçici olmayan Ca²⁺ geçirgen katyon kanallarıdır, sadece TRPM4 ve 5 kanalları kalsiyuma geçirgen değildir, buna karşın TRPM6 ve 7 kanalları kalsiyum ve magnezyuma yüksek geçirgenlik göstermektedir (133). TRPM kanallarının ekspresyonları, ilgili hastalıklar ve işlevleri Tablo 2,9'da özetlenmiştir (133).

Tablo 2.9: TRPM kanallarının ekspresyonu, işlevi, ilgili hastalıkları ve ligandlarının özeti

İsim	Ekspresyon	Fonksiyon	Hastalık	Ligandlar
TRPM1	Retinada bipolar hücreler; deri melanositleri	Bipolar hücrelerin depolarizasyonu; melanom metastazını baskılanması.	Konjenital sabit gece körlüğü	Aktivasyon: pregnenol ve sulphate İnhibisyon: Zn ²⁺
TRPM2	Santral sinir sistemi; immün hücreler; pankreatik B hücreler	Çekirdek vücut ısısı hissi; Oksidatif duyu; İnsülin salgısı; Bağışıklık yanıtı.	Bipolar bozukluk; iskemi-reperfüzyon hasarı; Alzheimer hastalığı.	Aktivasyon: ADPR, cADPR, 2'-deoxy-ADPR, 2'-P-ADPR, 3'-P-ADPR, 2-F-ADPR, AMPCPR, Ca ²⁺ İnhibisyon: econazole, clotrimazole, flufenamic acid, N-(p-amylicinnamoyl)anthranilic acid, 2-APB, Scalardial, 3-MFA, 8-Br-cADPR, 8-Br-ADPR, 8-Ph-ADPR, 8-Ph-2'-deoxy-ADPR, ve dahası Other: PIP2
TRPM3	Primer nosiseptif nöronlar; Pankreatik beta-hücreleri, Böbrek	Glukoz homeostaz; ısıya duyarlılık ve inflamatuvar ağrı.	Visual epilepsi, retinal distrofi.	Aktivasyon: pregnenol one sulphate, CIM0216. İnhibisyon: primidone
TRPM4	Kalp, karaciğer	T hücre aktivasyonu sonrası kalsiyum salınımlarının düzenlenmesi,	Brugada sendromu, Kardiak iletim kusuru.	Aktivasyon: Ca ²⁺

		kalp ileti bozukluklarının önlenmesi, Düz kas kasılmalarının düzenlenmesi.		İnhibisyon: ATP, ADP, AMP, DVT, 9-Phenanthrol.
TRPM5	Pankreatik beta-hücreleri; tuft hücreleri; soliter kemosensoy hücreler.	Tat hücrelerinde insülin sekresyonunun modülasyonu ve duyuşal transdüksiyon.	Beckwith-Wiedemann sendromu.	Aktivasyon: Ca ²⁺ , PIP2, Steviol glycosides, Rutamarin. İnhibisyon: TPPO
TRPM6	Böbrek, bağırsak	Böbrek ve bağırsaklarda Magnezyum alımı ve homeostaz	Hipomagnezemi.	Aktivasyon: Mg ²⁺ İnhibisyon: Ruthenim red
TRPM7	Her yerde bulunur.	Magnezyum ve kalsiyum düzenlenmesi, hücre canlılığı.	Nöronal dejeneratif hastalıklar.	Aktivasyon: Mg ²⁺ -ATP, PIP2'nin yıkımı, cAMP konsantrasyonlarında artış İnhibisyon: Mg ²⁺ , spermine, 2-APB, MnTBAP
TRPM8	Duyu nöronları, prostat.	Soğuk duyuşu.	İnflamatuar/nöropatik ağrı; prostat kanseri.	Aktivasyon: menthol, icilin. İnhibisyon: WS-12, CPS-369.

2.2.3. TRPM8 Kanalları

TRPM8 kanalı, TRPM8 geni tarafından kodlanan, soğukla (10<- <28°C) aktive edilen, seçici olmayan bir katyon kanalıdır (12). TRPM8 hem A delta hem de C fiber afferentlerinde bulunur ve soğukla aktivasyona ek olarak, mentol, icilin ve okaliptol gibi soğuk uyarımlar ürettiği bilinen bir dizi kimyasal agonist tarafından aktive edilir (13). Bu kanal ağırlıklı olarak periferik duyu nöronlarında (dorsal kök (DRG) ve trigeminal ganglionlar (TG)) eksprese edilir ve kutanöz dokuda soğuk sıcaklık sensörü

olarak bilinir, ancak aynı zamanda soğğun muhtemelen bir uyarıcı olmadığı derin viseral afferentlerde de eksprese edilir (134). Ayrıca prostat, bronkopulmoner doku, mesane ve ürogenital sistemdeki derin viseral afferentlerde de yüksek oranda eksprese edilirler. Fizyolojik verilerle tutarlı olarak, çok sayıda davranışsal çalışma, normal koşullar altında soğuk ve soğuk sıcaklıklara ve ayrıca soğutma maddelerine verilen tepkiler için TRPM8'in aktivasyonunun gerekli olduğunu göstermiştir (14, 134). Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda, TRPM8'in soğuk hissindeki rolünden ayrı olarak, ağrı algısındaki önemi de gösterilmiştir (135).

TRPM8 kanalları, inflamasyon veya sinir yaralanmasından sonra gelişen soğuk allodini ile ilişkilidir. Soğğa karşı aşırı duyarlılık, nöropatili bireylerin ortak şikâyetlerindedir, farklı tipte nöropati tanısı konan kişilerin yaklaşık %20-30'u soğuk hiperaljezisinden şikâyet etmektedir (136). TRPM8 antagonistlerinin uygulanması, TRPM8 geninin nakavt edilmesi veya TRPM8 eksprese eden primer afferent nöronların (PAN) ablasyonu, doku ve/veya sinir hasarı ile bağlantılı soğuk ağrıyı etkili bir şekilde hafifletir (134). TRPM8'in soğuk termosensasyondaki rolünün araştırıldığı bir çalışmada, TRPM8 ekspresyonu olmayan farelerde soğuk termal uyarılara ve icilin ve aseton gibi soğukluk hissine neden olan kimyasal bileşiklere yetersiz tepki görülmüştür (14). Nöropatik ağrının hayvan modellerinde, siyatik veya spinal sinir hasarına yanıt olarak Dorsal root ganglionları (DRG)'nda TRPM8 ekspresyonunun arttığı ve bu artışın, nöropatik ağrının gelişimi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (15).

Ancak TRPM8'in ağrı modülasyonundaki kesin rolü tartışma konusu olmaya devam etmektedir. TRPM8 kanallarının aktivasyonu, kalsiyum iyonlarının nöronlara akışını sağlayarak membran potansiyelini değiştirir ve zararlı sinyallerin iletilmesine yol açar. TRPM8 agonisti olan mentolün topikal uygulaması, insanda soğuk ağrısının iyi karakterize edilmiş bir modelidir (135). Birçok çalışma, mentolün (TRPM8 agonisti), C-nosiseptörlerin aktivasyonu ve hassaslaştırılması yoluyla spontan yanma ağrısı ve soğuk hiperaljeziyi indüklediğini göstermiştir (137). Ancak bu konuda hala çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Preklinik çalışmalarda, cilde mentol uygulamasının zararlı ısıya karşı dorsal boynuz nöronlarının aktivitesini azalttığını ve ayrıca zararlı ısıya karşı davranışsal tepkileri azalttığını gösterilmiştir (134). Nispeten düşük dozlarda mentol uygulaması, bir soğuma hissi ve hatta ağrı kesici ile ilişkilendirilirken, daha yüksek dozlarda aynı ilaç yanma, tahriş ve ağrıya neden olmaktadır (137). Ek

olarak, sinir hasarı modellerinde TRPM8 aktivatörlerinin anti-nosiseptif etkinliği vardır. Soğuk sıcaklığın farelerde sinir yaralanmasından sonra anti-nosiseptif tepkiler üretme kabiliyeti TRPM8'in yokluğunda ortadan kalkmaktadır, bu da soğuk ve mentole karşı analjezik tepkilerde bu kanalın bir gereklilik olduğunu gösterir (138). TRPM8'in ayrıca PAN'larda 5-HT-1B reseptörü ile kompleksler oluşturduğu ve sıçanlarda doku ve sinir hasarı modellerinde hem TRPM8 aktivatörlerinin hem de 5-HT-1B agonistlerinin analjezik etkilerini güçlendirdiği gösterilmiştir(139). Birlikte ele alındığında, TRPM8 eksprese eden afferent liflerin hem ağrıyı üretme hem de hafifletme yeteneğine sahip olduğu görülmektedir (134).

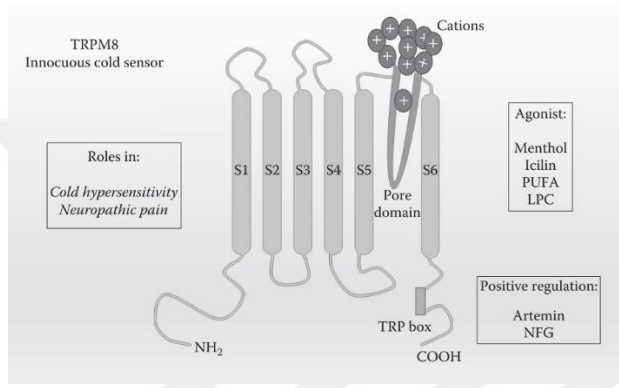
TRPM8 çeşitli genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) tutarlı bir şekilde migrene yatkınlık genlerinden biri olarak tanımlanmıştır. TRPM8, migren patogenezi ile ilgili nöral devreler de dahil olmak üzere periferik sinir sisteminin DRG, pterygopalatine ganglia ve TG gibi duyuusal nöron alt popülasyonlarında ifade edilir. Ayrıca TRPM8, meninksleri innerve eden duyuusal afferentlerde eksprese edilmektedir ve bu nöronlar migren patofizyolojisinde önemlidir (134, 140). Preklinik migren çalışmaları, meningeal TRPM8'in ekzojen agonistler tarafından aktivasyonunun, baş ağrısını hem arttırabileceğini hem de hafifletebileceğini göstermektedir(134). Ek olarak bazı çalışmalarda da TRPM8 kodlayan gendeki spesifik Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP) ile migren arasında güçlü bir korelasyon görülmüştür (141).

Zamanla TRPM8'i seçici olarak modüle eden küçük moleküllü bileşiklerin tedavide terapötik hedef olarak TRPM8'in kullanılmasının öneminin artacağı düşünülmektedir (142).

Yukarıda bahsedilen mekanizmalardan farklı olarak çok sayıda deneysel sonuç, TRPM8 kanalının ekspresyonunu hücre göçü ve tümör ilerlemesi ile ilişkilendirmiştir (143). Prostat, pankreas, kolon, meme, akciğer ve deri gibi farklı tümörlerde bu kanalın ekspresyonu artmıştır ve çoğu durumda ekspresyon, tümör agresifliği ile ilişkilidir. Ancak bu başlangıç evreleri için doğru gibi görünse de, TRPM8'in ileri metastatik evrelerde koruyucu bir role sahip olabileceği de öne sürülmüştür. Bu tutarsızlıkları çözmek için, hem agonistler hem de antagonistler olan etkili TRPM8 modülatörlerine ve bu kanalların kanser malignitelerindeki gerçek rolüne ışık tutacak TRPM8 teşhis problemlerine ihtiyaç vardır (135). TRPM8 kanalları

ayrıca irritabl barsak sendromu, orofaringeal disfaji (OD) ve kronik öksürük ile ilişkilendirilmiştir (135).

İnsan TRPM8 geni, fonksiyonel kuaterner yapısı bir homotetramer kanalı olan 1104 kalıntılı bir transmembran proteinini kodlar. Transmembran (TM) kısmı altı sarmaldan (S1–S6) oluşur. İlk dört sarmal (S1–S4) voltaj sensörü modülünü oluşturur ve mentol ve icilin için bağlanma bölgelerini içerir. Son iki TM sarmalı (S5-S6), yüksek oranda korunmuş hidrofobik bölge ve iyon seçiciliğinden sorumlu por yapısını oluşturur (Şekil 3)(13, 135, 144).



Şekil 3: Bir TRPM8 proteini (144)

2.2.4. Polimorfizm ve TRPM8 Geni

İnsanlarda, TRPM8 geni kromozom 2'nin 2q37.1 bölgesinde bulunur. Gen 102124 baza yayılır ve 25 ekson içerir. İnsanlarda ve kemirgenlerde, TRPM8 geni 1.104 amino asitlik bir proteini kodlar (145).

Polimorfizm, bir popülasyonda %1'den daha yüksek sıklıkta görülen genetik farklılıklardır. Polimorfizmler, hastalık nedeni değildir, ancak kişinin hastalığa yakalanma riskinin, hastalığa verdiği yanıtın, ilaçlara karşı gözlenen yan etkilerin farklı olmasından sorumludur. Polimorfik değişiklikler çok çeşitli tiplerde olabilmektedir. İnsan genomunda en çok bulunan polimorfizm tipi, tek nükleotid polimorfizmleridir (SNP; Single nucleotide polymorphism). Eğer polimorfizm tek bir baz değişimi sonucu oluyorsa buna SNP denilmektedir. DNA'nın kodlanan bölgelerindeki SNP'ler protein fonksiyonunu etkilerler, ancak DNA'nın kodlanmayan bölgelerinde yer alan SNP'ler çoğunlukla işlevsel değildir (146).

TRPM8 geninin, potansiyel, fonksiyonel ve fenotipik sonuçları olan birçok genetik çeşitliliği mevcuttur. Yakın zamanda genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS), TRPM8 migrene yatkınlık genlerinden biri olarak tanımlanmıştır (17). TRPM8 varyantı olan rs10166942, TRPM8 mRNA için transkripsiyon başlangıç bölgesinin 950 bp yukarısındadır. SNP rs10166942 T alleli, migrenli hastalarda kronik migren ve allodini ile en güçlü ilişki gösterilen SNP'ler arasındadır (18). rs10166942 varyantının TRPM8'in düzenleyici bölgesinde yer aldığı ve bunun da transkripsiyonel değişikliklere neden olduğu ve dolayısıyla hastaların fenotiplerini etkilediği düşünülmektedir (18). TRPM8 varyantı rs10166942 ile migren arasındaki ilişki ilk olarak Batı toplumlarında bulunmuş ve daha sonra Asyalılarda tekrarlanmıştır. Yakın tarihli bir çalışma rs10166942'deki T aleli frekansının enlem ve iklim değişiklikleri ile pozitif bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir, bu da T aleli taşıyan genetik varyant TRPM8'in soğuk sıcaklıklara uyumda bir rol oynadığını düşündürmüştür (147). Daha önceki çalışmalarda, TRPM8 genindeki daha nadir rs10166942[C] veya rs17862920[T] genetik varyasyonunun TRPM8 ekspresyonunu azalttığı, bu allel taşıyıcılarının soğuk ağrıya daha az duyarlı olduğu ve böylece migren riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (148).

Tek nükleotid polimorfizmi rs11562975, TRPM8 geninin ekson 7'sinde bulunur. Popülasyon çalışmaları, farklı etnik gruplarda TRPM8 geninin rs11562975 tek nükleotid polimorfizminin genotiplerinin sıklığının dağılımında önemli değişkenlik göstermiştir (149). Bu çalışmalara göre, 1000'den fazla denekte tek nükleotid polimorfizmi rs11562975'in daha az yaygın bir C aleline sahip genotipinin Ruslarda sıklığı %18'dir. Bu tek nükleotid polimorfizminin (bu genin diğer polimorfizmleri gibi) fonksiyonel önemi henüz açıklığa kavuşturulmamıştır; bununla birlikte, insan sıcaklığının ve mentol duyarlılığının bireysel çeşitliliğinin potansiyel bir moleküler genetik belirteci olabileceği düşünülmektedir (19). TRPM8 iyon kanalı geninin SNP'i rs11562975 ile insanın soğuğa ve mentole duyarlılığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren 69 deneğin incelendiği bir çalışmada genotipi C aleli (GC) içeren deneklerin, soğuğa karşı daha yüksek hassasiyetlerinin göstergesi olabilecek daha fazla soğuğa duyarlı noktalara sahip olduğunu doğrulanmıştır. Bu çalışmada, deneklerin %20.3'ünde rs11562975 C alelini içeren heterozigot genotip görülmüştür

ve bu deneklerde TRPM8 iyon kanalının bir agonisti olan mentole karşı düşük hassasiyet ve soğuga karşı artan hassasiyet olduğu görülmüştür (19).

2.2.5. TRPM8 ve Fibromiyalji

FMS'de artan ağrı duyarlılığı mekanik uyarılarla sınırlı olmayıp elektriksel, sıcak ve soğuk uyarıları da içerir. Fibromiyaljisi olan hastalar sıklıkla soğukla ilişkili olarak semptomlarda kötüleşme bildirmektedirler. Yapılan bir çalışmada fibromiyalji sendromlu ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında, fibromiyaljili hastalar sıcak ve soğuk ağrı uyarılarına daha fazla duyarlılık göstermişlerdir. Tekrarlayan soğuk uygulamalarında FMS'li hastaların soğuk duyarlılığının arttığı gözlenmiştir (150). Benzer olarak Desmeules ve arkadaşlarının bir çalışmasında FMS'li hastaların soğuk uyarısına toleransın ve soğukla tetiklenen ağrı eşiğinin tekrarlayan uyarılarda önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (151). Hurtig ve arkadaşları da FMS'de hem sıcak hem de soğuk ağrı eşiklerini incelemişlerdir ve sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında FMS'deki termal ağrı eşiklerinin önemli ölçüde düşük olduğu saptamışlardır. Ayrıca soğuk ağrı eşiklerinin özellikle ağrı yoğunluğu, hassas noktalar ve uyku kalitesi ile bağlantılı olduğunu bulmuşlardır (152).

Migren, kronik ağrı ve fibromiyalji semptomatolojisi için bazı potansiyel mekanizmalarda ortak noktalar bulunmaktadır. Bu hastalıklar ayrıca santral sensitivite sendromları altında sınıflandırılmaktadırlar ve bu hastalıkların soğuk allodini ilişkili olduğu bilinmektedir (20). Soğuk kaynaklı ağrının altında yatan, tam olarak anlaşılammış mekanizmaların aydınlatılmasında TRPM8 kanallarının ekspresyonu ve polimorfizmlerinin araştırılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Fibromiyalji etyopatogenezinde TRPM8 gen ekspresyon ve polimorfizmleri ile ilgili literatürde daha önceden yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, TRPM8 iyon kanalı regülasyonu üzerine saha çalışmasının geliştirilmesi, bu iyon kanalının aktivasyonu tarafından üretilen soğuk aşırı duyarlılığının azaltılması ve dolayısıyla yeni analjeziklerin geliştirilmesi için önemli olduğunu düşünmekteyiz.

3. GEREÇ YÖNTEM

Çalışmanın yapılabilmesi için Kırıkkale Üniversitesi Klinik araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15 Ekim 2020 gün ve 16/02 sayılı kararı ile izin alınmıştır. (EK 1 de verilmiştir.)

3.1. Hasta seçimi

Kırıkkale Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine 10/2020-04/2021 tarihleri arasında kontrol amağlı başvuran, rutin olarak kan tahlilleri istenen ve daha önce 2016 ACR kriterlerine göre ‘‘fibromiyalji sendromu’’ tanısı almış 60 bireyden oluşan hasta grubu ve aynı tarihlerde polikliniğe başvuran, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu, fibromiyalji tanısı konulmamış ve rutin olarak kan tahlilleri istenen 40 bireyden oluşan kontrol grubu olmak üzere, çalışmaya toplam 100 kişi dâhil edilmiştir.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki tüm hastalara Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca belirlenen standartlara uygun çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair ‘genetik materyal üzerine yapılmış çalışmalar için bilgilendirilmiş onamı’ alınarak imzalatılmıştır.

3.1.1. Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18-60 yaş arasında olmak
2. 2016 ACR Fibromiyalji tanı kriterlerine göre Fibromiyalji tanısı almış olmak
3. Fibromiyalji medikal tedavisinin son 3 ay içerisinde değişiklik yapılmamış olması
4. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayarak katılımı kabul eden hastalar

3.1.2. Hastaların araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Enfeksiyon veya malignite varlığı

2. Sistemik romatolojik hastalıklar
3. Bilinen sistemik hastalığı (diyabetes mellitus, üremi, serebrovasküler hastalık, nörodejeneratif hastalık) olan hastalar

3.1.3. Kontrol grubunun araştırmaya dâhil edilme kriterleri

1. 18-60 yaş arası Fibromiyalji tanısı konulmamış, çalışmaya kendi isteğiyle katılımı kabul eden hastalar

3.1.4. Kontrol grubunun araştırmaya dâhil edilmeme kriterleri

1. Enfeksiyon veya malignite varlığı
2. Sistemik romatolojik hastalıklar
3. Bilinen sistemik hastalığı (diyabetes mellitus, üremi, serebrovasküler hastalık, nörodejeneratif hastalık) olan hastalar

3.2. Klinik Değerlendirme

Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri (yaş, cinsiyet, eğitim, vücut kitle indeksi ve medeni durum) kaydedildi. Hasta grubunun fibromiyalji hastalığı semptomlarının başlama zamanı, hastalığın tanı tarihi, aile öyküsü, kullandığı ilaçları kaydedildi. Kontrol grubunun Fibromiyalji hastalığı aile öyküsü, kullandığı ilaçları kaydedildi. Her iki grubun alkol ve sigara alışkanlığı, egzersiz alışkanlığı sorgulandı. Egzersiz alışkanlığı haftada en az 3 kez en az 20 dk olmak üzere orta şiddetli fiziksel aktivite ve egzersiz yapmak olarak değerlendirildi.

Her iki gruba da ağrı şiddeti değerlendirilmesi için görsel analog ölçek (VAS), yorgunluk şiddeti değerlendirilmesi için; Yorgunluk şiddet Ölçeği, fonksiyonel değerlendirmesi için Fibromiyalji Etki Anketi, depresyon değerlendirilmesi için Beck Depresyon Ölçeği, uyku kalitesi değerlendirilmesi için Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, mental durum değerlendirilmesi için Mini Mental Test uygulandı.

FMS tanısı için her hasta 2016 tanı kriterlerine göre değerlendirildi ve bu kriterleri karşılayanlar çalışmaya dahil edildi.

3.2.1. Vizuel Ağrı Skalası (VAS)

VAS, hastanın ağrı seviyesinin 10 puan üzerinden değerlendirildiği bir skaladır. Geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış olan bu ölçek 10 cm uzunluğunda olup, yatay ya da dikey " Ağrı Yok " ile başlayıp " Dayanılmaz Ağrı " ile biten bir hattır (0=ağrı yok, 10=en şiddetli ağrı). Hastalara hiç ağrısının olmaması 0 puan, hayatında hissettiği en şiddetli ağrı 10 puan olarak açıklama yapılmış ve son bir haftadır hissettiği ağrının şiddetine karşılık gelen değerin işaretlenmesi istenmiştir (153, 154).

3.2.2. Fibromiyalji Etki Anketi (FEA)

FEA fibromiyalji hastalarında fonksiyonel durumu ve hastalık aktivitesini ölçmek amacıyla Burchardt ve ark. tarafından geliştirilen bir ankettir (155). Ülkemizdeki geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Sarmer ve ark. tarafından yapılmıştır (156). Bu ölçek temel olarak kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, fiziksel fonksiyon, işte zorlanma, yorgunluk, sabah yorgunluğu, ağrı, tutukluk, anksiyete ve depresyon gibi 10 farklı parametreyi değerlendirir. Kendini iyi hissetme durumu hariç, düşük skorlar hastalıktan daha az etkilenildiğini gösterir. Her alt başlık için maksimum olabilecek skor 10'dur. Toplam ulaşılabilecek maksimum skor 100 puandır. Yüksek skorlar fonksiyonelliğin düşük olduğunu gösterir. Bir FMS hastası ortalama 50 puan alırken, ciddi semptomları olan FMS hastaları genellikle 70 ve üzeri puan almaktadır.

FEA'nın birinci bölümünde 11 soru vardır, 0 (her zaman) - 3 (hiçbir zaman) puan arasında değerlendirilir ve fiziksel fonksiyon skalasını oluşturur. Hasta tarafından işaretlenen soruların puanları toplanır. Yanıtlanan soru sayısına bölünür. Sonuçta 0-3 arası bir ortalama değer elde edilir. Normalizasyon sağlamak amacıyla bu puan 3.33 ile çarpılır. İkinci başlık ters olarak puanlanır. Yani hastaların bir önceki hafta kendilerini iyi hissettikleri gün sayısı, hastalıktan etkilenme şiddeti ile ters orantılı olduğundan dolayı hastanın ifade ettiği gün sayısı 7'den çıkartılarak puanlanır. Normalizasyon sağlamak amacıyla puan 1.43 ile çarpılır. Üçüncü başlık direkt olarak puanlanır, puanlanan sayı normalizasyon sağlamak amacıyla 1,43 ile çarpılır. 4 -10 arası sorular ise hasta tarafından 10 üzerinden işaretlenir ve skor her soru için 0 -10 arasındadır. FEA puanı tüm bölümlerin toplamı olarak hesaplanır. Fibromiyalji Etki

Anketi toplam puan hesaplaması Tablo 3.1’de gösterilmiştir. FEA tüm hasta ve kontrollere dağıtıldı ve kendilerine uyan şıkkın işaretlenmesi istendi.

Tablo 3.1: Fibromiyalji Etki Anketi Toplam Puan Hesaplaması

Alt başlık	Numara	Tersine çevirme işlemi	Skor(S) aralığı	Normalizasyon
Fiziksel engellilik	1	Hayır	0-3	Sx3.33
İyi hissetme	2	Evet	07	Sx1.43
İş günü kaybı	3	Hayır	07	Sx1.43
İş yapabilme	4	Hayır	0-10	Yok
Ağrı	5	Hayır	0-10	Yok
Yorgunluk	6	Hayır	0-10	Yok
Dinlenmişlik	7	Hayır	0-10	Yok
Tutukluk	8	Hayır	0-10	Yok
Anksiyete	9	Hayır	0-10	Yok
Depresyon	10	Hayır	0 10	Yok

3.2.3. Yorgunluk şiddet Ölçeği (YŞÖ)

Son 1 haftadaki yorgunluk şiddetinin derecesini değerlendiren 9 maddeden oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. Fibromiyalji sendromunda güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Gencay-Can ve ark. Tarafından yapılmıştır (157). Her madde 1-7 puan arasında (7=kesinlikle katılıyorum’dan 1=hiç katılmıyorum) puanlanır. Hasta tarafından işaretlenen maddelerden elde edilen puanlar toplanır, toplam puan 9’a bölünür. Yüksek skor, yorgunluk şiddetinin arttığını gösterir. YŞÖ skorunun 4 ve üzeri olması şiddetli yorgunluk olarak değerlendirilmektedir (158).

3.2.4. Pittsburgh uyku kalite indeksi (PUKİ)

Pittsburg uyku kalitesi indeksi (PUKİ), Buysse ve ark. tarafından 1989'da geliştirilen, geçmiş bir aylık sürede uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendiren, 19 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir (159). Ülkemizde 1996 yılında geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (160). PUKİ'nin 7 bileşeni vardır: Öznel uyku kalitesi (bileşen 1), uyku latensi (bileşen 2), uyku süresi (bileşen 3), alışılmış uyku etkinliği (bileşen 4), uyku bozukluğu (bileşen 5), uyku ilacı kullanımı (bileşen 6), gündüz işlev bozukluğu (bileşen 7). Testin her maddesi eşit olarak 0-3 arasında puanlanır. Bu bileşenlerden toplam bir skor elde edilir. 0-21 arasında puanlanır. Toplam PUKİ puanının beşten büyük olması yüzde 89.6 duyarlılık ve yüzde 86.5 özgünlük ile bireyin uyku kalitesinin yetersiz olduğuna işaret etmekte ve yukarıda belirtilen en az iki alanda ciddi ya da üç alanda orta derecede bozulma olduğunu göstermektedir (160).

3.2.5. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Beck Depresyon Ölçeği Beck ve ark. tarafından 1961 yılında geliştirilen depresyonun bilişsel ve duygusal belirtilerinin düzey ve şiddetini ölçmek, depresyon yönünden riskini belirlemek amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir (161). Depresyonun klinik olarak semptomlarının belirlenmesinde kullanılan en yaygın çalışmalardan biridir. Ölçeğin Türkiye'deki geçerliliği Hisli tarafından yapılmıştır (162). Ölçek 0, 1, 2, 3 şeklinde puanlandırılan 4'lü likert tipi ölçüm sağlayan toplam 21 adet soru içermektedir. Her madde 0-3 arasında puan alır ve toplam puan 0-63 arasında değişmektedir. Alınan toplam puan artması daha şiddetli depresyon göstergesidir. Genel olarak 16 üzerindeki puanların tedavi gerektirebilecek depresyon varlığını %90 üzerinde bir doğrulukla ayırt edebildiği gösterilmiştir. (162) Toplam puan <9 minimal veya yok, 10-16 hafif, 17-29 orta, 30-63 şiddetli depresyon göstermektedir (163).

3.2.6. Mini Mental Durum Testi (MMT)

Mini Mental Durum Testi (MMT) ilk kez Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında yayınlanan, kognitif düzeyin saptanmasında kullanılan, kısa, kullanışlı ve standardize bir metottur (164). Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere 5 ana başlıkta toplanmış 21 maddeden oluşmaktadır. Toplam

puan 30 puan üzerinden değerlendirilir. Testin uygulanacağı kişilerin az beş yıllık öğrenime sahip olma şartı vardır. Mini Mental Test, kısa bir eğitim almış hekim, hemşire ve psikologlarca 10 dakika gibi bir süre içinde, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilir bir testtir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Güngen ve arkadaşları (2002) tarafından yapılmıştır (165). Bu çalışmada MMT'nin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerli ve güvenilir kabul edilmiş ve hafif-orta seviyede demans için eşik puan 23/24 olarak belirtilmiştir (165).

3.3. Kan Örneklerinin Alınması Ve Deneysel Basamaklar

Kırıkkale Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, rutin olarak kan tahlilleri istenen ve daha önce 2016 ACR kriterlerine göre “fibromiyalji” tanısı almış 60 hasta ve polikliniğe başvuran, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu, fibromiyalji tanısı konulmamış ve rutin olarak kan tahlilleri istenen kontrol grubunu oluşturan 40 hastanın rutinde EDTA'lı tüplere alınmış olan kan örneklerinin artan kısımları, numune toplama işlemi tamamlanıncaya kadar -20°C'de saklanmıştır. Deneysel çalışmalar, İstinye Üniversitesi (İstanbul/Türkiye) ve Hibrigen Biyoteknoloji AR-GE laboratuvarlarında gerçekleştirilmiş olup, numuneler soğuk zincir şeklinde (biyolojik numune transfer çantası kullanılarak) teslim edilmiştir.

3.3.1. TRMP8 gen ekspresyon analizi (semi-kantitatif RT-PCR):

Kan örneklerindeki total RNA, ticari kit (PureLink™ RNA Mini Kit, Thermo Scientific, ABD, Kat no: 12183020) kullanılarak üretici firmanın talimatlarına göre elde edildi.

Total RNA izolasyonu:

- RNase içermeyen 1,5 mL mikrosantrifüj tüpüne 0,2 mL tam kan örneği pipetlendi.

- Numunelere, 2-merkaptöetanol ile 0,2 mL Lizis Tamponu eklendi.

- Kan hücrelerini tamamen bozmak ve parçalamak için lizat vortekslendi ve 12.000 x g'de 2 dakika santrifüj edildi.

- Süpernatantlar temiz 1,5 mL RNase içermeyen mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı.

- Numunelere 1.5 hacim %100 etanol eklendi ve toplama tüplerine aktarıldı.

- Tüpler, oda sıcaklığında 15 saniye boyunca 12.000 x g'de santrifüj yapıldı.

- Tüplere, 350 µL 'Yıkama Tamponu I' eklendi ve oda ısısında 15 saniye 12.000 × g'de santrifüj işlemine tabi tutuldu.

- Kolonlar, yeni toplama tüplerine alındı. Üzerlerine 80 µL 'DNase Karışımı' eklendi.

- Tüpler, 15 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Ardından üzerlerine 350 µL 'Yıkama Tamponu I' eklendi.

- Tüpler, oda sıcaklığında 5 dakika boyunca ~2,600 × g'de santrifüj edildi.

- Kartuşlar, yeni toplama tüplerine alındı üzerlerine 500 µL 'Yıkama Tamponu II' eklendi.

- Tüpler oda sıcaklığında 15 saniye 12.000 × g'de santrifüj işlemine tabi tutuldu.

- Santrifüj işlemi sonrasında tüplerin alt kısmındaki süpernatant uzaklaştırıldı ve son üç basamak tekrar edildi.

- Kolonların merkezine 100 µL RNaz içermeyen su eklenip, tüpler 1 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Ardından oda sıcaklığında 2 dakika 12.000 x g'de santrifüj işlemi yapıldı.

- Elde edilen RNA örneklerinin saflık kalitesini belirlemek için 260/280 ve ~ 2.0 oranı olacak şekilde UV absorpsanları ölçüldü (Nanodrop, Thermo Scientific, ABD).

- Saflaştırılmış RNA örnekleri, -80°C buzdolabında (Thermo Scientific, ABD)'de saklandı.

3.3.1.1. Kullanılan Kimyasallar ve Solüsyonlar

3.3.1.1.1. RNA İzolasyon Kiti

Bu çalışma için kullanılan PureLink RNA Mini Kitinin içeriği Tablo 3.2'de görüldüğü gibidir.

Tablo 3.2: PureLink RNA Mini Kitinin içeriği

PureLink RNA Mini Kit içeriği	Tedarikçi
Liziz tamponu	Kat. No. 12183020 Thermo Scientific, ABD
Yıkama Tamponu I	
Yıkama tamponu II	
DNase Karışımı	
RNase-Free Water (RNase-içermeyen su)	
Döndürme kolonu	
Toplama tüpler	
Kurtarma tüpleri	

3.3.1.1.2. cDNA Sentez Kiti

Genomik DNA'yı ortadan kaldırmak için bir DNase I tedavisinden sonra, 2 µg toplam RNA, rastgele heksamer primerleri (Perkin Elmer, Foster City, CA, ABD) ve MuLV RT (Perkin Elmer) kullanılarak 42 °C'de cDNA'ya ters transkripsiyona tabi tutuldu. GenBank sekansları temelinde tasarlanan primerler kullanılarak RT-generated TRPM8 cDNA'ları amplifiye edildi.

Semi kantitatif PZR tahlilleri, TRPM8 için 35 döngü olarak doyurucu olmayan koşullar altında gerçekleştirildi. Ardından, Quantity one yazılımı (BioRad) kullanılarak yoğunluk ölçüldü ve veriler Origin 5.0 (Microcal Software, Northampton, MA, ABD) kullanılarak analiz edildi.

Bu çalışma için kullanılan cDNA'nın sentezi için Yüksek Kapasiteli cDNA Ters Transkripsiyon Kiti Tablo 3.3'de ve gen ekspresyon seviyelerini belirlemek için kullanılan Real-Time PCR primerleri Tablo 3.4'te gösterildiği gibidir.

Tablo 3.3: Yüksek Kapasiteli cDNA revers transkripsiyon kiti

İçerik	Tedarikçi
10X RT Buffer (Tampon), 1.0 mL	Kat no: 4368814 Applied Biosystem, ABD
10X RT Random Primerler, 1.0 mL	
25X dNTP Mix (100 mM)	
MultiScribe™ Revers Transkriptaz, 50 U/μL	
RNaz İnhibitör 20 U/μL	Kat no: N8080119 Applied Biosystem, ABD

Tablo 3.4: Gen ekspresyon seviyelerini belirlemek için kullanılan Real-Time PCR primerleri

Bölge	Primer	Primer sekansları (5' → 3')
TRPM8	Forward	CAGCGCTGGAGGTGGATATTC
	Reverse	CACACACAGTGGCTTGGACTC
GAPDH	Forward	TGACTTCAACAGCGACACCCA
	Reverse	CACCCTGTTGCTGTAGCCAAA

A: adenine; C: cytosine; G: guanine; T: thymine.

3.3.1.1.3. Gerçek Zamanlı PCR (RT-PCR)

Eş zamanlı kantitatif PZR, amplifikasyon gerçekleşirken bilgisayar ekranından eş zamanlı olarak izlenilebilen, floresan işaretleyicilerin kullanıldığı ve alınan floresan yoğunluğunun, amplifikasyon ürünü ile doğru orantılı olarak arttığı bir yöntemdir. Özgün (işaretli prob) ya da özgün olmayan floresan işaretleyiciler (SYBR green vb) kullanılmaktadır.

Çalışmamızda, PZR amplifikasyonu Applied Biosystems® 'in StepOnePlus termal cycler cihazı kullanılarak yapılmıştır. RT-PZR karışımı Maxima SYBRGreen/ROX qPCR Master Mix (2X) Kiti ile hazırlanmıştır. Master mix karışım içeriği: Polimeraz

enzimi, dNTP'ler, SYBRgreen floresan boyası, ROX (referans boyası) kullanılarak hazırlandı. Reaksiyon içeriği Tablo 3.5, qPZR döngü koşulları Tablo 3.6'de verilmiştir.

Tablo 3.5: RT-PZR reaksiyon içeriği

İçerik	Reaksiyon hacmi
Maxima SYBRGreen/ROX qPCR Master Mix (2X)	5 µl (1x)
Kalıp cDNA (100 ng)	4 µl
Forward – revers primerler (300-500Nm)	0,4 µl
Nükleaz içermeyen su	0,6 µl
Toplam reaksiyon hacmi	10 µl

Tablo 3.6: qPZR döngü koşulları

	Denatürasyon	Uzama	Uzama	Ekleme	Erime	Erime
Sıcaklık (°C)	95	95	60	60	95	60
Zaman (sn)	30	15	30	60	15	60
Döngü	1	40			1	1

3.3.1.1.4. Veri Analizi

Otomatik eşik ayarlarını kullanılmasına rağmen, amplifikasyon geçerliliğini doğrulamak için tüm amplifikasyon grafikleri görüntülendi. qPZR yazılımındaki verileri analiz etmek için karşılaştırmalı Ct yöntemi kullanıldı. Endojen kontrol genine (GAPDH) normalize edilen hedef genlerin ekspresyon seviyelerinin hesaplanması, $\Delta\Delta Ct$ yöntemi uygulanarak yapıldı:

- ΔCt (örnek) = Ct hedef gen – Ct referans gen
- ΔCt (kontrol) = Ct hedef gen – Ct referans gen
- $\Delta\Delta Ct$ = ΔCt (örnek) - ΔCt (kontrol)

Nispi gen ekspresyonu (kat değişimi) aşağıdaki yöntemle göre hesaplandı:

Bağıl Gen İfadesi (kat değişimi(fold change)) = $2^{\Delta\Delta Ct}$

3.3.2. Tek nükleotit polimorfizmlerin (rs10166942T/C ve rs11562975G/C) saptanması:

Numunelere ait genomik DNA izolasyonu PureLink™ Genomic DNA Mini Kit (Thermo Fischer Scientific, ABD, kat no: K182001) kullanılarak gerçekleştirildi:

- Steril bir mikrosantrifüj tüplerine ≤ 200 μ l kan örnekleri pipetlendi son hacimler fosfat tamponlu tuz (PBS, pH 7.4) kullanılarak 200 μ l'ye ayarlandı.
- Numunelerin üzerlerine 20 μ l Proteinaz K konuldu.
- Numunelerin üzerlerine 20 μ l RNase A pipetlendikten sonra tüpler karıştırıldı ve 2 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.
- Numunelerin üzerlerine 200 μ l PureLink® Genomic Lysis/Binding Buffer eklendi ve protein denatürasyonu için 55°C'de 10 dakika inkübe edildi.
- Elde edilen lizatlara 200 μ L %96–100 etanol eklendi.
- Lizatlar (~640 μ L), kitin içerisinden çıkan toplama tüplerine aktarıldı.
- Kolonlar oda sıcaklığında 10.000 \times g'de 1 dakika santrifüj edildi.
- Toplama tüpleri atıldı ve döndürme kolonları temiz bir tüp içine yerleştirildi.
- Kolonlara 500 μ l yıkama Tamponu 1 eklendi ve oda sıcaklığında 10.000 \times g'de 1 dakika santrifüj edildi.
- Kolonlar steril 1,5 ml mikrosantrifüj tüpüne yerleştirildi ve üzerlerine 200 μ l PureLink® Genomic Elution Buffer eklendi. Ardından oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyonun ardından kolonlar maksimum hızda 1 dakika santrifüj edildi. Kolonlar mikrosantrifüj tüplerinden uzaklaştırıldı ve genomik DNA'lar -20 °C'de saklandı.

3.3.2.1. DNA'nın Kalitatif Tayini

DNA eldesinin kontrolü için izolasyon sonrası %1'lik agaroz jel hazırlandı. Bu işlem için kullanılan tüm tampon ve çözeltiler Tablo 3.7'de gösterilmektedir. 0.5 g agaroz, 50 ml 0.5 X TEB içerisinde kaynatılarak çözündürülüp, 60 °C'ye kadar soğutulduktan sonra 2.5 µl EtBr (10 mg/ml) eklendi. Sıvı haldeki jel, tarakları yerleştirilmiş olan agaroz jel elektroforez tankına dökülerek donmaya bırakıldı, toplam hacim 4 µl olacak şekilde 1- 2 µl DNA, 6X yükleme tamponu ile karıştırılarak jele yüklendi. Örnekler 0.5X TEB tamponu içerisinde, 120 V'da 30 dakika yürütüldükten sonra jel UV ışığı altında incelendi ve genomik DNA'nın kalitesi analiz edildi. Agaroz Jel Elektroforezinde kullanılan tamponlar Tablo 3.7'de gösterildiği gibidir.

Tablo 3.7: Agaroz Jel Elektroforezinde Kullanılan Tamponlar

Tampon Adı	İçerik
5X (TEB) Tampon pH=8.0	445 mM Trizma baz 10 mM Na ₂ EDTA 445 mM Borik asit
Elektroforez Yükleme Tamponu	Bromofenol mavisi 2.5 mg/ml SDS %1 (w/v) Gliserol % 87 (v/v)

3.3.2.2. DNA'nın Kantitatif Tayini

DNA seyreltilmiş veya seyreltilmemiş sıvı solüsyonlar içinde, ultraviyole ışığı altında (aynı zamanda görünür dalga boylarında) sahip olduğu absorpsiyon A, optik yoğunluk (OD) üzerinden direkt olarak ölçülebilir. Nükleik asitlerin konsantrasyonu genellikle bir köre (boş örnek) karşı 260 nm'de A ölçülerek belirlenir. Kontaminantların varlığı, oran hesaplaması ile ayırt edilebilir. Proteinler 280 nm'de absorbladığından dolayı A₂₆₀/A₂₈₀ nm oranı nükleik asitlerin saflığını hesaplamak için kullanılır. Saf DNA için bu değer 1.8'dir. A₂₆₀/A₂₈₀ nm oranı 1,8'in altındaki veya üstündeki DNA örnekleri için yeniden DNA izolasyonu yoluna gidildi. 260 nm dalga

boyunda okunan OD (optik yoğunluk) değeri, sulandırma katsayısı ve DNA katsayısı ile çarpılarak derişim µg/ml cinsinden belirlenir (166).

$$\text{DNA } (\mu\text{g/ml}) = A_{260} \times \text{Sulandırma oranı} \times 50 \text{ (sabit çarpan)} \times \text{Dilüsyon faktörü}$$

3.3.2.3. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)

Yöntemin temeli bir DNA molekülünde çoğaltılmak istenen bölgenin iki ucuna özgü baz dizilerine tamamlayıcı olan 18-20 baz uzunluğunda bir çift sentetik oligonükleotid primer kullanılması ve bu iki primer ile sınırlandırılan bölgenin enzimatik olarak sentezlenmesine dayanır. PZR ile bir hedef DNA parçasından milyonlarca çoğaltmak mümkündür.

PZR reaksiyon içeriği Tablo 3.8, PZR amplifikasyon koşulları Tablo 3.9’de verilmiştir.

Tablo 3.8: PZR reaksiyon içeriği

İçerik	Reaksiyon hacmi
DNA (50 ng/µl)	5 µl (1x)
10x buffer	1,2 µl
dNTP	1,5 µl
MgCl ₂	1,5 µl
Forward-revers primerler (10 pmol/µl)	3 µl
Taq polimeraz	0,2 µl
dH ₂ O	2,6 µl
Toplam reaksiyon hacmi	15 µl

Tablo 3.9: PZR amplifikasyon koşulları

	İlk Denatürasyon	Denatürasyon	Primer bağlanma	Uzama	Denatürasyon	Primer bağlanma	Uzama	Son sentez
Sıcaklık (°C)	97	95	59	72	95	57	72	72
Zaman	7 dk	15 sn	30 sn	20 sn	15 sn	30 sn	20 sn	4 dk
Döngü	1	10			25			1

TRMP8 geni için, rs10166942T/C ve rs11562975G/C polimorfizmlerini belirlemek için ikişer primer seti kullanıldı. Polimorfizmler, primer dizilerindeki farkın görüldüğü tam yerde meydana gelir. Örneğin, gen T aleline sahipse TaqI/T gene bağlanır ve daha sonra amplifiye edilir. Başka bir durumda, hedef nükleotitte bir polimorfizm olduğunda, sonunda C olan primer bölgeye bağlanır ve çoğalır. Amplifikasyonun oluşup oluşmaması bize polimorfizm olup olmadığını söyler. rs10166942T/C ve rs11562975G/C polimorfizmlerini belirlemek için kullanılan primer setleri Tablo 3.10’da gösterildiği gibidir.

Tablo 3.10: rs10166942T/C ve rs11562975G/C polimorfizmlerini belirlemek için kullanılan primer setleri

rs10166942T/C geni primer dizisi:	rs11562975G/C geni primer dizisi
Allel spesifik primerler Ft2:TCTGGAGTCTTTTGTCTCTCTTCGTT Fc2:TCTGGAGTCTTTTGTCTCTCTTCGTC R:GAGAAGGAGTGTGAAGGGGTTT İnternal Kontrol IKP1 5’-gCC TTC CCA ACC ATT CCC TTA-3’ IKP2 5’- TCA Cgg ATT TCT gTT gTg TTC C-3’	Allel spesifik primerler Fg2: GATGACTTCACAAGAGATCCCCTG Fc2: GATGACTTCACAAGAGATCCCCTC R: CTGTGGCTGCTGTGGTTATTG İnternal Kontrol IKP1 5’-gCC TTC CCA ACC ATT CCC TTA-3’ IKP2 5’- TCA Cgg ATT TCT gTT gTg TTC C-3’

3.3.2.4. Jel Elektroforez Analizi

- 1 g agaroz 10X TBE tamponunda çözülerek %1 oranında agaroz yapılmış ve hacmi 100 mL distile suya tamamlanarak kaynatılıp 50-55 °C'ye soğumaya bırakıldı. Daha sonra DNA bantlarını görselleştirmek için 1µL etidyum bromür eklendi.
- Jel yavaşça döküldü ve katılaşmaya bırakıldı. Taraklar jelden çıkarıldıktan sonra, jel 1X TBE tamponu içeren elektroforez tankına konuldu.
- Daha sonra her bir PCR ürünü numunesinden 5'er µl, agaroz jel kuyusuna yüklendi. Yükleme sırasında 100 bp'lik bir Ladder DNA (Norgen, Kanada) ilk kuyucuğa pipetlendi.
- Jel aparatının kapağı, elektrotları ile birlikte, negatif olanın kuyucuklarla aynı tarafta olduğundan emin olarak takıldı. Ardından jel, 100 volta 30 dakika yürütüldü.
- Elektroforez işleminin ardından jeldeki bantlar görüntüleme sistemi (Vilber Lourmat fusion fx5 image program, Fransa) ile görüntülendi.

3.4. İstatistik

Bu çalışma ile ilgili istatistiksel testler, IBM SPSS Statistics 20 programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama \pm Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri (%) verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro Wilk testinden yararlanılmıştır. Normal dağılıma uyan sürekli verilerin iki grupta karşılaştırılmasında T test, normal dağılıma uymayan verilerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli verilerin (ölçek puanları) İki'den fazla gruplu değişkenlerle karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular ve Klinik Özellikler

Çalışmaya 60 hasta ve 40 sağlıklı birey olmak üzere toplam 100 kişi alındı. Hasta grubundaki bireylerin yaşları 23 ile 60 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması 42.43 ± 9.36 yıl, kontrol grubundaki bireylerin yaşları 28 ile 55 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması 41.92 ± 7.26 yıl idi. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalamaları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Hasta grubundaki bireylerin BMI ortalaması 27.42 ± 4.48 , kontrol grubundaki bireylerin BMI ortalaması 26.19 ± 3.24 idi. Hasta ve Kontrol grubundaki bireylerin BMI ortalamaları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin 20-29, 40-49, 50-60 yaş gruplarında olma oranları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Hasta grubundaki bireylerin %81.7'si kadın, %18.3'ü erkektir. Kontrol grubundaki bireylerin %80'i kadın, %20'si erkektir. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyet dağılımları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin meslek dağılımları arasında fark saptandı ($p < 0.01$). Hasta grubundaki bireylerde ev hanımı olma oranı kontrol grubuna göre daha fazla, memur ve işçi olma oranı kontrol grubuna göre daha düşük idi.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin eğitim düzeyleri arasında fark saptandı ($p < 0.05$). Hasta grubundaki bireylerde ilkökul ve ortaokul mezunu olma oranı kontrol grubuna göre daha fazla, üniversite mezunu olma oranı kontrol grubuna göre daha düşük idi.

Hasta grubundaki bireylerin %86.7'si evli, %6.7'si bekar, %6.7'si duldu. Kontrol grubundaki bireylerin %85'i evli, %12.5'i bekar, %2.5'i duldu. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin medeni durumları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Hasta grubundaki bireylerin %41.7'si sigara kullanıyor, %58.3'ü sigara kullanmıyordu. Kontrol grubundaki bireylerin %40'ı sigara kullanıyor, %60'ı sigara kullanmıyordu. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin sigara kullanma oranları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). Hasta grubunda alkol kullanan 1 kişi kontrol grubunda ise kullanan bulunmadığı için karşılaştırma yapılmadı.

Hasta grubundaki bireylerin %16.7'sinin egzersiz alışkanlığı vardır. Kontrol grubundaki bireylerin %10'unun egzersiz alışkanlığı vardı. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin egzersiz yapma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hasta ve Kontrol gruplarındaki bireylerin demografik özellikleri

	Hasta		Kontrol		Test istatistiği	p
	$\bar{x}\pm SS$	Medyan (Min-Max)	$\bar{x}\pm SS$	Medyan (Min-Max)		
Yaş	42.43±9.36 43.5 (23-60)		41.92±7.26 42 (28-55)		t=0.305	0.761
BMI	27.42±4.48 27.5 (17.3-39.4)		26.19±3.24 26.1 (18.5-33.1)		t=1.490	0.139
	n	%	n	%		
Yaş grup						
20-39 yaş	26	43.3	13	32.5	$\chi^2 = 4.887$	0.087
40-49 yaş	20	33.3	22	55		
50-60 yaş	14	23.3	5	12.5		
Cinsiyet						
Kadın	49	81.7	32	80	$\chi^2 = 0.043$	0.835
Erkek	11	18.3	8	20		
Meslek						
Ev hanımı	36	60	9	22.5	$\chi^2 = 17.566$	0.002
Emekli	1	1.7	0	0		
Memur	9	15	15	37.5		
Serbest meslek	8	13.3	5	12.5		
İşçi	6	10	11	27.5		
Eğitim durumu						
İlkokul	21	35	11	27.5	$\chi^2 = 8.871$	0.031
Ortaokul	11	18.3	2	5.0		
Lise	16	26.7	9	22.5		
Üniversite	12	20	18	45		
Medeni durum						

Evli	52	86.7	34	85	$\chi^2 = 1.654$	0.442
Bekar	4	6.7	5	12.5		
Dul	4	6.7	1	2.5		
Sigara kullanımı						
Evet	25	41.7	16	40	$\chi^2 = 0.028$	0.868
Hayır	35	58.3	24	60		
Alkol kullanımı						
Evet	1	1.7	0	0	-	-
Hayır	59	98.3	40	100		
Egzersiz alışkanlığı						
Var	10	16.7	4	10	$\chi^2 = 0.886$	0.347
Yok	50	83.3	36	90		

Hastaların şikâyet süresi ortalaması 6.47 ± 4.28 yıl, tanı süresi ortalaması 2.69 ± 2.16 yıl olarak saptandı. Hastaların şikâyetlerinin başlama süresi ortalaması 6.47 ± 4.28 yıl, tanıya kadar geçen süre ortalaması 3.78 ± 3.47 yıl olarak saptandı. Hastaların % 28.3'ünde aile öyküsü, %30'unda ilaç kullanımı saptandı. İlaç kullanan hastalarda Duloksetin kullanım oranı %77.8, Pregabalin kullanım oranı %16.7, Venlefağsin kullanım oranı %5.6 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunun hastalık özellikleri tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Hasta grubundaki bireylerin hastalık özellikleri

	$\bar{x} \pm SS$ Medyan (Min-Max)
Şikâyet süresi	6.47 ± 4.28 5 (0.5-20)
Tanı süresi	2.69 ± 2.16 2 (0.3-10)
Tanıya kadar geçen süre	3.78 ± 3.47 2.6 (0-15)
	n
	%

Aile öyküsü		
Var	17	28.3
Yok	43	71.7
İlaç kullanımı yok		
Evet	42	70
Hayır	18	30
Duloksetin kullanımı (n=18)		
Evet	14	77.8
Hayır	4	22.2
Pregabalin kullanımı		
Evet	3	16.7
Hayır	15	83.3
Gabapentin kullanımı		
Evet	-	-
Hayır	18	100
Venlefaksin kullanımı		
Evet	1	5.6
Hayır	17	94.4
Pregabalin-duloksetin kullanımı		
Evet	-	-
Hayır	18	100

Hasta grubundaki bireylerin Yaygın ağrı skoru ortalaması 12.88 ± 3.14 , kontrol grubundaki bireylerin 2.12 ± 1.58 idi. Hasta ve Kontrol grubundaki bireylerin Yaygın ağrı skorları arasında fark saptandı ($p < 0.001$). Hasta grubundaki bireylerin Yaygın ağrı skorları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek idi.

Hasta grubundaki bireylerin Semptom şiddet skoru ortalaması 8.73 ± 1.72 , kontrol grubundaki bireylerin 2.12 ± 1.26 idi. Hasta ve Kontrol grubundaki bireylerin Semptom şiddet skorları arasında fark saptandı ($p < 0.001$). Hasta grubundaki bireylerin Semptom şiddet skorları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek idi. Hasta ve kontrol grubunun yaygın ağrı ve semptom şiddet skorları tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3: Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin yaygın ağrı ve semptom şiddet skorları

	Hasta	Kontrol	Test istatistiği	p
	$\bar{x}\pm SS$ Medyan (Min-Max)	$\bar{x}\pm SS$ Medyan (Min-Max)		
Yaygın ağrı skoru	12.88±3.14 13 (7-19)	2.12±1.58 2 (0-5)	U=0.000	0.000
Semptom şiddet skoru	8.73±1.72 9 (4-11)	2.12±1.26 2 (0-6)	U=10.0	0.000

Hasta grubundaki bireylerin VAS değerleri ortalaması 6.95 ± 1.85 , kontrol grubundaki bireylerin 1.60 ± 1.58 idi. Hasta ve Kontrol grubundaki bireylerin VAS değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Hasta grubundaki bireylerin VAS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek idi.

Hasta grubundaki bireylerin YŞÖ puanları ortalaması 5.51 ± 1.27 , kontrol grubundaki bireylerin 1.99 ± 1.43 idi. Hasta ve Kontrol grubundaki bireylerin YŞÖ puanları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Hasta grubundaki bireylerin YŞÖ puanları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek idi.

Hasta grubundaki bireylerin FEA puanları ortalaması 62.78 ± 16.95 , kontrol grubundaki bireylerin 13.93 ± 10.30 idi. Hasta ve Kontrol grubundaki bireylerin FEA puanları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Hasta grubundaki bireylerin FEA puanları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek idi.

Hasta grubundaki bireylerin BDÖ puanları ortalaması 18.86 ± 8.56 , kontrol grubundaki bireylerin 6.92 ± 5.30 idi. Hasta ve Kontrol grubundaki bireylerin BDÖ puanları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Hasta grubundaki bireylerin BDÖ puanları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek idi.

Hasta grubundaki bireylerin PUKİ puanları ortalaması 10.63 ± 3.65 , kontrol grubundaki bireylerin 4.95 ± 3.37 idi. Hasta ve Kontrol grubundaki bireylerin PUKİ puanları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Hasta grubundaki bireylerin PUKİ puanları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek idi.

Hasta grubundaki bireylerin MMT puanları ortalaması 27.71 ± 1.95 , kontrol grubundaki bireylerin 29.17 ± 1.05 idi. Hasta ve Kontrol grubundaki bireylerin MMT

puanları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Hasta grubundaki bireylerin MMT puanları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük idi. Hasta ve kontrol grubunun VAS, YŞÖ, FEA, BDÖ, PUKİ ve MMT skorları Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin VAS, Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), Beck Depresyon Ölçeği ölçeği (BDÖ), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Mini Menatal Test (MMT) puanları

	Hasta	Kontrol	Test istatistiği	p
	$\bar{x}\pm SS$ Medyan (Min-Max)	$\bar{x}\pm SS$ Medyan (Min-Max)		
VAS	6.95±1.85 7 (3-10)	1.60±1.58 1 (0-5)	U=53.0	0.000
YŞÖ	5.51±1.27 5.6 (2.4-7)	1.99±1.43 1.6 (0-6.1)	U=110.0	0.000
FEA	62.78±16.95 62.67 (14-98)	13.93±10.30 11.36 (0 - 41.20)	U=29.0	0.000
BDÖ	18.86±8.56 20 (2-37)	6.92±5.30 6 (0-21)	U=303.0	0.000
PUKİ	10.63±3.65 10.5 (3-19)	4.95±3.37 4 (0-13)	U=316.5	0.000
MMT	27.71±1.95 28 (21-30)	29.17±1.05 30 (27-30)	U=624.5	0.000

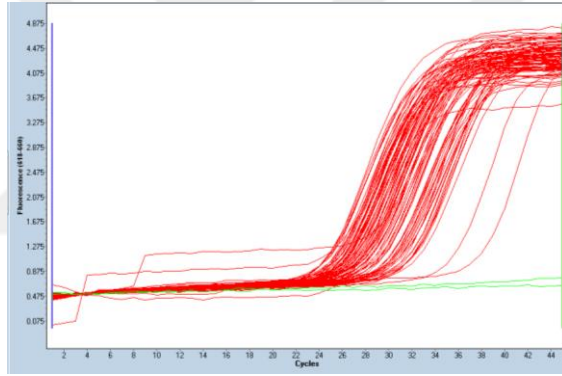
Hasta ve Kontrol gruplarındaki bireylerin PUKİ dereceleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Hasta grubundaki bireylerin PUKİ puanlarınının 6 dan büyük olma oranı (%91.7) kontrol grubundaki bireylere (%35) göre anlamlı düzeyde fazla idi. Hasta ve Kontrol gruplarındaki bireylerin PUKİ dereceleri tablo 4.5’te gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Hasta ve Kontrol gruplarındaki bireylerin PUKİ dereceleri

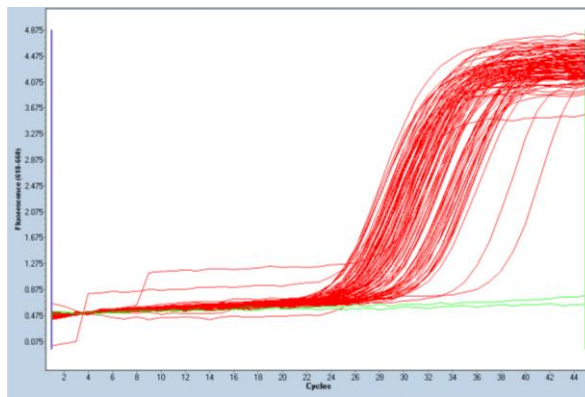
	Hasta		Kontrol		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
PUKİ DECESİ						
<6 iyi	5	8.3	26	65	$\chi^2 = 36.029$	0.000
>6 kötü	55	91.7	14	35		

4.2. Hasta ve kontrol gruplarında TRPM8 gen ekspresyon düzeylerinin analizi

qPCR gerçekleştirildikten sonra, TRPM8 ve endojen kontrol geni GAPDH için amplifikasyon grafiği aşağıdaki gibidir.



Şekil 4: TRPM8 amplifikasyon grafiği



Şekil 5: Endojen kontrol geni (GAPDH) amplifikasyon grafiği

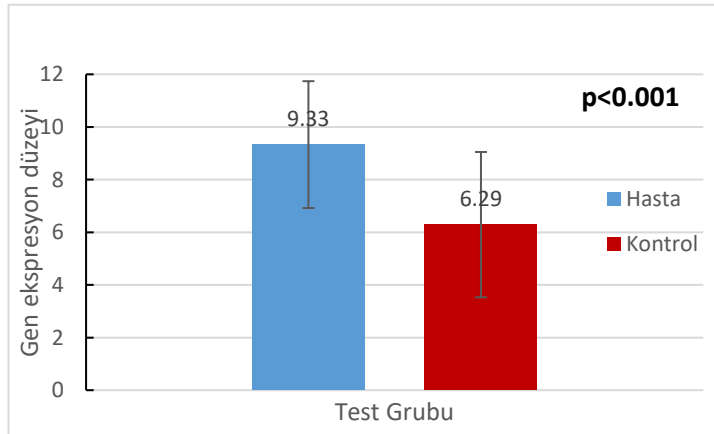
Daha sonra, qPCR ile incelenen tüm numunelerin Ct değerleri için Ct ortalaması, çift bir şekilde hesaplandı. Ct ortalamaları, kan örneklerinde TRPM8 için ΔCt hesaplamaları için kullanıldı. Daha sonra, bağıl gen ekspresyonunu (kat değişimi) tahmin etmek için, TRPM8'in $\Delta\Delta Ct$ 'leri hesaplandı.

Hasta grubundaki bireylerin gen ekspresyon düzeyleri ortalaması 9.33 ± 2.41 , kontrol grubundaki bireylerin 6.29 ± 2.76 idi. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin gen ekspresyon düzeyleri arasında fark saptandı ($p < 0.001$). Hasta grubundaki bireylerin gen ekspresyon düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek idi. Hasta ve kontrol grubu kat değişimi (fold change) 8,24 olarak saptandı. Bu değere göre kontrol grubuna göre hasta grubunda 8,24 kat artış tespit edildi. Hasta ve kontrol grubunda ilgili genlere ait gen ekspresyon değerleri Tablo 4.6'da ve Grafik 1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6: Hasta ve Kontrol gruplarındaki bireylerin TRPM8 gen ekspresyon değerleri

	Hasta	Kontrol	Test istatistiği	p
	$\bar{x} \pm SS$ Medyan (Min-Max)	$\bar{x} \pm SS$ Medyan (Min-Max)		
$\Delta\Delta Ct$	9.33 ± 2.41 9.48 (2.82-13.63)	6.29 ± 2.76 6.47 (0.68-11.10)	U=482.5	0.000

Grafik 1: TRPM8 gen ekspresyon düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması



Hasta grubundaki bireylerde cinsiyet, yaş grupları, eğitim düzeyleri, evli/bekar/dul olmaları, sigara kullanımı, egzersiz alışkanlıkları, aile öyküsü ve ilaç kullanım durumları ile gen ekspresyon düzeyleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Hasta grubundaki bireylerde Duloksetin kullananlarla kullanmayanların gen ekspresyon düzeyleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Hasta grubundaki bireylerde klinik değişkenlerle gen ekspresyon düzeylerinin ($\Delta\Delta CT$ değerlerinin) karşılaştırılması tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7: Hasta grubundaki bireylerde klinik değişkenlerle gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması

HASTA	$\Delta\Delta CT$			Test istatistiği	p
	n	$\bar{x}\pm SS$	Medyan (Min-Max)		
Yaş grup					
20-39	26	9.43 \pm 2.41	9.40 (3.90-13.63)	$\chi^2=0.762$	0.683**
40-49	20	9.11 \pm 2.31	9.12 (2.82-12.23)		
50-60	14	9.48 \pm 2.68	9.87 (4.08-12.91)		
Cinsiyet					
Kadın	49	9.39 \pm 2.41	9.38 (2.82-13.63)	U=249.0	0.695*
Erkek	11	9.07 \pm 2.51	10.47 (4.34-11.47)		
Eğitim durumu					
İkokul	21	9.55 \pm 2.41	9.54 (4.08-12.91)	$\chi^2=0.967$	0.809**
Ortaokul	11	9.50 \pm 2.19	9.27 (6.57-13.63)		
Lise	16	8.80 \pm 2.82	8.95 (2.82-12.23)		
Üniversite	12	9.49 \pm 2.18	9.29 (4.34-11.56)		
Medeni durum					
Evli	52	9.42 \pm 2.31	9.53 (2.82-12.91)	U=176.0	0.487*
Bekar/dul	8	8.76 \pm 3.11	8.98 (3.90-13.63)		
Sigara					
Var	25	9.25 \pm 2.38	9.21 (3.90-13.63)	U=393.0	0.505*
Yok	35	9.39 \pm 2.46	9.54 (2.82-12.01)		

Alkol						
Var	1	-	-	-	-	
Yok	59	-	-			
Egzersiz alışkanlığı						
Var	10	10.22±2.81	11.13 (2.82-12.33)	U=155.0	0.060*	
Yok	50	9.15±2.31	9.25 (3.90-13.63)			
Ailede fibromiyalji öyküsü						
Var	17	9.72±2.29	10.21 (3.90-12.91)	U=314.0	0.398*	
Yok	43	9.18±2.46	9.38 (2.82-13.63)			
İlaç YOK						
Evet	42	9.40±2.46	9.40 (3.90-13.63)	U=352.0	0.675	
Hayır	18	9.17±2.34	9.53 (2.82-11.48)			
Duloksetin kullanımı						
Evet	14	9.18±2.52	9.87 (2.82-11.48)	U=311.0	0.848	
Hayır	46	9.38±2.40	9.32 (3.90-13.63)			

** Kruskal Wallis Varyans Analizi

* Mann Whitney U test

Kontrol grubundaki bireylerde cinsiyet, yaş grupları, eğitim düzeyleri, evli/bekar/dul olmaları, sigara kullanımı, egzersiz alışkanlıkları, aile öyküsü ve ilaç kullanım durumları ile gen ekspresyon düzeyleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Kontrol grubundaki bireylerde klinik değişkenlerle gen ekspresyon düzeylerinin ($\Delta\Delta\text{CT}$ değerlerinin) karşılaştırılması tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8: Kontrol grubundaki bireylerde klinik değişkenlerle gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması

KONTROL	$\Delta\Delta\text{CT}$			Test istatistiği	p
	n	$\bar{x}\pm\text{SS}$	Medyan (Min-Max)		
Yaş grup					
20-39	13	6.04±2.72	6.46 (0.68-11.10)	$\chi^2=3.924$	0.141**
40-49	22	6.86±2.78	7.27 (1.83-10.94)		
50-60	5	4.40±2.20	4.13 (1.22-6.79)		
Cinsiyet					
Kadın	32	6.37±2.76	6.47 (0.68-11.10)	U=116.0	0.703*
Erkek	8	5.97±2.91	6.48 (1.22-10.73)		
Eğitim durumu					
İkokul	11	6.30±2.23	6.14 (3.74-10.82)	$\chi^2=1.248$	0.742**
Ortaokul	2	8.70±3.16	8.70 (6.46-10.94)		
Lise	9	6.19±2.19	6.14 (2.48-9.46)		
Üniversite	18	6.06±3.24	6.66 (0.68-11.10)		
Medeni durum					
Evli	34	5.81±2.66	6.13 (0.68-10.94)	U=31.0	0.005*
Bekar/dul	6	8.99±1.59	8.55 (7.20-11.10)		
Sigara					
Var	16	5.66±2.66	5.64 (1.22-10.94)	U=147.0	0.222*
Yok	24	6.70±2.80	6.82 (0.68-11.10)		
Alkol					
Var	0	-	-	-	-
Yok	40	-	-	-	-
Egzersiz alışkanlığı					
Var	4	7.52±3.39	8.15 (3.04-10.73)	U=52.0	0.394*
Yok	36	6.15±2.70	6.30 (0.68-11.10)		

** Kruskal Wallis Varyans Analizi

* Mann Whitney U test

Hasta grubundaki bireylerde yaş, VKI, Şikayet süresi, Tanı süresi ile gen ekspresyon düzeyleri arasında ilişki bulunmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.9) Kontrol grubundaki bireylerde yaş, VKI ile gen ekspresyon düzeyleri ($\Delta\Delta CT$ değerleri) arasında ilişki bulunmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.10)

Tablo 4.9: Hasta grubundaki bireylerde gen ekspresyon düzeyleri ($\Delta\Delta CT$ değerleri) ile yaş, VKI, şikayet süresi ve tanı süresi arasındaki korelasyon

	$\Delta\Delta CT$	
	r^*	p
Yaş	-0.054	0.685
VKI	-0.040	0.759
Şikayet süresi	0.021	0.876
Tanı süresi	-0.145	0.270

* Spearman's Korelasyon Katsayısı

Tablo 4.10: Kontrol grubundaki bireylerde gen ekspresyon düzeyleri ($\Delta\Delta CT$ değerleri) ile yaş, VKI değerleri arasındaki korelasyon

	$\Delta\Delta CT$	
	r	p
Yaş	-0.009	0.957
VKI	0.184	0.255

* Spearman's Korelasyon Katsayısı

Tüm bireylerde yaş grupları arasında ve kadınlarla erkeklerin gen ekspresyon düzeyleri açısından fark bulunmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.11)

Tablo 4.11: Tüm katılımcılarda yaş, grupları ve cinsiyet ile gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırılması

	$\Delta\Delta CT$			Test istatistiği	p
	n	$\bar{x}\pm SS$	Medyan (Min-Max)		
Yaş grup					
20-39	39	8.30 \pm 2.96	8.87 (0.68-13.63)	$\chi^2=0.442$	0.802**
40-49	42	7.93 \pm 2.78	8.22 (1.83-12.23)		
50-60	19	8.14 \pm 3.40	9.21 (1.22-12.91)		
Cinsiyet					
Kadın	81	8.19 \pm 2.94	8.70 (0.68-13.63)	U=705.0	0.571*
Erkek	19	7.77 \pm 3.04	7.80 (1.22-11.47)		

Hasta grubundaki bireylerde VAS değerleri ile gen ekspresyon düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r=0.264$ $p<0.05$). Hasta grubundaki bireylerde yaygın ağrı, semptom şiddet skorları, YŞÖ, FEA, BDÖ, PUKİ ve MMT puanları ile gen ekspresyon düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.12)

Tablo 4.12: Hasta Grubundaki bireylerde yaygın ağrı, semptom şiddet skorları, VAS, Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), fonksiyonel değerlendirmesi için Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), Beck Depresyon Ölçeği ölçeği (BDÖ), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Mini Menatal Test (MMT) puanları ile gen ekspresyon düzeyleri arasındaki korelasyon

HASTA	$\Delta\Delta CT$	
	r	p
Yaygın ağrı skoru	0.158	0.227
Semptom şiddet skoru	0.089	0.501
VAS	0.264	0.042
YŞÖ	0.202	0.121
FEA	0.095	0.468
BDÖ	-0.098	0.454
PUKİ	0.062	0.636
MMT	-0.207	0.112

Kontrol Grubundaki bireylerde yaygın ağrı, semptom şiddet skorları, VAS, YŞÖ, FEA, BDÖ, PUKİ ve MMT puanları ile gen ekspresyon düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.13)

Tablo 4.13: Kontrol Grubundaki bireylerde yaygın ağrı, semptom şiddet skorları, VAS, Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), fonksiyonel değerlendirmesi için Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), Beck Depresyon Ölçeği ölçeği (BDÖ), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Mini Menatal Test (MMT) puanları ile gen ekspresyon düzeyleri arasındaki korelasyon

KONTROL	$\Delta\Delta CT$	
	r	p
Yaygın ağrı skoru	-0.060	0.712
Semptom şiddet skorU	0.104	0.522
VAS	-0.018	0.911
YŞÖ	0.111	0.497
FEA	0.167	0.304
BDÖ	0.240	0.135
PUKİ	-0.097	0.550
MMT	-0.094	0.565

Tüm katılımcılarda yaygın ağrı skorları ile gen ekspresyon düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r=0.472$ $p<0.001$). Tüm katılımcılarda Semptom şiddet skorları ile gen ekspresyon düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r=0.477$ $p<0.001$). Tüm katılımcılarda VAS skorları ile gen ekspresyon düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r=0.504$ $p<0.001$). Tüm katılımcılarda YŞÖ puanları ile gen ekspresyon düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r=0.476$ $p<0.001$). Tüm katılımcılarda FEA puanları ile gen ekspresyon düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r=0.467$ $p<0.001$). Tüm katılımcılarda BDÖ puanları ile gen ekspresyon düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r=0.374$, $p<0.001$). Tüm katılımcılarda PUKİ puanları ile gen ekspresyon düzeyleri

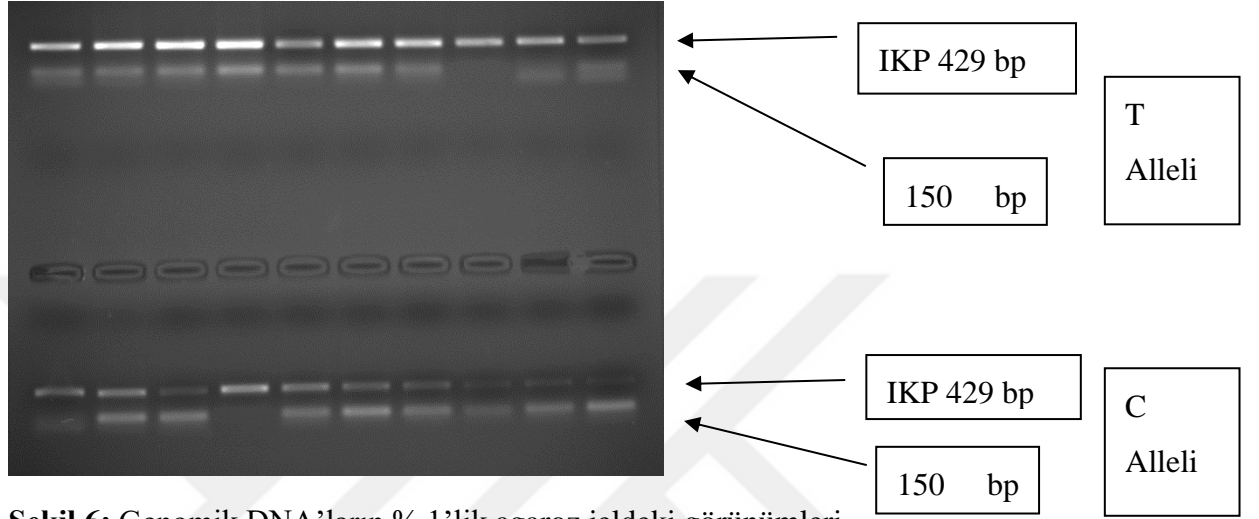
arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r=0.305$, $p<0.01$). Tüm katılımcılarda MMT puanları ile gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı ($r=-0.356$, $p<0.001$). (Bireylerin $\Delta\Delta CD$ değerleri arttıkça MMT puanları azalmakta) (Tablo 4.14)

Tablo 4.14: Tüm katılımcılarda yaygın ağrı , semptom şiddet skorları, VAS, Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), fonksiyonel değerlendirme için Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), Beck Depresyon Ölçeği ölçeği (BDÖ), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Mini Menatal Test (MMT) puanları ile gen ekspresyon düzeyleri arasındaki korelasyon

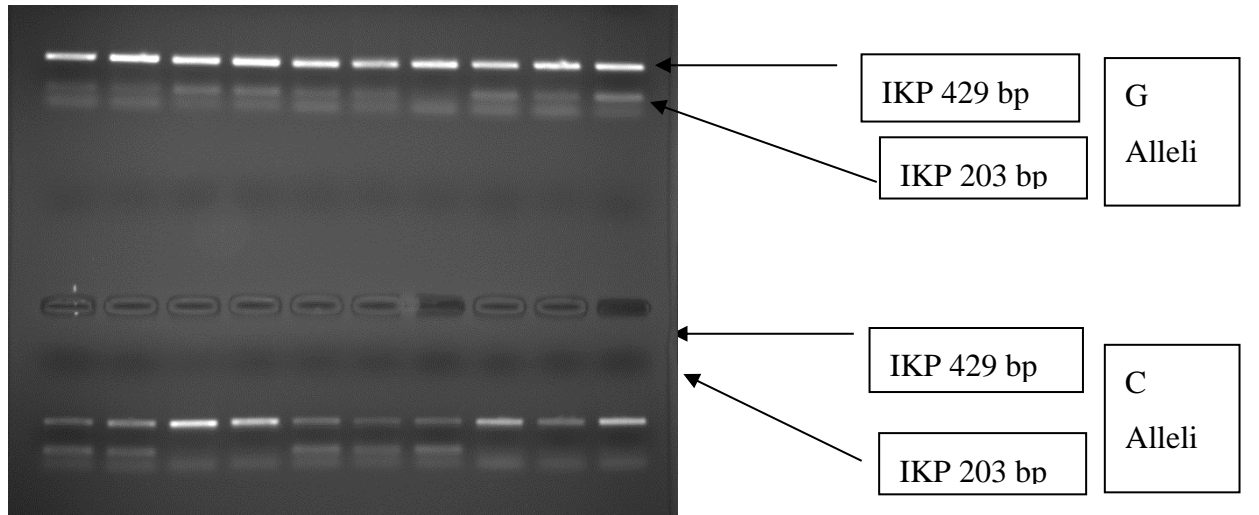
TÜM KATILIMCILARDA	$\Delta\Delta CT$	
	r	p
Yaygın ağrı skoru	0.472	0.000
Semptom şiddet skoru	0.477	0.000
VAS	0.504	0.000
YŞÖ	0.476	0.000
FEA	0.467	0.000
BDÖ	0.374	0.000
PUKİ	0.305	0.002
MMT	-0.356	0.000

4.3. Hasta ve kontrol gruplarında TRPM8 gen polimorfizm düzeylerinin analizi

İzole edilen tüm genomik DNA'lar %1 (w/v)'lik agaroz jel elektroforezinde analiz edilmiştir. Genomik DNA'lara ait bantlar ultraviyole (U.V) ışık altında parlak ve net tekli bantlar halinde gözlemlenmiştir (Şekil 7 -8).



Şekil 6: Genomik DNA'ların % 1'lik agaroz jeldeki görünüşleri. (TRPM8 rs10166942)



Şekil 7: Genomik DNA'ların % 1'lik agaroz jeldeki görünüşleri. (TRPM8 rs11562975)

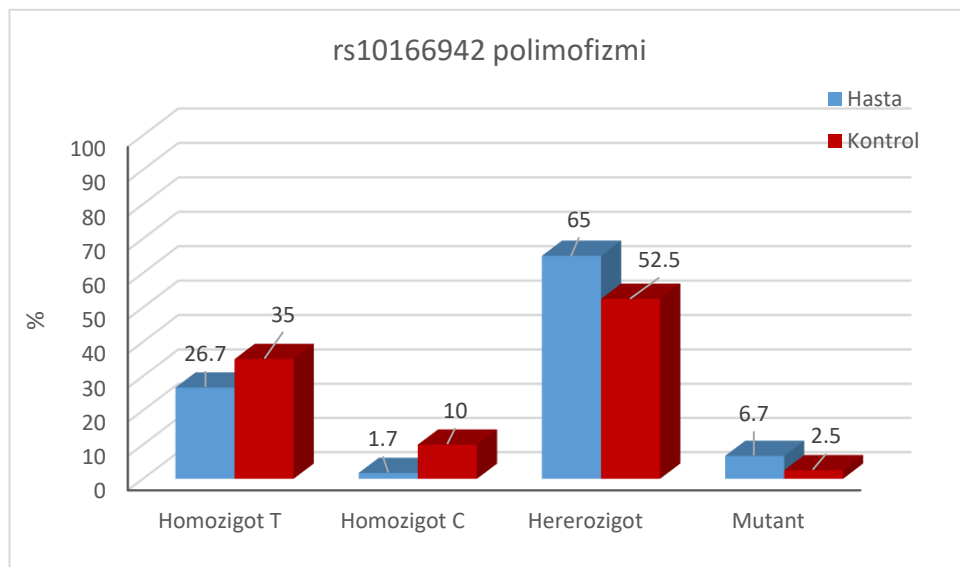
Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin rs10166942 polimorfizmi dağılımları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin rs11562975 polimorfizmi dağılımları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.15)

Tablo 4.15: Hasta ve Kontrol gruplarında rs10166942 polimorfizmi ve rs11562975 polimorfizmi dağılımları

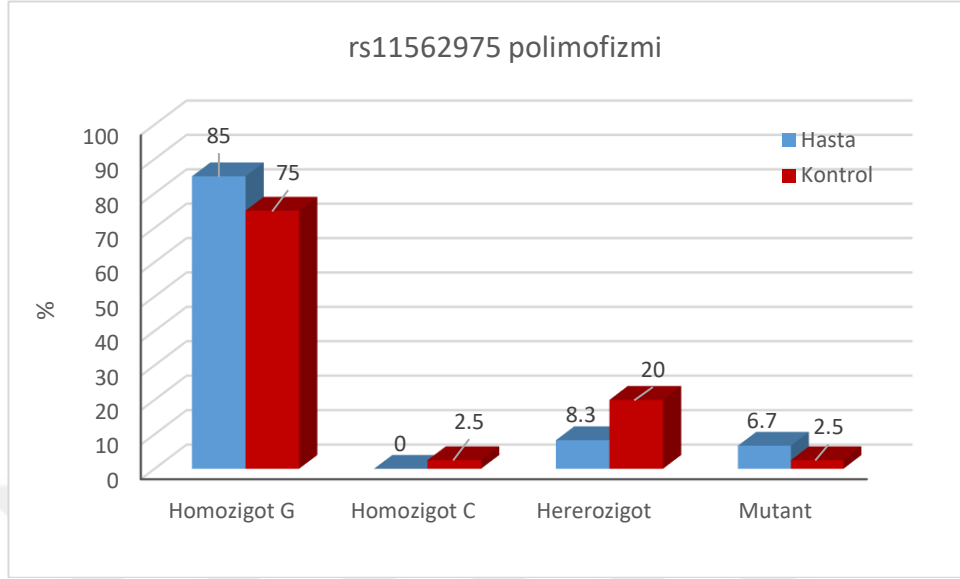
	Hasta		Kontrol		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
rs10166942 polimorfizmi						
Homozigot T	16	26.7	14	35	$\chi^2 = 4.979$	0.149*
Homozigot C	1	1.7	4	10		
Heterozigot	39	65	21	52.5		
Mutant	4	6.7	1	2.5		
rs11562975 polimorfizmi						
Homozigot G	51	80.5	30	75	$\chi^2 = 5.142$	0.140*
Homozigot C	0	0	1	2.5		
Heterozigot	5	8.3	8	20		
Mutant	4	6.7	1	2.5		

* Fisher's Exact test

Grafik 2: Hasta ve Kontrol gruplarında rs10166942 polimorfizmi dağılımları



Grafik 3: Hasta ve Kontrol gruplarında rs11562975 polimorfizmi dağılımları



Hasta grubundaki kadınlarla Kontrol grubundaki kadınların rs10166942 polimorfizim dağılımları arasında fark saptandı ($p < 0.05$). Kontrol grubundaki kadınlarda Homozigot T ve Homozigot C oranının daha fazla, hasta grubundaki kadınlarda ise Heterozigot (T/C) ve mutant olma oranının daha fazla olduğu görüldü. Hasta grubundaki erkeklerle Kontrol grubundaki erkeklerin rs10166942 polimorfizim dağılımları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.16)

Hasta grubundaki kadınlarla kontrol grubundaki kadınların rs11562975 polimorfizim dağılımları arasında fark saptandı ($p < 0.05$). Kontrol grubundaki kadınlarda Heterozigot (G/C) oranının daha fazla, hasta grubundaki kadınlarda ise Homozigot G ve mutant olma oranının daha fazla olduğu görüldü. Hasta grubundaki erkeklerle Kontrol grubundaki erkeklerin rs11562975 polimorfizim dağılımları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.16)

Tablo 4.16: Kadınlarda ve erkeklerde Hasta ve Kontrol gruplarında rs10166942 polimorfizmi ve rs11562975 polimorfizmi dağılımları

	Kadın		Erkek	
	Hasta n (%)	Kontrol n (%)	Hasta n (%)	Kontrol n (%)
rs10166942 polimorfizmi				
Homozigot T	13 (26.5)	12 (37.5)	3 (27.3)	2 (25)
Homozigot C	0 (0)	4 (12.5)	1 (9.1)	0 (0)
Heterozigot	32 (65.3)	16 (50)	7 (63.6)	5 (62.5)
Mutant	4 (8.2)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
Test istatistiği	$\chi^2 = 9.383$		$\chi^2 = 2.083$	
p	0.014*		0.878*	
rs11562975 polimorfizmi				
Homozigot G	41 (83.6)	23 (71.9)	10 (90.9)	7 (87.5)
Homozigot C	0 (0)	1 (3.1)	-	-
Heterozigot	4 (8.2)	8 (25)	1 (9.1)	0 (0)
Mutant	4 (8.2)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
Test istatistiği	$\chi^2 = 7.569$		$\chi^2 = 1.974$	
p	0.029*		0.678*	

* Fisher's Exact test

Hasta grubundaki 20-39 yaş arasındaki bireylerle kontrol grubundaki 20-39 yaş arasındaki bireylerin rs10166942 polimorfizim dağılımları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Hasta grubundaki 40-49 yaş arasındaki bireylerle kontrol grubundaki 40-49 yaş arasındaki bireylerin rs10166942 polimorfizim dağılımları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Hasta grubundaki 50-60 yaş arasındaki bireylerle kontrol grubundaki 50-60 yaş arasındaki bireylerin rs10166942 polimorfizim dağılımları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). (Tablo 4.17)

Hasta grubundaki 20-39 yaş arasındaki bireylerle kontrol grubundaki 20-39 yaş arasındaki bireylerin rs11562975 polimorfizm dağılımları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta grubundaki 40-49 yaş arasındaki bireylerle kontrol grubundaki 40-49 yaş arasındaki bireylerin rs11562975 polimorfizm dağılımları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta grubundaki 50-60 yaş arasındaki bireylerle kontrol grubundaki 50-60 yaş arasındaki bireylerin rs11562975 polimorfizm dağılımları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.17)

Tablo 4.17: Yaş gruplarında Hasta ve Kontrol rs10166942 polimorfizmi ve rs11562975 polimorfizmi dağılımları

	20-39		40-49		50-60	
	Hasta n (%)	Kontrol n (%)	Hasta n (%)	Kontrol n (%)	Hasta n (%)	Kontrol n (%)
rs10166942 polimorfizmi						
Homozigot T	10 (38.5)	4 (30.8)	6 (30)	10 (45.5)	0 (0)	1 (20)
Homozigot C	0 (0)	2 (15.4)	1 (5)	1 (4.5)	13 (92.9)	3 (60)
Heterozigot	13 (50)	7 (53.8)	13 (65)	11(50)	-	-
Mutant	3 (11.5)	0 (0)	-	-	1 (7.1)	1 (20)
Test istatistiği	$\chi^2 =4.537$		$\chi^2 =1.302$		$\chi^2 =3.764$	
p	0.171*		0.667*		0.155*	
rs11562975 polimorfizmi						
Homozigot G	21 (80.8)	11 (84.6)	19 (95)	16 (72.7)	11 (78.6)	3 (60)
Homozigot C	-	-	-	-	0 (0)	1 (20)
Heterozigot	2 (7.7)	2 (15.4)	1 (5)	6 (27.3)	2 (14.3)	0 (0)
Mutant	3 (11.5)	0 (0)	-	-	-	-
Test istatistiği	$\chi^2 =1.747$		$\chi^2 =3.742$		$\chi^2 =3.868$	
p	0.555*		0.096*		0.272*	

* Fisher's Exact test

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin rs10166942 T allel ve C allel dağılımları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.18)

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin rs11562975 G allel ve C allel dağılımları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.18)

Tablo 4.18: Hasta ve kontrol gruplarında rs10166942 allel ve rs11562975 allel dağılımları

	Hasta		Kontrol		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
rs10166942 allel						
Homozigot T	16	26.7	14	35	$\chi^2 = 4.979$	0.149*
Homozigot C	1	1.7	4	10		
Heterozigot	39	65	21	52.5		
Mutant	4	6.7	1	2.5		
rs10166942 T allel						
Var	55	91.6	35	87.5	$\chi^2 = 3.830$	0.182*
Yok	1	1.7	4	10		
Mutant	4	6.7	1	2.5		
rs10166942 C allel						
Var	40	66.7	25	62.5	$\chi^2 = 1.334$	0.494*
Yok	16	26.7	14	35		
Mutant	4	6.7	1	2.5		
rs11562975 allel						
Homozigot G	51	80.5	30	75	$\chi^2 = 5.142$	0.140*
Homozigot C	0	0	1	2.5		
Heterozigot	5	8.3	8	20		
Mutant	4	6.7	1	2.5		
rs11562975 G allel						
Var	56	93.3	38	95	$\chi^2 = 2.113$	0.351*
Yok	0	0	1	2.5		
Mutant	4	6.7	1	2.5		

rs11562975 C allel						
Var	5	8.3	9	22.5	$\chi^2 = 4.300$	0.115*
Yok	51	85	30	75		
Mutant	4	6.7	1	2.5		

*Fishers Exact Test

Hasta grubundaki kadınlarla kontrol grubundaki kadınların rs10166942 T allel dağılımları arasında fark saptandı ($p < 0.05$). Hasta grubundaki kadınlarda T allel ve mutant olma oranının daha fazla olduğu görüldü. Hasta grubundaki kadınlarla Kontrol grubundaki kadınların rs10166942 C allel dağılımları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). Hasta grubundaki erkeklerle Kontrol grubundaki erkeklerin rs10166942 T allel dağılımları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). Hasta grubundaki erkeklerle Kontrol grubundaki erkeklerin rs10166942 C allel dağılımları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). (Tablo 4.19)

Hasta grubundaki kadınlarla kontrol grubundaki kadınların rs11562975 G allel dağılımları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). Hasta grubundaki kadınlarla Kontrol grubundaki kadınların rs11562975 C allel dağılımları arasında fark saptandı ($p < 0.05$). Hasta grubundaki kadınlarda rs11562975 C allel varlığı daha düşük idi. Hasta grubundaki erkeklerle Kontrol grubundaki erkeklerin rs11562975 G allel dağılımları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). Hasta grubundaki erkeklerle Kontrol grubundaki erkeklerin rs11562975 C allel dağılımları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). (Tablo 4.19)

TRPM8 rs10166942 polimorfizmi ile ilgili TT, CC, TC, mutant genotiplerinin sıklıkları sırasıyla hasta grubundaki kadınlarda %26.5, 0, %65.3, %8.2 ve kontrol grubundaki kadınlarda %37.5, %12.5, %50, 0 olarak bulunmuştur. TRPM8 rs11562975 polimorfizmi ile ilgili GG, CC, GC, mutant genotiplerinin sıklıkları sırasıyla hastala kadınlarda %83.6, 0, %8.2, %8.2 ve kontrol grubundaki kadınlarda %71.9, %3.1, %25, 0 olarak bulundu (Tablo 4.19).

Tablo 4.19: Kadınlarda ve erkeklerde hasta ve kontrol gruplarında rs10166942 allel ve rs11562975 allel dağılımları

	Kadın		Erkek	
	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
rs10166942 allel				
Homozigot T	13 (26.5)	12 (37.5)	3 (27.3)	2 (25)
Homozigot C	0 (0)	4 (12.5)	1 (9.1)	0 (0)
Heterozigot	32 (65.3)	16 (50)	7 (63.6)	5 (62.5)
Mutant	4 (8.2)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
Test istatistiği	$\chi^2 = 9.383$		$\chi^2 = 2.083$	
p	0.014*		0.878*	
rs10166942 T allel				
Var	45 (91.8)	28 (87.5)	10 (90.9)	7 (87.5)
Yok	0 (0)	4 (12.5)	1 (9.1)	0 (0)
Mutant	4 (8.2)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
Test istatistiği	$\chi^2 = 7.896$		$\chi^2 = 1.974$	
p	0.012*		0.678*	
rs10166942 C allel				
Var	32 (65.3)	20 (65.2)	8 (72.7)	5 (62.5)
Yok	13 (26.5)	12 (37.5)	3 (27.3)	2 (25)
Mutant	4 (8.2)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
Test istatistiği	$\chi^2 = 3.050$		$\chi^2 = 1.458$	
p	0.185*		0.773*	
rs11562975 allel				
Homozigot G	41 (83.6)	23 (71.9)	10 (90.9)	7 (87.5)
Homozigot C	0 (0)	1 (3.1)	-	-
Heterozigot	4 (8.2)	8 (25)	1 (9.1)	0 (0)
Mutant	4 (8.2)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
Test istatistiği	$\chi^2 = 7.569$		$\chi^2 = 1.974$	
p	0.029*		0.678*	

rs11562975 G allel				
Var	45 (91.8)	31 (96.9)	11 (100)	7 (87.5)
Yok	0 (0)	1 (3.1)	-	-
Mutant	4 (8.2)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
Test istatistiği	$\chi^2 = 3.742$		$\chi^2 = 1.451$	
p	0.075*		0.421*	
rs11562975 C allel				
Var	4 (8.2)	9 (28.1)	1 (9.1)	0 (0)
Yok	41 (83.7)	23 (71.9)	10 (90.9)	7 (87.5)
Mutant	4 (8.2)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
Test istatistiği	$\chi^2 = 7.160$		$\chi^2 = 1.974$	
p	0.018*		0.678*	

*Fishers Exact Test

Hasta grubundaki ve kontrol grubundaki bireylerin yaş grupları ile rs10166942 polimorfizmi allel dağılımları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). Hasta grubundaki ve kontrol grubundaki bireylerin yaş grupları ile rs11562975 polimorfizmi allel dağılımları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.20)

Tablo 4.20: Yaş gruplarında Hasta ve Kontrol rs10166942 allel ve rs11562975 allel dağılımları

	20-39		40-49		50-60	
	Hasta n (%)	Kontrol n (%)	Hasta n (%)	Kontrol n (%)	Hasta n (%)	Kontrol n (%)
rs10166942 polimorfizmi						
Homozigot T	10 (38.5)	4 (30.8)	6 (30)	10 (45.5)	0 (0)	1 (20)
Homozigot C	0 (0)	2 (15.4)	1 (5)	1 (4.5)	13 (92.9)	3 (60)
Heterozigot	13 (50)	7 (53.8)	13 (65)	11 (50)	-	-
Mutant	3 (11.5)	0 (0)	-	-	1 (7.1)	1 (20)
Test istatistiği	$\chi^2 = 4.537$		$\chi^2 = 1.302$		$\chi^2 = 3.764$	
p	0.171*		0.667*		0.155*	

rs10166942 T allele						
Var	23 (88.5)	11 (84.6)	19 (95)	21 (95.5)	13 (92.9)	3 (60)
Yok	0 (0)	2 (15.4)	1 (5.0)	1 (4.5)	0 (0)	1 (20)
Mutant	3 (11.5)	0 (0)	-	-	1 (7.1)	1 (20)
Test istatistiği	$\chi^2 = 4.370$		$\chi^2 = 0.005$		$\chi^2 = 3.764$	
p	0.086*		1.000*		0.155*	
rs10166942 C allele						
Var	13 (50)	9 (69.2)	14 (70)	12 (54.5)	13 (92.9)	4 (80)
Yok	10 (38.5)	4 (30.8)	6 (30)	10 (45.5)	-	-
Mutant	3(11.5)	0 (0)	-	-	1 (7.1)	1 (20)
Test istatistiği	$\chi^2 = 1.751$		$\chi^2 = 1.061$		$\chi^2 = 0.647$	
p	0.401*		0.351*		0.468*	
rs11562975 polimofizmi						
Homozigot G	21 (80.8)	11 (84.6)	19 (95)	16 (72.7)	11 (78.6)	3 (60)
Homozigot C	-	-	-	-	0 (0)	1 (20)
Heterozigot	2 (7.7)	2 (15.4)	1 (5)	6 (27.3)	2 (14.3)	0 (0)
Mutant	3 (11.5)	0 (0)	-	-	-	-
Test istatistiği	$\chi^2 = 1.747$		$\chi^2 = 3.742$		$\chi^2 = 3.868$	
p	0.555*		0.096*		0.272*	
rs11562975 G allele						
Var	23 (88.5)	13 (100)	20 (100)	22 (100)	13 (92.9)	3 (60)
Yok	-	-	-	-	0 (0)	1 (20)
Mutant	3 (11.5)	0 (0)	-	-	1 (7.1)	1 (20)
Test istatistiği	$\chi^2 = 1.625$		-		$\chi^2 = 3.764$	
p	0.538*		-		0.155*	
rs11562975 C allele						
Var	2 (7.7)	2 (15.4)	1 (5.0)	6 (27.3)	2 (14.3)	1 (20)
Yok	21 (80.8)	11 (84.6)	19 (95)	16 (72.7)	11 (78.6)	3 (60)
Mutant	3 (11.5)	0 (0)	-	-	1 (7.1)	1 (20)
Test istatistiği	$\chi^2 = 1.747$		$\chi^2 = 3.742$		$\chi^2 = 1.463$	
p	0.555*		0.096*		0.742*	

*Fishers Exact Test

Rs10166942 polimorfizmi T/T genotipi olanlarla T/C olan hastaların gen ekspresyon düzeyleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). rs10166942 polimorfizmi homozigot (T/T) genotipinde olan bireylerin gen ekspresyon düzeyleri heterozigot (T/C) olanlara göre daha yüksek bulundu.

Rs11562975 polimorfizmi G/G genotipe sahip olanlarla G/C genotipe olanların gen ekspresyon düzeyleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.21)

Tablo 4.21: Hastalarda rs10166942 polimorfizmi ve rs11562975 polimorfizmi grupları arasında gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması

	$\bar{x}\pm SS$	Medyan (Min-Max)	Test istatistiği	p
rs10166942 polimorfizmi				
T/T (n=16)	10.63±1.56	11.20 (6.10-12.33)	U=142.0	0.002
T/C (n=39)	8.61±2.44	9.08 (2.82-12.91)		
rs11562975 polimorfizmi				
G/G (n=51)	9.42±2.24	9.43 (2.82-12.91)	U=74.0	0.131
G/C (n=5)	7.25±3.07	6.657 (3.90-11.23)		

Not: Polimorfizimlerde Homozigot C ve mutant genotipler örnek sayısı az olduğu için değerlendirmeye dahil edilmedi.

5. TARTIŞMA

Fibromiyalji sendromu; yaygın vücut ağrısı ve artmış ağrı duyarlılığı ile karakterize, uyku düzensizliği, yorgunluk, kognitif disfonksiyon ve psikiyatrik semptomlar ile birlikte olabilen kronik bir hastalıktır (1). Prevalansı kullanılan tanı kriterlerine göre %2-8 arasında değişmektedir (2). Türkiye’de Trabzon’da 1930 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada prevalans %3,6 olarak saptanmıştır (34). Fibromiyalji sendromunun etiyolojisi ve patofizyolojisi henüz net olarak bilinmemektedir. Bugüne kadar yapılmış çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre FMS etyopatogenezinde periferik ve/veya merkezi ağrı sistemlerinin disfonksiyonu ve bu disfonksiyonun yanında genetik olarak predispozisyonu olan kişilerde çevresel, fizyolojik ve psikolojik streslere maruz kalmanın birlikte etkili olduğu kabul edilmektedir (3).

FMS etiyopatolojisinde genetik faktörlerin kesin rolü bilinmemektedir. Son çalışmalar FMS’nin ailesel sıklığına ve polimorfizmlere işaret etmekte ve hastalığın genetik bir altyapısının olduğu düşünülmektedir. Genetik polimorfizmler, hastalık veya hasar aynı olmasına rağmen ağrı şiddetinin her bireye özgü olmasının, kişinin hastalığa yakalanma riskinin, hastalığa verdiği yanıtın, ilaçlara karşı gözlenen yan etkilerin farklı olmasından sorumludur. İlişkilendirme veya genom çapında ilişkilendirme çalışmaları da dahil olmak üzere FMS genetiği alanında ilerleme olduğunu bildiren bir dizi çalışma, belirli genlerin ağrıya duyarlılığı etkilediğini ve ayrıca FMS geliştirme riskini artırdığını öne sürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, FMS'nin etiyopatogenezinde serotoninerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik ağrı iletme ve işleme sistemlerindeki genetik polimorfizmlerin bir rolü olduğunu göstermektedir (167). Bu polimorfizmler FMS'ye özgü değildir ve diğer fonksiyonel/ somatik bozukluklarda da görülebilir (6).

Ağrılı termal, mekanik ve kimyasal uyarıların tespitinde birçok iyon kanalı yer aldığından, işlevsiz iyon kanalları FMS’ye yatkınlıkla ilişkili olası bir risk faktörü olarak düşünülmektedir (7-9). Geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanalları da birçok fizyolojik süreçte önemli olan katyon selektif iyon kanallarıdır. TRP kanalları son yıllarda anahtar ağrı reseptörlerinden biri olarak tanımlanmıştır (10). TRP kanalları arasında, ağrı oluşumunda yer alan kanallar TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1, TRPM2 ve TRPM8 kanallarıdır. Her kanalın kendine has özellikleri vardır,

duyusal liflerde ifade edilirler ve ısı hiperaljezi, mekanik hiperaljezi, soğuk allodini ve inflamatuvar hiperaljezi dahil olmak üzere çeşitli ağrı davranışlarının oluşumuna katkıda bulunurlar (11).

Çalışmamızda fibromiyalji sendromu tanısı alan toplam 60 hasta ile fibromiyalji sendromu tanısı olmayan 40 bireyi içeren kontrol grubu arasında TRPM8 gen ekspresyon düzeyleri ve tek gen polimorfizmleri (rs10166942, rs11562975) karşılaştırıldı. Hasta grubunda gen ekspresyon düzeylerinin ve polimorfizmlerin hastalık semptomları ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı. Literatür araştırmaları yapıldığında, çalışmamız TRPM8 gen ekspresyon düzeyinin ve SNP'lerinin FMS ile ilişkisine ilişkin ilk araştırmadır.

FMS her yaş ve cinsiyette görülmesine rağmen en sık 40-60 yaş aralığında ve kadınlarda görülmektedir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları benzerdi ve hasta grubundaki bireylerin yaşları 23 ile 60 yaş arasında değişmekteydi, yaş ortalamaları ise literatürle benzer olarak 42.43 ± 9.36 yıldır.

FMS kadınlarda erkeklere oranla 6-9 kat daha sık rastlanmaktadır (30). Jones ve arkadaşlarının ACR 1990, 2010 ve modifiye 2010 ölçütlerini uygulayarak yaptıkları bir karşılaştırma çalışmasında FMS kadın/erkek oranı sırasıyla 13.7-4.8-2.3 bulunmuştur (168). Çalışmamızda FMS hastalarında kadın/erkek oranını 4.4 olarak elde edildi. Literatürde prevalansın ileri yaşla arttığını destekleyen çalışmaların yanısıra FMS'nin her yaşta, adolesan ve çocukluk çağında görüldüğüne dair çalışmalar da mevcuttur. Ablin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada en yüksek prevalans 50-59 yaşları arası grupta %10.1 ve en düşük prevalans 20-29 yaş grubunda % 0.9 olarak bulunmuştur (34). Çalışmamızda ise en yüksek prevalans %43.3 oran ile 20-39 yaş grubunda görülmüştür. Çalışmamızdaki bu farkın sebebini dışlayıcı faktörlerimizin kapsayıcılığı olarak görmekteyiz. Ayrıca toplum çalışmalarında eğitim düzeyi ve sosyo-ekonomik düzey düştükçe FMS oranının arttığı bildirilmektedir (34). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki bireylerin meslek dağılımları arasında fark saptandı ($p < 0.01$). Hasta grubunda çoğunluğu ev hanımı oluşturmaktaydı ve hasta grubundaki bireylerde ilkökul ve ortaokul mezunu olma oranı daha yüksekti. Bu sonuç literatürde yer alan FMS hastalarında sıklıkla gözlenen düşük sosyoekonomik düzey ve hastaların vasıfsız meslek sahibi olması ile uyumluydu.

FMS'li hastaların önemli bir komorbiditesi aşırı kilolu olma eğilimidir [vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 25 kg/m²]. Literatürde FMS'li hastalarda %70-76 oranında aşırı kilo/obezite görüldüğü bildirilmiştir (51). Çalışmamıza dahil edilen bireylerin Vücut Kitle İndeksi değerlendirildiğinde FMS'li hastaların VKİ ortalaması 27.42 ± 4.48 , kontrol grubundaki bireylerin VKİ ortalaması ise 26.19 ± 3.24 bulunmuştur. Çalışmamızda FMS ve kontrol grupları arasında VKİ açısından fark olmamasına rağmen, literatürle uyumlu olarak FMS'li hastalar aşırı kilolu bulundu.

FMS hastalığının patolojik süreçleri gün geçtikçe daha iyi tanımlanmaktadır ancak henüz spesifik laboratuvar tetkiki, görüntüleme yöntemi yoktur. Hastalığın tanısı daha çok klinik değerlendirmeye dayanmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda tanı genellikle gecikmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmalar, hastaların genellikle doğru FMS teşhis süresinin ortalama 5 yıl olduğunu göstermektedir (169). 2018 yılında yapılmış bir çalışmada FMS hastalarında tanıya kadar geçen ortalama süre 6.42 yıl olarak bulunmuştur (170). Clark ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan başka bir çalışmada, Latin Amerika ve Latin Amerikalılar arasında FMS hastalarında tanının şikâyetler başladıktan ortalama 42.3 ay ve Avrupalılar arasında ise 31.3 ay sonra konulduğu bulunmuştur (169). Çalışmamızda ise hastaların şikâyetlerinin başlama süresi ortalaması 6.47 ± 4.28 yıl, tanıya kadar geçen süre ortalaması literatürle benzer olarak 3.78 ± 2.16 yıl saptandı.

Çalışmamızda FMS hastalığının tanısında 2016 yılında yayınlanan ACR tanı kriterleri kullanıldı. FMS'li hastaların semptom şiddet skoru ortalaması 8.73 ± 1.72 , kontrol grubundaki bireylerin 2.12 ± 1.26 idi. FMS'li hastaların yaygın ağrı skoru ortalaması 12.88 ± 3.14 , kontrol grubundaki bireylerin 2.12 ± 1.58 idi. Hasta grubundaki bireylerin yaygın ağrı skorları ve semptom şiddet skorları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek idi.

Hastalığın etyopatogenezinde genetik faktörlerin olduğu bilinmektedir. Hastaların birinci derece akrabalarında FMS gelişme riski normal popülasyona göre 8 kat daha yüksek bulunmuştur (4). Başka bir çalışmada da FMS'li hastaların birinci derece yakınlarında, FMS gelişme riskinin 13,6 kat daha fazla olduğu görülmüştür (5). Çalışmamızda da hastaların % 28.3'ünde ailede FMS öyküsü bulunmaktaydı.

FMS hastalığının etyopatogenezindeki ve patofizyolojisindeki kompleksite nedeniyle FMS'deki etyolojik mekanizmaları ortaya koymak için birçok çalışma

yapılmıştır. Bununla birlikte, FMS'nin patofizyolojisi ve semptomları şimdiye kadar bilinen genetik faktörlerle tam olarak tanımlanamamıştır.

TRP kanal ailesinin, periferik ve merkezi sinir sistemlerindeki çeşitli hücre tiplerinde ağrı algılamasına ve işlenmesine aracılık ettiği bilinmektedir ve kronik ağrı patofizyolojisi ile ilgili nöron aktivasyonu ve nörotransmitter salınımı dahil olmak üzere çeşitli süreçlerde yer almaktadırlar (171). TRPV1 nakavt farelerde inflamatuvar ağrı modelinde termal hiperaljezi azalmaktadır, bu nedenle inflamatuvar ağrıyı ve kansere bağlı ağrıyı tedavi etmek için TRPV1 antagonistlerinin geliştirilmesi için çalışmalar yapılmaktadır (129). TRPV2'nin ekspresyonunun, sıçanlarda sisplatin kaynaklı periferik nöropatide arttığı ve mekanik hiperaljeziyi de etkilediği gösterilmiştir (130). TRPV3 geni nakavt fareler, ısı algısına yetersiz yanıt verirler (131). Ayrıca, ilaç hedefleri olarak TRP kanalları son yıllarda daha sık çalışılmaktadır. Örneğin TRPV1'i hedefleyen topikal kapsaisin, diyabetik nöropati ve post-herpetik nevralji gibi kronik ağrılı bozuklukların tedavisinde on yıllardır kullanılmaktadır (132).

TRP geninin kronik ağrı bozukluğunun patogenezindeki rolü de çeşitli araştırmalarla değerlendirilmiştir. Armero ve arkadaşlarının bir çalışmasında, bir Kafkas popülasyonunda, nöropatik ağrısı olan kadın hastalarda TRPV1 Met315Met genotipinin daha sık olduğunu gösterilmiştir (172). Binder ve arkadaşları nöropatik ağrılı hastalarda TRPV1, TRPM8 ve TRPA1 kanal tek nükleotid polimorfizmlerinin sıklığını ve somatosensöriyel fonksiyonla ilişkisini değerlendirmiştir. Bu çalışmada, TRP kanallarının genetik varyantlarının, nöropatik ağrının ifadesinde rol oynadığına dair bir sonuca ulaşılamamış olsa da, TRP polimorfizmlerinin, nöropatik ağrı hastalarının somatosensöriyel anormalliklerine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (173).

TRP kanalı periferik ve merkezi sensitizasyonun gelişiminde önemli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir, bu nedenle TRP geninin FMS gelişimindeki rolünü değerlendirmeye değer görülmektedir. Fakat literatürde TRP gen polimorfizmleri FMS hastalarında yeterince araştırılmamıştır. Yapılan bir Fibromiyalji Aile Çalışması kohortunda kromozom 17p11.2-q11.2 bölgesine genom çapında anlamlı bağlantı tespit edilmiştir. Bu çalışmada serotonin taşıyıcı geni (SLC6A4) ve TRPV2 genleri ile FMS arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (174). Park ve arkadaşlarının çalışmasında

da TRPV3'ün SNP'leri ve haplotipleri, FMS varlığı ile ilişkili bulunmasa da, TRPV3'ün bazı genotipleri ve haplotiplerinin, FMS hastalarında semptom şiddetini (yorgunluk ve yaşam kalitesi) etkilediği düşünülmüştür (175).

TRP ailesinden TRPM8 kanallarının da, inflamasyon veya sinir yaralanmasından sonra gelişen soğuk allodini ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (136). TRPM8 agonisti olan mentolün topikal uygulaması, insanda soğuk ağrısının iyi karakterize edilmiş bir modelidir (135). TRPM8 antagonistlerinin uygulanması, TRPM8 geninin nakavt edilmesi veya TRPM8 eksprese eden primer afferent nöronların (PAN) ablasyonunun, doku ve/veya sinir hasarı ile bağlantılı soğuk ağrıyı etkili bir şekilde hafiflettiği ve termal uyarılara yetersiz tepki gösterdiği görülmüştür (14, 134). TRPM8 kanal fonksiyonunun modülasyonu özellikle migrenin yönetiminde faydalı olduğu düşünülmektedir. Yakın zamanda genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, TRPM8'in bir migrene yatkınlık geni olduğunu düşündürmektedir (140). TRPM8, migren patogenezi ile ilgili nöral devreler de dahil olmak üzere periferik sinir sisteminin DRG, pterygopalatine ganglia ve TG gibi duyuşal nöron alt popülasyonlarında ifade edilir. Ayrıca TRPM8, meninksleri innerve eden duyuşal afferentlerde eksprese edilmektedir ve bu nöronlar migren patofizyolojisinde önemlidir (134).

Ancak TRPM8'in ağrı modülasyonundaki kesin rolü tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Preklinik migren çalışmaları, meningeal TRPM8'in ekzojen agonistler tarafından aktivasyonunun, baş ağrısını hem arttırabileceğini hem de hafifletebileceğini göstermektedir (134). Nispeten düşük dozlarda mentol uygulaması, bir soğuma hissi ve hatta ağrı kesici ile ilişkilendirilirken, daha yüksek dozlarda aynı ilaç yanma, tahriş ve ağrıya neden olmaktadır (137). Ek olarak, sinir hasarı modellerinde TRPM8 aktivatörlerinin anti-nosiseptif etkinliği vardır. TRPM8'in yokluğunda, soğuk derecelerin farelerde sinir yaralanmasından sonra anti-nosiseptif tepkiler üretme kabiliyeti ortadan kalkmaktadır, bu da soğuk ve mentole karşı analjezik tepkilerde bu kanalın bir gereklilik olduğunu gösterir (138). 2006 yılında yapılmış bir çalışmada, mentol ve diğer agonistler tarafından TRPM8'in aktivasyonunun, sıçanlarda nöropatik ağrı modelinde belirgin analjeziye yol açtığını göstermiştir (176). Birlikte ele alındığında, TRPM8 eksprese eden afferent liflerin hem ağrıyı üretme hem de hafifletme yeteneğine sahip olduğu görülmektedir (134).

Migren, kronik ağrı ve fibromiyalji semptomatolojisi benzer patofizyolojik mekanizmaları paylaşmaktadır. Bu hastalıklar santral sensitivite sendromları altında sınıflandırılmaktadırlar ve bu hastalıkların ayrıca soğuk allodini ilişkili olduğu bilinmektedir (20). Bu bilgilerin ışığında FMS'nin altında yatan, tam olarak anlaşılammış mekanizmaların aydınlatılmasında TRPM8 kanallarının ekspresyonu ve polimorfizmlerinin araştırılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

TRPM8 kanalları insan vücudunda yaygın olarak dağılmıştır. TRPM8 mRNA ve proteini sıçanlarda, prostatta, mesanede, deride, dorsal kök ganglionlarında (DRG) ve trigeminal ganglionlarda (TG) tespit edilmiştir (177, 178). Periferik duyu gangliyonların yanı sıra, seviyeleri çok daha düşük olmasına rağmen, TRPM8 fare beyninin belirli bölgelerindeki nöronlarda bulunmuştur (140). Nöropatik ağrının hayvan modellerinde, siyatik veya spinal sinir hasarına yanıt olarak Dorsal root ganglionları (DRG)'nda TRPM8 ekspresyonunun arttığı ve bu artışın, nöropatik ağrının gelişimi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (15).

Bildiğimiz kadarıyla, TRPM8 gen ekspresyonu FMS'deki etkisi bugüne kadar çalışılmamıştır. FMS'de TRPM8 gen ekspresyonu düzeyinin hastalıkla ilişkisini araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda FMS hastaları ile kontrol grubu arasında kan örneklerinde TRPM8 gen ekspresyon düzeyleri değerlendirildi. TRPM8 ekspresyonu düzeyleri RT-PCR yöntemi ile belirlendi. Elde edilen sonuçlara göre hasta grubundaki bireylerin gen ekspresyon düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi (hasta grubu ort=9.33±2.41, kontrol grubu ort=6.29±2.76, p<0.001). Kontrol grubuna göre hasta grubunda TRPM8 mRNA düzeylerinde 8,24 kat artış (kat değişimi=8,24) tespit edildi. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerde demografik verilerle gen ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Bu durum bize TRPM8'in fibromiyalji tanısında kullanılabilecek genlerden biri olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda gen ekspresyon düzeyleri ile hastaların klinik özellikleri arasındaki ilişkiyi de araştırdık. Yaygın ve kronik (3 aydan uzun) kas-iskelet sistemi ağrısı, fibromiyaljinin en temel özelliklerindedir (1). Bu hastalarda hastalık takibi için ağrı şiddetinin belirlenmesi önemlidir. Çalışmamızda ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde VAS kullanıldı ve FMS'li hastalarımızın ortalama VAS skoru 6.95±1.85 olarak saptandı. Kontrol grubundaki bireylerin ise VAS skoru ortalaması

1.60±1.58 idi. Literatürle uyumlu olarak FMS'li bireylerin VAS skorları kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı düzeyde yüksekti.

Yorgunluk FMS'li hastalarda ağrıdan sonra en sık rastlanan ve yaşam kalitesini ciddi bir şekilde etkileyen semptomdur. Yorgunluk sabahları ve gün sonunda daha belirgin olmakla birlikte tüm gün sürebilmekte ve hastaların günlük işlerini yapmasını engelleyebilmektedir (28). Literatürde hastaların %75-90 oranında görüldüğü bildirilmektedir. Çalışmamıza katılan bireylerin yorgunluk şiddetini değerlendirmek için yorgunluk şiddet ölçeği (YŞÖ) kullanıldı. Hasta grubundaki bireylerin YŞÖ puanları ortalaması 5.51±1.27, kontrol grubundaki bireylerin 1.99±1.43 idi. Sonuçlarımız literatürle uyumlu olarak, hasta grubundaki bireylerin YŞÖ puanları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek idi ($p<0.001$). Yorgunluğun patogenezinde genetik arka plan henüz net değildir. TRP iyon kanalları, SSS'deki fizyolojik sinyal yollarını düzenlediğinden, birçok çalışma, TRP genlerinin yorgunluğun gelişimine katkıda bulunduğunu düşünmüştür. Light ve arkadaşları kronik yorgunluk sendromunda egzersizi takiben TRPV1 ekspresyonunda anlamlı bir artış göstermiştir (179). Ayrıca Marshall-Gradisnik ve arkadaşları yakın tarihli bir pilot çalışmada, TRP iyon kanallarının kronik yorgunluk sendromu (CFS) etiyojisine katkıda bulunabileceğini öne sürmüştür. Bu çalışmada, kontrollerle karşılaştırıldığında, bir dizi TRP SNP'si (özellikle TRPM3 olmak üzere, TRPA1 ve TRPC4) CFS'nin varlığı ile ilişkilendirilmiştir (180).

Kötü uyku, fibromiyaljili hastaların neredeyse %80'i tarafından bildirilmektedir. FMS'li hastalarda en belirgin uyku problemleri genellikle uykuyu başlatma ve sürdürme ile ilgili zorluklar ve dinlenmemiş olarak uyanmaktır. Çalışmamıza katılan bireylerin uyku kalitesi, uyku bozukluklarını değerlendirmek için kullanılan en yaygın ölçeklerden biri olan PUKİ ile değerlendirilmiştir. Global PUKİ puanının 5'in üzerinde olması, düşük uyku kalitesinin hassas ve spesifik bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada, ortalama global PUKİ skorları fibromiyaljili bireylerde sağlıklı kontrollere göre 3 kat yüksek bulunmuş ve çalışmanın sonuçları, fibromiyaljili hastaların sağlıklı kontrollere göre daha düşük uyku kalitesi yaşadıklarını göstermiştir (159). Çalışmamızda da hasta grubunda katılımcıların %91.7'si kötü uyku kalitesine ($PUKİ>5$) sahip, kontrol grubunda ise katılımcıların %35'i kötü uyku kalitesine sahipti. Sonuçlar literatürle uyumlu olarak

fibromiyaljili hastaların PUKİ puanları(10.63±3.65) kontrol grubuna (4.95±3.37) göre anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.001).

Fibromiyalji Sendromu gibi kronik ağrıya sebep olan hastalıklar hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte, kişinin başa çıkma yeteneklerini azaltmaktadır. Fibromiyalji etki anketi bu hastalarda yaşam kalitesi değerlendirilmesinde ve tedavilerinin takibinde en yaygın kullanılan testlerden biridir (156). Bu nedenle biz de çalışmamızda FEA testini kullandık. FEA testinde yüksek skorlar fonksiyonelliğin düşük olduğunu göstermektedir ve bir FMS hastası ortalama 50 puan almaktadır. Çalışmamızda FMS'li bireylerin FEA puanları ortalaması 62.78±16.95, kontrol grubundaki bireylerin 13.93±10.30 idi. Bizim çalışmamızda da kontrol grubuna kıyasla FMS grubunda anlamlı düzeyde daha düşük yaşam kalitesi skorları saptandı(p<0.001).

Araştırmacılar, belirli hastalıklarda bozulmuş yaşam kalitesi ile ilişkili bir aday geni belirlemeye çalışmışlardır. Park ve arkadaşlarının fibromiyaljili hastalarda yaptığı çalışmada TRPV3 geninin polimorfizmi, bozulmuş yaşam kalitesinin altında yatan mekanizma olarak öne sürülmüştür (175). Ancak yaşam kalitesini etkileyen faktörler çok çeşitlidir; bu nedenle yaşam kalitesindeki değişiklikleri tek bir nedene bağlamak doğru olmayacaktır. Bu konunun genetik ve biyolojik altyapısının aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Fibromiyalji sendromlu hastalarda anksiyete ve depresyon gibi psikolojik rahatsızlıkların sıklığı artmıştır (1). Fietta ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede FMS hastalarında depresyon sıklığı %20-80 ve anksiyete sıklığı %13-63 olarak bildirilmiştir (181). Çalışmamızda depresyonun klinik olarak semptomlarının belirlenmesinde kullanılan en yaygın ölçeklerden biri olan BDÖ kullanıldı (161). Literatürle uyumlu olarak FMS hastalarının %85'inde (%25'inde hafif, %48'inde orta, %11'inde şiddetli) depresyon saptandı. Ek olarak hasta grubundaki bireylerin BDÖ puanları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek idi (p<0.001).

FMS'unda bilişsel problemler unutkanlık, konsantrasyon zorlukları, düzensiz ya da yavaş düşünme, çalışma belleğinde ve yürütücü işlevde görülen işlev bozukluğu gibi problemler sık görülmektedir (89). Denise C. Park ve arkadaşlarının 2001 yılında çalışmada FMS'de kognitif bozukluk olduğunu ve bozukluğun özellikle hafızada ve kelime eksikliğinde olduğunu belgelemişler ancak kognitif yetmezliğin global

olmadığını göstermişlerdir (182). Grace ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da, FMS hastalarının işleme hızının bozulmadığını, ancak kısa süreli ve uzun süreli bellek testlerinde bozulmalar olduğu bildirilmiştir (183). Çalışmamızdaki hastaların kognitif fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan MMT skor ortalaması hasta grubunda 27.71 ± 1.95 , kontrol grubunda ise 29.17 ± 1.05 olarak elde edildi. Hasta grubundaki bireylerin MMT puanları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p < 0.001$), literatürle uyumlu olarak FMS'li hastaların kognitif fonksiyonlarının daha kötü olduğunu söyleyebiliriz.

TRPM8 gen ekspresyon düzeyleri ile yukarıda bahsettiğimiz fibromiyalji hastalarının klinik parametreleri ile ilişkisine baktığımızda, hasta grubundaki bireylerde VAS değerleri ile gen ekspresyon düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r = 0.264$ $p < 0.05$). Hasta Grubundaki bireylerde yaygın ağrı, semptom şiddet skorları, YŞÖ, FEA, BDÖ, PUKİ ve MMT puanları ile gen ekspresyon düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı ($p > 0.05$). Ancak tüm katılımcılar değerlendirildiğinde yaygın ağrı skorları, Semptom şiddet skorları, VAS skorları, YŞÖ, FEA, BDÖ, PUKİ skorları ile gen ekspresyon düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($p < 0.001$). Tüm katılımcılarda MMT puanları ile gen ekspresyon düzeyleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı ($p < 0.001$). (Bireylerin gen ekspresyon düzeyi arttıkça MMT puanları azalmaktaydı). Bu sonuçlar TRPM8 gen ekspresyonu düzeyi arttıkça katılımcıların fibromiyalji ile ilişkili semptomlarının kötüleştiğini göstermektedir. Ancak yalnızca hasta grubuna bakıldığında anlamlı bir korelasyon olmamasını hasta sayısının az olması ve hasta grubunda elde edilen klinik skorların birbiri ile benzer olması ile ilişkili olabileceğini göstermekte olduğunu ve konuyla ilgili daha fazla hasta grubunu içeren daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Son yıllarda FMS'deki spesifik genetik polimorfizmi göstermeye yönelik pek çok çalışma yapılmaktadır. Literatürde şimdiye kadar TRPM8 polimorfizmleri ile FMS ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda FMS ile ilişkili olabileceğini düşündüğümüz TRPM8 tek nükleotid polimorfizmlerinden rs10166942 ve rs11562975 SNP'lerini araştırdık.

TRPM8 varyantı olan rs10166942, TRPM8 mRNA için transkripsiyon başlangıç bölgesinin 950 bp yukarisındadır. TRPM8 varyantı rs10166942 ile migren arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda bulunmuştur (17, 18). rs10166942

varyantının TRPM8'in düzenleyici bölgesinde yer aldığı ve bunun da transkripsiyonel değişikliklere neden olduğu ve dolayısıyla hastaların fenotiplerini etkilediği düşünülmektedir (18). TRPM8 varyantı rs10166942 ile migren arasındaki ilişki ilk olarak Batı toplumlarında bulunmuş ve daha sonra Asyalılarda tekrarlanmıştır. Tek nükleotid polimorfizmi rs11562975 ise, TRPM8 geninin ekson 7'sinde bulunur. Popülasyon çalışmaları, farklı etnik gruplarda TRPM8 geninin rs11562975 tek nükleotid polimorfizminin genotiplerinin sıklığının dağılımında önemli değişiklik göstermiştir (149). Bu çalışmalara göre, 1000'den fazla denekte tek nükleotid polimorfizmi rs11562975'in daha az yaygın bir C aleline sahip genotipinin Ruslarda sıklığı %18'dir. Bu tek nükleotid polimorfizminin (bu genin diğer polimorfizmleri gibi) fonksiyonel önemi henüz açıklığa kavuşturulmamıştır; bununla birlikte, insan sıcaklığının ve mentol duyarlılığının bireysel çeşitliliğinin potansiyel bir moleküler genetik belirteci olabileceği düşünülmektedir (19). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin rs10166942 ve rs11562975 tek nükleotid polimorfizmi dağılımları arasında fark bulunamamıştır ancak hasta grubundaki kadınlarla kontrol grubundaki kadınlar değerlendirildiğinde rs10166942 ve rs11562975 polimorfizim dağılımları arasında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Kontrol grubundaki kadınlarda SNP rs10166942 homozigot T (T/T) ve heterozigot C (C/C) genotip oranının daha fazla, hasta grubundaki kadınlarda ise heterozigot (T/C) ve mutant genotip olma oranının daha fazla olduğu görüldü. Kontrol grubundaki kadınlarda SNP rs11562975 heterozigot (G/C) genotip oranının daha fazla, hasta grubundaki kadınlarda ise homozigot (G/G) ve mutant genotip olma oranının daha fazla olduğu görüldü. Hasta grubundaki erkeklerle kontrol grubundaki erkeklerin ise polimorfizm dağılımları arasında fark bulunmadı. Tüm katılımcılar değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmazken sadece kadın katılımcılar değerlendirildiğinde polimorfizmler arasında anlamlı fark görülmesi çalışmamızdaki erkek sayısının az olmasının karıştırıcı faktör olabileceğini düşündürmüştür. Elde ettiğimiz sonuçlar FMS yatkınlığı ile rs10166942 ve rs11562975 polimorfizimleri arasında allel ve genotip sıklığı bakımında anlamlı bir bağlantı olabileceğini göstermektedir. Tek nükleotid polimorfizmi rs10166942 heterozigot (T/C) genotipe sahip olmak ve tek nükleotid polimorfizmi rs11562975 homozigot (G/G) genotipe sahip olmak FMS riskinin artması ile ilişkili olabilir.

SNP rs10166942 T alleli, migrenli hastalarda kronik migren ve allodini ile en güçlü ilişki gösterilen SNP'ler arasındadır (18). Yakın tarihli bir çalışma rs10166942'deki T aleli frekansının enlem ve iklim değişiklikleri ile pozitif bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir, bu da T aleli taşıyan genetik varyant TRPM8'in soğuk sıcaklıklara uyumda bir rol oynadığını düşündürmektedir (147). Başka bir çalışmada, TRPM8 genindeki daha nadir rs10166942[C] veya rs17862920[T] genetik varyasyonunun TRPM8 ekspresyonunu azalttığı, bu allel taşıyıcılarının soğuk ağrıya daha az duyarlı olduğu ve böylece migren riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (148). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarındaki tüm katılımcılar değerlendirildiğinde allel dağılımlarında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak hasta grubundaki kadınların rs10166942 T allel dağılımı kontrol grubundaki kadınların T allel dağılımından anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Bu sonuçlar rs10166942 polimorfizminin T alleli varlığının FMS riskinin artması ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Hasta ve kontrol grubundaki erkeklerde rs10166942 polimorfizim dağılımları arasında fark bulunamamıştır. Bu veri iki sebeple açıklanabilir. Birincisi, erkek sayısının az olmasının katılımcılar arasında karıştırıcı etkiye neden olmasıyla ilişkilendirilebilir. İkinci olarak, hasta ve kontrol gruplarındaki erkek katılımcılar arasında polimorfizmlerin benzer sonuçlara sahip olması gösterilebilir. Bu nedenle ileriki çalışmalarda daha güvenilir sonuçlar elde edebilmek için erkek katılımcı sayılarının yüksek olmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

SNP rs11562975 (GC) ile insanın soğuğa ve mentole duyarlılığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada da genotipi C aleli içeren deneklerin, soğuğa karşı daha yüksek hassasiyetlerinin göstergesi olabilecek daha fazla soğuğa duyarlı noktalara sahip olduğunu doğrulanmıştır (19). 69 denegın incelendiği bu çalışmada, deneklerin %20,3'ünde SNP rs11562975'in (GC) C alelini içeren heterozigot genotip görülmüştür ve C allelini içeren bu deneklerde TRPM8 iyon kanalının bir agonisti olan mentole karşı düşük hassasiyet ve soğuğa karşı artan hassasiyet olduğu görülmüştür (19). Bu çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında SNP rs11562975 allel dağılımları arasında fark bulunmazken, hasta grubundaki kadınlarda C alleli kontrol grubundaki kadınlara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0.05$). Ancak C allel içeren toplam denek sayısı 13 olduğu için daha büyük hasta grubunu içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Hasta grubundaki erkeklerle kontrol grubundaki

erkeklerin rs11562975 polimorfizm dağılımları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

rs11562975 polimorfizmi G/G genotipe sahip olanlarla G/C genotipe olanların gen ekspresyon düzeyleri arasında fark yoktu. Ancak rs10166942 polimorfizmi homozigot (T/T) genotipinde olan bireylerin gen ekspresyon düzeyleri heterozigot (T/C) olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Bu veriler rs10166942 heterozigot genotipe sahip olmanın FMS'ye yatkınlığı artırabildiğini ancak allel genotiplerinin TRPM8 gen ekspresyonu ile korele olmayabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri örneklem hacminin küçük olmasıdır. İkinci kısıtlılık ise erkek katılımcı sayısının düşük olmasıdır. Bu durum çalışmada karıştırıcı faktör olarak sonuçlarımızı etkilemiştir. Diğer bir kısıtlılık ise literatürde FMS ve TRPM8 kanalı ilişkiyi inceleyen çalışmaların eksikliğidir. Bu nedenle literatürde FMS hastalarında TRPM8 gen ekspresyonunun ve polimorfizmlerinin incelenmesini ve klinik sonuç üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlayan daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yukarıdaki tüm bilgiler ışığında sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

- TRPM8 geni, FMS gelişimi ve semptom şiddeti ile ilişkilendirilebilecek genetik faktörlerden biri olabilir.
- TRPM8 gen ekspresyon düzeyi ile FMS arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. FMS hastalarında gen ekspresyon düzeyi artmaktadır ve gen ekspresyonu düzeyi arttıkça katılımcıların fibromiyalji ile ilişkili ağrı düzeyleri, yaşam kalitesi, yorgunluk düzeyleri, duygu durumları, uyku kaliteleri ve kognitif durumları kötüleşmektedir.
- FMS yatkınlığı ile rs10166942 ve rs11562975 tek nükleotid polimorfizimleri arasında allel ve genotip sıklığı bakımında anlamlı bir bağlantı olabileceği saptanmıştır. Tek nükleotid polimorfizmi rs10166942 T alleli varlığı ve heterozigot (T/C) genotipe sahip olmak ve tek nükleotid polimorfizmi rs11562975 homozigot (G/G) genotipe sahip olmak FMS riskinin artması ile ilişkili olabilir.

- TRPM8 ile FMS arasındaki ilişkiyi ortaya koyan daha büyük örneklem boyutuna sahip ve diğerk etnik gruplarda yapılan araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu araştırmalar sonucunda terapötik hedef olarak TRPM8'in kullanılmasının önü açılabilir. FMS etyopatogenezine yönelik çalışmaların artmasının hastalığın teşhisinde ve tedavisinde gelişmeler sağlayacağını düşünmekteyiz.



KAYNAKLAR

1. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*. 2010;62(5):600-10.
2. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *Jama*. 2014;311(15):1547-55.
3. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain research and treatment*. 2012;2012.
4. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(3):944-52.
5. Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebsstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(3):845-7.
6. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. 2007.
7. Wang H, Woolf CJ. Pain TRPs. *Neuron*. 2005;46(1):9-12.
8. Vargas-Alarcon G, Alvarez-Leon E, Fragoso J-M, Vargas A, Martinez A, Vallejo M, et al. A SCN9A gene-encoded dorsal root ganglia sodium channel polymorphism associated with severe fibromyalgia. *BMC musculoskeletal disorders*. 2012;13(1):1-5.
9. Lee JH, Kim S-K, Lee Y-A, Hong S-J, Kim H-S, Lee H-S, et al. Polymorphisms of the TRPV2 and TRPV3 genes associated with fibromyalgia in a Korean population. 2016.
10. Volkens L, Mechoukhi Y, Coste B. Piezo channels: from structure to function. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2015;467(1):95-9.
11. Hung C-Y, Tan C-H. TRP channels in nociception and pathological pain. *Advances in Pain Research: Mechanisms and Modulation of Chronic Pain*. 2018:13-27.
12. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell*. 2002;108(5):705-15.
13. González-Ramírez R, Chen Y, Liedtke WB, Morales-Lázaro SL. TRP channels and pain. *Neurobiology of TRP channels*. 2017;2:9781315152837-8.
14. Colburn RW, Lubin ML, Stone DJ, Jr., Wang Y, Lawrence D, D'Andrea MR, et al. Attenuated cold sensitivity in TRPM8 null mice. *Neuron*. 2007;54(3):379-86.
15. De Caro C, Russo R, Avagliano C, Cristiano C, Calignano A, Aramini A, et al. Antinociceptive effect of two novel transient receptor potential melastatin 8 antagonists in acute and chronic pain models in rat. *British journal of pharmacology*. 2018;175(10):1691-706.
16. De Caro C, Russo R, Avagliano C, Cristiano C, Calignano A, Aramini A, et al. Antinociceptive effect of two novel TRPM8 antagonists in acute and chronic pain models in rat. *British Journal of Pharmacology*. 2018.
17. Chen S-P, Fuh J-L, Chung M-Y, Lin Y-C, Liao Y-C, Wang Y-F, et al. Genome-wide association study identifies novel susceptibility loci for migraine in Han Chinese resided in Taiwan. *Cephalalgia*. 2018;38(3):466-75.
18. Ling Y-H, Chen S-P, Fann CS-J, Wang S-J, Wang Y-F. TRPM8 genetic variant is associated with chronic migraine and allodynia. *The journal of headache and pain*. 2019;20(1):1-8.

19. Kozyreva T, Tkachenko EY, Potapova T, Romashchenko A, Voevoda M. Single-nucleotide polymorphism rs 11562975 of the thermosensitive ion channel TRPM 8 gene and human sensitivity to cold and menthol. *Human Physiology*. 2011;37(2):188-92.
20. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. *Current pain and headache reports*. 2016;20(4):25.
21. Yunus M, Masi A. Fibromyalgia, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder, and psychogenic pain. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 1993;2:1396-8.
22. Inanici FF, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. *Current pain and headache reports*. 2004;8(5):369-78.
23. Stockman R. The causes, pathology, and treatment of chronic rheumatism. *Edinburgh Medical Journal*. 1904;15(3):223.
24. Bennett RM. Fibrositis: misnomer for a common rheumatic disorder. *Western Journal of Medicine*. 1981;134(5):405.
25. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bulletin on the rheumatic diseases*. 1977;28(1):928-31.
26. Atkinson MH. Nonarticular rheumatism. *Canadian Family Physician*. 1981;27(2):254.
27. Yunus M, Kalyan-Raman U, Masi A, Aldag J. Electron microscopic studies of muscle biopsy in primary fibromyalgia syndrome: a controlled and blinded study. *The Journal of rheumatology*. 1989;16(1):97-101.
28. Wolfe F, Smythe H, Yunus M, Bennett R, Bombardier C, Goldenberg D, et al. C Franklin M, Gatter RA, Hamaty D, Lessard J, Lichtbroun AS, Masi AT, McCain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell IJ, Sheon RP: The American College of Rheumatology. 1990:160-72.
29. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(6):1113-22.
30. Gür A. Fibromiyaljide Etiyopatogenez. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2008;54(2).
31. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC, Mangold RF. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(2):485-90.
32. Marques AP, Santo AdSdE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2017;57:356-63.
33. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology international*. 2017;37(9):1527-39.
34. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(2):140-4.
35. Ablin JN, Cohen H, Buskila D. Mechanisms of disease: genetics of fibromyalgia. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2006;2(12):671-8.
36. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatology international*. 2003;23(3):104-7.
37. Offenbaecher M, Bondy B, Jonge SD, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene

- regulatory region. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1999;42(11):2482-8.
38. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, et al. The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A}-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiology of disease*. 1999;6(5):433-9.
39. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B. Association of T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2001;21(2):58-61.
40. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology international*. 2012;32(2):417-26.
41. Nackley AG, Tan KS, Fecho K, Flood P, Diatchenko L, Maixner W. Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both β_2 - and β_3 -adrenergic receptors. *Pain*. 2007;128(3):199-208.
42. Diamond S, Solomon GD, Freitag FG, Mehta ND. Long-acting propranolol in the prophylaxis of migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1987;27(2):70-2.
43. Diatchenko L, Anderson AD, Slade GD, Fillingim RB, Shabalina SA, Higgins TJ, et al. Three major haplotypes of the β_2 adrenergic receptor define psychological profile, blood pressure, and the risk for development of a common musculoskeletal pain disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2006;141(5):449-62.
44. Vargas-Alarcón G, Fragoso JM, Cruz-Robles D, Vargas A, Martinez A, Lao-Villadóniga JL, et al. Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with different fibromyalgia syndrome domains. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):2169-73.
45. Çakiroğlu GŞ, Hizmetli S, Siliğ Y, Karadağ A, Hayta E, ÖZALTIN B, et al. Comparison of Beta-2 Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms Between Patients with Fibromyalgia Syndrome and Healthy Controls. *Archives of Rheumatology*. 2020;35(3):328.
46. Yüksel E, Nazıroğlu M, Şahin M, Çiğ B. Involvement of TRPM2 and TRPV1 channels on hyperalgesia, apoptosis and oxidative stress in rat fibromyalgia model: Protective role of selenium. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-12.
47. Clauw DJ, Katz P. The overlap between fibromyalgia and inflammatory rheumatic disease: when and why does it occur? *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 1995;1(6):335-42.
48. Kozaoglu E, Canataroglu A, Abayli B, Colakoglu S, Goncu K. Fibromyalgia syndrome in patients with hepatitis C infection. *Rheumatology International*. 2003;23(5):248-51.
49. Al-Allaf AW, Dunbar KL, Hallum NS, Nosratzadeh B, Templeton KD, Pullar T. A case-control study examining the role of physical trauma in the onset of fibromyalgia syndrome. *Rheumatology*. 2002;41(4):450-3.
50. Weissbecker I, Floyd A, Dedert E, Salmon P, Sephton S. Childhood trauma and diurnal cortisol disruption in fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(3):312-24.
51. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC musculoskeletal disorders*. 2007;8(1):1-11.
52. Cohen H, Neumann L, Kotler M, Buskila D. Autonomic nervous system derangement in fibromyalgia syndrome and related disorders. *IMAJ-RAMAT GAN*. 2001;3(10):755-60.

53. Crofford LJ, Demitrack MA. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheumatic Disease Clinics*. 1996;22(2):267-84.
54. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1994;37(11):1583-92.
55. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1992;35(10):1113-6.
56. Yuen KC, Bennett RM, Hryciw CA, Cook MB, Rhoads SA, Cook DM. Is further evaluation for growth hormone (GH) deficiency necessary in fibromyalgia patients with low serum insulin-like growth factor (IGF)-I levels? *Growth hormone & IGF research*. 2007;17(1):82-8.
57. 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. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 1998;57(2):S81-S7.
58. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheumatic Disease Clinics*. 2002;28(2):389-404.
59. Okifuji A, Turk DC. Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. *The Journal of Pain*. 2006;7(11):851-9.
60. Dessein P, Shipton E, Joffe B, Hadebe D, Stanwix A, Van der Merwe B. Hyposecretion of adrenal androgens and the relation of serum adrenal steroids, serotonin and insulin-like growth factor-1 to clinical features in women with fibromyalgia. *Pain*. 1999;83(2):313-9.
61. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1994;37(11):1593-601.
62. Pillemer SR, Bradley LA, Crofford LJ, Moldofsky H, Chrousos GP. The neuroscience and endocrinology of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1997;40(11):1928-39.
63. Schwarz MJ, Späth M, Müller-Bardorff H, Pongratz DE, Bondy B, Ackenheil M. Relationship of substance P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. *Neuroscience Letters*. 1999;259(3):196-8.
64. Russell I, Michalek J, Vipraio G, Fletcher E, Javors M, Bowden C. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1992;19(1):104-9.
65. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, et al. Fibromyalgia in women. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1995;38(7):926-38.
66. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *Journal of Neuroscience*. 2007;27(15):4004-7.

67. Yunus M, Inanici F. Fibromyalgia syndrome: clinical features, diagnosis, and biopathophysiologic mechanisms. *Myofascial pain and Fibromyalgia* Mosby, Missouri. 2002:3-31.
68. Price DD, Staud R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2005;75:22-8.
69. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Annals of internal medicine*. 2007;146(10):726-34.
70. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep medicine reviews*. 2001;5(5):385-96.
71. Hudson JI, Goldenberg DL, Pope Jr HG, Keck Jr PE, Schlesinger L. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *The American journal of medicine*. 1992;92(4):363-7.
72. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, Masi AT. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1991;34(1):15-21.
73. Simms RW. Is there muscle pathology in fibromyalgia syndrome? *Rheumatic Disease Clinics*. 1996;22(2):245-66.
74. Bengtsson A, Henriksson K-G, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia: Light-microscopical and histochemical findings. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1986;15(1):1-6.
75. Kasikcioglu E, Dinler M, Berker E. Reduced tolerance of exercise in fibromyalgia may be a consequence of impaired microcirculation initiated by deficient action of nitric oxide. *Medical hypotheses*. 2006;66(5):950-2.
76. Svebak S, Anjia R, Kårstad SI. Task-induced electromyographic activation in fibromyalgia subjects and controls. *Scand J Rheumatol*. 1993;22(3):124-30.
77. Elert J, Dahlqvist SR, Almay B, Eisemann M. Muscle endurance, muscle tension and personality traits in patients with muscle or joint pain--a pilot study. *The Journal of rheumatology*. 1993;20(9):1550-6.
78. Ay S. Fibromiyalji sendromunun patogenezi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2015;8(3):5-9.
79. Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis research & therapy*. 2007;9(4):1-7.
80. Üçeyler N, Zeller D, Kahn A-K, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*. 2013;136(6):1857-67.
81. Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, Klein MM. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *PAIN®*. 2013;154(11):2310-6.
82. Artrit ESR, Sendromu S. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.2:1549-76.
83. Clauw D. Fibromyalgia. *Jama [Internet]*. 2014; 311 (15): 1547.
84. Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(5):941-4.
85. Wu Y-L, Chang L-Y, Lee H-C, Fang S-C, Tsai P-S. Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies. *Journal of psychosomatic research*. 2017;96:89-97.
86. Moldofsky H. The significance, assessment, and management of nonrestorative sleep in fibromyalgia syndrome. *Primary Psychiatry*. 2008;15.

87. Liedberg GM, Björk M, Börsbo B. Self-reported nonrestorative sleep in fibromyalgia—relationship to impairments of body functions, personal function factors, and quality of life. *Journal of Pain Research*. 2015;8:499.
88. Martinez-Lavin M. Fibromyalgia as a sympathetically maintained pain syndrome. *Current pain and headache reports*. 2004;8(5):385-9.
89. Glass JM. Review of Cognitive Dysfunction in Fibromyalgia: A Convergence on Working Memory and Attentional Control Impairments. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2009;35(2):299-311.
90. Yunus MB, editor *Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness*. Seminars in arthritis and rheumatism; 2008: Elsevier.
91. Harden RN, Revivo G, Song S, Nampiaparampil D, Golden G, Kirincic M, et al. A critical analysis of the tender points in fibromyalgia. *Pain medicine*. 2007;8(2):147-56.
92. Russell IJ, Raphael KG. Fibromyalgia syndrome: presentation, diagnosis, differential diagnosis, and vulnerability. *CNS spectrums*. 2008;13(3):6.
93. Kim SM, Lee SH, Kim HR. Applying the ACR preliminary diagnostic criteria in the diagnosis and assessment of fibromyalgia. *The Korean journal of pain*. 2012;25(3):173.
94. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis care & research*. 2014;66(9):1364-73.
95. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al., editors. *2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria*. Seminars in arthritis and rheumatism; 2016: Elsevier.
96. Ablin JN, Wolfe F. A comparative evaluation of the 2011 and 2016 criteria for fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2017;44(8):1271-6.
97. Hsu ES, Argoff C, Galluzzi KE, Leo RJ, Dubin A. *Problem-Based Pain Management*: Cambridge University Press; 2013.
98. Initial treatment of fibromyalgia in adults [Internet]. 2020 [cited 02.06.2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=fibromyalgia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3.
99. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome—a systematic review. *European journal of pain*. 2010;14(1):5-10.
100. Mannerkorpi K, Henriksson C. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2007;21(3):513-34.
101. Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. *Biomedicines*. 2017;5(2):20.
102. Sindel D, Saral İ, Esmaeilzadeh S. Fibromiyalji Sendromunda Uygulanan Tedavi Yöntemleri. *Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi*. 2012.
103. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(2):318-28.

104. Häuser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology*. 2011;50(3):532-43.
105. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Care & Research*. 2004;51(1):9-13.
106. Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM, Rao SG, Kranzler J, Chen W, et al. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(2):398-409.
107. Clauw DJ, Mease P, Palmer RH, Gendreau RM, Wang Y. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clinical therapeutics*. 2008;30(11):1988-2004.
108. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*. 1996;39(11):1852-9.
109. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin – A meta-analysis of randomized controlled trials. *PAIN®*. 2009;145(1):69-81.
110. Spaeth M. Is pregabalin a safe and effective treatment for patients with fibromyalgia? *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2008;4(10):514-5.
111. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck Jr. PE, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(4):1336-44.
112. Gaskell H, Moore RA, Derry S, Stannard C. Oxycodone for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):Cd010692.
113. Arnold LM. Biology and therapy of fibromyalgia. *New therapies in fibromyalgia. Arthritis research & therapy*. 2006;8(4):1-20.
114. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2007;21(3):499-511.
115. Oliver K, Cronan TA, Walen HR, Tomita M. Effects of social support and education on health care costs for patients with fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*. 2001;28(12):2711-9.
116. Häuser W, Klose P, Langhorst J, Moradi B, Steinbach M, Schiltenwolf M, et al. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):R79.
117. Gowans S, DeHueck A, Voss S, Richardson M. A randomized, controlled trial of exercise and education for individuals with fibromyalgia. *Arthritis Care & Research*. 1999;12(2):120-8.
118. Estévez-López F, Maestre-Cascales C, Russell D, Álvarez-Gallardo IC, Rodríguez-Ayllon M, Hughes CM, et al. Effectiveness of exercise on fatigue and sleep quality in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2020.
119. Evcik D, Yigit I, Pusak H, Kavuncu V. Effectiveness of aquatic therapy in the treatment of fibromyalgia syndrome: a randomized controlled open study. *Rheumatology international*. 2008;28(9):885-90.

120. Ediz L, Hiz Ö. Physical Therapy in Treating Fibromyalgia Syndrome: A Brief Review. *Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi*. 2011;14(1).
121. Glombiewski JA, Sawyer AT, Gutermann J, Koenig K, Rief W, Hofmann SG. Psychological treatments for fibromyalgia: a meta-analysis. *PAIN®*. 2010;151(2):280-95.
122. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheumatic Disease Clinics*. 2009;35(2):393-407.
123. Li H. TRP channel classification. *Transient Receptor Potential Canonical Channels and Brain Diseases*. 2017:1-8.
124. Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature*. 2003;426(6966):517-24.
125. Kaneko Y, Szallasi A. Transient receptor potential (TRP) channels: a clinical perspective. *British journal of pharmacology*. 2014;171(10):2474-507.
126. Blair NT, Carvacho I, Chaudhuri D, Clapham DE, DeCaen P, Delling M, et al. Transient receptor potential channels (version 2019.4) in the IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology Database. *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE*. 2019;2019(4).
127. Clapham DE. SnapShot: mammalian TRP channels. *Cell*. 2007;129(1):220. e1-. e2.
128. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors—noxious stimulus detectors. *Neuron*. 2007;55(3):353-64.
129. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin W, Trafton J, Petersen-Zeitz K, et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *science*. 2000;288(5464):306-13.
130. Hori K, Ozaki N, Suzuki S, Sugiura Y. Upregulations of P2X3 and ASIC3 involve in hyperalgesia induced by cisplatin administration in rats. *PAIN®*. 2010;149(2):393-405.
131. Moqrich A, Hwang SW, Earley TJ, Petrus MJ, Murray AN, Spencer KS, et al. Impaired thermosensation in mice lacking TRPV3, a heat and camphor sensor in the skin. *Science*. 2005;307(5714):1468-72.
132. Derry S, Moore RA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(9).
133. Huang Y, Fliegert R, Guse AH, Lü W, Du J. A structural overview of the ion channels of the TRPM family. *Cell Calcium*. 2020;85:102111.
134. Dussor G, Cao YQ. TRPM8 and migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2016;56(9):1406-17.
135. González-Muñiz R, Bonache M, Martín-Escura C, Gómez-Monterrey I. Recent progress in TRPM8 modulation: an update. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(11):2618.
136. Allchorne AJ, Broom DC, Woolf CJ. Detection of cold pain, cold allodynia and cold hyperalgesia in freely behaving rats. *Molecular pain*. 2005;1:1744-8069-1-36.
137. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R. Topical menthol—a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain*. 2004;127(5):1159-71.
138. Knowlton WM, Palkar R, Lippoldt EK, McCoy DD, Baluch F, Chen J, et al. A sensory-labeled line for cold: TRPM8-expressing sensory neurons define the cellular basis for cold, cold pain, and cooling-mediated analgesia. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(7):2837-48.

139. Vinuela-Fernandez I, Sun L, Jerina H, Curtis J, Allchorne A, Gooding H, et al. The TRPM8 channel forms a complex with the 5-HT_{1B} receptor and phospholipase D that amplifies its reversal of pain hypersensitivity. *Neuropharmacology*. 2014;79:136-51.
140. Liu Y, Mikrani R, He Y, Baig MMFA, Abbas M, Naveed M, et al. TRPM8 channels: A review of distribution and clinical role. *European Journal of Pharmacology*. 2020:173312.
141. Weyer AD, Lehto SG. Development of TRPM8 Antagonists to Treat Chronic Pain and Migraine. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2017;10(2).
142. Liu Y, Qin N. TRPM8 in health and disease: cold sensing and beyond. *Transient receptor potential channels*. 2011:185-208.
143. Liu Z, Wu H, Wei Z, Wang X, Shen P, Wang S, et al. TRPM8: a potential target for cancer treatment. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(9):1871-81.
144. Emir T. TRP Channels at the Periphery of the Taste and Trigeminal Systems--*Neurobiology of TRP Channels*. 2017.
145. Voets T, Owsianik G, Nilius B. Trpm8. *Transient Receptor Potential (TRP) Channels*. 2007:329-44.
146. Bozkaya Ö. Klinisyenler için mutasyon ve polimorfizm. *Turkiye Klinikleri J Pediatr*. 2009;18:47-53.
147. Key FM, Abdul-Aziz MA, Mundry R, Peter BM, Sekar A, D'Amato M, et al. Human local adaptation of the TRPM8 cold receptor along a latitudinal cline. *PLoS genetics*. 2018;14(5):e1007298.
148. Gavva NR, Sandrock R, Arnold GE, Davis M, Lamas E, Lindvay C, et al. Reduced TRPM8 expression underpins reduced migraine risk and attenuated cold pain sensation in humans. *Scientific reports*. 2019;9(1):1-11.
149. Potapova T, Yudin N, Babenko V, Pilipenko I, Kobzev V, Grigol'kau L, et al. The TRPM8 cold receptor gene polymorphism in ethnic groups of Siberia and the Far East. *Inf Vestn Vavilov Obshch Genet Sel*. 2008;12:749-54.
150. Smith BW, Tooley EM, Montague EQ, Robinson AE, Cosper CJ, Mullins PG. Habituation and sensitization to heat and cold pain in women with fibromyalgia and healthy controls. *Pain*. 2008;140(3):420-8.
151. Desmeules J, Cedraschi C, Baumgartner E, Rapiti E, Cohen P, Finckh A. Central sensitization and clinical pain severity in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1420-9.
152. Hurtig IM, Raak RI, Kendall SA, Gerdle B, Wahren LK. Quantitative sensory testing in fibromyalgia patients and in healthy subjects: identification of subgroups. *The Clinical journal of pain*. 2001;17(4):316-22.
153. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (nrs pain), mcgill pain questionnaire (mpq), short-form mcgill pain questionnaire (sf-mpq), chronic pain grade scale (cpgs), short form-36 bodily pain scale (sf-36 bps), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (icoap). *Arthritis care & research*. 2011;63(S11):S240-S52.
154. Revell S, Robinson J, Rosen M, Hogg M. Reliability of linear analogue scales for evaluation of pain. *Anaesthesia*. 1976;31(1191):8.
155. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J rheumatol*. 1991;18(5):728-33.
156. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatology international*. 2000;20(1):9-12.

157. Gencay-Can A, Can SS. Validation of the Turkish version of the fatigue severity scale in patients with fibromyalgia. *Rheumatology International*. 2012;32(1):27-31.
158. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbiyik DI, Guney Z, et al. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2007;30(1):81-5.
159. Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989;28(2):193-213.
160. Agargun M. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin gecerligi ve guvenirligi. *Turk Psikiyatri Dergisi*. 1996;7:107-15.
161. Beck AT, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. Beck depression inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561-71.
162. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin gecerliliği uzerine bit calisma (A study on the validity of Beck Depression Inventory.). *Psikoloji Dergisi*. 1988;6:118-22.
163. Envanteri'nin HNBD. üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi*. 1989;7(23):3-13.
164. Aydemir Ö, Köroğlu E. Psikiyatride kullanılan klinik ölççekler. *Hekimler Yayın Birliği, Ankara*. 2000;5.
165. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tan› s› nda geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13(4):273-81.
166. Maniatis T. Molecular cloning. Decontamination of Dilute Solutions of Ethidium Bromide. 1989.
167. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis research & therapy*. 2006;8(5):1-5.
168. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Flüß E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis & rheumatology*. 2015;67(2):568-75.
169. Clark P, Paiva ES, Ginovker A, Salomón PA. A patient and physician survey of fibromyalgia across Latin America and Europe. *BMC musculoskeletal disorders*. 2013;14(1):1-11.
170. Gendelman O, Amital H, Bar-On Y, Shor DB-A, Amital D, Tiosano S, et al. Time to diagnosis of fibromyalgia and factors associated with delayed diagnosis in primary care. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2018;32(4):489-99.
171. Park D-J, Kim S-H, Nah S-S, Lee JH, Kim S-K, Lee Y-A, et al. Polymorphisms of the TRPV2 and TRPV3 genes associated with fibromyalgia in a Korean population. *Rheumatology*. 2016;55(8):1518-27.
172. Armero P, Muriel C, Lopez M, Santos J, Gonzalez-Sarmiento R. Analysis of TRPV1 gene polymorphisms in Spanish patients with neuropathic pain. *Medicina clinica*. 2012;139(1):1-4.
173. Binder A, May D, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede R-D, et al. Transient receptor potential channel polymorphisms are associated with the somatosensory function in neuropathic pain patients. *PloS one*. 2011;6(3):e17387.

174. Arnold LM, Fan J, Russell IJ, Yunus MB, Khan MA, Kushner I, et al. The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(4):1122-8.
175. Park D-J, Kim S-H, Nah S-S, Lee JH, Kim S-K, Lee Y-A, et al. Polymorphisms of the TRPV2 and TRPV3 genes associated with fibromyalgia in a Korean population. *Rheumatology*. 2016;55(8):1518-27.
176. Proudfoot CJ, Garry EM, Cottrell DF, Rosie R, Anderson H, Robertson DC, et al. Analgesia mediated by the TRPM8 cold receptor in chronic neuropathic pain. *Current Biology*. 2006;16(16):1591-605.
177. McKemy DD, Neuhauser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*. 2002;416(6876):52-8.
178. Du J-d, Zheng X, Chen Y-l, Huang Z-q, Cai S-w, Jiao H-b, et al. Elevated transient receptor potential melastatin 8 (Trpm8) expression is correlated with poor prognosis in pancreatic cancer. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2018;24:3720.
179. Light A, Bateman L, Jo D, Huguen R, Vanhaisma T, White A, et al. Gene expression alterations at baseline and following moderate exercise in patients with Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia Syndrome. *Journal of internal medicine*. 2012;271(1):64-81.
180. Marshall-Gradisnik SM, Smith P, Brenu EW, Nilius B, Ramos SB, Staines DR. Examination of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in transient receptor potential (TRP) ion channels in chronic fatigue syndrome patients. *Immunology and Immunogenetics Insights*. 2015;7:III. S25147.
181. Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomedica-Ateneo Parmense*. 2007;78(2):88.
182. Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2001;44(9):2125-33.
183. Grace GM, Nielson WR, Hopkins M, Berg MA. Concentration and memory deficits in patients with fibromyalgia syndrome. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 1999;21(4):477-87.

EKLER

EK 1: HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

NO:

ADI SOYADI:

YAŞ:

DOSYA NO:

CİNSİYET: K E

TELEFON:

ADRES:

BOY/KİLO:

VÜCUT KİTLE İNDEKSİ:

MESLEK:

EĞİTİM DÜZEYİ:

MEDENİ DURUM:

EŞLİK EDEN HASTALIK:

ŞİKAYET SÜRESİ:

HASTALIĞIN TANI TARİHİ:

AİLEDE FİBROMİYALJİ ÖYKÜSÜ: EVET HAYIR

ŞU ANDA KULLANDIĞI İLAÇ TEDAVİSİ:

Yok	Gabapentin
Duloksetin	Venlafaksin
Pregabalin	Pregabalin+Duloksetin

SİGARA: EVET: HAYIR:

ALKOL: EVET: HAYIR:

EGZERSİZ ALIŞKANLIĞI: VAR YOK VAR İSE

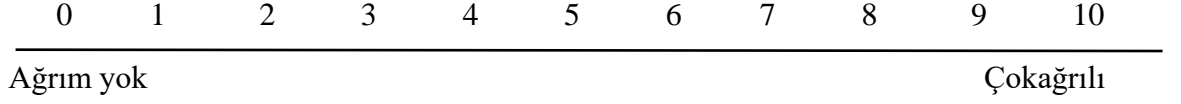
HAFTADA KAÇ SAAT:

2016 FMS ACR TANI KRİTERİ: YAYGIN AĞRI SKORU:

SEMPTOM ŞİDDET SKORU:

EK 2: VİZÜEL ANALOG SKALASI (VAS)

Ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyin.



Şekil 3.1: Vizuel Analog Ağrı Skalası

EK 3: FİBROMİYALJİ ETKİ ANKETİ (FEA)

1. Aşağıdaki aktiviteleri yapabiliyor musunuz?

		Daima	Çoğunlukla	Arasıra	Hiçbir zaman
a	Alışveriş yapmak	0	1	2	3
b	Çamaşır yıkamak	0	1	2	3
c	Yemek hazırlamak	0	1	2	3
d	Bulaşıkları elde yıkamak (tabak, kazan vs)	0	1	2	3
e	Elektrik süpürgesi ile halı süpürmek	0	1	2	3
f	Yatakları düzenlemek	0	1	2	3
g	Birkaç yüz metre yürümek	0	1	2	3
h	Arkadaş/akraba ziyareti yapmak	0	1	2	3
i	Bahçe işleri yapmak	0	1	2	3
j	Araba kullanmak	0	1	2	3
k	Merdiven çıkmak	0	1	2	3

2. Son bir hafta içinde kendinizi kaç gün iyi hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

3. Geçen hafta boyunca kaç gün fibromiyaljiden dolayı iş yapamaz duruma geldiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

4. İşe gittiğiniz zaman, ev işlerinizi yaparken ağrı ve diğer yakınmalar iş yapmanızı ne kadar engelledi?

Hiç engellemedi 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok engelledi

5. Ağrınızın düzeyi ne kadardı?

Yoktu **0** **1** **2** **3** **4** **5** **6** **7** **8** **9** **10** **Çok fazlaydı**

6. Ne kadar yorgunsunuz?

Yorgun değilim **0** **1** **2** **3** **4** **5** **6** **7** **8** **9** **10** **Çok**
yorgunum

7. Sabahları kalktığınızda kendinizi nasıl hissediyorsunuz?

Dinlenmiş **0** **1** **2** **3** **4** **5** **6** **7** **8** **9** **10** **Çok yorgun**

8. Sabah tutukluğunuz ne kadar?

Hiç yok **0** **1** **2** **3** **4** **5** **6** **7** **8** **9** **10** **Çok tutuk**

9. Kendinizi ne kadar sınırlı ve gergin hissediyorsunuz?

Sakin **0** **1** **2** **3** **4** **5** **6** **7** **8** **9** **10** **Çok sınırlı**

10. Kendinizi ne kadar hüzünlü, çökkün, morali bozuk veya depresif hissediyorsunuz?

Hiç **0** **1** **2** **3** **4** **5** **6** **7** **8** **9** **10** **Çok**

EK 4: YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ (YŞÖ)

Bugün de dahil olmak üzere geçen ay içerisinde ne derece yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz.

Lütfen tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz. Size en uygun seçeneğin solundaki parantezin içine çarpı

(x) işareti koyunuz.

1.Yorgun olduğumda motivasyonum azalır

- 1. Kesinlikle katılmıyorum
- 2. Katılmıyorum
- 3. Katılmama eğilimindeyim
- 4. Kararsızım
- 5. Katılma eğilimindeyim
- 6. Katılıyorum
- 7. Kesinlikle katılıyorum

2. Egzersiz beni yorar

- 1. Kesinlikle katılmıyorum
- 2. Katılmıyorum
- 3. Katılmama eğilimindeyim
- 4. Kararsızım
- 5. Katılma eğilimindeyim
- 6. Katılıyorum
- 7. Kesinlikle katılıyorum

3. Kolay yorulurum

- 1. Kesinlikle katılmıyorum
- 2. Katılmıyorum
- 3. Katılmama eğilimindeyim
- 4. Kararsızım
- 5. Katılma eğilimindeyim
- 6. Katılıyorum
- 7. Kesinlikle katılıyorum

4. Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler

- 1. Kesinlikle katılmıyorum
- 2. Katılmıyorum
- 3. Katılmama eğilimindeyim
- 4. Kararsızım
- 5. Katılma eğilimindeyim
- 6. Katılıyorum
- 7. Kesinlikle katılıyorum

5. Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur

- 1. Kesinlikle katılmıyorum
- 2. Katılmıyorum
- 3. Katılmama eğilimindeyim
- 4. Kararsızım
- 5. Katılma eğilimindeyim
- 6. Katılıyorum
- 7. Kesinlikle katılıyorum

6. Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu sürdürmemi engeller

- 1. Kesinlikle katılmıyorum
- 2. Katılmıyorum
- 3. Katılmama eğilimindeyim
- 4. Kararsızım
- 5. Katılma eğilimindeyim
- 6. Katılıyorum
- 7. Kesinlikle katılıyorum

7. Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmeyi etkiler

- 1. Kesinlikle katılmıyorum
- 2. Katılmıyorum
- 3. Katılmama eğilimindeyim
- 4. Kararsızım
- 5. Katılma eğilimindeyim

- 6. Katılıyorum
- 7. Kesinlikle katılıyorum

8. Yorgunluk beni yetersiz bırakan en önemli üç şikayetten birisidir

- 1. Kesinlikle katılmıyorum
- 2. Katılmıyorum
- 3. Katılmama eğilimindeyim
- 4. Kararsızım
- 5. Katılma eğilimindeyim
- 6. Katılıyorum
- 7. Kesinlikle katılıyorum

9. Yorgunluk iş, aile ya da sosyal yaşantımı etkiler

- 1. Kesinlikle katılmıyorum
- 2. Katılmıyorum
- 3. Katılmama eğilimindeyim
- 4. Kararsızım
- 5. Katılma eğilimindeyim
- 6. Katılıyorum
- 7. Kesinlikle katılıyorum

EK 5: PİTTSBURG UYKU KALİTESİ ÖLÇEĞİ (PUKİ)

Aşağıdaki sorular sizin yalnızca son birkaç aydır yaşadığınız uyku düzeni ve uyku alışkanlıklarınız ile ilgilidir. Cevaplarınız son bir ay içinde gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

1-Geceleri genellikle ne zaman yattınız?

Son bir ay, saat

2-Geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı?

Son bir ay, dakika

3-Sabahları genellikle ne zaman kalktınız?

Son bir ay, saat

4-Geceleri gerçekten kaç saat uyudunuz?(Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir.)

Son bir ay, saat

Aşağıdaki soruların her biri için en uygun cevabı seçiniz.

5-Aşağıdaki sorunları belirten uyku problemlerini ne sıklıkta yaşadınız?

a)30 dakika içinde uykuya dalamadınız

1.Hiç 2.Haftada birden az 3.Haftada bir veya iki kez 4.Haftada üç veya daha fazla

b)Gece yarısı veya sabah erken uyandınız

1.Hiç 2.Haftada birden az 3.Haftada bir veya iki kez 4.Haftada üç veya daha fazla

c)Banyo yapmak için kalkmak zorunda kaldınız

1.Hiç 2.Haftada birden az 3.Haftada bir veya iki kez 4.Haftada üç veya daha fazla

d)Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz

1.Hiç 2.Haftada birden az 3.Haftada bir veya iki kez 4.Haftada üç veya daha fazla

e)Öksürdünüz ve gürültülü bir şekilde horladınız

1.Hiç 2.Haftada birden az 3.Haftada bir veya iki kez 4.Haftada üç veya daha fazla

f)Aşırı derecede üşüdünüz

1.Hiç 2.Haftada birden az 3.Haftada bir veya iki kez 4.Haftada üç veya daha fazla

g)Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz

1.Hiç 2.Haftada birden az 3.Haftada bir veya iki kez 4.Haftada üç veya daha fazla

h)Kötü rüya gördünüz

1.Hiç 2.Haftada birden az 3.Haftada bir veya iki kez 4.Haftada üç veya daha fazla

i)Ağrı duydunuz

1.Hiç 2.Haftada birden az 3.Haftada bir veya iki kez 4.Haftada üç veya daha fazla

Diğer nedenler; Lütfen belirtiniz

Bu neden(ler)den dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız

1.Hiç 2.Haftada birden az 3.Haftada bir veya iki kez 4.Haftada üç veya daha fazla

6-Uyku kalitenizi bütünüyle nasıl değerlendirirsiniz?

1.Çok iyi 2.Oldukça iyi 3.Oldukça kötü 4Çok kötü

7-Uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

1.Hiç 2.Haftada birden az 3.Haftada bir veya iki kez 4.Haftada üç veya daha fazla

8-Araba sürerken, yemek yerken veya sosyal aktivite esnasında ne kadara sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

1.Hiç 2.Haftada birden az 3.Haftada bir veya iki kez 4.Haftada üç veya daha fazla

9-Bu durum işlerinizi yeter kadara istekle yapmanızda ne derecede problem oluştu mu?

1-Hiç problem oluşturmadı.

2-Yalnızca çok az bir problem oluşturdu.

3-Bir dereceye kadar problem oluşturdu.

4-Çok büyük bir problem oluşturdu.

10-Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

1-Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok

2-Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var

3-Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil

4-Partner aynı yatakta

11-Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun?

a) Gürültülü horlama

1.Hiç 2.Haftada birden az 3.Haftada bir veya iki kez 4.Haftada üç veya daha fazla

b)Uykuda iken nefes alıp verme esnasında uzun aralıklar

1.Hiç 2.Haftada birden az 3.Haftada bir veya iki kez 4.Haftada üç veya daha fazla

c)Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama

1.Hiç 2.Haftada birden az 3.Haftada bir veya iki kez 4.Haftada üç veya daha fazla

d)Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık

1.Hiç 2.Haftada birden az 3.Haftada bir veya iki kez 4.Haftada üç veya daha fazla

e)Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız; Lütfen belirtiniz.

1.Hiç 2.Haftada birden az 3.Haftada bir veya iki kez 4.Haftada üç veya daha fazla

Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeğinin Hesaplanması

Bileşen 1: Öznel uyku kalitesi soru 6'nın puanlaması ile elde edilir.

Soru 6 için;

Çok iyi: 0 puan Oldukça iyi: 1 puan Oldukça kötü: 2 puan Çok kötü: 3 puan

Bu değerlendirme sonucunda bileşen 1 puanı elde edilmiştir.

Bileşen 2: Uyku latansı soru 2 ve soru 5a'nın puanlaması ile elde edilir.

Soru 2 için ;

≤15 dakika : 0 puan 16-30dakika :1 puan 31-60 dakika :2 puan >60 dakika : 3 puan

Buradan soru 2'nin puanı elde edilir.

Soru 5a için;

Hiç :0 puan Haftada birden az: 1puan Haftada bir veya iki kez: 2 puan Haftada üç veya daha fazla: 3 puan

Buradan soru 5a'nın puanı elde edilir. Daha sonra soru 2 ve soru 5a'nın puanları toplanır ve aşağıdaki gibi değerlendirme yapılır.

Soru 2 ve 5a'nın toplamı için;

0: 0 puan 1-2: 1 puan 3-4: 2 puan 5-6: 3 puan

Böylece elde edilen puan ile Bileşen 2 puanı bulunmuştur.

Bileşen 3:Uyku süresi soru 4'ün puanlaması ile elde edilir.

Soru 4 için;

>7 saat: 0 puan 6-7 saat: 1 puan 5-6 saat: 2 puan <5 saat: 3 puan

Bu değerlendirme sonucunda bileşen 3 puanı elde edilmiştir.

Bileşen 4: Alışılmış uyku etkinliği soru 1,soru 3 ve soru 4 ile hesaplanır.

Yatma saati (soru 1) ile kalkma saati (soru 3) arasındaki süre hesaplanarak yatakta geçirilen süre bulunur. Daha sonra soru 4 ile uyuma saatlerinin süresi hesaplanır ve aşağıdaki gibi alışılmış uyku etkinliği hesaplanır.

Uyuma saatlerinin süresi

Alışılmış uyku etkinliği(%) =----- x 100

Yatakta geçen saatlerin süresi

Alışılmış uyku oranı;

>%85: 0 puan %75-84: 1 puan %65-74: 2 puan <65: 3 puan

Alışılmış uyku etkinliği yukarıdaki gibi puanlandıktan sonra bileşen 4 puanı elde edilmiştir.

Bileşen 5:Uyku bozukluğu soru 5b-j'nin puanlaması ile elde edilir.

Soru 5b,c,d,e,f,g,h,i,j soruları için ;

Hiç: 0 puan Haftada birden az: 1puan Haftada bir veya iki kez: 2 puan
Haftada üç veya daha fazla: 3 puan

Daha sonra 5b-5j puanları toplanarak tekrar aşağıdaki gibi puanlanır.

Soru 5b-5j toplamları için;

0: 0puan 1-9: 1 puan 10-18: 2 puan 19-27: 3 puan

Bu değerlendirme sonunda bileşen 5 puanı elde edilmiş olur.

Bileşen 6: Uyku ilacı kullanımını soru 7'nin puanlaması ile elde edilir.

Soru 7 için;

Hiç: 0 puan Haftada birden az: 1puan Haftada bir veya iki kez: 2 puan Haftada üç veya daha fazla: 3 puan

Bu değerlendirme sonucunda bileşen 6 puanı elde edilmiş olur.

Bileşen 7: Gündüz işlev bozukluğu soru 8 ve 9'un puanlaması ile elde edilir.

Soru 8 için;

Hiç 0 puan Haftada birden az 1 puan Haftada bir veya iki kez 2 puan Haftada üç veya daha fazla 3 puan

Buradan soru 8'in puanı elde edilir.

Soru 9 için;

Hiç problem oluşturmadı: 0 puan Yalnızca çok az bir problem oluşturdu :1 puan

Bir dereceye kadar problem oluşturdu: 2 puan Çok büyük bir problem oluşturdu: 3 puan

Buradan soru 9'un puanı elde edilir.

Soru 8 ve 9'un puanları toplandıktan sonra aşağıdaki gibi değerlendirme yapılır.

Soru 8 ve 9'un toplamı için;

0: 0 puan 1-2 :1 puan 3-4: 2 puan 5-6: 3 puan

Bu değerlendirme sonucunda bileşen 7 puanı elde edilmiştir.

Tüm bu değerlendirmeler sonucunda bileşen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 puanları toplanarak Global PUKİ (Global PSQI) puanı bulunmuştur.

EK 6: BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (BDÖ)

Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o ruh durumunun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içindeki (şu an dahil) kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeyi bulunuz. Daha sonra, o madde numarasının karşısında, size uygun ifadeye karşılık gelen seçeneği bulup işaretleyiniz.

1-a) Kendimi üzgün hissetmiyorum.

b) Kendimi üzgün hissediyorum.

c) Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.

d) Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.

2-a) Gelecekte umutsuz değilim.

b) Geleceğe biraz umutsuz bakıyorum.

c) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.

d) Benim için bir gelecek yok ve bu durum düzelmeyecek.

3-a) Kendimi başarısız görmüyorum.

b) Çevremdeki birçok kişiden daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.

c) Geriye dönüp baktığımda, çok fazla başarısızlığımın olduğunu görüyorum.

d) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

4-a) Herşeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.

b) Herşeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.

c) Artık hiçbirşeyden gerçek bir zevk alamıyorum.

d) Bana zevk veren hiçbirşey yok. Her şey çok sıkıcı.

5-a) Kendimi suçlu hissetmiyorum.

- b) Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.
- c) Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.
- d) Kendimi her an için suçlu hissediyorum.

- 6-a)** Cezalandırıldığımı düşünmüyorum.
- b) Bazı şeyler için cezalandırılabileceğimi hissediyorum.
- c) Cezalandırılmayı bekliyorum.
- d) Cezalandırıldığımı hissediyorum.

- 7-a)** Kendimden hoşnutum.
- b) Kendimden pek hoşnut değilim.
- c) Kendimden hiç hoşlanmıyorum.
- d) Kendimden nefret ediyorum.

- 8-a)** Kendimi diğer insanlardan daha kötü görmüyorum.
- b) Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.
- c) Kendimi hatalarım için çoğu zaman suçluyorum.
- d) Her kötü olayda kendimi suçluyorum.

- 9-a)** Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
- b) Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum fakat bunu yapamam.
- c) Kendimi öldürebilmeyi isterdim.
- d) Bir fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

- 10-a)** Her zamankinden daha fazla ağladığımı sanmıyorum.
- b) Eskisine göre şu sıralarda daha fazla ağlıyorum.
- c) Şu sıralarda her an ağlıyorum.
- d) Eskiden ağlayabilirdim, ama şu sıralarda istesem de ağlayamıyorum.

- 11-a)** Her zamankinden daha sınırlı değilim.
- b)** Her zamankinden daha kolayca sinirleniyor ve kızıyorum.
- c)** Çoğu zaman sinirliyim.
- d)** Eskiden sinirlendiğim şeylere bile artık sinirlenmiyorum.

- 12-a)** Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
- b)** Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.
- c)** Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
- d)** Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.

- 13-a)** Kararlarımı eskisi kadar kolay ve rahat verebiliyorum.
- b)** Şu sıralar kararlarımı vermeyi erteliyorum.
- c)** Kararlarımı vermekte oldukça güçlük çekiyorum.
- d)** Artık hiç karar veremiyorum.

- 14-a)** Dış görünüşümün eskisinden daha kötü olduğunu sanmıyorum.
- b)** Yaşlandığımı ve çekiciliğimi kaybettiğimi düşünüyorum ve üzülüyorum.
- c)** Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan olumsuz değişiklikler olduğunu hissediyorum.
- d)** Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.

- 15-a)** Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
- b)** Bir işe başlayabilmek için eskisine göre kendimi daha fazla zorlamam gerekiyor.
- c)** Hangi iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.
- d)** Hiçbir iş yapamıyorum.

- 16-a)** Eskisi kadar rahat uyuyabiliyorum.

- b) Şu sıralarda eskisi kadar rahat uyuyamıyorum.
- c) Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çekiyorum.
- d) Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

17-a) Eskisine kıyasla daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.

- b) Eskisinden daha çabuk yoruluyorum.
- c) Şu sıralarda neredeyse her şey beni yoruyor.
- d) Öyle yorgunum ki hiç bir şey yapamıyorum.

18-a) İştahım eskisinden pek farklı değil.

- b) İştahım eskisi kadar iyi değil.
- c) Şu sıralarda iştahım epey kötü.
- d) Artık hiç iştahım yok.

19-a) Son zamanlarda pek fazla kilo kaybettiğimi sanmıyorum.

- b) Son zamanlarda istemediğim halde üç kilodan fazla kaybettim.
- c) Son zamanlarda istemediğim halde beş kilodan fazla kaybettim.
- d) Son zamanlarda istemediğim halde yedi kilodan fazla kaybettim.

Daha az yiyerek kilo kaybetmeye çalışıyorum: Evet () Hayır ()

20-a) Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.

- b) Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sorunlarım var.
- c) Ağrı, sızı gibi sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.
- d) Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka birşey düşünemiyorum.

21-a) Son zamanlarda cinsel yaşantımda dikkatimi çeken bir şey yok.

- b)** Eskisine oranla cinsel konularla daha az ilgileniyorum.
- c)** Şu sıralarda cinsellikle pek ilgili değilim.
- d)** Artık cinsellikle hiç bir ilgim kalmadı.

