

**T.C**  
**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA MAGNEZYUM SEVİYESİ İLE**  
**HTR3A GENİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan**  
**Eren Kaan İPEK**

**Danışman**  
**Doç. Dr. Nazmiye BİTGEN**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Eylül 2024**  
**KAYSERİ**

**T.C**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA MAGNEZYUM SEVİYESİ İLE**  
**HTR3A GENİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Hazırlayan**  
**Eren Kaan İPEK**

**Danışman**  
**Doç. Dr. Nazmiye BİTGEN**

**Bu tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi**  
**tarafından TYL-2023-12556 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Eylül 2024**  
**KAYSERİ**

## BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı- Soyadı: Eren Kaan İPEK

İmza:



## **YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI**

**‘‘Fibromiyalji Hastalarında Magnezyum Seviyesi ile HTR3A Geni Arasındaki İlişkinin Araştırılması’’** konulu Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

**Tezi Hazırlayan**

**Eren Kaan İPEK**

**Danışman**

**Doç.Dr. Nazmiye BİTGEN**

**Anabilim Dalı Başkanı**

**Prof.Dr. Hamiyet ALTUNTAŞ**

## **BETÜL-ZİYA EREN GENOM VE KÖK HÜCRE MERKEZİ İZİN BELGESİ**

Bu projenin 68742022-903.99.121 Sayılı değerlendirme ile Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi'nde yapılması uygun bulunmuştur.



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca emeğini, bilgisini ve ilgisini asla eksik etmeyen, yolumu her zaman en güzel şekilde açarak ilerlememi sağlayan ve eğitim hevesinden asla şüphe etmediğim bana kazandırdığı eğitim, iş azmi, sevgi ve saygısı için çok değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. Nazmiye BİTGEN'e

Bilgisi ve tecrübesi ile eğitimimiz de gelişmemizi sağlayan ve öğrencileri olarak bizlere her zaman itici güç olan hocalarım sayın Prof. Dr. Arzu Hanım YAY, Doç. Dr. Münevver BARAN ve Doç. Dr. Gözde Özge ÖNDER'e

Çalışmalarım boyunca her zaman çabaları ve emekleriyle bana destek olan Melike AKBULUT ve Merve ALPTEKİN'e

Gen ekspresyon çalışmalarında engin ve üstün tecrübesi ile bize destek veren sayın Dr. Öğr. Üyesi Müge Gülcihan ÖNAL'a Yüksek Lisans Öğrencisi Sema ÇIKIN'a

Hastalarımızın bulunmasında desteklerini hiç esirgemeyen Öğr. Gör. Dr. Hasan KARA'ya

TYL-2023-12556 proje kodlu tez projemi destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine, tez çalışmalarını yapmış olduğum Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK) çalışanları ve akademik kadrosuna,

Tüm eğitim dönemim ve hayatımda emekleriyle beni hep destekleyen, çalışmalarım da destekleriyle beni hep motive eden, hastaların numune örneklerini toplamada hep yanımda olan eşim ve hayat arkadaşım Kübra KÖK'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# FİBROMİYALJİ HASTALARINDA MAGNEZYUM SEVİYESİ İLE HTR3A GENİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Eren Kaan İpek

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi, Eylül 2024

Danışman: Doç. Dr. Nazmiye BİTGEN

## ÖZET

Dünya nüfusunun yüzde iki ila sekizinin fibromiyaljiden etkilendiği tahmin edilmektedir. Magnezyum eksikliği, yorgunluk, uyku güçlükleri ve anksiyete ile birlikte büyük ölçüde kas ağrısı ile ilişkilendirilmiştir ve bunlar fibromiyaljinin yaygın semptomlarıdır. Tıbbi bir bakış açısından, bu patoloji hala açıklanamayan yönler sunmaktadır. Son yıllarda yapılan pek çok araştırmalarla birlikte fibromiyaljinin ortaya çıkmasında genetik ve çevresel faktörlerin önemini ortaya konulmuştur. Amacımız etiyolojisi tam olarak bilinmeyen fibromiyalji sendromunun erken tanı ve tedavisine katkı sağlamak amacıyla, fibromiyalji hastalığı için önemli bir kriter olan magnezyum seviyesi ile HTR3A geni arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Çalışmada herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan, Fibromiyalji tanısı alan 22 gönüllü hasta ile hastalarla benzer yaş ve cinsiyette, herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan 22 sağlıklı gönüllü bireylerden yazılı olurları alındıktan sonra, kan örneklerinden önce trizol yöntemiyle RNA izolasyonu daha sonrada cDNA'ları sentezlendi. Real Time PCR ile HTR3A genine özgü primer kullanılarak HTR3A geninin ekspresyon seviyeleri analiz edildi. Fibromiyalji hastalarında Magnezyum seviyesi kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken, HTR3A gen ekspresyon seviyesi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak Magnezyum seviyesi ile HTR3A geni arasında korelasyon bulunamamıştır.

Sonuç olarak Fibromiyalji hastalığının ön tanısı ve tedavisinde HTR3A gen ekspresyonu ve Magnezyum seviyesi önemli bir belirteç olarak karşımıza çıkabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Fibromiyalji, Gen Ekspresyon, HTR3A, Kas Ağrısı, Magnezyum,

**INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN  
MAGNESIUM LEVEL AND HTR3A GENE IN FIBROMYALGIA  
PATIENTS**

**Eren Kaan İpek**

**Erciyes University, Institute of Health Sciences**

**Master's Thesis, September 2024**

**Supervisor: Assoc. Dr. Nazmiye BİTGEN**

**ABSTRACT**

It is estimated that two to eight percent of the world's population is affected by fibromyalgia. Magnesium deficiency has been largely associated with muscle pain, along with fatigue, sleep difficulties, and anxiety, which are common symptoms of fibromyalgia. From a medical perspective, this pathology still presents unexplained aspects. In recent years, many studies have highlighted the importance of genetic and environmental factors in the emergence of fibromyalgia. We aim to investigate the relationship between magnesium levels, an important criterion for fibromyalgia, and the HTR3A gene to contribute to the early diagnosis and treatment of fibromyalgia syndrome, whose etiology is not fully understood. In the study, after obtaining written consent from 22 volunteer patients diagnosed with Fibromyalgia who had no chronic diseases, and 22 healthy volunteer individuals of similar age and gender to the patients who also had no chronic diseases, RNA was isolated from blood samples using the trizol method, and then cDNAs were synthesized. Using Real Time PCR with primers specific to the HTR3A gene, the expression levels of the HTR3A gene were analyzed. In fibromyalgia patients, the magnesium level was statistically significantly lower compared to controls, while the HTR3A gene expression level was significantly higher. However, no correlation was found between magnesium levels and the HTR3A gene.

In conclusion, the expression of the HTR3A gene and magnesium levels may emerge as significant indicators in the preliminary diagnosis and treatment of fibromyalgia.

**Keywords:** Fibromyalgia, Muscle Pain, Magnesium, HTR3A, Gene Expression

## İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK .....	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Fibromiyalji Tanımı ve Tarihçesi .....	3
2.2. Fibromiyaljinin Epidemiyolojisi .....	4
2.3. Fibromiyaljinin Patofizyolojisi ve Etiyolojisi .....	5
2.4. Fibromiyalji: Klinik Göstergeleri ve Özelleştirilmiş Tanı Yöntemleri .....	5
2.5. Fibromiyalji ve İlişkili Komrbiditelerinin Klinik Etkileri.....	6
2.6. Fibromiyaljinin Bireylerin Yaşam Kalitesi Üzerindeki Etkileri .....	6
2.7. Mikrobelerin Genel Rolü ve Önemi.....	7
2.8. Fibromiyalji ve Magnezyum.....	8
2.9. Fibromiyalji Hastalarında Magnezyum Eksikliği ve Sonuçları.....	9
2.10. Magnezyum Takviyesinin Fibromiyalji Üzerindeki Potansiyel Etkileri.....	10
2.11. HTR3A GENİ:.....	12
2.11.1.YAPISI VE FONKSİYONLARI VE FİBROMİYALJİ İLİŞKİSİ .....	12
2.11.1.1. HTR3A Geninin Moleküler Yapısı .....	12
2.11.1. HTR3A Geni ve Fibromiyalji Sendromu Arasındaki İlişki .....	12
2.11.1.3. HTR3A Gen Ekspresyonu ve Magnezyum Etkileşimi .	13

2.11.1.4. Magnezyum ve HTR3A Gen İlişkisi: Biyokimyasal ve Genetik Mekanizmalar .....	13
2.11.1.5. HTR3A Geninin Serotonin Reseptörleri Üzerindeki Rolü.....	14
2.11.1.6. Fibromiyalji Semptomatolojisinde Magnezyum ve HTR3A Geninin Ortak Rolü .....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. GEREÇLER.....	16
3.1.1. Sarf Malzemeler.....	16
3.1.2. Demirbaş Malzemeler.....	16
3.2. YÖNTEMLER.....	17
3.2.1. Kan Örneklerinden Total RNA İzolasyonu .....	17
3.2.2. cDNA Elde Etme Aşaması.....	18
3.2.3. Pcr Program Tablosu .....	18
3.2.4. mRNA Ekspresyon Seviyelerinin Belirlenmesi.....	18
3.2.5. Real-Time PCR Program Tablosu.....	19
3.2.6. İstatistiksel Analiz .....	19
4. BULGULAR .....	21
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	25
6. KAYNAKLAR.....	28

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 3.1.</b> cDNA Elde Etme Aşamaları .....	18
<b>Tablo 3.2.</b> Pcr Program Tablosu .....	18
<b>Tablo 3.3.</b> Mrna Ekspresyon Mix İçeriği .....	18
<b>Tablo 3.4.</b> Real-Time PCR Program İçeriği .....	19



## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 2.1.</b> Magnezyum ve Fibromiyalji İlişkisi İçin Daha Önce Yapılan Çalışmalar .....	11
<b>Şekil 4.1.</b> Kandaki Hasta ve Kontrol Magnezyum Seviyeleri .....	21
<b>Şekil 4.2.</b> Hasta ve Kontrol HTR3A Gen Ekspresyon Seviyeleri .....	22
<b>Şekil 4.3.</b> Fibromiyalji hastalarının HTR3A geni ve Magnezyum Seviyeleri Korelasyon Tablosu .....	22
<b>Şekil 4.4.</b> Fibromiyalji Hastalarının Yaş Aralığına Göre Ekspresyon Seviyeleri Karşılaştırma Grafiği.....	22
<b>Şekil 4.5.</b> Fibromiyalji Hastalarının Yaş Aralığına göre Korelasyon Grafiği .....	22
<b>Şekil 4.6.</b> Fibromiyalji Hastalarında Cinsiyete Göre HTR3A Gen Ekspresyon Seviyelerinin Karşılaştırma Grafiği .....	23
<b>Şekil 4.7.</b> Fibromiyalji Hastalarında Cinsiyete Göre HTR3A Gen Ekspresyon Seviyeleri Korelasyon Grafiği.....	24

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji, genellikle yorgunluk, bağırsak bozuklukları, uyku ve ruh halindeki değişiklikler gibi diğer semptomların eşlik ettiği kronik ve yaygın kas-iskelet ağrısı ile karakterize bir sendromdur. Dünya nüfusunun yüzde 2-8'inin fibromiyaljiden etkilendiği tahmin edilmektedir (Gerdle ve ark. 2008). Tıbbi bir bakış açısından, bu patolojinin nedeni hala tam olarak açıklanamamakla birlikte, son yıllarda fibromiyaljinin patogenezi, inflamatuvar, immün, endokrin, genetik ve psikososyal faktörler gibi diğer faktörlerle ilişkilendirilmiştir (Rasulava ve ark. 2021).

Fibromiyalji organik hasarı içermez ve son yıllarda genetik, epigenetik ve serolojik biyobelirteçlerin analizi dahil olmak üzere çeşitli tanısal yaklaşımlar geliştirilmiştir. Semptomlar genellikle fiziksel veya duygusal travmadan sonra başlar, ancak çoğu durumda belirgin bir tetikleyici yok gibi görünmektedir. Kadınlar hastalığa erkeklerden daha yatkındır. Ne yazık ki, bu patolojiyi hedef alan geleneksel tıbbi tedaviler sınırlı fayda sağlamaktadır. Doğası gereği büyük ölçüde farmakolojik kalırlar ve hasta tarafından bildirilen çeşitli bozuklukların semptomatik yönlerini tedavi etme eğilimindedirler (Kwiatk, 2017). Ancak istatistikler, fibromiyaljisi olan kişilerin %90'ının semptomlarını yönetmek için tamamlayıcı ilaçlara da yöneldiğini vurgulamaktadır (Bellato ve ark., 2012).

Güncellenen tanı kriterlerine (American College of Rheumatology (ACR) Sınıflama Kriterleri) göre üç ay veya daha uzun süredir devam eden ve tıbbi nedene dayanmayan yaygın ağrı şikâyeti olan hastalara fibromiyalji tanısı konur. Fibromiyaljiyi tespit edebilen bir laboratuvar testi yoktur. Kan testleri diğer kronik ağrı nedenlerini dışlamak için kullanılabilir (Wolfe ve ark., 2011)

Fibromiyaljinin altında yatan pek çok neden arasında ağrıların bu kadar şiddetli seyretmesine ve verilen tedavilere yanıt vermemesinin önemli bir nedeni merkezi ağrı

duyarlılığıdır. Beynin uyarılabilirliğinin artması ağrı duyarlılığının önemli bir nedenidir. Magnezyum eksikliği, yorgunluk, uyku güçlükleri ve anksiyete ile birlikte büyük ölçüde kas ağrısı ile ilişkilendirilmiştir; bunların hepsi fibromiyaljinin yaygın semptomlarıdır (Bjørklund ve ark., 2018). Bu nedenle özellikle magnezyum takviyeleri, semptomlarını kontrol etmek amacıyla fibromiyalji hastaları tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (Boulis ve ark., 2021)

Etiyolojisi belirsiz kalmasına rağmen sendromun nedeninin, uyku düzenindeki karakteristik değişiklikler, serotonin, büyüme hormonu, kortizol gibi nöro-endokrin vericilerindeki değişiklikler ile otonomik ve nöro- endokrin sistemin düzenlenmesi olabileceği öne sürülmektedir (Jahan ve ark., 2012). Genom çapında yapılan çalışmalar, fibromiyalji hastalığının patogeneğinde potansiyel olarak yer alan genleri araştırarak, genetik faktörlerin hastalığın duyarlılığının %50' sinden sorumlu olabileceğini göstermektedir (D'Agnelli ve ark., 2019). 5-Hydroxytryptamine Receptor 3A (HTR3A) Geni ligand kapılı iyon kanalı reseptörü süper ailesine aittir. Bu gen, bir nörotransmitter, bir hormon ve bir mitojen olarak işlev gören biyojenik bir hormon olan 5-hidroksitriptamin (serotonin) için tip 3 reseptörünün A alt birimini kodlar (Hannon ve Hoyer, 2008). Bu reseptör, aktivasyondan sonra nöronlarda hızlı, depolarize edici tepkilere neden olur. Aynı zamanda çeşitli fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde de rolleri vardır (Walstab ve ark., 2010) Bu nedenle fibromiyalji hastalığı için HTR3A geninin aday gen olduğu düşünülmektedir (Ledermann ve ark., 2020). Ancak bu hastalarda HTR3A gen ekspresyon seviyesini araştıran herhangi çalışmaya rastlanılmamıştır.

Fibromiyalji, yaygın görülen ve sıklıkla gözden kaçan klinik bir sendromdur. Erken teşhis ve müdahale ile semptomlarının en aza indirilmesi muhtemeldir. Projenin amacı, Fibromiyalji hastalığına standart ve güvenilir bir teşhis getirmek ile birlikte erken tanıyı kolaylaştırmak, ayrıca magnezyumun fibromiyaljide yaygın kullanımının HTR3A geni ilişkili olması durumunda, fibromiyaljide magnezyum kullanımının geçerliliğini belirlemeyi amaçlamaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Fibromiyalji Tanımı ve Tarihçesi

Fibromiyalji, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, kaslar, tendonlar ve eklemlerde hassasiyet, azalmış ağrı eşiği, hiperaljezi ve allodini ile karakterize edilen kronik bir durumdur (Jahan ve ark. 2021; Peck ve ark. 2020a). Etiyolojisi henüz net olarak belirlenememiş olan bu kompleks sendrom, sıklıkla yorgunluk, uyku bozuklukları, bilişsel işlev bozuklukları ve sindirim sistemi rahatsızlıkları gibi ek semptomlarla kendini göstermektedir (Erdich ve ark. 2020; Peck, Et.all 2020b,). Fibromiyalji, aşırı aktif mesane ve irritabl bağırsak sendromu gibi fonksiyonel somatik sendromlar grubuna dahil edilmekte olup, kronik yaygın ağrı ve geniş bir semptom spektrumu ile tanımlanır; bu da sendromun teşhis ve yönetimini oldukça zorlaştırmaktadır (Goldberg N. ve ark. 2022, Slim M. ve ark. 2015).

Fibromiyalji fikri zaman içinde önemli ölçüde değişmiştir. 1904 yılında İngiliz nörolog Sir William Gowers, fibröz doku iltihabının neden olduğu kas ağrısı ve sertliğini ifade etmek için "fibrozit" terimini kullanmıştır. Ancak çalışmalar ilerledikçe, iltihabın hastalığın ana bileşeni olmadığı anlaşılmış ve "fibrozit" terimi reddedilmiştir. 1970'lerde, sendromlar klinik olarak benzersiz varlıklar olarak tanınmaya başladı. "Fibro" (fibröz doku), "myo" (kas) ve "algia" (ağrı) kelimelerinin birleşiminden oluşan "fibromiyalji" terimi, 1980'lerde kullanılmaya başlandı. Bu terim, hastalığın öncelikle iltihabi olmaktan ziyade, merkezi sinir sisteminde ağrı işleminin anormal olduğunu yansıtabilecek şekilde resmen benimsendi (Borchers ve Gershwin 2015). Uzun geçmişine rağmen, birçok ülke hala fibromiyaljiyi ayrı bir klinik varlık olarak tanımamakta, bu da hastalığın tanımlanmasını ve tedavi edilmesini zorlaştırmaktadır (Sarzi-Puttini ve ark. 2021) Fibromiyalji araştırmaları, merkezi sinir sistemindeki anormal nosiseptif işleminin hastalığın gelişiminde çok önemli bir faktör olduğunu göstererek hastalık merkezi duyarlılığın önemini vurgulamıştır. Ayrıca, araştırmalar fibromiyalji, çocukluk travması ve diğer tıbbi durumlarla ilişkilendirilerek sendromun karmaşık karakterini vurgulamıştır. 1990 yılında, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR),

fibromiyalji tanısında belirleyici olan, vücuttaki özgün bölgelerde yaygın ağrı ve duyarlılık gösteren "hassas noktalar"ı içeren tanı kriterlerini geliştirdi. Bu kriterler, sendromun çok yönlülüğü ve karmaşıklığını daha iyi yansıtmak amacıyla, 2010 ve 2016 yıllarında revize edilmiştir (Clauw ve ark. 2011) Revizyonlar, bilişsel zorluklar ve yorgunluk gibi semptomların geniş bir yelpazesini kapsayacak şekilde yapılmıştır (Philips ve Clauw 2011; Sansone ve ark. 2009)

## **2.2. Fibromiyajinin Epidemiyolojisi**

Fibromiyalji toplum bazında sıklığı ve etkilerinin anlaşılmasında hayati bir role sahiptir. Fibromiyalji, genel tıp ve romatoloji disiplinlerinde en yaygın rastlanan kronik ağrı sendromları arasında yer almaktadır. Farklı topluluklarda fibromiyalji prevalansını tespit etmek amacıyla yapılan çalışmalar, bu durumun dağılımı ve karakteristikleri hakkında değerli bilgiler sunmaktadır (Perrot ve ark. 2008).

Araştırmalar, fibromiyalji prevalansının demografik gruplara göre farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Özellikle Fransa'da gerçekleştirilen bir çalışmada, kentsel Fransız nüfus arasında fibromiyalji sıklığını saptamak amacıyla çok katmanlı örnekleme teknikleri kullanılmıştır (Vincent ve ark. 2013a). Bu araştırma, ülke genelinde yapılan taramaları, deneyimli klinisyenler tarafından yapılan klinik doğrulamalar ile entegre ederek, Fransa'daki fibromiyaljinin epidemiyolojisine dair önemli bilgiler sunmaktadır. Benzer şekilde, ABD'nin Minnesota eyaletine bağlı Olmsted County'de yürütülen nüfus bazlı bir çalışmada, Rochester Epidemiyoloji Projesi aracılığıyla klinik ortamlarda fibromiyalji tanısı almış bireylerin prevalansı incelenmiştir. Bu çalışmalar, fibromiyaljinin belirli bölgelerdeki ve popülasyonlardaki yaygınlığını anlamak adına epidemiyolojik araştırmaların katkısını vurgulamaktadır (Vincent ve ark. 2013b).

Epidemiyolojik çalışmalar, kadınların fibromiyalji dahil olmak üzere birçok kronik ağrı durumunda orantısız bir şekilde temsil edildiğini ortaya koymaktadır Berman S. ve ark. 2006). Fibromiyaljinin cinsiyet bazlı dağılımını anlamak, etkilenen grupların özgün ihtiyaçlarına yönelik müdahaleler ve tedavi yöntemleri geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Ek olarak, yapılan araştırmalar, fibromiyalji ile derin infiltratif endometriozis gibi diğer durumlar arasındaki ilişkileri incelerken, potansiyel komorbiditeler ve ortak risk faktörleri hakkında bilgi sağlamıştır. Bu bağlantılar, her iki

hastalığın yönetiminde daha etkili stratejilerin belirlenmesine katkıda bulunabilir (Coloma ve ark. 2019).

### **2.3. Fibromiyaljinin Patofizyolojisi ve Etiyolojisi**

Fibromiyalji, genetik, nörolojik ve immünolojik faktörleri kapsayan kompleks bir etiyoloji ve patofizyolojiye sahiptir (Al Sharie ve ark. 2024). Bu durum, kronik yaygın ağrı, artmış palpasyon hassasiyeti, uyku bozuklukları, kas sertliği, yorgunluk ve psikolojik sıkıntı gibi çeşitli semptomlarla karakterize edilir (Offenbacher M. ve ark. 1999). Yoğun araştırmalara rağmen, fibromiyaljinin kesin nedenleri hala bilinmemekte ve altında yatan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak çözümlenememiştir (Akaslan ve ark. 2021).

Çok sayıda çalışma, fibromiyaljinin çeşitli yönlerini inceleyerek, genetik faktörler, nörotransmitter işlevleri ve bağışıklık sistemi düzensizlikleri ile olan olası ilişkiler hakkında bilgiler sunmaktadır (Alsaaty ve Younis 2022). Mevcut kanıtlar, disautonomi veya otonom sinir sistemi disfonksiyonunun, fibromiyaljinin patofizyolojisinde önemli bir etken olabileceğine işaret etmektedir (Zamunér ve ark. 2015). Ayrıca, büyüme hormonu tepkilerindeki varyasyonlar ve hormonal düzensizlikler gibi faktörler de fibromiyaljinin gelişimi ve patofizyolojisiyle ilişkilendirilmekte, bu durum hastalığın anlaşılmasını daha da karmaşık hale getirmektedir (Bennet 2022).

Fibromiyalji, hipotiroidizm gibi diğer hastalıklarla da ilişkilendirilerek, sendromun gelişiminde çeşitli fizyolojik sistemler arasındaki karmaşık etkileşimleri ortaya koymaktadır (Aleksi ve ark. 2022). Fibromiyaljinin temelinde merkezi sinir sistemi duyarlılığının yattığına dair görüşler bulunmakla birlikte, periferik, bilişsel-duygusal ve kişilerarası faktörlerin de bu duruma etki edebileceği düşünülmektedir (Shi. ve ark. 2016). Mevcut araştırmalarda kaydedilen ilerlemelere rağmen, fibromiyalji hala etiyolojisi ve mekanizması tam olarak anlaşılamayan, tedaviye dirençli bir durum olarak kalmaya devam etmektedir (Ohgidani ve ark. 2017).

### **2.4. Fibromiyalji: Klinik Göstergeleri ve Özelleştirilmiş Tanı Yöntemleri**

Klinik belirtiler ve tanı araçlarındaki yenilikler, fibromiyalji sendromu (FMS) için doğru tanı koyma ve yönetim süreçlerinin temel taşı oluşturmaktadır. Birçok bilimsel çalışma, tanısal hassasiyeti artırmayı ve değerlendirme sürecini hızlandırmayı

hedefleyerek fibromiyalji tanısı için geliştirilen yeni metodolojiler üzerine yoğunlaşmıştır (Passos ve ark. 2020). Bir araştırma, fibromiyalji tanısında kemometrik yöntemlerle desteklenen zayıflatılmış toplam yansıma Fourier-dönüşüm kızılötesi (ATR-FTIR) spektroskopisi kullanılmasını önermektedir. Bu teknik, kan plazmasının analizine dayanarak, fibromiyalji hastalarını düşük maliyetle, hızlı ve doğru bir şekilde tanımlamak için bir araç sunmaktadır. Diğer bir çalışma ise, fibromiyalji teşhisinde karşılaşılan zorlukları ele almakta ve teşhis sürecini destekleyecek biyobelirteçlerin geliştirilmesinin kritik önemini vurgulamaktadır. Araştırmacılar, spesifik biyobelirteçleri belirleyerek, fibromiyalji için kesin bir klinik grupta ve tanım oluşturmayı hedeflemektedir (Kumbhare ve ark. 2018).

### **2.5. Fibromiyalji ve İlişkili Komorbiditelerin Klinik Etkileri**

Araştırmalar, fibromiyalji hastalarının intihar davranışlarını sergileme olasılığının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Hastalığın şiddeti ile birlikte depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları ve genel ruh sağlığı durumundaki bozulmalar gibi komorbiditeler, bu artmış riski etkileyen faktörler arasında yer almaktadır (Adawi ve ark. 2021). Ayrıca, fibromiyalji semptomlarının etkisi, resmi bir tanı almış olup olmamalarına göre fark gözetmeksizin, tanı kriterlerini karşılayan bireylerde benzer şekilde görülmektedir (Doebi ve ark. 2022)

Depresyon, anksiyete ve kronik ağrı gibi komorbiditelerin fibromiyalji hastalarında hastalık aktivitesi, fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Fibromiyalji ve eşlik eden komorbiditeler, daha sık doktor ziyaretleri ve cerrahi prosedürler gibi daha fazla sağlık kaynağı kullanımına neden olabilir (Perrotta ve ark. 2022).

### **2.6. Fibromiyaljinin Bireylerin Yaşam Kalitesi Üzerindeki Etkileri**

Fibromiyalji, etkilenen bireylerin yaşam kalitesi üzerinde derinlemesine bir etki yaratmakta ve sıklıkla eşlik eden komorbiditelerle durumu daha da ağırlaştırmaktadır. Araştırmalar, fibromiyaljinin hastaların genel refahı üzerindeki olumsuz etkilerini detaylı bir şekilde belgelemekte ve bu sorunların ele alınmasında bütünsel bakım stratejilerinin kritik rolünü vurgulamaktadır. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQOL) üzerine yapılan çalışmalar, fibromiyaljinin bu alanda ciddi düşüslere yol açtığını

göstermektedir; hastalar fiziksel işlevsellik, sosyal etkileşimler ve zihinsel sağlık gibi alanlarda kısıtlamalar yaşamaktadırlar (Campos ve ark. 2013). Fibromiyalji, HRQOL üzerindeki olumsuz etkisi ile tanınır ve bu, durumun psikolojik etkilerini ön plana çıkarmaktadır (Collado-Mateo ve ark. 2017).

Fibromiyalji hastalarının yaşam kalitesini artırmaya yönelik müdahaleler olumlu sonuçlar göstermiştir. Fiziksel aktivite, D vitamini takviyesi, aromaterapi ve çok bileşenli yaklaşımlar, artan HRQOL (Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi) ve daha etkin semptom kontrolü ile ilişkilendirilmiştir (Chuang ve ark. 2013). Tai chi, kraniosakral terapi ve probiyotik takviyesi gibi farmakolojik olmayan tedaviler, fibromiyalji hastalarının yaşam kalitesini iyileştirme potansiyelleri açısından incelenmiştir. Fibromiyalji, hastaların yaşam kalitesi üzerinde ciddi olumsuz etkilere sahiptir ve fiziksel, zihinsel ve sosyal refahlarını riske atmaktadır. Fibromiyalji ve eşlik eden komorbiditelerin yarattığı karmaşık sorunların, kişiselleştirilmiş tedavi yöntemleri ile ele alınması, bu kronik ağrı durumuyla mücadele eden bireyler için HRQOL ve genel sağlık sonuçlarını iyileştirmekte kritik bir rol oynamaktadır (Diaz Toral ve ark. 2017; Rulleau ve ark. 2020; Yang ve ark. 2023).

## **2.7. Mikrobelerin Genel Rolü ve Önemi**

Mikro besinler, çeşitli fizyolojik işlevleri ve metabolik süreçleri etkilemeleri nedeniyle genel sağlık ve refah açısından hayati öneme sahiptir. Vitaminler ve mineraller gibi bu kritik besinler, hücrel savunma, antioksidan işlemler ve kronik hastalıkların önlenmesi gibi süreçlerde merkezi roller üstlenmektedirler. Mikro besinler, dokuların fonksiyonunu, metabolik yolları ve immün yanıtları iyileştirerek genel sağlığın korunmasında kritik bir etkiye sahiptirler. Araştırmalar, mikro besin eksikliklerinin sağlık üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini ve anemi, vitamin eksiklikleri ve immün fonksiyonların azalması gibi durumlara yol açabileceğini göstermektedir. Özellikle demir, çinko, A vitamini ve B9 vitamini eksiklikleri anemi, doğum anomalileri ve immün sistemin zayıflaması gibi çeşitli sağlık sorunlarına sebep olabilir (Chong ve ark. 2020; Sharpe ve Adiga 2014; Shenkin 2006; Van Ommen ve ark. 2008).

Mikro besinler, kemik sağlığı, bilişsel işlevler ve hastalık önleme gibi kritik alanlarda önemli roller oynamaktadır. Kemik oluşumu, hücrel işlevlerin düzenlenmesi ve

bilişsel kapasiteler için zorunlu olan bu besinler, sağlık ve refahın sürdürülmesindeki değerlerini ortaya koymaktadır (Li ve ark. 2022). Özellikle COVID-19 pandemisi gibi küresel sağlık krizleri bağlamında, mikro besinlerin immünomodülatör etkileri ve hastalık üzerindeki olası etkileri tanınmıştır. Mikro besin açısından zengin dengeli bir diyet, bağışıklık tepkilerini güçlendirmek ve enfeksiyon riskini azaltmak için hayati önem taşımaktadır. Ayrıca, mikro besinler, genel sağlık korunması ve diyetle ilgili eksikliklerin önlenmesinde kritik bir rol oynar. Metabolik süreçler, immünolojik fonksiyonlar ve genel sağlık üzerindeki etkileri, uygun mikro besin alımının sağlanması için çeşitlilik ve besin değeri yüksek bir diyetin önemini vurgular (Alexander ve ark. 2020; Pepa ve Brandi 2016; Renata ve ark. 2023; Upadhaya ve Kim 2020).

Mikro besinlerin, fibromiyaljinin patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceği ve çeşitli fizyolojik süreçleri ile hastalığın gelişimini etkileyebileceği düşünülmektedir. Mikro besinler ve fibromiyalji arasındaki özel ilişkiler henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da, mevcut kanıtlar, kritik mikro besin eksikliklerinin fibromiyalji hastalarında gözlenen patofizyolojik değişikliklere katkıda bulunabileceğini işaret etmektedir. Özellikle, hipotalamus ve limbik sistem gibi merkezi sinir sistemi bölgelerindeki anormal fonksiyonel bağlantıların, fibromiyalji patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği belirtilmektedir. D vitamini, B12 vitamini ve folat gibi mikro besin eksiklikleri, fibromiyalji dahil çeşitli sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilmiş olup, hastalığın seyri ve semptom şiddeti üzerindeki potansiyel etkilerini vurgulamaktadır (Kong ve ark. 2021; Lenniea 2018). Ayrıca, inflamasyon ve immünolojik düzensizliklerin fibromiyalji patogenezindeki rolleri incelenmiş, ve mikro besin durumunun immün-inflamatuvar süreçlerle olası bir bağlantısını işaret eden araştırmalar yapılmıştır. Mikro besinler, immünolojik işlevler ve inflamatuvar yanıtlar için zorunludur; bu nedenle, bu besinlerin yetersizlikleri, fibromiyalji hastalarında gözlemlenen bu süreçlerin düzensizliklerine katkıda bulunabilir. Bu bulgular, mikro besinlerin hastalık sürecinde potansiyel etkilerini ve terapötik müdahalelerdeki rolünü daha da vurgulamaktadır (Ghoneim ve ark. 2021; Park ve ark. 2021)

## **2.8. Fibromiyalji ve Magnezyum**

Magnezyum, insan vücudundaki çok sayıda fizyolojik süreçte hayati bir rol üstlenen temel bir mineraldir. Magnezyum, 300'den fazla enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak

işlev görür ve protein sentezi, kan basıncı düzenlenmesi, glikoz homeostazi, sinir ile kas fonksiyonlarının modülasyonu gibi kritik süreçlerde zorunludur. Ayrıca, magnezyum hücrel enerji üretiminin temeli olan ATP sentezindeki temel mitokondriyal süreçler için gereklidir. Kas kasılması ve gevşemesi, kalp ritmi, damar tonusu, nörolojik işlevler ve hücre bölünmesi gibi süreçlerde de önemli bir role sahiptir (Al Shammaa ve ark. 2023). Bu mineral ayrıca, çeşitli taşıyıcılar ve enzimlerin aktivasyonunda kofaktör olarak işlev görmekte, böylece farklı organların fizyolojik faaliyetlerine katkıda bulunmaktadır. Magnezyum, kemik sağlığı üzerindeki katkılarıyla bilinir, zira bu mineral hem kemik üretimi hem de yapısında etkin bir rol oynar ve iskelet bütünlüğünün korunmasını destekler. Magnezyum, D vitamini aktivasyonunu teşvik etmenin yanı sıra, kemik oluşumu ve korunmasını etkileyen kalsiyum ve fosfat dengesini düzenler. Ayrıca, deneysel çalışmalar magnezyumun, hem doğrudan arter duvarlarında hem de sistemik yollarla arteriyel kalsifikasyonu azalttığını göstermiştir, bu durum magnezyumun kardiyovasküler sağlık üzerindeki potansiyel etkilerini işaret eder (Dominguez ve ark. 2006). Magnezyum, insan vücudunda birçok biyokimyasal sürecin ve fizyolojik fonksiyonun sürdürülmesinde zorunlu olan temel bir mineraldir. Enzimatik reaksiyonlarda, enerji metabolizmasında, kas işlevlerinde, kemik sağlığında ve kardiyovasküler düzenlemelerdeki rolleri, genel sağlık ve refahı desteklemek için magnezyum düzeylerinin dengede tutulmasının önemini vurgular (Leenders ve Vervloet 2019; Massy ve Drüeke 2015; Tsao ve ark. 2017; Uwitonze ve Razzaque 2018;).

## **2.9. Fibromiyalji Hastalarında Magnezyum Eksikliği ve Sonuçları**

Magnezyum eksikliği, fibromiyaljinin başlangıcını ve ilerlemesini etkileyebilecek şekilde bu durumla ilişkilendirilmiştir. Yapılan araştırmalar, fibromiyalji hastalarında magnezyum düzeylerinin azalmış olabileceğini göstermekte ve bu durumun hem sağlık durumlarını hem de semptomlarını etkileyebileceğini öne sürmektedir (Şekil 2.1.). Magnezyum, kas gevşemesi, nöron fonksiyonu ve enerji metabolizması gibi çeşitli fizyolojik işlevler için esastır. Magnezyum eksikliği, kas fonksiyonlarında bozulmalara yol açabilir ve bu da ağrı, yorgunluk ve kas sertliği gibi fibromiyaljiyle ilişkili yaygın semptomların ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Bu bağlamda, magnezyum seviyelerinin düzenlenmesi, fibromiyalji semptomlarının hafifletilmesinde önemli bir strateji olabilir. Magnezyum, fibromiyaljide sıklıkla düzensizleşebilen kalsiyum kanallarının ve nörotransmitter salınımının düzenlenmesi için gerekli bir elementtir.

Magnezyum düzeyleri, ağrı algısını, merkezi duyarlılığı ve nörotransmitter dengesini etkileyebilir; bu faktörler fibromiyaljinin patofizyolojisiyle doğrudan ilişkilidir. Bir araştırma, fibromiyaljili kadınların saç mineral analizlerinde magnezyum miktarlarının düşük olduğunu tespit etmiş ve magnezyum durumu ile fibromiyalji arasında olası bir bağlantıyı ima etmiştir. Bu bulgu, magnezyum eksikliğinin fibromiyalji patofizyolojisinde potansiyel bir etken olarak değerlendirilmesinin önemini artırmakta ve magnezyumun bu durumdaki işlevini daha detaylı incelemek için ilave araştırmaların gerekliliğini vurgulamaktadır (Kim ve ark. 2011).

## **2.10. Magnezyum Takviyesinin Fibromiyalji Üzerindeki Potansiyel Etkileri**

Magnezyum takviyesi, fibromiyalji hastalarında potansiyel eksikliklerin giderilmesi ve semptomların yönetiminin iyileştirilmesi için önerilen bir strateji olarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalar, magnezyum takviyesinin fibromiyalji semptomlarını ve genel refahı olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir. Magnezyum, kas gevşemesi, nöron fonksiyonu ve enerji metabolizması gibi çeşitli fizyolojik süreçler için zorunlu olan bir mineraldir. Bu bağlamda, magnezyum takviyesi, fibromiyalji hastalarında yaygın olarak rastlanan ağrı, yorgunluk ve kas sertliği gibi semptomların hafifletilmesine katkı sağlayabilir. Magnezyum, kalsiyum kanallarını, nörotransmitter salınımını ve ağrı algısını düzenleyerek fibromiyaljinin patofizyolojisindeki etkileri ile önemli bir role sahiptir. Magnezyum eksikliklerinin giderilmesine yönelik takviyeler, fibromiyalji hastalarında kas işlevlerinde, ağrı algısında ve genel semptomlarda iyileşmeler sağlayabilir. Ayrıca, bir randomize klinik çalışmada magnezyum takviyesinin depresyon tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir; bu da magnezyumun ruh halini ve ruh sağlığını iyileştirmede potansiyel bir etken olabileceğine işaret etmektedir. Bu bulgu, sıklıkla ruh hali değişiklikleri yaşayan fibromiyalji hastaları için magnezyum takviyesinin potansiyel bir ek tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır (Tarleton ve ark. 2017).

Araştırmacılar	Çalışmaya Dahil Edilen Hasta Sayısı	Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	Magnezyum Değeri Elde Edilen Doku Çeşidi	Hasta Grubu Magnezyum Sonuçları	Korelasyon Sonuçları
Bagis et al	60 (females)	20 (age, sex, wt.)	Serum Erythrocytes	↓	Negative correlation
Kasim	25 (females)	25 (age, sex)	Serum	↓	
Kim et al	44 (females)	122 (age, sex, BMI)	Hair	↓	
Sendur et al	32 (females)	32 (sex) <sup>±</sup> age	Serum	↓	Negative correlation
Andretta et al	53 (females)	50(sex) <sup>++</sup> age, BMI	Serum	No difference	
Andretta et al	53 (females)	50 (sex) <sup>++</sup> age, BMI	Serum	No difference	No correlation
Sakarya et al	40 (females)	40 (age, sex, geographic location)	Serum	No difference	No correlation
Prescott et al	13	11 (age, sex)	Plasma Red blood cells	No difference	
Bazzichi et al	25	25 (age, sex)	Platelets	↑	
Ng	12	12 (age, sex)	Hair	↑	
Eisinger et al	22	23 (age)	Serum Erythrocytes Leukocytes	No difference Non-significant ↓ ↑	
Romano and Stiller	100	12	Plasma Red blood cells	No difference ↓	

**Şekil 2.1.** Magnezyum ve Fibroiyalji İlişkisi İçin Daha Önce Yapılan Çalışmalar

## 2.11. HTR3A GENİ

### 2.11.1. YAPISI VE FONKSİYONLARI VE FİBROMİYALJİ İLİŞKİSİ

#### 2.11.1.1. HTR3A Geninin Moleküler Yapısı

HTR3A geni, serotonin reseptörü 3A'yı kodlayarak, çeşitli sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilir. Bu gen, 11q23.1 lokasyonunda yer almakta olup, hamile kadınlarda ani kalp ölümü ve şizofreni gibi çeşitli hastalıklar için potansiyel bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. HTR3A, mRNA çeviri başlatma bölgesinin üst kısmında bulunan açık okuma çerçevesinde çeviriyi düzenler ve duygusal işleme süreçlerine katkıda bulunan beyin bölgelerinin morfolojisini etkileyebilir. Ayrıca, bu gen, 5-hidroksitriptamin (serotonin) reseptörlerinin benzersiz alt birimlerini kodlayan gen ailesinin bir üyesidir. HTR3A geni varyasyonları, nikotin bağımlılığı, irritabl bağırsak sendromu ve alkol kötüye kullanımı gibi çeşitli bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Jajodia A. ve ark. 2015). Bu gen, opioid ilaçlara olan fiziksel bağımlılığın modülasyonu ile mesane innervasyonu ve fonksiyonunun gelişimi gibi süreçlerle de bağlantılıdır (Gatt ve ark. 2010). HTR3A genindeki mutasyonlar, davranışsal değişiklikler, duygusal beyin ağları ve düşük ruh hali gibi faktörlerle ilişkilendirilmektedir. Serotonin reseptörü 3A'yı kodlayan bu gen, birçok fizyolojik ve davranışsal süreçte kritik bir rol oynamakta olup, bu genin mutasyonları çeşitli sağlık sorunları ve davranışsal değişikliklerle ilişkilendirilmektedir (Chu ve ark. 2009; Guan ve ark. 2017; Ritter 2017).

#### 2.11.1.2. HTR3A Geni ve Fibromiyalji Sendromu Arasındaki İlişki

Araştırmalar, HTR3A geni ile fibromiyalji sendromu arasındaki potansiyel ilişkiyi incelemektedir. Bir çalışma, fibromiyalji sendromu ile serotonin reseptörü 2A'yı kodlayan HTR2A geninin polimorfizmleri arasında bir bağlantı tespit ederek durumun gelişiminde olası bir genetik faktörün rolünü işaret etmiştir (Lima ve ark. 2019a). Bu bulgu, HTR2A genindeki genetik varyasyonların fibromiyaljinin patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir. Ayrıca, HTR3A geni irritabl bağırsak sendromu, kolorektal kanser ve depresyon gibi çeşitli sağlık sorunları ile ilişkilendirilmiştir. HTR3A genindeki genetik varyantların, nikotin ve alkol bağımlılığı ile dispepsi gibi durumları etkileyebileceği belirlenmiştir, bu da genin çeşitli fizyolojik süreçler ve hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Serotonin reseptörü

3A'yı kodlayan HTR3A geni, fibromiyalji sendromunun gelişiminde ve ifadesinde önemli bir rol oynayabilir. Fibromiyaljide HTR3A geninin genetik varyantlarının ve bu varyantların fonksiyonel etkilerinin detaylı bir şekilde incelenmesi, bu durumun temelinde yatan nedenlere ve potansiyel tedavi yöntemlerine dair değerli bilgiler sunabilir de (Xia ve ark. 2022a; Mujakovic ve ark. 2011).

#### **2.11.1.3. HTR3A Gen Ekspresyonu ve Magnezyum Etkileşimi**

Serotonin reseptörü 3A'yı kodlayan HTR3A geni, nörotransmisyon ve nöronal sinyalizasyon gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde etkin bir role sahiptir. Yapılan araştırmalar, vücuttaki magnezyum düzeylerinin HTR3A geninin ifadesini etkileyebileceğini ortaya koymuştur (Boulis ve ark. 2021a). Magnezyum, çeşitli enzimatik işlevlerde ve hücrel süreçlerde kritik bir mineral olarak işlev görür. Araştırmalar, magnezyum takviyesinin, serotonin reseptörü 3A'yı kodlayan HTR3A geni de dahil olmak üzere gen ifadesini etkileyebileceğini göstermiştir. Ayrıca, randomize çift kör bir klinik çalışma, kısa süreli magnezyum tedavisinin fibromiyaljili bireylerde hafif stres azalmasına yardımcı olabileceğini ve magnezyum takviyesinin fibromiyalji semptomlarının tedavisinde terapötik bir etki sağlayabileceğini belirtmiştir (Macian ve ark. 2022).

#### **2.11.1.4. Magnezyum ve HTR3A Gen İlişkisi: Biyokimyasal ve Genetik Mekanizmalar**

Magnezyum, vücuttaki nörotransmitter sistemlerinin düzenlenmesine aracılık ederek çeşitli fizyolojik işlevleri ve süreçleri modüle eder. Araştırmalar, magnezyumun nörotransmitter sistemleriyle etkileşime girerek nörotransmitter salınımını, sinaptik iletimi ve nöronal sinyalleşmeyi etkileyebileceğini göstermiştir (Cho ve ark. 2018; Savić Vujović ve ark. 2019a).

Çalışmalar, magnezyumun sinaptik bağlantılarda nörotransmitter moleküllerinin üretimini inhibe ederek, potansiyel olarak periferik nöronları etkileyebileceğini ve lokal anesteziklerin etkilerini artırabileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca, magnezyum NMDA reseptör iyon kanallarını bloke etme yeteneğiyle ve diğer iyon kanalları ile nörotransmitter salınımını modüle etme kapasitesiyle bilinir; bu özellikler magnezyumun nöronal fonksiyon üzerinde geniş kapsamlı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Al-Refaey ve ark. 2016).

Bir araştırmada, magnezyum sülfatın laparoskopik kolesistektomi sırasında transversus abdominis düzlem bloğunda bupivakain ile kombine edildiğinde analjezik etkiler sağladığı gözlemlenmiştir. Bu etki, öncelikle sinir liflerine kalsiyum akışını inhibe ederek ve NMDA reseptörlerini bloke ederek gerçekleşmiştir. Bu bulgular, magnezyumun nörotransmitter sistemleri üzerindeki düzenleyici rolünün yanı sıra, ağrı yönetimi alanında potansiyel terapötik faydalarını vurgulamaktadır. Magnezyumun nörotransmitter sistemleri ile olan etkileşimi, beyin fonksiyonlarını ve nörotransmitter aktivitesini düzenleme kapasitesini belirginleştirerek, çeşitli sağlık bozuklukları ve terapötik yaklaşımlar üzerinde önemli sonuçlar doğurabilir (Savić Vujović ve ark. 2019b).

#### **2.11.1.5. HTR3A Geninin Serotonin Reseptörleri Üzerindeki Rolü**

HTR3A geni, serotonin reseptörü 3A'yı kodlar ve bu reseptör serotonin, dopamin, glutamat, GABA ve P maddesi gibi nörotransmitterlere verilen tepkilerde aracılık eder, bu da genin nörotransmitter sistemleri üzerinde geniş bir etki alanına sahip olduğunu gösterir. Bu gen, nosisepsiyon ve visseral ağrının modülasyonunda işlev göerek duyuşal işleme süreçlerindeki kritik rolünü ortaya koyar. HTR3A gen ekspresyonundaki değişiklikler, serotonin sinyalizasyonundaki anormalliklerle birlikte, fibromiyalji gibi kronik ağrı sendromlarının gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. HTR3A geni, serotonin reseptörü fonksiyonunda ve nörotransmitter sinyalizasyonunda kritik bir role sahiptir, bu durum çeşitli fizyolojik süreçler ve tıbbi durumlar üzerindeki etkilerini önemli kılar (Ledermann ve ark. 2020a; Ritter ve Southard-Smith 2017; Windermuth ve ark. 2008).

#### **2.11.1.6. Fibromiyalji Semptomatolojisinde Magnezyum ve HTR3A Geninin Ortak Rolü**

Serotonin reseptörü 3A'yı kodlayan HTR3A geni ve magnezyum, fibromiyalji semptomatolojisinde işlev gösterir ve bu durum, bozuklukta olası bir ortak mekanizmayı ima eder. HTR3A genindeki genetik polimorfizmlerin ağrı algısını ve nörotransmitter sinyalizasyonunu etkilediği, her ikisi de fibromiyalji ile ilişkili olan faktörler olarak belirlenmiştir (Ledermann ve ark. 2020b). Ayrıca, magnezyum eksikliği, kas rahatsızlığı, yorgunluk ve anksiyete gibi yaygın fibromiyalji semptomları ile ilişkilendirilmiştir. Fibromiyalji semptomatolojisinde HTR3A geni ve magnezyumun etkileşimi, nörotransmitter sistemlerinde, ağrı işlemede ve duyuşal algıda değişiklikleri

gerektirebilir. HTR3A geninin serotonin reseptör fonksiyonundaki rolü ve magnezyumun çeşitli fizyolojik süreçlerdeki etkinliği, fibromiyaljinin karmaşık semptomolojisine önemli katkılarda bulunabilir. Bu bağlamda, HTR3A geni ve magnezyum arasındaki etkileşime yönelik ileri araştırmalar, hastalığın altında yatan mekanizmalar ve olası tedavi stratejileri hakkında değerli bilgiler sunabilir (Boulis ve ark. 2021b; Louca Jounger ve ark. 2021).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilimdalı Polikliniği ve Uzm. Dr. Tuba Polat kliniğine başvuran, herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan, 18 yaş üstü Fibromiyalji hastalığı tanısı yeni konulan 22 gönüllü hasta bireyler ile hastalarla benzer yaş ve cinsiyette herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan 22 sağlıklı gönüllü olmak üzere, toplam 44 gönüllü kişi yazılı olurları alındıktan sonra alınan kan örnekleri kullanılmıştır (Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2022/699). Alınan kan örneklerinden hedeflediğimiz genlerin analizi Betül Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)'de yapılmıştır.

#### **3.1. GEREÇLER**

##### **3.1.1. Sarf Malzemeler**

Sarf malzeme olarak RNA Isolation Reagent (Roche Marka Cat No: 11667165001, 200 ml), Kloroform, İzopropanol, Etil Alkol, cDNA Master Mix (Roche Cat No: 07912439001, 100 reaksiyon), SYBR Green Master Mix (Roche Cat No: 4707516001, 500 reaksiyon), Light Cycler 480 96- Multiwell Plate (Roche Cat No: 04729692001, 10 µl - 100 µl - 1000 µl filtreli pipet uçları ve ependorf (1,5 ml'lik) kullanılmıştır.

##### **3.1.2. Demirbaş Malzemeler**

Demirbaş malzemesi olarak Axygen mikropipet, soğutmalı santrifüj, Sensquest Labcycler PCR cihazı, Roche LightCycler® 480 II Real Time PCR cihazı, +4°C blok, Shimadzu-Biotech Bio-Spec Nano Spectrophotometer, Siemens buzdolabı ve Biosan spin kullanılmıştır.

#### **3.2. YÖNTEMLER**

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilimdalı Polikliniği ve Uzm. Dr. Tuba Polat kliniğine başvuran ve belirlenen şartlara uygun hastalardan alınan kan örnekleri Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre

Merkezi'ne çalışılmıştır. Çalışmamızda daha önce magnezyum kullanmamış ve Fibromiyalji tanısı yeni konulmuş hasta grubu ve hastalarla benzer yaş ve cinsiyette herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan, magnezyum kullanmamış kontrol grubu olmak üzere iki grup bulunmaktadır.

### **3.2.1. Kan Örneklerinden Total RNA İzolasyonu**

Gönüllü katılımcılar olan 22 Hasta ve 22 Kontrol olmak üzere toplamda 44 hastadan, Total RNA izolasyonu yapmak amacıyla 2 ml EDTA'lı tüplere periferik kan örnekleri alındı. Örneklerden 500 µl kan alınarak üzerine 500 µl trizol eklenip vortekslendikten sonra 5 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon sonrası üzerine 200 µl kloroform eklenerek vortekslendi. 5 dakika inkübasyon sonrasında önceden ayarlanmış +4 °C soğutmalı santrifüj de 12000 g'de 20 dakika boyunca santrifüj uygulanmıştır. Santrifüj sonrasında süpernatant kısmı 1.5 ml'lik ependorfa alınarak, alınan süpernatant kadar izopropanol eklendi. Örnekler çalkalanmadan yavaşça alt üst edilerek homojen edildikten sonra bir gün boyunca -20 °C'de muhafaza edildi. -20 °C'den çıkarılan örnekler +4 °C'de 12000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek yıkama işlemine başlanmıştır. Santrifüj sonrasında süpernatant kısmı dökülerek pellet kısmına önceden hazırlanan soğuk %75'lik etil alkol eklendi. +4 °C 7500 g'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra işlem 2 defa daha tekrarlandı. İşlem sonrasında süpernatant kısmı atılarak dibinde alkol kalmayacak şekilde dikkatlice temizlenerek kurumaya bırakıldı. Dip kısmında kalan pelletin üzerine 30 µl NFW (Nükleaz Free Water) eklenmiş ve pellet resüspanse edildi. Örnekler 20-30 dakika buz üzerinde bekletildikten sonra BioSpec-nano (Shimadzu) cihazı ile konsantrasyonları ölçüldü.

### 3.2.2. cDNA Eldesi

RNA örnekleri ile IScript cDNA sentez kiti kullanılarak cDNA sentezi yapıldı. **Tablo**

#### 3.1. cDNA Elde Etme Aşamaları

İçerik	Tüm Örnek İçin Ayrı Ayrı Olacak Şekilde
Reverse Transkriptaz Enzimi	1 µl
Reaction Mix	4 µl
Distile Su (dH <sub>2</sub> O)	RNA Oranına Göre Hesaplanarak
RNA	Konsantrasyon Oranına Göre Hesaplanarak

Yukarıda verilen tabloya göre hazırlanan reaksiyon karışımı her tüpte 5 µl olarak dağıtıldı. Hesaplanan oranlara göre dH<sub>2</sub>O ve RNA örnekleri eklenerek PCR cihazında cDNA sentezlenmesi yapıldı.

#### 3.2.3 PCR Program Tablosu

Tablo 3.2. de uygulanan PCR program tablosu verilmiştir. Bu programa uygun olarak Labcycler PCR Cihazında çalışıldı (Şekil 3.2.).

**Tablo 3.2.** Pcr Program Tablosu

Zaman	Sıcaklık
5 Dakika	25 °C
20 Dakika	46 °C
1 Dakika	95 °C
∞	4 °C

#### 3.2.4. mRNA Ekspresyon Seviyelerinin Belirlenmesi

Roche LightCycler LC480 Cihazı kullanılarak Real-Time PCR yöntemi ile cDNA örneklerinde HTR3A genine ait primerler kullanılarak mRNA ekspresyon seviyeleri çalışıldı. Primer dizileri Forward (CCAAGCCACCAAGACTGAT) Reverse (CAGGTAAATGTGGAATAGCAGC) olarak belirlendi. Seviye belirleme aşamasında SYBR Green 1 Master Mix kiti kullanıldı. Hazırlanan miktarlar aşağıdaki tabloda belirtildi; **Tablo 3.3.** mRNA Ekspresyon Mix İçeriği

Mix İçeriği	Miktar
SYBR Green 1 Master Mix	5 µl
Forward Primer	0,5 µl
Reverse Primer	0,5 µl
NFW	2 µl
cDNA	2 µl

Tabloda belirtildiği şekilde hazırlanan karışım tüplere eşit ve 8 µl olacak şekilde dağıtıldı. Üzerine 2 µl ve 1/10 oranı ile sulandırılmış cDNA örnekleri eklendikten sonra plateler şeffaf kapatıcı seal ile kaplandı. Roche LightCycler LC480 cihazına plateler yerleştirilerek çalışılmaya başlandı. Housekeeping gen olarak GAPDH tercih edildi. Her örnek çift tekrarlı çalışıldı.

### 3.2.5. Real-Time PCR Program Tablosu

**Tablo 3.4.** Real-Time PCR Program İçeriği

5 Dakika	95 °C	
10 Saniye	95 °C	45 Döngü
10 Saniye	62 °C	
10 Saniye	72 °C	
10 Saniye	95 °C	Melting Curve
1 Dakika	65 °C	
	95 °C	
30 Saniye	40 °C	

Normalizasyonu sağlamak amacıyla; cihazdan elde edilen hedef gen sonuçları ve House-Keeping genlerin Ct (cycle treshold) değerleri  $2^{-\Delta\Delta CT}$  şeklinde hesaplandı.

### 3.2.6. İstatistiksel Analiz

Hasta ve kontrollerden elde edilen verilerin normal dağılıma uyup uymadığı One-sample Kolmogorov Smirnov testi ile Shapiro Wilk testi kullanılarak test edildi. Hastalara ve kontrollere ait gen ekspresyon seviyeleri istatistiksel olarak ANOVA ve post-ANOVA testleri ile değerlendirildi. Gen ekspresyonu ve Mg seviyeleri arasındaki ilişkiler, Pearson ve Spearman's rho korelasyon analizleri ile değerlendirildi. Elde edilen

grafikler ve istatistik veriler için Graphpad Prism 9.0 yazılımı kullanıldı. p değeri <0.05 olanlar anlamlı kabul edildi.

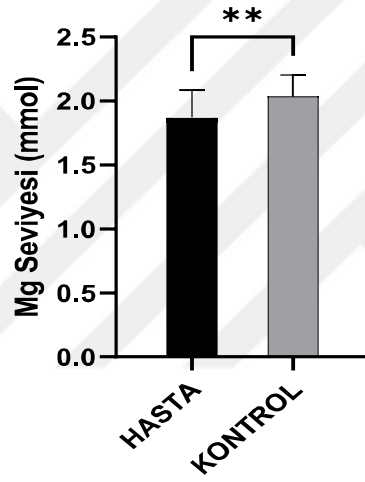


#### 4. BULGULAR

Bu çalışmada, Fibromiyalji tanısı alan hastalar ile kontrol grubundan alınan kan örnekleri kullanılarak, HTR3A gen ekspresyon seviyesi ile HTR3A geninin hastaların Magnezyum seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

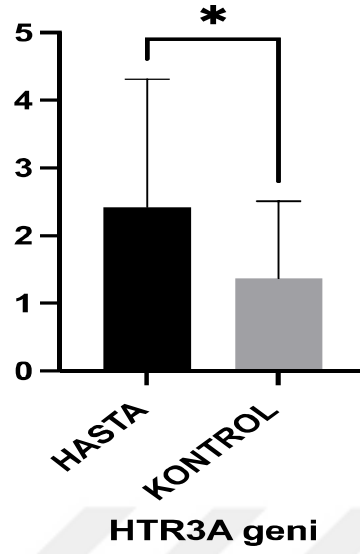
Elde edilen grafik ve istatistik verileri Graphpad Prism 9.0 yazılımı kullanılarak oluşturulmuştur.

Hasta ve kontrol gruplarının  $Mg^{2+}$  seviyeleri karşılaştırıldığında, hastaların  $Mg^{2+}$  seviyesi kontrollerinkinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0.01$ ).



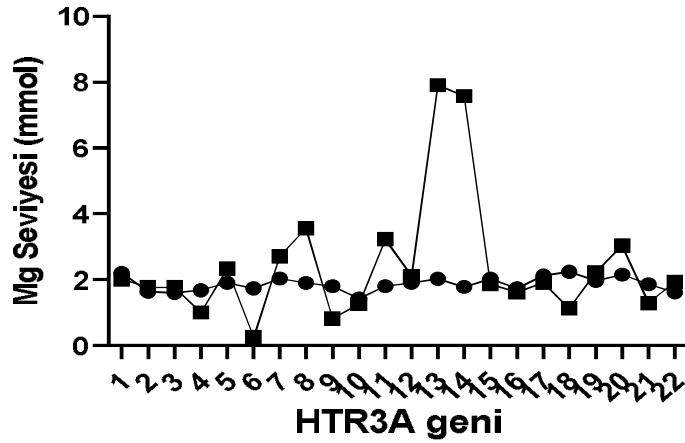
**Şekil 4.1.** Hasta ve kontrollere ait magnezyum seviyeleri (\*:  $p<0.05$ , \*\*:  $p<0.01$ , \*\*\*:  $p<0.001$ )

HTR3A geni ekspresyon seviyelerine bakıldığında, hastaların HTR3A gen ekspresyon seviyesi kontrollerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ).



**Şekil 4.2.** Hasta ve Kontrol HTR3A Gen Ekspresyon Seviyeleri ((\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001)

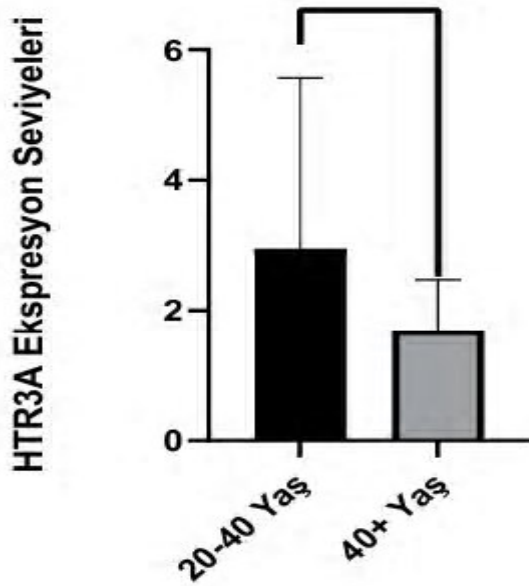
Hastalara ait Mg<sup>2+</sup> seviyesi ile HTR3A geni arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (p>0.05).



### KORELASYON

**Şekil 4.3.** Fibromiyalji hastalarının HTR3A geni ve Magnezyum Seviyeleri Korelasyon Tablosu

Yaş aralığına göre yapılan analizlerde, 20-40 yaş aralığı hastalarda HTR3A gen ekspresyon seviyesinin yüksek olduğu görülmektedir. 40+ Yaş hastaların HTR3A gen ekspresyon seviyeleri gözle görülür seviyede düşük seyretmektedir. 40+ yaş hastalarda en uzak hastalar tercih edilmiştir. (p değeri 0,12)

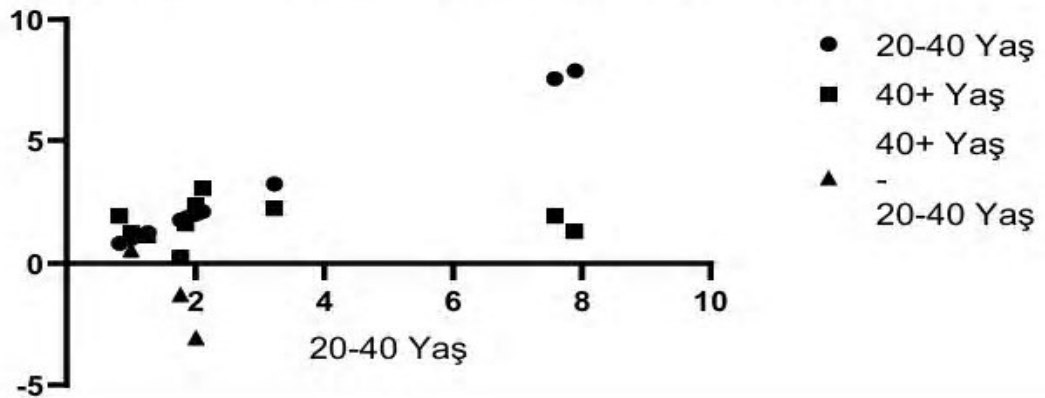


#### Yaş Aralığına Göre Ekspresyon Seviyeleri

**Şekil 4.4.** Fibromiyalji Hastalarının Yaş Aralığına Göre Ekspresyon Seviyeleri Karşılaştırma Grafiği

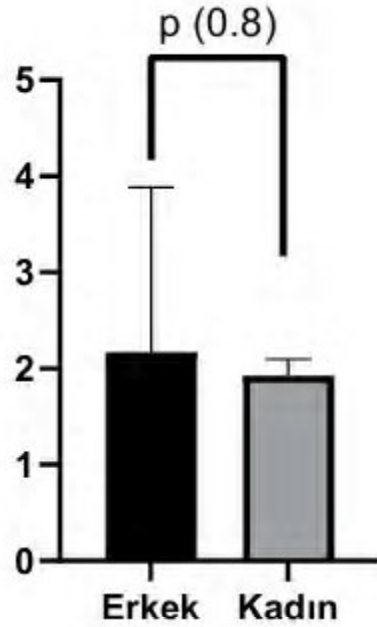
Hastaların yaş aralığına göre HTR3A gen ekspresyon seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. (p değeri>0.05)

#### XY data: Correlation of Unpaired t test of Data 1



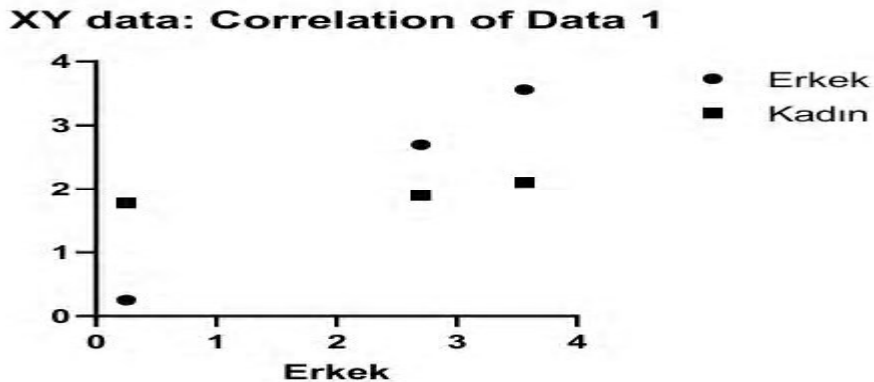
**Şekil 4.5.** Fibromiyalji Hastalarının Yaş Aralığına göre Korelasyon Grafiği

Fibromiyalji hastalarında cinsiyete göre HTR3A gen ekspresyon seviyeleri karşılaştırıldığında göze çarpan bir ekspresyon seviyeleri ile karşılaşılmamıştır. Yaş olarak en yakın hastalar tercih edilmiştir.



**Şekil 4.6.** Fibromiyalji Hastalarında Cinsiyete Göre HTR3A Gen Ekspresyon Seviyelerinin Karşılaştırma Grafiği

Fibromiyalji hastalarında cinsiyete göre HTR3A gen ekspresyon seviyeleri karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. (P Değeri 0.8)



**Şekil 4.7.** Fibromiyalji Hastalarında Cinsiyete Göre HTR3A Gen Ekspresyon Seviyeleri Korelasyon Grafiği

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Fibromiyalji, genellikle yorgunluk, bağırsak bozuklukları ve uyku ve ruh halindeki değişiklikler gibi diğer semptomların eşlik ettiği kronik ve yaygın kas-iskelet ağrısı ile karakterize bir sendromdur. Dünya nüfusunun yüzde iki ila sekizinin fibromiyaljiden etkilendiği tahmin edilmektedir (Gerdle ve ark. 2008). Tıbbi bir bakış açısından, bu patoloji hala açıklanamayan yönler sunuyor. Son yıllarda fibromiyaljinin patogenezi, inflamatuvar, immün, endokrin, genetik ve psikososyal faktörler gibi diğer faktörlerle de ilişkilendirilmiştir. Bir romatolog, hasta vücudun tüm kadranslarına en az üç ay boyunca yayılan bir ağrı öyküsü tarif ettiğinde ve ağrıya hassas noktalar adı verilen 18 allojenik noktadan en az 11' inde dijital basınçtan kaynaklandığında tipik olarak fibromiyalji teşhisi koyar. Fibromiyalji organik hasarı içermez ve son yıllarda genetik, epigenetik ve serolojik biyobelirteçlerin analizi dahil olmak üzere çeşitli tanısal yaklaşımlar geliştirilmiştir. Semptomlar genellikle fiziksel veya duygusal travmadan sonra başlar, ancak çoğu durumda belirgin bir tetikleyici yok gibi görünmektedir. Kadınlar hastalığa erkeklerden daha yatkındır. Ne yazık ki, bu patolojiyi hedef alan geleneksel tıbbi tedaviler sınırlı fayda sağlamaktadır. Doğası gereği büyük ölçüde farmakolojik kalırlar ve hasta tarafından bildirilen çeşitli bozuklukların semptomatik yönlerini tedavi etme eğilimindedirler. Ancak istatistikler, fibromiyaljisi olan kişilerin %90' ının semptomlarını yönetmek için tamamlayıcı ilaçlara da yöneldiğini vurgulamaktadır (Bellato, 2012).

Magnezyum, insan vücudunda birçok biyokimyasal sürecin ve fizyolojik fonksiyonun sürdürülmesinde zorunlu olan temel bir mineraldir. Kas işlevlerinde, kemik sağlığında ve kardiyovasküler düzenlemelerdeki rolleri, genel sağlık ve refahı desteklemek için magnezyum düzeylerinin dengede tutulmasının önemini vurgular. Magnezyum eksikliği, kas fonksiyonlarında bozulmalara yol açabilir ve bu da ağrı, yorgunluk ve kas sertliği gibi fibromiyaljiyle ilişkili yaygın semptomların ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Bu bağlamda, magnezyum seviyelerinin düzenlenmesi, fibromiy semptomlarının hafifletilmesinde önemli bir strateji olabilir (Al Shammaa ve ark.

2023b; Kim 2011; Massy ve Drüeke 2015b;). Daha önce yapılan Magnezyum ve Fibromiyalji ilişkisini araştıran çalışmalarda, negatif korelasyon bulunan çalışmalar olmuştur (Bagis ve ark.; Sendur ve ark.) Çalışmaların tümüne bakıldığında özellikle kan hücreleri olan Platelet, Eritrosit ve Lökosit hücre içeriklerinde hücre içi Magnezyumlar yüksek çıkmıştır (Bagis ve ark.b; Bazzichi ve ark.; Eizinger ve ark.; Prescott ve ark.; Romano and Stiller). Ancak bu çalışmalarda serum magnezyumu ise düşük çıkmıştır. Bir çalışmada aynı anda hem serum hem hücre içi magnezyum değerlerine bakılmış ve negatif korelasyona rastlanmıştır (Bagis ve ark.c) Çalışma sonucunda hem hücre içi hem de serum Magnezyumu düşük çıkmıştır. Saç dokusundan alınan hücre içi magnezyum testlerinde ise bir çalışmada yüksek çıkarken bir diğerinde düşük çıkmıştır. Çalışmaların ışığında Fibromiyalji hastalarında Magnezyum olması gereken değerlerden çok farklılık göstermiştir. Bu çalışmalar gösteriyor ki Fibromiyalji hastalarının Magnezyum dengesizliği temelli ağrıları olabilir. Çalışmaların sonuçlarına göre Magnezyum serumda bulunabilirken hücre içine geçişlerde dengesizlik yaşayabilmektedir. Çalışmamızda sadece serum Magnezyum değerine göre değerlendirme yapılmıştır. Hücre içi Magnezyum testinin hem maliyeti çok yüksek hem de rutin testler arasında yer almamaktadır. Bu nedenle bizim çalışmamızda bu hastalarda hücre içi Magnezyum değerlerine bakılamamıştır. Fibromiyalji hastalarında hastalığın derecesine göre Magnezyumu aktif bir şekilde hücre de kullanılabilme oranı değişkenlik gösterebilir. Çalışmanın sonucuna bakıldığında, Fibromiyalji teşhisli hastaların magnezyum seviyeleri kontrol hasta grubunun Magnezyum değerlerine göre belirgin bir düşüş sergilemektedir. Magnezyumun kas ve kemik ağrıları ile birlikte depresyon etkisi de göz önüne alındığında Fibromiyalji hastalarında etkisi olduğu yadsınamaz bir gerçektir. Tedavi aşamasında özellikle ağrı ve semptom azaltmada Magnezyum Malat etken maddeli tedavi uygulanmaktadır. Bu nedenle yapmış olduğumuz çalışmada, Fibromiyalji hastalarının daha önce Magnezyum takviyesi kullanmamasına özellikle dikkat edilmiştir.

HTR3A geni, serotonin reseptörü 3A'yı kodlayarak, çeşitli sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilir. Fibromiyaljide HTR3A geninin genetik varyantlarının ve bu varyantların fonksiyonel etkilerinin detaylı bir şekilde incelenmesi, bu durumun temelinde yatan nedenlere ve potansiyel tedavi yöntemlerine dair değerli bilgiler sunabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda HTR3A geninin 5' UTR polimorfizmi, fibromiyalji hastalarında ki

dopamin seviyeleri ile ilişkisi olduğunu ortaya çıkarmışlardır (Ledermannve ark. 2020). Ancak bu hastalarda HTR3A gen ekspresyon seviyesini araştıran herhangi çalışmaya rastlanılmamıştır. Başka bir çalışmada, fibromiyalji sendromu ile serotonin reseptörü 2A'yı kodlayan HTR2A geninin polimorfizmleri arasında bir bağlantı tespit ederek, bu durumun gelişiminde olası bir genetik faktörün rolünü işaret etmiştir (Limave ark. 2019b). Bu bulgu, HTR2A genindeki genetik varyasyonların fibromiyaljinin patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir. Ayrıca, HTR3A geni irritabl bağırsak sendromu, kolorektal kanser ve depresyon gibi çeşitli sağlık sorunları ile ilişkilendirilmiştir (Xia ve ark. 2022b). Yapmış olduğumuz gen ekspresyon çalışması sonucuna göre, kontrol grubunda düşük olan HTR3A gen ekspresyon seviyeleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak karşımıza çıkmaktadır. HTR3A geni, Fibromiyalji semptomları olarak karşımıza çıkan bağırsak dengesizliği, kas ağrısı, depresyon ve duygu durum bozukluğunun başlangıcı olabilecek dokularda yüksek ve aktif eksprese edilmektedir. HTR3A geni, Cerebral Cortex ve Basal Ganglia gibi yoğun psikolojik etkili beyin bölgeleri, Colon, Rectum ve Duodenum gibi bağırsak bölgelerinde, yumuşak doku ve deri gibi hasta anemnezine uyan bölgelerde aktif ekspresyonu olan bir genidir. Grafikten ve çalışmamızın sonucundan da anlaşılacağı gibi HTR3A gen ekspresyon seviyesi, Fibromiyalji hastalarının semptomlarında ve hastalık süreçlerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Bu etkinin boyutu daha detaylı moleküler çalışmalarla desteklenmektedir.

Fibromiyalji, yaygın görülen ve sıklıkla gözden kaçan klinik bir sendromdur. Erken teşhis ve müdahale ile semptomlarının en aza indirilmesi muhtemeldir. Buradan yola çıkarak bu çalışmada fibromiyalji hastalığı için önemli bir kriter olan Mg seviyesi ile HTR3A geni arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sonuç olarak dopaminin kodlamasında görevli HTR3A geni ile strese bağlı gelişebilen Fibromiyalji hastalığı, ağrı tedavisinde ve oluşumunda kritik noktada bulunan Magnezyum düzeyleri göz önüne alındığında birbiriyle üçgen bir ilişki içerisinde olabileceği düşünülebilir. Fibromiyalji hastalarının erken teşhis ve tedavisi için bu üçgenin araştırılması, hastaların ağrılarının artmadan ve ilerlemeden çözülmesini sağlayabilir. Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen Fibromiyalji hastalığının ön tanısı ve tedavisinde birbiriyle ilişkili olan HTR3A gen ekspresyonu ve Magnezyum seviyesi önemli bir belirteç olarak karşımıza çıkabilir.

## 6. KAYNAKLAR

- Adawi M, Chen W, Bragazzi NL, Watad A, McGonagle D, Yavne Y, Kidron A, Hodadov H, Amital D, Amital H. Suicidal Behavior in Fibromyalgia Patients: Rates and Determinants of Suicide Ideation, Risk, Suicide, and Suicidal Attempts-A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis of Over 390,000 Fibromyalgia Patients. *Frontiers in psychiatry*, 2021;12: 629417.
- Akaslan E, Güvener O, Görür A, Çelikcan DH, Tamer L, Biçer A. The plasma microRNA levels and their relationship with the general health and functional status in female patients with fibromyalgia syndrome. *Archives of rheumatology*, 2021;36(4): 482-492.
- Al Shammaa A, Al-Thani A, Al-Kaabi M, Al-Saeed K, Alanazi M, Shi Z. Serum Magnesium is Inversely Associated with Body Composition and Metabolic Syndrome. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 2023;16: 95-104.
- Al Sharie S, Varga SJ, Al-Husinat L, Sarzi-Puttini P, Araydah M, Bal'awi BR, Varrassi, G. Unraveling the Complex Web of Fibromyalgia: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2024;60(2): 272-279.
- Aleksi V, Elise K, Koskela TH. Excess use of thyroid hormone treatment among patients with fibromyalgia: a cross-sectional study in primary health care. *BMC research notes*, 2022;15(1): 83-89.
- Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients*, 2020;12(8): 2358-2365.
- Al-Refaey K, Usama EM, Al-Hefnawey E. Adding magnesium sulfate to bupivacaine in transversus abdominis plane block for laparoscopic cholecystectomy: A single blinded randomized controlled trial. *Saudi journal of anaesthesia*, 2016;10(2): 187-191.

- Alsaaty M, Younis A. Frequency Of Fibromyalgia In A Sample Of Iraqi Patients In Mosul With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Georgian medical news*, 2022; (324): 107-112.
- Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, Blonna D. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain research and treatment*, 2012;2012:426130
- Bennett RM. Adult growth hormone deficiency in patients with fibromyalgia. *Current rheumatology reports*, 2002;4(4): 306-312.
- Berman SM, Naliboff BD, Suyenobu B, Labus JS, Stains J, Bueller JA, Ruby K, Mayer EA. Sex differences in regional brain response to aversive pelvic visceral stimuli. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 2006;291(2): R268-R276.
- Bjørklund G, Dadar, Chirumbolo, S, Aaseth J. Fibromyalgia and nutrition: Therapeutic possibilities? *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018;103:531-538.
- Borchers AT, Gershwin ME. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. *Clinical reviews in allergy immunology*, 2015;49(2):100-151.
- Boulis M, Boulis M, Clauw D. Magnesium and Fibromyalgia: A Literature Review. *Journal of primary care community health*, 2021;12:215-225.
- Campos RP, Vázquez MI. The impact of Fibromyalgia on health-related quality of life in patients according to age. *Rheumatology international*, 2013;33(6): 1419-1424.
- Cho HK, Park IJ, Yoon HY, Hwang SH. Efficacy of Adjuvant Magnesium for Posttonsillectomy Morbidity in Children: A Meta-analysis. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2018;158(1):27-35.
- Chong MF, Bui CT, Jaisamrarn U, Pacquing-Songco D, Shaw SW, Tam CT, Bardosono S. A landscape of micronutrient status in women through the reproductive years: Insights from seven regions in Asia. *Women's health (London, England)*, 2020;16: 174-185.

- Chu LF, Liang DY, Li X, Sahbaie P, D'arcy N, Liao G, Peltz G, David Clark J. From mouse to man: the 5-HT<sub>3</sub> receptor modulates physical dependence on opioid narcotics. *Pharmacogenetics and genomics*, 2009;19(3): 193-205.
- Chuang CS, Lin CL, Lin MC, Sung FC, Kao CH. Migraine and risk of dementia: a nationwide retrospective cohort study. *Neuroepidemiology*, 2013;41(3-4): 139-145.
- Clauw DJ, Arnold LM, McCarberg BH, FibroCollaborative The science of fibromyalgia. *Mayo Clinic proceedings*, 2011;86(9): 907-911.
- Collado-Mateo D, Dominguez-Muñoz FJ, Adsuar JC, Merellano-Navarro E, Gusi N. Exergames for women with fibromyalgia: a randomised controlled trial to evaluate the effects on mobility skills, balance and fear of falling. *PeerJ*, 2017;5: e3211.
- Coloma JL, Martínez-Zamora MA, Collado A, Gràcia M, Rius M, Quintas L, Carmona, F. Prevalence of fibromyalgia among women with deep infiltrating endometriosis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 2019;146(2), 157-163.
- D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Baciarello M, Bignami E. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Molecular pain*, 2019;15:1744806918819944.
- de Lima LO, Zicarelli CAM, Matsumura AS. Lower limb muscle strength and serotonin receptor gene polymorphism as factors associated in women with fibromyalgia. *Adv Rheumatol* 2019;59: 59-65.
- Díaz-Toral L. G, Banderas-Dorantes, T. R, Rivas-Vilchis, J. F. Impact of Electroacupuncture Treatment on Quality of Life and Heart Rate Variability in Fibromyalgia Patients. *Journal of evidence-based complementary alternative medicine*, 2017;22(2):216-222.

- Doebel S, Hollick RJ, Beasley M, Choy E, Macfarlane GJ, PACFiND Study Investigators. Comparing the Impact of Symptoms and Health Care Experiences of People Who Have and Have Not Received a Diagnosis of Fibromyalgia: A Cross-Sectional Survey Within the PACFiND Study. *Arthritis care research*, 2022;74(11), 1894-1902.
- Dominguez LJ, Barbagallo M, Lauretani F, Bandinelli S, Bos A, Corsi AM, Simonsick EM, Ferrucci L. Magnesium and muscle performance in older persons: the InCHIANTI study. *The American journal of clinical nutrition*, 2006;84(2): 419-426.
- Erdrich S, Hawrelak JA, Myers SP, Harnett JE. A systematic review of the association between fibromyalgia and functional gastrointestinal disorders. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 2020;13: 1756-1765.
- Gatt JM, Williams LM, Schofield PR, Dobson-Stone C, Paul RH, Grieve SM, Clark C. R, Gordon E, Nemeroff CB. Impact of the HTR3A gene with early life trauma on emotional brain networks and depressed mood. *Depression and anxiety*, 2010;27(8): 752-759.
- Gerdle B, Östlund N, Grönlund C, Roeleveld K, Karlsson JS. Firing rate and conduction velocity of single motor units in the trapezius muscle in fibromyalgia patients and healthy controls. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 2008;18(5):707-716.
- Ghoneim FM, Abo-Elkhair SM, Elsamanoudy AZ, Shabaan DA. Evaluation of Endothelial Dysfunction and Autophagy in Fibromyalgia-Related Vascular and Cerebral Cortical Changes and the Ameliorative Effect of Fisetin. *Cells*, 2021;11(1): 48-55.
- Goldberg N, Tamam S, Weintraub AY. The association between overactive bladder and fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 2022;159(3): 630-641.

- Guan T, Li T, Cai W, Huang D, Ouyang P, Wang Y, Chen H, Wu K, Ma X. HTR3A and HTR3E gene polymorphisms and diarrhea predominant irritable bowel syndrome risk: evidence from a meta-analysis. *Oncotarget*, 2017;8(59): 100459-100468.
- Hannon J, Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors. *Behavioural brain research*, 2008;195(1):198-213.
- Jahan F, Nanji K, Qidwai W, Qasim R. Fibromyalgia syndrome: an overview of pathophysiology, diagnosis and management. *Oman medical journal*, 2012;27(3): 192-195.
- Jajodia A, Kaur H, Kumari K, Gupta M, Baghel R, Srivastava A, Sood M, Chadda R. K, Jain S, Kukreti R. Evidence for schizophrenia susceptibility alleles in the Indian population: An association of neurodevelopmental genes in case-control and familial samples. *Schizophrenia research*, 2015;162(1-3): 112-117.
- Kim YS, Kim KM, Lee DJ, Kim BT, Park SB, Cho DY, Suh CH, Kim HA, Park RW, Joo NS. Women with fibromyalgia have lower levels of calcium, magnesium, iron and manganese in hair mineral analysis. *Journal of Korean medical science*, 2011;26(10): 1253-1257.
- Kong J, Huang Y, Liu J. Altered functional connectivity between hypothalamus and limbic system in fibromyalgia. *Mol Brain* 2021;14: 17-25.
- Kumbhare D, Ahmed S, Watter S. A narrative review on the difficulties associated with fibromyalgia diagnosis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 2018;10(1): 13-26.
- Kwiatek R. Treatment of fibromyalgia. *Australian prescriber*, 2017;40(5):179.
- Ledermann K, Hasler G, Jenewein J, Sprott H, Schnyder U, Martin-Soelch C. 5'UTR polymorphism in the serotonergic receptor HTR3A gene is differently associated with striatal Dopamine D2/D3 receptor availability in the right putamen in Fibromyalgia patients and healthy controls-Preliminary evidence. *Synapse (New York, N.Y.)*, 2020;74(5): e22147.

- Leenders NHJ, Vervloet MG. Magnesium: A Magic Bullet for Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 2019;11(2): 455-463.
- Lennie TA, Andrae C, Rayens MK, Song EK, Dunbar SB, Pressler SJ, Heo S, Kim J, Moser DK. Micronutrient Deficiency Independently Predicts Time to Event in Patients With Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*, 2018;7(17): e007251.
- Li R, Zhan W, Huang X, Zhang L, Zhang Z, Zhou M, Wang Z, Ma Y. The Relationship Between Mild Cognitive Impairment and Anti-Inflammatory/Pro-Inflammatory Nutrients in the Elderly in Northern China: A Bayesian Kernel Machine Regression Approach. *Journal of inflammation research*, 2022;15: 325-339.
- Li T, Yu Y, Shi H, Cao Y, Liu X, Hao Z, Ren Y, Qin G, Huang Y, Wang B. Magnesium in Combination With Valproic Acid Suppressed the Proliferation and Migration of Human Bladder Cancer Cells. *Frontiers in oncology*, 2020;10:589112.
- Louca Jounger, S, Christidis N, Hedenberg-Magnusson B, List T, Svensson P, Schalling M, Ernberg M. Polymorphisms in the HTR2A and HTR3A Genes Contribute to Pain in TMD Myalgia. *Frontiers in oral health*, 2021;2: 647924.
- Macian N, Dualé C, Voute M, Leray V, Courent M, Bodé P, Giron F, Sonnevile S, Bernard L, Joanny F, Menard K, Ducheix G, Pereira B, Pickering G. Short-Term Magnesium Therapy Alleviates Moderate Stress in Patients with Fibromyalgia: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Nutrients*, 2022;14(10), 2088-2096.
- Massy ZA, Drüeke TB. Magnesium and cardiovascular complications of chronic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology*, 2015;11(7): 432-442.
- Mujakovic S, ter Linde JJ, de Wit NJ, van Marrewijk CJ, Fransen GA, Onland-Moret, NC, Laheij RJ, Muris JW, Grobbee DE, Samsom M, Jansen JB, Knottnerus A, Numans ME. Serotonin receptor 3A polymorphism c.-42C>T is associated with severe dyspepsia. *BMC medical genetics*, 2011;12: 140-150.

- Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, Ackenheil, M. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis and rheumatism*, 1999;42(11): 2482-2488.
- Ohgidani M, Kato TA, Hosoi M, Tsuda M, Hayakawa K, Hayaki C, Iwaki R, Sagata N, Hashimoto R, Inoue K, Sudo N, Kanba S. Fibromyalgia and microglial TNF- $\alpha$ : Translational research using human blood induced microglia-like cells. *Scientific reports*, 2017;7(1): 11882-11890.
- Park YE, Park SJ, Park JJ, Cheon JH, Kim T, Kim WH. Incidence and risk factors of micronutrient deficiency in patients with IBD and intestinal Behçet's disease: folate, vitamin B12, 25-OH-vitamin D, and ferritin. *BMC gastroenterology*, 2021;21(1):32-40.
- Passos JOS, Dos Santos Alves MV, Morais CLM, Martin FL, Cavalcante AF, Lemos T. MAM, Moura S, Freitas DLD, Mariz JVM, Carvalho JL, Lima KMG, Pegado, R. Spectrochemical analysis in blood plasma combined with subsequent chemometrics for fibromyalgia detection. *Scientific reports*, 2020;10(1): 11769-11775.
- Peck MM, Maram R, Mohamed A, Ochoa Crespo D, Kaur G, Ashraf I, Malik BH. The Influence of Pro-inflammatory Cytokines and Genetic Variants in the Development of Fibromyalgia: A Traditional Review. *Cureus*, 2020;12(9): e10276.
- Pepa GD, Brandi ML. Microelements for bone boost: the last but not the least. *Clinical cases in mineral and bone metabolism: The official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*, 2016;13(3): 181-185.
- Perrot S, Dickenson, AH, Bennett, RM. Fibromyalgia: harmonizing science with clinical practice considerations. *Pain practice: The official journal of World Institute of Pain*, 2008;8(3): 177-189.

- Perrot S, Vicaut E, Servant D, Ravaud P. Prevalence of fibromyalgia in France: a multi-step study research combining national screening and clinical confirmation: The DEFI study (Determination of Epidemiology of Fibromyalgia). *BMC musculoskeletal disorders*, 2011;12: 224-229.
- Perrotta FM, Scriffignano S, Ciccia F, Lubrano E. Clinical Characteristics of Potential "Difficult-to-treat" Patients with Psoriatic Arthritis: A Retrospective Analysis of a Longitudinal Cohort. *Rheumatology and therapy*, 2022;9(4): 1193-1201.
- Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in chronic pain states--maybe it is all in their head. *Best practice research. Clinical rheumatology*, 2011;25(2): 141-154.
- Rasulova K, Pehlivan M, Dilek B, Kızıldağ S. Fibromiyalji Sendromu Olan Hastalarda MiRNA Profillerinin Rolü ve Önemi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2021;28(3):529-533.
- Renata RN, Arely GA, Gabriela LA, Esther MM. Immunomodulatory Role of Microelements in COVID-19 Outcome: a Relationship with Nutritional Status. *Biological trace element research*, 2023;201(4): 1596-1614.
- Ritter KE, Southard-Smith EM. Dynamic Expression of Serotonin Receptor 5-HT3A in Developing Sensory Innervation of the Lower Urinary Tract. *Frontiers in neuroscience*, 2017;10: 592-599.
- Ritter KE, Wang Z, Vezina CM, Bjorling DE, Southard-Smith EM. Serotonin Receptor 5-HT3A Affects Development of Bladder Innervation and Urinary Bladder Function. *Frontiers in neuroscience*, 2017;11: 690-699.
- Rulleau T, Planche L, Etcheverrigaray F, Dorion A, Kacki N, Miot M, Liaigre A, Ganem Y, Schmidt A, Taddéi F, Acapo S, Nizard J, Pluchon YM. Comparison of patient-led, fibromyalgia-orientated physical activity and a non-specific, standardised 6-month physical activity program on quality of life in individuals with fibromyalgia: a protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2020;21(1): 800-8012.
- Sansone RA, Wiederman MW, Tahir NA, Buckner VR. A re-examination of childhood trauma and somatic preoccupation. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 2009;13(3): 233-237.

- Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Atzeni F, Gorla R, Kosek E, Choy EH, Bazzichi L, Häuser W, Ablin JN, Aloush V, Buskila D, Amital H, Da Silva JAP, Perrot S, Morlion B, Polati E, Schweiger V, Coaccioli S, Varrassi G, Di Franco M, Batticciotto A. (2021). Fibromyalgia position paper. *Clinical and experimental rheumatology*, 39 Suppl 130(3): 186-193.
- Savić Vujović, K, Vučković S, Vasović D, Medić B, Stojanović R, Divac N, Srebro D, Prostran M. Involvement of serotonergic and opioidergic systems in the antinociceptive effect of ketamine-magnesium sulphate combination in formalin test in rats. *Pharmacological reports: PR*, 2019;71(6), 1014-1019. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2019.05.020>
- Sharma A, Adiga S, MA. Knowledge, attitude and practices related to dietary supplements and micronutrients in health sciences students. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2014;8(8): HC10-HC13.
- Shenkin A. Micronutrients in health and disease. *Postgraduate medical journal*, 2006; 82(971): 559-567.
- Shi H, Yuan, C, Dai Z, Ma H, Sheng, L. Gray matter abnormalities associated with fibromyalgia: A meta-analysis of voxel-based morphometric studies. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2016;46(3): 330-337.
- Slim M, Calandre EP, Rico-Villademoros F. An insight into the gastrointestinal component of fibromyalgia: clinical manifestations and potential underlying mechanisms. *Rheumatology international*, 2015;35(3): 433-444.
- Tarleton EK, Littenberg B, MacLean CD, Kennedy AG, Daley C. Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. *PloS one*, 2017;12(6): e0180067.
- Tsao YT, Shih YY, Liu YA, Liu YS, Lee OK. Knockdown of SLC41A1 magnesium transporter promotes mineralization and attenuates magnesium inhibition during osteogenesis of mesenchymal stromal cells. *Stem cell research therapy*, 2017;8(1): 39-47.

- Upadhaya SD, Kim IH. Importance of micronutrients in bone health of monogastric animals and techniques to improve the bioavailability of micronutrient supplements-A review. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 2020;33(12): 1885-1895.
- Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 2018;118(3): 181-189.
- Van Ommen B, Fairweather-Tait S, Freidig A, Kardinaal A, Scalbert A, Wopereis S. A network biology model of micronutrient related health. *The British journal of nutrition*, 2008;99 3: S72-S80.
- Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, Clauw DJ, Whipple MO, Oh T. H, Barton DL, St Sauver J. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis care research*, 2013;65(5): 786-792.
- Walstab J, Rappold G, Niesler B. 5-HT<sub>3</sub> receptors: role in disease and target of drugs. *Pharmacology & therapeutics*, 2010;128(1):146-169.
- Windemuth A, Calhoun VD, Pearlson GD, Kocherla M, Jagannathan K, Ruaño G. Physiogenomic analysis of localized fMRI brain activity in schizophrenia. *Annals of biomedical engineering*, 2008;36(6): 877-888.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 2011;38(6):1113-1122.
- Xia Y, Jiang X, Huang Y, Liu Q, Huang Y, Zhang B, Mei Z, Xu D, Shi Y, Tu W. Construction of a Tumor Immune Microenvironment-Related Prognostic Model in BRAF-Mutated Papillary Thyroid Cancer. *Frontiers in endocrinology*, 2022;13: 895428.

Yang CC, Tsai ST, Ting B, Cheng YC, Wang CK, Chang JP, Su KP. Psychological Outcomes and Quality of Life of Fibromyalgia Patients with Vitamin D Supplementation-A Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*, 2023;12(7):2750-2759.

Zamunér AR, Porta A, Andrade CP, Marchi A, Forti M, Furlan R, Barbic F, Catai A. M, Silva E. Cardiovascular control in women with fibromyalgia syndrome: do causal methods provide nonredundant information compared with more traditional approaches. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 2015;309(1): R79-R84.



# EREN KAAN İPEK YÜKSEK LİSANS TEZİ

## ORJİNALLİK RAPORU

%**3**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

## BİRİNCİL KAYNAKLAR

**1**

[www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)

İnternet Kaynağı

<%**1**

**2**

[www.researchgate.net](http://www.researchgate.net)

İnternet Kaynağı

<%**1**

**3**

Uyanik, Bülent. "İdiyopatik Adölesan Skolyozunda Vitamin D Reseptör Geni Bsm1 Polimorfizmi", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024

Yayın

<%**1**

**4**

[acikerisim.kastamonu.edu.tr](http://acikerisim.kastamonu.edu.tr)

İnternet Kaynağı

<%**1**

**5**

[acikbilim.yok.gov.tr](http://acikbilim.yok.gov.tr)

İnternet Kaynağı

<%**1**

**6**

[en.ispeco.org](http://en.ispeco.org)

İnternet Kaynağı

<%**1**

**7**

[libratez.cu.edu.tr](http://libratez.cu.edu.tr)

İnternet Kaynağı

<%**1**

**8**

[www.degruyter.com](http://www.degruyter.com)

İnternet Kaynağı

<%**1**

# ÖZGEÇMİŞ

## KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Eren Kaan İPEK

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti (T.C.)

## EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	2010

## İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2022-Halen	Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi	Tıbbi Cihaz Teknik Servis

## YABANCI DİL

İngilizce

Almanca