

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA PLAZMA NESFATİN-1
DÜZEYİNİN KLİNİK VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Muhammet Şahin ELBASTI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Arif GÜLKESEN**

**ELAZIĞ
2021**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Arif GÜLKESEN

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Arif GÜLKESEN

_____ **Danışman**

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve tamamlanması süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Arif GÜLKESEN'e, hasta takibindeki yaklaşımlarından ve eğitime katkılarından dolayı Prof. Dr. Arzu KAYA'a, Doç. Dr. Gürkan AKGÖL'e, Dr. Öğr. Üyesi Gökhan ALKAN'a,

Tez çalışmamda gösterdiği yardımdan dolayı Prof. Dr. Dilara KAMAN'a,

Tez çalışmamın istatistiksel kısmında yardımlarından dolayı Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA'ya,

İhtisasımın ilk yıllarında hastaya yaklaşımı öğrendiğim değerli uzman arkadaşlarım Uzm. Dr. Ali GÜRBÜZ'e, Uzm. Dr. Engin APAYDIN'a, Uzm. Dr. Ayşe Ukbe BAYKUT'a, Uzm. Dr. Gökçe BAŞKAN KÜÇÜKER'e, Uzm. Dr. Mehmet KÜÇÜKER'e, Uzm. Dr. Canan GÜR'e, Uzm. Dr. Mahmut ÇAKILLI'ya, Uzm. Dr. Mustafa Cihan AKÇA'ya,

Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarım Dr. Semra DİNÇ'e, Dr. Şahizer AYAS'a, Dr. Muhammed KORKMAZ'a, Dr. Emine YILDIRIM USLU'ya, Dr. Ebru TOKAY'a, Dr. İlknur TAŞ'a,

Beraber çalıştığımız ve her türlü desteği esirgemeyen klinik sorumlu hemşiremiz Şükran SAĞIN'a, klinikte beraber çalışmaktan zevk duyduğum hemşirelerimiz, fizyoterapistlerimiz, personellerimiz ve sekreterimize,

Her zaman yanımda olan, desteğini hiç bir zaman esirgemeyen meslektaşım, eşim Dr. Banu ELBASTI'ya,

Her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen ve bu günlere gelmemde çok büyük emekleri ve fedakârlıkları olan değerli annem Belgin ELBASTI'ya, babam Hıdır ELBASTI'ya, kardeşlerim Fatih ELBASTI ve Burcu ELBASTI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı; fibromiyalji sendromunda (FMS) ağrı şiddeti, hastalık aktivitesi, anksiyete, depresyon, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi gibi klinik parametreler ile serum nesfatin-1 düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Çalışmaya 18-65 yaş arası, 82 FMS tanılı hasta ve 82 kontrol hastası alındı.

Hastaların ağrısı vizüel analog skalası (VAS), fonksiyonel durumu fibromiyalji etki anketi (FEA), duygu durumları Beck depresyon (BECK-D) ve Beck anksiyete (BECK-A) ölçeği, uyku bozukluğu Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI) , yaşam kalitesi Short Form-36 (SF-36) ile değerlendirildi. Hastaların rutin kontrolleri için bakılan tam kan sayımı, kan sedimentasyon değerleri, serum C-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF), karaciğer fonksiyon testlerinden; alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST), kreatin kinaz (CK), kreatinin, parathormon (PTH), D vitamini ve tiroid stimulan hormon (TSH) tetkikleri yapıldı. Nesfatin-1 düzeyleri, ELISA yöntemi kullanılarak tespit edildi, ölçülen değerler ng/L cinsinden kaydedildi.

Fibromiyalji sendromlu hastalar ile kontrol hastaları arasında demografik özellikler açısından anlamlı bir fark yoktu. Klinik parametreler karşılaştırıldığında, FMS hastalarında FEA, VAS, BECK-A, BECK-D ve PUKI skorları kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). Fibromiyalji sendromlu hastaların yaşam kalitesi skorları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.05$). Serum nesfatin-1 konsantrasyonu FMS'li hastalarda anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). Fibromiyalji sendromlu hasta grubunda nesfatin-1 ile BECK-A skoru, BECK-D skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon ($p < 0.05$) saptanırken, nesfatin-1 ile vücut kitle indeksi (VKI) arasında anlamlı negatif korelasyon ($p < 0.05$) saptandı.

Düşük plazma nesfatin-1 seviyeleri FMS'deki patolojik değişikliklere katkıda bulunabilir. Ek olarak nesfatin-1, FMS'de anksiyete ve depresyon ile ilişkili yanıtların arabuluculuğunda da yer alabilir.

Anahtar Kelimeler: FMS, nesfatin-1, anksiyete, depresyon, yaşam kalitesi

ABSTRACT

THE EFFECT OF PLASMA NESFATIN-1 LEVEL ON CLINICAL AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA SYNDROME

The aim of this study is; to investigate the relationship between serum nesfatin-1 level and clinical parameters such as pain intensity, disease activity, anxiety, depression, sleep quality and quality of life in fibromyalgia syndrome (FMS).

Eighty two patients with FMS and 82 control patients, aged 18-65 years, were included in the study.

Patients; pain visual analogue scale (VAS), functional status fibromyalgia impact questionnaire (FEA), moods Beck depression (BECK-D) and Beck anxiety (BECK-A) scale, sleep disorder Pittsburgh Sleep Quality Index (PUKI), quality of life Short Form -36 (SF-36). From the complete blood count, blood sedimentation values, serum C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), liver function tests for the routine control of the patients; alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST), creatine kinase (CK), creatinine, parathyroid hormone (PTH), vitamin D and thyroid stimulating hormone (TSH) tests were performed. Nesfatin-1 levels were determined using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method, measured values were recorded in ng/L.

There was no significant difference in demographic characteristics between patients with fibromyalgia syndrome and control patients. When clinical parameters were compared, FEA, VAS, BECK-A, BECK-D and PUKI scores were significantly higher in FMS patients compared to controls ($p < 0.05$). Quality of life scores of patients with fibromyalgia syndrome were significantly lower than the control group ($p < 0.05$). Serum nesfatin-1 concentration was significantly lower in patients with FMS ($p < 0.05$). Significant positive correlation ($p < 0.05$) was found between nesfatin-1 and BECK-A score and BECK-D score in patients with fibromyalgia syndrome, while significant negative correlation was found between nesfatin-1 and body mass index (BMI) ($p < 0.05$) was detected.

Low plasma nesfatin-1 levels may contribute to pathological changes in FMS. Additionally, nesfatin-1 may be involved in the mediation of anxiety and depression-related responses in FMS.

Keywords: FMS, nesfatin-1, anxiety, depression, quality of life



İÇİNDEKİLER

DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Fibromiyalji Sendromu	1
1.1.1. Tarihçe	1
1.1.2. Tanım	1
1.1.3. Epidemiyoloji	1
1.1.4. Etiyopatogenez	2
1.1.4.1. Genetik Faktörler	2
1.1.4.2. İmmün Sistem Değişiklikleri	2
1.1.4.3. Uyku Bozuklukları	3
1.1.4.4. Nöropeptid ve Nöroendokrin Bozukluklar	3
1.1.4.5. Ağrı Modülasyon Bozukluğu ve Santral Sensitizasyon	4
1.1.4.6. Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu	5
1.1.4.7. Çevresel Faktörler	6
1.1.4.8. Kas işlevlerinde bozukluklar	6
1.1.5. Klinik bulgular	7
1.1.5.1. Kas İskelet Sistemi ile ilgili semptomlar	7
1.1.5.2. Kas iskelet sistemi dışı semptomlar	7
1.1.6. Fizik Muayene ve Laboratuar Bulguları	8
1.1.7. Fibromiyalji Sendromunun Sınıflandırılması	9
1.1.8. Tanı	10
1.1.9. Ayırıcı Tanı	14
1.1.10. Tedavi	16
1.1.10.1. Farmakolojik tedavi	16

1.1.10.2. Nonfarmakolojik tedavi	17
1.1.11. Prognoz	19
1.2. Nesfatin-1	19
1.2.1. Nesfatin-1'in yapısı ve sentezlenmesi	19
1.2.2. Nesfatin-1'in iştah üzerine etkisi ve obezite	21
1.2.3. Nesfatin-1 ve stres	23
1.2.4. Nesfatin-1 ve anksiyete	23
1.2.5. Nesfatin-1 ve Depresyon	24
1.2.6. Nesfatin-1 ve Kardiyovasküler Sistem	24
1.2.7. Nesfatin-1 ve Glukoz Metabolizması	25
1.2.8. Nesfatin-1 ve Gastrointestinal Sistem	25
1.2.9. Nesfatin-1 ve Uyku Bozukluğu	25
2. GEREÇ VE YÖNTEM	26
2.1. Hasta ve Kontrol Grubu	26
2.2. Klinik Değerlendirme	26
2.2.1. Demografik Özellikler	26
2.2.2. Visual Analog Skala (VAS)	26
2.2.3. Beck Depresyon Ölçeği (BECK-D)	27
2.2.4. Beck Anksiyete Ölçeği (BECK-A)	27
2.2.5. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI)	27
2.2.6. Fibromiyalji Etki Anketi (FEA)	28
2.2.7. SF-36 (Short Form-36) Yaşam Kalitesi Ölçeği	29
2.3. Biyokimyasal Değerlendirme	29
2.4. İstatistiksel Analizler	30
3. BULGULAR	31
4. TARTIŞMA	37
5. KAYNAKLAR	44
6. EKLER	61
7. ÖZGEÇMİŞ	70

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	1990 ACR tanı kriterleri	11
Tablo 2.	ACR 2010 tanı kriterleri	12
Tablo 3.	2013 FMS Alternatif Tanı Kriterleri	14
Tablo 4.	FMS ayırıcı tanısı	15
Tablo 5.	Farmakolojik tedavide dünyada sıklıkla kullanılan ilaçların etkileri	16
Tablo 6.	Farmakolojik tedavide kullanılan ilaçların farmakolojik profilleri	17
Tablo 7.	FMS’ de uygulanan eğitim programları	18
Tablo 8.	FMS ve kontrol grubunda yaş, boy, kilo ve VKI dağılımı	31
Tablo 9.	FMS ve kontrol grubu eğitim durumu	31
Tablo 10.	FMS ve kontrol grubu medeni durum	31
Tablo 11.	FMS ve kontrol grubu menopoz durumu	32
Tablo 12.	FMS ve kontrol grubu çalışma durumu	32
Tablo 13.	FMS ve kontrol grubu sigara alışkanlığı	32
Tablo 14.	FMS ve kontrol grubu laboratuvar parametreleri	33
Tablo 15.	FMS ve kontrol grubu nesfatin-1 düzeyleri	33
Tablo 16.	FMS ve kontrol grubu VAS, BECK-A, BECK-D ve PUKI skorları	33
Tablo 17.	FMS ve kontrol grubu BECK-A, BECK-D ve PUKI subgrup oranları	34
Tablo 18.	FMS ve kontrol grubu SF-36 ve FEA skorları	34
Tablo 19.	FMS ve kontrol grubu nesfatin-1 ile korelasyonlar	35
Tablo 20.	FMS ve kontrol grubu nesfatin-1 ile BECK-A, BECK-D ve PUKI kategorik verilerinin karşılaştırılması	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Primer FMS sınıflandırması	10
Şekil 2. Nesfatin-1 molekülünün sentezlenmesi	20



KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ACR	: American College of Rheumatology
AgRP	: Aguti ilişkili protein
ALT	: Alanin aminotransferaz
ARC	: Arkuat
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
AYS	: Ağrı yerleşim skoru
α-MSH	: α -Melanosit stimule edici hormon
BDNF	: Beyin türevli nörotrofik faktör
BDT	: Bilişsel davranışsal tedavi
BECK-A	: Beck anksiyete ölçeği
BECK-D	: Beck depresyon ölçeği
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca⁺²	: Kalsiyum
CART	: Kokain ve amfetamin düzenleyici transkript
CK	: Kreatin kinaz
CRF	: Kortikotropin salgılayan faktör
CRFR	: Kortikotropin salgılayan faktör reseptörü
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diabetes mellitus
EEG	: Elektroensefalografi
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
EMG	: Elektromiyografi
ERK	: Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz
FEA	: Fibromiyalji etki anketi
FMS	: Fibromiyalji sendromu
GABA	: Gama aminobütirik asit
GH	: Büyüme Hormonu
HHA	: Hipotalamo hipofizer adrenal

5-HT	: 5-Hidroksitriptamin
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL	: İnterlökin
ISV	: İntraserebroventriküler
KYS	: Kronik yorgunluk sendromu
MCH	: Melanin concentrating hormon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik asit
NA	: Noradrenalin
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
Non-REM	: Non-Rapid Eye Movement
NPY	: Nöropeptit Y
NUCB2	: Nükleobindin 2
Plt	: Platelet
POMC	: Proopiomelanokortin
PTH	: Parathormon
PUKI	: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
PVN	: Paraventriküler
RF	: Romatoid faktör
SES	: Semptom Etkilenme Sorgulanması
SF-36	: Kısa Form-36
SS	: Symptom Severity Scale
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü-alfa
TRH	: Tirotropin serbestleştirici hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VAS	: Vizüel analog skolası
VKI	: Vücut kitle indeksi
WPI	: Widespread Pain Index

1. GİRİŞ

1.1. Fibromiyalji Sendromu

1.1.1. Tarihçe

Hipokrat'tan bu yana, sağlıklı fiziksel bir görünüm, kronik ağrı, birden çok somatik şikayetlerle seyreden, uzun süreli bir hastalıktan bahsedilmiştir (1). Froriep 1843 yılında bu hastalığı kasta ağrılı noktalarla birlikte olan romatizmal bir durum olarak tanımlamıştır (1).

Fibrosit terimi 1904'te Gowers tarafından ortaya atılmıştır (2). Hench 1976 yılında bu hastalıkta inflamatuvar bir sürecin bulunmadığını bundan dolayı fibrözite yerine fibröz doku (fibro) ve kastaki ağrı (miyalji) anlamına gelen fibromiyalji teriminin kullanılmasının daha doğru olacağını vurgulamıştır (3). Goldenberg tarafından 1987'de FMS terimi önerilmiş, yine aynı yıl içinde Amerikan Tıp Birliği tarafından FMS özürölülüğüne yol açan bir hastalık olarak kabul edilmiştir (4).

1.1.2. Tanım

Fibromiyalji yaygın vücut ağrısı, uyku bozukluğu, yorgunluk, anksiyete ve kognitif fonksiyonlarda bozulma ile giden sebebi bilinmeyen kronik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (5).

1.1.3. Epidemiyoloji

Osteoartritten sonra FMS en sık gözlenen romatizmal hastalıktır. Hastalığın görülme sıklığı romatoloji kliniklerinde %10-20 olarak bulunmuştur. Prevalansı kullanılan tanı kriterlerine göre %2-8 arasında değişmektedir (6).

Tüm ırklarda FMS, her yaş ve cinsiyette izlenebilmekle beraber en sık 40-60 yaş arası ve kadın hastalarda görülmektedir. Hastaların %85-90'ını kadınlar oluşturmaktadır (7).

Marques ve ark.'nın 2017 yılında yaptığı sistematik derlemede FMS prevalansının %0,2 ile %6,6, kadınlarda %2,4 ile 6,8, kentlerde %0,7 ile %11,4, kırsal alanlarda %0,1 ile %5,2 arasında olduğu ve özel popölasyonlarda %0,6 ile %15 arasında değiştiğı belirtilmiştir (8).

1.1.4. Etyopatogenez

Fibromiyalji sendromunun etyopatogenezi halen net olarak belli değildir. Son yıllardaki çalışmalarda hastalığın patogeneze ışık tutmaya yönelik birçok farklı mekanizma ortaya atılmış olup genel düşünce multifaktöriyel olduğu yönündedir (9).

1.1.4.1. Genetik Faktörler

Genetik faktörler FMS etyopatogenezinde net olarak ispatlanmamış olmakla birlikte önemli rol oynar. Arnold ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, FMS tanısı almış hastaların birinci derece yakınlarında FMS gelişme riskinin 8 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (10). Başka bir çalışmada da FMS' li hastaların birinci derece yakınlarında, genel popülasyonla karşılaştırıldığında FMS gelişme riskinin 13,6 kat daha fazla olduğu görülmüştür (11). Yunus ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada insan lökosit antijeni ile ilişkili bir genin FMS etyopatogenezinde rol oynayabileceğini gösterilmiştir (12). Burda ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir araştırmada ise FMS'lilerin %67'sinde, sağlıklı grubun ise %30'unda DR4 antijeni saptanmıştır. Ayrıca bu hastalarda histokompatibilite antijeni açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır (13). Aday genler üzerine yapılan genomik ilişkilendirme ve bağlantı çalışmaları bazı genetik faktörlerle FMS arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmıştır (11). Serotonerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerdeki genlerde ortaya çıkan polimorfizmlerin FMS etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (14).

1.1.4.2. İmmün Sistem Değişiklikleri

Son çalışmalarda, FMS' nin immün sistem ile ilgili bir patolojiden köken alabileceği düşüncesi ortaya atılmış ancak ispatlanamamıştır. Bazı sitokinler ile FMS'nin ilişkisi de net olarak aydınlatılamamıştır ancak araştırmalarda tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β), IL-1Ra, IL-2, IL-6 ve IL8 düzeylerindeki değişikliklerin FMS'nin bazı semptomlarının ortaya çıkmasında artışa neden olduğu ortaya atılmıştır. Bu sitokinlerin nörojenik inflamasyona neden olarak periferik ve santral sensitizasyon mekanizmaları yoluyla ağrının işlenmesinde ve algılanmasında bozukluklar ortaya çıkardığı düşünülmektedir (15).

1.1.4.3. Uyku Bozuklukları

Moldofsky ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada uyku bozukluğunu ağrı eşiğinde azalma, yorgunluk ve kas ağrısı gibi FMS semptomlarına neden olduğu gösterilmiştir (16). Günümüzde ağrı ve uyku bozukluğunun bir kısır döngü içinde olduğuna inanılmaktadır. Uyku bozukluğunun şiddetiyle ağrının şiddeti arasında bağlantı olabilmektedir (17). Jennum ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FMS' lilerin uyku sırasında uyanma sıklığı artmış bulunmuş ve bu durumda solunumsal patolojilerle (apne, hipopne) de bağlantılı bulunmuştur (18). Yapılan farklı bir araştırmada FMS hastalarında sağlıklı gruba kıyasla uykuya dalmada güçlük ve uyku kalitelerinde azalma olduğu gösterilmiştir (19). İlk kez Moldofsky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FMS' lilerin elektroensefalografilerinde (EEG), uyku sırasında anormal paternler saptanmıştır (20). Sağlıklı kişilerde uykunun non-rapid eye movement (non-REM) denilen 4. evresinde, saniyede 1-2 dalganın görülmesi gerekmektedir. Bu evrenin FMS' li hastalarda, saniyede 10-12 dalgalık bir alfa dalgasıyla bölündüğü gösterilmiştir. Bu anormal patern alfa EEG non-REM anomalisi olarak adlandırılır ve hızlı alfa dalgalarının daha yavaş olan delta dalgaları üzerine süperpoze olması ile karakterizedir. FMS ile birlikte olan uyku bozukluğuna alfa-delta uykusu denir (20, 21). Uyku bozukluğunun mu FMS' yi yoksa FMS' nin mi uyku bozukluğunu tetiklediği halen tam olarak netlik kazanmamıştır (22, 23).

1.1.4.4. Nöropeptid ve Nöroendokrin Bozukluklar

Hipotalamo hipofizer adrenal (HHA) aksındaki fonksiyon bozukluğu ile karakterize nöroendokrin disregülasyonun FMS etyopatogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (24, 25). Yapılan çalışmalarda FMS' li hastalarda kortizolün idrarla atılımının azaldığı, diurnal ritmin bozulduğu, adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarısına rağmen adrenal cevapta azalma sonucu serum kortizol seviyelerinin sabah normal veya hafif düşük; akşam saatlerinde ise artmış olduğu saptanmıştır. Bu faktörlerin ağrıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (26). Crafford ve ark.'nın yaptığı çalışmada FMS hastalarında 24 saatlik idrarda serbest kortizol seviyesinin azaldığını ayrıca glukokortikoid düzeylerinde sirkadien dalgalanmanın ortadan kalktığı bildirilmiştir (27). Ayrıca kortikotropin salgılayan faktöre (CRF) cevap olarak ACTH

salınımının arttığını buna karşılık yeterli düzeyde kortizol salgısı artışının olmadığını belirtmişlerdir (27).

Fibromiyalji sendromu bulunan hastalarda hipotalamo hipofizer aksdaki disregülasyon neticesinde büyüme hormonu (GH) ile insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) bazal seviyelerinin düşük olduğu ve stimülasyon sonrası GH salgılanmasının sağlıklı gruba kıyasla daha az olduğu bildirilmiştir (28,29). Fibromiyalji sendromlu hastalarda non-REM uykusunun 4. evresindeki bozukluk bu evredeki düşük GH salgılanması ile ilişkilendirilmiştir (30). Düşük GH salgılanması hastalarda halsizlik, kas gücü zayıflığı ve egzersiz intoleransı ile ilişkili bulunması sebebiyle FMS etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (27-29).

Fibromiyalji sendromunda hipotalamo hipofizer tiroid aksı da bozulduğundan, hastalarda tirotropin serbestleştirici hormona (TRH) yanıt olarak tiroid stimulan hormon (TSH) ve tiroid hormonlarının plazma seviyelerinde de düşüklük saptanmıştır (27).

Fibromiyalji sendromunun kadınlarda daha sık izlenmesi etiyolojide seks hormonlarını akla getirmiştir, fakat genel olarak çalışmalarda FMS hastalarında seks hormon seviyeleri kontrollerden farklı bulunmamıştır (31).

Fibromiyalji sendromlu hastalarda ana şikayet olan ağrı oluşumunda ayrıca çeşitli nörotransmitterler de sorumlu tutulmuştur. Ağrının oluşumunda ağrıyı stimüle eden ve inhibe eden nörotransmitterler arasında dengenin bozulduğu saptanmıştır. Böylece bu hastalarda hiperaljezi ve allodini gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir (32). Santral sinir sisteminde ağrılı uyaranların işlenmesi sırasında substans P eksitator olarak rol oynamakta, serotonin ve norepinefrin ise ağrı algılanmasını inhibitör olarak rol almaktadır. Yapılan farklı çalışmalarda FMS hastalarında kontrol grubuna göre serumda ve beyin omurilik sıvısında substans P düzeyi artmış bulunurken, serotoninin ise azaldığı saptanmıştır (33).

1.1.4.5. Ağrı Modülasyon Bozukluğu ve Santral Sensitizasyon

Nöropeptitlerle ilgili yapılan çalışmalarda FMS’de ağrı modülasyonunun bozulduğu düşünülmektedir. Normalde primer afferentler (A-delta ve C lifleri) aksiyon potansiyelini spinal kord arka boynuza iletir ve buradaki presinaptik uçtan substans P ve eksitator aminoasitler (glutamat, aspartat) salıverilir. Bu nöropeptitler

ikinci sıra ağrı taşıyıcı nöronlarda yer alan postsinaptik reseptörlere tutunarak ağrının bu nöronlarla merkezi sinir sistemine taşınmasını ve ağrının algılanmasını sağlar. Ağrılı uyarının yoğun ve uzaması sonucunda ikinci sıra nöronlarda yer alan postsinaptik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri uyarılarak voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ subüniti açılır ve hücre içinde Ca iyon artışı meydana gelir. Postsinaptik nitrik oksit (NO) üretimi artar ve NO presinaptik eksitator aminoasitlerin salınımını artırır. Bunun sonucunda da ağrı taşıyıcı nöronlar aşırı uyarılabilir duruma gelir buna wind-up fenomeni ya da temporal summasyon adı verilir (34). Arka boynuzda yer alan glial hücreler NO, prostaglandinler ve eksitator nörotransmitterlerle uyarılarak aktive olur ve proinflatuar sitokinler, NO, prostaglandinler, reaktif oksijen radikalleri, adenozin trifosfat (ATP), eksitator aminoasit salgırlar. Bu da sonuçta postsinaptik ağrı taşıyıcı nöronların aşırı uyarılabilirlik halini artırır ve hiperaljezi, allodini gibi semptomlar meydana gelir (34,35). Fibromiyalji hastalarında ağrıya neden olan asıl mekanizmanın hiperaljezi ve allodini olduğu belirtilmektedir. Fibromiyaljide ağrının yanı sıra, sıcak, soğuk, kütanöz ve intramüsküler elektrik gibi farklı birçok duysal uyarana karşı aşırı hassasiyet olduğunu bildirilmiştir (36).

Fibromiyalji ile santral sensitizasyon sendromları grubundaki diğer hastalıkların birlikte sık görülmesi, klinik ve fizyopatolojik mekanizmaların benzerliği FMS gelişiminde en önemli rolü santral sensitizasyonun oynadığını desteklemekle birlikte, bu konudaki araştırmalar devam etmektedir (36). Santral sensitizasyon, santral sinir sistemindeki nosiseptif nöronların normal ya da eşik düzeyin altındaki periferik stimuluslara olan yanıt artışı şeklinde tanımlanmıştır, kronik ağrının fizyopatolojisinde sensitizasyon önemli bir rol üstlenmektedir (37). Santral sensitizasyon sendromları grubunda; FMS, kronik yorgunluk sendromu, fonksiyonel dispepsi, interstisyel sistit, irritabl bağırsak sendromu, temporomandibuler eklem disfonksiyonu, miyofasiyal ağrı, posttravmatik stres bozukluğu ve huzursuz bacak sendromu yer almaktadır (36,38).

1.1.4.6. Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu

Fibromiyalji sendromu etyopatogenezinde otonom sinir sistemi disfonksiyonunun da yer aldığı düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda FMS'de

sempatik aktivitenin arttığı, parasempatik sistemin baskılandığı ve stres ile karşılaşıldığında yeterli sempatik cevabın verilmediği gösterilmiştir (39). Otonom sinir sistemi fonksiyonlarında meydana gelen bu değişiklikler FMS'nin birçok semptomunu açıklayabilir. Fibromiyalji sendromunda asıl şikayet olan ağrı sempatik disfonksiyon nedeniyle oluşabilir. Sempatik aktivite artışıyla beraber salınan katekolaminler nosiseptörlerin aktive olmasına sebep olur. Yapılan çalışmalarda serum ve idrarla atılan katekolamin düzeylerinin normal, nöropeptit Y (NPY) düzeylerinin ise azalmış olduğu gösterilmiştir. Farklı bir çalışmada ise noradrenalin (NA) ve IL-6'ya artmış cevabın olduğu saptanmıştır (40). Ayrıca bu hastalarda sempatik aktivite artışına bağlı olarak anksiyete, kuru ağız, kuru göz, Raynaud benzeri fenomen, irritabl barsak sendromu ve kalp hızında değişiklikler görülebilir (9).

1.1.4.7. Çevresel Faktörler

Fibromiyalji sendromu, genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Fibromiyalji sendromu tanısı alan hastaların öyküsünde genellikle viral bir enfeksiyon, duygusal travma, düşme veya trafik kazası gibi fiziksel travmalar vardır (41). Bir çalışmada hayat boyunca travmatik olaylara maruz kalma, posttravmatik stres bozukluğu bulgularının FMS hastalarında sıklıkla bulunduğu ve semptom şiddetini arttırdığı gösterilmiştir (42). Ayrıca düşük sosyoekonomik düzey, boşanma, sigara, obezite, fiziksel ve cinsel istismar öyküsü FMS gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (43).

1.1.4.8. Kas işlevlerinde bozukluklar

Kaslarda ağrı ve hassasiyet olması sebebiyle kasta yapısal anormallikler olabileceği fikrini akıllara getirmiştir. Fibromiyalji sendromu bulunan hastalardan yapılan kas biyopsilerinde kas liflerinde bazı değişiklikler görülmüş ancak yapısal hasar veya inflamasyon ile uyumlu bulguya rastlanmamıştır (44). Fibromiyalji sendromu bulunan hastaların hassas noktalarında ATP ve fosfokreatinin düzeyinde azalma, mikrosirkülasyonda azalma, kan akımında düşüklük ve kas oksijenlenmesinde bozukluk saptanmıştır (45). Svebak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla elektromiyografi (EMG) çalışmalarında bir farklılık saptamazken; Elert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

kontraksiyonlarda sağlıklı bireylere göre artmış elektromiyelografik kas gerginliği saptamışlardır (46,47).

1.1.5. Klinik bulgular

Fibromiyalji sendromu bulunan hastalarda kas iskelet sistemi ve diğer sistemlerle ilgili çeşitli semptomlar görülebilmektedir (48).

1.1.5.1. Kas İskelet Sistemi ile ilgili semptomlar

Ağrı: Fibromiyalji sendromunda en önemli ve karakteristik şikayet kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısıdır. Ağrının kronik olması 3 aydan uzun süredir devam etmesini ifade etmektedir. Yaygın ağrı ise, vücudun hem alt hem üst vücut yarısında, hem sağında hem solunda ve aksiyal iskelette (boyun, göğüs ön duvarı, torakal omurga, bel) ağrı bulunması durumudur (49). Ağrı hastalar tarafından ‘vücudun her yerinde’, yanıcı, batıcı, sızlayıcı, kemirici olarak tarif edilebilir (50). Hastalarda hiperaljezi ve allodini olabilir (36). Ağrı; sıcaklık değişimleri, duygusal stres, ağır egzersiz, fiziksel travma gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir (1).

Tutukluk: Fibromiyalji sendromlu hastalarda sabahları daha belirgin olup tüm gün sürebilen tutukluk yaygındır. Sadece ellerde değil tüm vücutta hissedilir (51).

Subjektif Şişlik: Vücudun hemen hemen tüm bölgelerinde şişlik tarif edebilirler ancak daha çok el ve ayaklardaki şişliklerden şikayetcidirler. Ancak yapılan muayenelerde objektif bir şişlik bulunmadığından genelde FMS hastalarındaki bu şişlik subjektif şişlik olarak değerlendirilir (52).

1.1.5.2. Kas iskelet sistemi dışı semptomlar

Yorgunluk: Fibromiyalji sendromlu hastaların en az %75’inde yorgunluk şikayeti görülebilmektedir. Bu hastaların nörolojik değerlendirmesinde kas güçsüzlüğü veya nörolojik bir defisit bulunmadığı halde yorgunluk görülebilmektedir. Yorgunluk sabahları ve gün sonunda daha belirgin olmakla birlikte tüm gün sürebilmektedir. Fiziksel aktivite yorgunluğu artırır ve günlük işlerin yapılmasını zorlaştırır (52-54).

Uyku bozukluğu: Fibromiyalji sendromlu hastalarda uyku bozukluğu sık görülür. Hastalar uykularının hafif olduğunu, geceleri sık uyandıklarını ve sabah yorgun bir şekilde yataktan kalktıklarını ifade ederler (4, 55).

Parestezi: Karıncalanma, duyu hissinde kaybolma, iğne batması şeklinde parestezik şikayetler belirtirler. Alt ekstremiteden daha sık olarak üst ekstremitede özellikle parmaklarda ve gövdede rastlanır, ancak segmental dağılım söz konusu değildir (1).

Psikiyatrik ve Kognitif Bozukluklar: Fibromiyalji sendromlu hastalarda depresyon, anksiyete bozukluğu ve posttravmatik stres bozukluğu gibi psikiyatrik bozuklukların sıklığı artmıştır (56). Ayrıca FMS’de kognitif fonksiyonlarda bozuklukta görülebilir. Fibromiyalji sendromlu hastalar çeşitli bilişsel işlerde yaşa uygun kontrollere kıyasla daha düşük performans sergilemektedir. Bu hastalarda ‘fibrofog’ olarak tanımlanan bilişsel fonksiyon, hafıza ve zihinsel fonksiyonlarda bozukluğun yanı sıra unutkanlık da sık görülmektedir (57, 58).

Diğer Semptomlar: Hastalarda baş ağrısı, ağız kuruluğu, göz kuruluğu, kas krampları, Raynaud fenomeni, nonkardiak göğüs ağrısı, mitral valv prolapsusu, ortostatik hipotansiyon, denge bozuklukları gibi semptomlar görülebilir (59). Santral sensitivite sendromları içinde yer alan FMS’de; irritabl barsak sendromu, kadın üretral sendrom, primer dismenore, huzursuz bacak sendromu, temporomandibüler eklemler disfonksiyonu ve migren gibi santral sensitivitenin ön planda olduğu diğer bozukluklar da eşlik edebilmektedir (60).

1.1.6. Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları

Fibromiyalji sendromunun en önemli fizik muayene bulgusu hassas nokta varlığıdır. Spesifik anatomik bölgelerdeki yumuşak doku hassasiyeti olarak tanımlanabilir. Palpasyon sonrası yalnızca hassasiyet olması pozitif kabul edilmez, kişinin ağrı hissettiğini de belirtmesi gerekir (2). Hassas noktanın pozitif kabul edilebilmesi için algometre ile dört kilogramlık basınçla bastırıldığında ağrı duyulması gerekmektedir (61). Muayene eden doktorun tırnak yatağı beyazlaşıyorsa bu doğru basıncı uyguladığı anlamına gelir. Hassas noktaların dışında kontrol noktaları da teyit amaçlı muayene edilmelidir. Kontrol noktaları ön kolun dorsal distal 1/3’lük kısmı, ayak dorsumu 3. metatarsal bölge, el birinci parmağın tırnağı ve

alının ortası şeklinde 4 noktadır (53). Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) 1990 fibromiyalji klasifikasyon kriterlerinde hassas nokta bulunmasına karşılık 2010, 2011 yeni tanı kriterlerinde hassas nokta mevcudiyeti bulunmamaktadır.

Fibromiyalji sendromlu hastaların cildinde maviden mora değişen renklerde ağsı bir görünüm olarak retikuler pigmentasyon saptanabilmektedir (62). Bu durum en sık kol ve bacakların iç yüzleri ile bel bölgesinde görülebilmektedir. Fibromiyalji sendromlu hastalarda cilt ve cilt altı dokusunun kavranması sonucunda hassasiyet ve hiperemi de meydana gelebilmektedir. Trapezius kasının üst kısmı cilt kıvrımı hassasiyetinin değerlendirilmesinde sık olarak kullanılır. Bu testte başparmak, 2. ve 3. parmaklar arasında orta düzeyde basınçla yuvarlanarak sıkılırsa ağrı meydana gelir. Trapezius kasının orta noktasında ise FMS' li hastalardaki görülen reaktif hiperemi değerlendirilir. Testin pozitif olması için palpasyon sonrası iki dakika daha eritemin sürmesi gereklidir. Genelde hassas nokta bölgelerinde bu testlerle hassasiyet ve reaktif hiperemi tespit edilir. Ayrıca bu bölgeler ile hassas noktalar arasında belirgin korelasyon mevcuttur (63).

Fibromiyalji sendromlu hastalarda rutin laboratuvar testleri, serolojik testler, direkt grafi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), sintigrafik yöntemler ve EMG incelemeleri normaldir. Eşlik eden bir patoloji düşünülmüyorsa radyografik incelemeler, BT, MRG ve sintigrafik yöntemlere gerek yoktur. Fibromiyalji sendromunun spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Başlangıç değerlendirmesi için; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, kas enzimleri dahil rutin biyokimya profili ve TSH yeterli olacaktır (64).

1.1.7. Fibromiyalji Sendromunun Sınıflandırılması

Fibromiyalji sendromu temel olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Primer FMS'de hastalığı tetikleyebilecek kesin bir organik neden saptanmazken, sekonder FMS'de altta yatan farklı bir hastalık bulunmaktadır. Bununla birlikte bazı yazarlar primer FMS'yi de kendi içinde alt gruplara ayırmıştır. Primer FMS Thieme ve ark. ile Giesecke ve ark. tarafından üç, Müller ve ark. tarafından ise dört alt gruba ayrılmıştır (Şekil 1) (65-67).

Thieme ve ark.	Giesecke ve ark.	Müller ve ark.
• Anksiyete temel sorun • FMS'ye psikiyatrik bozukluk eşlik etmiyor • FMS ve psikiyatrik problemlerin birlikteliği	• Hassas noktalarda hafif hassasiyet artışı ve orta derecede psikiyatrik değişiklikler • Hassas noktalarda orta hassasiyet artışı ve ağır psikiyatrik değişiklikler • Hassas noktalarda aşırı hassasiyet artışı ve hafif psikiyatrik değişiklikler	• Ağrıya karşı artmış duyarlılık (psikolojik bozukluk yok) • FMS ve kronik ağrıya bağlı depresyon birlikteliği • FMS ve depresyon birlikteliği • Somatizasyon bozukluğuna bağlı FMS

Şekil 1. Primer FMS sınıflandırması

1.1.8. Tanı

Fibromiyalji sendromuna spesifik laboratuvar tetkiki, görüntüleme yöntemi olmaması nedeniyle günümüzde altın standart olabilecek bir tanı koyma yöntemi bulunmamaktadır. Fibromiyalji sendrom tanısı anamnez, fizik muayene, ayırıcı tanı ve sınıflandırma kriterlerinden yararlanarak koyulan bir tanıdır.

Fibromiyalji sendromu tanısında kullanılan ilk kriterler 1990 yılında ACR tarafından önerilmiştir (53). Bu kriterlere göre üç aydan uzun süren yaygın vücut ağrısı ve 18 hassas noktanın en az 11'inde pozitiflik saptanmasıyla FMS tanısı konmaktadır. FMS 1990 ACR tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. 1990 ACR tanı kriterleri

1. Yaygın vücut ağrısı

Vücudun sol ve/veya sağ yarısında, bel seviyesi yukarısında ve/veya aşağısında aksiyel iskelet de dahil >3 ay süren ağrı

2. Hassas Nokta Ölçümü

Başparmak ya da işaret parmağı palpasyonu ile yaklaşık dört kg lık kuvvet uygulanmalıdır. 18 hassas noktadan en az 11' inin ağrılı olması

Hassas noktalar:

Oksiput: Bilateral suboksipital kasların alt yapışma yerleri

Alt servikal: C5-C7 intertransvers aralıkların bilateral ön yüzleri

Trapez: Bilateral trapez üst kenarların orta noktası

Supraspinatus: Bilateral supraspinatus orijin noktası, spina skapula medial kenarının üst kısmı

2. Kosta: Bilateral ikinci kostokondral eklem

Lateral epikondil: Bilateral lateral epikondillerin 2 cm distali

Gluteal: Bilateral kalçaların üst dış çeyreğinde

Büyük trokanter: Bilateral trokanterik çıkıntının posterioru

Diz: Bilateral diz eklem çizgisinin proksimalinde, medial yağ yastıkcığı orta noktası

Bu kriterler ile FMS tanısı konulabilmeke olup ek bir hastalık bulunması durumunda tanı dışlanmamaktadır. Yaygın hassasiyet bulunan hastalarda olası farklı hastalıkları ayırmak amacıyla her iki ön kolun dorsal 1/3 distal bölgesi, her iki el birinci parmağın tırnağı ve her iki 3. metatarsın dorsal bölgesi de değerlendirilmelidir (53). Wolfe ve ark.'nın oluşturduğu ACR 1990 kriterlerinin pratikte kullanımı; hassas noktaların tespitinde uygulanacak basıncın şiddet ve süresinin hekimlerce farklılık göstermesi ve hassasiyetin hastalar tarafından farklı tanımlanması üzerine tartışma konusu olmuştur. Ayrıca hastalıkta sadece ağrı ve belirli bölgelerde hassasiyet dışında uykusuzluk, yorgunluk, sabah katılığı, parestezi ve diğer birçok sistemi ilgilendiren bulguların da olması üzerine 2010 yılında ACR tarafından yeni kriterler oluşturulmuştur (50).

Wolfe ve ark.'nın geliştirdiği 2010 ACR tanı kriterlerinde; hassas noktalar bulunmazken yaygın ağrı indeksi (Widespread Pain Index, WPI) ve semptom şiddet skalası (Symptom Severity Scale, SS) yer almaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. ACR 2010 tanı kriterleri

1) $WPI \geq 7$ ve $SS \geq 5$ veya WPI 3-6 arası ve $SS \geq 9$
2) Semptomların en az 3 aydır benzer şekilde devam etmesi
3) Hastanın yakınmalarını açıklayacak başka bir hastalığının olmaması

Hasta 3 kriteri de karşılamalıdır.

Yaygın Ağrı İndeksi (WPI): Son bir hafta içerisinde hastanın ağrılarının olduğu bölgelerin sayısını not edin. Ağrı hissedilen her vücut bölgesi için 1 puan verilir. Kaç bölgede hastanın ağrısı olmuş? Skor 0 ile 19 arasında olacaktır.

1) Çene, sol	11) Alt (sırt) bel
2) Çene, sağ	12) Kalça (buttock (kaba et), trokanter),sol
3) Boyun	13) Kalça (buttock (kaba et), trokanter), sağ
4) Omuz kuşağı, sol	14) Üst bacak, sağ
5) Omuz kuşağı, sağ	15) Üst bacak, sol
6) Üst kol, sol	16) Alt bacak, sol
7) Üst kol, sağ	17) Alt bacak, sağ
8) Alt kol sol	18) Göğüs
9) Alt kol sağ	19) Karın
10) Üst sırt	

Semptom şiddet skalası (SS): 1, 2, 3 ve 4'ün toplamıdır.

1)Yorgunluk

2)Dinlenmeden uyanma

3)Kognitif semptomlar

Yukarıdaki her 3 semptomun, son bir hafta içerisindeki şiddetini aşağıdaki skalayı kullanarak gösterin:

0 = Sorun yok

1 = Hafif veya ılımlı problem, genel olarak ılımlı veya arada bir olan

2 = Orta, hatırı sayılır problemler, genelde olan ve/veya orta seviyede

3 = Şiddetli, yaygın, devamlı, yaşamı rahatsız eden problemler

4) Somatik Semptomlar: Genel olarak somatik semptomları göz önünde bulundurarak, hastada hangisinin olduğunu gösterin:*

0 = Semptom yok

1 = Birkaç semptom var (1-10 sayıda)

2 = Orta sayıda semptomlar (11-24 sayıda)

3 = Bir çok semptom (24 ve üzeri sayıda)

*Somatik semptomlar: İritabl barsak sendromu, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karında ağrı ve kramplar, uyuşma/karınalanma, baş dönmesi, uykusuzluk, depresif duygu durum, kabızlık, üst abdomende ağrı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, Raynaud fenomeni, tinnitus, kusma, oral ülserler, tat almada değişiklik, nöbetler, göz kuruluğu, nefes darlığı, iştahsızlık, döküntü, fotosensitivite, işitme problemleri, kolay morarma, saç dökülmesi, sık idrara gitme, ağrılı işeme, mesane spazmı.

Aynı araştırmacılar tarafından 2011 yılında 2010 ACR kriterleri modifiye edilmiştir (68). Modifiye edilmesindeki amaç, epidemiyolojik araştırmalarda kullanmak üzere, doktor muayenesine gerek olmadan, tamamen hasta ifadesine dayalı kriterleri meydana getirmektir. Modifiye 2010 kriterlerinde Wolfe ve ark. WPI'daki 19 bölgeyi ve SS' deki yorgunluk, dinlenmeden uyanmak ve kognitif problemleri korumuş, somatik semptomları modifiye etmiştir. Doktor tarafından değerlendirilen birden çok somatik semptom yerine, hastaların son 6 aydaki 'baş ağrısı, karın ağrısı, depresyon' semptomlarını evet/hayır şeklinde cevaplamaları istenmiştir. Modifiye kriterlerde, somatik semptom şiddetinin doktor tarafından değerlendirilmesi kaldırılmış, hastanın cevapladığı 'evet/hayır' şekline dönüştürülmüştür. Evet '1 puan', hayır '0 puan' olarak belirlenmiş ve sorgulanan üç somatik semptomdan (baş ağrısı, karın ağrısı, depresyon) alınan maksimum puan 3 olarak kaydedilmiştir. Böylece WPI 0-19 puan ve değiştirilmiş SS 0-12 puan, toplamda 0-31 arasında değişen FMS semptom ölçeği oluşturulmuştur. Ölçek puanı 13 ve daha fazla olduğunda FMS tanısı konulur (68). Fakat bu modifikasyonun tanı koyma açısından doğruluğu %74 ve spesifitesinin %64 gibi düşük bir oranda olması yeni çalışmalara yol açmıştır.

Benett ve arkadaşları tarafından 2013 yılında ise 28 adet ağrılı alanın bulunduğu Ağrı Yerleşim Skoru (AYS) ve 10 adet semptomun olduğu Semptom Etkilenme Sorgulanmasını (SES) içeren yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 3) (69). Bu kriterlerdeki 28 ağrılı bölgede; önceki kriterlerde bulunan 19 bölgeden farklı olarak sırt ve bel bölgeleri sağ, sol ve orta olarak üçe ayrılıp; el bilekleri, dizler, ayak ve ayak bilekleri eklenmiş; karın ise çıkartılmıştır (69, 70). Son olarak ACR tarafından 2016 yılında tanı kriterleri tekrar revize edilmiştir (71).

Tablo 3. 2013 FMS Alternatif Tanı Kriterleri

Semptomlar ve ağrının en az 3 aydır devam etmesi, AYS ≥ 17 ve SES ≥ 21 ise tanı konur. Diğer ağrılı hastalıklar ya da bununla ilişkili semptomlar FMS tanısını dışlamaz. Ağrı yerleşim skoru (AYS): Aşağıdaki 28 alanın her biri için son 1 hafta içinde devamlı ağrı hissettiğiniz bölgeleri işaretleyiniz (toplam skor 0-28 arasında olmalıdır).			
Boyun	Belin sol kısmı	Sağ el bileği	Sol uyluk
Göğüs	Belin sağ kısmı	Sol el bileği	Sağ diz
Sağ çene	Belin orta hattı	Sağ el	Sol diz
Sol çene	Sağ omuz	Sol el	Sağ ayak bileği
Sırtın sağ kısmı	Sol omuz	Sağ kalça	Sol ayak bileği
Sırtın sol kısmı	Sağ kol	Sol kalça	Sağ ayak
Sırtın orta hattı	Sol kol	Sağ uyluk	Sol ayak
Semptom etkilenme sorgulaması (SES): Aşağıdaki 10 sorunun her biri için son 1 hafta içinde hissettiğiniz belirtilerin sıklığını 0-10 arasında belirtiniz (Toplamda 0-100 arası çıkacak skor ikiye bölünür).			
1. Ağrı:	Ağrısız	□□□□□□□□□□	Dayanılmaz ağrı
2. Enerji:	Çok fazla enerji	□□□□□□□□□□	Enerji yok
3. Tutukluk:	Tutukluk yok	□□□□□□□□□□	Şiddetli tutukluk
4. Uyku:	Dinlenmiş uyanma	□□□□□□□□□□	Çok yorgun uyanma
5. Depresyon:	Depresyon yok	□□□□□□□□□□	Şiddetli depresyon
6. Hafıza:	İyi hafıza	□□□□□□□□□□	Çok kötü hafıza
7. Anksiyete:	Anksiyete yok	□□□□□□□□□□	Çok anksiyete
8. Dokunma:	Duyarlılık yok	□□□□□□□□□□	Çok duyarlı
9. Denge:	Denge boz.yok	□□□□□□□□□□	Ciddi denge boz.
10. Yüksek ses, parlak ışık, koku ve soğuğa duyarlılık:	Duyarlılık	□□□□□□□□□□	Aşırı duyarlılık

1.1.9. Ayırıcı Tanı

Fibromiyalji sendromunun çok çeşitli semptom içermesi ve bu semptomların şiddetlerinin oldukça fazla olması nedeniyle inflamatuvar ve noninflamatuvar hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Bu sebeple FMS tanısını koyarken klinik, görüntüleme metodları, kan tetkikleri ve nörofizyolojik değerlendirme yöntemleri kullanılarak ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar sıralanmıştır (Tablo 4) (72). Özellikle kronik yorgunluk sendromu (KYS) FMS ile çok sık karıştırılmaktadır (73) .

Kronik yorgunluk sendromu, altta organik bir neden bulunmaksızın, en az 6 aydır devam eden, yorgunlukla birlikte, uyku bozukluğu, miyalji, konsantrasyon bozukluğunun da eşlik ettiği, kronik, dizabilliteye neden olan bir hastalıktır. Kronik yorgunluk sendromunda boyun ve koltuk altında lenfadenopati, boğaz ağrısı, farenjit ve subfebril ateş gibi semptomlar olması ile FMS' den farklılık gösterir. Günümüzde

KYS tanısı da klinik bulgulara göre konmaktadır ve hastalığın temel özelliği günlük yaşamı etkileyen kronik yorgunluktur. Fibromiyalji sendromu bulunan hastaların % 20-70' inde KYS, KYS hastalarının da % 35-75' inde FMS bulunduğu gösterilmiştir (73). Kronik yorgunluk sendromu bulunan hastaların büyük bölümünde ACR 1990 tanı kriterlerine göre FMS'de tanımlanan 18 noktanın çoğunda hassasiyet gözlenir, fakat hassas noktaların sayısı FMS'den daha azdır. Fibromiyalji sendromu tanı kriterlerinden farklı olarak, KYS'nin sınıflandırma kriterlerinde bilinen belirgin kronik yorgunluğa neden durumlar dışlanmalıdır (74).

Fibromiyalji sendromu ile çok karışabilen durumlardan biri de miyofasiyal ağrı sendromudur. Miyofasiyal ağrı sendromundaki ağrı lokalize hassasiyetle karakterizedir. Etkilenmiş kaslar palpasyonla bant halinde ele gelir. Hassas nokta ve tetik nokta ayırımının iyi yapılamayışı FMS ile karışıklığa neden olmaktadır. Ayrıca dermografizm bulguları ile lokal seyirme cevabı da izlenebilir (74).

Tablo 4. FMS ayırıcı tanısı

Romatizmal hastalıklar:

Romatoid artrit
Sistemik lupus eritematosus
Sjögren sendromu
İnflamatuvar miyopatiler
Ankilozan spondilit
Polimiyalji romatika

Nörolojik hastalıklar:

Servikal radikülopati
Nöropatiler (Polinöropati vb...)
Multiple skleroz
Myastenia Graves

Metabolik hastalıklar:

Diabetes Mellitus
Hipotiroidi
Hiperparatiroidizm
Osteomalazi
Anemiler
Kronik Enfeksiyonlar (Brusella vb...)
Maligniteler (Multiple myelom, metastatik solid tümörler, lösemi)

Kronik ağrı ile giden diğer durumlar:

Kronik yorgunluk sendromu
Miyofasiyal ağrı sendromu
Epikondilit/Bursit/Tendinit
Poliartiküler osteoartrit
Servikal ve lumbal spondilozlar
Hipermobilete sendromları

1.1.10. Tedavi

Günümüzde FMS'nin tam olarak iyileşmesini sağlayan bir tedavi henüz bulunamamıştır; tedavi semptomların hafifletilmesini, hayat kalitesi ve fonksiyonların korunmasını, iyileştirilmesini amaçlamaktadır (75). Klinik pratikte farmakolojik tedaviler ile fizik tedavi, egzersiz ve bilişsel davranışsal tedavi (BDT) gibi nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları kombine uygulanmakta ve FMS'yi sistemik bir hastalık olarak ele alan tedavi algoritmaları tercih edilmektedir (76, 77).

1.1.10.1. Farmakolojik tedavi

İlaç tedavisine başlarken öncelikle, tanıyı doğrulayıp depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu gibi komorbiditelerin saptanması gerekir (76, 78). İlaçlı tedaviye başlanan hastalar sıkça; ilaç ilk defa başlanıyorsa yan etki ve hasta uyumunun değerlendirilmesi için 7-10 gün sonra, daha sonra semptom kontrolü ve doz ayarlanması sağlanana kadar 2 haftada bir, hastanın semptomları en az %50 azaldığında ve etkin doz/ kombinasyona ulaşıldığında 2 ayda bir kontrol edilmeli ve ilaç dozu hastanın yanıtına göre ayarlanmalıdır (5). Fibromiyalji sendromunda etkinliği gösterilmiş olan ilaçlar trisiklik antidepresanlar, siklobenzaprin, tramadol, serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri ve bazı antiepileptiklerdir (79).

Tablo 5 ve 6'de FMS tedavisinde dünyada sıklıkla kullanılan ilaçların etkileri ve farmakolojik özellikleri bulunmaktadır (80, 81)

Tablo 5. Farmakolojik tedavide dünyada sıklıkla kullanılan ilaçların etkileri

İlaç	Ağrı	Yorgunluk	Uyku	Depresif duygu durum	Yaşam kalitesi
Amitriptilin	+/+++	+/+++	++/+++	Anlamlı değil	+
Duloksetin	+	Anlamlı değil	+	+	+
Milnasipram	0	0	Anlamlı değil	0	0
Pregabalin	+	+	+	Anlamlı değil	+
Siklobenzaprin	++	Veri bulunamadı	+	Veri bulunamadı	Veri bulunamadı

Tablo 6. Farmakolojik tedavide kullanılan ilaçların farmakolojik profilleri

İlaç	Etki mekanizması	Atılım	En sık görülen istenmeyen etkiler
Amitriptilin	NA ve 5-HT geri alım inhibisyonu, Na ve Ca kanal blokajı, α -adrenerjik ve NMDA reseptör antagonizmi, Potasyum kanal aktivasyonu, GABA reseptör işlev artışı	Hepatik (temel olarak CYP2C19)	Ağız kuruluğu, konstipasyon, sedasyon, görme bulanıklığı, idrar retansiyonu, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, aritmiler
Duloksetin	NA ve 5-HT geri alım inhibisyonu (NA $\approx$ 5-HT)	Hepatik (oksidatif yollar) [CYP2D6'nın orta düzey inhibitörü]	Bulantı, ağız kuruluğu, konstipasyon, baş dönmesi, yorgunluk, uykusuzluk, cinsel işlev bozukluğu
Milnasipram	NA ve 5-HT geri alım inhibisyonu (NA>5-HT), Hafif NMDA reseptör antagonizmi	%50 renal %50 hepatik (temel olarak glukuronidasyon)	Bulantı, baş ağrısı, ateş basması, hiperhidroz, palpasyon
Pregabalin	Voltaj kapılı Ca kanallarının $\alpha 2\delta$ alt ünitesine bağlanma	Renal	Baş dönmesi, somnolans, kilo artışı, periferik ödem
Siklobenzaprin	Tam bilinmiyor	Hepatik (temel olarak CYP3A4 ve CYP1A2)	Sersemlik, ağız kuruluğu, yorgunluk, baş ağrısı

CYP: Sitokrom P450; NA: Noradrenalin; 5-HT: 5-Hidroksitriptamin, serotonin; NMDA: N-metil-D-aspartat; GABA: Gama-amino butirik asit

Sonuç olarak ilaç tedavisinde amaç; hasta eğitimi ve ilaç dışı tedavilerle birlikte uygulanarak hastayı semptomlarıyla başa çıkabilecek düzeye getirmektir (82).

1.1.10.2. Nonfarmakolojik tedavi

Fibromiyalji sendromunun nonfarmakolojik tedavisinde amaç FMS hastasının fiziksel fonksiyonlarını ve aktivite düzeyini artırmak, duygusal iyilik halini ve genel sağlık durumunu daha iyi seviyeye çıkartmaktır (76, 83, 84). İlaç dışı tedaviler eğitim, egzersiz ve fizik tedavi modaliteleri ve bilişsel davranışsal tedaviyi içermektedir (76).

- **Eğitim:** Fibromiyalji sendromunda tedavinin ilk basamağını hasta eğitimi oluşturur (76). Fibromiyalji sendromunda uygulanan eğitim programları tablo 7 de verilmiştir (76, 85, 86).
- **Egzersiz:** Egzersiz programı kişiye özgü olarak hazırlanmalı ve hastanın toleransına göre egzersizin şiddeti kademeli bir şekilde arttırılarak oluşturulmalıdır (76). Fibromiyalji sendromu bulunan hastalarda aerobik,

güçlendirme, germe, relaksasyon ve akuatik egzersizlerin semptomların iyileşmesinde etkili olduğu saptanmıştır (76, 87).

- **Fizik tedavi modaliteleri:** Fibromiyalji sendromunda fizik tedavi modaliteleri, diğer tedavi yöntemleriyle birlikte hastalık semptomları, genel sağlık, fiziksel fonksiyon ve duygusal iyilik halinin iyileştirilmesini amaçlamaktadır (83). Sıcak, soğuk ve elektroterapi ajanlarıyla ağrı modifiye edilip egzersiz uyumu artırılabilir (76). Günümüzde kullanımda olan fizik tedavi yöntemlerinin çoğu FMS tedavisinde kullanılabilmektedir. Hidroterapi/balneoterapi de FMS tanılı hastalarda tedavi programının bir parçası olabilir (83). Masaj uygulamasının FMS hastalarında etkin olduğuna dair yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır.

Tablo 7. FMS’ de uygulanan eğitim programları

Teorik bilgi
• Fibromiyalji belirti ve bulgularının anlatılması • Egzersiz ve ağrıyla başa çıkma yöntemlerinin önemi • Ağrıda etkili psikososyal faktörler • Farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları
Eğitim toplantıları
• Ağrıyla başa çıkma yöntemlerini uygulama teknikleri • Hedef belirleme ve işleri önem sırasına göre düzenleme • Davranışsal strateji geliştirme
Pratik
• Teorik bilgiyi pratikle bütünleştirme
Uygulama
• İşleri ergonomik şekilde yapabilme deneyimi kazanma • Günlük yaşamda problemlerle başa çıkma becerisi kazanma • Rahatlama yöntemleri (Gevşeme egzersizleri, derin nefes egzersizleri) • Egzersiz uygulamaları ve önemi • Hedef belirlemenin öğretilmesi • Ağrıyı modifiye edici becerileri geliştirme

- **Bilişsel davranışsal tedavi:** Fibromiyalji sendromu bulunan hastalarda tedavi programının bir parçası olarak, BDT uygulanması önerilmektedir. Bilişsel davranışsal tedavi, akut ağrı sırasında koruyucu olarak ortaya çıkan davranışsal (kaçınma davranışı), bilişsel (bedensel duyumlara karşı dikkat artışı, katastrofizim) ve fizyolojik (otonom cevabın ve kas gerginliğinin artması) reaksiyonların kronik ağrıda da devam ederek zararlı hale geldiği

durumlarda uygulanmakta ve hastanın bu negatif reaksiyonlardan kurtulmasını amaçlamaktadır (76, 88).

Fibromiyalji sendromlu hastaların farmakolojik tedaviden yeteri düzeyde fayda görmemeleri ve ortaya çıkan yan etkiler, fizik tedavi uygulamaları ve egzersizlere hasta uyumunun yeteri kadar olmaması; FMS hastalarını farklı tedavilere yönlendirmiştir. Yapılan çalışmalarda FMS'lilerin tamamlayıcı tedavi yöntemlerine başvurusunun genel topluma kıyasla daha fazla olduğu bildirilmektedir (89). Tamamlayıcı tedavi yöntemlerinden akupunktur FMS hastalarında tedavi programının bir parçası olarak, hastanın klinik durumu ve koşullarına uygun şekilde uygulanabilir (79).

1.1.11. Prognoz

Araştırmacılar prognoz açısından 3 konuda uzlaşmıştır (90):

1. Fibromiyalji sendromu ortaya çıktıktan sonra hastanın hayatı boyunca aralıklı da olsa yakınmalar gözlenmektedir.
2. Fibromiyalji sendromu eklemlerde limitasyon ve deformitelere neden olmaz ancak çok ağrılı ve rahatsız edicidir.
3. Hastalardaki belirgin yorgunluk, parestezi, katılık ile subjektif kas gerginliği şikayetleri geçici değildir ve kronikleşir.

Erken tanı alan, genç, düzenli ve uzun süreli egzersiz uyumu olan hastalarda prognozun daha iyi olduğu belirtilmektedir (91). Başlangıçtaki ağrı şiddetinin fazla olması ve çok sayıda anatomik lokalizasyonu içermesi, psikiyatrik problemlerin eşlik etmesi kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (91).

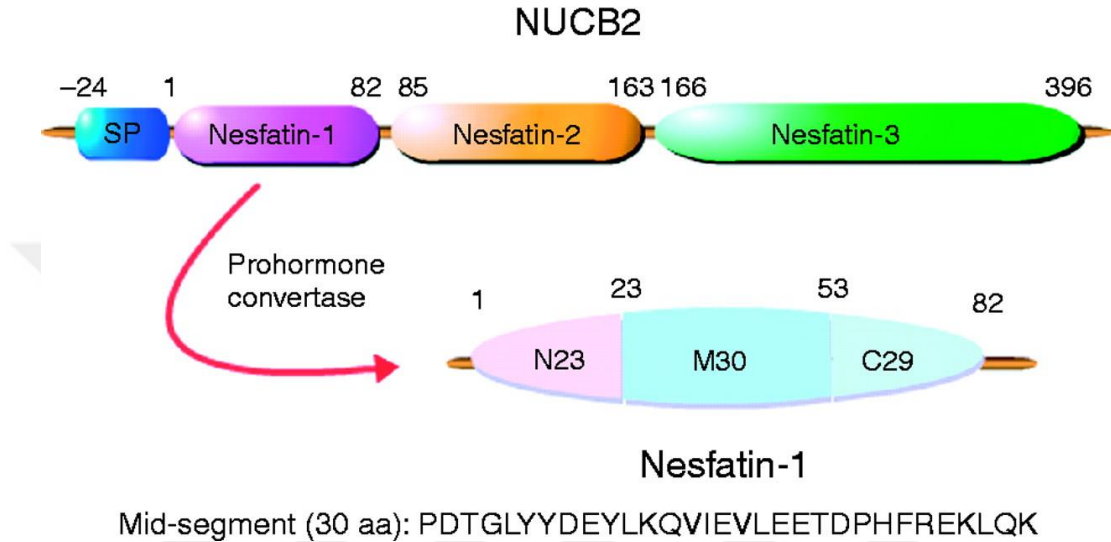
1.2. Nesfatin-1

1.2.1. Nesfatin-1'in yapısı ve sentezlenmesi

Oh ve ark. (92) tarafından, ilk kez 2006 yılında keşfedilen nesfatin-1 ('NEFA/ Nucleobindin2-encoded satiety and fat influencing protein'in kısaltması), nükleobindin 2 (NUCB2) proteinin proteolizi ile oluşan anoreksijenik bir peptiddir. Nükleobindin 2, 396 aminoasitten oluşan bir protein olup 24 aminoasitten oluşan sinyal peptidini oluşturur (93). Nükleobindin 2, beslenme regülasyonundan sorumlu

nükleuslar tarafından hipotalamusta sekrete edilir ve 11q151 geninde yerleşmiş olup aminoasit dizilimi %95 oranında ratlarla benzerlik gösterir (94).

Nükleobindin 2, prohormon konvertaz enzimi aracılığıyla parçalanır ve sonuçta Nesfatin-1 (1-82 aa), nesfatin-2 (85-163 aa) ile nesfatin-3 (166-396 aa) isminde birbirinden farklı üç ürün meydana gelir (Şekil 2) (95).



Şekil 2. Nesfatin-1 molekülünün sentezlenmesi

Nesfatin-1, NUCB2'nin N terminal fragmentinden derive edilen 9,8 kDa molekül ağırlığına sahip olup 82 aminoasitten oluşmaktadır. Nükleobindin 2'nin yıkım ürünlerinden yalnızca Nesfatin-1'in yeme davranışını ve vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (92). Nükleobindin 2'nin C terminal parçası besin alımının düzenlenmesinde rol almamaktadır. Nesfatin-1; N23 (1-23), M30 (24-53), C29 (54-82) olmak üzere 3 alt segment içermektedir. Bu 3 alt segmentten nesfatin-1'in besin alımı üzerinde etkili olan bölgesi M30'dur (96).

Yapılan immünoboyama çalışmalarında ratların NUCB2/nesfatin-1 içeren proteinleri iştah ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli rol oynayan hipotalamusun paraventricüler (PVN), arkuat (ARC), supraoptik ve traktus solitarius çekirdeklerinde, lateral hipotalamik zon, dorsomedial hipotalamik çekirdek, zona inserta, spinal kordun hücre gövdeleri (akson terminalinde bulunmamaktadır), vagusun dorsal çekirdeği ve hipofiz bezinde bulunduğu gösterilmiştir (92, 93, 97-102). Nesfatin-1 yalnızca beyin dokusunda değil aynı zamanda adipoz doku, mide,

pankreas adacıkları, karaciğer, testis gibi periferel dokularda da bulunmaktadır (101, 102). Hipotalamusta NUCB/nesfatin-1 immünreaktif hücreler ayrıca farklı diğer faktör ve hormonlara da immünreaktivite göstermektedir. Bunlar; melaninconcentrating hormon (MCH, ~%80), kokain ve amfetamin düzenleyici transkript (CART, ~%70), α -melanosit stimule edici hormon (α -MSH, ~%60), proopiomelanokortin (POMC, ~%60–80), vazopressin (~%50), oksitosin (~%40), growth hormon releasing hormon (GHRH) (~%30), CRF (~%20), TRH (~%20), somatostatin veya nörotensin (~%10)' dir (103).

Nesfatin-1 ve melanokortin arasındaki etkileşimi aydınlatmak için birçok araştırma yapılmaktadır. Nesfatin-1'in MCH ile birlikte tuberal hipotalamik nöronlardan eksprese edildiği gösterilmiştir. Nesfatin- 1'in MCH ile birlikte salınması yalnızca gıda alımının regülasyonunda değil aynı zamanda MCH sinyallenmesi ile ilişkili beyin fonksiyonlarının düzenlenmesinde, otonom regülasyonunda, stres, ruh hali ve bilinçli uykuda rol almaktadır (104).

1.2.2. Nesfatin-1'in iştah üzerine etkisi ve obezite

Hipotalamusta yer alan ARC nükleus enerji ve metabolizmanın regülasyonundan sorumlu başlıca hipotalamik yapıdır (105). Arkuat nükleus, kan-beyin bariyerinin dışındadır ve kanda dolaşan leptin, ghrelin, insülin, kolesistokinin, peptit YY, oksintomodulin gibi periferel hormonlara duyarlıdır. Arkuat nükleusta fonksiyonel olarak birbirine zıt etki gösteren iki farklı grup nöron bulunur. Birinci grupta oreksijenik peptitler olan NPY ve aguti ilişkili protein (AgRP), ikinci grupta anoreksijenik peptitler olan POMC, α -MSH ve CART sentezlenir. Nesfatin-1 POMC/CART nöronlarında sentezlenip NPY/AgRP nöronlarını direkt inhibe ederek iştah azaltıcı özelliğini gösterir. Ayrıca ghrelini deasetile edip işlevini bozarak dolaylı yoldan da iştahı baskılar. Leptin toklukta adipoz dokudan sentezlenen ve POMC/CART nöronları üzerinden besin alımını suprese eden önemli bir hormondur (92). Nesfatin-1 'in besin alımını suprese etmesi leptinden bağımsız ancak melanokortin 3/4 reseptörüne bağımlı bir mekanizma yardımıyla gerçekleştirdiği gösterilmiştir (92).

Proopiomelanokortin ve kokain-amfetamin ilişkili transkript nöronlarından salınan Nesfatin-1, ATP'ye bağlı potasyum kanalları (Kir6.2) aracılığıyla NPY /

AgRP nöronlarını doğrudan inhibe ederek hiperpolarizasyonuna neden olur. Bu sinyalleme mekanizması, aynı tip K⁺ kanallarının bir antagonisti olan glibenklamidin, bu peptidin fizyolojik etkisini hafiflettiği gözlemiyle doğrulanabilir. Oreksijenik ARC nöronlarının hiperpolarizasyonunun, nesfatin-1 tarafından indüklenen anoreksiyada rol aldığı yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (106). Bununla birlikte nesfatin-1, hedef hücrelerin nöroplazmasında kalsiyum (Ca²⁺) iyon konsantrasyonunun artmasına katkıda bulunur. Bu, boğmaca toksini kullanılarak tersine çevrilebilir, bu da bu nöropeptidin G_{i/o} proteini ile bağlantılı metabotropik reseptörün bir ligandı olduğunu düşündürmektedir. Bu reseptör aktivasyonunun L ve P / Q tipi kalsiyum kanallarının açılmasına yol açtığı bulunmuştur, çünkü bu kanalların seçici inhibitörlerinin, örneğin x-konotoksin ve verapamil kullanılması, nesfatin-1'e bağlı Ca²⁺ iyonlarının akışının durdurulmasına neden olur (99).

Leptin gen defekti bulunan Zucker ratlarına intraserebroventriküler (ISV) yoldan nesfatin-1 verilmesi yiyecek alımında anlamlı oranda azalmaya sebep olurken bu hayvanlara nesfatin-1 antikorlarının verilmesi ise leptin enjeksiyonu ile birlikte azalması beklenen besin alımında herhangi bir farklılığa yol açmamıştır (92, 107). Buna karşılık anoreksijenik bir hormon olan α -MSH enjeksiyonu ise PVN nöronlarındaki NUCB2'yi kodlayan genin miktarını anlamlı olarak artırmıştır. Ayrıca nesfatin-1 ile oluşan anoreksinin melanokortin 3/4 reseptör antagonisti olan SHU9119 verilmesiyle ortadan kalktığı izlenmiştir. Paraventriküler nükleus ve ARC nöronlarındaki melanokortin peptidi prekürsörleri olan POMC, AgRP, NPY ve CRF gibi moleküllerin gen ekspresyonlarını değiştirmemiştir. Bütün bu sonuçlar nesfatin-1'in anoreksijenik sinyal veren bir ajan olduğunu göstermektedir (96, 108).

Tsuchiya ve arkadaşları obez olmayan kişilerle kıyaslandığında VKI yüksek olan kişilerde Nesfatin-1 seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir (109). Yapılan farklı bir çalışmada Nesfatin-1 seviyelerinin polikistik over sendromu bulunan hastalarda sağlıklı gruba kıyasla daha düşük çıktığı, HOMA-IR ve vücut kitle indeksi (VKI) arasında da negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (110).

1.2.3. Nesfatin-1 ve stres

Nesfatin-1'in stres koşulları altında stres tepkilerinin düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Stres anoreksiye sebep olur. Periferik stres sinyallerini alıp, bu sinyalleri PVN'ye iletmekle görevli A1 ve A2 hücre grupları mevcuttur. A2 katekolamin hücre gruplarında, ventrolateral medullada ve CRF pozitif parvosellüler nöronlarda nesfatin-1/NUCB2 bulunması, nesfatin-1'in stres cevabında rolü olduğu düşüncesinin ortaya atılmasına neden olmuştur (111). İntraserebroventriküler nesfatin-1 enjeksiyonu yapılan ratlarda, HHA'nın temel bileşenleri olan ACTH ve kortikosteron seviyelerinde artış görülmüştür. Bilateral adrenalectomi yapılanlarda PVN'de NUCB2'nin mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunda artışla sonuçlanmıştır (111). Bu bulgular, santral NUCB2/nesfatin'in stres ekseninin kontrolüne katıldığını ve ekspresyonunun adrenal bezin temel salgı ürünlerinin negatif feedback yoluyla gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Ayrıca nesfatin-1'in stres bağlantılı faktörler olan CRF, CART, ürokortin-1 ve NPY gibi faktörler ile kolokelize olması da nesfatin-1'in stres ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (98, 100, 112).

1.2.4. Nesfatin-1 ve anksiyete

Sinaptik plastisite ve sinaptogenezin sürdürülmesinde beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) ile sinaptik plastisite ve nöronal fonksiyonların korunmasında rol alan fosforile-ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz 1/2 (P-ERK1/2) önemli bileşenlerdir. Anksiyete ve depresyon davranışlarının düzenlenmesinde BDNF ve ERK'lerin rol aldığı düşünülmektedir. Eksojen yolla verilen nesfatin-1, hipokampus ve prefrontal kortekste BDNF ve P-ERK 1/2'yi azalttığı gösterilmiştir. Bu sebeple nesfatin-1'in anksiyeteki rolü, BDNF ve P-ERK1/2'nin dengesiz ifadesiyle ilişkili olabilir (113). Ayrıca melanokortin sistemi, GABAerjik sistemi üzerinde inhibitör etki oluşturarak anksiyojenik bulgulara sebep olabilir. Bu nedenle bazı çalışmalarda nesfatin-1'in melanokortin sistemi üzerinden anksiyeteye neden olabileceği öne sürülmüştür (114).

Obez kadın hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada nesfatin-1 düzeyleri açısından bakıldığında anksiyete puanları yüksek olan hastaların düşük anksiyete puanı olan hastalara kıyasla nesfatin-1 düzeylerinin yüksek olduğu ortaya konmuştur (115). Başka bir çalışmada ise yüksek anksiyete puanına sahip obez kadınların

kontrol grubuna kıyasla daha yüksek nesfatin-1 seviyelerine sahip olduğu, yüksek anksiyete puanına sahip erkeklerin ise daha düşük nesfatin-1 seviyesine sahip olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak nesfatin-1'in cinsiyete özgü düzenlenim gösterdiği tespit edilmiştir (116). Fakat, hem kadınlarda hem de erkeklerde anksiyete tedavisinden sonra nesfatin-1 seviyelerinde önemli bir farklılık saptanmamıştır (117). Ayrıca anksiyete düzeyi yüksek olan kadın anoreksiya nervoza hastalarında düşük anksiyete düzeyi olanlara kıyasla daha yüksek nesfatin-1 plazma konsantrasyonları ve düzeylerin anksiyete puanları ile pozitif korelasyonu bildirilmiştir (118).

1.2.5. Nesfatin-1 ve Depresyon

İştahta bozulma ve metabolik değişikliklere depresif bozukluklarda sık rastlanılmaktadır ancak bu değişikliklerin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar ve bunların iştah ile depresyon arasındaki bağlantısı henüz açıklığa kavuşmamıştır (119, 120). Nesfatin-1 iştah ve metabolik koşulların düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir, bu sebeple nesfatin-1'in depresyondaki işlevi büyük ilgi çekmektedir. Ari ve ark.'nın 2011 yılında yaptığı araştırmada depresyonu bulunan hastaların nesfatin-1 seviyeleri kontrol grupları ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (121). Ayrıca depresyon şiddeti ile nesfatin-1 seviyeleri de pozitif korelasyon göstermekle birlikte cinsiyetler arasında bir farklılık izlenmemiştir. Periferik olarak uygulanan nesfatin-1'in, plazma kortizol ve hipotalamik CRF mRNA düzeyini artırarak HHA aksın hiperaktivitesini tetikleyebileceği ve depresyon benzeri davranışa sebep olabileceği öngörülmüştür (113, 122). Hipotalamo hipofizer adrenal aksının hiperaktivitesi, depresyon mekanizmalarında önemli bir rol oynar, bu sebeple nesfatin-1'in ruh hali üzerindeki fizyolojik ve patolojik etkilerinin HHA eksenini ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Nesfatin-1'in ruh hali düzenlemedeki rolünün NPY, NA, 5-hidroksitriptamin (5-HT) ve melanokortin sistemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (106, 114, 123-125).

1.2.6. Nesfatin-1 ve Kardiyovasküler Sistem

Yapılan çalışmalarda ICV nesfatin-1 uygulanan ratlarda, ortalama arteriyel kan basıncının yükseldiği gösterilmiştir. SHU9119'un ICV olarak verilmesiyle veya fentolaminin intraarteriyel uygulanmasıyla, nesfatin-1 ile indüklenen ortalama arteriyel kan basıncındaki artış kaybolmuştur. Buradan da; nesfatin-1'in merkezi

melanokortin sistemi ile etkileşime girerek sempatik sinir sistemi aktivasyonunu arttırdığı ve bu yolla ortalama arteriyel kan basıncındaki yükselmeye sebep olduğu düşünülmektedir (114, 126-128).

1.2.7. Nesfatin-1 ve Glukoz Metabolizması

Nesfatin-1'in antihiperglisemik etkisi olduğu ve bu etkinin periferik mekanizmalarla ortaya çıktığı gösterilmiştir (129). Yapılan bir çalışmada tip1 diabetes mellitus (DM), tip2 DM ve kontrol grupları arasında hastaları açlık plazma nesfatin-1 seviyeleri açısından kıyaslamışlardır. Nesfatin-1 düzeylerini; tip 1 DM'de kontrol grubuna göre yüksek, tip 2 DM'de, tip 1 ve kontrol kıyasla daha düşük olarak bulmuşlardır. Bunun sebebini de tip 2 DM'li hastaların genel olarak obez ve insülin direncine sahip olmasına ve diyabetik hiperfajiye bağlamışlardır (130). Farklı bir çalışmada periferik nesfatin-1 seviyeleriyle VKI, vücut yağ oranı ve kan glukozu arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir. Vücut kitle indeksi yüksek olanlar ile nonobez hastalar karşılaştırıldığında; açlık nesfatin-1 seviyeleri VKI yüksek olanlarda anlamlı olarak düşük saptanmıştır (131).

1.2.8. Nesfatin-1 ve Gastrointestinal Sistem

Santral yolla nesfatin-1 uygulanan ratlarda; midenin antral ve duodenum hareketliliği manometrik yöntemler ile incelendiğinde nesfatin-1'in gastrointestinal motiliteyi baskıladığı gösterilmiştir (132).

Yapılan farklı bir çalışmada; nesfatin/NUCB2 immunreaktif hücrelerin gastrik mukozada ghrelin sentezleyen hücreler ile aynı hücreler olduğu gösterilmiştir. Büyük olasılıkla ghrelin gibi nesfatin-1'in de açlık üzerindeki etkisi vagus siniri boyunca taşınan sinyallerle kontrol edilmekte olduğu düşünülmektedir (101).

1.2.9. Nesfatin-1 ve Uyku Bozukluğu

Güncel araştırmalar, nesfatin-1'in uyku ve uyanıklığın düzenlenmesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (105). Bir çalışmada, nesfatin-1 sinyalinin bozulmasının uykunun REM dönemini baskıladığı bulunmuştur (133).

Uykunun REM döneminin eksikliği, uyku uyanıklık siklusunun düzenlenmesi, beslenme ve depresyon ile yakından ilişkili olan dorsolateral hipotalamusta nesfatin-1 mRNA ve protein ekspresyonunu azalttığı da gösterilmiştir (134).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta ve Kontrol Grubu

Bu çalışmaya; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim dalına bağlı polikliniğimize başvuran 164 hasta alındı. Bu hastaların yarısı 2013 fibromiyalji alternatif tanı kriterleri kullanılarak FMS tanısı alan FMS grubundan oluşurken, diğer yarısı da üç aydan uzun süredir yaygın ağrısı bulunan osteoartrit, periartrit, bölgesel ağrı sendromu gibi non-inflamatuvar ağrısı olan kontrol grubundan oluşuyordu. Erkek hastalar, 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük hastalar, sistemik inflamatuvar romatizmal hastalığı bulunanlar, sosyokültürel ve kognitif açıdan iletişim kurulamayacak hastalar, çalışma zamanında akut ya da bilinen klinik açıdan karışıklığa yol açacak hastalığı olanlar (malignite, fraktür vs.) ve gebe hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma öncesi, her hastaya, bu çalışmanın amacı ve uygulanacak prosedür konusunda bilgi verilerek, çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların hasta bilgilendirilmiş onay formunu dikkatlice okumaları sağlandı. Okuryazar olmayanlara yüksek sesle okunarak detaylar anlatıldı ve imzalı müsaadeleri alındı. Çalışmaya alınan tüm olgular, öncelikle hastalıkları konusunda bilgilendirildi. Daha sonra çalışma amacımız sözlü ve yazılı olarak anlatılıp, çalışmaya katılmaya razı olan hastalardan imzalı aydınlatılmış onay formu alındı (Ek-1). Çalışmamız Fırat üniversitesi etik kurulu tarafından etik açıdan uygun bulundu ve onaylandı.

2.2. Klinik Değerlendirme

2.2.1. Demografik Özellikler

Hastaların yaş, boy, vücut ağırlığı, medeni hali, çalışma durumları, eğitim durumları, ek hastalıkları, sigara ve alkol alışkanlıkları, menopoz varlığı standart formda (FMS bilgi formu) sorgulandı (Ek-2). Hastaların boy ve kilo ölçümünden vücut kitle indeksi (VKI: Ağırlık (kg)/Boy (m)²) hesaplandı.

2.2.2. Visual Analog Skala (VAS)

Hastaların ağrı düzeyini belirlemek için VAS ağrı skoru ölçüldü. 0-10 cm'lik çizelgede hastaya, hiç ağrı olmaması 0, hayatında hissettiği en şiddetli ağrı 10 olarak

açıklandı ve ağrı şiddetini işaretlemesi istendi. Daha sonra milimetrik cetvelle işaretlenen nokta ölçülüp kaydedildi (Ek-2) (135, 136).

2.2.3. Beck Depresyon Ölçeği (BECK-D)

Hastaların depresyon düzeyini belirlemek amacıyla BECK-D kullanıldı (Ek-3). Sadece psikiyatri hastalarında depresyon şiddetini belirlemede değil normal popülasyonda da depresyonu saptamak için yaygın kullanılan bir ölçektir. Depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel, motivasyonel belirtileri ölçmektedir. Her biri 0-3 puan arasında değerlendirilen 4 maddelik 21 sorudan oluşan Likert tipi bir ölçektir. Hastalar 4 madde içinden son hafta içinde nasıl hissettiklerini en iyi anlatan cümleyi seçer. Elde edilen puan 0-63 arasında değişir. Toplam puan <10 minimal veya yok, 10-18 hafif-orta, 19-29 orta-şiddetli, 30-63 şiddetli depresyon göstermektedir (137). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Hisli tarafından 1988 yılında yapılmıştır (138).

2.2.4. Beck Anksiyete Ölçeği (BECK-A)

Hastaların anksiyete düzeyini belirlemek amacıyla BECK-A kullanıldı (Ek-4). Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (139). Anksiyete semptomlarını tanımlayan 21 maddeden oluşan Likert tipi bir ölçektir. Her madde kendi içinde hiç-hafif-orta-şiddetli düzeyde olmak üzere derecelendirilmiş olup 0-3 arasında puanlanmaktadır. Toplam skor 0-63 arasında değişir. Ölçekte yer alan 21 maddeden dördü kaygılı duygu durumlarını, 3 tanesi spesifik korkuları ve 14 tanesi yaygın anksiyete ve panik bozukluklarda görülen otonomik hiperaktivite ve motor gerilim semptomlarını içermektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1998 yılında Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (140). Toplam skor <10 minimal veya yok, 10-18 hafif-orta, 19-29 orta-şiddetli, 30-63 şiddetli anksiyete varlığını göstermektedir (141).

2.2.5. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI)

Hastaların uyku kalitesini değerlendirmek amacıyla PUKI kullanıldı (Ek-5). Pittsburgh uyku kalitesi indeksi, Buysse ve arkadaşları tarafından uyku kalitesinin değerlendirilebilmesi için 1989'da geliştirilmiştir (142). Ölçekte 24 soru olup subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, uyku verimliliği, uyku bozukluğu,

uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlerinde bozulmanın değerlendirildiği 7 bileşenden oluşmaktadır. 24 sorunun 19'u öz bildirim sorusudur. Son 5 soru yatak partneri veya oda arkadaşı tarafından cevaplandığı için puanlamaya katılmaz, sadece klinik bilgi için kullanılmaktadır. Her maddenin yanıtı son bir aydaki belirti sıklığına göre 0-3 arasında puanlanmaktadır. 7 öğede maddelere göre hesaplanarak 0-3 arasında puan alır. Toplam skor 0-21 arasında olup yüksek değerler uyku kalitesinin kötü, uyku bozukluğu seviyesinin yüksek olduğunu göstermektedir. Toplam PUKI skorunun 5'ten büyük olması iyi ve kötü uykunun ayırt edilmesinde %89,6 duyarlılık ve %86,5 özgünlük ile tanısal değeri mevcuttur. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır (143).

2.2.6. Fibromiyalji Etki Anketi (FEA)

Hastaların fonksiyonel durumu değerlendirmek amacıyla FEA kullanıldı (Ek-6). Burchardt ve arkadaşları tarafından 1980'li yılların sonuna doğru FMS hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiştir (144). Ülkemize özgü geçerlilik ve güvenilirlik uyarlaması 2000 yılında Sarmer ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (145). Bu ölçek; fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı özelliği ölçmektedir. Kendini iyi hissetme başlığı hariç, düşük skorlar iyileşmeyi veya hastalıktan daha az etkilenildiğini gösterir. Fibromiyalji etki anketi hasta tarafından doldurulabilen uygulaması basit bir testtir. Her alt başlığın maksimum olabilecek skoru 10 olup toplam alınabilecek skor 100'dür. Fibromiyalji hastalarında ortalama skor 50 iken, daha ciddi etkilenmiş FMS hastaları genellikle 70 ve üzerinde puan alır (144). Fibromiyalji etki anketindeki ilk başlık fiziksel fonksiyonu ölçmekte olup 11 soru içerir. İlk başlığın 11 sorusundan her biri 0 (her zaman) - 3 (hiçbir zaman) arası puanlanan 4'lü Likert tipi skaladır ve maksimum puan 33 olabilir. Hasta tarafından işaretlenen soruların puanları toplanır, soru sayısına bölünerek ortalama sonuç elde edilir. İkinci başlıkta kendini iyi hissetme hali sorulduğu için ters olarak skorlanır ve işaretlenen puan 7'den çıkarılır, böylece daha yüksek skor engellilik anlamına gelmiş olur (örnek: 0=7, 1=6, 2=5, 3=4). Ortalama skor 0-7 arasındadır. Üçüncü başlıkta işini yapamama sorgulanır ve direkt olarak puanlanır. Ortalama skor 0-7 arasındadır. 4-10 arası sorularda bireyden

0-10 arası skala da puanlaması istenir. Hasta bir soruda eğer 2 rakam arasını işaretlerse 0,5 puan anlamına gelir. 4-10 arası soruların sonuçları 10 birim üzerinden değerlendirildiği için ilk 3 başlıktaki sonuçların normalize edilmesi gereklidir. Bunun için birinci başlık toplam puanı cevaplanan soru sayısına bölünerek 3,33 ile çarpılır. İkinci ve üçüncü başlık skorları da 1,43 ile çarpılır ve normalize edilmiş skorlar 0-10 arası puanlanmış olur. Eğer hasta anketteki tüm soruları cevaplamamış ise elde edilen toplam sonuç 10'la çarpılıp işaretlenen soru sayısına bölünür (144).

2.2.7. SF-36 (Short Form-36) Yaşam Kalitesi Ölçeği

Hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla SF-36 kullanıldı (Ek-7). Genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini sorgulayan SF-36 anketi, 8 farklı kategoride 36 soru içermektedir (146). Sağlıklı popülasyon ve çeşitli hastalıklarda yaşam kalitesi karşılaştırılmasında kullanılabilmektedir. Fiziksel fonksiyon, fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılığı, emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılığı, hayati fonksiyon (vitalite), sosyal işlevsellik, ruhsal sağlık, ağrı ve genel sağlık algısı SF36'nın alt kategorilerini oluşturmaktadır. Her bölüm kendi içinde 0-100 puan aralığında puanlanmaktadır. 0 kötü sağlık durumunu gösterirken, 100 iyi sağlık durumunu göstermektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (147).

2.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Hastalardan yaklaşık 5 cc periferik kan alındı. Rutin poliklinik testleri olan tam kan sayımı, serum kan sedimentasyon değerleri, CRP, RF, karaciğer fonksiyon testlerinden; ALT ve AST, CK, kreatinin, PTH, D vitamini ve TSH tetkikleri yapıldı.

Hastalardan bu rutin tetkikler dışında çalışma amacı ile serum nesfatin-1 düzeylerine bakıldı. Jelli biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri 3500x g de 5 dakika santrifüj edilerek serumları elde edildi. Elde edilen serumlar -80 °C' de analiz edilene kadar saklandı. Nesfatin-1 düzeyleri, ELISA yöntemi ile ticari kitler (Andy Gene human Nesfatin 1 kiti, AD8908Hu, Shanghai, China) kullanılarak tespit edildi. Ölçülen değerler ng/L cinsinden kaydedildi. Nesfatin 1 için sensitivite 5 ng/L, intra-assay CV <%8 ve inter-assay CV < %10 idi.

2.4. İstatistiksel Analizler

Tüm istatistiksel değerlendirmeler ‘Statistical Packages for Social Sciences Version 22.0 for MS Windows (SPSS 22.0) paket programı ile yapıldı. Veriler parametrik veya nonparametrik istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı değerler sayı, yüzde, ortalama± standart sapma belirtildi. Gruplar arası karşılaştırmada kategorik değişkenler için ki kare testi, sürekli değişkenler için T testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında T testi yerine Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için Spearman korelasyon testi uygulandı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamıza 82'i FMS grubu, 82'i de kontrol grubu olmak üzere toplam 164 hasta alınmıştır. Çalışmamıza dahil edilen FMS'li hastaların yaş ortalaması 43,16±9,06 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 42,96±10,59 yıl olup, gruplar arası yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Gruplar arasında kilo, boy ve VKI açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. FMS ve kontrol grubunda yaş, boy, kilo ve VKI dağılımı

Parametreler	FMS Grubu (n=82)	Kontrol Grubu (n=82)	P
Yaş (yıl)	43,16±9,06	42,96±10,59	0,899
Boy (cm)	162,46±5,26	161,63±5,42	0,322
Kilo (kg)	72,50±11,92	70,51±10,83	0,266
VKI (kg/m ²)	27,48±4,45	27,05±4,38	0,526

Fibromiyalji sendromlu hasta grubu ile kontrol grubu arasında eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. FMS ve kontrol grubu eğitim durumu

Parametreler	FMS Grubu (n=82)	Kontrol Grubu (n=82)	P
Eğitim Durumu			
Okur-yazar değil	10 (%12,2)	12 (%14,6)	0,226
İlköğretim	42 (%51,2)	32 (%39)	
Lise	20 (%24,4)	19 (%23,2)	
Üniversite	10 (%12,2)	19 (%23,2)	

Fibromiyalji sendromlu hasta grubu ile kontrol grubu arasında medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. FMS ve kontrol grubu medeni durum

Parametreler	FMS Grubu (n=82)	Kontrol Grubu (n=82)	P
Evli	74 (%90,2)	68 (%82,9)	0,169
Dul/Bekar	8 (%9,8)	14 (%17,1)	

Fibromiyalji sendromlu hasta grubu ile kontrol grubu arasında menopo  durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. FMS ve kontrol grubu menopo  durumu

Parametreler	FMS Grubu (n=82)	Kontrol Grubu (n=82)	P
Evet	29 (%35,4)	30 (%36,6)	0,871
Hayır	53 (%64,6)	52 (%63,4)	

Fibromiyalji sendromlu hasta grubu ile kontrol grubu arasında çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. FMS ve kontrol grubu çalışma durumu

Parametreler	FMS Grubu (n=82)	Kontrol Grubu (n=82)	P
�alı�ıyor	14 (%17,1)	21 (%25,6)	0,182
Çalışmıyor	68 (%82,9)	61 (%74,4)	

Fibromiyalji sendromlu hasta grubu ile kontrol grubu arasında sigara alışkanlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. FMS ve kontrol grubu sigara alışkanlığı

Parametreler	FMS Grubu (n=82)	Kontrol Grubu (n=82)	P
Hiç kullanmamış	22 (%26,8)	12 (%14,6)	0,054
Önceden kullanmış/aktif içiyor	60 (%73,2)	70 (%85,4)	

Rutin olarak bakılan laboratuvar parametreleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. FMS ve kontrol grubu laboratuvar parametreleri

Parametreler	FMS Grubu (n=82)	Kontrol Grubu (n=82)	P
Hemoglobin (g/dl)	13,40±1,23	13,20±1,26	0,443
Beyaz küre (WBC) (10 ³ //mm ³)	6,45±1,39	6,05±1,20	0,138
Platelet	267,91±66,44	270,60±61,07	0,655
Sedimentasyon (mm/saat)	19,07±12,54	18,65±11,68	0,991
CRP (mg/L)	4,06±2,36	4,80±9,91	0,096
AST (U/L)	19,13±5,31	19,50±5,02	0,562
ALT (U/L)	19,57±8,70	19,90±9,62	0,992
Kreatinin (mg/dl)	0,62±0,10	0,60±0,10	0,328
CK (U/L)	73,01±23,91	76,00±32,08	0,903
RF (IU/ml)	9,99±1,78	10,50±5,89	0,320
D vitamini (ng/mL)	21,77±12,30	22,47±11,52	0,555
PTH (ng/L)	73,96±35,45	66,21±29,27	0,194

CRP: C-reaktif protein, RF: Romatoid faktör, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, PTH: Parathormon, CK: Kreatin kinaz

Fibromiyalji sendromlu hasta grubunda kontrol grubuna göre nesfatin-1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. FMS ve kontrol grubu nesfatin-1 düzeyleri

Parametreler	FMS Grubu (n=82)	Kontrol Grubu (n=82)	P
Nesfatin-1 (ng/L)	197,32±117,55	223,28±133,36	0,027

Fibromiyalji sendromlu hasta grubu ile kontrol grubu arasında VAS, BECK-A, BECK-D ve PUKI skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. FMS ve kontrol grubu VAS, BECK-A, BECK-D ve PUKI skorları

Parametreler	FMS Grubu (n=82)	Kontrol Grubu (n=82)	P
VAS	8,57±1,40	6,13±2,22	0,000
BECK-A	30,51±11,52	13,70±7,91	0,000
BECK-D	21,56±8,93	9,74±5,76	0,000
PUKI	9,67±2,62	5,62±2,58	0,000

VAS: Vizüel ağrı skoru, **BECK-A:** BECK anksiyete skoru, **BECK-D:** BECK depresyon skoru, **PUKI:** Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

Fibromiyalji sendromlu hasta grubu ile kontrol grubunu BECK-A, BECK-D ve PUKI subgrupları açısından karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. FMS ve kontrol grubu BECK-A, BECK-D ve PUKI subgrup oranları

Parametreler		FMS Grubu (n=82)	Kontrol Grubu (n=82)	P
BECK-A	Hafif	19 (%23,2)	69 (%84,1)	0,000
	Orta	36 (%43,9)	10 (%12,2)	
	Şiddetli	27 (%50)	3 (%3,7)	
BECK-D	Minimal	9 (%11)	46 (%56,1)	0,000
	Hafif	17 (%20,7)	26 (%31,7)	
	Orta	40 (%48,8)	10 (%12,2)	
	Şiddetli	16 (%19,5)		
PUKI	Sağlıklı uyku	3 (%3,7)	46 (%56,1)	0,000
	Kötü uyku	46 (%56,1)	33 (%40,2)	
	Uzun dönem uyku bozukluğu	33 (%40,2)	3 (%3,7)	

BECK-A: BECK anksiyete skoru, BECK-D: BECK depresyon skoru, PUKI: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

Fibromiyalji sendromlu hasta grubu ile kontrol grubu arasında FEA skorları ve SF-36 alt parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 18).

Tablo 18. FMS ve kontrol grubu SF-36 ve FEA skorları

Parametreler	FMS Grubu (n=82)	Kontrol Grubu (n=82)	P
FEA	77,87±7,83	42,25±13,59	0,000
Fiziksel fonksiyon	40,60±18,63	65,54±20,36	0,000
Fiziksel kısıtlanma	17,50±24,93	50,00±35,35	0,000
Emosyonel kısıtlanma	20,32±29,98	52,84±37,02	0,000
Enerji-yorgunluk	22,86±16,97	41,52±20,63	0,000
Emosyonel iyilik hali	40,58±19,90	59,51±18,69	0,000
Sosyal fonksiyon	43,56±24,34	65,24±20,03	0,000
Ağrı	17,04±14,86	46,98±23,06	0,000
Genel sağlık	23,10±13,86	47,68±18,56	0,000

FEA: Fibromiyalji Etki Anketi

Fibromiyalji sendromlu hasta grubunda nesfatin-1 ile BECK-A skoru, BECK-D skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon ($p<0,05$) saptanırken, nesfatin-1 ile VKI arasında anlamlı negatif korelasyon ($p<0,05$) saptandı. Fibromiyalji sendromlu hasta grubunda nesfatin-1 ile PUKI skoru, VAS, FEA ve SF-36 parametreleri arasında anlamlı korelasyon ($p>0,05$) saptanmadı (Tablo 19). Kontrol grubunda nesfatin-1 ile BECK-A skoru, BECK-D skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon ($p<0,05$) saptandı. Kontrol grubunda nesfatin-1 ile VKI, PUKI skoru, VAS, FEA ve SF-36 parametreleri arasında (fiziksel fonksiyon hariç $p:0,039$) anlamlı korelasyon ($p>0,05$) saptanmadı (Tablo 19). Korelasyon tablosunda saptanan değerler bize zayıf bir korelasyon olduğunu gösteriyor.

Tablo 19. FMS ve kontrol grubu nesfatin-1 ile korelasyonlar

Parametreler	FMS Grubu (n=82)		Kontrol Grubu (n=82)	
	r	p	r	p
FEA	0,048	0,667	0,016	0,890
BECK-A	0,241	0,029	0,277	0,012
BECK-D	0,278	0,012	0,284	0,010
PUKI	0,010	0,929	-0,153	0,169
VAS	0,039	0,726	0,026	0,818
VKI	-0,303	0,006	-0,115	0,305
Fiziksel fonksiyon	0,076	0,495	0,229	0,039
Fiziksel kısıtlanma	-0,102	0,363	0,114	0,309
Emosyonel kısıtlanma	-0,199	0,073	0,142	0,202
Enerji-yorgunluk	-0,121	0,278	0,064	0,568
Emosyonel iyilik hali	-0,088	0,433	-0,062	0,577
Sosyal fonksiyon	0,010	0,932	0,051	0,651
Ağrı	0,065	0,564	0,031	0,782
Genel sağlık	-0,045	0,685	0,044	0,692

FEA: Fibromiyalji Etki Anketi, VAS: Vizüel ağrı skoru, BECK-A: BECK anksiyete skoru, BECK-D: BECK depresyon skoru, PUKI: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, VKI: Vücut kitle indeksi

Fibromiyalji sendromlu hasta grubunda anksiyete ve depresyon kategorileri arasında nesfatin-1 açısından anlamlı farklılık ($p<0,05$) saptanmışken kontrol grubunda anksiyete ve depresyon kategorileri arasında nesfatin-1 açısından anlamlı farklılık ($p>0,05$) saptanmamıştır (Tablo 20). Her iki grupta da PUKI kategorileri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık ($p>0,05$) bulunamamıştır (Tablo 20).

Tablo 20. FMS ve kontrol grubu nesfatin-1 ile BECK-A, BECK-D ve PUKI kategorik verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	FMS Grubu Nesfatin-1 (n=82)	P	Kontrol Grubu Nesfatin-1 (n=82)	P
BECK-A		0,020		0,077
Hafif	135,39±59,87		200,02±88,85	
Orta	185,55±88,19		278,06±158,78	
Şiddetli	256,59±153,14		575,66±344,29	
BECK-D		0,014		0,121
Minimal	170,23±106,09		191,47±78,54	
Hafif	165,76±69,10		228,43±119,14	
Orta	176,00±99,86		356,20±254,80	
Şiddetli	299,40±153,92		223,28±133,36	
PUKI		0,754		0,596
Sağlıklı uyku	246,97±170,69		234,26±135,55	
Kötü uyku	191,51±123,55		207,92±134,97	
Uzun dönem uyku bozukluğu	200,91±106,75		223,82±93,57	

4. TARTIŞMA

Fibromiyalji sendromu; kronik yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, multipl somatik ve bilişsel problemlerle karakterize bir sendromdur (148). Fibromiyalji sendromu tüm dünyada milyonlarca insanı etkileyen, hastalarına, sağlık sistemine ve bir bütün olarak topluma ciddi ekonomik yük getiren bir hastalıktır. Romatizmal hastalıklar içinde ikinci sırada gelmektedir (6). Fibromiyalji sendromunun etiyolojisi ve patofizyolojisi henüz net olarak bilinmemektedir. Hastalığa neden olan tek bir neden veya faktör yoktur. Elde edilen bilgilere göre nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi dahil olmak üzere birçok sistemde bozukluk, genetik faktörler, psikososyal değişkenler ve çevresel stres faktörleri patofizyolojide rol oynamaktadır. Etiyopatogenezi tam olarak açıklanamadığından tüm hastalara etkili bir tedavi yöntemi de yoktur.

Fibromiyalji sendromunda depresyon, anksiyete ve somatoform bozukluklar gibi çeşitli psikiyatrik bozukluklar görülebilir. Fibromiyalji sendromunda gözlenen uyku problemleri, anksiyete ve depresyon kas metabolizmasını olumsuz olarak etkiler ve sıklıkla kas gücü ve aerobik dayanıklılığın azalmasına yol açan yorgunluk, ağrı ve azalmış fiziksel aktivite eşlik eder. Ayrıca eşlik eden anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik problemler ve uyku bozuklukları, fibromiyalji sendromu bulunan hastaların yaşam kalitesinin bozulmasıyla ilişkilidir. Fibromiyalji tedavisinde nihai amacın yaşam kalitesini yükseltmek olduğu düşünüldüğünde, hastaların depresyon ve uyku bozuklukları açısından klinik değerlendirmesi, tedaviye yön vermesi bakımından önem taşımaktadır.

Nesfatin-1, hipotalamusta ve vücudun çeşitli bölgelerinde sentezlenen iştah ve metabolizmanın düzenlenmesinde (95), stres tepkilerinin ve ruh halinin düzenlenmesinde (111), uyku ve uyanıklığın düzenlenmesinde (105) rol oynayan anoreksijenik bir peptittir.

Bu çalışmada, FMS hastalarında plazma nesfatin-1 seviyeleri tespit edilerek, FMS'ye eşlik eden ağrı, psikiyatrik problem, uyku bozuklukları ve yaşam kalitesiyle ilişkili olup olmadıkları, aynı zamanda FMS ile birlikteliği olabilen depresyon ve anksiyete durumunun plazma nesfatin-1 düzeyiyle orantılı olup olmadığı araştırıldı.

Topbaş ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada FMS prevalansı 20-64 yaş arası kadınlarda %3,6 olarak saptanmıştır. Eğitimsiz, dul ve gelir seviyesi düşük

kadınlarda prevalans daha yüksek saptanmıştır (149). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak FMS yaş ortalaması $43,16 \pm 9,06$ olarak saptandı. Hastaların %63,4'ü ilkokul ve daha düşük eğitim seviyesine sahip ve %82,9'u ev hanımından oluşmaktaydı. Literatürden farklı olarak hastaların %90,2'si evli ve %9,8'i dul ya da bekardı. Bu farklılık hasta sayısının düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bu çalışmamızda cinsiyete bağlı olası tanımlanmamış etiyolojik faktörlerin dışlanması, gruplardaki homojenliğin sağlanması ve FMS'nin kadınlarda çok daha sık görülmesi sebebiyle hasta ve kontrol grubunun tamamı kadın olgulardan seçilmiştir (150, 151). Çalışmamızda FMS grubunda VKI $27,48 \pm 4,45$ bulunmuş olup bu sonuç literatürle uyumluydu (152).

Fibromiyalji sendromunun dikkat çekici komorbiditelerinden biri aşırı kilolu olma eğilimidir. Nitekim literatürde FMS'li yüksek kilolu hasta oranları (%70-76) bildirilmiştir (153). Nesfatin-1 anoreksijenik bir peptid olduğundan sonuçlar vücut ağırlığından etkilenebilir. Plazma nesfatin-1 seviyesi ile VKI arasındaki ilişkiye yönelik yapılan araştırmaların sonuçları çelişkilidir (109, 110, 154-156). Tsuchiya ve ark. (109), Deniz ve ark. (110) ile Abaci ve ark. (155)'nin yaptıkları araştırmalarda VKI ile nesfatin-1 arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmişken, Tan ve ark. (154) ile Ogiso ve ark. (156) yaptıkları çalışmalarda VKI ile nesfatin-1 arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda FMS ve kontrol grupları arasında VKI açısından fark olmamasına rağmen, FMS grubunda nesfatin-1 düzeyleri anlamlı derecede düşük saptandı. Ayrıca kontrol grubunda VKI ile nesfatin-1 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ancak FMS'li hasta grubunda VKI ile nesfatin-1 arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif korelasyon saptandı. Fibromiyalji sendromu bulunan hastalarda düşük nesfatin-1 seviyeleri, nesfatin-1'in VKI'den bağımsız olarak FMS patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Kronik yaygın ağrı, FMS'nin ana semptomlarından biridir. Fibromiyalji sendromlu hastalarda kronik yaygın ağrı olduğu göz önüne alındığında, hastalık takibi için ağrı şiddetinin belirlenmesi önem arz etmektedir. Çalışmamızda ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde VAS kullanıldı ve FMS'li hastalarımızın ortalama VAS skoru $8,57 \pm 1,40$ olarak saptandı. Literatürde farklı sonuçlara rastlandı (157-159). Ağrının objektif olarak değerlendirilmesi oldukça zordur ve ağrı

algılanmasındaki kişisel farklılıklar standardizasyonu güçleştirmektedir. Bu da literatürdeki farklı sonuçları açıklayabilir. Fibromiyalji sendromu bulunan hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek VAS skorları saptadık.

Kronik yaygın ağrı, hayat kalitesinin düşmesiyle birlikte fiziksel ve psikososyal bozukluklara neden olur (35). Stres ile ilişkili beyin bölgelerinden biri olan hipotalamustaki PVN'de nesfatin-1 ile CRF birlikte lokalize edilir. CRF, biyolojik etkilerini CRF reseptörleri (CRFR) ile etkileşime girerek gösterir. Beyin CRF / CRFR sinyalizasyon sisteminin ağrı tepkilerini modüle ettiği iyi bilinmektedir (92, 99, 160). Könczöl ve ark. aynı zamanda nesfatin-1'in HHA aksının aktivasyonuna katıldığını da bildirmişlerdir (111). Bu verilerden yola çıkarak nesfatin-1'in anoreksijenik, psikolojik ve metabolik etkilerine ek olarak FMS'nin ağrı patogeneğinde etkili olabileceği düşünülmektedir (161). Bilgici ve ark.'nın yaptığı çalışmada FMS hastalarında ağrı şiddetiyle nesfatin-1 arasında ilişki saptanmamıştır(161). Biz de bu çalışmayı destekleyecek şekilde çalışmamızda, FMS hastalarında kontrol grubuna göre nesfatin-1 düzeyleri düşük olmasına rağmen ağrı şiddeti ile nesfatin-1 arasında ilişki bulunamadı.

Psikolojik faktörlerin FMS semptomlarının gelişiminde rol oynaması muhtemeldir. Fibromiyalji sendromlu hastalarda anksiyete ve depresyon gibi psikolojik rahatsızlıklar sık görülmekte ve genelde ciddi seyretmektedir (162, 163).

Gota ve ark.'nın yaptığı çalışmada FMS hastalarında yüksek oranda depresyon (% 89) ve anksiyete (% 41) saptanmıştır (164). Başka bir derlemede FMS hastalarında depresyon sıklığı %20-80 ve anksiyete sıklığı %13-63 olarak bildirilmiştir (165). Çalışmamızda hastalara uygulanan BECK-D ölçeği sonuçlarına göre FMS'li grupta hastaların 9 (%11)'unda minimal, 17 (%20,7)'sinde hafif, 40 (%48,8)'ında orta ve 16 (%19,5)'sında şiddetli depresyon saptandı. Yine çalışmamızda hastalara uygulanan BECK-A ölçeği sonuçlarına göre FMS'li grupta bulunan hastaların 27 (%32,9)'sinde şiddetli, 36 (%43,9)'sında orta ve 19 (%21,6)'unda hafif anksiyete saptandı. Farklı çalışmalarda hem anksiyete hem de depresyon prevalansındaki bu tür bir farklılığın nedeni, anksiyete ve depresyonun ölçülmesinde farklı ölçeklerin kullanılması, kültürel farklılıklar veya ailevi ve sosyal destekteki farklılık olabilir.

Nesfatin-1; PVN, raphe nükleusu ve locus coeruleustaki strese duyarlı serotoninergic ve noradrenergik nöronları stimüle ederek HHA aksını uyaran CRF nöronlarını aktive eder. Bu bölgelerin işlev bozuklukları, depresyon ve anksiyete bozukluklarının patogenezi ile yakından ilişkilidir (166). Fibromiyalji sendromu patofizyolojisinde önemli rol oynayan HHA aksının bozulması ve nesfatin-1'in hipotalamus gibi stresle ilişkili beyin bölgelerinde dağıldığına dair bulgulara dayanarak, bizde Bilgici ve ark. gibi nesfatin-1'in FMS'de görülen depresyon ve anksiyete gibi psikolojik bozuklukların patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşünmekteyiz (99, 161). Bazı çalışmalar, nesfatin-1'in melanokortin sistemi üzerinden GABAergic sistem üzerinde inhibitör etki oluşturarak veya NPY nöronlarının hiperpolarizasyonuna neden olarak anksiyojenik bulgulara ve muhtemel depresif reaksiyonlara neden olduğunu göstermektedir (114, 167, 168). Literatürde anksiyete veya depresyon hastalarında nesfatin-1 düzeyi ile ilgili sınırlı çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, çalışma popülasyonlarının homojen olmaması nedeniyle çelişkilidir.

Xiao ve ark.'nın 103 depresif hasta ve 32 sağlıklı kontrol üzerinde yaptığı çalışmada plazma nesfatin-1 düzeyinin, depresyonun şiddeti ile pozitif korele olduğu gösterildi (169).

Ari ve ark.'nın 2011 yılında 29 majör depresif bozukluk tanılı hasta ve 28 sağlıklı kontrol üzerinde yaptığı araştırmada depresyonu bulunan hastaların nesfatin-1 seviyeleri kontrol grupları ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, ayrıca her iki grupta nesfatin-1 seviyeleri ile depresyon şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (121).

Obez kadın hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada nesfatin-1 düzeyleri açısından bakıldığında anksiyete puanları yüksek olan hastaların düşük anksiyete puanı olan hastalara kıyasla nesfatin-1 düzeylerinin yüksek olduğu ortaya konmuştur, ayrıca nesfatin-1 düzeyleri anksiyete ve depresyon skorlarıyla pozitif korele saptanmıştır (115).

Bahceci ve ark.'nın 2014 yılında yaygın anksiyete bozukluğu olan 40 hasta ile sağlıklı 42 birey üzerinde nesfatin-1 ile yaygın anksiyete bozukluğu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada her iki grup arasında nesfatin-1 düzeyleri arasında

anlamli fark bulunamamıştır. Ayrıca her iki grupta da nesfatin-1 düzeyi ile anksiyete skorları arasında bir korelasyon saptanamamıştır (170).

Bilgici ve ark.'nın 46 FMS ve 46 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada FMS hastalarında depresyon ve anksiyete skorlarının ve nesfatin-1 düzeyinin kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Her iki grupta da nesfatin-1 düzeyleri ile BECK-D skorları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (161). Biz de çalışmamızda bu çalışmayı destekleyecek şekilde FMS hastalarında kontrol grubuna kıyasla depresyon skoru daha yüksek saptandı. Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak FMS hastalarında kontrol grubuna göre artmış nesfatin-1 düzeyleri saptandı. Bununla birlikte FMS grubunda depresyon kategorileri (yok/minimal, hafif, orta, şiddetli) arasında anlamlı farklılık bulundu. Anksiyetesi olmayan FMS hastaları ile karşılaştırıldığında, anksiyetesi olan FMS hastalarında serum nesfatin-1 düzeyi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca FMS'li hastalarda serum nesfatin-1 düzeylerinin artmış BECK-A skoru ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (161). Biz de çalışmamızda bu çalışmayı destekleyecek şekilde FMS hastalarında kontrol grubuna kıyasla anksiyete ve depresyon skorları daha yüksek saptandı. Ayrıca FMS grubunda anksiyete kategorileri (hafif, orta, şiddetli) arasında anlamlı farklılık saptandı ve anksiyete şiddeti arttıkça ortalama nesfatin-1 düzeyinin de arttığı saptandı. Kontrol grubunda anksiyete kategorileri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Nedenselliği ve ilgili mekanizmaları netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Fibromiyalji hastalarında görülen uyku bozukluğu 'dinlendirmeyen uyku' olarak adlandırılmıştır ve bu bozukluk genelde gündüz işlevlerinin etkileneşine neden olur (171-173). Fibromiyalji hastalarında dinlendirmeyen uyku prevalansı %90'lara kadar çıkmaktadır (173). Fibromiyalji hastalarında görülen dinlendirmeyen uyku insomniadan farklı olarak uykuya ilgili kantitatif ölçümlerin ve uyku süresinin normal olmasına rağmen sabah uyandığında dinlenmemiş, tutuk ve yaygın ağrı hissetme gibi özellikleri taşır. Hastaların uykuları çok hafif ve yüzeysel olduğundan dolayı ne kadar çok uyusalar da dinlenemediklerinden şikayetçidirler (173).

Fibromiyalji hastalarında artmış uyku bozukluğu sıklığı, alfa elektroensefalografik nonREM insidansının artması ve uyku siklusunun organizasyonunda belirgin anormallikler saptanmıştır (174). Palagini ve ark. 2016

yılında uyku bozukluğunun FMS'deki aktive hale gelmiş stres sisteminin bir neticesi olarak ağrı ile bilişsek bozuklukları birbirine bağlayan kilit köprü olduğunu ortaya atmışlardır (175). Uyku, duygu durum ile yakından ilişkilidir ve uyku bozukluğu mevcut olan hastalar genellikle iştah ve yeme bozukluğu ile karakterize psikolojik rahatsızlıklar gösterirler (161).

Yapılan güncel araştırmalar, nesfatin-1'in uyku ve uyanıklığın düzenlenmesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (176). Jegu ve ark.'nın 2012 yılında yaptığı bir hayvan çalışmasında nesfatin-1 sinyalinin bozulmasının paradoksal uykuyu baskıladığı saptanmıştır (133). Paradoksal uyku eksikliğinin; uyku-uyanıklık regülasyonu, beslenme ve depresyon ile yakından ilişkili olan dorsolateral hipotalamusta, nesfatin-1 mRNA ve protein ekspresyonunu azalttığı da gösterilmiştir (134). Bilgici ve ark.'nın yaptığı çalışmada FMS hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede uyku bozukluğu saptanmıştır. Fibromiyalji hastalarında plazma nesfatin-1 düzeyleri düşük olmasına rağmen, nesfatin-1 ile uyku bozukluğu arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır (161). Biz de çalışmamızda bu çalışmayı destekleyecek şekilde FMS grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede uyku bozukluğu saptadık. Ayrıca FMS hastalarında serum nesfatin-1 düzeyi düşük bulunmasına rağmen uyku bozukluğuyla arasında istatistiksel açıdan herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda FMS'li hastalarda yaşam kalitesinin negatif yönde etkilendiği gösterilmiştir (177, 178). Bizim çalışmamızda da kontrol grubuna kıyasla FMS grubunda daha düşük yaşam kalitesi skorları saptandı. Özcan ve ark.'nın 2013 yılında yaptığı çalışmada yaygın ağrı, uyku bozuklukları ve psikiyatrik semptomların yaşam kalitesindeki bozulmada etkili oldukları ortaya konmuştur (158). Çalışmamızda FMS'li hastalarda yapılan grup içi korelasyonlarda plazma nesfatin-1 düzeyi ile yaşam kalitesi ölçekleri olan FEA ve SF-36 parametreleri arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

Çalışmamızın sonuçları FMS'li hastalarda nesfatin-1 düzeyinin kontrol grubuna kıyasla düşük olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışma, tamamı kadın olan nispeten az sayıda FMS hastası ile gerçekleştirildi. Bu nedenle sonuçlar tüm FMS

hastalarına genellenemez. Bu konuda daha geniş hasta katılımlı, her iki cinsiyeti içeren ve daha uzun takip süreleri ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, bilgimize göre bu, FMS ile nesfatin-1 düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıdaki çalışmalardan biridir ve FMS etyopatogenezinin netleşmesine katkı sağlayacağına inanıyoruz. Çalışmamızın sonuçlarına göre, düşük serum nesfatin-1 düzeyinin FMS etyopatogenezinde potansiyel bir rolü olabileceğini düşünüyoruz. Bununla birlikte, nesfatin-1'in anksiyete ve depresyon dışındaki klinik parametreler arasında herhangi bir ilişki bulamamamız, nesfatin-1'in FMS'de hastalık aktivitesi ve diğer klinik parametrelerin değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanılamayacağını gösterebilir. Bu nedenle, FMS ile nesfatin-1 düzeyi arasındaki ilişkiyi göstermek için daha büyük ölçekli çalışmalar yapılmalıdır.

5. KAYNAKLAR

1. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb Movement Disorder and Psychogenic Pain. *Arthritis and Allied Conditions: a textbook of rheumatology*, 12th Edition, Lea & Febiger edited by DJ Mc Carty and WJ Kopman, 1993; 2: 1396-1398.
2. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. *Curr Pain Headache Rep* 2004; 8(5): 369-378.
3. Hench PK. Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 1081–1089.
4. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition. *JAMA* 1987; 257: 2782–2787.
5. Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. *The Biomedicines* 2017; 5(2): 20.
6. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17(8): 356.
7. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristic of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1): 19-28.
8. Marques AP, Santo ASE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol*. 2017; 57(4): 356-363.
9. Bellato E, Marini E, Castoldi F. Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat* 2012; 426130: 1-17.
10. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 944–952.
11. Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region(5- HTTLPR)

polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 845-847.

12. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* Şubat 1999; 26(2): 408-412.
13. Burda CD, Cox FR, Osborne P. Histocompatibility antigens in the fibrositis(fibromyalgia) syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1986; 4(4): 355-358.
14. Buskila D. Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(5): 242.
15. Rodriguez-Pintó I, Agmon-Levin N, Howard A, Shoenfeld Y. Fibromyalgia and cytokines. *Immunol Lett* 2014; 161(2): 200-203.
16. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Med Rev* 2001; 5(5): 385-396.
17. Diaz-Piedra C, Di Stasi LL, Baldwin CM, Bucla-Casal G, Catena A. Sleep disturbances of adult women suffering from fibromyalgia: A systematic review of observational studies. *Sleep Medicine Reviews* 2015; 21: 86-99.
18. Jennum P, Drewes AM, Andreasen A, Nielsen KD. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. *J Rheumatol* 1993; 20(10): 1756-1759.
19. Wu YL, Chang LY, Lee HC, Fang SC, Tsai PS. Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies. *J Psychosom Res* 2017; 96: 89–97.
20. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975; 37(4): 341-351.
21. Moldofsky HK. Disordered sleep in fibromyalgia and related myofascial facial pain conditions. *Dent Clin North Am* 2001; 45(4): 701-713.
22. Gür A. Fibromiyalji etiyopatogenezi. *Türk J Phys Med Rehab* 2008; 54: 4–11.
23. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 518-527.

24. Calis M, Gokce C, Ates F, Ulker S, Izgi HB, Demir H, et al. Investigation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis(HPA) by 1 microg ACTH test and metyrapone test in patients with primary fibromyalgia syndrome. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(1): 42-46.
25. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994; 37(11): 1583-1592.
26. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromyalji Sendromu: Etiyopatogenezi. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1998; 4(3): 219-226.
27. Bagge E, Bengtsson BA, Carlsson L, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia--a preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol* 1998; 25(1): 145-148.
28. Gupta A, Silman AJ. Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. *Arthritis Res Ther* 2004; 6(3): 98-106.
29. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1113-1116.
30. Florini JR, Prinz PN, Vitiello MV, Hintz RL. Somatomedin-C levels in healthy young and old men: relationship to peak and 24-hour integrated levels of growth hormone. *J Gerontol* 1985; 40(1): 2-7.
31. Akkus S, Delibas N, Tamer MN. Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatology* 2000; 39: 1161-1163.
32. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(4): 385-398.
33. Russell IJ. The promise of substance P inhibitors in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* May 2002; 28(2): 329-342.
34. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci* 2001; 24(8): 450-455.

35. Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Med* 2009; 122: 22-30.
36. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. *Curr Pain Headache Rep* 2016; 20(4): 25.
37. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Casale R, Cazzola M, Boccassini L, Atzeni F, et al. Pain in fibromyalgia and related conditions. *Reumatismo* 2014; 66(1): 72-86.
38. Leblebici B, Pektaş ZO, Ortancil O, Hürçan EC, Bağis S, Akman MN. Coexistence of fibromyalgia, temporomandibular disorder, and masticatory myofascial pain syndromes. *Rheumatol Int* 2007; 27(6): 541-544.
39. Ay S. Fibromiyalji sendromunun patogenezi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015; 8(3): 5-9.
40. Petzke F, Clauw DJ. Sympathetic nervous system function in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2(2): 116-123.
41. Goldenberg DL, Mossey CJ, Schmid CH. A model to assess severity and impact of fibromyalgia. *J Rheumatol* 1995; 22(12): 2313-2318.
42. Dell'Osso L, Carmassi C, Consoli G, Conversano C, Ramacciotti CE, Musetti L, et al. Lifetime post-traumatic stress symptoms are related to the health-related quality of life and severity of pain/fatigue in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29(69): 73-78.
43. Wolfe F, Hawley DJ. Psychosocial factors and the fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol* 1998; 57(2): 88-91.
44. Simms RW. Is there muscle pathology in fibromyalgia syndrome? *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 245-266.
45. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia. Light-microscopical and histochemical findings. *Scand J Rheumatol* 1986; 15: 1-6.
46. Svebak S, Anjia R, Karstad SI. Task-induced electromyographic activation in fibromyalgia subjects and controls. *Scand J Rheumatol* 1993; 22(3): 124-130.

47. Elert J, Dahlqvist SR, Almay B, Eisemann M. Muscle endurance, muscle tension and personality traits in patients with muscle or joint pain--a pilot study. *J Rheumatol* 1993; 20(9): 1550-1556.
48. Simms RW. Fibromyalgia syndrome: current concepts in pathophysiology, clinical features, and management. *Arthritis Care Res* 1996; 9(4): 315- 328.
49. Hellmann DB, Stone HJ. Fibromyalgia. *Current Consult* 2006; 1: 2110-2119.
50. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010; 62(5): 600-610.
51. Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia syndrome(FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol* 1997; 24(5): 941-944.
52. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL, editors. Primary fibromyalgia(fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981; 11(1): 151-171.
53. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, 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): 160-172.
54. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol Suppl* 1989; 19: 62-71.
55. Campbell SM, Clark S, Tindall EA, Forehand ME, Bennett RM. Clinical characteristics of fibrositis. I.A "blinded," controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 817-824.
56. Buskila D, Cohen H. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11(5): 333-338.
57. Kravitz HM, Katz RS. Fibrofog and fibromyalgia: a narrative review and implications for clinical practice. *Rheumatol Int* 2015; 35(7): 1115-1125.

58. Glass JM, Park DC. Cognitive dysfunction in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3(2): 123-127.
59. Bennett RM. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35(2): 215-232.
60. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36(6): 339-356.
61. Bradley LA, Alarcón GS, Aaron LA, Martin MY, Alberts KR, Sotolongo A. Abnormal pain perception in patients with fibromyalgia: comment on the article by Bendtsen et al. *Arthritis Rheum* 1997; 40(12): 2275-2277.
62. Russell IJ, Raphael KG. Fibromyalgia syndrome: presentation, diagnosis, differential diagnosis, and vulnerability. *CNS Spectr* 2008; 13(5): 6–11.
63. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. 2nd ed. London: Mosby; 1998.
64. Clauw DJ. Fibromyalgia and related conditions. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 680-692.
65. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum* 2003; 48(10): 2916-2922.
66. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med* 2004; 66(6): 837-844.
67. Muller W, Schneider EM, Stratz T. The classification of fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2007; 27(11): 1005-1010.
68. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011; 38(6): 1113-1122.
69. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary

American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res(Hoboken)* 2014; 66(9): 1364-1373.

70. Çakır T. Fibromiyalji sendromunda tanı kriterleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015; 8: 22-27.
71. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46: 319-329.
72. Coşkun NC. Fibromiyalji Sendromunda Klinik, Tanı, Ayırıcı Tanı. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015; 8: 15-21.
73. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-959.
74. Buskila D. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and miyofasial pain syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 117-127.
75. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag* 2013; 18(3): 119-126.
76. Sindel D, Saral İ, Esmailzadeh S. Fibromiyalji sendromunda uygulanan tedavi yöntemleri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2012; 58: 136-142.
77. Rossy LA, Buckelew SP, Dorr N, Hagglund KJ, Thayer JF, McIntosh MJ, et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann Behav Med* 1999; 21(2): 180-191.
78. Oh TH, Stueve MH, Hoskin TL, Luedtke CA, Vincent A, Moder KG, Thompson JM. Brief interdisciplinary treatment program for fibromyalgia to twelve months outcome. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89: 115-124.
79. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(2): 318-328.

80. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Rodríguez-López CM. Monotherapy or combination therapy for fibromyalgia treatment? *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 568-575.
81. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9(9) :CD011790.
82. Cohen H. Controversies and challenges in fibromyalgia: a review and a proposal. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2017; 9(5): 115-127.
83. Ediz L, Hiz Ö. Physical therapy in treating fibromyalgia syndrome: A Brief Review. *J PMR Sci* 2011; 14(1): 28-32.
84. Genç A. Fibromiyalji sendromunda nonfarmakolojik tedavi yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015; 8(3): 36-44.
85. Mannerkorpi K, Henriksson C. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(3): 513-534.
86. Hassett AL, Williams DA. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25(2): 299-309.
87. Gowans SE, Dehueck AL. Effectiveness of exercise in management of fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16(2): 138-142.
88. van Koulil S, Effting M, Kraaijmaat FW, van Lankveld W, van Helmond T, Cats H, et al. Cognitive-behavioural therapies and exercise programmes for patients with fibromyalgia: state of the art and future directions. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 571-581.
89. Wahner-Roedler DL, Elkin PL, Vincent A, Thompson JM, Oh TH, Loehrer LL, et al. Use of complementary and alternative medical therapies by patients referred to a fibromyalgia treatment program at a tertiary care center. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(1): 55-60.
90. Boissevain MD, McCain GA. Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome. II. Psychological and phenomenological aspects. *Pain* 1991; 45: 239-248.

91. Gürbüz A. Fibromiyalji sendromu olan hastalarda kemik yapım ve yıkım markerleri ve osteoproz ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü, 2017.
92. Oh-I S, Schimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443(7112): 709-712.
93. Kohno D, Nakata M, Maejima Y, Shimizu H, Sedbazar U, Yoshida N, et al. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. *Endocrinology* 2008; 149(3): 1295-1301.
94. Barnikol-Watanabe S, Gross NA, Götz H, Henkel T, Karabinos A, Kratzin H et al. Human protein NEFA, a novel DNA binding/EF-hand/leucine zipper protein. Molecular cloning and sequence analysis of the cDNA, isolation and characterization of the protein. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1994; 375(8): 497-512.
95. García-Galiano D, Navarro VM, Gaytan F, Tena-Sempere M. Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in neuroendocrine regulation. *Journal of Molecular Endocrinology* 2010; 45(5): 281-290.
96. Stengel A, Goebel-Stengel M, Wang L, Kato I, Mori M, Taché Y. Nesfatin-1(30-59) but not the N- and C- terminal fragments, nesfatin-1(1-29) and nesfatin-1(60-82) injected intracerebroventricularly decreases dark phase food intake by increasing inter-meal intervals in mice. *Peptides* 2012; 35(2): 143-148.
97. Goebel M, Stengel A, Lambrecht NWG, Wang L, Tachéa Y. Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei. *Neurosci Lett* 2009; 452: 241-246.
98. Inhoff T, Stengel A, Peter L, Goebel M, Taché Y, Bannert N, et al. Novel insight in distribution of nesfatin-1 and phospho-mTOR in the arcuate nucleus of the hypothalamus of rats. *Peptides* 2010; 31: 257-262.
99. Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, Inan S, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Nesfatin-1: Distribution and Interaction with a G Protein-Coupled Receptor in the Rat Brain. *Endocrinology* 2007; 148: 5088-5094.

100. Foo K, Brismar H, Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience* 2008; 156: 563-579.
101. Stengel A, Goebel M, Yakubov I, Wang L, Witcher D, Coskun T, et al. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology* 2009; 150: 232-238.
102. Zhang AQ, Li XL, Jiang CY, Lin L, Shi RH, Chen JD, Oomura Y. Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system. *World Journal of Gastroenterology* 2010; 16: 1735-1741.
103. Stengel A, Tache Y. Nesfatin-1-role as possible new potent regulator of food intake. *Regul Pept* 2010; 163: 18-23.
104. Elbistanlı Beder Ş. Ağır obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) hastalarında CPAP tedavisinin serum nesfatin-1 düzeyine etkisi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, 2017.
105. Palasz A, Krzystanek M, Worthington J, Czajkowska B, Kostro K, Wiaderkiewicz R, Bajor G. Nesfatin-1, a unique regulatory neuropeptide of the brain. *Neuropeptides* 2012; 46(3): 105-112.
106. Price CJ, Samson WK, Ferguson AV. Nesfatin-1 inhibits NPY neurons in the arcuate nucleus. *Brain Res* 2008; 1230: 99-106.
107. Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology* 2009; 150: 662-671.
108. Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, Nakata M, Yamamoto S, Yoshida N, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology* 2009; 150: 662-671.
109. Tsuchiya T, Shimizu H, Yamada M, Osaki A, Oh-I S, Ariyama Y et al. Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males. *Clin Endocrinol(Oxf)* 2010; 73(4): 484-490.

110. Deniz R, Gurates B, Aydin S, Celik H, Sahin I, Baykus Y, et al. S. Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2012; 42(3): 694-699.
111. Könczöl K, Bodnár I, Zelena D, Pintér O, Papp RS, Palkovits M, et al. Nesfatin-1/NUCB2 may participate in the activation of the hypothalamic- pituitary-adrenal axis in rats. *Neurochem Int* 2010; 57(3):189-197.
112. Okere B, Xu L, Roubos EW, Sonetti D, Kozicz T. Restraint stress alters the secretory activity of neurons co-expressing urocortin-1, cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide and nesfatin-1 in the mouse Edinger–Westphal nucleus. *Brain Research* 2010; 1317: 92–99.
113. Ge JF, Xu YY, Qin G, Pan XY, Cheng JQ, Chen FH. Nesfatin-1, a potent anorexic agent, decreases exploration and induces anxiety-like behavior in rats without altering learning or memory. *Brain Research* 2015; 1629: 171–181.
114. Yosten GLC, Samson WK. Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297(2): 330–336.
115. Hofmann T, Stengel A, Ahnis A, Buße P, Elbelt U, Klapp BF. NUCB2/Nesfatin-1 is associated with elevated scores of anxiety in female obese patients. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38(11): 2502–2510.
116. Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Rose M, Klapp BF, Stengel A. Sex-specific regulation of NUCB2/nesfatin-1: Differential implication in anxiety in obese men and women. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 60: 130–137.
117. Hofmann T, Weibert E, Ahnis A, Obbarius A, Elbelt U, Rose M, et al. Alterations of circulating NUCB2/nesfatin-1 during short term therapeutic improvement of anxiety in obese inpatients. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 79: 107–115.
118. Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa. *PLoS One* 2015; 10(7): e0132058.
119. Baxter LC. Appetite changes in depression. *Am J Psychiatry* 2016;173(4): 317–318.

120. Ghosh A, Dinakaran D, Nebhinani N, Andrade C. Association between depression and metabolic syndrome: Critical issues and missed opportunities. *Indian Journal of Psychiatry* 2017; 59(2): 247.
121. Ari M, Ozturk OH, Bez Y, Oktar S, Erduran D. High plasma nesfatin-1 level in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35(2): 497– 500.
122. Ge JF, Xu YY, Qin G, Peng YN, Zhang CF, Liu XR, et al. Depression-like behavior induced by nesfatin-1 in rats: involvement of increased immune activation and imbalance of synaptic vesicle proteins. *Frontiers in Neuroscience* 2015; 9: 429.
123. Price CJ, Hoyda TD, Samson WK, Ferguson AV. Nesfatin-1 influences the excitability of paraventricular nucleus neurones. *Journal of Neuroendocrinology* 2007; 20(2): 245–250.
124. Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, Kohno D, Onaka T, Takano E, et al. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metabolism* 2009; 10(5): 355–365.
125. Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U, Ando A, Kurita H, Damdindorj B, et al. Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging* 2010; 2(11): 775–784.
126. Tanida M, Mori M. Nesfatin-1 stimulates renal sympathetic nerve activity in rats. *Neuroreport* 2011; 22: 309-312.
127. Buijs RM, la Fleur SE, Wortel J, Heyningen CV, Zuiddam L, Mettenleiter TC, et al. The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *J Comp Neurol* 2003; 464(1): 36-48.
128. Nakamura A, Johns EJ. Renal nerves, renin, and angiotensinogen gene expression in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1995; 25: 581-586.
129. Su Y, Zhang J, Tang Y, Bi F, Liu JN. The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 1039-1042.

130. Li QC, Wang HY, Chen X, Guan HZ, Jiang ZY. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regul Pept* 2010; 159: 72-77.
131. Könczöl K, Pintér O, Ferenczi S, Varga J, Kovács K, Palkovits M, et al. Nesfatin-1 exerts long-term effect on food intake and body temperature. *Int J Obes(Lond)* 2012; 36(12): 1514-1521.
132. Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, Ataka K, Tsai M, Koyama K, et al. Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice. *Neuroreport* 2010; 21(15):1008-1011.
133. Jegu S, Salvert D, Renouard L, Mori M, Goutagny R, Luppi PH, Fort P. Tuberal hypothalamic neurons secreting the satiety molecule Nesfatin-1 are critically involved in paradoxical(REM) sleep homeostasis. *PLoS One* 2012; 7: e52525.
134. Vas S, Ádori C, Könczöl K, Kátai Z, Pap D, Papp RS, et al. Nesfatin-1/NUCB2 as a potential new element of sleep regulation in rats. *PLoS One* 2013; 8(4): e59809.
135. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983; 17(1): 45-56.
136. Huskisson EC, Jones J, Scott PJ. Application of visual –analogue scales to the measurement of functional capacity. *Rheumatol Rehabil* 1976; 15(3): 185-187.
137. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the beck depression inventory: twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 1988; 8(1): 77-100.
138. Hisli N. Validation of the BDI with a group of Turkish psychiatric outpatients. *Turkish J. Psychol* 1988.
139. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56(6): 893–897.
140. Ulusoy M, Sahin N, Erkmén H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *Journal of Cognitive Psychotherapy* 1998; 12: 163–172.

141. Julian LJ. Measures of anxiety. *Arthritis Care & Research* 2011; 63: 1–11.
142. Buysse DJ, Reynolds 3rd CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193–213.
143. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996; 7(2): 107-115.
144. Bennett R. The Fibromyalgia impact questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(5): 154–162.
145. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the fibromyalgia impact questionnaire. *Rheumatol Int* 2000; 20(1): 9–12.
146. Demiral Y, Ergor G, Unal B, Semin S, Akvardar Y, Kivircik B, Alptekin K. Normative data and discriminative properties of short form 36(SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health* 2006; 6: 247.
147. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa form-36 (SF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği, *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12: 102-106.
148. Ata AM, Çetin A. Fibromiyalji Tanımı, *Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015; 8: 1-4.
149. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2005; 34(2): 140-144.
150. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol* 1995; 22(1): 151-156.
151. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Fließ E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(2): 568-575.

152. Yunus MB, Arslan S, Aldag JC. Relationship between body mass index and fibromyalgia features. *Scand J Rheumatol* 2002; 31(1): 27–31.
153. Homann D, Louzada FM, Góes SM, Roizenblatt S, Lopes AL, de Oliveira AR, Leite N. Acylated ghrelin: a potential marker for fibromyalgia? *Eur J Pain* 2013; 17: 1216-1224.
154. Tan BK, Hallschmid M, Kern W, Lehnert H, Randeve HS. Decreased cerebrospinal fluid/plasma ratio of the novel satiety molecule, nesfatin1/NUCB-2, in obese humans: evidence of nesfatin1/NUCB-2 resistance and implications for obesity treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(4): E669-673.
155. Abaci A, Catli G, Anik A, Kume T, Bober E. The relation of serum nesfatin-1 level with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children. *Pediatr Diabetes* 2013; 14(3): 189-195.
156. Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I, et al. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. *Peptides* 2011; 32(1): 150-153.
157. Turkyilmaz AK, Kurt EE, Karkucak M, Capkin E. Sociodemographic characteristics, clinical signs and quality of life in patients with fibromyalgia. *The Eurasian Journal of Medicine* 2012; 44: 88-93.
158. Özcan DS, Aras M, Köseoğlu BF, Güven ŞŞ. Fibromiyalji Sendromlu Kadın Hastalarda Yaşam Kalitesi ve İlişkili Durumlar. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2013; 19: 42-47.
159. Türkmen G, Kaya T, Karatepe AG, Günaydın R. Primer fibromiyalji sendromlu kadın hastalarda yaşam kalitesi düzeyi ve ilişkili faktörler. *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2013; 17: 206-213.
160. Burri A, Lachance G, Williams FM. Prevalence and risk factors of sexual problems and sexual distress in a sample of women suffering from chronic widespread pain. *J Sex Med* 2014; 11: 2772-2784.
161. Bilgici B, Akyol Y, Ulus Y, Ürkmez SS, Kuru Ö. Is there any association between low level of serum nesfatin-1 and fibromyalgia syndrome?. *Arch Rheumatol* 2021;36(x): i-ix.

162. White KP, Nielson WR, Harth M, Ostbye T, Speechley M. Chronic widespread musculoskeletal pain with or without fibromyalgia: psychological distress in a representative community adult sample. *J Rheumatol* 2002; 29: 588-594.
163. Alves B, Zakka TM, Teixeira MJ, Kaziyama HH, Siqueira JT, Siqueira SR. Depression, sexuality and fibromyalgia syndrome: clinical findings and correlation to hematological parameters. *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 74: 863-868.
164. Gota CE, Kaouk S, Wilke WS. The impact of depressive and bipolar symptoms on socioeconomic status, core symptoms, function and severity of fibromyalgia. *Int J Rheum Dis* 2015; 20: 326-339.
165. Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed* 2007; 78: 88-95.
166. Palasz A, Krzystanek M, Worthington J, Czajkowska B, Kostro K, Wiaderkiewicz R, Bajor G. Nesfatin-1, a unique regulatory neuropeptide of the brain. *Neuropeptides* 2012; 46: 105-112.
167. Bali A, Singh N, Jaggi AS. Neuropeptides as therapeutic targets to combat stress-associated behavioral and neuroendocrinological effects. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13: 347-368.
168. Emmerzaal TL, Kozicz T. Nesfatin-1; implication in stress and stress-associated anxiety and depression. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 6941-6948.
169. Xiao MM, Li JB, Jiang LL, Shao H, Wang BL. Plasma nesfatin-1 level is associated with severity of depression in Chinese depressive patients. *BMC Psychiatry* 2018; 18: 88.
170. Bahceci B, Bagcioglu E, Dilek AR, Celik FH, Bahceci I, Gonul Y, Hocaoglu C. Is There any association between nesfatin-1 and generalized anxiety disorder? *Klin Psikofarmakol B* 2014; 24: 55-58.
171. Stone KC, Taylor DJ, McCrae CS, Kalsekar A, Lichstein KL. Nonrestorative sleep. *Sleep Med Rev* 2008; 12(4): 275-288.
172. Ohayon MM. Prevalence and correlates of nonrestorative sleep complaints. *Arch Intern Med* 2005; 165(1): 35-41.

173. Moldofsky H. The significance, assessment, and management of nonrestorative sleep in fibromyalgia syndrome. *CNS Spectr* 2008; 13: 22-26.
174. Clauw DJ. Fibromyalgia: an overview. *Am J Med* 2009; 122: 3-13.
175. Palagini L, Carmassi C, Conversano C, Gesi C, Bazzichi L, Giacomelli C, Dell'Osso L. Transdiagnostic factors across fibromyalgia and mental disorders: sleep disturbances may play a key role. A clinical review. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 140-144.
176. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(5): 218.
177. Campos RP, Rodríguez MIV. Health-related quality of life in women with fibromyalgia: clinical and psychological factors associated. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 347-355.
178. Homann D, Stefanello JMF, Goes SM, Breda CA, Paiva ES, Leite N. Stress perception and depressive symptoms: functionality and impact on the quality of life of women with fibromyalgia. *Revista Brasileira de Reumatologia* 2012; 52: 319-330.

6. EKLER

Ek 1. Aydınlatılmış onam formu örneği

(Araştırmacının/Hekimin Açıklaması)

Fibromiyalji özellikle sırt, boyun, omuz ve kalçalarda belirgin olmak üzere yaygın kas,eklem ağrısı, yorgunluk, sabah tutukluğu ile karakterize kronik (süreğen) bir kas iskelet sistemi hastalığıdır. Her yaşta ve her iki cinste görülebilmekle birlikte en sık 30-60 yaşlar arasında ve kadınlarda erkeklerden fazla görülmektedir.

Biz bu çalışmamızda Fibromiyalji sendromlu hastalarda nesfatin-1 düzeyinin klinik ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıracağız.

Araştırmayı kabul eden hastalar Dr. Muhammet Şahin ELBASTI tarafından muayene edilecek, ağrılarının bölgesi, süresi ve ağrılarına eşlik eden diğer şikayetler açısından sorgulanacaktır. Tüm hastaların VAS ile ağrı şiddeti, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI) ile uyku kalitesi, Yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum için SF-36 ile Fibromiyalji Etki Skalası (FEA) ,Beck Anksiyete Ölçeği (BECK-A) anksiyete ve Beck Depresyon Ölçeği (BECK-D) ile depresyon varlığı ve şiddeti sorgulanarak kaydedilecektir.

Her bir hastaya rutin poliklinik testleri olan tam kan sayımı, kan sedimentasyon değerleri, serum CRP, RF, ALT, AST, CK, kreatinin, PTH, D vitamini ve TSH seviyesi yapılacaktır. Ek olarak 5cc kan örneği alınarak nesfatin-1 düzeyi bakılacaktır.

Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz.

Araştırmanın katılımcılar açısından taşıdığı olası riskler ve zararlar:

Kan alınması sırasında iğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyulabilir. Az bir ihtimal dahi olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Olası riskler ve zararlara karşı alınacak önlemler:

Kan alınması sırasında az da olsa oluşabilecek kanama ve enfeksiyon riskine karşın, dezenfeksiyon kurallarına ve kanama kontrolüne azami gayret gösterilecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Dr.Muhammet Şahin ELBASTI tarafından Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra bu araştırmaya katılımcı olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam bu araştırma sırasında da hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine özenle dikkat edileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin dikkatle korunacağına dair bana yeterli güven verildi.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu olursa herhangi bir saatte Dr.Muhammet Şahin ELBASTI'yı 05494462323 nolu Fırat Üniversitesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Fizik Tedavi polikliniği numarasından arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda olmadığımı, istemezsem katılmayabileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Katılmayı reddettiğim takdirde, bu durumun tıbbi bakımına ve hekimimle olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılı olarak anladım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer almaya karar verdim. Bu konuda yapılan daveti gönüllü olarak kabul ediyorum.

Katılımcı	Görüşme tanığı	Katılımcı ile görüşen hekim
Adı, soyadı:	Adı, soyadı:	Adı soyadı, unvanı:
Adres:	Adres:	Adres:
Tel:	Tel:	Tel:
İmza:	İmza:	İmza:

Ek 2. Fibromiyalji Sendromu Hasta Bilgi Formu

Adı-Soyadı:

Dosya no:

Yaş:

Cinsiyet: E ☐ K ☐

İş durumu: Çalışıyor ☐ Çalışmıyor ☐

Kilo: Boy: Vücut Kitle İndeksi: kg/m²

Medeni Hali: E ☐ B ☐

Eğitim Durumu:

Okuryazar değil ☐ İlköğretim ☐ Lise ☐ Yükseköğretim ☐

Alkol kullanımı: E ☐ H ☐ Sigara kullanımı: E ☐ H ☐

Menapoz durumu: E ☐ H ☐

Laboratuvar:

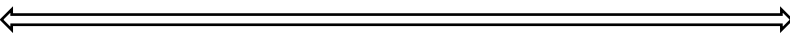
Hb: Wbc: Plt:

Sedimentasyon: CRP: Vitamin D:

RF: TSH: PTH:

AST: ALT: Kreatinin:

Nesfatin-1:

VAS: 0  10

Toplam BECK-A skoru:

Toplam BECK-D skoru:

PUKI skoru:

FEA skoru:

SF-36:

Ek 3. Beck Depresyon Anketi

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 Gelecekte umutsuz ve karamsar değilim.
☐1 Gelecek için karamsarım.
☐2 Gelecekte 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 başarısızlıkları dolu olduğunu görüyorum.
☐3 Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

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

- 5 ☐0 Sağlığımı beni fazla endişelendirmiyor.
☐1 Ağrı, sancılı 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 Cezalandırılabilirliğimi 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 ağlayabiliyordum şimdi iste sem de ağlayamıyorum.

- 11 ☐0 Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
☐1 Eskisine göre insanlarla daha az ilgililiyim.
☐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 sinirlendiriyor.

- 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 farketmedim
☐1 Cinsel konulara eskisinden daha az ilgililiyim.
☐2 Cinsel konulara şimdi çok daha az ilgililiyim.
☐3 Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.

Aaron T Beck (1988) Clinical Psychology Review, Vol. 8, pp. 77-100, 1988

Tasarımı ve düzenlemesi: Dr. Ender Salbas 2019



Toplam Puan (0-63): _____

Ek 4. Beck Anksiyete Anketi

Beck Anksiyete Ölçeği

Beck Anxiety Inventory (BAI)

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

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, bugün dâhil son **bir (1) hafta** içinde, aşağıda maddeler halinde sıralanmış belirtilerin sizi ne kadar rahatsız ettiğini uygun yeri işaretleyerek belirleyiniz.

Son bir hafta içinde;	Hiç	Hafif <i>Beni pek etkilemedi</i>	Orta <i>Hoş değildi ama katlanabildim</i>	Ciddi <i>Dayanmakta çok zorlandım</i>
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
2. Sıcak/ ateş basmaları	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
3. Bacaklarda halsizlik, titreme	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
4. Gevşeyememe	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
6. Baş dönmesi veya sersemlik	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
7. Kalp çarpıntısı	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
8. Dengeyi kaybetme duygusu	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
9. Dehşete kapılma	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
10. Sinirlilik	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
12. Ellerde titreme	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
13. Titreklik	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
14. Kontrolü kaybetme korkusu	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
15. Nefes almada güçlük	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
16. Ölüm korkusu	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
17. Korkuya kapılma	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
19. Baygınlık, sersemlik	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
20. Yüzün kızarması	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3

Ek 5. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKi)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

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

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.

Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

- Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____
- Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? _____ dakika
- Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____
- Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat
- 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	☐	☐	☐	☐
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız	☐	☐	☐	☐
c	Tuvalete gittiniz	☐	☐	☐	☐
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	☐	☐	☐	☐
e	Aşırı derecede üşüdünüz	☐	☐	☐	☐
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	☐	☐	☐	☐
g	Kötü rüyalar gördünüz	☐	☐	☐	☐
h	Ağrı duyduunuz	☐	☐	☐	☐
i	Diğer nedenler	☐	☐	☐	☐
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	☐	☐	☐	☐
- Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

☐	Çok iyi	☐	Oldukça iyi	☐	Oldukça kötü	☐	Çok kötü
--------------------------	---------	--------------------------	-------------	--------------------------	--------------	--------------------------	----------
- Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?

☐	Hiç	☐	Haftada 1'den az	☐	Haftada 1 - 2 kez	☐	Haftada 3'ten çok
--------------------------	-----	--------------------------	------------------	--------------------------	-------------------	--------------------------	-------------------
- Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

☐	Hiç	☐	Haftada 1'den az	☐	Haftada 1 - 2 kez	☐	Haftada 3'ten çok
--------------------------	-----	--------------------------	------------------	--------------------------	-------------------	--------------------------	-------------------
- Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

☐	Hiç problem oluşturmadı	☐	Bir dereceye kadar problem oluşturdu
☐	Yalnızca çok az bir problem oluşturdu	☐	Çok büyük bir problem oluşturdu
- Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

☐	Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok	☐	Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
☐	Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var	☐	Partner aynı yatakta
- 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	☐	☐	☐	☐
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	☐	☐	☐	☐
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	☐	☐	☐	☐
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	☐	☐	☐	☐
e	Diğer huzursuzluklarınız:	☐	☐	☐	☐

Ek 6. Fibromiyalji etki anketi

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 hüznü, çökkün, morali bozuk veya depresif hissediyorsunuz?

Hiç

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Çok

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 amacıyla. 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 karşılaştığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesinden	Çok daha iyi	Biraz iyi	Hemen hemen aynı	Biraz daha kötü	Çok daha kötü
☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆

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

B3

	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 süpürmesini 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

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

B4

	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

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

B5

	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

SF-36 (Kısa Form 36) Sayfa-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

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.

B9

	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

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

B11

	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

7. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Elazığ'da doğdum. İlköğrenimim ve orta öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2016 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2016 yılında Eylül TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitime başladım. Halen aynı görevime devam etmekteyim.

