**T. C.**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ**
**ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON KLİNİĞİ**

# FİBROMİYALJİ SENDROMUNA EŞLİK EDEN SARKOPENİDE METABOLOMİK PROFİL FARKLILIKLARININ BELİRLENMESİ

**Dr. Alperen ALTUNAY**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA/2023**

**T. C.**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ**
**ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON KLİNİĞİ**

# FİBROMİYALJİ SENDROMUNA EŞLİK EDEN SARKOPENİDE METABOLOMİK PROFİL FARKLILIKLARININ BELİRLENMESİ

**Dr. Alperen Altunay**

**Tez Danışmanı**
**Doç. Dr. Emre Adıgüzel**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA/2023**

# TEŞEKKÜR

Çalışmam sırasında bana her türlü yardım ve desteği sağlayan, bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım, değerli Hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Emre Adıgüzel'e;

Donanımlı uzman hekimler olarak yetişmemiz için gerekli çalışma ve eğitim ortamını bizlere hazırlayan hastanemiz Başhekimi Sayın Prof. Dr. Evren Yaşar'a;

Bizlere asistanlık süremiz boyunca rehber olan, her türlü sorunumuzu kendi vaktinden harcayıp çözmek için uğraşan değerli hocam İdari ve Eğitim Sorumlumuz Prof. Dr. Neşe Özgirgin'e;

Tez konumun belirlenmesi aşamasında desteklerini esirgemeyen değerli Hocam Prof. Dr. Hatice Bodur'a;

Asistanlık sürem boyunca eğitimime ve bilgi birikimime çok büyük katkıları olan değerli Hocam Prof. Dr. Müfit Akyüz'e;

Tez çalışmama gösterdiği katkılardan ötürü Doç. Dr. Erdim Sertoğlu'na;

Asistanlığa başladığımda Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyona dair ilk bilgilerimi öğrendiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Sibel Demir'e ve Doç. Dr. Özlem Taşoğlu'na;

Başta asistanlık sürecimin ilk zamanlarında desteğini esirgemeyen kıdemlim, hastane dışında da birçok anı biriktirdiğimiz Dr. Ali Orhan olmak üzere ailem gibi hissettiğim hem birlikte öğrenip hem birlikte büyüdüğüm tüm asistan doktor arkadaşlarıma;

Birlikte çalışma şansı bulduğum tüm mesai arkadaşlarıma ve tüm hastane personeline;

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi canım anneme ve babama; birlikte büyüdüğüm abime; her türlü desteği gösteren eşimin değerli ailesine; hayattaki en büyük şansım olan, ilgisini, desteğini ve sevgisini hep hissettiren hayat arkadaşım, canım eşim Dr. Bihter Semiha Altunay'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... i
İÇİNDEKİLER ..... ii
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... iii
TABLO LİSTESİ ..... v
ŞEKİL LİSTESİ ..... vi
ÖZET ..... vii
ABSTRACT ..... viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 4
3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 42
4. BULGULAR ..... 47
5. TARTIŞMA ..... 68
6. SONUÇLAR ..... 80
7. KAYNAKLAR ..... 81
8. EKLER ..... 100
ÖZGEÇMİŞ ..... 110

# SİMGELER VE KISALTMALAR

**ABD** : Amerika Birleşik Devletleri

**ACR** : American College of Rheumatalogy

**ACTH** : Adrenokortikotropik hormon

**ALM** : Appendicular Lean Mass

**ANA** : Anti Nükleer Antikor

**ASM** : Appendicular Skeletal Mass

**AWGS** : Asian Working Group for Sarcopenia

**BDNF** : Brain- derived Neurotrophic Factor

**BDÖ** : Beck Depresyon Ölçeği

**BT** : Bilgisayarlı Tomografi

**BIA** : Biyoimpedans analizi

**BMI** : Body Mass Index

**COMT** : Katekol-o-metiltransferaz

**CRF** : Corticotropin Releasing Factor

**CRP** : C Reaktif Protein

**DSÖ** : Dünya Sağlık Örgütü

**DXA** : Dual X-ışını absorpsiyometrisi

**EWGSOP** : European Working Group on Sarcopenia in Older People

**EULAR** : European League Against Rheumatism

**FC** : Fold Change

**FIQ** : Fibromiyalji Etki Anketi

**fMRG** : Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

**FMS** : Fibromiyalji Sendromu

**GABA** : Gama Amino Bütirik Asit

**GH** : Growth Hormone

**ICD** : International Classification of Disease

**IGF-I** : Insulin-like Growth Factor- I

**IL** : İnterlökin

**KEGG** : Kyoto Gen ve Genom Ansiklopedisi

**KOAH** : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

**LPC** : Lizofosfatidilkolin

**OGTT** : Oral Glukoz Tolerans Testi

**OS** : Olası Sarkopeni

**OSAS** : Obstructive Sleep Apnea Syndrome

**PAFr** : Platelet Activating Factor – Receptor

**PET** : Pozitron Emisyon Tomografisi

**PLS-DA** : Partial least squares-discriminant analysis

**PUKİ** : Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

**REM** : Rapid Eye Movement

**SF-36** : Short Form-36

**SLE** : Sistemik Lupus Eritematozus

**SNRI** : Selective Noradrenaline Reuptake Inhibitor

**SPPB** : Kısa Fiziksel Performans Bataryası

**SSRI** : Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

**SSS** : Santral Sinir Sistemi

**SŞS** : Semptom Şiddet Skalası

**TNF-α** : Tümör nekroz faktörü-α

**TPO** : Tiroid Peroksidaz Antikor

**TSA** : Trisiklik antidepresan

**TUG** : Zamanlı Kalk Yürü Testi

**YAİ** : Yaygın Ağrı İndeksi

# TABLO LİSTESİ

**Sayfa**

**Tablo 2.1.** 2016 ACR Fibromiyalji Sendromu Tanı Kriterleri ..... 15
**Tablo 2.2.** 1990, öncül 2010, modifiye 2010 ACR kriterleri, 2011 ve 2016 revizyonu ..... 16
**Tablo 2.3.** EWGSOP2 Tarafından Sarkopeni Sınıflamasında Kullanılan Kesme Değerler..... 35
**Tablo 2.4.** Sarkopeni Evreleri ..... 36
**Tablo 4.1.** Gruplara göre bireylerin yaş ve hastalık sürelerinin ortalama $\overline{x}$ , standart sapma (S), medyan ve alt-üst değerleri ..... 48
**Tablo 4.2.** Gruplara göre bireylerin eğitim düzeyi, alkol-sigara kullanımı, ek hastalıkları ve FMS için ilaç kullanım durumu..... 50
**Tablo 4.3.** FIQ, BDÖ, PUKİ skorlarının gruplar arası karşılaştırması ..... 51
**Tablo 4.4.** SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeğinin gruplar arası karşılaştırması..... 53
**Tablo 4.5.** Kan tetkik sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması ..... 54
**Tablo 4.6.** Sarkopeni parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması ..... 55
**Tablo 4.7.** FMS(OS-) grupta sağlıklı gruba göre farklılık gösteren metabolitlerin KEGG kodları, adları, değişim katsayıları, değişim katsayılarının log2 değerleri ve p değerleri..... 58,59
**Tablo 4.8.** FMS(OS+) grupta sağlıklı gruba göre farklılık gösteren metabolitlerin KEGG kodları, adları, değişim katsayıları, değişim katsayılarının log2 değerleri ve p değerleri..... 60,61
**Tablo 4.9.** Yolak grupları ve ilişkili oldukları metabolitler..... 63,64,65

# ŞEKİL LİSTESİ

**Sayfa**

**Şekil 2.1.** Fibromiyalji sendromunda tanımlanan hassas noktalar..... 13
**Şekil 2.2.** EWGSOP 2 Sarkopeni Tanı Algoritması ..... 36
**Şekil 4.1.** Araştırma akış şeması ..... 47
**Şekil 4.2.** FMS(OS-) ve sağlıklı grubun ısı haritası analizi ..... 56
**Şekil 4.3.** FMS(OS+) ve sağlıklı grubun ısı haritası analizi ..... 57
**Şekil 4.4.** Gruplar arası anlamlı değişim gösteren metabolitlerin en fazla ilişkili oldukları yolak gruplarının dağılımı ve yolak gruplarına ait olan metabolit sayıları (KEGG veri bankası kullanılarak)..... 62
**Şekil 4.5.** Metabolomik sonuçların PLS-DA analizi ..... 66
**Şekil 4.6.** İlgili fonksiyonel yolaklarda önemli değişikliklere sahip metabolitler ve bu yolakların birbirleriyle etkileşimi..... 67

# ÖZET

**Amaç:** Fibromiyalji sendromu (FMS) ve sarkopeni bazı ortak klinik ve patofizyolojik özelliklere sahip iki önemli durumdur. FMS ile sarkopeni birlikteliği son zamanlarda merak konusu olmuştur. Literatürde FMS tanılı hastalarda el sıkma kuvvetinde azalma ve kas fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir. EGWSOP2'ye göre düşük kas kuvveti olası sarkopeni olarak tanımlanmaktadır. FMS ve sarkopeni tanısı için literatürde belirlenmiş bir biyobelirteç yoktur. Metabolomik analiz biyolojik örneklerdeki metabolitleri tanımlar ve miktarlarını ölçer. Literatürde FMS ve sarkopeninin birlikteliğinin incelendiği bir metabolom çalışması yoktur. Biz de FMS'ye eşlik eden olası sarkopenide metabolomik profil farklılıklarını belirlemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza ACR 2016 kriterlerine göre FMS tanısı alan 44 kadın hasta ve 22 kadın sağlıklı kontrol dahil edildi. FMS tanılı 44 kadın hasta el sıkma kuvveti düşüklüğüne göre olası sarkopenisi olan (FMS OS+) ve olmayan (FMS OS-) iki gruba ayrıldı. Üçüncü grup olarak sağlıklı kontrol grubu kabul edildi. Tüm hastaların kan serum örneklerinden metabolom analizi yapıldı.

**Bulgular:** Değişim katsayısı eşik değer olarak 2 kabul edildiğinde FMS(OS-) ve FMS(OS+) grupları arasında miktarı anlamlı değişen metabolit saptanmadı. FMS grupları ile sağlıklı grup arasındaysa toplam 54 metabolitin miktarı anlamlı olarak farklılık gösterdi. KEGG yolak veritabanına göre yapılan analizde bu metabolitler en çok aminoasit ve enerji metabolizmasına aitti. Miktarı anlamlı değişen metabolitlerin ait oldukları yolaklar ve yolakların birbirleriyle olan ilişkileri incelendiğindeyse merkezde krebs siklusu yer aldı.

**Sonuç:** FMS'ye eşlik eden olası sarkopenide metabolom profil farklılığına rastlamadık. FMS grupları ise sağlıklı kontrol grubundan farklı metabolom profil özellikleri gösterdi. Bu durum iki hastalığın ortak patofizyolojik özelliklerinin olduğuna işaret edebilir. Gelecekteki çalışmalar biyobelirteç belirlenmesi için aminoasit ve enerji metabolizması yolaklarına odaklanabilir. Çalışmamız FMS ve sarkopeninin birlikte incelendiği bildiğimiz kadarıyla literatürdeki ilk çalışmadır.

**Anahtar Kelimeler:** Fibromiyalji, Sarkopeni, Metabolom

# ABSTRACT

**Objective:** Fibromyalgia syndrome (FMS) and sarcopenia are two important conditions with some common clinical and pathophysiological features. The association of FMS and sarcopenia has recently become a matter of curiosity. In the literature, decreased hand grip strength and muscle dysfunction have been shown in patients with FMS. Low muscle strength relative to EGWSOP2 is defined as possible sarcopenia. There is no established biomarker in the literature for the diagnosis of FMS and sarcopenia. Metabolomic analysis identifies metabolites in biological samples and measures their quantity. There is no metabolome study in the literature investigating the coexistence of FMS and sarcopenia. We aimed to determine the possible metabolomic profile differences in sarcopenia accompanying FMS.

**Materials and Methods:** Our study included 44 female patients and 22 female healthy controls who were diagnosed with FMS according to ACR 2016 criteria. 44 female patients with FMS were divided into two groups with probable sarcopenia (FMS OS+) and without (FMS OS-) according to low hand grip strength. The third group was considered as a healthy control group. Metabolome analysis was performed from blood serum samples of all patients .

**Results:** When the fold change was accepted as 2 as the threshold value, no metabolites were found to have a significant change in amount between the FMS(OS-) and FMS(OS+) groups. Between the FMS groups and the healthy group, the total amount of 54 metabolites was significantly different. In the analysis according to the KEGG pathway database, these metabolites were mostly related to amino acid and energy metabolism. When the pathways to which the metabolites changed significantly and the relationships of the pathways with each other were examined, the krebs cycle was at the center .

**Conclusion:** We did not observe any difference in metabolome profile in possible sarcopenia accompanying FMS. The FMS groups showed different metabolome profile characteristics than the healthy control group . This may indicate that the two diseases have common pathophysiological features. Future studies may focus on amino acid and energy metabolism pathways for biomarker determination.

Our study is the first study in the literature to the best of our knowledge that FMS and sarcopenia were examined together.

**Keywords:** Fibromyalgia, Sarcopenia, Metabolome

# 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yaygın ağrı, yorgunluk, bilişsel fonksiyon bozuklukları (hafıza ve dikkat eksikliği problemleri), psikolojik problemler, uyku bozuklukları ve diğer fonksiyonel semptomlar ile karakterize kas-iskelet sisteminin kronik ağrı sendromudur [1].

Fibromiyalji sendromunun genel olarak popülasyondaki prevalansının %2 olduğu kabul edilmektedir [2].

Hastalık kadınlarda 6-9 kat daha sık görülmektedir. Genellikle orta yaşlı kadınlarda görülmekle birlikte, çocuk, ergen ve yaşlıları da etkileyebilmektedir [3].

FMS tanılı hastalarda ana şikâyet yoğun fiziksel egzersiz, soğuk, emosyonel veya mental stresle artan yaygın uzun süreli kas ağrılarıdır. Yorgunluk da FMS'nin en sık görülen belirtilerinden birisidir. Hastaların %70-80 kadarında sabahları daha belirgin olmak üzere gün boyu devam eden yorgunluk vardır. Yorgunluk semptomunun, fiziksel (azalmış aktivite, düşük enerji, azalmış fiziksel endurans, hareketlerde yavaşlama, genel halsizlik vs.), emosyonel (azalmış motivasyon, ağırlık hissi, sıkılmış hissetmek, azalmış ilgi vs.) ve kognitif belirtiler (azalmış konsantrasyon, azalmış dikkat, azalmış mental endurans, yavaşlamış düşünce akışı vs.) tarafından maskelenebileceğini bildirmiştir [4]. Kronik ağrının kendisinin yorgunluk oluşturucu etkisi vardır [5]. FMS 'de depresyon ve dinlendirici olmayan uyku da yorgunluk oluşumuna katkıda bulunan iki ana faktördür. Ancak bu iki faktörün düzeltilmesinin yorgunluk semptomunu tamamen geçirmediği belirtilmektedir [6].

Sarkopeni fiziksel engellilik, düşük hayat kalitesi ve ölüm gibi istenmeyen sonuçlara yol açabilen , iskelet kas kütlesinin ve gücünün ilerleyici ve jeneralize kaybı ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır [7].

Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP), sarkopeni teşhisi için hem düşük kas kütlesi hem de düşük kas fonksiyonu (güç veya performans) varlığının kullanılmasını önermektedir [8].

EWGSOP2, 2018 yılındaki tanımında sarkopeninin birincil parametresi olarak düşük kas gücünü kullanır. Kas gücü şu anda kas fonksiyonunun en güvenilir ölçüsüdür. Sarkopeni teşhisi, düşük kas gücü ile birlikte düşük kas miktarı veya kalitesinin varlığı ile konulur. Yalnızca düşük kas gücü varlığı, olası sarkopeni olarak tanımlanmaktadır. Olası sarkopeni prevalansı İsviçre'de yaşayan yaşlı toplulukta kadınlarda %26.3, erkeklerde %28.0 olarak saptanmıştır. Düşük kas gücü ile birlikte düşük kas miktarı/kalitesi ve düşük fiziksel performans saptandığında sarkopeni ciddi olarak kabul edilir [7].

Metabolomik çalışmalar, biyolojik örneklerdeki küçük moleküllerin (metabolitlerin) tanımlanması ve miktar tayini ile ilgilenmektedir. Metabolit seviyeleri normal veya değişmiş metabolik yolları yansıtabileceğinden, bunların ölçümü, hastalıkların anlaşılmasını, teşhisini ve yönetimini geliştirmek için bilgi sağlar [9].

Fibromiyalji sendromunda metabolom ile ilgili araştırmalarda, FMS'nin artan lizofosfokolinler, fosfokolinler ve seramid seviyeleri (Caboni ve ark., 2014) , bağırsak-beyin aksındaki mikrobiyota ve süksinik asit, taurin, kreatinin seviyeleri aracılığıyla değişen beyin fonksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, karbonhidratların, proteinlerin ve lipid yollarının ara metabolitlerinin FMS'nin patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir [10]. Menzies ve arkadaşları FMS tanılı hastalarda enerji metabolizması yolaklarının etkilendiğini, artmış oksidatif stresi, triptofan yıkımını ve inflamasyonu göstermiştir [11].

Sarkopenik hastalarda, amino asitlerin biyosentezi, arginin ve prolin metabolizması, ornitin'den türetilen alkaloitlerin biyosentezi, linoleik asit metabolizması ve doymamış yağ asitlerinin biyosentezi anlamlı olarak değişmiştir. Opazo ve ark. "sarkopenik fenotip" kavramının plazma metabolit seviyelerinde de görüldüğünü göstermiştir [12].

EWGSOP'nin 2010 yılındaki tanımında FMS tanılı hastalarda sarkopeni ifadesi bulunmamaktadır, ancak algoritmanın 2018 güncellemeleri ile olası sarkopeni tanısı eklenmiştir. FMS tanılı hastalarda herhangi bir kas kütlesi kaybı olmaksızın kas fonksiyonunda önemli bir azalma vardır. FMS tanılı hastalarda sarkopeniyi saptamak ve önlemek için tarama yapılmalıdır, çünkü bu hastalarda kas fonksiyon kaybı sıktır

[13]. Yaygın ağrı nedeniyle FMS tanılı hastaların fiziksel aktivitesi azalmaktadır ve bu durum kas fonksiyonunda azalmaya neden olmaktadır [14].

FMS ve sarkopeni, IGF-I düzeylerinde azalma, proinflamatuar sitokinlerde artış, kas dayanıklılığında azalma gibi ortak etyolojik faktörlere ve klinik özelliklere sahiptir ve bu durum FMS ile sarkopeni arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir [15, 16].

Bu literatür ışığında çalışmamızın amacı FMS tanılı hastalarda olası sarkopeni varlığını tespit etmek, olası sarkopeni varlığında metabolomik değişiklikleri göstermektir. Yolak analizleri sonucunda bu hastalıkların erken tanısında biyobelirteç kullanılıp kullanılamayacağıyla ilgili literatüre katkı sağlamak amaçlanmaktadır. Bu çalışma hastalıkların mekanizmasının daha iyi anlaşılmasına, tanı ve tedavilerinde gelişmelere ışık tutacaktır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1 FİBROMİYALJİ SENDROMU

### 2.1.1. Tanım

Fibromiyalji sendromu (FMS); nedeni tam olarak aydınlatılamamış, hassas noktaların varlığı, yaygın ağrı ve kaslarda hassasiyet, yorgunluk ile karakterize kas iskelet sisteminin kronik ağrılı bir durumudur. Fibromiyalji terimi fibro-my(o)-algia (fibröz doku-kas-ağrı) sözcüklerinden türetilmiştir [17]. FMS, son yıllarda, özellikle nörofizyoloji alanındaki çalışmalar sonucunda, bir "santral sensitivite sendromu" olarak da sınıflandırılmakta, ağrının işlenmesinde bozukluk olduğu kabul edilmektedir [18, 19].

### 2.1.2. Tarihçe

İlk kez 1800'lü yıllarda tespit edilen kronik yaygın ağrı durumları literatürde miyalji, nöralji, histerik paroksizm, kas romatizması gibi isimlerle yer bulmuştur. 1820'lerde Edinburgh Üniversitesinden Dr. William Balfour ilk defa hassas noktalar terimini tanımlamıştır. 1880'li yıllarda FMS'den "modern yaşamın stresinden" kaynaklanan bitkinlik, yaygın ağrı, psikolojik şikayetlerle karakterize bir durum; *nevrasteni* olarak bahsedilmiştir [20]. 1904 yılında Sir William Gowers FMS'yi "*fibrozit*" olarak tanımlanmıştır [21]. 1975 yılında, Romatolog Smythe ve Psikiyatrist Moldofsky uyku bozukluğu ve kas ağrılarının birlikte bulunduğu hastalarda sabah tutukluğu, yaygın ağrı, yorgunluk ve bilişsel bozukluk gibi şikayetlerin de olduğunu belirlemişlerdir [22].

1981 yılında Yunus ve ark. tarafından yapılan "FMS Semptomlarının ve Hassas Noktaların Geçerlilik Çalışması" FMS ile ilgili ilk klinik kontrollü çalışmadır [23]. 1987 yılında Amerikan Tıp Birliği tarafından FMS gerçek bir hastalık olarak kabul edilmiş ve Goldenberg "fibromiyalji sendromu" terimini önermiştir [24]. 1990 yılında FMS sınıflama kriterleri American College of Rheumatalogy (ACR) tarafından yayınlanmıştır. Sonrasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından FMS için ayrıca bir ICD kodu (M79.7) verilmiştir [25].

### 2.1.3. Epidemiyoloji

20-60 yaş arası kadınlarda kas-iskelet sistemi ağrısına neden olan en yaygın durumlardan biri olan FMS'nin prevalansı yaklaşık olarak %2-4 arasındadır. Yaşa bağlı olarak prevalans artış göstermektedir [26-28]. Belli başlı ülkeler haricinde yapılmış prevalans çalışmalarının azlığından dolayı bölgesel değişiklikler konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. FMS prevalansı kadınlarda %3,4-4,9, erkeklerde %0,5-1,6 aralığındadır. FMS'nin kadın ve erkeklerde görülme oranı ise 6-9:1'dir [25, 29]. FMS'nin çocuklarda görülme sıklığı yaklaşık %1,2-1,4 oranında olup hastalık genellikle 11-15 yaşlarında başlamaktadır [17].

Fibromiyalji sendromu için hasta başına yıllık toplam maliyetler için tahminler ABD'de 1750-$ ile 35.920-$ arasında ve Avrupa'da 1250-$ ile 8504-$ arasındadır. İlaçlar genel harcamalarda en büyük paya sahiptir. FMS sağlık sistemleri ve toplum için önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Bu hastalığın daha iyi anlaşılması, yalnızca FMS hastalarının yaşam kalitesini iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda sendromla ilişkili doğrudan ve dolaylı maliyetler üzerinde de önemli bir etkiye sahip olabilir [30].

### 2.1.4. Etiyopatogenez

Fibromiyalji sendromunun etiyopatogenezi günümüzde hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalık nedenleri multifaktöriyeldir. Literatüre göre nöroendokrin ve otonom sinir sistemi başta olmak üzere farklı sistemlerde bozukluklar, genetik faktörler, çevresel stres faktörleri ve psikososyal değişkenler hastalık etiyopatogenezinde rol almaktadır. Bu sendromu tetikleyen etmenler arasında genetik yatkınlık zemininde inflamatuar, travmatik, immünolojik ve hormonal faktörlerin yanı sıra depresyon, kaygı durumlar ve stres faktörleri bulunmaktadır [17]. Ağrının işlenmesindeki bozuklukların FMS'ye neden olduğu kabul edilmektedir [31]. FMS tanılı hastalarda ağrıya neden olan bir kaynaktan ziyade ağrının algılanmasında değişiklik olduğu düşünülmektedir. Bazı hastalarda ağrı duyarlılığını arttıran genetik faktörlerin, bazı hastalarda ise fiziksel ve duygusal travmaların FMS'yi tetiklediği hipotezleri öne sürülmüştür [32, 33].

#### 2.1.4.1. Santral ve periferik ağrı mekanizmaları

Santral sensitizasyon FMS patofizyolojisinde temel mekanizma olarak kabul edilir ve Santral Sinir Sistemi (SSS) tarafından düzenlenen stimülasyona artmış cevap olarak tanımlanır. Santral sensitizasyon, birincil afferent lifler tarafından iletilen arttırılmış uyaran yanıtlarının bir sonucudur. FMS tanılı hastalarda ağrılı bir uyaranın ardından aynı şiddetteki uyaranlar daha güçlü olarak algılanır [34].

Ağrının temporal ve uzaysal sumasyonu, endojen ağrı inhibisyonunda azalma, ağrı reseptörleri ve ağrı ile ilişkili nöropeptidlerdeki değişiklikler, afektif ve bilişsel faktörler FMS'de santral ağrı mekanizmasının temel bileşenleridir [17].

Fonksiyonel MR Görüntüleme (fMRG) çalışmalarında beynin ağrı işleme alanlarında FMS tanılı hastalarda kontrol gruplarına göre daha fazla nöronal aktivasyon olduğu gösterilmiştir. Diffüz hiperaljezi veya allodinili bireylerde, daha fazla nöronal aktivitenin gözlendiği ana beyin bölgeleri posterior insula ve sekonder somatosensoriyel kortekslerdir. Yine bu çalışmalarda beyin dinlenirken aktif olan bazı yapılarla insula (nosiseptif bölge) arasında artmış bağlantılar gözlenmiştir [35].

İyi tanımlanmış mekanizmalardan biri de inen ağrı yolaklarındaki bozukluktur [34]. Foerster ve ark. yaptığı çalışmada talamus gibi ağrıyı inhibe eden yapılarda ve yolaklarda tek veya çift taraflı bölgesel kan akımında azalma gözlenmiştir [36]. İnen ağrı inhibisyon yapılarının önemlilerinden biri olan rostral anterior singulat kortekste ağrıya karşı azalmış yanıt da Jensen ve ark. tarafından gösterilmiştir [37].

Santral sensitizasyon oluşmasında ağrı ile ilişkili nöropeptid seviyesindeki değişiklikler de önemli rol oynamaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda serum serotonin ve triptofan metabolit seviyelerinde azalma gösterilmiştir [38]. FMS'de monoaminerjik transmisyon sisteminde işlev bozukluğu mevcuttur. Glutamat ve Substance P gibi eksitatör nörotransmitterlerde yükseklik, serotonin ve nörepinefrin düzeylerinde düşüklük saptanmıştır. Gözlenen diğer anormallikler dopaminerjik yolaklarda ve endojen opioid sistemdeki değişikliklerdir [39].

Fibromiyalji sendromlu hastalarında sıklıkla miyofasiyal tetik noktalar, ligaman hassasiyeti ya da eşlik eden hastalıkla ilişkili eklem sorunları gibi periferik ağrıyı başlatabilecek doku patolojileri olabilir. Bazı araştırmalarda da epidermal sinir lifi yoğunluğunda azalma gibi periferal nöropatik değişiklikler gözlenmiştir [40].

#### 2.1.4.2. Genetik

Genom çalışmaları, FMS patogenezinde potansiyel olarak yer alan genleri araştırarak, genetik faktörlerin muhtemelen hastalık duyarlılığının %50'sinden sorumlu olduğunu vurgulamaktadır. FMS ile ilişkili bulunan başlıca potansiyel aday genler SLC64A4, COMT, HTR2A, TRPV2, MYT1L, RGS4, GRIA4 ve NRXN3'tür. Bu genler depresyon, anksiyete, ağrı yolakları, kognitif disabilite, stres ile ilişkili genlerdir [33]. Janssen ve ark. FMS ile ilgili toplam 30 gen tanımlamıştır [41]. Epigenetik değişiklikler yoluyla gen-çevre etkileşimi de mekanizmalardan bir tanesidir. FMS'de stresle, DNA onarımıyla, otonomik sistemle ve subkortikal nöronal anormalliklerle ilgili genlerde DNA'da hipometilasyon değişiklikleri olduğu gösterilmiştir. MikroRNA ekspresyon genişliklerinde de farklılıklar olduğu gözlenmiştir [33].

#### 2.1.4.3. Nörohormonal bozukluklar

Fibromiyalji sendromunun stresle olan ilişkisi hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın işleyişinde sapmaların olduğu düşünülmektedir. [42]. FMS hastalarında plazma kortizol seviyelerindeki değişikliklerle ilgili farklı çalışmalar arasındaki tutarsızlığa rağmen, sirkadiyen ritm düzensizliği ortak olarak gözlenmektedir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) testlerine yanıt olarak azalmış kortizol sekresyonu da ayrıca tanımlanmıştır [35]. Yapılan çalışmalarda Corticotropin Releasing Factor (CRF) seviyeleri ağrı semptomları ile ilişkili bulunmuştur ancak yorgunlukla ilişkisi gösterilememiştir [43].

Birkaç çalışmada FMS tanılı bireylerin yaklaşık üçte birinin kontrol gruplarından daha düşük IGF-1 seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur [44]. FMS tanılı hastalarda özellikle geceleri olmak üzere büyüme hormonu sekresyonunda azalma gösterilmiştir ancak bunun uyku bozukluğu semptomuyla ilişkisi tartışmalıdır [45]. Laske ve ark., FMS tanılı hastalarda serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir [46].

#### 2.1.4.4. Uyku bozuklukları

Uyku bozukluklarının kas ağrısına ve tutukluğa sebep olduğu bilinmektedir [17]. FMS tanılı hastalarda yavaş dalga ve Rapid Eye Movement (REM) uyku yüzdesinde azalma, evre 1 non-REM uyku yüzdesinde artma gözlenmektedir. Uyku

bozukluğunun diğer parçaları ise gece sık uyanma ve huzursuz bacak hareketleridir [47]. FMS tanılı hastalarda gündüz yorgunluğu ve uyku hâli romatoid artritli hastalara göre, uyku kalitesindeki bozukluk ve kaygı ve depresyon düzeyleri osteoartritli hastalara göre daha fazladır [48, 49].

#### 2.1.4.5. İmmün sistem değişiklikleri

FMS'nin immün sistemle ilişkisiyle ilgili çalışmalar genel olarak tartışmalıdır. FMS'nin immün sistem değişiklikleriyle ilişkili olabileceği, ilk olarak, interlökin (IL)-2 tedavisi alan kanser hastalarında FMS'ye benzer semptomların ortaya çıkması sonucu Wallace ve ark. tarafından öne sürülmüştür [50]. Sitokin değişikliklerinin FMS'de önemli olabileceği öne sürülmüştür. Ancak bulgular tartışmalıdır [35]. Proinflamatuar sitokinler olan IL-6 ve IL-8'in FMS hastalarında arttığı defalarca gösterilmiştir. IL-6'nın hiperaljezi, yorgunluk ve depresyonu, IL-8'in sempatik ağrıyı teşvik ettiği göz önüne alındığında bu sitokinler FMS patogenezinde önemli bir rol oynayabilir [51].

Yapılan antikor çalışmalarında anti-68/48 kDa ve anti-45 kDa primer FMS ve kronik yorgunluk sendromunun belirli klinik alt kümelerinin yanı sıra sekonder FMS ve psikiyatrik bozukluklar için potansiyel belirteçler olarak tanımlanmıştır [52]. Tekrarlanan çalışmalarda FMS hastalarında tiroid otoantikorlarının yüksek prevalansı gösterilmiştir, ancak TPO otoantikorunun FMS'deki rolü belirsizliğini korumaktadır [51].

#### 2.1.4.6. Proteomik ve metabolomik değişiklikler

Vücut sıvıları ve doku örnekleri gibi biyolojik numunelerdeki proteinlerin tanımlanması olan proteomik alanındaki çalışmalar her geçen gün daha fazla ilgi çekmektedir. Metabolomik çalışmalar ise, biyolojik örneklerdeki küçük moleküllerin (metabolitlerin) tanımlanması ve miktar tayini ile ilgilenmektedir.

Fibromiyalji sendromu ile ilgili literatürde metabolomik çalışmalar gittikçe artmaktadır. Bir çalışmada kalgranülin proteininin FMS tanılı hastalarda daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu protein hücre çoğalması, yapısal reorganizasyonu, hücre içi kalsiyum dengesi, oksidatif strese karşı savunma gibi olaylarda rol oynamaktadır [53].

Serum proteom profilleri, FMS tanılı kadınlarda protein yolaklarında düzensizlik olduğunu göstermiştir. Bir çalışmada inflamasyon yolaklarında görevli 22 proteinde anlamlı farklılık gözlenmiştir. Bunların başlıcaları METTL18, IGLV3–25, IL1RAP ve IGHV1OR21-1 proteinleridir [54]. Malatji ve ark. tarafından FMS hastalarının idrar örnekleri 3 farklı grupla (1. derece aile üyeleri, yaş uyumlu sağlıklılar, genç sağlıklılar) karşılaştırılmış ve ağrı, yorgunluk semptomlarıyla ilişkisi olan üç metabolit (taurin, kreatin ve süksinik asit) gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur [55]. Yine farklı teknikle yaptıkları başka bir çalışmada aynı gruplarla karşılaştırıldığında FMS tanılı hastalarda enerji, karbonhidrat metabolizmasıyla ilgili 14 metabolit artmış olarak bulunmuştur [56]. FMS tanılı hastalarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada 1 tetradekanoil-glisero-3-fosfokolin ve 1-hekzadekanoil-glisero-3-fosfokolin isimli lipid bileşikleri FMS tanılı hastalarda anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Lipitlerin oksidatif fragmantasyon ürünleri olan bu bileşikler PAFr (Platelet Activating Factor - Receptor) ile etkileşim halindedir ve bu sistem hipersensitivite ile ilişkilidir [57]. Başka bir çalışmada ilk defa interstisyel sistitte tanımlanan bir antinükleer antikor olan anti-DFS70 FMS tanılı hastalarda ve sağlıklı grupta sistemik lupus eritematozus (SLE) tanılı hastalara göre daha fazla bulunmuştur. Anti-DFS70 miktarının artralji ve uyku bozukluğuyla körele olduğu gösterilmiştir [58]. Hackshaw ve ark., FMS hastalarında triptofan katabolizması ile ilişkili metabolitlerde romatoid artrit ve osteoartritli hastalara göre önemli farklılıklar olduğunu göstermişlerdir [59]. FMS tanılı hastaların diğer romatolojik hastalıklarla karşılaştırıldığı bir metabolomik çalışmada FMS tanılı hastalarda protein omurgalarının ve pridoksin-karboksilik asitlerin hastalığın şiddetiyle korele olduğu ve biyobelirteç görevi görebileceği öne sürülmüştür [60]. Clos Garcia ve ark. yaptığı çalışmada ağrı sensitizasyonunda önemli olan glutamat seviyelerinde artış gösterilmiştir. Glutamatı GABA'ya çeviren bağırsak bakterilerinin azalması glutamat artışına sebep olarak öne sürülmüştür. Bu durum FMS patofizyolojisinde gut mikrobiyatasının önemli olduğu fikrini desteklemektedir [61]. Menzies ve ark. yaptığı çalışmada FMS tanılı hastalarda artan oksidatif stres, inflamasyon ve triptofan degradasyonunu yansıtan enerji, lipid ve amino asit metabolitleri karşılaştırma grubundan farklı bulunmuştur [11]. Başka bir çalışmada FMS tanılı hastalarda 6 metabolitin (6-deoksi-heksoz, pantotenik asit, ergotionin, l-

karnitin, nasetilserotonin, butirobetain) ve bunların metabolik yolaklarının (karnitin sentezi, lipid oksidasyonu, triptofan metabolizması, beta alanin metabolizması, pantotenik asit ve koenzim A sentezi) ağrı şiddetiyle ilişkileri olduğu ortaya konmuştur. Bu bilgiler bize ağrı şiddetinde enerji, aminoasit ve lipid yolaklarının önemli olabileceğini göstermektedir [62]. FMS gibi kronik bir sendrom olan "FMS ve Elektromanyetik Sensitivite" sendromunda oksidatif stres, ağrı ve kas metabolizması yolaklarıyla ilgili glisin ve proglutamatta artma; 2-hidroksiizokaproat, kolin, glutamin ve izolösinde azalma gösterilmiştir [63].

Kronik yaygın ağrılı monozigotik ve dizigotik ikiz bireylerin incelendiği iki büyük çalışmada düşük epiandesteron sülfat seviyeleri yüksek kronik yaygın ağrı ile ilişkili bulunmuştur [64, 65]. Fais ve ark. pürinlerin ağrı metabolizmasındaki rolü ve adenozinin antinosiseptif etkisi nedeniyle bu iki molekülü incelemişlerdir. FMS tanılı hastalarda daha yüksek inozin,hipoksantin ve ksantin seviyeleri; daha düşük adenozin seviyeleri gözlenmiştir [66]. Yine kronik ağrı ile ilgili metabolom çalışmalarının incelendiği bir derlemede ağrı modülasyonu ile ilişkili kolin-PAF yolaklarının çeşitli ağrı durumlarında yaygın olarak etkilendiği göze çarpmıştır [67].

#### 2.1.4.7. Antioksidan sistem bozuklukları ve oksidatif stres

FMS tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha fazla serbest oksijen radikali üretilmektedir ve oksidatif strese cevap verme yeteneği zayıftır. Vücudun diğer bölgeleriyle karşılaştırıldığında santral sinir sistemi, yüksek lipid içeriği nedeniyle serbest oksijen radikallerine karşı oldukça hassastır [68]. FMS'nin ilerlemesi, artan oksijen radikallerine bağlı olabilir. Antidepresanlar ve GABA analoglarına ek olarak antioksidanlar ve vitaminlerle yapılan tedavi, FMS tanılı hastaların semptomlarında iyileşme sağlayabilmiştir [69].

### 2.1.5. Klinik Belirtiler

Yaygın, uzun süredir devam eden kas-iskelet sistemi ağrıları ve yorgunluk FMS'de temel semptomlardır. Somatik semptomlarla birlikte bilişsel ve psikiyatrik bozukluklar da temel semptomlara sıklıkla eşlik eder [70].

Ağrı genellikle başlangıçta lokalizedir, ancak sonrasında birçok kas grubunu tutar. Ağrı genelde derin kas ağrısı, katılık, acıma, yanma veya zonklama olarak hastalar tarafından ifade edilir. Ekstremitelerde gezinen karıncalanma, hissizlik şikayetleri eşlik edebilir. Ağrı devamlı ve belli bir düzeyde hissedilmektedir. Duygusal

ve zihinsel stres, uyku bozuklukları, güç gerektiren aktiviteler semptomları arttırabilir. En çok boyun, sırt, bel ve göğüs duvarında hissedilen ağrıya sabahları olan kas katılığı da eklenebilir. Vücutta hafif bir basınçla ağrının olduğu hassas noktalar mevcuttur. Objektif olarak tespit edilemese de hastalar eklemlerinde şişlik hissedebilmektedir. [17].

Yorgunluk, FMS tanılı hastaların hemen hepsinde mevcutken, birçoğu uykunun dinlendirici olmamasından, gece sık sık uyanmaktan ve tekrar uykuya dalmakta güçlük çekmekten şikayetçidir. Uyku apnesi , gece miyoklonisi, baş dönmesi, baş ağrısı da bu duruma eşlik edebilir. Ek olarak, kısa süreli bellek bozuklukları, kelime arama gibi bilişsel zorluklar FMS tanılı hastalarda yaygındır. Depresyon, anksiyete ve artmış somatik kaygı gibi ruh hali bozuklukları da sıklıkla ortaya çıkabilir [18].

Hastalarda irritabl bağırsak sendromuyla ilişkili olarak karın ağrısı, ishal, kabızlık sık görülür. İnterstisyel sistit, ağrılı mesane sendromu nedeniyle sık idrara çıkma, acil işeme hissi ortaya çıkabilir [71]. Yüzde ağrı, çenede hassasiyetle kendini gösteren temporomandibuler eklem sendromu da FMS tanılı hastalarda yaygındır [72]. Gözde kuruluk, fotofobi, çoklu kimyasal sensitivite ve alerjik semptomlar, çarpıntı, dispne, vulvodini, dismenore, seksüel disfonksiyon, kilo değişiklikleri, gece terlemeleri, disfaji, disguzi ve ortostatik intolerans hastalarda görülebilen diğer semptomlardır [17].

### 2.1.6. Fizik Muayene ve Değerlendirme

Belli anatomik lokalizasyonlarda yer alan, gün içinde ve zamanla yerleri değişebilen yumuşak doku hassasiyetleri FMS tanılı hastalarda temel fizik muayene bulgusudur. Hassas nokta muayenesi yaygın ağrıyı göstermede pratik bir yöntemdir [17]. Hassas noktalar, yaklaşık 4 kg/cm$^2$'lik bir basıncın ağrıya neden olduğu yerler olarak tanımlanır [73]. FMS'de hassas noktalar için 18 bölge tanımlanmıştır. Bunlar bilateral olmak üzere oksiput, alt servikal bölge, trapez kası, supraspinatus kası, ikinci kosta, lateral epikondil, gluteal bölge, büyük trokanter ve dizlerdir [25].

FMS tanılı hastaların değerlendirilmesinde ve çalışmalarda çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Hastalığın etkisini ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek için sıklıkla Fibromiyalji Etki Anketi [Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)], fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek için Sağlık Değerlendirim Anketi [Health

Assessment Questionnaire (HAQ)], uyku kalitesi için Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği, yorgunluk için Yorgunluk Değerlendirim Ölçeği [Fatigue Assessment Scale (FAS)], ağrı için görsel analog ölçek (VAS), Likert tipi ölçekler, ağrı günlükleri veya Kısa Ağrı Anketi [Brief Pain Inventory (BPI)], Mc-Gill Ağrı Sorgulaması gibi ölçekler, kaygıyı değerlendirmek için Beck Kaygı Anketi [Beck Anxiety Inventory (BAI)] ile State-Trait Kaygı Anketi [State-Trait-Anxiety Inventory (STAI)], depresyonu değerlendirmek için Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), yaşam kalitesi için Kısa Form-36 [Short Form-36 (SF-36)] ve Euroqol sorgulaması (EQ-5D), hastanın katılımını ve sosyalleşme düzeyini değerlendirmek için Fibromiyalji Katılım Anketi [Fibromyalgia Participation Questionnaire (FPQ)] kullanılmaktadır [17].

### 2.1.7. Laboratuar Bulguları ve Radyolojik Görüntüleme

FMS hastalığına spesifik tanıyı destekleyecek düzeyde kanıtı olan bir laboratuar bulgusu yoktur. Laboratuar bulguları daha çok diğer hastalıkları dışlamak için kullanılır. Eritrosit sedimentasyon hızı, c-reaktif protein, tam kan sayımı (inflamatuar romatizmal hastalıkların ayırıcı tanısı), kreatin kinaz (kas hastalığı ayırıcı tanısı), serum kalsiyum düzeyi (hiperkalsemi ayırıcı tanısı), bazal tiroid stimüle edici hormon (hipotiroidizm ayırıcı tanısı) Alman grubunun geliştirdiği bir FMS rehberinde ilk değerlendirmede yapılması önerilen tetkiklerdir. Anti nükleer antikor (ANA), romatoid faktör gibi testler inflamatuar romatizmal hastalık düşünülüyorsa istenmelidir [74]. Yapılan bir metaanalizde IL-6, IL-8, TNF-α, interferon gama, CRP ve BDNF düzeylerinin FMS tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre arttığı görülmüşse de bu biyobelirteçlerin FMS'ye spesifik biyobelirteçler olarak kullanılmasını destekleyecek yeterli kanıt düzeyi yoktur [75].

Radyolojik görüntüleme yöntemleri tanıda rutin olarak kullanılmaz. Nörogörüntüleme teknikleri ağrı patofizyolojisini araştırmada kullanılmaktadır [34].

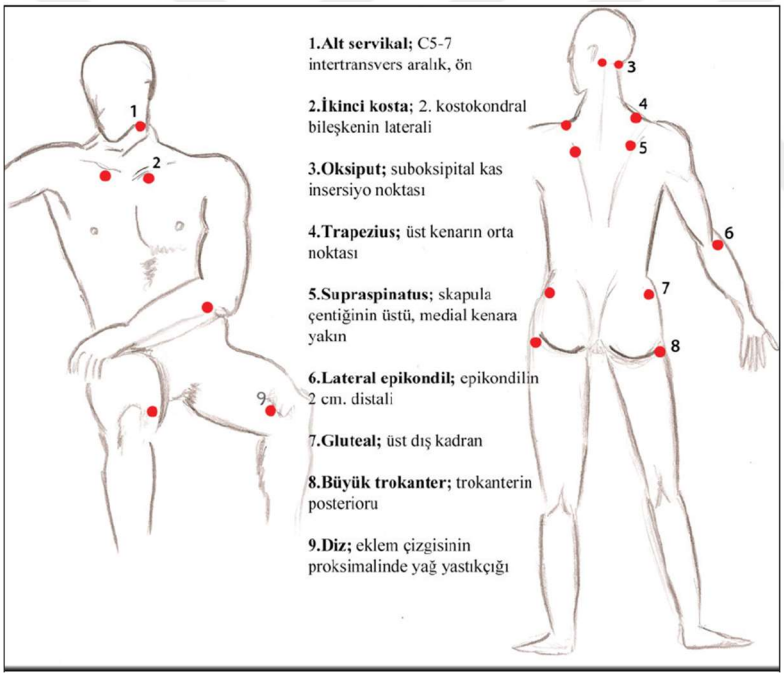
### 2.1.8. Tanı

FMS tanısı klinik değerlendirme ile konulmaktadır; henüz hastalığa ait bir laboratuvar testi, radyografik inceleme ve biyolojik belirteç saptanmamıştır. FMS belirtilerini taklit edebilen hastalıkların da göz önünde bulundurulması ve elenmesi gereklidir [76]. FMS tanısına yönelik ilk kriterler 1990 yılında ACR tarafından araştırma sınıflandırma kriterleri olması amacıyla yayınlanmıştır [25]. Düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle tanı kriterleri 2010 yılında Yaygın Ağrı İndeksi

(YAİ) ve kognitif semptomlar, uyku, yorgunluk ve ek somatik semptomları içeren Semptom Şiddet Skalasını (SŞS) içerecek şekilde güncellenmiştir [76, 77]. 2011 yılında kriterler modifiye edilmiştir [78]. Son olarak 2016 yılında ACR tarafından hem tanı hem sınıflama kriterleri olarak kullanabilecek kriterler yayınlanmıştır [79].

#### 2.1.8.1. 1990 Amerikan Romatizma Derneği sınıflama kriterleri:

Bu kriterlere göre hastaları FMS olarak sınıflayabilmek için aksiyel iskelette (servikal veya torakal veya lomber omurga veya göğüste) ağrı; vücudun sağında, solunda, belin üst ve alt yarısı dahil olmak üzere dört kadranda ağrı; tanımlanan 18 hassas noktadan en az 11'inde palpasyonla ağrı olması gereklidir. Başka bir klinik tanının varlığı FMS tanısını dışlamaz (Şekil 2.1)[17, 25]




**Şekil 2.1** Fibromiyalji sendromunda tanımlanan hassas noktalar

Yorgunluk, uyku bozukluğu, bilişsel ve ruhsal bozukluklar bu kriterlerde değerlendirilmemektedir. Ayrıca hassas nokta tanımı ve değerlendirilmesinin standardize olmaması bu kriterlerin diğer eksikliğidir. Sonuç olarak bu kriterler sınıflama kriterleri olarak ortaya çıkmıştır ve tanımlandığı dönemden sonra bu alandaki araştırmalara yön vermiştir [17]

#### 2.1.8.2. 2010 ACR öncül tanı kriterleri:

Bu kriterlerin özelliği FMS için tipik olan semptomlarla ilgili ölçekleri içermesi ve hassas noktaları içermemesidir. FMS tanısı için YAİ ve SŞS ölçekleri kullanılır. YAİ 19 vücut bölgesinden ağrılı olanların sayısını gösterir. SŞS ise yorgunluk, uykusuzluk, bazı somatik ve bilişsel semptomların derecesini gösterir. YAİ ≥ 7 ve semptom şiddet skalası (SŞS) ≥5 veya YAİ 3-6 ve SŞS ≥9, semptomların en az üç aydır var olması ve hastanın ağrısını açıklayacak başka bir bozukluk olmaması öncül tanı kriterleridir [77].

2011 yılında tümüyle hasta tarafından uygulanabilen bir kriter haline gelen ve hekimin varlığını sorgulayıp puanladığı semptom sorgulanmasının kaldırıldığı modifiye kriterler yayınlanmıştır. Bu kriterlerle FMS semptomlarının derecesinin sayısal ölçümüne izin veren bir skala geliştirilmiş ve somatik semptomların yerine üç özel semptom (baş ağrısı, alt karında ağrı veya kramp ve depresyon) eklenmiştir. 2011 kriterlerinin yazarları bu kriterlerin tanı amacıyla değil araştırmalar için kullanılmasını önermiştir. [78].

#### 2.1.8.3. 2016 ACR fibromiyalji sendromu tanı kriterleri:

ACR 2010 kriterleri ile modifiye 2011 kriterleri gözden geçirilmiş ve 2016 yılında son güncelleme yapılmıştır. En az dört veya beş bölgede yaygın ağrı varlığı (çene, göğüs ve karın yaygın ağrı kavramının dışındadır) , en az üç aydır semptomların benzer düzeyde sürmesi, YAİ'nin ≥7 ve SŞS skorunun ≥5 veya YAİ=4-6 ve SŞS skorunun ≥9 olması kriterleri karşılandığında erişkinlerde FMS tanısı konulabilir. FMS tanısı diğer tanılardan bağımsız olarak geçerlidir ve klinik olarak önemli diğer hastalıkların varlığını dışlamaz (Tablo 2.1) [79].

**Tablo 2.1 2016 ACR Fibromiyalji Sendromu Tanı Kriterleri**

<table>
<tr><td colspan="3">Hastaya tanı konulabilmesi için aşağıdaki ilk üç koşulun sağlanması gereklidir;<br>1. Yaklaşık 3 aydır semptomların benzer şiddette var olması,<br>2. YAİ'nin ≥7 ve SŞS skorunun ≥5 veya YAİ=4-6 ve SŞS skorunun ≥9 olması,<br>3. Yaygın ağrı 5 bölgenin 4'ünde olmalıdır. Çene, göğüs ve karın yaygın ağrı tanımı dışındadır,<br>4. FMS tanısı diğer tanılardan bağımsız konulabilir. FMS varlığı diğer hastalıkların varlığını dışlamaz.</td></tr>
<tr><td colspan="3">1. Yaygın Ağrı İndeksi: Hastanın son 1 hafta boyunca ağrısının olduğu alanlar not edilir. Kaç bölgede ağrı olduğu sorgulanır ve puan 0-19 arasında olur.</td></tr>
<tr><td>Sağ üst bölge (1)<br>Sağ çene*<br>Sağ omuz kuşağı<br>Sağ kol<br>Sağ ön kol</td><td colspan="2">Sol üst bölge (2)<br>Sol çene*<br>Sol omuz kuşağı<br>Sol kol<br>Sol ön kol</td></tr>
<tr><td>Sağ alt bölge (3)<br>Sağ kalça (gluteal,trokanter)<br>Sağ uyluk<br>Sağ bacak</td><td>Aksiyel bölge (4)<br>Boyun<br>Sırt<br>Bel<br>Göğüs*<br>Karın*</td><td>Sol alt bölge (5)<br>Sağ kalça (gluteal,trokanter)<br>Sağ uyluk<br>Sağ bacak</td></tr>
<tr><td colspan="3">2.Semptom Şiddet Skalası: Toplam puan 0-12 arasındadır.<br>Son 1 hafta için değerlendirilen semptomlar:<br>Yorgunluk: Yok=0 Hafif=1 Orta=2 Şiddetli=3<br>Dinlenmeden Uyanma: Yok=0 Hafif=1 Orta=2 Şiddetli=3<br>Kognitif Semptomlar: Yok=0 Hafif=1 Orta=2 Şiddetli=3<br>Son 6 ay için değerlendirilen semptomlar:<br>Baş Ağrısı: Yok=0 Var=1<br>Alt Karın Bölgesinde Ağrı: Yok=0 Var=1<br>Depresyon: Yok=0 Var=1<br>YAİ ve SŞS'nin toplamı FMS Şiddet Skalası'nı verir.</td></tr>
</table>

*Yaygın ağrı tanımına dahil değildir.

**Tablo 2.2** 1990, öncül 2010, modifiye 2010 ACR kriterleri (2011) ve 2016 revizyonu

| **Kriter** | **Tanısal Kriterler** | |
|---|---|---|
| ACR 1990 sınıflama kriterleri | • Yaygın ağrı (bilateral, vücudun üst ve sağ yarımında)<br>• 18 hassas noktanın en az 11'inde ağrı | |
| ACR 2010 öncül tanı kriterleri | • Yaygın ağrı ve somatik semptomlar<br>• Semptomlar 3 aydan uzun süredir mevcut<br>• Ağrıyı açıklayacak başka durum yok | Ağrı bölgelere göre puanlanır. (0-19)<br>SŞS 4 semptomun şiddetine göre puanlanır. (0-12)<br>Toplam puan: 0-31<br>**Tanı kriterleri:**<br>YAİ 3-6 ve SŞS>9 veya YAİ>7 ve SŞS>5 |
| Modifiye 2010 ACR kriterleri | • 2010 ACR öncül kriterlerin modifiye şekli (semptomların tümüyle hasta tarafından bildirilmesi) | YAİ hasta tarafından puanlanır. (0-19)<br>SŞS hasta tarafından puanlanır. (0-12)<br>Toplam puan: 0-31<br>**Tanı kriterleri:**<br>YAİ 3-6 ve SŞS>9 veya YAİ>7 ve SŞS>5 |
| 2016 revizyonu | • 2010-2011 kriterlerinin modifiye versiyonu (semptomların tümüyle hasta tarafından bildirilmesi) | YAİ hasta tarafından puanlanır. (0-19)<br>SŞS hasta tarafından puanlanır. (0-12)<br>Toplam puan: 0-31<br>**Tanı kriterleri:**<br>YAİ 4-6 ve SŞS>9 veya YAİ >7 ve SŞS >5 ise 5 vücut bölgesinden en az 4'ünde yaygın ağrı varlığı (4 kadran ve yüz ve abdomen dışında aksiyal bölge) |

### 2.1.9. Ayırıcı Tanı

Depresyon, migren, myofasiyal ağrı sendromu, kronik yorgunluk sendromu, irritabl barsak sendromu FMS ile ortak özellikler taşır veya hastalığa eşlik edebilir [17]. Ağrının tek bir anatomik bölgede olması, basmakla ağrının tetiklendiği gergin bantların (tetik nokta) varlığı myofasiyal ağrı sendromunu FMS'den ayıran özelliklerdir [80]. FMS ile benzerlik gösteren bir başka hastalık ise kronik yorgunluk sendromudur. Tanısı klinik semptomlarla konulup temel özelliği kişiyi engelleyen yorgunluktur. FMS, depresyon veya kaygı bozukluğu tanısının konulması kronik yorgunluk sendromu tanısını dışlamaz [81].

FMS'yi taklit edebilen bir başka hastalık polimiyalji romatikadır. FMS'den ayırıcı özellikleri tutukluğun ağrıya göre ön planda olması, genelde hassas nokta olmaması, artmış sedimentasyon hızı ve steroid tedavisine alınan iyi yanıttır. İnflamatuar myozit ve myopatiler FMS ile karışabilir ancak FMS'de kas kuvvetsizliği olmaması ve kas enzimlerinin normal olması ile ayrım yapılabilir [17]. İnflamatuar romatizmal hastalıklarda da yaygın ağrı, eklem tutukluğu ve yorgunluk görülebilir ancak somut fizik muayene ve laboratuar bulguları ile FMS'den ayırt edilebilirler. Ayrıca bu hastalıklara FMS'nin eşlik etmesi de sıktır [82].

Yaygın ağrı, uyku bozukluğu ve yorgunluk yapabildiğinden hipotiroidizmin de ayırıcı tanılarda yer alması gerekir. Bu nedenle tiroid fonksiyon testlerine bakılması önerilmektedir. Ayrıca multipl skleroz, miyastenia gravis, adrenal yetmezlik gibi hastalıklar da kas güçsüzlüğü ve yorgunluk yapabilir ancak bu hastalıklarda yaygın ağrı pek sık görülmez ve bu hastalıkların kendilerine özgü laboratuar ve görüntüleme bulguları mevcuttur [17]. Bunlara ek olarak D vitamini düşüklüğü de yorgunluk, kas güçsüzlüğü, kas ağrısı, kas krampı ve depresyon gibi FMS semptomlarını taklit edebilir [83].

### 2.1.10. Tedavi

Günümüzde FMS'nin tam olarak iyileşmesini sağlayan bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Tedavi hedefleri arasında semptomların azaltılması, yaşam kalitesinin ve fonksiyonelliğin korunması ve iyileştirilmesi yer almaktadır [3]. Hastalara multidisipliner bir ekip tarafından düzenlenecek fiziksel, bilişsel,

davranışsal ve eğitim yaklaşımlarını içeren tedaviler uygulanmalıdır çünkü hastalarda birçok karmaşık semptom ve eşlik eden durum bir arada bulunmaktadır [17]. Amerikan Ağrı Derneği, Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) ve Kanada ekibi tarafından geliştirilen rehberler metaanalizler ışığında kanıt düzeylerine en uygun tedavilerin seçilebilmesi için oluşturulmuştur [2, 3, 84]. FMS tedavisi hasta eğitimi, ilaç dışı tedaviler, ilaç tedavileri, geleneksel ve tamamlayıcı tıp yöntemleri olmak üzere dört başlıkta değerlendirilebilir [17].

#### 2.1.10.1. Hasta eğitimi

Tüm rehberlerde tedavide ilk basamak olarak önerilen hastanın hastalığı ve tedavi seçenekleri konusunda eğitilmesidir [85]. Çalışmalarda eğitim verilen gruplarda iyileşme ve gelişmenin daha fazla olduğu görülmüştür [86]. Hastaya semptomların organik bir kas-iskelet sistemi veya eklem bozukluğundan kaynaklanmadığı, dış uyaranların ve ağrının farklı işlendiği bir fonksiyonel beyin bozukluğu olduğu söylenmelidir. Semptomların yaşam süresini kısaltmadığı ancak inatçı olduğu ve nadiren tümüyle ortadan kalktığı, hastaların semptomlarını ve yaşam kalitesini kendi başa çıkma yöntemleriyle düzeltebildiği, çoğu hastanın semptomlara zaman içinde uyum sağladığı hastalara anlatılmalıdır [17]. Serrat ve ark. yaptığı bir çalışmada multimodal tedaviye ek olarak ağrı fizyolojisi hakkındaki eğitimi eklemenin ağrı, kinezyofobi, fonksiyonel bozulma, yorgunluk, kaygı ve depresyon üzerinde pozitif yönde gelişmeler yaptığı gösterilmiştir [87].

#### 2.1.10.2. İlaç dışı tedaviler

Fibromiyalji sendromunda ilaç tedavilerinin yanında ilaç dışı tedaviler de kullanmaktadır. Bunlar egzersiz, diyet , bilişsel davranışsal tedavi ve fizik tedavi modaliteleridir [88]. EULAR tarafından güçlü öneri olarak aerobik egzersizler ve germe egzersizleri önerilmiştir [85]. 2021 yılında 167 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği 22 ilaç dışı tedavinin değerlendirildiği geniş bir derlemede egzersiz, balneoterapi, masaj, psikolojik tedaviler ve multidisipliner müdahalelerin FIQ skorlarını iyileştirdiği; fleksibilite egzersizleri dışındaki tüm egzersizlerin ağrı ve depresyonda iyileşme sağladığı; zihin-beden, güçlendirme ve aerobik egzersizlerin yorgunluk ve uyku problemlerine olumlu yönde katkı sağladığı gösterilmiştir [89].

#### 2.1.10.2.1. Egzersiz ve diyet:

Egzersiz, ağrıyı ve yaşam kalitesini iyileştiren, hastalığın yükünü azaltan tedavinin etkili bir bileşenidir. Tedavi rehberlerinde, ilaç tedavileri de dâhil olmak üzere etkinliği konusunda en güçlü kanıtın olduğu tedavi egzersiz uygulamalarıdır. Aerobik egzersizler, güçlendirme egzersizleri ve fleksibilite egzersizlerinin FMSde fayda sağladığı gösterilmiştir [90]. FMS tanılı hastaların çoğu sedanterdir ve aerobik kapasiteleri ortalamanın altındadır. Aerobik ve güçlendirme egzersizlerinin kas dokusundaki metabolik değişiklikleri düzelterek ağrıda azalmaya yol açacağı düşünülmektedir. Aerobik egzersizlerin ayrıca uyku ve duygudurum bozuklukları üzerinde olumlu etkileri vardır. Fleksibilite ve gevşeme egzersizleriyle ise kas ve yumuşak dokulardaki gerginliğin azaltılarak ağrının azaltılması hedeflenir [17].

2021 yılında 9 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir derlemede her dirençli egzersiz 1-2 veya 3-5 set, sırasıyla 4-12 ve 5-20 kez , % 40-80 yoğunlukta 8-12 hafta FMS hastalarına uygulandığında klinik ve istatiksel olarak anlamlı bir şekilde ağrının azaldığı gözlenmiştir [91].

#### 2.1.10.2.2. Bilişsel davranışsal tedavi:

Hastaların hastalıklarıyla ilgili düşünce süreçlerini ve hastalıkla baş etme yöntemlerini iyileştirmeyi amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Son 30 yıldır FMS tedavisinde kullanılmaktadır ancak etkinliği konusunda kesin kanıtlar elde edilememiştir. Yapılan bir derlemede bilişsel davranışsal tedavinin ağrıyı ve özürlülüğü azaltmakta çeşitli kontrol grupları ile karşılaştırıldığında etkili olduğu ve bu etkinin uzun süre devam ettiği gösterilmiştir. Ancak EULAR rehberinde bu tedavinin etkinliği konusundaki kanıtların zayıf olduğu sonucuna varılmıştır [92].

#### 2.1.10.2.3. Fizik tedavi modaliteleri:

FMS'de fizik tedavi modaliteleri, diğer tedavi yöntemleriyle birlikte hastalık semptomları, fiziksel fonksiyon, genel sağlık ve duygusal iyilik halinin iyileştirilmesini amaçlamaktadır. Bu yöntemler sayesinde germe egzersizleri kolaylaşır, kas tonusu azaltılır ve ağrı modifiye edilir. Tüm fizik tedavi modaliteleri FMS tedavisinde uygulanabilmektedir [93]. Transkutanöz elektrik stimülasyonunun FMS'deki yerini değerlendiren bir derlemede ağrıda anlamlı azalma olduğu görülmüş ancak yaşam kalitesi ve yorgunlukta anlamlı fark elde edilememiştir ve kanıt düzeyi

düşük olarak bildirilmiştir [94]. Son yıllarda repetetif transkraniyal magnetik stimülasyon ve transkranial direkt akım stimülasyonu gibi noninvaziv beyin stimülasyon teknikleri FMS'de araştırılmaya başlanmıştır. Birçok çalışmada, sonuçlar her zaman tutarlı olmasa da bunların FMS semptomlarının şiddetini önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir [87]. Ancak genel olarak bakıldığında elektroterapi yöntemlerinin FMS hastalarında tek başına yapılmasıyla ilgili yeterli bilimsel kanıt yoktur. Elektroterapi yöntemlerinin tedavi programının bir parçası olarak hastanın klinik durumu ve koşullarına göre uygun şekilde uygulanmaları önerilmektedir [95].

#### 2.1.10.3. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp yöntemleri:

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp yöntemleri beş başlık altında toplanabilir. Bunlar alternatif tıbbi tedaviler (akupunktur, homeopati vs.), biyolojik temelli terapi (nutrisyonel destekler, diyet değişiklikleri vs.), enerji terapileri (manyetik terapi vs.), manipülatif temelli uygulamalar (kayropraktik uygulamalar, masaj vs.) ve zihin-vücut ilişkisini kullanan uygulamalar (relaksasyon, biyofeedback, t'ai chi vs.) olarak sınıflanmaktadır. Bu tedavilerin değerlendirme güçlüğü ve güçlü kanıt düzeyindeki çalışma eksikliği bu yöntemlerin tedavideki yerini değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Yine de en güçlü kanıtlar akupunktur lehinedir [17]. 2015 yılında yapılan ve tamamlayıcı tedavilerin FMS'deki yerini araştıran bir derlemeye egzersiz ağırlıklı tamamlayıcı tedaviler, manipülasyon, zihin-beden tedavileri, akupunktur, fitoterapi, hidroterapi ve homeopatiyi değerlendiren toplam 25 sistematik derleme dahil edilmiş ve t'ai chi, yoga, meditasyon girişimleri, hipnozla olumlu sonuçlar elde edilirken; akupunktur, kayropraksi, beslenme destekleri ile elde edilen sonuçların çelişkili olduğu belirtilmiştir [96].

Bazı çalışmalarda diyet değişikliğinin ağrı üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Nöronal inflamasyonu azaltan ve iskelet kaslarını güçlendiren besinler FMS tanılı hastaların bazılarında eksiktir. FMS tanılı hastalarda düşük kalorili diyet, vejeteryan diyet, fermantasyon özelliği düşük şekerli diyetlerin ağrıyı ve fonksiyonelliği iyileştirdiği görülmüştür [97].

FMS ile yapılmış patofizyoloji ve metabolom çalışmalarında mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres artışı görülmesi nedeniyle FMS tedavisinde medikal ozon

uygulamaları gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda major ozon otohemoterapinin fiziksel fonksiyonu ve yaşam kalitesini iyileştirildiği gösterilmiştir [98, 99].

#### 2.1.10.4. İlaç tedavisi

Ağrı modülasyonu FMS'de ilaç tedavisinin ana hedefidir. Serotonin ve nöradrenalin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, pregabalin gibi antiepileptikler kanıtlar çerçevesinde önerilen başlıca ilaçlardır [100, 101].

Hasta ilaç ilk kez başlanıyorsa yan etki ve hasta uyumunun değerlendirilmesi için 7-10 gün sonra, daha sonra doz ayarlaması için 2 haftada bir, hastanın şikayetleri en az %50 azaldığında ve etkin doza ulaşıldığında 2 ayda bir kontrole çağırılmalıdır [102].

##### 2.1.10.4.1. Trisiklik antidepresanlar (TSA):

FMS tedavisinde üzerinde en fazla çalışılan ilaç grubu trisiklik antidepresanlardır. Etkisi nörohormonal dual geri alım inhibisyonu ile ilişkilidir ayrıca endojen opioid sistemin etkinliğini arttırmaktadır. Birçok çalışmada FMS tanılı hastaların %25-45'inde klinik olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir. Metaanalizlerin de desteklediği gibi amitriptilinin plaseboya ve naproksene göre üstünlüğü vardır [103]. Amitriptilin günde tek doz 25-50 mg'a kadar gece yatarken kullanılır. Ağız kuruluğu, konsantrasyon güçlüğü, kabızlık, sıvı retansiyonu, kilo artışı gibi antikolinerjik yan etkiler en sık gözlenenlerdir. EULAR rehberinde amitriptilinin etkinliğinin düşük dozda zayıf olduğu bildirilmektedir [2].

##### 2.1.10.4.2. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI):

Bu ilaç grubunun FMS'de kullanımını değerlendiren bazı yayınlarda SSRI'ların TSA'lardan daha az etki sağladığı bulunmuştur. 2015 tarihli bir Cochrane derlemesinde ağrı, yorgunluk ve uyku semptomları üzerinde plasebodan daha etkili olduğu ve bu hastalarda depresyon üzerinde olumlu etkileri olabileceği gözlenmiştir. Kılavuzlarda bu ilaç grubunun FMS hastalarında kullanımı kuvvetli olarak önerilmemekle birlikte bu hastalardaki depresyon ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılabilirler [104].

#### 2.1.10.4.3. Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI):

Bu ilaç grubunun FMS tanılı hastalarda inen ağrı inhibisyon yolakları üzerinde serotonin ve nöradrenalin inhibisyonuyla etki sağladıkları düşünülmektedir [102]. Toplam 6038 hastanın alındığı yarısı duloksetin yarısı milnasipran ile yapılan 10 çalışmanın değerlendirildiği bir Cochrane derlemesinde iki ilaçla da ağrının plaseboya göre daha fazla iyileştiği izlenmiş olup diğer belirtilerde plaseboya kıyasla ve ilaçlar arasında anlamlı fark görülmemiştir [105]. Çalışmalarda duloksetini yan etkiler yüzünden bırakma oranı plaseboya göre yüksektir ancak ciddi yan etkilerde bir fark yoktur. Duloksetin ve milnasipran FMS tedavisinde orta-yüksek güçte önerilmektedir [2].

#### 2.1.10.4.4. Antikonvülsan ilaçlar:

Pregabalin ve gabapentin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına bağlı α2-δ proteini üzerinden etki eden, glutamat ve substans P salınımını azaltan analjezik ve anksiyolitik etkileri olan antikonvülsan ilaçlardır. Bu ilaçlar nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır ayrıca pregabalin FMS tedavisinde kullanılmak için onay almıştır. Önerilen doz 300-450 mg/gün'dür. Uyku hali ve baş dönmesi en sık görülen yan etkiler olup ağız kuruluğu, periferik ödem, baş ağrısı, kilo artışı daha az görülen yan etkilerdir [17]. 2016 yılında yapılan bir metaanalizde pregabalinin FMS hastalarında ağrıyı azalttığı, uyku düzenini iyileştirdiği ve fonksiyonelliği arttırdığı sonucuna varılmıştır [106]. Gabapentinin FMS'de kullanımıyla ilgili 2017 tarihli bir Cochrane derlemesinde 150 hasta içeren tek bir çalışma değerlendirmeye alınabilmiş ve kanıt düzeyinin yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır ancak yarar-zarar hesabına göre FMS'de kullanılabilir [107].

#### 2.1.10.4.5. Antiinflamatuar ilaçlar:

Yapılan çalışmalarda nonsteroid antiinflamatuar ilaçlarla FMS'de yeterli etkinlik elde edilemediği görülmüştür [108]. Ayrıca kortikosteroidlerin de FMS tedavisinde yeri yoktur [102].

#### 2.1.10.4.6. Opiyatlar:

Tramadol, μ-opiyat reseptörleri üzerinden etki gösteren, aynı zamanda serotonin ve norepinefrin geri alım inhibisyonu yapan bir analjeziktir. Birinde

monoterapi diğerinde parasetamol ile kombinasyonun değerlendirildiği çalışmalarda tramadolün FMS hastalarının ağrısında azalma sağladığı sonucuna varılmıştır [109].

**2.1.10.4.7. Siklobenzaprin:**

Siklobenzaprin yapısal olarak trisiklik antidepresanlara benzeyen merkezi etkili kas gevşetici bir ilaçtır. Konfüzyon, cilt lezyonları ve karaciğer toksisitesi istenmeyen etkileridir [102]. Yapılan bir derlemede siklobenzaprin ile ağrı ve uykuda düzelme görüldüğü, ancak ileri çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmiştir [110].

**2.1.10.4.8. Diğer ilaçlar:**

Kannabinoidler, antipsikotikler, büyüme hormonu, sodyum oksibat, dopamin agonistleri, memantin, dehidroepiandrosteron, insan interferon-alfa, valasiklovir, zopiklon, tenoksikam ve bromazepan kombinasyonu, melatonin, koenzim Q ile lokal veya intravenöz lidokain ve lokal botulinum toksin A enjeksiyonları ile ilgili yeterli veri saptanamamıştır. Bu ilaçların şu anki kanıt düzeyiyle FMS'de kullanılması önerilmemektedir [95]. Jackson ve ark. FMS tanılı hastalarda naltreksonun rolünü araştırdığı bir çalışmada FMS tanılı hastalarda ağrı toleransında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüştür [111].

## 2.2. SARKOPENİ

### 2.2.1. Tanım

Düşme, kırık, fiziksel engellilik ve mortalite gibi olumsuz sonuçları arttıran ilerleyici, yaygın olarak kas kütlesinde ve kas fonksiyonelliğinde azalma ile seyreden bir hastalık olarak tanımlanan sarkopeni Yunanca sarx (kas) ve penia (kayıp) kelimelerinden meydana gelmiştir [7, 112].

### 2.2.2. Tarihçe

Yaşlılıkla birlikte özellikle ekstremitelerde belirgin olan kas kütlesi kaybı tanımı ilk kez 1931'de yapılmıştır. Daha sonra 1984 yılında yaşlılıkla beraber gelişen kas kütlesi kaybından Rosenberg tarafından sarkopeni olarak bahsedilmiştir [112].

Baumgartner ve meslektaşları apendiküler yağsız kütlenin (ALM) boya oranını (ALM/boy) kullanarak prognoz belirleme konusunda çalışma yapmışlardır [113]. Önceleri kas kitlesi tek başına kas gücü ile ilişkili olarak düşünülmüştür ancak 2010

yılında EWGSOP grubunun konsensus raporunda kitle tanımının içine kas performansı da eklenmiştir [8].

### 2.2.3. Epidemiyoloji

Cinsiyet, yaş, etnisite, günlük yaşamdaki aktiviteler, yeme-içme alışkanlıkları, sigara ve alkol kullanımı kas kütlesini ve fonksiyonelliğini etkileyen faktörlerdir. Kas kütlesi 40 yaş civarında azalmaya başlamaktadır [112].

Asya Sarkopeni Çalışma Grubunun (AWGS) 2019 tarihli konsensusunda Asyalı bireylerde Asya dışından gelenlere göre sarkopeni daha az görülmektedir. Bunun nedenleri arasında vücut boyutları, diyet farklılıkları, etnisite ve günlük yaşam aktivitelerindeki farklılıklar gösterilmiştir [114].

Farklı toplumlarda kullanılan sınır değerler ve tanımlara göre sarkopeni prevalansı değişkenlik göstermektedir. 60 yaş üstü erkek ve kadınlarda sarkopeni prevalansı %10 olarak tahmin edilirken 65 yaş üstünde %3-24 arasında değişkenlik gösteren prevalans olduğu bildirilmiştir. Bu rakam 80 yaş üstü yaşlılarda %50'ye çıkmaktadır [115].

### 2.2.4. Etyoloji ve Patogenez

Sarkopeni etyolojisi ve patogenezi multifaktöriyeldir ve hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Sarkopeni nedenleri arasında motor nöronların kaybıyla giden nörolojik faktörler, hormon üretiminin azalmasından kaynaklanan endokrin değişiklikler, kas motor ünitelerinin kaybı, oksidatif stres, yetersiz beslenme ve hareketsiz yaşam tarzı gibi birçok faktör bulunmaktadır [116].

Kas kütle ve fonksiyon kaybı yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan doğal bir süreçtir. Bu sürece çeşitli komorbid durumlar da eşlik etmektedir. Sarkopeni altta yatan başka hastalıkların nedeni veya sonucu olabilir. Sarkopeninin yaş kaynaklı mı yoksa spesifik hastalıktan mı kaynaklandığının ayrımını yapmak çok zordur [117].

Yaşlılarda egzersiz eksikliği, yetersiz beslenme ve hormonal değişiklikler nöromusküler kavşak yetmezliğine, kapiller kan akımında bozulmaya, kas satellit hücrelerinin sayısında azalmaya bağlı olarak onarım ve rejenerasyon kapasitesinde azalmaya, inflamatuar hücrelerin infiltrasyonuna ve oksidatif strese neden olur. Kas

protein yıkım hızı sentez hızını geçer. Ek olarak mitokondriyal disfonksiyon iskelet kasında kalitatif ve kantitatif değişikliklere sebep olabilen insülin direncine yol açtığı için sarkopeniye neden olabilir [118].

**Yaşlılık ve fiziksel aktivitelerde azalma:** Yaşla birlikte kas kütlesinde azalma gözlenir. Bu azalma daha çok hızlı kasılan tip 2 kas liflerindedir. Bozulan proteoliz metabolizması ve kas protein sentezindeki azalma bu kaybın başlıca nedenleridir [119]. Fiziksel aktivitede azalma ve yaşlılıkla birlikte kas kuvvetinde de azalma meydana gelir. Bu azalma kas kütle kaybından daha hızlıdır. 10 günlük bir hareketsizlik gençlerde bile kas kütlesinde 1 kg kayıp, kuadriseps kuvvetindeyse %9'luk kayba neden olur [115].

Kas satellit hücreleri kas liflerinin yenilenmesini, onarımını, büyümesini sağlayan bir grup hücredir. Yaşlılıkla birlikte bu hücrelerde kayıp olur ve kas liflerinin rejenerasyon yeteneğinde azalma meydana gelir [120].

**İnflamasyon:** Yaşlanma sırasında meydana gelen değişikliklerin önemli bir kısmı, proinflamatuar ve antiinflamatuar süreçler arasında dengesizliğe neden olup kaslarda proinflamatuar bir durum oluşturur. Bu da uzun vadede kas fonksiyonlarında bozulmaya yol açar [121]. Yüksek proinflamatuar sitokin düzeyleri sarkopeni ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda IL-6 aşırı ekspresyonunun kas kaybında artışı tetiklediği ve IL-6 antagonistlerinin bu durumu engellediği gösterilmiştir [115].

Tumor Necrosis Factor-α'nın artan plazma konsantrasyonu, daha düşük kas kütlesi ve kuvveti ile ilişkilidir ve sarkopeni başlangıcına katkıda bulunur. Artan TNF-α konsantrasyonu, kas hücrelerinde apoptozun aktivasyonu ile de ilişkilidir [122].

Romatoid artrit, inflamatuar bağırsak hastalığı ve karaciğer sirozu gibi kronik inflamatuar hastalıklarda kas kütlesi ve performansındaki kayıp hastalığın ilerlemesiyle koreledir ve yüksek mortalite ile ilişkilidir [8].

**Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon:** Yaşlanmayla birlikte serbest radikaller vücutta kontrolsüz olarak artabilir. Mitokondriyal metabolizmanın ürünleri olarak ortaya çıkan bu moleküller hücre moleküllerinde (lipitler, DNA, proteinler) ilerleyici hasara neden olur. İskelet kası yüksek metabolizma hızı nedeniyle bu hasara hassastır [123]. Yaşlılıkta kas dokusunun oksijen radikallerine yanıtı azalır. Bu durum

kas rejenerasyonunun gecikmesine ve sarkopeninin ortaya çıkmasına neden olur [124]. Yaşlı kadınlarda el kavrama gücünde azalma ile artmış oksidatif stres ilişkili bulunmuştur [125].

**Diyet:** Doymuş yağ asitlerinden zengin diyet kas dokusunun yağlanmasına neden olur. İskelet kası ve satellit hücrelerin yapısı ve bileşimi bozulur. Satellit hücreler egzersiz sonrası kas onarımı ve yenilenme süreçlerinden sorumludur. Obez olmayan bireylerde iskelet kası kütlesi normal vücut ağırlığının %40'ını oluşturabilir. Bu kas yoğunluğu glukoz ve yağ asidi dolaşım seviyelerini düzenleyerek optimal bir metabolik kontrol sağlar [116].

Son yıllarda yüksek protein veya esansiyel aminoasit ve lösin ağırlıklı beslenmenin dirençli egzersizlerle birlikte sarkopenide gözlenen kas lifi kaybını geciktirdiği gösterilmiştir [126]. Bununla birlikte yaşlılarda fiziksel yetersizlik, iştahsızlık ve yutma-çiğneme güçlükleri sebebiyle protein ağırlıklı kaliteli gıdalara erişim zordur ve bu durum yaşlılarda sarkopeninin ilerlemesini hızlandırır [116].

**Genetik:** Bazı tek nükleotid polimorfizmlerinin kas yapısı, fonksiyonu ve kas metabolizması ile ilişkili olabileceği bulunmuştur [127]. Genetik faktörlere bağlı olabilecek bir başka durum ise stellat hücrelerin egzersize yanıtının bazı bireylerde farklı olmasıdır. Ayrıca Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmalarda siyahi bireylerin beyaz bireylere göre yağsız kitle indeksinin daha fazla olduğu gösterilmiştir [112].

**Nörolojik faktörler:** Bazı nörolojik faktörler kas fonksiyon kaybında rol oynayabilir. Kas kontraksiyonu motor alanın prefrontal korteks, bazal gangliyonlar ve serebellumu içeren devrelere entegre edildiği karmaşık bir süreçtir. Tüm bu yapılar yaşlanmayla birlikte atrofiye uğrar. Ayrıca 60 yaşından sonra omurilik seviyesinde motor nöronların yaklaşık dörtte biri ile yarısı kaybedilir. Periferik sinirlerde akson çapları azalır, miyelinde azalma meydana gelir. Buna bağlı olarak iletim hızları yavaşlar. Motor nöron kaybı kas liflerinin denervasyonuna yol açar. Ayrıca sinaptik plastisite ve hücre sağkalımı ile ilişkili BDNF gibi nörotrofik faktörlerin ekspresyonu yaşla birlikte azalır. BDNF salınımı, iskelet kası kasılması ile uyarılır, kasılma işlemi sırasında yağ oksidasyon metabolizmasını ve kas fonksiyonelliğini iyileştirir. BDNF

yokluğunda kas rejenerasyonu bozulur, protein sentezleme yeteneği azalır ve kas atrofisi meydana gelir [116].

**Endokrin faktörler:** Dokulara aminoasit taşınmasını sağlayan, protein sentezini arttırıp proteolizi inhibe eden bir hormon olan insülinin obez hastalarda ve yaşlılarda kas üzerindeki etkileri azalmıştır [117].

Kas kütlesi üzerine etki eden diğer hormonlar seks hormonları, büyüme hormonu (GH), miyostatin, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve D vitaminidir. Bu hormonlar etkilerini satellit hücrelerin aktivasyonunu ve çoğalmasını, adipogenez ve proteolizi düzenleyerek gösterirler [117].

Erkeklerde 30 yaşından sonra testesteron konsantrasyonu, kadınlarda 50 yaşından sonra östrojen konsantrasyonu kas gücü ve kütlesi ile birlikte paralel olarak düşer [115].

GH kas öncü hücrelerinin kas hücresine dönüşmesinde önemli rol oynar ve gençlerde yaşlılara göre 5-20 daha fazladır. Kas ve kemik metabolizmasını düzenleyen bir başka önemli hormon IGF-1'dir. IGF-1 salınımında azalma kas kaybı ile yakından ilişkilidir [128].

Miyostatin kas büyümesini inhibe eden bir moleküldür. Yaşlanmayla birlikte artan miyostatin seviyeleri kas atrofisine yol açar [116].

Tiroid hormonları kas metabolizması ve fizyolojisinde önemli rol oynar. Kas satellit hücrelerini destekler ve kas rejenerasyonuna katkıda bulunur. Yaşlanmayla birlikte triiyodotironinde azalma meydana gelir ve bu durum sarkopeni gelişimine katkıda bulunur [129].

D vitamini düzeyleri kas kütlesi ve fonksiyonunu etkiler. D vitamini eksikliği, tip II kas liflerinin atrofisine neden olur. Yaşlı bireylerde kasta bulunan D vitamini reseptör polimorfizmlerinin düşük yağsız kas kütlesi ile ilgisi olduğu gösterilmiştir [130].

**Metabolomik değişiklikler:** Son yıllarda kan metabolitlerinin ve biyolojik yolakların incelendiği metabolomik çalışmalar sarkopeni alanında da artmaktadır. Bu çalışmalarda en çok aminoasit metabolizmasındaki değişiklikler dikkat çekmektedir.

Aminoasit metabolizmasındaki düzensizlikler sarkopeni başlangıcı ve gelişimiyle yakından ilişkilidir. Toplam 1120 katılımcının incelendiği 6 çalışmayı içeren bir sistematik derlemede dallı zincirli aminoasitlerden lösin, izolösin ve aromatik aminoasit triptofan konsantrasyonlarının sarkopenili kişilerde anlamlı derecede azaldığı bulunmuştur. Lösin hücre içi yolakları etkileyerek protein sentezini destekler. İzolösin ise myoblast çoğalmasını ve farklılaşmasını destekleyerek myogenezde önemli bir rol oynar. Esansiyel aminoasitlerden biri olan triptofan da büyüme hormonu ve hücre içi yolaklar üzerinden kas oluşumunu destekler [131]. Başka bir çalışmada yine diffüz büyük B hücreli lenfoma hastalarında iskelet kaslarının hacmi ile serum triptofan seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir. Düşük triptofan düzeyleri myoblast çoğalmasında ve farklılaşmasında azalma ile ilişkili bulunmuştur [132].

Yapılan birçok metabolomik çalışmada serum dallı zincirli aminoasit ve esansiyel aminoasit düzeylerindeki düşüklüğün kas kütlesi ve fonksiyonlarında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu aminoasitlerden lösin, izolösin ve valin gibiler gibi birçoğu kas protein sentezi, satellit hücre aktivasyonu ve proteoliz inhibisyonunda rol oynar. Bu değişikliklerin sarkopeni patofizyolojisiyle birlikte beslenme alışkanlıklarıyla da ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Öte yandan fiziksel olarak aktif kişilerde sedanter insanlara göre serum dallı zincirli aminoasit düzeyleri düşük bulunabileceği de akılda bulundurulmalıdır. Bu da dallı zincirli aminoasitlerin bir şekilde kas fonksiyonuyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Genç kadınların incelendiği bir çalışmada aminoasit metabolizmasıyla ilgili önemli yolaklarda görevli aspartat ve glutamatın serum düzeyleri, kavrama kuvveti ve apendiküler yağsız kas kütlesiyle negatif korelasyon göstermiştir. Bu değişiklikler anabolik dirence bağlı iskelet kaslarının beslenmeye ve uyarılmaya verdiği yetersiz cevabı da göstermektedir [133].

Yaşlı kişilerdeki kırılganlık ve sarkopeni ile ilgili biyobelirteçlerin incelendiği BIOSPHERE çalışmasında sarkopeni ve kırılganlığı olan hastalarda asparajin, aspartat, sitrüllin, etanolamin, glutamik asid, sarkozin ve taurin seviyeleri anlamlı derecede daha yüksek, alfa aminobütirik asit ve metiyonin konsantrasyonları anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Metiyonin gibi esansiyel aminoasitlerin hasta grupta daha düşük saptanması malnütrisyonla ilişkili olabilir ve sarkopeni patogenezinde

beslenmenin önemini vurgular. Metiyonin ayrıca nükleotit biyosentezi, amino asit homeostazı, epigenetik ve redoks dengesi dahil olmak üzere birçok fizyolojik süreci modüle eden çok önemli bir yol olan tek karbon metabolizmasında yer alır. Sarkozin aminoasidi myosit otofajisine neden olur ve yüksekliği sarkopeniyle ilişkili olabilir. Esansiyel aminoasit olan ve tek karbon metabolizmasında rol oynayan sarkozin bazı çalışmalarda ise sarkopenili hastalarda düşük bulunmuştur. Etanolamin hücre membranında bulunan ve kas metabolizmasına olumlu etkide bulunan fosfatidiletanolaminin öncü maddesidir. Etanolamin artışının fosfatidiletanolamin seviyelerinde karşılığı olmaması bu dönüşüm basamağında bozukluk olabileceğine işaret eder. Sarkopenili kişilerde gözlenen yüksek asparajin, aspartat ve glutamat seviyeleri kas atrofisiyle ilişkili kas enerji metabolizmasındaki bozuklukları düşündürebilir [134]. İki kohort çalışmanın incelendiği bir makalede de glutamatın yaş, cinsiyet ve ırktan bağımsız olarak sarkopeni ile sürekli bir ilişki içinde olduğu belirtilmiştir. Yine bu çalışmada N-asetil-L-aspartat ve karnozin, kas gücü ile ilişkili olabilecek yeni metabolitler olarak tanımlanmıştır [135]. Li ve ark. yaptığı çalışmada ise serum glutamat düzeyleriyle yürüme hızı pozitif korelasyon göstermiştir [136].

İnflamatuar süreçlerle ilgili ve kas metabolizmasına olumsuz etkileri olan prostoglandin E2 sentezinde kullanılan traumatik asitin ve düşük fiziksel aktiviteyle birlikte kas hücre atrofisi ile ilişkili prolinin artmış konsantrasyonlarının sarkopeniyle ilişkili olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir [137, 138]

Sarkopenik metabolik fenotip belirleme adına yapılan bir başka metabolom çalışmasında metabolitler üzerinde yapılan metabolik yolak analizinde sarkopenik hastalarda aminoasit biyosentezi, arjinin ve prolin metabolizması, ornitinden türetilen alkaloidlerin biyosentezi, linoleik asit metabolizması ve doymamış yağ asitlerinin biyosentezinde etkilenme olduğu gösterilmiştir [12].

ROAD çalışmasında dört yıllık izlemde yeni gelişen sarkopenisi olan hastalarda serum taurin düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Taurin mitokondriyal homeostaziste, antioksidan sistemde ve membran stabilitesinde rol alan bir aminoasittir. Diyetle taurin takviyesinin sarkopeni gelişmesini yavaşlattığı gösterilmiştir [139].

Sarkopenili hastalarda aminoasit metabolizmasıyla birlikte lipit metabolizmasında da değişiklikler meydana gelmektedir. İntramyoselüler lipit içeriğinde artış sarkopenili hastalarda yaygın bir özelliktir. Bu değişikliğin hastalık patofizyolojisinin bir parçası mı olduğu yoksa yaşlanmayla değişen diyet ve fiziksel aktivitenin bir sonucu mu olduğu net değildir. Bu bilgilerle uyumlu olarak yakın tarihli bir çalışmada iskelet kasında major fosfolipid sınıflarının miktarının sarkopenik hastalarda sağlıklı kontrollere göre arttığı gözlenmiştir [140]. Serum total fosfatidilkolin ve fosfatidiletanolamin seviyeleri kas volümü ile negatif korelasyon göstermektedir ve bu durum bu moleküllerin bozulmuş kas fonksiyonu ve kas kütlesi kaybı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yine palmitik asit ve stearik asit gibi uzun zincirli yağ asitleri ve onların açilkarnitin türevlerinin serumdaki yüksekliği ile sarkopenili hastaların fiziksel işlev düzeyi ters orantılı bulunmuştur [133]. Sarkopenili hastalarla yapılan bazı gözlemsel çalışmalarda sarkopeni hastalarında lizofosfatidilkolin (LPC) serum seviyelerinde önemli bir düşüş eğilimi gözlenmiştir. Bu durum LPC'nin sarkopenisi olan ve olmayan yaşlı insanları ayırabilen karakteristik metabolitlerden biri olduğunu göstermektedir. Bu LPC'lerin en önemlilerinin LPC 16:0, LPC 18:0, LPC 18:2 oldukları belirtilmiştir. LPC'ler mitokondriyal etki üzerinden kas üzerine hem olumlu hem olumsuz etkileri olan bir moleküllerdir [136]. 55 obeziteli yaşlı erişkin bireyde fosforlu metabolitlerin incelendiği bir çalışmada kas içindeki fosfokreatinin düzeylerinin kas gücü ve hacmi ile pozitif ilişkili olduğu, fosfodiesteraz E2 pikinin ise negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmadaysa sarkopenisi olan yaşlı erişkinlerin kaslarında Fosfokreatinin içeriği kontrollere kıyasla daha düşükken fosfodiesteraz E2 yükselmiştir. Bu çalışmalarda yapılan lipidomik analizler majör fosfolipitlerin (fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin ve fosfatidilgliserol) sarkopenik kasta yükseldiğini ve kas hacmi ve gücü ile ters ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır [140]. Çin'de yapılan 65 sarkopenik ve 181 non-sarkopenik katılımcının incelendiği bir metabolom çalışmasında serum izovalerilkarnitin düzeyleri sarkopeni varlığıyla ilişkili bulunmuştur. Lösin, octanoil-L-karnitin, dekanoil-L-karnitin, dodekanoil-L-karnitin, tetradekanoil-L-karnitin, LPC 18:2 ve triptofan düzeyleri el kavrama kuvvetiyle; dodekanoil-L-karnitin, tetradekanoil-L-karnitin ve LPC 18:2 düzeyleri ise yürüme hızı ile ilişkili bulunmuştur. LPC 16:0, 18:2 ve 18:0 seviyeleri sarkopenik bireyleri sarkopenik

olmayan bireylerden ayırmaya katkı sağlarken açilkarnitinler ve diğer LPC'ler için anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [141]. LPC'lerin incelendiği başka bir çalışmada ise yalnızca düşük LPC 18:2 düzeylerinin yürüme hızındaki azalmanın büyüklüğünü tahmin edebildiğini göstermiştir [142].

Adiponektin ve leptin glukoz ve lipid metabolizması, inflamasyon ve kas metabolizmasında rol oynayan adipokinlerdir. Yapılan bir çalışmada dolaşımdaki adiponektin miktarı kas kuvvetiyle negatif korelasyon göstermiştir [143]. Kas kütlesinde koruyucu etkisi olan leptinin adiponektine oranı ise kas kuvveti ve fonksiyonuyla doğru orantılıdır. Normalde kas üzerine olumlu etkileri olan adiponektinin serumdaki artışı kompansatuar mekanizmalarla açıklanmaktadır. Yaşlanmayla birlikte yağ birikimine bağlı artan leptin miktarı ise leptin rezistansına yol açabilir. Bu durumda kaslardaki azalmış yağ asidi oksidasyonu organlarda yağ birikimine yol açar ve obez hastalarda kas kalitesinin daha da düşmesine neden olur [136]. Yine bütirat, asetat ve propiyonat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin immün sistemin düzenlenmesinde, inflamasyonun azaltılmasında ve kas hücrelerindeki mitokondriyal metabolizma üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir ancak bu metabolitlerin sarkopeniyle ilişkisini gösteren yeterli çalışma yoktur [136].

Yukarıda bahsedilen çalışmaların sonuçlarıyla çelişkili bazı araştırma sonuçları da mevcuttur. Kas kalitesinin BT ve quadriseps gücü ile değerlendirildiği bir çalışmada kas kalitesi düşük olan katılımcılar önemli ölçüde daha yüksek lösin, izolösin, triptofan, serotonin ve metiyonin seviyelerine sahip bulunmuştur. Normalde insülin direncinden dolayı artmış açlık insülininin dallı zincirli aminoasitlerin iskelet kasında alımında artışına ve serumda düşüşüne neden olması beklenir. Ancak bu çalışmada düşük kas kalitesi olan hastalarda serum dallı zincirli aminoasit düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu durum kas kalitesindeki düşüklüğün bozulmuş aminoasit transportu ve azalmış mitokondriyal aktivite ile ilişkisi nedeniyle iskelet kasına bu aminoasitlerinin alımının azalması ve serum seviyelerinin artması ile açıklanabilir [144].

Yaşın artışı ve kas dekondisyonuyla birlikte mitokondriyal enzimlerde düşüklük ve mitokondriyal fonksiyonlarda bozulma izlenir. Sarkopeni riski olan kişilerde düşük fosfokreatin yenilenme düzeyleri mitokondriyal içeriklerde azalmaya ve fonksiyonlarda bozulmaya işaret eder. Yaşlı erişkinlerde yürüme hızında yavaşlık

düşük mitokondriyal kapasite ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada yedi günlük immobilizasyonun ardından mitokondriyal içeriklerle ilgili olan sitraz sentaz aktivitesinde azalma ve β-hidroksi açilkoa dehidrojenaz aktivitesindeki düşüş eğilimi izlenmiştir. On dört günlük immobilizasyon sonrası ise mitokondriyal oksidatif metabolizma ve biyogenez ile ilgili çeşitli değişkenlerde azalma gözlenmiştir. Yağ asitlerinin oksidasyon için mitokondriye taşınmasında görevli açilkarnitinlerin dolaşımda artmış seviyesi mitokondriyal işlev bozukluğunun belirteçlerinden biridir. Mitokondriyal disfonksiyonun bir başka göstergesi ise krebs siklusunda yer alan metabolitlerdeki düşüklüktür [133].

Sarkopeni ve kırılganlığın değerlendirildiği bir metabolom çalışmasında çoğunluğu antioksidan sistem metaboliti olan 15 metabolitten farklı olarak sarkopeniye özgü 22 metabolit belirlenmiştir. Bu metabolitler böbrek fonksiyon bozukluğunda artan ancak sarkopenide azalan üremik bileşiklerdir. Krebs siklusu, üre siklusu ile ilişkili bu metabolitler kas ve böbrek fonksiyonları arasında yakın bir ilişki bulunduğunu düşündürmektedir [145].

El kavrama kuvveti sarkopeni için sağlam bir belirleyici olarak önerilmiştir. Bu nedenle el kavrama kuvvetindeki azalmaya ilişkin biyobelirteç belirlenmesi erken müdahale şansı ve patofizyolojiyi belirlemek açısından önemlidir. Aşilkarnitinlerin incelendiği hedeflenmiş bir metabolom çalışmasında kesitsel olarak el kavrama kuvvetiyle aşilkarnitinler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak prospektif olarak 18 aylık süreç incelendiğinde başlangıçtaki kısa zincirli dikarboksilik asit ve hidroksil açilkarnitinlerin seviyeleri el kavrama kuvveti ile anlamlı derecede ters orantılı bulunmuştur [146]. Ciddi sarkopenili hastalarla sarkopenisi olmayan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada ise ciddi sarkopenili grupta L-alanin, glukonik asit, prolinin anlamlı derecede yüksek, triptofanın anlamlı derecede düşük olduğu ve bu metabolitlerin ciddi sarkopeni için potansiyel biyobelirteçler olabileceği belirtilmiştir [147].

Tüm bu çalışmaların yanında Picca ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada çok belirteçli veri kümelerine dayalı bir stratejiyle klinik alanda kullanabilecek uygun maliyetli biyobelirteçler olarak alfa aminobütirik asit, asparajin, aspartat, sitrülin, ısı şok proteini 72, myeloperoksidaz ve platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) molekülleri önerilmiştir [148].

### 2.2.5. Tanı

Sarkopeni tanısı ve şiddetini belirlemede temel olarak 3 başlıkta değerlendirme yapılır [7].

**Kas kuvvet ölçümü:** Kas kuvveti rutinde en sık kavrama kuvvetiyle ölçülür. Kavrama kuvveti tanıda kullanılırken aynı zamanda prognozu belirlemede de yol göstericidir. Kavrama kuvveti ölçümünde yalnızca üst ekstremite kuvveti ölçülse de bu kuvvetin alt ekstremite kuvvetiyle korele olduğu gösterilmiştir. Üst ekstremitenin kullanılamayacağı durumlarda alt ekstremite kuvveti izometrik tork yöntemleriyle ölçülebilir [149].

Kavrama kuvveti ölçümünde optimizasyon sağlamak için uygun bir şekilde kalibre edilmiş el dinamometresi kullanılır. Jamar dinamometre en yaygın kullanılan dinamometrelerdendir [150].

**Kas kütlesi ve kalitesinin ölçümü:** Sarkopeni tanısı koymada kas kütlesinin tayini önemli bir yer tutmaktadır. En sık kullanılan yöntemler Dual X-ışını absorpsiyometrisi (DXA); antropometrik ölçümler; biyoelektrik empedans analizi (BIA); Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) bilgisayarlı tomografi (BT) yöntemleridir [7].

Kas kütlesinin değerlendirilmesinde altın standart yöntemler MRI ve BT'dir. Ancak yüksek maliyet, eğitimli teknisyen gerekliliği gibi nedenlerle kullanımı yaygın değildir. Ek olarak sarkopeni tanısı için sınır değer noktaları bu yöntemler için henüz netleşmemiştir [151].

Non-invaziv yöntemlerden daha yaygın olarak kullanılanı DXA'dır. Farklı marka DXA cihazlarının ölçümleri aynı olmayabilir ve ölçümler vücuttaki hidrasyon durumundan etkilenebilir. Taşınabilir bir cihaz değildir ve radyasyona maruziyet oluşturur. MRI'da görülebilen kas içi yağ dokusu DXA'da ayırt edilemediği için yaşla doğruluk değişir. Ancak apendiküler iskelet kas kütlesini ve vücut yağsız doku kütlesini ölçmede sık kullanılmaktadır [152].

Doğrudan kas kütlesini ölçmeyip vücudun elektrik iletkenliğine dayanarak kas kütlesi tahmini yapan BIA maliyet uygunluğu, ulaşılabilirliği ve taşınabilir olması

sebebiyle yaygın olarak kullanılır. Kas kütlesini olduğundan fazla tahmin edebilmesi, hastanın hidrasyon durumundan etkilenmesi olumsuz özellikleridir [153].

Antropometrik ölçümler vücut kitle indeksi (BMI), baldır çevresi ölçümü, orta-üst kol çevresi ölçümü, deri kıvrım kalınlığı gibi parametreleri ölçen bir dizi ölçümdür. Kas kütlesini göstermekten ziyade beslenme durumuyla daha fazla ilişkilidir. Kas kütlesi ölçüm yöntem imkanlarının olmadığı durumlarda baldır çevresi ölçümü yaşlı yetişkinlerde sarkopeni tanısı için kullanılabilir çünkü insanlarda performansı ve sağkalımı tahmin edebildiği görülmüştür [154].

Mevcut tanı algoritmalarında kullanılmayan ancak kasların kalınlığını, kesit alanlarını, yoğunluğunu değerlendirebilen bir yöntem olan ultrasonografi de kas kütlesi ve kalitesi hakkında fikir verebilmektedir [155].

**Fiziksel performans:** Yürüme hızı, kısa fiziksel performans bataryası (SPPB), zamanlı kalk ve yürü testi (TUG) ile fiziksel performans değerlendirilebilir. Hastaya bu testlerin uygulanabilmesi için hastanın bu testlere uyum sağlayabilecek kapasiteye sahip olması gerekir [7].

Rutinde en yaygın olarak kullanılan test yürüme hızı ölçümüdür. Güvenilirliği yüksektir. Sarkopeni ile ilgili olumsuz sonuçları ve prognozu tahmin etmede kullanılabileceği gösterilmiştir [156].

Kısa fiziksel performans bataryası (SPPB) bileşik bir testtir. Yürüme hızını, bir denge testini ve sandalyeden kalkma testini içerir. 8 puanın altındaki sonuçlar kötü performansla ilişkilidir [7].

Zamanlı kalk ve yürü testi (TUG) ile fonksiyonellik değerlendirilir. Test şu şekilde yapılır: Hasta sandalyeden kalkar, 3 m yürür, arkasını döner ve tekrar oturur [7].

Tüm bu ölçümlerin sınır değer noktaları 2019 yılında European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2) tarafından sarkopeni tanı ve tedavisi için yayınlanan kriterlerde belirlenmiştir. Bu kriterler Tablo 2.3'te gösterilmiştir [7].

**Tablo 2.3** EWGSOP2 Tarafından Sarkopeni Sınıflamasında Kullanılan Kesme Değerler

| | **Kadın** | **Erkek** |
|---|---|---|
| **Kas gücü** | | |
| Kavrama Kuvveti | <16 kg | <27 kg |
| 5 defa kalk otur testi | >15sn | |
| **Kas Kütlesi** | | |
| ASM | <15 kg | <20 kg |
| ASM/boy$^2$ | 5,5 kg/m$^2$ | <7 kg/m$^2$ |
| **Fiziksel performans** | | |
| Yürüme hızı | <0,8 m/sn | |
| TUG | >20 sn | |
| 400m yürüme testi | Tamamlayamama veya >6dk | |
| SPPB | <8 | |

ASM= Appendicular Skeletal Mass, TUG= Zamanlı kalk ve yürü testi, SPPB= Kısa fiziksel performans bataryası

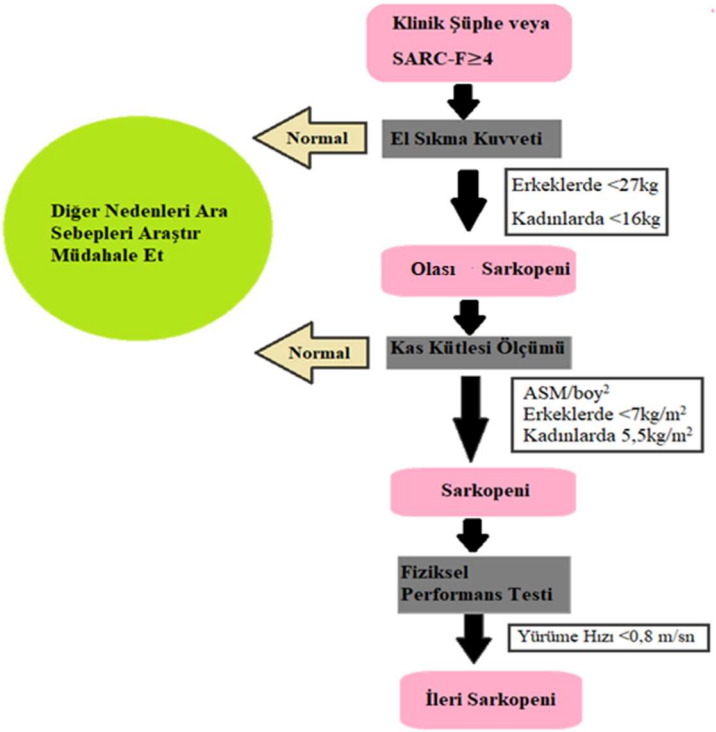
AWGS 2019 eşik değerleri farklıdır. BIA ile değerlendirildiğinde kas kütlesi düşüklüğü için kesme değerler erkeklerde <7,0 kg/m$^2$ ve kadınlarda <5,7 kg/m$^2$ olarak belirlenmiştir. Azalmış kavrama kuvveti için kesme değerler erkeklerde <28,0 kg ve kadınlarda <18,0 kg'dır. Fiziksel performans düşüklüğü için sınır SPPB puanı 9 olarak önerilmiştir [114].

EGWSOP2 kriterlerine göre sarkopeni evrelere ayrılmıştır. Tablo 2.4'te bu evreleme gösterilmiştir. Bu evrelemeye göre ilk değişken olarak kas gücü ölçümü değerlendirilir. Kas gücünde düşüklük olduğunda sarkopeni olasıdır. Kas kütlesi ölçümünde düşük kas kütlesi ve/veya kalitesi saptandığında sarkopeni tanısı doğrulanır. Bu parametrelere düşük fiziksel performans eklendiğindeyse sarkopeni ileri derece olarak evrelendirilir [7].

**Tablo 2.4 Sarkopeni Evreleri**

| Evre | Kas gücü | Kas kütlesi | Fiziksel performans |
|---|---|---|---|
| Olası sarkopeni (Pre-sarkopeni) | Düşük | Normal | Normal |
| Sarkopeni | Düşük | Düşük | Normal |
| Ciddi sarkopeni | Düşük | Düşük | Düşük |

AWGS 2019 raporunda da birinci basamak sağlık hizmetlerinde ve koruyucu hekimlikte kullanılmak üzere "olası sarkopeni" kavramı önerilmektedir. Olası sarkopeni kas gücünde azalma ile tanımlanmaktadır. Bu kavram erken teşhis ve tedavi açısından önem arz etmektedir. Ancak prognostik değeriyle ilgili yeterli araştırma olmadığı için "pre-sarkopeni" kavramı kullanılmamaktadır [114].




**Şekil 2.2 EWGSOP 2 Sarkopeni Tanı Algoritması**

EWGSOP2 tarafından tanı kriterleriyle birlikte düzenlenen sarkopeni tanı algoritması Şekil 2.2'de gösterilmiştir [7].

### 2.2.6. Sınıflandırma

Sarkopeni primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılabilir. Primer sarkopeni yaşa bağlı gelişen sarkopenidir. Sekonder sarkopeni ise kanser, diabetes mellitus , kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), aterosklerotik kalp hastalığı gibi kronik hastalıklara bağlı olarak gelişen sarkopenidir [157].

**Primer sarkopeni:** Yaşa bağlı gelişir. Fiziksel hareket azlığı, oksidatif stres, protein yıkımı, metabolik değişiklikler, motor ünitelerde azalma gibi altta yatan birçok sebep vardır. Kas kütlesi kaybı, kas kütlesinin maksimum seviyeye ulaştığı otuzlu yaşlardan itibaren başlamaktadır [158].

**Sekonder sarkopeni:** En sık dışlanması gereken neden malignitelerdir. Yaşlılığa bağlı sarkopenide kas kütlesi kaybı genelde lineerken kronik hastalıklara bağlı sarkopenide bu kayıp çok daha fazladır. Bu durum genelde hastalığın kendisiyle ilişkilidir ancak kısmen verilen tedavilerin de etkisi vardır. Ayrıca bu hastalıklar nedeniyle gereken yatak istirahati de yoğun kas kaybına katkıda bulunur [159].

### 2.2.7. Ayırıcı Tanı

**Malnütrisyon:** Malnütrisyon kötü beslenmeyle ilişkili bir durumdur. Malnütrisyona da kas kütlesi kaybı eşlik eder ancak kas fonksiyon kaybı daha çok sarkopeniyle ilişkilidir. Malnütrisyonlu hastalarda genelde kalori kısıtlanmasına bağlı olarak yağ kütlesinde azalma izlenir ancak sarkopenide bu durum gözlenmez [7].

**Kaşeksi:** Tümör, son evre organ yetmezliği gibi durumlarda gelişen ciddi kilo ve kas kaybı kaşeksi olarak tanımlanır. Sarkopeniyle ayrımını yapmak için Glasgow prognostik skoru kullanılabilir [160].

**Kırılganlık:** Kırılganlık tanımı genelde multisistem bozukluk olarak tanımlanır. Daha geniş bir fonksiyon bozukluğunu ifade eder. Sarkopeni ise daha çok kas-iskelet sistemi ile ilgilidir. Yaş ilerledikçe birlikte bulunma ihtimalleri artar [161].

### 2.2.8. Prognoz

Sarkopeni tedavi edilmediği durumda ciddi ekonomik, sosyal ve sağlık yükleri getirebilir. Düşme ve kırık riski artar; günlük yaşam aktivitelerine katılım azalır; hayat kalitesini düşürür; uzun süreçte bağımlılığı ve mortaliteyi arttırır [114].

Yaş, komorbid durumlar, düşme, kırıklar sarkopenide prognozu önemli ölçüde etkileyen durumlardır. Tek başına sarkopeninin prognozu belirsizdir ve bu konuda yeterli çalışma yoktur ancak sarkopeni değişik tıbbi durumlarda kötü prognoz göstergesi olduğu bilinmektedir [162].

### 2.2.9. Tedavi

Sarkopeni erken tedavi edildiğinde geri dönüşümlüdür ve olumsuz sonuçlar engellenebilir. Başlıca tedavi egzersiz ve diyet düzenlenmesidir. Farklı hormon ve besin takviyeleri, farmakolojik tedavi yöntemleri de araştırma aşamasında olan tedavi yöntemleridir [163].

Egzersiz sarkopeniye neden olabilecek birçok hastalığı önlediği gibi sarkopeni üzerine de olumlu etkiler göstermektedir. Özellikle dirençli egzersizlerin iskelet kaslarında protein sentezini düzenlediği, kas gücüne olumlu etkide bulunduğu, yürüme hızını arttırdığı ve kas kütlesi kaybını yavaşlattığı gösterilmiştir [157]. 6-12 hafta süresince 8-15 tekrarla birlikte 4 set, haftada 2-3 sıklıkta yapılan dirençli egzersizlerin uygulanması önerilmektedir. Bu egzersizlere düzenli bir şekilde devam edilmezse etkileri geçici olacaktır [164].

Aerobik egzersizlerin insülin duyarlılığını iyileştirdiği, mitokondriyal aktiviteleri düzenlediği, kas içi yağ miktarını azalttığı gösterilmiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı sarkopeni tedavisinde kullanılabilir [163].

Diyet düzenlemesi sarkopeni tedavisinde çok önemlidir. Kas metabolizmasını düzenlemek için protein ağırlıklı beslenme gerekmekte olup içeriğin esansiyel aminoasitlerden özellikle de lösinden zengin olması önerilmektedir. Buna ek olarak sağlıklı yağ tüketimine ve yeterli hidrasyonun sağlanmasına dikkat edilmelidir [165]. Yapılan çalışmalarda önerilen günlük protein alım miktarı 1.0-1.2 g/kg'dır. Katabolik durumda olan kişiler için daha yüksek doz protein alımı önerilir [157].

Yüksek miktarda protein, D ve E vitamini, magnezyum ve omega-3 içeren balık etinin sarkopeni gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir. Ayrıca antioksidan alımıyla iskelet kas kütlesi pozitif korelasyon gösterir [127].

D vitamini takviyesinin tek başına sarkopeniyi engellemede etkisini gösteren yeterli çalışma yoktur. Ancak D vitaminin kas fonksiyonlarını iyileştirme etkisi bilindiğinden eksik olan kişilerde takviyesi önerilmektedir [163].

Anabolik hormon kullanımının sarkopeni tedavisindeki yeri henüz tartışmalıdır. Testosteron düzeylerinde düşüklük yüksek sarkopeni seviyeleri ile ilişkilidir. Bir çalışmada testosteron düzeyi düşük insanlarda testosteron takviyesinin kas gücünde ve yağsız vücut kütlesinde iyileşme yaptığı gösterilmiştir. Yine seçici androjen reseptör modülatörünün etkisinin incelendiği bir çalışmada yağsız vücut kütlesinde iyileşme gözlenirken kas gücü üzerine anlamlı etki saptanmamıştır. Tüm bu çalışmalar ışığında mevcut kanıtlar sarkopeni tedavisinde anabolik hormonların kullanımın önermek için yeterli değildir [166].

Sarkopenide farmakolojik tedavi yöntemleri araştırılmaktadır ancak henüz ilk basamakta yer almamaktadır. Yapılan çalışmalarda büyüme hormonu reseptör agonistlerinin kas kütlesinde artışa yol açtığı ancak kas kuvvetine etki etmediği gösterilmiştir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve spesifik olmayan β-1 ve β-2 adrenerjik reseptör antagonistleri ile yapılan bazı çalışmalarda kas fonksiyonlarının iyileşebildiği gözlense de kas dokusu üzerine etki net anlaşılamamıştır. Kanıtlar farmakolojik ajanların sarkopenide kullanılmasını önermek için yetersizdir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [157].

### 2.2.10. Sarkopeni ve FMS İlişkisi

Fibromiyalji sendromu tanılı hastalarda fiziksel aktivite azalmış ve sedanter yaşam oranı artmıştır. Bununla birlikte kas fonksiyon kaybı FMS tanılı hastalarda sık görülmektedir. Bu kaybın sarkopeni ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için yapılan 45 FMS hastası ve otuz dokuz sağlıklı kontrol kadın deneğin dahil edildiği bir çalışmada FIQ ve SARC-F anketleriyle değerlendirilmiş. Deneklerde BIA ile kas kütlesi, el dinamometresi ile kavrama kuvveti ve SPPB ile fiziksel performans ölçülmüş. FMS tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre kas kütlesinde anlamlı

derecede değişiklik yokken kas fonksiyonunda önemli bir azalma olduğu gözlenmiştir [13].

Seksen iki FMS tanılı hasta ve otuz iki kontrol deneğin dahil edildiği bir çalışmada FMS grubunda kavrama kuvveti ve yürüme hızı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca FMS tanılı hastalarda ağrı ve hastalık etkilenme skorları BIA ve kavrama kuvveti ile anlamlı olarak korelasyon göstermiştir [167].

Fibromiyalji sendromu günlük aktivitelerdeki fiziksel yetersizlikle ilişkilidir. Bazı FMS tanılı hastalar yaşlı insanlarla benzer fonksiyonel kapasite ve fiziksel duruma sahiptir. FMS tanılı hastaların yaş gruplarına ayrılarak incelendiği ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada FMS tanılı hastalarda tüm gruplarda kas kütleleri sarkopenik kesme değerlerin üstünde bulunmuştur. Ancak tüm yaş gruplarında FMS tanılı hastalarda kavrama kuvveti sağlıklı gruba göre anlamlı bir şekilde azalma göstermiştir. Ayrıca el kavrama kuvveti ve kas kütlesi FMS tanılı hastalarda yaş arttıkça azalmıştır. Sonuç olarak FMS tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre tüm yaş gruplarında olası sarkopeni riski saptanmış olup yaşla birlikte bu riskte artış izlenmiştir [168].

Sarkopeni ilişkili patofizyolojik süreçler (inflamasyon, kas metabolizması, disbiyozis vs.) daha önce FMS tanılı hastalarda da tespit edilmiştir. Sarkopeninin FMS için periferal nosiseptif bir kaynak olabileceği ileri sürülmektedir. FMS hastalarında sarkopenide de görülen mitokondriyal disfonksiyon, miyofiber hasarı ve küçük lif nöropatisi gibi durumların gözlendiği de vurgulanmıştır [169].

## 2.3 METABOLOM ANALİZİ

Metabolomiks yani metabolom analizi ilk kez 1998'de tanımlanmıştır. Hücrenin büyümesi ve gelişmesi için gerekli olan metabolik reaksiyonlara katılan küçük moleküllerin incelenmesi olarak tanımlanabilir. Gen ekspresyonundaki değişiklikler metabolom analizinde kendini gösterir ve bu durum metabolomu genotip,fenotip ve çevre etkileşiminde önemli bir bağlantı noktası haline getirir. Hedeflenmemiş metabolom analizi, kompleks örneklerdeki rölatif değişikliklerin tanımlanmasına olanak sağlayarak bir örnekteki karakterize edilmemiş metabolitler dahil tüm ölçülebilir metabolitleri analiz eder. Bu değişiklikler, hastalığın ilerleme

mekanizmasını anlamak ve olası terapötik hedefleri belirlemek için kullanılabilir. Bu karmaşık hastalıkların klinik araştırmalarında hedeflenmemiş metabolomiklerin kullanımı son 20 yılda artmıştır. Hedeflenmemiş metabolom analizlerinin bir avantajı da bilinmeyen bileşikleri de belirleyebilme yeteneğidir. Hedeflenmiş metabolom analizi ise tanımlanmış metabolit gruplarının kantitatif ölçümünü sağlar. Doğası gereği hedeflenmiş metabolom analizi için metabolitler hakkında önceden bilgi gerekir ve analizin kapsamını sınırlar. Bu durum da yeni metabolit keşfini engeller. Ancak tanımlanan metabolitler arasında yeni ilişkiler ortaya çıkarılabilir ve geçerli biyobelirteçlerin tanımlanmasını kolaylaştırabilir. Bu nedenle hedeflenmiş metabolom analizi hipotez test etme çalışmaları için çok uygundur ve önceki hedeflenmemiş metabolom çalışmalarını doğrulamak için kullanılabilir. Metabolom çalışmaları tüm kısıtlılıklarına rağmen hastalıkların etyolojisine katkı sağlaması, prognoz veya tanı aracı olarak işlev görebilme potansiyeli nedeniyle yıllar içinde daha fazla dikkat çekmektedir [133].

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya başlanmadan önce Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından çalışmanın etik onayı 27.04.2022 tarihli kararıyla E2-22-1740 numarasıyla alınmıştır. Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi tarafından 2022/174 proje numarasıyla desteklenmiştir.

Çalışmamız kesitsel gözlemsel bir araştırma olarak planlanmıştır. Çalışmamıza Mayıs 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi polikliniklerine başvuran ACR 2016 tanı kriterlerine göre FMS tanısı almış 18-60 yaş arası 44 kadın hasta ve 22 kadın sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.

Kognitif fonksiyon bozukluğu nedeniyle komut alamayacak olanlar, ciddi kardiyak hastalık, KOAH, malignite, nöromusküler hastalık, inflamatuar romatizmal hastalık, endokrin hastalık ve organ yetmezliği olanlar, gebeler, eklem hareket açıklığında kısıtlılığa ve/veya motor kas gücü kaybına sebep olabilecek ortopedik bozukluğu olanlar, sistemik glukokortikoid, ACE inhibitörü / Anjiyotensin reseptör blokörü, statin, sülfonilüre ve allopürinol kullanan hastalar ve erkek hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

### 3.1. Klinik Özellikler

Hastaların ve sağlıklı kontrollerin demografik verileri (cinsiyet, yaş, medeni durum, öğrenim durumu, meslek, boy, kilo, komorbid hastalıklar, yaşadığı yer, alkol-sigara kullanımı), ilaç kullanımı (TCA, SSRI, antiepileptikler), aldığı tedavi yöntemleri ve süreleri, hastalık süresi kayıt altına alınmıştır.

FMS tanılı hastalara ve sağlıklı gönüllülere SARC-F ölçeği, el dinamometresi ile el kavrama gücü ölçümü, biyoimpedans analizi ile kas kütlesi ölçümü, antropometrik ölçüm, yürüme hızı ile fiziksel performans ölçümü yapılarak olası sarkopeni veya sarkopeni taraması yapılmıştır. Ayrıca tüm katılımcıların BDÖ, PUKİ,

SF-36 Ölçeği değerlendirmeleri alınmıştır. Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) yalnızca FMS tanılı hastalara uygulanmıştır.

Fibromiyalji Etki Anketi, FMS tanılı hastaların fonksiyonelliğini, hastalığın seyrini ve etkilerini değerlendirmek için oluşturulan bir ölçektir . Son bir hafta süresince günlük yaşam aktiviteleri ve fiziksel hareketlilik, iş yapma durumu, duygu-durum, ağrı, katılık, yorgunluk ve iyilik hali ölçülür. Toplam skor 100'dür. Puan arttıkça fonksiyonellik azalır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [170].

Beck Depresyon Ölçeği toplam 21 sorudan oluşan, depresyon düzeyini ölçen ve maksimum puanın 63 olduğu bir ölçektir. Depresyon varlığından bahsedilebilmesi için 17 puan üzeri gerekmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenirlilik çalışması yapılmış bir ölçektir [171].

Kısa Form-36 (SF-36) 36 maddeden oluşan ve katılımcının kendini değerlendirdiği bir ölçektir. 8 alt parametreden oluşur. Bunlar; fiziksel ve sosyal fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, duygusal rol güçlüğü, ruhsal sağlık, enerji (vitalite), ağrı ve genel sağlık algısıdır. Ölçekler 0-100 arası puanlandırılır. Puan ile yaşam kalitesi pozitif korelasyon gösterir [172].

Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ) 1989 yılında Buysse ve ark. tarafından, klinik araştırmalar ve psikiyatri uygulamalarında, uyku kalitesinin değerlendirilebilmesi amacıyla geliştirilmiştir. 1996'da Ağargün ve ark. tarafından ülkemiz için geçerlilik ve güvenlilik çalışması yapılmıştır. Yüksek skorlar kötü uyku kalitesi ile ilişkilendirilmiştir [173].

SARC-F skalası olası sarkopenik hastaları belirlemek için risk değerlendirmesinde kullanılan bir tarama ölçeğidir. Hastalar sarkopeni düşündürecek semptomların sorgulandığı 5 maddelik bir anketle değerlendirilir. Her madde 2 puan üzerinden puanlanır. 4 ve daha yüksek puan sarkopeni ve kötü sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir [174].

Antropometrik ölçümlerle hastanın kas, yağ kütlesi ve dağılımı hakkında fikir sahibi olunabilir ancak sarkopeni tanı ve taramasında güvenilirlik ve geçerliliği düşüktür. Baldır çevresi ölçümlerinde kadınlarda 35 cm altı sarkopeni riski açısından

anlamlıdır. Ancak periferik ödem, vasküler hastalıklar, obezite gibi durumlar bu ölçümleri etkileyebilir [175].

Kas gücü ölçümü için Jamar marka (5030J1 model) hidrolik el dinamometresi kullanıldı. Bu ölçüm için katılımcılar sırttan desteklenerek oturur pozisyonda, omzu addüksiyonda, dirseği 90 derece fleksiyonda, ön kolu ve el bileği nötralde ve destekli olacak şekilde yerleştirilir. Dinamometre, proksimal interfalangeal eklemler 90°'ye kadar bükülebilecek şekilde ayarlanır. Cihaz sıfırlanır ve katılımcıdan 3 saniye süresince tüm gücüyle sıkması istenir. Bu uygulama her ölçüm arasında birer dakikalık aralar verilerek 3 defa yapılır ve 3 ölçümün ortalaması kaydedilir [176].

Kas kütlesi ölçümü için TANITA marka (BC-601 model) biyoempedans analiz (BIA) cihazı kullanıldı. Bu ölçümde vücuda hafif şiddette elektrik akımı verilerek BIA analizatörü tarafından empedans ölçülür ve kemik mineral kütlesi, kas kütlesi ve yağ yüzdesi gibi değerler tahmini olarak hesaplanır. Her iki el ve ayakların elektrotlarla tam temas halinde olmalıdır. Kollar gövdeye değmeyecek şekilde bağımsız konumda ve dik pozisyonda olmalıdır. BIA ölçümlerinin hastanın hidrasyon durumundan etkilenmesi dolayısıyla tuvalete gittikten sonra, yemekten ve aşırı sıvı alımından ortalama üç saat sonra, banyodan önce, çıplak, temiz ve kuru ayaklarla ölçüm yapmaya dikkat edilmesi önerilmektedir [177]. Hastaların ölçümleri yapılarak vücut ağırlığı, beden kitle indeksi, tahmini kemik kütlesi, yağ yüzdesi, gövde, ekstremite ve toplam kas kütleleri not edildi. Yine tüm katılımcıların yürüme hızı 4 metre yürüme testi ile kayıt altına alındı.

El dinamometresi ile ölçülen kas güçleri <16 kg olanlar azalmış kas gücü olarak değerlendirildi. BIA ölçümü ile tahmini ekstremite kas kütlesi boyun karesine bölünerek düzeltme yapılmış ve azalmış kas kütlesi olarak değerlendirmek için kesme değer <5.5 $kg/m^2$ olarak alınmıştır. EWGSOP2 kriterlerine göre FMS hastaları olası sarkopenisi olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Tüm katılımcılardan kanları alındı ve kan tetkik sonuçları (tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, transaminaz düzeyleri, açlık serum glukozu, parathormon düzeyi, vitamin D düzeyi, vitamin B12 düzeyi, sedimentasyon hızı, lipid profili, tiroid fonksiyon testleri) kaydedildi. Hastalardan alınan kan örneklerinin bir kısmı 10 dakika 1500 rpmde santrifüj edilerek serum ayrıştırıldı. Bu örnekler metabolom analizinde çalışılmak üzere -80 derecede saklandı.

### 3.2. Metabolom Analizi

100 uL plazma üzerine metanol/su (%90:%10 h/h) karışımı eklenmiştir. Örnekler -20ºC de bir gece bekletilmiştir. Elde edilen örnekler 15000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Proteinler çökmüştür metabolitler ise metanol/su karışımı içerisinde kalmıştır. Elde edilen metabolit karışımı vakum santrifüjüne konularak metanol ve suyun uzaklaşması sağlanmıştır. Elde edilen metabolitlere 20µL metoksiamin (20mg/20 µL) eklenmiştir. Sonrasında 80 µL MSTFA + %1 TMCS türevlendirme sonrasında elde edilen örnekler gaz kromatografisi/kütle spektroskopisinde analiz edilmiştir.

Yapılmış olan analizler hizmet alımı ile gerçekleştirilmiştir. Analizlerde Schimadzu qp2010 cihazı kullanılmıştır. Bu çalışmada sistemde standart olarak FAME mix standartları kullanılmıştır. Analizde DB-5MS sabit faz kolonu (30 m+10m DuraGuard x 0.25mm i.d. and 0.25-µm) kullanılmıştır. Fırın sıcaklığı bir dakika boyunca 70 ºC'de sabitlenmiştir daha sonra dakikada 10 derecelik artışlarla 320 ºC'ye çıkarılmıştır ve 10 dakika kalmıştır. Sonrasında sistem orijinal sıcaklığına dönmüştür. Analiz toplam 37 dakika sürmüştür. GC/MS sisteminde tarama aralığı 50-600 m/z olmuştur.

Elde edilen GC/MS verileri MS-DIAL metabolomik platformunda değerlendirilmiştir. Hedeflenmemiş (untargeted) metabolomik çalışmalar yapılmıştır. Kovats retention indeks veri bankası kullanılarak eşleşme skoru 70 ve üzerinde olan metabolitler kabul edilmiştir. MS-DIAL platformu içerisinde pre-data analiz süreçlerinde piklerin belirlenmesi, dekonvülasyon ve veri hizalama (alignment) süreçleri öncelikle yapılmıştır. Sonrasında metabolitlerin yapıları aydınlatılmıştır. Pik alanları ve yükseklikleri ise yarı kantitatif analizde kullanılmıştır. Normalizasyon süreçleri de toplan iyon kromatogramına göre gerçekleştirilmiştir. Deneysel gruplar arasında çift yönlü t-testi yapılmış ve anlamlı şekilde değişen metabolitler belirlenmiştir. Yolak analizlerinde Metaboanalyst 4.0 platformu ve KEGG (Kyoto Gen ve Genom Ansiklopedisi) veri bankası kullanılmıştır.

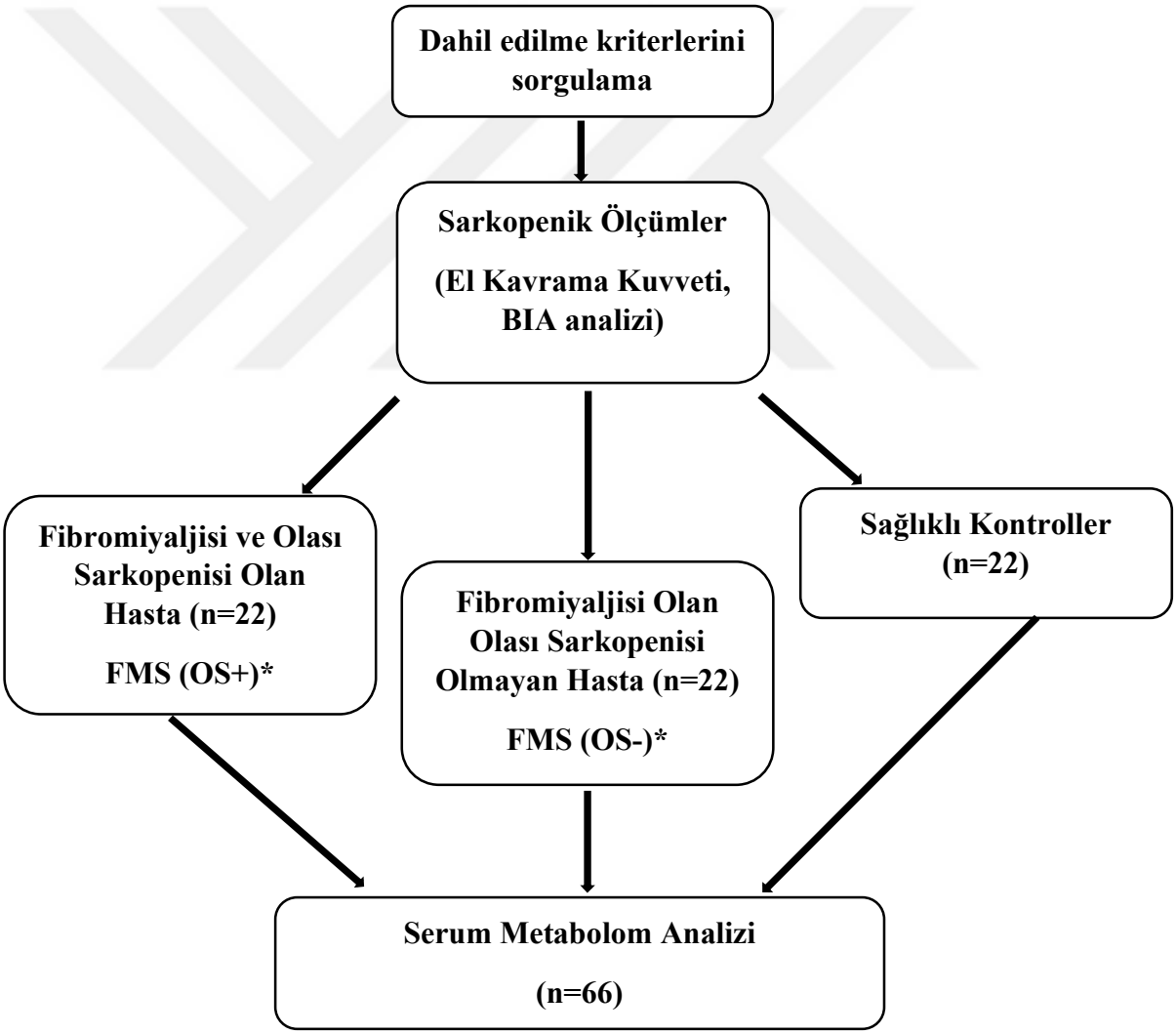
### 3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada gruplar arasında ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. G*Power 3.1.9.2. programı kullanılarak %5 hata payı ve %95 güç düzeyinde etki genişliği değerinin 0,50 olduğu durumda toplam hasta sayısı ise 66 olarak tespit edilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 İstatistik Paket Programı ve MS-DIAL metabolomik platformu kullanılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri saptandıktan sonra, uygun parametrik ya da non-parametrik testler ile istatistiksel açıdan değerlendirme yapılmıştır. Elde edilen sayısal veriler ortalama, standart sapma ile, kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart sapma, alt-üst değerler) kullanılmıştır. Üç grup arasındaki metabolom verileri karşılaştırıldıktan sonra cluster analizi yapılmış ve gruplar arasındaki yolak farklılıkları ortaya konulmuştur. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

# 4. BULGULAR

Araştırmamıza dahil edilme ve dışlama kriterleri kullanılarak 44'ü FMS hastası 22'si sağlıklı kontrol olmak üzere 66 kişi dahil edildi. Tüm katılımcıların sarkopeni açısından ölçümleri yapıldı. Sağlıklı kontrol grubundaki tüm bireylerin el sıkma kuvveti 16 kg üzerindeydi. FMS hastaları el kavrama kuvvetine göre 22'şer kişiden oluşan 2 gruba ayrıldı. El kavrama kuvveti 16 kg'ın altında olanlar olası sarkopeni olarak değerlendirildi. Tüm katılımcıların kan örneklerinden rutin kan tetkikleri, serumlarından metabolom analizleri yapıldı (Şekil 4.1).




**Şekil 4.1. Araştırma akış şeması**

*(OS+) = Olası sarkopenisi olan, **(OS-) = Olası sarkopenisi olmayan

### 4.1 Klinik ve Demografik Bilgiler

Çalışmaya katılan tüm katılımcılar kadın cinsiyetteydi. Yaş ortalamaları olası sarkopenisi olan FMS grubunda 52±5,3 yıl ; olası sarkopenisi olmayan FMS grubunda 46,6±5,8 yıl ; sağlıklı kontrol grubunda 49,8±3,3 yıldı. Yaş ortalamalarında gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanırken (p=0,002) post-hoc analizlerle bu farkın FMS (OS-) ve FMS (OS+) grupları arasında olduğu görüldü. Sağlıklı kontrol grubuyla diğer gruplar arasında yaş açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. FMS (OS-) grupta hastalık süresi medyan değeri 8,5 yıl (en düşük 2 yıl, en yüksek 20 yıl); FMS (OS+) grubun hastalık süresi medyan değeri ise 7,5 yıl (en düşük 2 yıl, en yüksek 30 yıl) olarak saptandı. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,335). Gruplara göre bireylerin yaş ve hastalık süreleri Tablo 4.1. de verilmiştir.

**Tablo 4.1. Gruplara göre bireylerin yaş ve hastalık sürelerinin ortalama $\bar{x}$, standart sapma (S), medyan ve alt-üst değerleri**

| | Hasta Grubu | n | $\bar{x}$ | S | Medyan | Alt-Üst | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Yaş (Yıl)** | **FMS(OS-)** | 22 | 46,6 | 5,8 | 45,5 | 38-59 | **0,002*** |
| | **FMS(OS+)** | 22 | 52,0 | 5,3 | 53,5 | 38-59 | |
| | **Sağlıklı** | 22 | 49,8 | 3,3 | 50 | 41-56 | |
| **FMS hastalık süresi (Yıl)** | **FMS(OS-)** | 22 | 8,8 | 5,9 | 8,5 | 2-20 | 0,335** |
| | **FMS(OS+)** | 22 | 10,9 | 7,5 | 7,5 | 2-30 | |

*One-Way ANOVA testi, ** Mann-Whitney U testi
FMS= Fibromiyalji Sendromu, (OS-)=Olası sarkopenisi olmayan, (OS+)=Olası sarkopenisi olan

Tablo 4.2'de gruplara göre bireylerin eğitim düzeyi, alkol-sigara tüketimi, ek hastalık durumu ve FMS için ilaç kullanım durumları gösterilmiştir. FMS gruplarında en sık görülen eğitim düzeyi ilkokuldu. Bu oran FMS (OS-) grupta %36,4; FMS (OS+) gruptaysa %54,5 olarak saptandı. Sağlıklı grupta en sık görülen eğitim düzeyi %59,1 ile liseydi. Eğitim düzeyi açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Eğitim düzeyi sağlıklı grupta diğer 2 gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak gözlendi ($p=0,01$). FMS grupları arasında eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,332$).

Alkol tüketimi her 3 grupta da %4,5 oranındaydı. Gruplar arasında alkol tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=1,0$). Sigara tüketimi FMS (OS-) grupta %36,4; FMS (OS+) grupta %31,8; sağlıklı grupta %45,5 idi. Gruplar arasında sigara tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,637$). Gruplarda ek hastalık olarak hipertansiyon ve hiperlipidemi bulunuyordu. Hipertansiyon görülme yüzdesi FMS (OS-) grupta %13,6; FMS (OS+) grupta %18,2; sağlıklı grupta ise %9,1 idi.

Gruplar arasında hipertansiyon görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,901$). Hiperlipidemi görülme yüzdesi FMS (OS-) grupta %4,5; FMS (OS+) grupta %4,5 iken sağlıklı grupta hiperlipidemili birey yoktu. Gruplar arasında hiperlipidemi sıklığı açısından anlamlı bir fark izlenmedi ($p=1,0$).

FMS gruplarında FMS için ilaç kullanımına bakıldığında en sık kullanılan ilacın FMS (OS-) grupta %31,8 ve FMS (OS+) grupta %22,7 ile duloksetin olduğu görüldü. FMS (OS-) grupta 10 hasta, FMS (OS+) grupta ise 11 hasta FMS için herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Gruplar arasında FMS için ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,963$).

**Tablo 4.2 Gruplara göre bireylerin eğitim düzeyi, alkol-sigara kullanımı, ek hastalıkları ve FMS için ilaç kullanım durumu**

| | FMS (OS-) (n=22) | | FMS (OS+) (n=22) | | Sağlıklı (n=22) | | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| **Eğitim Düzeyi** | | | | | | | |
| İlkokul | 8 | 36,4 | 12 | 54,6 | 0 | 0 | **<0,001*** |
| Ortaokul | 4 | 18,2 | 5 | 22,7 | 2 | 9,1 | |
| Lise | 5 | 22,7 | 2 | 9,1 | 13 | 59,1 | |
| Lisans | 5 | 22,7 | 3 | 13,6 | 7 | 31,8 | |
| **Alkol Tüketimi** | | | | | | | |
| Yok | 21 | 95,5 | 21 | 95,5 | 21 | 95,5 | 1,0** |
| Var | 1 | 4,5 | 1 | 4,5 | 1 | 4,5 | |
| **Sigara Tüketimi** | | | | | | | |
| Yok | 14 | 63,6 | 15 | 68,2 | 12 | 54,5 | 0,637*** |
| Var | 8 | 36,4 | 7 | 31,8 | 10 | 45,5 | |
| **Ek Hastalıkları** | | | | | | | |
| Hipertansiyon | 3 | 13,6 | 4 | 18,2 | 2 | 9,1 | 0,901** |
| Hiperlipidemi | 1 | 4,5 | 1 | 4,5 | 0 | 0 | 1,0** |
| **FMS İlacı Kullanımı** | | | | | | | |
| Yok | 10 | 45,6 | 11 | 50,1 | - | - | 0,963** |
| Duloksetin | 7 | 31,8 | 5 | 22,7 | - | - | |
| Amitriptilin | 3 | 13,6 | 3 | 13,6 | - | - | |
| Pregabalin | 1 | 4,5 | 1 | 4,5 | - | - | |
| SSRI | 1 | 4,5 | 2 | 9,1 | - | - | |

FMS= Fibromiyalji Sendromu, (OS-)=Olası sarkopenisi olmayan, (OS+)=Olası sarkopenisi olan
DM= Diyabetes Mellitus, KAH= Koroner Arter Hastalığı, SSRI= Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
*Kruskal-Wallis testi, **Exact Ki-kare testi, ***Pearson Ki-kare testi

Tablo 4.3'te FIQ, BDÖ, PUKİ skorları ve gruplar arası karşılaştırması verilmiştir. FIQ skoru ortalaması FMS (OS-) grupta 61,2±14,; FMS (OS+) grupta ise 72,5±11,8 idi. İki grup arasında FIQ skoru istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde FMS (OS+) grupta daha yüksek tespit edildi (p=0,006). Beck depresyon ölçeği skoru medyan değeri FMS (OS-) grupta 13 (en düşük 3 en yüksek 40); FMS (OS+) grupta 17,5 (en düşük 6 en yüksek 46), sağlıklı grupta 4 (en düşük 0 en yüksek 18) idi. BDÖ skoru sağlıklı grupta FMS gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü (p<0,001). FMS grupları arasında BDÖ skoru açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,552). PUKİ skoru medyan değeri FMS (OS-) grupta 7,5 (en düşük 2 en yüksek 17); FMS (OS+) grupta 11 (en düşük 1 en yüksek 20), sağlıklı grupta 1,5 (en düşük 0 en yüksek 9) idi. PUKİ skoru sağlıklı grupta FMS gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü (p<0,001). FMS grupları arasında ise PUKİ skorları açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,412).

**Tablo 4.3 FIQ, BDÖ, PUKİ skorlarının gruplar arası karşılaştırması**

| | **FMS (OS-) (n=22)** | **FMS (OS+) (n=22)** | **Sağlıklı (n=22)** | **p değeri** |
|---|---|---|---|---|
| **FIQ** | 61,2 ± 14*<br>62,3 (39,4-82,7) ** | 72,5 ± 11,8*<br>71,3 (46,6-88,5) ** | - | **0,006*** ** |
| **BDÖ** | 16,8 ± 12,8*<br>13 (3-40) ** | 21,1 ± 14,2*<br>17,5 (6-46) ** | 5,4 ± 4,3*<br>4 (0-18) ** | **<0,001**** ** |
| **PUKİ** | 8,9 ± 4,9*<br>7,5 (2-17) ** | 10,8 ± 5,1*<br>11 (1-20) ** | 2,2 ± 2,2*<br>1,5 (0-9) ** | **<0,001**** ** |

*ortalama±standart sapma
**medyan (alt-üst)
***Student's-t independent testi, ****Kruskal-Wallis testi
FMS= Fibromiyalji Sendromu, (OS-)=Olası sarkopenisi olmayan, (OS+)=Olası sarkopenisi olan
FIQ= Fibromiyalji Etki Anketi, BDÖ= Beck Depresyon Ölçeği, PUKİ= Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

Tablo 4.4'te SF-36 yaşam kalitesi ölçeği skorlarının gruplar arası karşılaştırması verilmiştir. Fiziksel fonksiyon alt skoru medyan değeri FMS (OS-) grupta 72,5 (en düşük 0 en yüksek 90); FMS (OS+) grupta 40,0 (en düşük 0 en yüksek 80); sağlıklı grupta 95,0 (en düşük 75 en yüksek 100) idi. Grupların üçünün de kendi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Fiziksel rol güçlüğü alt skoru medyan değeri FMS (OS-) grupta 50 (en düşük 0 en yüksek 100); FMS (OS+) grupta 0 (en düşük 0 en yüksek 100); sağlıklı grupta 100 (en düşük 25 en yüksek 100) idi. 3 grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Enerji alt skorunda en yüksek ortalama değer 62,5±16 ile sağlıklı grupta izlenmiştir. Sağlıklı grubun enerji skoru ortalaması diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,001$). FMS gruplarının enerji skoru ortalamaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,225$). Emosyonel rol güçlüğü (ERG), ruhsal sağlık (RS), sosyal işlevsellik (Sİ) alt skorları sağlıklı grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,001$). Bu skorlar FMS (OS-) grubunda FMS (OS+) grubuna göre yüksek olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (ERG p değeri=0,220; RS p değeri=0,263; Sİ p değeri=0,220). Ağrı alt skorlarında en yüksek medyan değer sağlıklı grupta izlenirken en düşük medyan değer FMS (OS+) grupta izlendi. Her üç grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($p<0,05$). Genel sağlık algısı alt skoru ortalaması sağlıklı grupta hem FMS (OS-) hem de FMS (OS+) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,001$). FMS (OS-) grubun ortalaması ise FMS (OS+) grubun ortalamasından daha yüksek olmasına karşın iki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,328$).

**Tablo 4.4. SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeğinin gruplar arası karşılaştırması**

| | | FMS (OS-) (n=22) | FMS (OS+) (n=22) | Sağlıklı (n=22) | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| SF-36 | **Fiziksel Fonksiyon** | 72,5 (0-90) ** | 40 (0-80) ** | 95 (75-100) ** | **<0,001*** ** |
| | **Fiziksel Rol Güçlüğü** | 50 (0-100) ** | 0 (0-100) ** | 100 (25-100) ** | **<0,001*** ** |
| | **Emosyonel Rol Güçlüğü** | 33,3 (0-100) ** | 0 (0-100) ** | 100 (0-100) ** | **<0,001*** ** |
| | **Enerji** | 40 ± 20,3 * | 30 ± 17,5 * | 62,5 ± 16 * | **<0,001**** ** |
| | **Ruhsal Sağlık** | 54 (16-80) ** | 40 (12-64) ** | 70 (36-80) ** | **<0,001*** ** |
| | **Sosyal İşlevsellik** | 62,5 (12,5-75) ** | 37,5 (12,5-75) ** | 75 (62,5-100) ** | **<0,001*** ** |
| | **Ağrı** | 57,5 (0-100) ** | 22,5 (12,5-57,5) ** | 90 (67,5-100) ** | **<0,001*** ** |
| | **Genel Sağlık Algısı** | 42,7 ± 19,1 * | 34,7 ± 17,4 * | 63,4 ± 18,4 * | **<0,001**** ** |

*ortalama±standart sapma

**medyan (alt-üst)

*** Kruskal-Wallis testi, ****One-Way ANNOVA testi

FMS=Fibromiyalji sendromu, OS= Olası sarkopeni, SF-36=Kısa Form-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği

Tablo 4.5'te kan tetkik sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması verilmiştir. Total kolesterol kan sonuçlarında en yüksek ortalama değer FMS(OS+) grupta izlenirken en düşük ortalama değer FMS(OS-) grupta izlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülürken (p=0,039) post-hoc analizde bu farkın FMS grupları arasındaki farktan kaynaklandığı görüldü (p=0,030). Diğer kan tetkik sonuçları için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

**Tablo 4.5. Kan tetkik sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması**

| | FMS (OS-) (n=22) | FMS (OS+) (n=22) | Sağlıklı (n=22) | p değeri |
|---|---|---|---|---|
| **WBC (x10$^9$/L)** | 7,45 ± 2,01 * | 6,63 ± 1,57 * | 6,76 ± 1,80 * | 0,277*** |
| **Hemoglobin (g/dl)** | 13,1 ± 1,05 * | 13,2 ± 1,1 * | 13,07 ± 1,1 * | 0,874*** |
| **PLT (x10$^9$/L)** | 279,5 ± 43,7 * | 266,4 ± 56,1 * | 276,3 ± 75,1 * | 0,751*** |
| **ESR (mm/sa)** | 11 (5-18) ** | 9,5 (3-30) ** | 7,5 (4-20) ** | 0,220**** |
| **Vitamin D (nmol/L)** | 59 (17-124) ** | 40 (21-90) ** | 46 (15-76) ** | 0,664**** |
| **Vitamin B12 (ng/L)** | 303 (218-836)** | 328 (210-481)** | 292 (212-450) ** | 0,414**** |
| **Kreatinin (mg/dL)** | 0,68 ± 0,09 * | 0,66 ± 0,12 * | 0,7 ± 0,09 * | 0,380*** |
| **BUN (mg/dL)** | 26 (10-58) ** | 29 (16-45) ** | 26 (13-40) ** | 0,277**** |
| **Glukoz (mg/dL)** | 86,95 ± 6,81 * | 87,59 ± 10,13 * | 85,09 ± 8,56 * | 0,608*** |
| **Albumin (g/dL)** | 44,7 ± 2,58 * | 44,5 ± 3,23 * | 45 ± 2,19 * | 0,854*** |
| **Total protein (g/dL)** | 70,2 ± 4,08 * | 71,4 ± 4,84 * | 69,3 ± 2,83 * | 0,231*** |
| **ALT (U/L)** | 22 (10-33) ** | 23 (3-52) ** | 20,5 (7-43) ** | 0,294**** |
| **AST (U/L)** | 23 (9-34) ** | 24,5 (16-60) ** | 22 (14-35) ** | 0,257**** |
| **LDL (mg/dL)** | 106,9 ± 25,75 * | 122,7 ± 24,46 * | 119,7 ± 20,97 * | 0,073*** |
| **HDL (mg/dL)** | 53,5 (34-77) ** | 50 (38-84) ** | 51 (40-76) ** | 0,430**** |
| **T. Kolesterol (mg/dL)** | 183,8 ± 27,91 * | 204,8 ± 27,60 * | 192,9 ± 24,23 * | **0,039**** |
| **TSH (mU/L)** | 1,35 (0,86-4,53) ** | 1,80 (1,04-4,80) ** | 1,63 (0,80-4,78) ** | 0,298**** |
| **T4 (ng/dL)** | 1,04 (0,89-1,42) ** | 1,03 (0,93-1,41) ** | 1,06 (0,93-1,25) ** | 0,962**** |

*ortalama±standart sapma ** medyan (alt-üst) *** One-Way ANNOVA testi, **** Kruskal-Wallis testi WBC: Beyaz küre sayımı, PLT: Trombosit sayımı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, BUN: Kan-üre azotu, TSH: Troid stimüle edici hormon, T4: Tiroksin, ESR: Sedimentasyon hızı, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein FMS= Fibromiyalji Sendromu, (OS-)=Olası sarkopenisi olmayan, (OS+)=Olası sarkopenisi olan

Tablo 4.6'da sarkopeni parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması verilmiştir. SARC-F ölçeği medyan değerlerinde en yüksek değer FMS(OS+) grupta izlenirken en düşük değer sağlıklı grupta izlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken post-hoc analizde tüm gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). El sıkma kuvveti medyan değeri en yüksek sağlıklı grupta izlenirken en düşük FMS (OS+) grupta izlendi. Tüm gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (p<0,001). En yüksek yürüme hızı medyan değeri sağlıklı grupta izlenirken en düşük yürüme hızı medyan değeri FMS(OS+) grupta izlendi. 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken (p<0,001) post-hoc analizde sağlıklı grupla FMS(OS-) grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,054). ASM/boy$^2$ ortalama değeri en yüksek FMS (OS-) grupta izlenirken en düşük FMS(OS+) grupta izlendi. Gruplar arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,399). Baldır çevresi ölçümlerinin ortalama değerleri de benzer şekilde en yüksek FMS(OS-) grupta en düşük FMS(OS+) grupta izlenirken gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,195). Vücut kitle indeksi değerlerinin ortalaması en yüksek FMS(OS-) grupta izlenirken en düşük sağlıklı grupta izlendi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,745).

**Tablo 4.6. Sarkopeni parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması**

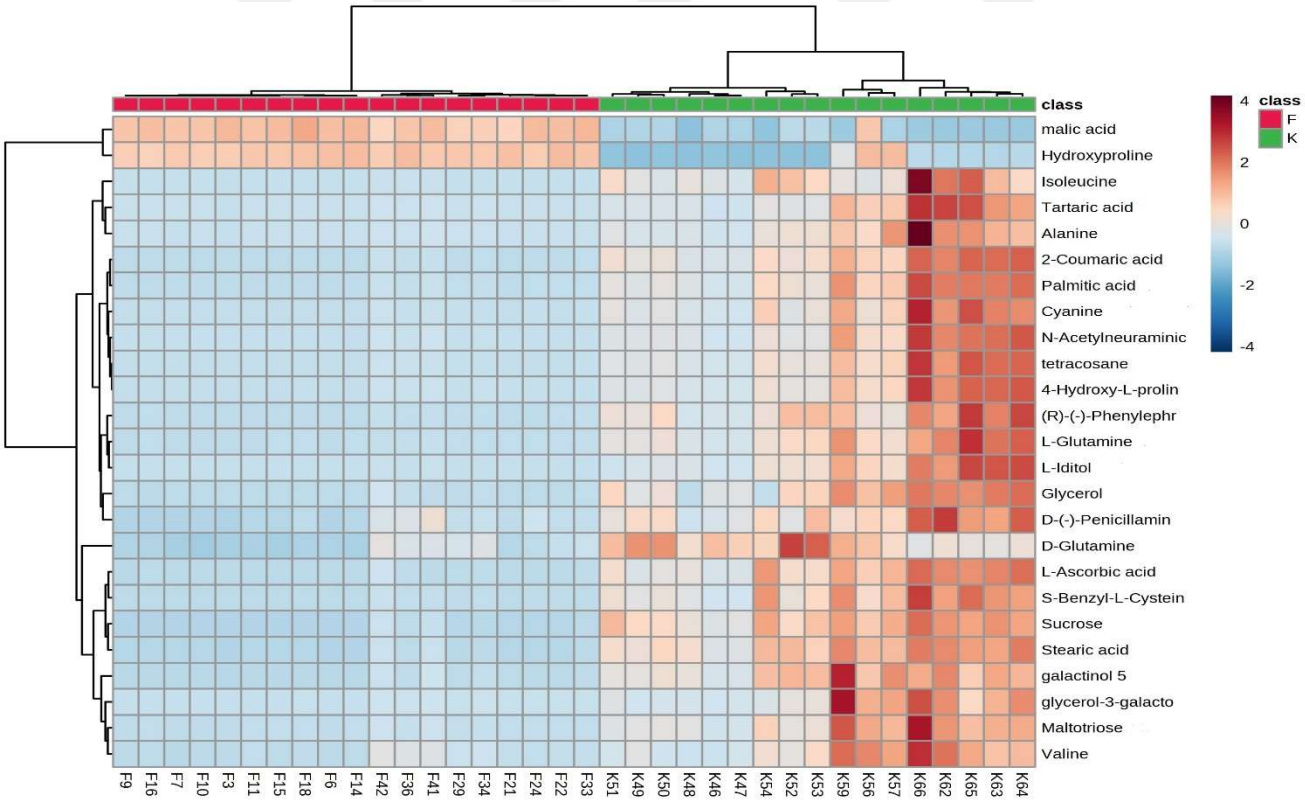
| | **FMS (OS-) (n=22)** | **FMS (OS+) (n=22)** | **Sağlıklı (n=22)** | **p değeri** |
|---|---|---|---|---|
| **SARC-F** | 2 (1-3) ** | 4 (1-5) ** | 0,5 (0-2) ** | **<0,001** **** |
| **El sıkma kuvveti (kg)** | 21 (18-32) ** | 12,5 (8-15) ** | 25 (20-35) ** | **<0,001** **** |
| **ASM/boy$^2$ (kg/m$^2$)** | 7,65 ± 0,92 * | 7,33 ± 0,61 * | 7,40 ± 0,85 * | 0,399 *** |
| **Yürüme hızı (m/sn)** | 1,5 (1,2-1,7) ** | 1,2 (1-1,5) ** | 1,55 (1,4-2) ** | **<0,001** **** |
| **Baldır çevresi (cm)** | 37,5 ± 4,59 * | 35,5 ± 2,61 * | 37,1 ± 3,98 * | 0,195 *** |
| **VKİ (kg/m$^{2)}$** | 29 ± 6,29 * | 28,6 ± 4,58 * | 27,8 ± 4,94 * | 0,745 *** |

*ortalama±standart sapma ** medyan (alt-üst) *** One-Way ANNOVA testi **** Kruskal-Wallis testi ASM= Appendicular skeletal muscle mass, VKİ= Vücut kitle indeksi , FMS=Fibromiyalji sendromu, OS=Olası sarkopeni

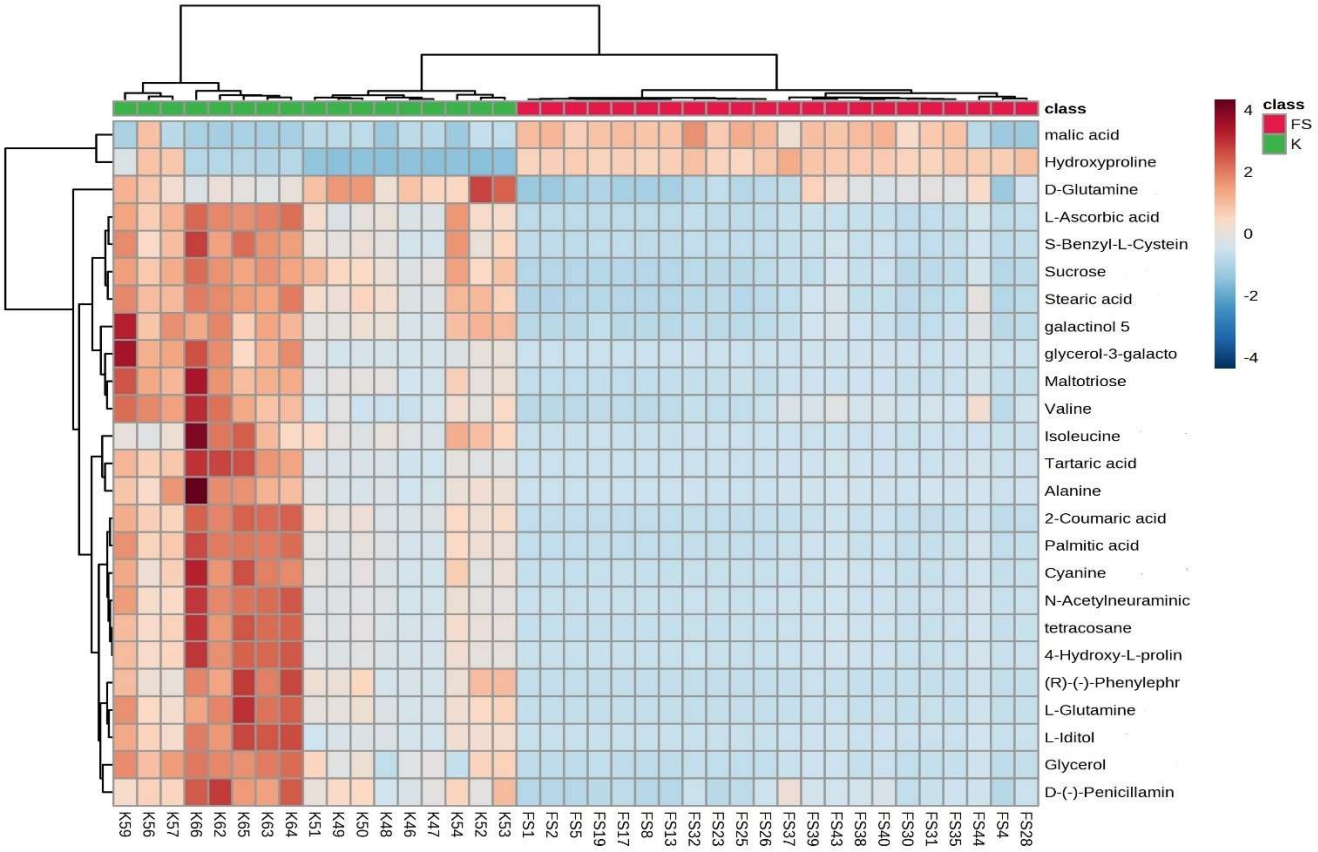
### 4.2. Metabolomik Analiz

Metabolomik analizde tüm gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı. Sağlıklı grupla FMS grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı miktarda değişen birçok metabolite rastlandı. FMS(OS-) grupla FMS(OS+) grup arasında istatistiksel olarak anlamlı miktarda değişen herhangi bir metabolite rastlanmadı.

Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'te sağlıklı grupla sırasıyla FMS(OS-) ve FMS(OS+) grupların arasında en yüksek değişim sağlayan 25 metabolitin gösterildiği ısı haritası analizi verilmiştir. Şekillerde her bir sütun bireylere karşılık gelmekte olup her bir satır farklı metabolitlere karşılık gelmektedir. Sütun başlıklarında yer alan yeşil kutucuklar sağlıklı kontrol grubunu; kırmızı kutucuklar ise Şekil 4.1'de FMS(OS-) grubu, Şekil 4.2'de ise FMS(OS+) grubu temsil etmektedir. Her bir satırda farklı metabolite denk gelen kutucuklarda ise kırmızı tonlar metabolitlerdeki artışı, mavi tonlar ise metabolitlerdeki azalmayı temsil etmektedir. Renkler koyulaştıkça metabolit miktarındaki değişim katsayısı artmaktadır.




**Şekil 4.2. FMS(OS-) ve sağlıklı grubun ısı haritası analizi**




**Şekil 4.3. FMS(OS+) ve sağlıklı grubun ısı haritası analizi**

Tablo 4.7'de ve Tablo 4.8'de sırasıyla FMS(OS-) ve FMS(OS+) grupta sağlıklı gruba göre anlamlı olarak değişmiş metabolitlerin isimleri, değişim katsayıları (FC), değişim katsayılarının Log2 değeri (Log2FC) ve p değerleri verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri <0,05 ve değişim katsayısı eşik değeri artış ve azalış açısından 2 (FC>2 ve FC<0,5) olarak kabul edildi. Bu kriterlere göre FMS(OS-) ve FMS(OS+) grupta sağlıklı gruba göre farklılık gösteren 54 metabolit saptandı. 5 metabolit FMS gruplarında artmışken 49 metabolit FMS gruplarında azalmış olarak bulundu. Tabloda sarı renkli metabolitler FMS gruplarında artmış metabolitleri, beyaz renkli olanlar ise azalmış metabolitleri göstermektedir.

**Tablo 4.7. FMS(OS-) grupta sağlıklı gruba göre farklılık gösteren metabolitlerin KEGG kodları, adları, değişim katsayıları, değişim katsayılarının log2 değerleri ve p değerleri**

| KEGG kodu | Metabolit Adı | Değişim Katsayısı (FC) | Log2FC | p değeri |
|---|---|---|---|---|
| C03668 | Malic acid | 5,1054 | 2,352 | 0,0000000045392 |
| - | Cholesterol | 2,7176 | 1,4424 | 0,028485 |
| C00299 | Uridine | 2,3825 | 1,2525 | 0,0017888 |
| C00042 | Succinic acid | 2,3169 | 1,2122 | 0,020174 |
| C01157 | Hydroxyproline | 3,7913 | 1,9227 | 0,00000000011142 |
| C00819 | D-glutamine | 0,24607 | -2,0228 | 0,0000000096046 |
| C07418 | D-Penicillamine | 0,17157 | -2,5432 | 0,00000079598 |
| C00183 | Valine | 0,12818 | -2,9637 | 0,000016153 |
| C01530 | Stearic acid | 0,12167 | -3,0389 | 0,0013695 |
| C00089 | Sucrose | 0,058037 | -4,1069 | 0,00000000000041912 |
| C01697 | Galactinol | 0,056364 | -4,1491 | 0,00000000809 |
| C00897 | Maltose | 0,053705 | -4,2188 | 0,0056594 |
| C01835 | Maltotriose | 0,041474 | -4,5916 | 0,000002205 |
| C00116 | Glycerol | 0,037961 | -4,7193 | 0,00000011226 |
| C01772 | 2-Coumaric acid | 0,033125 | -4,9159 | 0,00000016844 |
| C01041 | L-ascorbic acid | 0,030602 | -5,0302 | 0,0000000073901 |
| - | S-benzyl-L-cysteine | 0,029853 | -5,066 | 0,000000082545 |
| C01235 | Galactitol | 0,029829 | -5,0671 | 0,00061045 |
| C00249 | Palmitic acid | 0,027641 | -5,177 | 0,00000087825 |
| C00077 | L-ornithine | 0,02627 | -5,2504 | 0,00020378 |
| C00671 | Ketoisoleucine | 0,025827 | -5,275 | 0,00016556 |
| C00041 | Alanine | 0,02538 | -5,3002 | 0,00010447 |
| - | Tetracosane | 0,022314 | -5,4859 | 0,00001087 |
| C19910 | N-Acetylneuraminic acid | 0,021527 | -5,5377 | 0,00002838 |
| C01015 | 4-Hydroxy-L-proline | 0,021251 | -5,5563 | 0,000020427 |
| - | Cyanine | 0,0211 | -5,5666 | 0,000011315 |
| C07441 | (R)-(-)-Phenylephrine | 0,020681 | -5,5955 | 0,00000049901 |
| - | glycerol-3-galactoside | 0,019985 | -5,645 | 0,000071501 |
| C01879 | DL-Pyroglutamic acid | 0,01818 | -5,7815 | 0,011862 |
| C00898 | Tartaric acid | 0,017744 | -5,8165 | 0,000082452 |
| C00213 | Sarcosine | 0,016622 | -5,9108 | 0,00062369 |
| C00148 | Proline | 0,01621 | -5,947 | 0,0039244 |
| C00407 | İsoleucine | 0,015593 | -6,003 | 0,000022623 |
| C00355 | DOPA | 0,015454 | -6,0159 | 0,00036125 |
| C01507 | L-iditol | 0,014342 | -6,1236 | 0,000018929 |
| C00208 | D-(+)-Maltose | 0,014111 | -6,147 | 0,00042555 |
| C00978 | N-acetyl-DL-serine | 0,014093 | -6,1489 | 0,00016082 |
| C02810 | D-sorbitol6-phosphate | 0,013805 | -6,1786 | 0,0011539 |
| C00047 | L-(+)-lysine | 0,013728 | -6,1867 | 0,00018329 |
| - | b-lactose | 0,011606 | -6,429 | 0,00027813 |

**Tablo 4.7. FMS(OS-) grupta sağlıklı gruba göre farklılık gösteren metabolitlerin KEGG kodları, adları, değişim katsayıları, değişim katsayılarının log2 değerleri ve p değerleri (devam)**

| KEGG kodu | Metabolit Adı | Değişim Katsayısı (FC) | Log2FC | p değeri |
|---|---|---|---|---|
| - | o-Toluic acid | 0,011052 | -6,4996 | 0,00080257 |
| C07064 | Lactulose | 0,010446 | -6,5808 | 0,0011579 |
| C00243 | Alpha-lactose | 0,0086759 | -6,8488 | 0,0018091 |
| C08320 | Lignoceric acid | 0,0085033 | -6,8778 | 0,00020852 |
| C00823 | 1-hexadecanol | 0,0066819 | -7,2255 | 0,001534 |
| - | 2,6-Diamonopurin | 0,00618 | -7,3382 | 0,0044787 |
| C00385 | Xanthine | 0,0049745 | -7,6512 | 0,0048291 |
| - | Beta-mannosyglycerate | 0,0046186 | -7,7583 | 0,034057 |
| C01074 | N-acetyl galactosamine | 0,0045726 | -7,7728 | 0,024876 |
| C09727 | Epicatechin | 0,003871 | -8,0131 | 0,0013738 |
| C19911 | Iminodiacetate | 0,0038437 | -8,0233 | 0,010243 |
| C00791 | Creatinine | 0,0031208 | -8,3239 | 0,027732 |
| C00051 | Glutathione | 0,0028444 | -8,4576 | 0,038439 |
| C00064 | L-glutamine | 0,001453 | -9,4267 | 0,030982 |

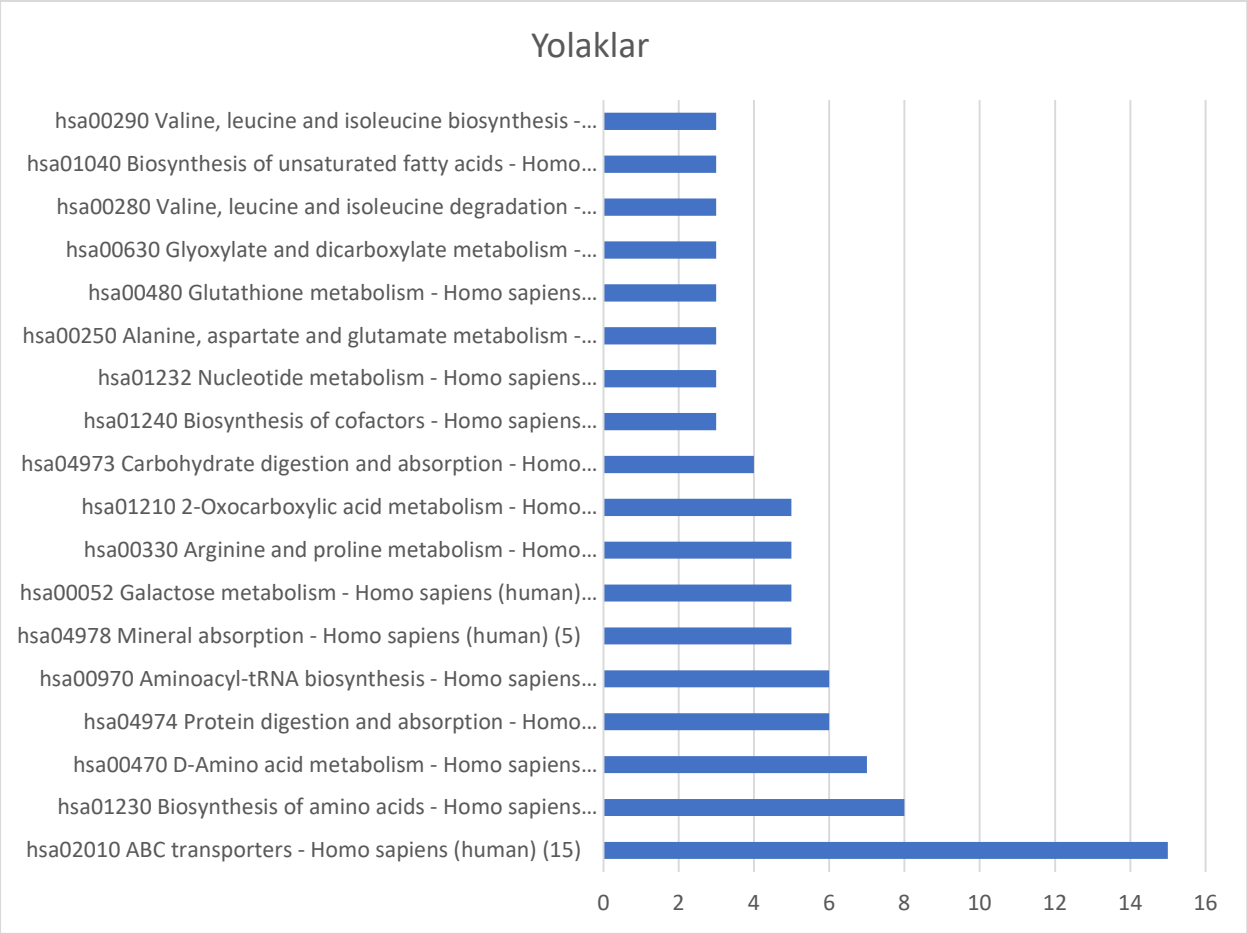
**Tablo 4.8. FMS(OS+) grupta sağlıklı gruba göre farklılık gösteren metabolitlerin KEGG kodları, adları, değişim katsayıları, değişim katsayılarının log2 değerleri ve p değerleri**

| KEGG kodu | Metabolit Adı | Değişim Katsayısı (FC) | Log2FC | p değeri |
|---|---|---|---|---|
| C03668 | malic acid | 4,321 | 2,1114 | 0,000000043989 |
| C00299 | Uridine | 2,4033 | 1,265 | 0,000678 |
| C00978 | N-Acetyl serotonin | 2,1658 | 1,1149 | 0,008583 |
| C00042 | succinic acid | 2,06 | 1,0426 | 0,007706 |
| C01157 | Hydroxyproline | 3,8866 | 1,9585 | 0,0000000000047228 |
| C00819 | D-Glutamine | 0,36803 | -1,4421 | 0,00000066757 |
| C00183 | Valine | 0,1962 | -2,3496 | 0,000018134 |
| C01530 | Stearic acid | 0,17698 | -2,4984 | 0,001226 |
| C07418 | D-(-)-Penicillamine | 0,17419 | -2,5213 | 0,00000012762 |
| C01697 | galactinol | 0,096256 | -3,377 | 0,0000000031826 |
| C00089 | Sucrose | 0,085009 | -3,5562 | 0,00000000000005370 |
| C01835 | Maltotriose | 0,064172 | -3,9619 | 0,0000006692 |
| C00897 | Maltose | 0,059414 | -4,0731 | 0,003076 |
| C00116 | Glycerol | 0,054492 | -4,1978 | 0,000000022064 |
| C00249 | Palmitic acid | 0,048276 | -4,3726 | 0,000000239 |
| - | S-Benzyl-L-Cysteine | 0,047556 | -4,3942 | 0,000000017105 |
| C01041 | L-Ascorbic acid | 0,047264 | -4,4031 | 0,0000000011612 |
| C01772 | 2-Coumaric acid | 0,043415 | -4,5257 | 0,000000029937 |
| C00041 | Alanine | 0,042176 | -4,5674 | 0,000041171 |
| C00671 | Ketoisoleucine | 0,040736 | -4,6175 | 0,000067106 |
| - | tetracosane | 0,03732 | -4,7439 | 0,0000033124 |
| C01235 | Galactitol | 0,037126 | -4,7514 | 0,000258 |
| C01015 | 4-Hydroxy-L-proline | 0,034147 | -4,8721 | 0,0000063839 |
| C00077 | L-Ornithine | 0,033869 | -4,8839 | 0,00007528 |
| - | Cyanine | 0,033503 | -4,8996 | 0,0000032951 |
| C19910 | N-Acetylneuraminic acid | 0,033483 | -4,9004 | 0,0000090717 |
| C00898 | Tartaric acid | 0,032063 | -4,9629 | 0,000030681 |
| C01507 | L-Iditol | 0,029227 | -5,0965 | 0,0000060548 |
| C07441 | (R)-(-)-Phenylephrine | 0,028388 | -5,1386 | 0,000000093836 |
| C00213 | Sarcosine | 0,027188 | -5,2009 | 0,000274 |
| - | glycerol-3-galactoside | 0,026097 | -5,26 | 0,000022929 |
| C00978 | N-Acetyl-DL-serine | 0,025213 | -5,3097 | 0,000060936 |
| C02810 | D-Sorbitol 6-phosphate | 0,02404 | -5,3784 | 0,000543 |
| C00208 | D-(+)-Maltose | 0,023271 | -5,4253 | 0,000176 |
| C00407 | Isoleucine | 0,02169 | -5,5268 | 0,0000063077 |
| C01879 | DL-Pyroglutamic acid | 0,020436 | -5,6127 | 0,006904 |
| C00148 | Proline | 0,02009 | -5,6374 | 0,002004 |
| C00047 | L-(+)-Lysine | 0,01989 | -5,6518 | 0,000065662 |
| C08320 | Lignoceric acid | 0,01895 | -5,7217 | 0,000080853 |

**Tablo 4.8. FMS(OS+) grupta sağlıklı gruba göre farklılık gösteren metabolitlerin KEGG kodları, adları, değişim katsayıları, değişim katsayılarının log2 değerleri ve p değerleri (devamı)**

| KEGG kodu | Metabolit Adı | Değişim Katsayısı (FC) | Log2FC | p değeri |
|---|---|---|---|---|
| C00355 | DOPA | 0,018235 | -5,7771 | 0,000134 |
| - | b-Lactose | 0,015742 | -5,9892 | 0,000102 |
| C00823 | 1-Hexadecanol | 0,014645 | -6,0934 | 0,000727 |
| C07064 | lactulose | 0,014302 | -6,1277 | 0,000506 |
| - | o-Toluic acid | 0,014253 | -6,1326 | 0,000332 |
| - | 2,6-Diamonopurine | 0,012706 | -6,2984 | 0,002385 |
| C00243 | alpha-Lactose | 0,012455 | -6,3271 | 0,000836 |
| - | beta-mannosylglycerate | 0,010271 | -6,6052 | 0,023222 |
| C09727 | Epicatechin | 0,010166 | -6,6202 | 0,00063 |
| C00385 | xanthine | 0,008349 | -6,9041 | 0,002522 |
| C19911 | Iminodiacetate | 0,005905 | -7,4039 | 0,005838 |
| C01074 | N-Acetyl galactosamine | 0,005655 | -7,4663 | 0,015845 |
| C00051 | Glutathione | 0,003883 | -8,0088 | 0,025942 |
| C00791 | Creatinine | 0,003092 | -8,3374 | 0,017803 |
| C00064 | L-Glutamine | 0,001587 | -9,2994 | 0,02021 |

Metabolom analizi sonucu gruplar arası değişkenlik gösteren metabolitler KEGG (Kyoto Gen ve Genom Ansiklopedisi) sisteminde taranarak metabolitlerin en fazla ilişkili oldukları yolak grupları belirlendi. Şekil 4.4'te metabolitlerin ilişkili oldukları yolakların ait oldukları grupların listesi verilmiştir. Buna göre metabolitlerin en fazla ABC (ATP Binding Cassette) transporters, aminoasit ve enerji metabolizmasındaki yolaklarla ilişkili oldukları saptandı.




**Şekil 4.4. Gruplar arası anlamlı değişim gösteren metabolitlerin en fazla ilişkili oldukları yolak gruplarının dağılımı ve yolak gruplarına ait olan metabolit sayıları (KEGG veri bankası kullanılarak)**

Tablo 4.9'da yolak gruplarıyla ilişkili metabolitlerin listesi verilmiştir. Tüm yolaklara bakıldığında ise en fazla yolak grubuyla ilişkili olan metabolit glutamin olarak tespit edilmiştir. Bunu sırasıyla valin, izolösin, alanin, ornitin ve glutatyon izlemiştir.

**Tablo 4.9. Yolak grupları ve ilişkili oldukları metabolitler**

| İlişkili Yolak Grubu | Metabolit adı |
|---|---|
| **ABC Transporters** | L-Alanine |
| | L-Lysine |
| | Glutathione |
| | L-Glutamine |
| | L-Ornithine |
| | Sucrose |
| | Glycerol |
| | L-Proline |
| | L-Valine |
| | Maltose |
| | Lactose |
| | Uridine |
| | L-Isoleucine |
| | Hydroxyproline |
| | Maltotriose |
| **Aminoasit Biyosentezi** | L-Alanine |
| | L-Lysine |
| | L-Glutamine |
| | L-Ornithine |
| | L-Proline |
| | L-Valine |
| | L-Isoleucine |
| | 3-Methyl-2-oxovaleric acid |
| **D-aminoasit metabolizması** | L-Alanine |
| | L-Lysine |
| | L-Glutamine |
| | L-Ornithine |
| | L-Proline |
| | D-Glutamine |
| | Hydroxyproline |
| **Karbonhidrat sindirimi ve emilimi** | Sucrose |
| | Maltose |
| | Lactose |
| | Maltotriose |

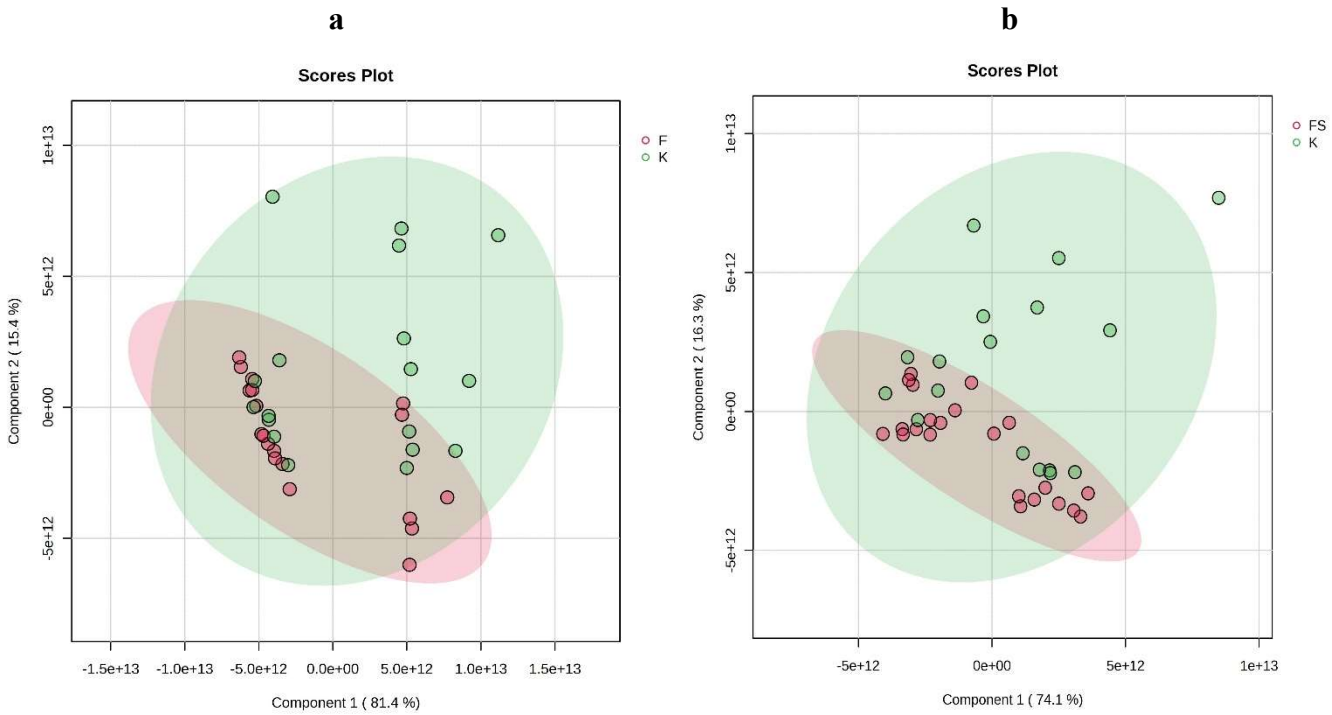
**Tablo 4.9. Yolak grupları ve ilişkili oldukları metabolitler (devamı)**

| İlişkili Yolak Grubu | Metabolit adı |
|---|---|
| **Aminoaçil tRNA biyosentezi** | L-Alanine |
| | L-Lysine |
| | L-Glutamine |
| | L-Proline |
| | L-Valine |
| | L-Isoleucine |
| **Protein emilimi ve sindirimi** | L-Alanine |
| | L-Lysine |
| | L-Glutamine |
| | L-Proline |
| | L-Valine |
| | L-Isoleucine |
| **Mineral Emilimi** | L-Alanine |
| | L-Glutamine |
| | L-Proline |
| | L-Valine |
| | L-Isoleucine |
| **2-Oxokarboksilik asit matabolizması** | L-Lysine |
| | L-Ornithine |
| | L-Valine |
| | L-Isoleucine |
| | 3-Methyl-2-oxovaleric acid |
| **Galaktoz metabolizması** | Sucrose |
| | Glycerol |
| | Lactose |
| | alpha-D-Galactosyl-(1->3)-1D-myo-inositol |
| | Galactitol |
| **Arginin ve prolin metabolizması** | L-Ornithine |
| | L-Proline |
| | Sarcosine |
| | Creatinine |
| | Hydroxyproline |
| **Nükleotid metabolizması** | L-Glutamine |
| | Uridine |
| | Xanthine |

**Tablo 4.9. Yolak grupları ve ilişkili oldukları metabolitler (devamı)**

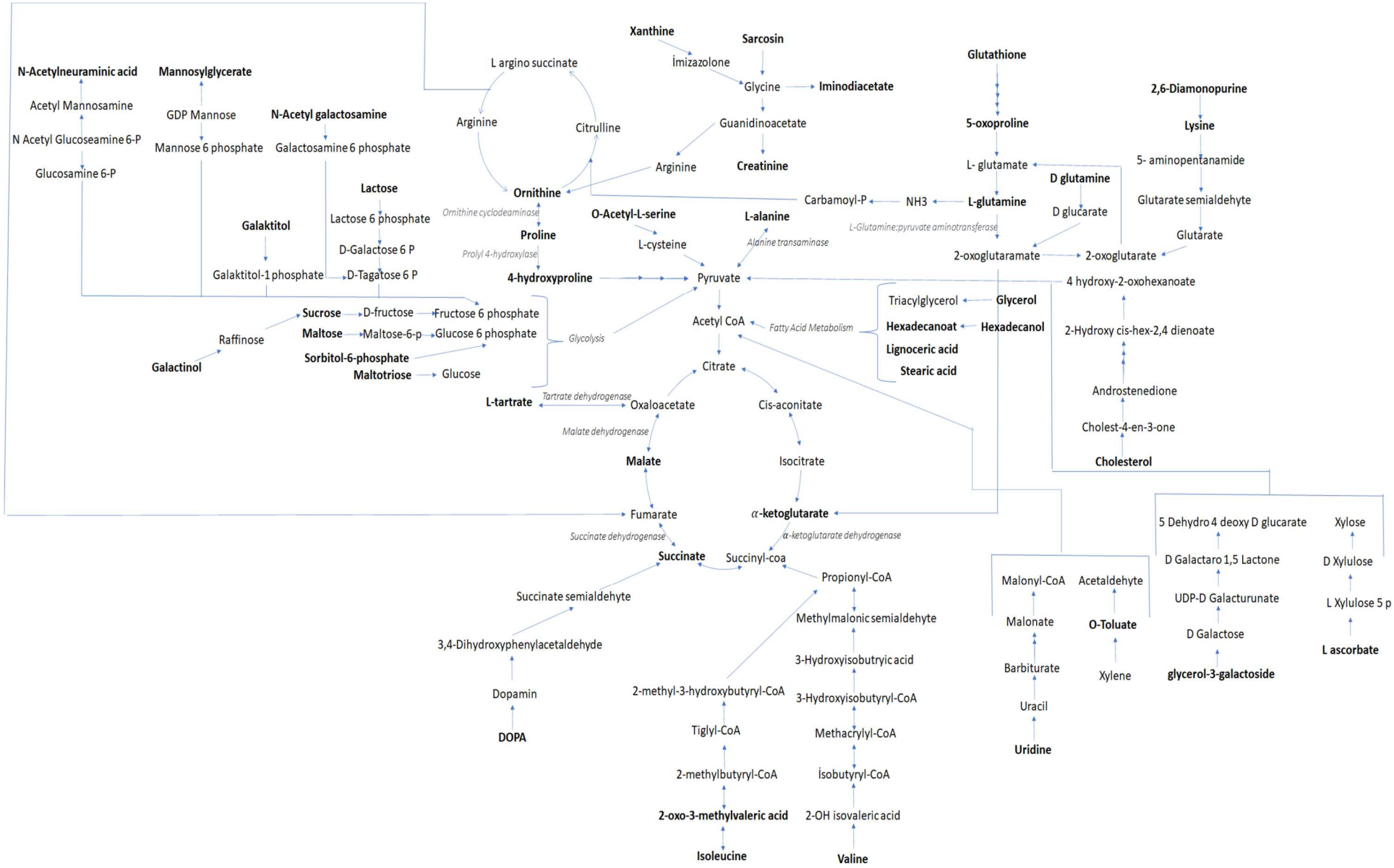
| İlişkili Yolak Grubu | Metabolit adı |
|---|---|
| **Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması** | Succinate |
| | L-Glutamine |
| | (R,R)-Tartaric acid |
| **Doymamış yağ asidi biyosentezi** | Hexadecanoic acid |
| | Octadecanoic acid |
| | Tetracosanoic acid |
| **Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması** | L-Alanine |
| | Succinate |
| | L-Glutamine |
| **Glutatyon Metabolizması** | Glutathione |
| | L-Ornithine |
| | 5-Oxoproline |
| **Valin, lösin, izolösin biyosentezi ve degradasyonu** | L-Valine |
| | L-Isoleucine |
| | 3-Methyl-2-oxovaleric acid |
| **Kofaktör Biyosentezi** | Glutathione |
| | L-Glutamine |
| | L-Valine |

Şekil 4.5a ve 4.5b'de sağlıklı gruptaki bireylerle sırasıyla FMS(OS-) ve FMS(OS+) gruptaki bireylerin metabolomik profil sonuçlarının karşılaştırıldığı PLS-DA analizi (Partial least squares-discriminant analysis) verilmiştir. PLS-DA analizleri çoklu doğrusal regresyon yöntemlerinden oluşan çok değişkenli istatistiksel bir metottur. PLS-DA analizleri her bir deneysel sınıfı kendi içerisinde değerlendirmekte ve deneysel gruplar arasında farklılaşmayı sağlamaktadır. Yeşil renkli daireler sağlıklı gruptaki bireyleri, kırmızı renkli daireler ise FMS gruplarındaki bireyleri göstermektedir.




**Şekil 4.5 Metabolomik sonuçların PLS-DA analizi. a.**Sağlıklı grup ile FMS(OS-) gruptaki bireylerin karşılaştırması **b.**Sağlıklı grup ile FMS(OS+) gruptaki bireylerin karşılaştırması (yeşil renkli daireler sağlıklı gruptaki bireyleri, kırmızı renkli daireler FMS gruplarındaki bireyleri göstermektedir.)

Gruplar arası anlamlı değişim gösteren metabolitlerin ait olduğu yolaklar incelendiğinde ortaya Şekil 4.6'daki yolak haritası çıkmıştır. Gruplar arası anlamlı değişim gösteren metabolitler kalın şekilde yazılmıştır. Yolak haritası incelendiğinde yolakların merkezinde krebs siklusunun bulunduğu dikkati çekmektedir. Enerji, yağ asidi ve aminoasit metabolizması yolakları; üre döngüsü; glutatyon metabolizması gibi yolaklar bu merkezin etrafında yer aldığı görülmüştür.




**Şekil 4.6. İlgili fonksiyonel yolaklarda önemli değişikliklere sahip metabolitler (kalın olarak gösterilmiştir) ve bu yolakların birbirleriyle etkileşimi**

# 5.TARTIŞMA

Fibromiyalji sendromu ve sarkopeni son zamanlarda önemi gittikçe artan, klinik ve laboratuvar çalışmaların hız kazandığı, kişilerin hayatlarını ve fonksiyonelliğini etkileyen, patofizyolojileri henüz tam olarak aydınlatılamamış iki önemli hastalıktır. Bu hastalıkların bazı ortak patofizyolojik ve klinik özellikleri olması nedeniyle son yıllarda birbirleriyle ilişkileri merak konusu olmuştur. Yapılan klinik çalışmalarda FMS hastalarında sarkopeni saptanmasa da sarkopeni riskini gösteren, kas kütlesinin korunup fonksiyonelliğinde bozulmayla karakterize "olası sarkopeni" durumu izlenmiştir [13]. Bu iki hastalığın da henüz net olarak belirlenmiş biyobelirteçleri yoktur. Metabolom çalışmalarının amacı değişen metabolitleri, ilgili oldukları yolakları ve enzimleri aydınlatıp proteom, transkriptom ve genom çalışmalarına ışık tutarak tanı ve tedavi sürecine katkı sağlamaktır. Literatürde FMS ve sarkopeni ile ilgili hastalıkların birbirinden bağımsız değerlendirildiği birçok metabolom çalışması mevcut olmasına rağmen iki durumun birlikte incelendiği bir çalışma bildiğimiz kadarıyla mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı da FMS ve olası sarkopeni durumlarındaki metabolit değişikliklerini belirleyip, ait oldukları yolakları ve aralarındaki ilişkiyi gösterip yorumlamaktır. Yapılan metabolom analizinde FMS (OS-) grubu ile FMS(OS+) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişen bir metabolit saptanmamıştır. Sağlıklı grup ile FMS grupları arasında ise 54 adet metabolitin miktarı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Bu metabolitlerin yolak analizi yapıldığında ise önemli bir kısmının aminoasit metabolizması, enerji metabolizması ve antioksidan sisteme ait olduğu görülmüştür.

Fibromiyalji sendromu kadınlarda erkeklere göre 6-9 kat fazla görülen bir hastalıktır [29]. Metabolit miktarlarının cinsiyetten etkilenmemesi, istatistiksel olarak anlamlılık sağlama adına ve FMS'nin kadınlarda sık görülen bir hastalık olması sebebiyle tüm katılımcılar kadınlardan seçilmiştir.

Yaş açısından bakıldığında sağlıklı grupla FMS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Ancak FMS(OS-) grubun yaş ortalaması FMS(OS+) gruba göre anlamlı derecede düşüktür (Bkz. Tablo 4.1.). Yaş kas

fonksiyonelliğini ve kütleyi etkileyen en önemli etkenlerden biridir. Kas kütlesi 5. dekattan itibaren azalmaya başlamaktadır [112]. FMS(OS+) grubun yaş ortalamasının daha fazla olması bu durumla açıklanabilir. Yaş ayrıca metabolit miktarlarını da etkileyen bir unsurdur. Sağlıklı grup ile FMS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir yaş farkı olmaması metabolitlerin yaştan bağımsız değişiklik gösterdiğinin yorumlanması adına önemlidir. FMS gruplarının kendi arasındaki yaş farkının ise metabolit miktarları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı için tarafımızca göz ardı edilebileceği düşünülmüştür.

Fibromiyalji sendromu hastalık süreleri açısından FMS gruplarının kendi içinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (Bkz. Tablo 4.1.). Literatürde FMS hastalık süresi ile metabolitlerin korelasyonunu gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Eğitim düzeyi açısından FMS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sağlıklı grup ise FMS gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek eğitim düzeyine sahiptir (Bkz. Tablo 4.2.). Literatürde eğitim düzeyi düştükçe FMS semptomlarının şiddetlendiğini gösteren araştırmalar mevcuttur [178].

Gruplar arasında alkol ve sigara tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum özellikle de alkol tüketimi metabolit miktarlarını etkileyebileceğinden önemlidir. Çalışmamızda grupların metabolit miktarlarını etkileyebilecek romatolojik hastalık, endokrin hastalık ve malignite gibi komorbiditeler dışlama kriteri olarak kullanılmıştır. Gruplar ek hastalık olarak hipertansiyon ve hiperlipidemiye sahiptir. Ancak bu ek hastalıkların 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemesi çalışmanın doğruluğu açısından olumludur (Bkz. Tablo 4.2.).

Her iki FMS grubunda da FMS için en sık kullanılan ilaç duloksetindir. FMS ilacı kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Bkz. Tablo 4.2.). Literatüre baktığımızda FMS için kullanılan ilaçlar daha çok santral etkili olduklarından daha çok santral sinir sistemindeki metabolitlerde değişim yaptıkları gözlenmiştir [179, 180]. Serum metabolitlerine etkileri ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Literatürde serum metabolit miktarlarını etkileyebildiği gösterilen

sistemik glukokortikoid, ACE-i / ARB, statin, sülfonilüre ve allopürinol kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Fibromiyalji etki anketi skorları FMS grupları arasında karşılaştırıldığında skorlar FMS(OS+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (Bkz. Tablo 4.3.). FMS ve sarkopeni ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada FIQ skorları ile el kavrama kuvveti istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif korele bulunmuştur [167]. FMS ve sarkopeni ilişkisinin incelendiği başka bir çalışmada ise FEA skorları ile el kavrama kuvveti arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi bulunmamıştır [13]. Assumpçao ve ark. FMS tanılı hastalarla yaptığı çalışmada kas kuvveti indeksi ile FIQ skorları zayıf ama anlamlı bir şekilde negatif korele bulunmuştur [181]. Yine FMS tanılı hastalarla yapılan çalışmalarda diz ekstansör kuvveti ile ağrı şiddeti ve duyarlılığı ters orantılı olarak bulunmuştur [182, 183]. Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar FIQ skoru yüksek olan kişilerin fiziksel hareketsizlik sonucu kas fonksiyonlarındaki azalmayla veya FMS ve sarkopeninin ortak patofizyolojik süreçlere sahip olmasıyla açıklanabilir. Sağlıklı grubun BDÖ skorları FMS gruplarına göre anlamlı derecede daha düşüktür. Bu durum depresyonun FMS'ye sıklıkla eşlik etmesi nedeniyle tahmin edilebilir bir sonuçtur [18]. FMS grupları arasında ise FMS(OS+) grubunda BDÖ daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Literatürde ise BDÖ skorlarının sarkopenili kişilerde anlamlı derecede yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [184, 185]. PUKİ skorları açısından gruplar karşılaştırıldığında FMS gruplarının PUKİ skorları sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksektir. FMS hastalarında uyku bozuklukları literatürde yaygın olarak bahsedilen bir durum olduğundan bu beklenen bir sonuçtur. FMS gruplarının kendi arasında PUKİ skorları açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bir çalışmada düşük kas kuvveti ile OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome) dahil olmak üzere uyku bozukluğu parametreleri anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur [186]. Yine geniş çaplı başka bir çalışmada OSAS'ın ve gündüz uykululuk halinin el kavrama kuvvetiyle kuvvetli bir negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır [187]. Literatürde buna benzer birçok çalışma mevcut olmasıyla beraber bu araştırmadan elde edilen sonuçlar bu açıdan literatürle uyumsuz olarak değerlendirilebilir.

SF-36 skorları gruplar arası karşılaştırıldığında tüm alt skorlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede en yüksek skorların sağlıklı grupta, en düşük skorların

FMS(OS+) grupta olduğu izlenmiştir (Bkz Tablo 4.4.). Literatürdeki çalışmalar, FMS gruplarının SF-36'da değerlendirilen sekiz alanın tamamında genel popülasyondaki insanlardan önemli ölçüde daha fazla bozuk olduğunu göstermiştir [188]. Sarkopeni ve yaşam kalitesi ilişkisi net olarak kanıtlanmasa da birçok çalışma bu ilişkiye işaret etmektedir [189, 190] Bunların arasından bir çalışmada düşük el kavrama kuvvetinin SF-36'nın tüm alanları için düşük puanlara sahip olma prevalansının artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [190]. Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar da literatürle uyumludur.

Laboratuvar parametrelerinde total kolesterol dışında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (Bkz Tablo 4.5.). Total kolesterol düzeyleri en yüksek FMS(OS+) grupta en düşük FMS(OS-) grupta izlendi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık ise yalnızca FMS(OS-) grupla FMS(OS+) grup arasındaydı. Bu fark FMS(OS+) grubun yaş ortalamasının ve sedanterliğinin daha fazla olmasıyla ilişkilendirilebilir. Ayrıca dislipideminin kas metabolizması ve sarkopeni oluşumu üzerindeki etkileri daha önce tanımlanmıştır [191, 192]

SARC-F anket skorlarında beklendiği gibi en yüksek değerler FMS(OS+) grupta en düşük değerler ise sağlıklı grupta izlenmiştir. Kapuczinski ve ark. yaptığı çalışmada da FMS grubunun SARC-F skorları sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksektir [13]. Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar da literatürle uyumludur.

El sıkma kuvveti değerleri de SARC-F sonuçlarıyla benzer şekilde en yüksekten düşüğe sağlıklı, FMS(OS-), FMS(OS+) şeklinde sıralanmıştır. Literatürde birçok çalışmada FMS'de el sıkma kuvvetinin sağlıklılardan düşük olduğu gösterilmiştir. El disfonksiyonu ile FMS ilişkisinin incelendiği bir çalışmada FMS grubunda el sıkma kuvveti değerlerinin sağlıklı gruptan anlamlı derecede daha düşük olduğu ve başka birçok çalışmada olduğu gibi FIQ skorları ile negatif korele olduğu gösterilmiştir. FMS hastalarında ağrı arttıkça fiziksel disfonksiyonun da yol açtığı inaktivite ve günlük yaşam aktivitelerindeki azalma kas kuvvetini ve fonksiyonlarını daha da kötüleştirmektedir. Yine iskelet kaslarındaki enerji metabolizmasındaki bozuklukların FMS patofizyolojisinde önemli olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır [193]. Köklü ve ark. yaptığı çalışmada da FMS tanılı hastalarda sağlıklı gruba göre el sıkma kuvveti düşük bulunmuş ancak FIQ skorlarıyla el sıkma

kuvveti arasında bir ilişki bulunamamıştır [194]. Aparicio ve ark. tarafından yapılan çalışmada yapılan ROC analizinde FMS varlığı için kesme değer 23,1 kg, FMS şiddetini tayin etmek için kesme değer 16,9 kg olarak belirlenmiştir [195]. Bu araştırmadan elde edilen sonuçlarda el sıkma kuvveti sağlıklı grup medyan değeri 25 kg, FMS(OS-) grup medyan değeri 21,0 kg ve FMS(OS-) grup medyan değeri 12,5 kg olup FIQ skorları da bu sıralamaya uymaktadır. Bu durum literatürle uyum göstermektedir.

ASM/boy$^2$ ekstremite kas kütlesinin boya göre düzenlenmiş halini vererek sarkopeni tanısı açısından büyük önem taşımaktadır. Bu araştırmadan elde edilen sonuçlarda tüm katılımcıların değerleri kadınlar için sınır değer olan 5.5 kg/m$^2$'nin üstündedir. Ortalamalara baktığımızda en yüksek ortalama FMS(OS-) grupta, en düşük ortalama ise FMS(OS+) grupta izlenmiştir. Ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Literatürde FMS tanılı hastalarda kas kuvveti ve fiziksel fonksiyonla ilgili birçok çalışma olsa da kas kütlesi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. FMS ve sarkopeni ilişkisinin incelendiği bazı çalışmalarda iskelet kası kütle indeksi sağlıklı bireylerde FMS tanılı bireylere göre daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [13, 167]. Gavilan-Carrera ve ark.nın yaptığı çalışmada FMS tanılı hastalardaki düşük fiziksel aktivitenin kas kütlesiyle herhangi bir ilişkisi bulunamamıştır [196]. FMS(OS+) grupta en düşük ortalamanın olması beklenen bir durumdur. Çünkü FMS(OS+) grubunun yaş ortalaması ve el sıkma kuvvetindeki düşüklük sarkopeni olasılığını arttırmaktadır. FMS(OS-) grubunun ASM/boy$^2$ değerlerinin sağlıklı gruba göre düşük olması literatürle uyumsuzdu. Bu duruma FMS(OS-) grubun yaş ortalamalarının düşük olması yol açmış olabilir.

Bu araştırmada katılımcıların fiziksel fonksiyonları yürüme hızı ile değerlendirilmiştir. Yürüme hızı ortancası en yüksek sağlıklı grupta, en düşük FMS(OS+) grupta izlenmiştir. FMS(OS+) grupla diğer iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Katılımcıların hiçbirinin yürüme hızı ciddi sarkopeni için sınır değer olan 0,8 m/s'nin altında değildir. Diğer gruplara göre SARC-F, FIQ skorları ve yaşı yüksek; el sıkma kuvveti düşük olan FMS(OS+) grubunun fiziksel performansındaki azalma da beklenen bir durumdur. Literatürde FMS tanılı hastalarda fiziksel kapasitenin ölçüldüğü birçok çalışma mevcuttur. Koca ve ark.nın yaptığı çalışmada yürüme hızı FMS tanılı hastalarda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak

anlamlı derecede düşük bulunmuştur [167]. FMS'de fonksiyonel performansın incelendiği bazı çalışmalarda hem yürüme hızı hem yürüme dengesi ve simetrisi FMS tanılı hastalarda anlamlı derecede kötü bulunmuştur [197, 198]. Yürüme analiz sistemlerinin kullanıldığı başka bir çalışmada adım uzunluğunda ve frekansındaki azalmaya bağlı olarak FMS tanılı hastaların yürüme hızı sağlıklılara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur [199]. Literatürün geneline baktığımızda yürüme hızı dışında farklı araçlarla yapılan fiziksel performans ölçümlerinde de FMS hastalarının sonuçları daha kötü bulunmuştur. Bu araştırmadan elde edilen sonuçlarda sağlıklı grup ve FMS(OS-) grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır.

Bu araştırmanın ana odak noktası metabolom analizleridir. FMS(OS-) ve FMS(OS+) grupları arasında metabolom profil farklılığı izlenmemesi çalışmamızın önemli sonuçlarındandır. FMS tanılı hastalarda sarkopeni öncülü olarak nitelendirebileceğimiz 'olası sarkopeni' durumunda metabolit düzeyinde değişiklik başlayıp başlamadığını tespit etmek bu araştırmanın temel konusu idi. FMS(OS-) ve FMS(OS+) gruplarının metabolom profillerinin aynı olması sarkopeni habercisi olan olası sarkopeni durumunda henüz metabolit değişiklerinin başlamadığına ya da metabolit değişikliğinin tespit edilebilir seviyeye yükselmediğine işaret ediyor olabilir. Li Meng ve ark. 246 Çinli yaşlı erkekte yaptıkları araştırmada lösin ve aşilkarnitinleri içeren 6 metabolitin el sıkma kuvvetiyle ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Özellikle de el sıkma kuvvetiyle triptofanın pozitif korele, glisinin negatif korele olduğunu göstermişlerdir [141]. Aşilkarnitinlerle el sıkma kuvveti ilişkisinin incelendiği başka bir çalışmada el sıkma kuvvetiyle aşilkarnitin miktarları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ancak 18 aylık izlemde el sıkma kuvvetindeki azalma ile başlangıç aşilkarnitin seviyeleri ters ilişkili bulunmuştur [146]. Başka bir çalışmada 10 yıllık izlemde el sıkma kuvvetinde azalma ile artmış asimetrik dimetilarjinin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur [200]. FMS tanılı hastalarda olası sarkopeni durumunda metabolom profil farklılığı izlenmeme nedenlerinden biri de hastalıkların patofizyolojilerindeki benzerlik olabilir. Çünkü mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, kas metabolizmasında önemi olan dallı zincirli aminoasitler ve enerji yolaklarında etkili karbonhidratlardaki değişimler her iki hastalıkla ilgili yapılan metabolom çalışmalarında ortak bulgulardır.

Fibromiyalji sendromu gruplarının metabolom profilleri aynı olmakla birlikte her iki grup da sağlıklı grupla önemli farklılık göstermiştir. Tablo 4.7. ve Tablo 4.8'de bu metabolitlerin listesi verilmiştir. Metabolitlere baktığımızda önemli bir kısmının aminoasit, karbonhidrat ve enerji metabolizmasına ait olduğu görülecektir. Metabolitlerin ait oldukları yolaklar ve yolakların birbirleriyle ilişkileri incelendiğindeyse yolakların merkezinde mitokondriyal fonksiyonda ve enerji üretiminde çok önemli yeri olan krebs siklusunun olduğu fark edilecektir. Kas ve enerji metabolizmasında önemli yeri olan dallı zincirli aminoasit ve karbonhidrat metabolizması, üre siklusu, antioksidan sistemde önemli yeri olan glutatyon metabolizması, yağ asidi metabolizması gibi gruplara ait olan yolaklar da krebs siklusunun etrafında yer almaktadır (Bkz. Şekil 4.6.).

Hücresel enerji üretiminden sorumlu ana organel olan mitokondride fonksiyon kaybı yanı mitokondriyal disfonksiyon, hemen hemen her kronik hastalıkta yaygın şikayetler olan aşırı yorgunluk ve diğer semptomlara neden olabilir. Mitokondriyal enzim eksikliklerini takiben oksidatif stres ürünlerinde artış iç mitokondri zarında elektriksel ve kimyasal transmembran potansiyel kaybına neden olur. Bu da kritik metabolitlerin mitokondiye taşınmasında bozulmaya yol açar. Bu durum hücresel enerji üretiminde bozulmayla sonuçlanır [201]. FMS patofizyolojisinde mitokondriyal disfonksiyonun rolü son zamanlarda önemli bir araştırma konusudur. Mitokondriyal permeabilitede ve antioksidan sistemde önemli rol oynayan koenzim Q ve glutatyonun eksikliği FMS tanılı hastalarda tespit edilmiştir [202]. FMS tanılı hastalarda kas dokusunda mitokondriyal disfonksiyonun göstergesi olan artmış pirüvat ve azalmış fosfokreatinin düzeyleri gösterilmiştir. Azalmış fiziksel aktivite, insülin direnci, obezite, yaşlanma ve oksidatif stres mitokondri fonksiyonu üzerinde negatif etkiler göstermektedir [203]. FMS patofizyolojisinde rol aldığı düşünülen oksidatif stres ve inflamasyonun mitokondriyal disfonksiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir [204]. Yapılan bir çalışmada bir FMS hastasında mitokondriyal DNA incelemesinde maternal kalıtımlı sitokrom B mutasyonu tespit edilmiş ve bu mutasyonun gözlemlendiği hücrelerde mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres artışı olduğu görülmüştür [205]. FMS tanılı hastalarda mitokondriyal disfonksiyonun işaretlerinin incelendiği bir araştırmada krebs siklusuna ait bir enzim olan sitrat sentaz aktivitesinin FMS tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre azaldığı bulunmuştur [206]. Yine FMS

tanılı hastaların kaslarında yapılan bir çalışmada sitrat sentaz ve yağ asidi betaoksidasyonunda görevli 3-hidroksiaçilkoa dehidrojenaz enzim aktivitelerinde azalma izlenmiştir [207]. Literatürde FMS hastalarında krebs siklusu ara metabolitleriyle ilgili değişiklikler de tespit edilmiştir. Menzies ve ark. yaptığı çalışmada krebs siklusu ara metaboliti ve antioksidan sistemde rol oynayan alfa keto-glutarik asit FMS tanılı hastalarda düşük bulunmuştur [11]. Marino ve ark. yaptığı çalışmada enerji homeostazisinde bozukluk olarak sitrat seviyeleri FMS tanılı hastalarda yüksek bulunmuştur [208]. Malatji ve ark. yaptığı çalışmada FMS hastalarının idrarında krebs siklusu ara metaboliti ve aynı zamanda gut mikrobiyatası ile ilişkili olan süksinik asit miktarları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Süksinik asitin aerobik mitokondriyal enerji rejenerasyonu fonksiyonu iyi bilinmektedir. Süksinik asit miktarlarındaki değişim enerji metabolizmasında bir takım değişiklikler olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada yapılan analizde süksinik asit miktarlarının FMS için prediktif değerinin yüksek olabileceği vurgulanmıştır [55]. Bu araştırmada elde edilen sonuçlarda suksinik asit seviyeleri FMS tanılı hastalarda yüksek bulunmuştur. FMS tanılı hastaların beyin-omurilik sıvısında yapılan bir proteom çalışmasında malat dehidrojenaz enzim seviyeleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Malat dehidrojenaz malatın oksaloasetata oksidasyonunu katalizler ve krebs siklusunda, kas proteinlerinin yıkımı ve glukoneojenezinde görevlidir. Malat dehidrojenaz seviyelerindeki azalma malat seviyelerinde azalma ile ilişkili bulunmuştur [209]. Bu araştırmada elde edilen sonuçlarda ise malat seviyeleri FMS tanılı hastalarda daha yüksek bulunmuştur.

Karbonhidrat metabolizması ve FMS ilişkisi ilk defa 1994 yılında Eisinger ve ark. tarafından incelenmiştir ve FMS tanılı hastalarda glikolizde bozulmayla birlikte hiperpirüvatemi gösterilmiştir [210]. Gerdle ve ark. FMS hastalarının vastus lateralis kasında mikrodiyaliz yöntemiyle egzersiz öncesi ve sonrası karşılaştırmalı olarak metabolit analizi yapmışlardır. FMS tanılı hastaların kas interstisyumunda artmış pirüvat ve glukoz seviyeleri tespit edilmiş olup egzersiz sonrası pirüvat ve glukoz seviyelerinde ve bununla korele olarak ağrı şiddetinde azalma görülmüştür [211]. FMS hastalarında yapılan bir OGTT çalışmasında glukoz yüklemesi sonrası 1.saatte FMS hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek glukoz seviyeleri tespit edilmiş olup laktat ve pirüvat seviyelerinde fark görülmemiştir [212]. Bu araştırmada elde edilen

sonuçlarda karbonhidrat metabolizması ile ilgili olan laktoz, sükroz, maltoz, mannotrioz, sorbitol-6-fosfat, mannozilgliserat, n-asetilnöraminik asit gibi metabolitler FMS tanılı hastalarda daha düşük bulunmuştur.

Fibromiyalji sendromu tanılı ve elektromanyetik sensitivesi olan hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada üre siklusunun temel metabolitlerinden ornitinin plazma seviyeleri hasta grupta daha fazla bulunmuştur. Ornitin FMS hastalarının semptomlarını etkileyebilecek birçok başka biyolojik role sahiptir. Ornitin mitokondriyal metabolik süreçlerde kritik bir rol oynar [213]. Ornitin üre siklusunun son basamağında yer almakta olup arjininden arjinaz enzimiyle üre ve ornitin oluşmaktadır. Cimen ve ark. yaptığı çalışmada FMS tanılı hastalarda arjinaz enzim aktivitesinde azalma izlenmiştir [214]. Ornitin seviyelerindeki değişim prolin ve 4-hidroksiprolin seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Prolin ve hidroksiprolin kollajen üretiminde kullanılan temel aminoasitlerdir. Kollajen metabolizmasındaki değişikliklerin FMS patofizyolojisinde ve hassas nokta oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir [213]. Bir çalışmada FMS tanılı hastaların idrarında CTX-I (collagen type I cross-linked C-telopeptide) ve CTX-2 sağlıklı kontrollere göre daha az bulunmuştur [215]. Yine başka bir çalışmada FMS tanılı hastalarda kollajen metabolizmasında görevli prolidazın artmış aktivitesi gözlenmiştir. Kollajen metabolizması ile ilgili bir başka önemli aminoasit lizindir. Lizin miktarlarındaki değişiklikler kollajenin postranslasyonel modifikasyonunu ve kollajen yapısını etkiler [213]. Bu araştırmada elde edilen sonuçlarda FMS tanılı hastalarda ornitin, prolin ve lizin seviyeleri daha düşük; hidroksiprolin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur.

Literatürde antioksidan sistem ve serum glutatyon seviyeleri ile FMS arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Sendur ve ark. yaptığı çalışmada FMS tanılı hastalarda serum glutatyon seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur [216]. Glutatyon, hücreleri serbest radikaller gibi toksinlerden koruyan bir antioksidandır. Glutatyon eksikliği, sinir sistemi üzerinde toksik etkiye neden olur. Denge ve koordinasyon eksikliği ve zihinsel bozukluklar gibi semptomlara neden olabilir [216]. Kumar ve ark. yaptığı çalışmada ise glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin FMS tanılı hastalarda eksikliği gösterilmiştir [217]. Glutatyon yolağında değişimi gösteren bir başka metabolit 5-oxoprolindir. Birçok çalışmada toksinlere bağlı oksidatif streste glutatyon tüketiminin

bir göstergesi olarak kabul edilen idrarda 5-oxoprolin birikimi gösterilmiştir. Bir çalışmada FMS tanılı hastalarda artmış 5-oxoprolin seviyeleri izlenmiştir [63]. 5-oxoprolin halka benzeri bir glutamat formasyonudur ve glutamat için rezervuar görevi gören bir ara ürün olarak kabul edilir. Glutamat ise ağrı patofizyolojisinde rol alan önemli bir metabolittir. Başka bir çalışmada trapezius myaljisinde kas interstisyumunda artmış 5-oxoprolin düzeyleri tespit edilmiştir [218]. Glutamin kas proteini sentezi, glutatyon üretimi, dokulardan toksik amonyağın uzaklaştırılması gibi birçok göreve sahiptir. Düşük glutamin düzeyleri oksidatif strese sebep olan düşük glutatyon seviyelerine neden olabilir. Kronik yorgunluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada glutatyon yolağının regülasyonunu sağlamak için bir araç olarak glutamin takviyesi önerilmiştir [63]. Glutatyon metabolizması ile ilgili bu araştırmada elde edilen sonuçlar FMS tanılı hastaların serumunda azalmış glutatyon, glutamin ve 5-oxoprolin seviyelerine işaret etmektedir.

İzolösin ve valin kas, enerji ve stres metabolizmasında görevli dallı zincirli aminoasitlerdir. İskelet kasları istirahat halinde enerji üretimi için trikarboksilik asit döngüsü yoluyla dallı zincirli aminoasitleri metabolize etmektedir. Bazı yazarlar iskelet kaslarında enerji metabolizmasındaki değişikliklerin FMS'deki yaygın ağrı vb. semptomlara neden olabileceğini düşünmektedir. İzolösin ve valin gibi dallı zincirli aminoasitlerin serum ve idrar miktarlarındaki azalma kaslarda enerji metabolizmasındaki bozukluk ve yıkımla ilişkili olabilir [63, 213]. Dallı zincirli aminoasitlerdeki azalma dokuları oksidatif strese karşı savunmasız bırakarak vücuttaki glutamat-glutamin havuzunu etkileyebilir ve ağrı patofizyolojisine katkıda bulunabilir [63]. Dallı zincirli aminoasit takviyesi FMS tanılı hastalarda triptofanın serebral alım mekanizması için artan rekabet yoluyla santral yorgunluğu azaltabilir. Literatürde birçok çalışmada FMS tanılı hastalarda serum dallı zincirli aminoasit seviyelerinde düşüklük izlenmiştir. Bazı bağırsak mikrobiyota bakterilerinin serum dallı zincirli aminoasit seviyelerini etkileyebildiği de gösterilmiştir [61]. Bazzichi ve ark. yaptığı çalışmada FMS tanılı hastalarda alanin seviyelerinde de düşüklük izlenmiştir. Alanin dokular ve karaciğer arasındaki glukoz-alanin döngüsünde önemli bir rol oynar karaciğerde glukoneogenez yoluyla glukoza dönüştürülür. FMS hastalarında bu yol değişmiş görünmektedir [219]. Bu araştırmada elde edilen sonuçlarda da serum izolösin, valin ve alanin seviyeleri FMS tanılı hastalarda daha düşüktür.

Literatüre baktığımızda önceki çalışmalarda yüksek serum pürin konsantrasyonları artmış oksidatif stres ve kas hasarı ile ilişkili bulunmuştur [220]. FMS tanılı hastalarda yüksek pürin seviyeleri ile depresyon arasında pozitif korelasyon olabileceği bildirilmiştir [208]. Bu araştırmada elde edilen sonuçlarda ise pürin bazı olarak ksantin seviyeleri FMS tanılı hastalarda daha düşüktür.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda dopaminerjik metabolizmanın santral ağrı üzerine etkileri gösterilmiştir. Dopamin seviyelerindeki düşüklük Parkinson hastalığında ağrılı semptomları arttırmaktadır. Ayrıca dopaminerjik nörotransmisyondaki anormallikler FMS gibi ağrılı durumlarda gösterilmiştir [221]. L-DOPA takviyesinin çeşitli ağrılı durumlarda ağrıyı azaltıp ağrı eşiğini yükselttiği de bilinmektedir [222]. FMS tanılı hastalarda beyin morfometrisi yapıldığında gri madde yoğunluğunda azalma tespit edilmiştir ve bu durum dopaminerjik metabolizmadaki anormalliklere bağlanmıştır [223]. Bir Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmasında da FMS tanılı hastalarda azalmış presinaptik dopamin aktivitesi gösterilmiştir [224]. Katar ve ark. FMS tanılı hastalarda serum dopamin seviyelerini sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulmuştur ve bunun hassas noktalarla ilişkisi olduğunu belirtmiştir [225]. Yine FMS tanılı hastalarda dopamin metabolizması ile ilgili önemli bir enzim olan katekol-o-metiltransferaz (COMT) genlerinde birçok polimorfizm bulunmuştur [226]. Bu araştırmada elde edilen sonuçlarda da dopamin öncülü olan DOPA seviyeleri FMS tanılı hastalarda daha düşük bulunmuştur.

Askorbik asit serbest radikal temizlemesinin yanı sıra E vitaminini de aktif formuna dönüştürür. Antioksidan sistemde önemli rol oynar. Akkuş ve ark. yaptığı çalışmada FMS tanılı hastalarda askorbik asit düzeylerinde anlamlı bir farklılık izlenmemiştir [227]. C vitamini gibi antioksidan vitaminlerin, serebellar fonksiyonların, hafızanın, duygusal tepkilerin yanı sıra kas fonksiyonunun korunması için faydalı olduklarından FMS'nin bazı tipik semptomlarının yönetiminde faydalı bir rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ancak literatürde FMS'de faydasıyla ilgili kanıt yoktur [228]. Bu araştırmada elde edilen sonuçlarda serum askorbik asit düzeyleri FMS tanılı hastalarda daha düşük bulunmuştur.

Araştırmamızın sonucunda ortaya çıkan metabolit değişiklikleri literatürle de uyumlu olarak çoğunlukla aminoasit ve enerji metabolizması ile ilişkilidir. FMS ve

sarkopeni tanısı için biyobelirteç belirlenmesi; hastalıkların patofizyolojilerinin aydınlatılması için daha birçok çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamız FMS ve sarkopeninin birlikte incelendiği bildiğimiz kadarıyla literatürdeki ilk metabolom çalışmasıdır.

Araştırmamızın birçok kısıtlılığı mevcuttur. Hastaların beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktiviteleri detaylı olarak sorgulanmamıştır. Dışlama kriterlerinin genişliğine ve analiz maliyetlerinin yüksekliğine bağlı olarak örneklem grubu büyük olmadığı için kapsamlı çıkarım yapmak zordur. Araştırmamız kesitsel nitelikte olduğu için prognoz açısından değerlendirme yapmak güçtür. Ayrıca araştırmamızda hastalığın şiddetiyle metabolitler arasında herhangi bir korelasyon analizi yapılmamıştır.

Metabolom profil farklılığı belirlenen gruplar arasında metabolit düzeylerini etkileyebilecek anlamlı yaş, komorbidite, cinsiyet, ilaç kullanım, VKİ farklılıklarının olmaması; çalışmamızın FMS ve sarkopeniyi birlikte değerlendiren bildiğimiz kadarıyla ilk metabolom çalışması olması; değişen metabolitlerin ait oldukları yolakların birbirleriyle ilişkilerinin gösterilmesi araştırmamızın güçlü yanlarıdır.

# 6. SONUÇLAR

- Bu araştırmada FMS tanılı hastalara eşlik eden olası sarkopenide metabolomik profil farklılıkları incelendi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı.
- FMS(OS-) ve FMS(OS+) gruplar arasında metabolom profil farklılığı saptanmadı. Metabolom profil farklılığı sağlıklı grupla FMS grupları arasında mevcuttu. İstatisiksel olarak anlamlı p değeri <0,05 ve değişim katsayısı için eşik değer 2 olarak kabul edildiğinde FMS grupları ile sağlıklı grup arasında 54 metabolitin anlamlı farklılık gösterdiği saptandı.
- Metabolom profil farklılığı belirlenen gruplar arasında yaş, hastalık süresi, komorbidite açısından anlamlı farklılık yoktu.
- Değişen metabolitlerin ait oldukları yolakların analizi yapıldığında en çok aminoasit metabolizması ve enerji yolaklarıyla ilişkili oldukları görüldü.
- Metabolitlerin ait oldukları yolakların birbirleriyle ilişkileri incelendiğinde merkezde krebs siklusu olduğu görüldü. (Bkz. Şekil 4.6.)
- Değişen metabolitler ve ait oldukları yolakların incelenmesi mitokondriyal disfonksiyon, kas enerji metabolizması, glutatyon metabolizması, kollajen metabolizması vb. yolak sistemlerinin FMS ve sarkopeninin patofizyolojisinde ortak rol alabileceğini düşündürmüştür.
- Şekil 4.6'da gösterdiğimiz değişen metabolitlerin ait oldukları yolakların birbirleriyle ilişkileri ve yolaklardaki enzimlerin aktivitelerinin incelenmesi gelecekte biyobelirteç ve tanı kiti belirlenmesi adına literatüre katkı sağlayabilir.
- Bu metabolom çalışmasının FMS ve sarkopeninin tanı ve tedavisinde gelecekte yapılacak proteom, transkriptom ve genom çalışmalarına da ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

# 7. KAYNAKLAR


1. Marques, A.P., et al., *Prevalence of fibromyalgia: literature review update.* Rev Bras Reumatol Engl Ed, 2017. **57**(4): p. 356-363.
2. Macfarlane, G.J., et al., *EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia.* Ann Rheum Dis, 2017. **76**(2): p. 318-328.
3. Fitzcharles, M.A., et al., *2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary.* Pain Res Manag, 2013. **18**(3): p. 119-26.
4. Arnold, L.M., *Understanding fatigue in major depressive disorder and other medical disorders.* Psychosomatics, 2008. **49**(3): p. 185-90.
5. Fishbain, D.A., et al., *Multidisciplinary pain facility treatment outcome for pain-associated fatigue.* Pain Med, 2005. **6**(4): p. 299-304.
6. Bennett, R.M., *Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia.* Rheum Dis Clin North Am, 2009. **35**(2): p. 215-32.
7. Cruz-Jentoft, A.J., et al., *Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis.* Age Ageing, 2019. **48**(1): p. 16-31.
8. Cruz-Jentoft, A.J., et al., *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People.* Age Ageing, 2010. **39**(4): p. 412-23.
9. Teckchandani, S., et al., *Metabolomics in chronic pain research.* Eur J Pain, 2021. **25**(2): p. 313-326.
10. Aroke, E.N. and K.L. Powell-Roach, *The Metabolomics of Chronic Pain Conditions: A Systematic Review.* Biol Res Nurs, 2020. **22**(4): p. 458-471.
11. Menzies, V., et al., *Metabolomic Differentials in Women With and Without Fibromyalgia.* Clin Transl Sci, 2020. **13**(1): p. 67-77.
12. Opazo, R., et al., *Sarcopenic metabolomic profile reflected a sarcopenic phenotype associated with amino acid and essential fatty acid changes.* Metabolomics, 2021. **17**(9): p. 83.
13. Kapuczinski, A., et al., *Assessment of sarcopenia in patients with fibromyalgia.* Rheumatol Int, 2022. **42**(2): p. 279-284.

14. Pedro Ángel, L.R., et al., *Analysis of the physical capacity of women with fibromyalgia according to the severity level of the disease.* Revista Brasileira de Medicina do Esporte, 2012. **18**: p. 308-312.
15. Muscaritoli, M., et al., *Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics".* Clin Nutr, 2010. **29**(2): p. 154-9.
16. Salemi, S., et al., *Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia.* J Rheumatol, 2003. **30**(1): p. 146-50.
17. Y., A.K., *Fibromiyalji Sendromu*, in *TRASD Romatoloji e-kitap*, B.H. Ataman Ş, Editor. 2018. p. Ana Bölüm 11 Bölüm 13.
18. Yunus, M.B., *Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes.* Semin Arthritis Rheum, 2007. **36**(6): p. 339-56.
19. Pomares, F.B., et al., *Histological Underpinnings of Grey Matter Changes in Fibromyalgia Investigated Using Multimodal Brain Imaging.* J Neurosci, 2017. **37**(5): p. 1090-1101.
20. Williamson ME, *Fibromyalgia: A Comprehensive Approach: What You Can Do About Chronic Pain and Fatigue*. Vol. 1st ed. 1996, New York. 16.
21. Harris, R.E. and D.J. Clauw, *Newer treatments for fibromyalgia syndrome.* Ther Clin Risk Manag, 2008. **4**(6): p. 1331-42.
22. Moldofsky, H., et al., *Musculosketal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects.* Psychosom Med, 1975. **37**(4): p. 341-51.
23. Yunus, M., et al., *Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls.* Semin Arthritis Rheum, 1981. **11**(1): p. 151-71.
24. Goldenberg, D.L., *Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition.* Jama, 1987. **257**(20): p. 2782-7.

25. Wolfe, F., et al., *The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee.* Arthritis Rheum, 1990. **33**(2): p. 160-72.
26. Weir, P.T., et al., *The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes.* J Clin Rheumatol, 2006. **12**(3): p. 124-8.
27. Jones, G.T., et al., *The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria.* Arthritis Rheumatol, 2015. **67**(2): p. 568-75.
28. Walitt, B., et al., *The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the 2012 National Health Interview Survey.* PLoS One, 2015. **10**(9): p. e0138024.
29. McNally, J.D., D.A. Matheson, and V.S. Bakowsky, *The epidemiology of self-reported fibromyalgia in Canada.* Chronic Dis Can, 2006. **27**(1): p. 9-16.
30. D'Onghia, M., et al., *The economic burden of fibromyalgia: A systematic literature review.* Semin Arthritis Rheum, 2022. **56**: p. 152060.
31. Sarzi-Puttini, P., F. Atzeni, and P.J. Mease, *Chronic widespread pain: from peripheral to central evolution.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2011. **25**(2): p. 133-9.
32. Al-Allaf, A.W., et al., *A case-control study examining the role of physical trauma in the onset of fibromyalgia syndrome.* Rheumatology (Oxford), 2002. **41**(4): p. 450-3.
33. D'Agnelli, S., et al., *Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers.* Mol Pain, 2019. **15**: p. 1744806918819944.
34. Bellato, E., et al., *Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment.* Pain Res Treat, 2012. **2012**: p. 426130.
35. Siracusa, R., et al., *Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update.* Int J Mol Sci, 2021. **22**(8).

36. Foerster, B.R., et al., *Cerebral blood flow alterations in pain-processing regions of patients with fibromyalgia using perfusion MR imaging.* AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(10): p. 1873-8.
37. Jensen, K.B., et al., *Evidence of dysfunctional pain inhibition in Fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain.* Pain, 2009. **144**(1-2): p. 95-100.
38. Wolfe, F., et al., *Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population.* J Rheumatol, 1997. **24**(3): p. 555-9.
39. Meyer, H.P., *Myofascial pain syndrome and its suggested role in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia syndrome.* Curr Pain Headache Rep, 2002. **6**(4): p. 274-83.
40. Caro, X.J. and E.F. Winter, *Evidence of abnormal epidermal nerve fiber density in fibromyalgia: clinical and immunologic implications.* Arthritis Rheumatol, 2014. **66**(7): p. 1945-54.
41. Janssen, L.P., et al., *Fibromyalgia: A Review of Related Polymorphisms and Clinical Relevance.* An Acad Bras Cienc, 2021. **93**(suppl 4): p. e20210618.
42. McLean, S.A., et al., *Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia.* Arthritis Rheum, 2005. **52**(11): p. 3660-9.
43. McLean, S.A., et al., *Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentration is associated with pain but not fatigue symptoms in patients with fibromyalgia.* Neuropsychopharmacology, 2006. **31**(12): p. 2776-82.
44. Bennett, R.M., et al., *Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia.* J Rheumatol, 1997. **24**(7): p. 1384-9.
45. Paul-Savoie, E., et al., *Is the deficit in pain inhibition in fibromyalgia influenced by sleep impairments?* Open Rheumatol J, 2012. **6**: p. 296-302.
46. Haas, L., et al., *Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with fibromyalgia.* Neurochem Res, 2010. **35**(5): p. 830-4.
47. Bigatti, S.M., et al., *Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression.* Arthritis Rheum, 2008. **59**(7): p. 961-7.

48. Roehrs, T., et al., *Nocturnal sleep, daytime sleepiness and fatigue in fibromyalgia patients compared to rheumatoid arthritis patients and healthy controls: a preliminary study.* Sleep Med, 2013. **14**(1): p. 109-15.
49. Yeung, W.K., K. Morgan, and F. McKenna, *Comparison of sleep structure and psychometric profiles in patients with fibromyalgia, osteoarthritis and healthy controls.* J Sleep Res, 2018. **27**(2): p. 290-298.
50. Wallace, D.J., *Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia.* Curr Pharm Des, 2006. **12**(1): p. 17-22.
51. Federica, C., et al., *Diagnosis of Fibromyalgia Syndrome: Potential Biomarkers and Proteomic Approach*, in *New Insights into Fibromyalgia*, S.W. William, Editor. 2012, IntechOpen: Rijeka. p. Ch. 9.
52. Nishikai, M., et al., *Autoantibodies to a 68/48 kDa protein in chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgia: a possible marker for hypersomnia and cognitive disorders.* Rheumatology (Oxford), 2001. **40**(7): p. 806-10.
53. Bazzichi, L., et al., *Detection of potential markers of primary fibromyalgia syndrome in human saliva.* Proteomics Clin Appl, 2009. **3**(11): p. 1296-304.
54. Han, C.L., et al., *Serum proteome profiles revealed dysregulated proteins and mechanisms associated with fibromyalgia syndrome in women.* Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 12347.
55. Malatji, B.G., et al., *A diagnostic biomarker profile for fibromyalgia syndrome based on an NMR metabolomics study of selected patients and controls.* BMC Neurol, 2017. **17**(1): p. 88.
56. Malatji, B.G., et al., *The GC-MS metabolomics signature in patients with fibromyalgia syndrome directs to dysbiosis as an aspect contributing factor of FMS pathophysiology.* Metabolomics, 2019. **15**(4): p. 54.
57. Caboni, P., et al., *Metabolomics analysis and modeling suggest a lysophosphocholines-PAF receptor interaction in fibromyalgia.* PLoS One, 2014. **9**(9): p. e107626.
58. Jeong, J., et al., *Clinical significance of anti-dense fine speckled 70 antibody in patients with fibromyalgia.* Korean J Intern Med, 2019. **34**(2): p. 426-433.
59. Hackshaw, K.V., et al., *A bloodspot-based diagnostic test for fibromyalgia syndrome and related disorders.* Analyst, 2013. **138**(16): p. 4453-62.

60. Hackshaw, K.V., et al., *Metabolic fingerprinting for diagnosis of fibromyalgia and other rheumatologic disorders.* J Biol Chem, 2019. **294**(7): p. 2555-2568.
61. Clos-Garcia, M., et al., *Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia.* EBioMedicine, 2019. **46**: p. 499-511.
62. Menzies, V., et al., *Exploring Associations Between Metabolites and Symptoms of Fatigue, Depression and Pain in Women With Fibromyalgia.* Biol Res Nurs, 2021. **23**(1): p. 119-126.
63. Piras, C., et al., *Metabolomics and psychological features in fibromyalgia and electromagnetic sensitivity.* Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 20418.
64. Livshits, G., et al., *An omics investigation into chronic widespread musculoskeletal pain reveals epiandrosterone sulfate as a potential biomarker.* Pain, 2015. **156**(10): p. 1845-1851.
65. Livshits, G., et al., *Multi-OMICS analyses of frailty and chronic widespread musculoskeletal pain suggest involvement of shared neurological pathways.* Pain, 2018. **159**(12): p. 2565-2572.
66. Fais, A., et al., *Purine metabolites in fibromyalgia syndrome.* Clin Biochem, 2013. **46**(1-2): p. 37-9.
67. Piras, C., et al., *Metabolomics and Microbiomics: New Potential Strategies in Chronic Pain Syndrome.* J Pain Res, 2022. **15**: p. 723-731.
68. Bagis, S., et al., *Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder?* Rheumatol Int, 2005. **25**(3): p. 188-90.
69. Alejandra Guillermina, M.-D. and R.-L. Simón Quetzalcóatl, *The Role of Oxidants/Antioxidants, Mitochondrial Dysfunction, and Autophagy in Fibromyalgia*, in *Discussions of Unusual Topics in Fibromyalgia*, S.W. William, Editor. 2017, IntechOpen: Rijeka. p. Ch. 2.
70. Clauw, D.J., *Fibromyalgia: a clinical review.* Jama, 2014. **311**(15): p. 1547-55.
71. Kurland, J.E., et al., *Prevalence of irritable bowel syndrome and depression in fibromyalgia.* Dig Dis Sci, 2006. **51**(3): p. 454-60.

72. Leblebici, B., et al., *Coexistence of fibromyalgia, temporomandibular disorder, and masticatory myofascial pain syndromes.* Rheumatol Int, 2007. **27**(6): p. 541-4.
73. Staud, R., et al., *Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome.* Pain, 2001. **91**(1-2): p. 165-75.
74. Häuser, W., et al., *Fibromyalgia syndrome: classification, diagnosis, and treatment.* Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(23): p. 383-91.
75. Kumbhare, D., et al., *Potential role of blood biomarkers in patients with fibromyalgia: a systematic review with meta-analysis.* Pain, 2022. **163**(7): p. 1232-1253.
76. Dymon, T., *Fibromyalgia. ACSAP Neurologic and Psychiatric Care* 2015. 5-18.
77. Wolfe, F., et al., *The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(5): p. 600-10.
78. Wolfe, F., et al., *Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia.* J Rheumatol, 2011. **38**(6): p. 1113-22.
79. Wolfe, F., et al., *2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria.* Semin Arthritis Rheum, 2016. **46**(3): p. 319-329.
80. Tunks, E., et al., *The reliability of examination for tenderness in patients with myofascial pain, chronic fibromyalgia and controls.* J Rheumatol, 1995. **22**(5): p. 944-52.
81. Buchwald, D. and D. Garrity, *Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities.* Arch Intern Med, 1994. **154**(18): p. 2049-53.
82. El-Rabbat, M.S., N.K. Mahmoud, and T.A. Gheita, *Clinical significance of fibromyalgia syndrome in different rheumatic diseases: Relation to disease activity and quality of life.* Reumatol Clin (Engl Ed), 2018. **14**(5): p. 285-289.
83. von Känel, R., et al., *Vitamin D and central hypersensitivity in patients with chronic pain.* Pain Med, 2014. **15**(9): p. 1609-18.

84. Buckhardt, C., D. Goldenberg, and L. Crofford, *Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children. Clinical practice guideline no. 4. 2005*. 2010.
85. Häuser, W., et al., *Management of fibromyalgia: practical guides from recent evidence-based guidelines.* Pol Arch Intern Med, 2017. **127**(1): p. 47-56.
86. Rooks, D.S., et al., *Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial.* Arch Intern Med, 2007. **167**(20): p. 2192-200.
87. Giorgi, V., et al., *Fibromyalgia: one year in review 2022.* Clin Exp Rheumatol, 2022. **40**(6): p. 1065-1072.
88. A., G., *Fibromiyalji Sendromunda Nonfarmakolojik Tedavi Yöntemleri.* Turkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation, 2015. **8**: p. 36-44.
89. Kundakci, B., et al., *Efficacy of nonpharmacological interventions for individual features of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.* Pain, 2022. **163**(8): p. 1432-1445.
90. Qureshi, A.G., et al., *Diagnostic Challenges and Management of Fibromyalgia.* Cureus, 2021. **13**(10): p. e18692.
91. da Silva, J.M., et al., *Dosage of resistance exercises in fibromyalgia: evidence synthesis for a systematic literature review up-date and meta-analysis.* Rheumatol Int, 2022. **42**(3): p. 413-429.
92. Bernardy, K., et al., *Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia.* Cochrane Database Syst Rev, 2013. **2013**(9): p. Cd009796.
93. Ediz L., H.Ö., *Physical therapy in treating fibromyalgia syndrome: A brief review.* Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi, 2011. **14**: p. 28-32.
94. Salazar, A.P., et al., *Electric Stimulation for Pain Relief in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.* Pain Physician, 2017. **20**(2): p. 15-25.
95. Evcik D., K.A., Sindel D., *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği Fibromiyalji Tanı ve Tedavi Önerileri*. 2018
96. Lauche, R., et al., *A Systematic Overview of Reviews for Complementary and Alternative Therapies in the Treatment of the Fibromyalgia Syndrome.* Evid Based Complement Alternat Med, 2015. **2015**: p. 610615.

97. Houck, D.R., et al., *NYX-2925, A Novel N-methyl-D-aspartate Receptor Modulator: A First-in-Human, Randomized, Double-blind Study of Safety and Pharmacokinetics in Adults.* Clin Transl Sci, 2019. **12**(2): p. 164-171.
98. Gazioğlu Türkyılmaz, G., Ş. Rumeli, and M. Bakır, *Effects of Major Ozone Autohemotherapy on Physical Functionality and Quality of Life in Fibromyalgia Syndrome: A Prospective Cross-sectional Study.* Altern Ther Health Med, 2021. **27**(5): p. 8-12.
99. Moreno-Fernández, A., et al., *Autohemotherapy with ozone as a possible effective treatment for Fibromyalgia.* Acta Reumatol Port, 2019. **44**(3): p. 244-249.
100. Wiffen, P.J., et al., *Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews.* Cochrane Database Syst Rev, 2013. **2013**(11): p. Cd010567.
101. Lunn, M.P., R.A. Hughes, and P.J. Wiffen, *Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia.* Cochrane Database Syst Rev, 2014(1): p. Cd007115.
102. Kia, S. and E. Choy, *Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology.* Biomedicines, 2017. **5**(2).
103. Moore, R.A., et al., *Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults.* Cochrane Database Syst Rev, 2012. **12**: p. Cd008242.
104. Walitt, B., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome.* Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(6): p. Cd011735.
105. Häuser, W., et al., *Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome.* Cochrane Database Syst Rev, 2013(1): p. Cd010292.
106. Clair, A. and B. Emir, *The safety and efficacy of pregabalin for treating subjects with fibromyalgia and moderate or severe baseline widespread pain.* Curr Med Res Opin, 2016. **32**(3): p. 601-9.
107. Cooper, T.E., et al., *Gabapentin for fibromyalgia pain in adults.* Cochrane Database Syst Rev, 2017. **1**(1): p. Cd012188.
108. Derry, S., et al., *Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults.* Cochrane Database Syst Rev, 2017. **3**(3): p. Cd012332.

109. Choy, E., et al., *A systematic review and mixed treatment comparison of the efficacy of pharmacological treatments for fibromyalgia.* Semin Arthritis Rheum, 2011. **41**(3): p. 335-45.e6.
110. Tofferi, J.K., J.L. Jackson, and P.G. O'Malley, *Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis.* Arthritis Rheum, 2004. **51**(1): p. 9-13.
111. Jackson, D., et al., *The Effects of Low Dose Naltrexone on Opioid Induced Hyperalgesia and Fibromyalgia.* Front Psychiatry, 2021. **12**: p. 593842.
112. Fuggle, N., et al., *Sarcopenia.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2017. **31**(2): p. 218-242.
113. Morley, J.E., et al., *Sarcopenia.* J Lab Clin Med, 2001. **137**(4): p. 231-43.
114. Chen, L.K., et al., *Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment.* J Am Med Dir Assoc, 2020. **21**(3): p. 300-307.e2.
115. Tournadre, A., et al., *Sarcopenia.* Joint Bone Spine, 2019. **86**(3): p. 309-314.
116. Pascual-Fernández, J., et al., *Sarcopenia: Molecular Pathways and Potential Targets for Intervention.* Int J Mol Sci, 2020. **21**(22).
117. Borba, V.Z.C., et al., *MECHANISMS OF ENDOCRINE DISEASE: Sarcopenia in endocrine and non-endocrine disorders.* Eur J Endocrinol, 2019. **180**(5): p. R185-r199.
118. Nishikawa, H., et al., *Pathophysiology and mechanisms of primary sarcopenia (Review).* Int J Mol Med, 2021. **48**(2).
119. Dao, T., et al., *Sarcopenia and Muscle Aging: A Brief Overview.* Endocrinol Metab (Seoul), 2020. **35**(4): p. 716-732.
120. Yakabe, M., et al., *Updated concept of sarcopenia based on muscle-bone relationship.* J Bone Miner Metab, 2020. **38**(1): p. 7-13.
121. Schaap, L.A., et al., *Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2009. **64**(11): p. 1183-9.
122. Visser, M., et al., *Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2002. **57**(5): p. M326-32.

123. McArdle, F., et al., *Preconditioning of skeletal muscle against contraction-induced damage: the role of adaptations to oxidants in mice.* J Physiol, 2004. **561**(Pt 1): p. 233-44.
124. Fulle, S., et al., *The contribution of reactive oxygen species to sarcopenia and muscle ageing.* Exp Gerontol, 2004. **39**(1): p. 17-24.
125. Rong, S., et al., *The mechanisms and treatments for sarcopenia: could exosomes be a perspective research strategy in the future?* J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2020. **11**(2): p. 348-365.
126. Martínez-Arnau, F.M., et al., *Effects of Leucine Administration in Sarcopenia: A Randomized and Placebo-controlled Clinical Trial.* Nutrients, 2020. **12**(4).
127. Papadopoulou, S.K., *Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations.* Nutrients, 2020. **12**(5).
128. Stangl, M.K., et al., *Sarcopenia - Endocrinological and Neurological Aspects.* Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019. **127**(1): p. 8-22.
129. Morley, J.E., *Hormones and Sarcopenia.* Curr Pharm Des, 2017. **23**(30): p. 4484-4492.
130. Uchitomi, R., M. Oyabu, and Y. Kamei, *Vitamin D and Sarcopenia: Potential of Vitamin D Supplementation in Sarcopenia Prevention and Treatment.* Nutrients, 2020. **12**(10).
131. Dai, M., et al., *Signatures and Clinical Significance of Amino Acid Flux in Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 725518.
132. Ninomiya, S., et al., *Low Levels of Serum Tryptophan Underlie Skeletal Muscle Atrophy.* Nutrients, 2020. **12**(4).
133. Alldritt, I., P.L. Greenhaff, and D.J. Wilkinson, *Metabolomics as an Important Tool for Determining the Mechanisms of Human Skeletal Muscle Deconditioning.* Int J Mol Sci, 2021. **22**(24).
134. Calvani, R., et al., *A Distinct Pattern of Circulating Amino Acids Characterizes Older Persons with Physical Frailty and Sarcopenia: Results from the BIOSPHERE Study.* Nutrients, 2018. **10**(11).
135. Zhao, Q., et al., *Pathway-based metabolomics study of sarcopenia-related traits in two US cohorts.* Aging (Albany NY), 2022. **14**(5): p. 2101-2112.

136. Gu, X., et al., *The Effect of Metabolites on Mitochondrial Functions in the Pathogenesis of Skeletal Muscle Aging.* Clin Interv Aging, 2022. **17**: p. 1275-1295.
137. Tsai, J.S., et al., *Identification of traumatic acid as a potential plasma biomarker for sarcopenia using a metabolomics-based approach.* J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022. **13**(1): p. 276-286.
138. Toyoshima, K., et al., *Increased plasma proline concentrations are associated with sarcopenia in the elderly.* PLoS One, 2017. **12**(9): p. e0185206.
139. Miyamoto, K., et al., *A Metabolomic Profile Predictive of New Osteoporosis or Sarcopenia Development.* Metabolites, 2021. **11**(5).
140. Hinkley, J.M., et al., *Older adults with sarcopenia have distinct skeletal muscle phosphodiester, phosphocreatine, and phospholipid profiles.* Aging Cell, 2020. **19**(6): p. e13135.
141. Meng, L., et al., *Specific lysophosphatidylcholine and acylcarnitine related to sarcopenia and its components in older men.* BMC Geriatr, 2022. **22**(1): p. 249.
142. Gonzalez-Freire, M., et al., *Targeted Metabolomics Shows Low Plasma Lysophosphatidylcholine 18:2 Predicts Greater Decline of Gait Speed in Older Adults: The Baltimore Longitudinal Study of Aging.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2019. **74**(1): p. 62-67.
143. Bucci, L., et al., *Circulating levels of adipokines and IGF-1 are associated with skeletal muscle strength of young and old healthy subjects.* Biogerontology, 2013. **14**(3): p. 261-72.
144. Moaddel, R., et al., *Plasma Biomarkers of Poor Muscle Quality in Older Men and Women from the Baltimore Longitudinal Study of Aging.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2016. **71**(10): p. 1266-72.
145. Kameda, M., et al., *Reduced uremic metabolites are prominent feature of sarcopenia, distinct from antioxidative markers for frailty.* Aging (Albany NY), 2021. **13**(17): p. 20915-20934.
146. Ng, T.K.S., et al., *Novel metabolomics markers are associated with pre-clinical decline in hand grip strength in community-dwelling older adults.* Mech Ageing Dev, 2021. **193**: p. 111405.

147. Shin, H.E., C.W. Won, and M. Kim, *Metabolomic profiles to explore biomarkers of severe sarcopenia in older men: A pilot study.* Exp Gerontol, 2022. **167**: p. 111924.
148. Picca, A., et al., *Biomarkers of Physical Frailty and Sarcopenia: Coming up to the Place?* Int J Mol Sci, 2020. **21**(16).
149. Ibrahim, K., et al., *A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRImP): study protocol.* Pilot Feasibility Stud, 2016. **2**: p. 27.
150. Leong, D.P., et al., *Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study.* Lancet, 2015. **386**(9990): p. 266-73.
151. Beaudart, C., et al., *Sarcopenia in daily practice: assessment and management.* BMC Geriatr, 2016. **16**(1): p. 170.
152. Buckinx, F., et al., *Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard.* J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2018. **9**(2): p. 269-278.
153. Rossi, A.P., et al., *Identifying sarcopenia in acute care setting patients.* J Am Med Dir Assoc, 2014. **15**(4): p. 303.e7-12.
154. Heymsfield, S.B., et al., *Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area.* Am J Clin Nutr, 1982. **36**(4): p. 680-90.
155. Ivanoski, S. and V. Vasilevska Nikodinovska, *Future Ultrasound Biomarkers for Sarcopenia: Elastography, Contrast-Enhanced Ultrasound, and Speed of Sound Ultrasound Imaging.* Semin Musculoskelet Radiol, 2020. **24**(2): p. 194-200.
156. Peel, N.M., S.S. Kuys, and K. Klein, *Gait speed as a measure in geriatric assessment in clinical settings: a systematic review.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2013. **68**(1): p. 39-46.
157. Bauer, J., et al., *Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper.* J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2019. **10**(5): p. 956-961.
158. Fielding, R.A., et al., *Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences.*

*International working group on sarcopenia.* J Am Med Dir Assoc, 2011. **12**(4): p. 249-56.

159. Kouw, I.W.K., et al., *One Week of Hospitalization Following Elective Hip Surgery Induces Substantial Muscle Atrophy in Older Patients.* J Am Med Dir Assoc, 2019. **20**(1): p. 35-42.
160. Aoyagi, T., et al., *Cancer cachexia, mechanism and treatment.* World J Gastrointest Oncol, 2015. **7**(4): p. 17-29.
161. Cesari, M., et al., *Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin.* Front Aging Neurosci, 2014. **6**: p. 192.
162. Han, A., et al., *Diagnostic Criteria and Clinical Outcomes in Sarcopenia Research: A Literature Review.* J Clin Med, 2018. **7**(4).
163. Marzetti, E., et al., *Sarcopenia: an overview.* Aging Clin Exp Res, 2017. **29**(1): p. 11-17.
164. Beckwée, D., et al., *Exercise Interventions for the Prevention and Treatment of Sarcopenia. A Systematic Umbrella Review.* J Nutr Health Aging, 2019. **23**(6): p. 494-502.
165. Deer, R.R. and E. Volpi, *Protein intake and muscle function in older adults.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2015. **18**(3): p. 248-53.
166. Dent, E., et al., *International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management.* J Nutr Health Aging, 2018. **22**(10): p. 1148-1161.
167. Koca, I., et al., *The evaluation in terms of sarcopenia of patients with fibromyalgia syndrome.* Wien Klin Wochenschr, 2016. **128**(21-22): p. 816-821.
168. Latorre-Román, P., et al., *Ageing influence in the evolution of strength and muscle mass in women with fibromyalgia: the al-Ándalus project.* Rheumatol Int, 2015. **35**(7): p. 1243-50.
169. Livshits, G. and A. Kalinkovich, *Specialized, Pro-Resolving Mediators as Potential Therapeutic Agents for Alleviating Fibromyalgia Symptomatology.* Pain Med, 2022. **23**(5): p. 977-990.

170. Sarmer, S., S. Ergin, and G. Yavuzer, *The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire.* Rheumatol Int, 2000. **20**(1): p. 9-12.
171. Wang, Y.P. and C. Gorenstein, *Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review.* Braz J Psychiatry, 2013. **35**(4): p. 416-31.
172. Koçyiğit, H., et al., *Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği.* Ilaç ve tedavi dergisi, 1999. **12**(2): p. 102-106.
173. Agargun, M., H. Kara, and O. Anlar, *The validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index.* Turk Psikiyatri Derg, 1996. **7**(2): p. 107-115.
174. Malmstrom, T.K. and J.E. Morley, *SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia.* J Am Med Dir Assoc, 2013. **14**(8): p. 531-2.
175. Mohd Nawi, S.N., et al., *Screening Tools for Sarcopenia in Community-Dwellers: A Scoping Review.* Ann Acad Med Singap, 2019. **48**(7): p. 201-216.
176. Vermeulen, J., et al., *Measuring grip strength in older adults: comparing the grip-ball with the Jamar dynamometer.* J Geriatr Phys Ther, 2015. **38**(3): p. 148-53.
177. Kyle, U.G., et al., *Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods.* Clin Nutr, 2004. **23**(5): p. 1226-43.
178. Atzeni, F., et al., *Sociodemographic factors in fibromyalgia: results from the Italian Fibromyalgia Registry.* Clin Exp Rheumatol, 2022. **40**(6): p. 1183-1188.
179. Wood, P.B., C.R. Ledbetter, and J.C. Patterson, 2nd, *Changes in hippocampal metabolites after effective treatment for fibromyalgia: a case study.* Clin J Pain, 2009. **25**(9): p. 810-4.
180. Shelton, R.C., *Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors.* Handb Exp Pharmacol, 2019. **250**: p. 145-180.
181. Assumpção, A., et al., *Physical function interfering with pain and symptoms in fibromyalgia patients.* Clin Exp Rheumatol, 2010. **28**(6 Suppl 63): p. S57-63.
182. Hooten, W.M., et al., *Knee extensor strength is associated with pressure pain thresholds in adults with fibromyalgia.* PLoS One, 2013. **8**(4): p. e59930.

183. Hooten, W.M., et al., *Pain severity is associated with muscle strength and peak oxygen uptake in adults with fibromyalgia.* J Pain Res, 2014. **7**: p. 237-42.
184. Nishikawa, H., et al., *Association between Sarcopenia and Depression in Patients with Chronic Liver Diseases.* J Clin Med, 2019. **8**(5).
185. Alston, H., A. Burns, and A. Davenport, *Loss of appendicular muscle mass in haemodialysis patients is associated with increased self-reported depression, anxiety and lower general health scores.* Nephrology (Carlton), 2018. **23**(6): p. 546-551.
186. Piovezan, R.D., et al., *Associations of indicators of sleep impairment and disorders with low muscle strength in middle-aged and older adults: The HypnoLaus cohort study.* Maturitas, 2022. **164**: p. 52-59.
187. Cao, X., et al., *Excessive daytime sleepiness with snoring or witnessed apnea is associated with handgrip strength: a population-based study.* Qjm, 2019. **112**(11): p. 847-853.
188. Hoffman, D.L. and E.M. Dukes, *The health status burden of people with fibromyalgia: a review of studies that assessed health status with the SF-36 or the SF-12.* Int J Clin Pract, 2008. **62**(1): p. 115-26.
189. Fábrega-Cuadros, R., et al., *Associations between the Severity of Sarcopenia and Health-Related Quality of Life in Community-Dwelling Middle-Aged and Older Adults.* Int J Environ Res Public Health, 2021. **18**(15).
190. Rizzoli, R., et al., *Quality of life in sarcopenia and frailty.* Calcif Tissue Int, 2013. **93**(2): p. 101-20.
191. Li, C.W., et al., *Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass: descriptive review.* J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022. **13**(2): p. 781-794.
192. Vella, C.A., et al., *Skeletal muscle area and density are associated with lipid and lipoprotein cholesterol levels: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.* J Clin Lipidol, 2020. **14**(1): p. 143-153.
193. Devrimsel, G., et al., *Assessment of hand function and disability in fibromyalgia.* Z Rheumatol, 2019. **78**(9): p. 889-893.
194. Köklü, K., et al., *Handgrip Strength in Fibromyalgia.* Arch Rheumatol, 2016. **31**(2): p. 158-161.

195. Aparicio, V.A., et al., *Handgrip strength test as a complementary tool in the assessment of fibromyalgia severity in women.* Arch Phys Med Rehabil, 2011. **92**(1): p. 83-8.
196. Gavilán-Carrera, B., et al., *Sedentary Time, Physical Activity, and Sleep Duration: Associations with Body Composition in Fibromyalgia. The Al-Andalus Project.* J Clin Med, 2019. **8**(8).
197. Costa, I.D., et al., *Altered Functional Performance in Patients with Fibromyalgia.* Front Hum Neurosci, 2017. **11**: p. 14.
198. Heredia-Jimenez, J., E. Orantes-Gonzalez, and V.M. Soto-Hermoso, *Variability of gait, bilateral coordination, and asymmetry in women with fibromyalgia.* Gait Posture, 2016. **45**: p. 41-4.
199. Auvinet, B., et al., *Gait disorders in patients with fibromyalgia.* Joint Bone Spine, 2006. **73**(5): p. 543-6.
200. Werdyani, S., et al., *Metabolomic signatures for the longitudinal reduction of muscle strength over 10 years.* Skelet Muscle, 2022. **12**(1): p. 4.
201. Nicolson, G.L., *Mitochondrial Dysfunction and Chronic Disease: Treatment With Natural Supplements.* Integr Med (Encinitas), 2014. **13**(4): p. 35-43.
202. Romano, G.F., et al., *Fibromyalgia and chronic fatigue: the underlying biology and related theoretical issues.* Adv Psychosom Med, 2015. **34**: p. 61-77.
203. Gerdle, B., et al., *Evidence of Mitochondrial Dysfunction in Fibromyalgia: Deviating Muscle Energy Metabolism Detected Using Microdialysis and Magnetic Resonance.* J Clin Med, 2020. **9**(11).
204. Cordero, M.D., et al., *Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in fibromyalgia.* Neuro Endocrinol Lett, 2010. **31**(2): p. 169-73.
205. Cordero, M.D., et al., *Mutation in cytochrome b gene of mitochondrial DNA in a family with fibromyalgia is associated with NLRP3-inflammasome activation.* J Med Genet, 2016. **53**(2): p. 113-22.
206. Castro-Marrero, J., et al., *Could mitochondrial dysfunction be a differentiating marker between chronic fatigue syndrome and fibromyalgia?* Antioxid Redox Signal, 2013. **19**(15): p. 1855-60.

207. Lindh, M., et al., *Muscle fiber characteristics, capillaries and enzymes in patients with fibromyalgia and controls.* Scand J Rheumatol, 1995. **24**(1): p. 34-7.
208. Marino, C., et al., *Fibromyalgia and Depression in Women: An 1H-NMR Metabolomic Study.* Metabolites, 2021. **11**(7).
209. Khoonsari, P.E., et al., *Systematic analysis of the cerebrospinal fluid proteome of fibromyalgia patients.* J Proteomics, 2019. **190**: p. 35-43.
210. Eisinger, J., A. Plantamura, and T. Ayavou, *Glycolysis abnormalities in fibromyalgia.* J Am Coll Nutr, 1994. **13**(2): p. 144-8.
211. Gerdle, B., et al., *Increased Interstitial Concentrations of Glutamate and Pyruvate in Vastus Lateralis of Women with Fibromyalgia Syndrome Are Normalized after an Exercise Intervention - A Case-Control Study.* PLoS One, 2016. **11**(10): p. e0162010.
212. Zetterman, T., R. Markkula, and E. Kalso, *Glucose tolerance in fibromyalgia.* Medicine (Baltimore), 2021. **100**(46): p. e27803.
213. Piras, C., et al., *Metabolomics analysis of plasma samples of patients with fibromyalgia and electromagnetic sensitivity using GC-MS technique.* Sci Rep, 2022. **12**(1): p. 21923.
214. Cimen, O.B., et al., *Arginase, NOS activities, and clinical features in fibromyalgia patients.* Pain Med, 2009. **10**(5): p. 813-8.
215. Ribel-Madsen, S., et al., *Urinary markers of altered collagen metabolism in fibromyalgia patients.* Scand J Rheumatol, 2007. **36**(6): p. 470-7.
216. Sendur, O.F., et al., *Serum antioxidants and nitric oxide levels in fibromyalgia: a controlled study.* Rheumatol Int, 2009. **29**(6): p. 629-33.
217. Fatima, G., S.K. Das, and A.A. Mahdi, *Some oxidative and antioxidative parameters and their relationship with clinical symptoms in women with fibromyalgia syndrome.* Int J Rheum Dis, 2017. **20**(1): p. 39-45.
218. Hadrévi, J., et al., *Comparative metabolomics of muscle interstitium fluid in human trapezius myalgia: an in vivo microdialysis study.* Eur J Appl Physiol, 2013. **113**(12): p. 2977-89.
219. Bazzichi, L., et al., *Altered amino acid homeostasis in subjects affected by fibromyalgia.* Clin Biochem, 2009. **42**(10-11): p. 1064-70.

220. Ruggiero, V., et al., *A preliminary study on serum proteomics in fibromyalgia syndrome.* Clin Chem Lab Med, 2014. **52**(9): p. e207-10.
221. Wood, P.B., *Role of central dopamine in pain and analgesia.* Expert Rev Neurother, 2008. **8**(5): p. 781-97.
222. Treister, R., et al., *Associations between polymorphisms in dopamine neurotransmitter pathway genes and pain response in healthy humans.* Pain, 2009. **147**(1-3): p. 187-93.
223. Wood, P.B., et al., *Changes in gray matter density in fibromyalgia: correlation with dopamine metabolism.* J Pain, 2009. **10**(6): p. 609-18.
224. Wood, P.B., et al., *Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study.* J Pain, 2007. **8**(1): p. 51-8.
225. Katar, M., H. Deveci, and K. Deveci, *Evaluation of clinical relationship of serum niacin and dopamine levels in patients with fibromyalgia syndrome.* Turk J Phys Med Rehabil, 2022. **68**(1): p. 84-90.
226. Vetterlein, A., M. Monzel, and M. Reuter, *Are catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms genetic markers for pain sensitivity after all? - A review and meta-analysis.* Neurosci Biobehav Rev, 2023. **148**: p. 105112.
227. Akkuş, S., et al., *Levels of lipid peroxidation, nitric oxide, and antioxidant vitamins in plasma of patients with fibromyalgia.* Cell Biochem Funct, 2009. **27**(4): p. 181-5.
228. Pagliai, G., et al., *Nutritional Interventions in the Management of Fibromyalgia Syndrome.* Nutrients, 2020. **12**(9).

# 8. EKLER

## EK.1 FİBROMİYALJİ ETKİ ANKETİ

# Fibromiyalji Etki Anketi

## The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/_____

**1** Aşağıdaki aktiviteleri yapabiliyor musunuz?

| | | Daima | Çoğunlukla | Ara sıra | 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 (tabak, kazan vs.) elde yıkamak | ❑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 |
| | | Toplam Skor: | | [(a+b+….+k) / 10 x 3.33] | |

**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?

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 sinirli ve gergin hissediyorsunuz?

Sakin 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Sinirli ☐

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

Hiç 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok ☐

Burckhardt, C.S., Clark S.R., Bennett, R.M. (1991) Journal of Rheumatology. 1991 18, 728-734

## EK.2 BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

# Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Adı Soyadı: ..... Tarih: ..../..../.....

Aşağıda 21 maddeden oluşan formda yazılı seçenekleri dikkatlice okuyunuz. Geçtiğimiz bir (1) hafta içindeki kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatan 'bir' ifadeyi işaretleyiniz.

**1**
- ☐0 Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
- ☐1 Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
- ☐2 Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım.
- ☐3 O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum

**2**
- ☐0 Gelecekten umutsuz ve karamsar değilim.
- ☐1 Gelecek için karamsarım.
- ☐2 Gelecekten hiçbir şey beklemiyorum.
- ☐3 Geleceğimden umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

**3**
- ☐0 Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
- ☐1 Kendimi çevremdeki birçok kişiden daha başarısız hissediyorum.
- ☐2 Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
- ☐3 Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

**4**
- ☐0 Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
- ☐1 Her şeyden eskisi gibi hoşlanmıyorum.
- ☐2 Artık hiçbir şey tam anlamıyla zevk vermiyor.
- ☐3 Her şeyden sıkılıyorum.

**5**
- ☐0 Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
- ☐1 Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.
- ☐2 Sağlık endişem nedeniyle başka şeyleri düşünmem zorlaşıyor.
- ☐3 Sağlığımdan o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.

**6**
- ☐0 Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.
- ☐1 Cezalandırılabileceğimi seziyorum.
- ☐2 Cezalandırılmayı bekliyorum.
- ☐3 Cezalandırıldığımı hissediyorum.

**7**
- ☐0 Kendimden hoşnutum
- ☐1 Kendimden pek hoşnut değilim.
- ☐2 Kendime kızıyorum.
- ☐3 Kendimden nefret ediyorum.

**8**
- ☐0 Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
- ☐1 Zayıf yanlarım ve hatalarımdan dolayı kendi kendimi eleştiririm.
- ☐2 Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.
- ☐3 Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.

**9**
- ☐0 Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
- ☐1 Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor.
- ☐2 Kendimi öldürmek isterdim
- ☐3 Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.

**10**
- ☐0 İçimden her zamankinden fazla ağlamak gelmiyor.
- ☐1 Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
- ☐2 Çoğu zaman ağlıyorum.
- ☐3 Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

**11**
- ☐0 Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
- ☐1 Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.
- ☐2 Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
- ☐3 Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.

**12**
- ☐0 Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
- ☐1 Eskisine göre daha kolay kızıyor veya sinirleniyorum.
- ☐2 Şimdi hep sinirliyim.
- ☐3 Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

**13**
- ☐0 Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.
- ☐1 Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum
- ☐2 Karar verirken eskisine göre çok güçlük çekiyorum.
- ☐3 Artık hiç karar veremiyorum.

**14**
- ☐0 Aynaya baktığımda kendimde bir değişiklik görmüyorum.
- ☐1 Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibime geliyor.
- ☐2 Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
- ☐3 Kendimi çok çirkin buluyorum.

**15**
- ☐0 Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
- ☐1 Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
- ☐2 Bir şeyler yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
- ☐3 Hiçbir şey yapamıyorum.

**16**
- ☐0 Her zamanki gibi uyuyabiliyorum.
- ☐1 Eskiden olduğu gibi uyuyamıyorum.
- ☐2 Her zamankinden bir iki saat daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum.
- ☐3 Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum.

**17**
- ☐0 Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
- ☐1 Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
- ☐2 Yaptığım her şey beni yoruyor.
- ☐3 Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

**18**
- ☐0 İştahım her zamanki gibi.
- ☐1 İştahım eskisi kadar iyi değil.
- ☐2 İştahım çok azaldı.
- ☐3 Artık hiç iştahım yok.

**19**
- ☐0 Son zamanlarda kilo vermedim.
- ☐1 İki kilodan fazla kilo verdim.
- ☐2 Dört kilodan fazla kilo verdim.
- ☐3 Altı kilodan daha fazla kilo verdim

**20**
- ☐0 Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
- ☐1 Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
- ☐2 Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
- ☐3 Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

**21**
- ☐0 Cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim
- ☐1 Cinsel konulara eskisinden daha az ilgiliyim.
- ☐2 Cinsel konulara şimdi çok daha az ilgiliyim.
- ☐3 Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.

## EK.3 PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ

# Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

## Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/_____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

**1** Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____

**2** Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı?_____ dakika

**3** Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____

**4** Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____saat

**5** Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

| | Haftada | Hiç | 1'den az | 1 - 2 kez | 3'ten Çok |
|---|---|---|---|---|---|
| a | 30 dakika içinde uykuya dalamadınız | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| b | Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| c | Tuvalete gittiniz | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| d | Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| e | Aşırı derecede üşüdünüz | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| f | Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| g | Kötü rüyalar gördünüz | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| h | Ağrı duydunuz | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| i | Diğer nedenler | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| j | Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |

**6** Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

❑0 Çok iyi ❑1 Oldukça iyi ❑2 Oldukça kötü ❑3 Çok kötü

**7** Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?

❑0 Hiç ❑1 Haftada 1'den az ❑2 Haftada 1 - 2 kez ❑3 Haftada 3'ten çok

**8** Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

❑0 Hiç ❑1 Haftada 1'den az ❑2 Haftada 1 - 2 kez ❑3 Haftada 3'ten çok

**9** Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

❑0 Hiç problem oluşturmadı ❑2 Bir dereceye kadar problem oluşturdu
❑1 Yalnızca çok az bir problem oluşturdu ❑3 Çok büyük bir problem oluşturdu

**10** Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

❑0 Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok ❑2 Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
❑1 Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var ❑3 Partner aynı yatakta

**11** Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkta yaşadığınızı sorun.

| | Haftada → | Hiç | 1'den az | 1 - 2 kez | 3'ten çok |
|---|---|---|---|---|---|
| a | Gürültülü horlama | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| b | Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| c | Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| d | Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| e | Diğer huzursuzluklarınız: | ❑0 | ❑1 | ❑2 | ❑3 |

## EK.4 KISA FORM-36

# SF-36 (Kısa Form 36)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/_____

**Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacındadır. Size en uygun yanıtı verin.**

**B1**

1) Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

| Mükemmel | Çok iyi | İyi | Orta | Kötü |
|---|---|---|---|---|
| ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑4 | ❑5 |

**B2**

2) Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

| | Çok daha iyi | Biraz iyi | Hemen hemen aynı | Biraz daha kötü | Çok daha kötü |
|---|---|---|---|---|---|
| Bir yıl öncesinden | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑4 | ❑5 |

**B3**

Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

| | Evet, Çok Kısıtlı | Evet, Biraz Kısıtlı | Hayır, Hiç Kısıtlı Değil |
|---|---|---|---|
| 3) Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| 4) Bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| 5) Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| 6) Birkaç kat merdiven çıkmak | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| 7) Bir kat merdiven çıkmak | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| 8) Eğilmek, diz çökmek, çömelmek, diz çökmek | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| 9) Bir kilometreden fazla yürümek | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| 10) Birkaç yüz metre yürümek | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| 11) Yüz metre yürümek | ❑1 | ❑2 | ❑3 |
| 12) Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek | ❑1 | ❑2 | ❑3 |

**B4**

Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

| | Evet | Hayır |
|---|---|---|
| 13) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı? | ❑1 | ❑2 |
| 14) Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz? | ❑1 | ❑2 |
| 15) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı? | ❑1 | ❑2 |
| 16) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor - çaba sarf ettiniz mi?) | ❑1 | ❑2 |

**B5**

Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

| | Evet | Hayır |
|---|---|---|
| 17) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı? | ❑1 | ❑2 |
| 18) Arzu ettiğinizden daha az işi mi tamamlayabildiniz? | ❑1 | ❑2 |
| 19)İşinizle veya diğer aktivitelerinizle ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı? | ❑1 | ❑2 |

**B6**

20) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

| Hiç Etkilemedi | Çok Az | Orta Derecede | Epeyce | Çok Fazla |
|---|---|---|---|---|
| ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑4 | ❑5 |

**B7**

21) Son 4 hafta içinde vücudunuzda ne kadar ağrı oldu?

| Hiç Olmadı | Çok Az | Hafif | Orta | Çok | Pek Çok |
|---|---|---|---|---|---|
| ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑4 | ❑5 | ❑6 |

**B8**

22) Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

| Hiç Etkilemedi | Biraz etkiledi | Orta Derecede | Epey Etkiledi | Çok Etkiledi |
|---|---|---|---|---|
| ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑4 | ❑5 |

**B9**

Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için, sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

| | Sürekli | Çoğu zaman | Epey zaman | Bazen | Ara sıra | Hiç bir zaman |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 23) Kendinizi yaşam dolu olarak hissettiniz mi? | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑4 | ❑5 | ❑6 |
| 24) Çok sinirli biri oldunuz mu? | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑4 | ❑5 | ❑6 |
| 25) Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu? | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑4 | ❑5 | ❑6 |
| 26) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi? | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑4 | ❑5 | ❑6 |
| 27) Çok enerjik oldunuz mu? | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑4 | ❑5 | ❑6 |
| 28) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi? | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑4 | ❑5 | ❑6 |
| 29) Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi? | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑4 | ❑5 | ❑6 |
| 30) Mutlu, sevinçli bir insan oldunuz mu? | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑4 | ❑5 | ❑6 |
| 31) Yorgunluk hissettiniz mi? | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑4 | ❑5 | ❑6 |

**B10**

32) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

| Sürekli | Çoğu zaman | Bazen | Ara sıra | Hiç bir zaman |
|---|---|---|---|---|
| ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑4 | ❑5 |

**B11**

Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

| | Kesinlikle doğru | Çoğunlukla doğru | Emin değilim | Çoğunlukla yanlış | Kesinlikle yanlış |
|---|---|---|---|---|---|
| 33) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑4 | ❑5 |
| 34) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım. | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑4 | ❑5 |
| 35) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum. | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑4 | ❑5 |
| 36) Sağlığım mükemmeldir. | ❑1 | ❑2 | ❑3 | ❑4 | ❑5 |

Ware JE Jr1, Sherbourne CD (1992) Med Care. 1992 Jun;30(6):473-83

## EK 5. SARC-F SKALASI

**TABLO 3:** SARC-F skalası[25]

| Komponent | Soru | Skorlama |
|---|---|---|
| Kuvvet | 4.5 kg'ı kaldırmada ya da taşımada ne kadar zorlanırsınız? | Hiç=0<br>Biraz=1<br>Çok veya imkansız=2 |
| Yürümede yardım | Bir odaya ne kadar zorlukla yürürsünüz? | Hiç=0<br>Biraz=1<br>Çok, yardımla veya imkansız=2 |
| Sandalyeden kalkma | Sandalye veya yataktan transferde ne kadar zorlanırsınız? | Hiç=0<br>Biraz=1<br>Çok veya yardım olmadan imkansız=2 |
| Merdiven çıkma | 10 basamak merdiven çıkmakta ne kadar zorlanırsınız? | Hiç=0<br>Biraz=1<br>Çok veya imkansız=2 |
| Düşmeler | Geçen yıl kaç kez düştünüz? | Hiç=0<br>1-3 düşme=1<br>>4 düşme=2 |

# EK 6. ETİK KURUL BELGELERİ

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

**Sayı** : E.Kurul –**E2-22-1740** No'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği'nden "Fibromiyalji Sendromuna Eşlik Eden Sarkopenide Metabolomik Profil Farklılıklarının Belirlenmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

27/04/2022

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan K.Çetindağ

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197--721198

# EK 6. ETİK KURUL BELGELERİ (DEVAMI)

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|---|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Fibromiyalji Sendromuna Eşlik Eden Sarkopenide Metabolomik Profil Farklılıklarının Belirlenmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | - |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | |
|---|---|
| **ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI** | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| **BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:** | Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile ilişki | | Katılım * | İmza |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji | Ankara Şehir Hastanesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☑ | E ☒ | |
| Prof. Dr. İlkan TATAR | Anatomi | Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☑ | E ☒ | |
| Prof. Dr. Dilek ŞAHİN | Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji | Ankara Şehir Hastanesi | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☐ | E ☐ | |
| Prof . Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR | Tıbbi Onkoloji | Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ) | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☑ | E ☑ | |
| Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT | Farmakoloji | Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | |
| Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN | Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon | Ankara Şehir Hastanesi | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | |
| Prof. Dr. Bedia DİNÇ | Tıbbi Mikrobiyoloji | Ankara Şehir Hastanesi (S.B.Ü ) | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☑ | E ☑ | |
| Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji | Ankara Şehir Hastanesi | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | |
| Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK | Acil Tıp | Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ) | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | |
| Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN | Anestezi ve Reanimasyon | Ankara Şehir Hastanesi | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☑ | E ☑ | |
| Doç.Dr. Dilek ÖZTAŞ | Halk Sağlığı | Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ) | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☐ | E ☐ | |
| Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU | Gastroenteroloji Cerrahisi | Ankara Şehir Hastanesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☑ | E ☒ | |
| Sağ. Mens. Olm. Üyc. M.ehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ | İktisat Maliye | Emekli | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☐ | E ☐ | |
| Av. Mesut KELEKÇİBAŞI | Hukuk | Serbest Avukat | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☐ | E ☐ | |
| Mühendis Merve ÖZYÜKSEL | Biyomedikal Mühendis | Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☑ | E ☑ | |

*:Toplantıda Bulunma

**2 Nolu Etik Kurul Başkanının**
**Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat Emre CANPOLAT**
**İmza:**

# EK 7. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

| FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | | |
|---|---|---|
| | Tarih / Versiyon | Sayfa |
| TİTCK-KAD-D2 | 05.05.2019 / Ver3.0 | 1/2 |

Hastanemizde Doç. Dr. Emre Adıgüzel'in sorumlu araştırmacısı olduğu "Fibromiyalji sendromuna eşlik eden sarkopenide metabolomik profil farklılıklarının belirlenmesi" isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır. Bu çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni Fibromiyalji sendromuna sahip olmanızdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu çalışma, Ankara Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi'nde yapılmaktadır.

Fibromiyalji (FM), uzun süreli yaygın ağrı, yorgunluk, bilişsel fonksiyon bozuklukları (hafıza ve dikkat eksikliği problemleri), psikolojik problemler, uyku bozuklukları ve diğer fonksiyonel semptomlar ile karakterize kas-iskelet sisteminin uzun süreli ağrı sendromudur. Sarkopeni fiziksel engellilik, düşük hayat kalitesi ve ölüm gibi istenmeyen sonuçlara yol açabilen , iskelet kas kütlesinin ve gücünün ilerleyici ve genel kaybı ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır.

Araştırmamızın amacı; Fibromiyalji tanılı hastalarda eşlik eden sarkopeni varlığını tespit etmek ve bunun kandaki bazı maddelerde değişikliğe neden olup olmadığını belirlemektir. Bu çalışmayla hastalıkların mekanizması ile ilgili bilgi sahibi olmak ve bunun erken tanı ve tedaviye yardımcı olması amaçlanmaktadır. Gönüllülerin araştırmamıza devam etmesini gerektiren süre yapılacak anlık değerlendirmelerle sınırlıdır. Bu sürenin yarım gün olması beklenmektedir. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı en az 60 (40 hasta, 20 sağlıklı) olarak belirlenmiştir. Araştırmaya alınacak gönüllüler Ankara Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi polikliniklerine başvuran Fibromiyalji tanılı hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden seçilecektir. Gönüllülere demografik veriler, hastalıklarla ilgili anket değerlendirmeleri, semptom sorgulamaları yapılacaktır. Ayrıca gönüllülerin sarkopeni araştırması açısından boyu, bioempedans cihazı ile kas kütlesi, el dinamometresi ile el kavrama gücü, baldır ve kol çevresi kalınlığı ölçülecektir. Gönüllülere 6 dakika yürüme testi uygulanacak ve yürüme hızı hesaplanacaktır. Gönüllülerden çalışmaya katıldıkları anda kan serum örneği toplanacak ve bu örneklerden hastalıkların nedenini ve doğasını aydınlatmak amacıyla biyolojik maddelerin analizi yapılacaktır. Bu analiz rutin olarak yapılan bir işlem olmadığı için ülkemizde belirli merkezlerde yapılmaktadır. Bu nedenle sizden alınacak olan kan örneklerinin analizleri Hacettepe Üniversitesi'nde yapılacaktır. Bu araştırmadan elde edilecek detaylı analiz sonuçları, hastalık hakkında hangi mekanizmaların rol oynadığını gösterecektir. Araştırmanın bu kısmı tamamlandıktan sonra ilerleyen dönemde hastalıkta rol oynayan mekanizmalara yönelik biyobelirteç analizi yapılması da planlanmaktadır.Bunun için sizden herhangi bir ek kan alınmayacak, bu araştırma kapsamında alınmış olan kan örnekleri biyobelirteç analizi için yeterli olacaktır. Bunun dışında kendi hastanemizde rutin olarak bakılan kan değerleriniz de kaydedilecektir.

| FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | | |
|---|---|---|
| | Tarih / Versiyon | Sayfa |
| TİTCK-KAD-D2 | 05.05.2019 / Ver3.0 | 2/2 |

Araştırmada gönüllülere herhangi bir ek tedavi uygulanmayacaktır. Araştırmamızda deneysel tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Gönüllülerin kan alım işlemine bağlı riskler haricinde (bu araştırmadaki kan alım işlemleri normal kan alım işlemleriyle aynıdır.) maruz kalacağı ek herhangi bir risk veya rahatsızlık bulunmamaktadır. Bu araştırmada tüm ölçümler sorumlu hekim tarafından yapılacak ve emniyetiniz için tüm tedbirler alınacaktır. Gönüllülere verilecek herhangi bir tazminat bulunmamaktadır. Çalışma kapsamında sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Gönüllülere ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Gönüllülerin sorumlulukları, anketlere ve ölçümlere katılmak ve kan vermektir. Araştırmaya katılım isteğe bağlıdır ve gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir.

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde uzmanlık tezi olarak tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri sizin orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimde bulunabilecek, ancak bu bilgiler gizli tutulacak, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla siz veya kanuni temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız. Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya kanuni temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

Araştırma, kendi haklarınız veya araştırmayla ilgili herhangi bir olumsuz olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için temasa geçebileceğiniz kişi: Doç. Dr. Emre Adıgüzel'dir. Günün 24 saatinde erişebileceğiniz telefon numarası: 05077630807'dir. Bu araştırmada katılımınızı sona erdirmemiz gereken bir durum bulunmamakla birlikte istediğiniz anda araştırmadan çekilebilirsiniz.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün adı/soyadı/imzası/tarih (Gerekiyorsa anne ve baba veya kanuni temsilcinin adı/soyadı/imzası/tarih)

Sorumlu doktorun adı/soyadı/imzası/tarih

# EK 8. HASTA TAKİP FORMU ÖRNEĞİ

**FİBROMİYALJİ SENDROMUNA EŞLİK EDEN SARKOPENİDE METABOLOMİK PROFİL FARKLILIKLARININ BELİRLENMESİ**

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALAR İÇİN DEĞERLENDİRME FORMU**

Ad-Soyad: Telefon:

Yaş: Cinsiyet: E / K

Meslek: Eğitim durumu:

Medeni Durumu:

Boy (m): Kilo (kg) : BMI(kg/m$^2$) :

Alkol-Sigara kullanım öyküsü:

Ek hastalıklar:

HT: DM: KAH: Hiperlipidemi: Tiroid Hast: Diğer:

Hastalık Süresi:

Kullandığı İlaçlar:

Rutin Kan Tetkikleri:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| WBC | | Cre | | LDL | |
| Hb | | BUN | | HDL | |
| PLT | | GFR | | Total kolesterol | |
| Sedim | | Glukoz | | TSH | |
| CRP | | Albumin | | T4 | |
| Vitamin D | | Total Protein | | | |
| Vitamin B12 | | ALT | | | |
| PTH | | AST | | | |

Fibromiyalji Etki Anketi Skoru:

Beck Depresyon Envanteri Skoru:

Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi Skoru:

El Sıkma Kuvveti:

SF-36 yaşam kalitesi ölçeği:



SARC-F Skalası:

Yürüme Hızı:

Yağsız Vücut Kütlesi: yağ yüzdesi: vücut yağsız kütle indeksi:

Baldır çevresi (cm):

# ÖZGEÇMİŞ

**Adı soyadı:** Alperen ALTUNAY

**Doğum tarihi:**

**Doğum yeri:**

**Yabancı dili:** İngilizce

**E-posta adresi:**

**Telefon:**

**Eğitim Bilgileri:**

**Üniversite:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Lise:** Bolu Fen Lisesi

**Mesleki Deneyim:**

Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi - Pratisyen Hekim

SBÜ Ankara Fizik Tedavi Rehabilitasyon SUAM ve Ankara Şehir Hastanesi-FTR Anabilim Dalı Asistan Hekim

**Üye olduğu dernekler:**

Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzman Hekimleri Derneği

Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği