

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA
FİBROMYALJİNİN HASTALIK
AKTİVİTESİ, FİZİKSEL AKTİVİTE VE
YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Sümeyye ARSLAN
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Akın ERDAL

ERZURUM 2018

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

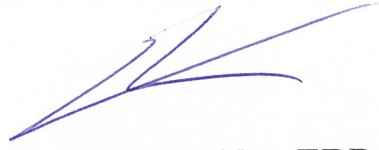
İLGİ : 28.11.2018 tarih ve **E.1800340378** sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Sümeyye ARSLAN**'ın; **“Romatoid Artritli Hastalarda Fibromyaljinin Hastalık aktivitesi, Fiziksel Aktivite ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi”** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgili yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **10 Aralık 2018** tarihinde toplanmış ve adı geçen Araştırma Görevlisi tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.



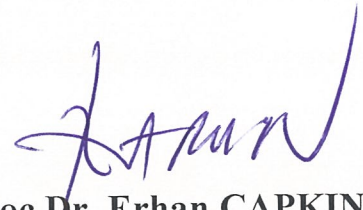
Prof.Dr. Akın ERDAL

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
10.12.2018



Prof.Dr. Meltem ALKAN MELİKOĞLU

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
10.12.2018



Doç.Dr. Erhan ÇAPKIN

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
10.12.2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
ONAY	III
TEŞEKKÜR.....	IV
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
ROMATOİD ARTRİT	2
Tanım	2
Tarihçe	2
Epidemiyoloji.....	2
Etiyoloji	2
Patogenez	4
Klinik bulgular	5
Tanı	10
Laboratuvar bulguları	11
Radyolojik Değerlendirme.....	12
Tedavi	13
Ayırıcı tanı	14
FİBROMİYALJİ	15
Tarihçe	15
Tanım	15
Sınıflama.....	16
Epidemiyoloji.....	16
Etyopatogenez.....	17
FMS'nun Klinik Özellikleri.....	22
FMS ile birlikte olabilen hastalıklar	24

Fizik Muayene, Laboratuvar ve Görüntüleme	24
FMS tanısı.....	25
ACR 1990 FMS sınıflandırma kriterleri	25
ACR 2010 FMS sınıflandırma kriterleri	26
Ayırıcı tanı	27
Tedavi	28
Prognoz	29
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	30
Dahil Edilme Kriterleri.....	30
Dahil Edilmeme Kriterleri.....	30
Laboratuvar Testleri	31
Kullanılan Ölçekler	31
VAS (vizüel analog skala)	31
DAS-28	31
HAQ.....	32
WHOQOL-Bref	33
UFAA.....	33
İstatistiksel analiz.....	33
BULGULAR	35
TARTIŞMA	44
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	51
KAYNAKLAR	52
EKLER.....	68

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı tarafından “**Romatoid Artritli Hastalarda Fibromyaljinin Hastalık Aktivitesi, Fiziksel Aktivite Ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi**” adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Sümeyye ARSLAN tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı’na görüşülmüş ve 03.12.2015 tarih ve 8 nolu oturumunun 23 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin tüm aşamalarında bana yardımcı olan ve yol gösteren, Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Akın ERDAL'a,

Mesleki bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr.Meltem ALKAN MELİKOĞLU 'na, Doç. Dr.Hülya Uzkeser'e ve Yrd. Doç. Dr. Ayhan Kul'a,

Rotasyonlarım sırasında bilgilerinden istifade ettiğim tüm hocalarıma,

FTR kliniğinde birlikte çalıştığım, asistan doktor arkadaşlarıma, fizyoterapist arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Eğitim hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen eşime ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sümeyye ARSLAN

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. ARA tarafından 1987 yılında revize edilmiş RA sınıflandırma kriterleri ..	11
Tablo 2. 2010 ACR/EULAR RA Sınıflandırma Kriterleri.....	11
Tablo 3. FMS’de görülen semptomlar.....	22
Tablo 4. FMS ve ayırıcı tanı.....	27
Tablo 5. RA hastalık aktivite skoru.....	32
Tablo 6. Verilerin homojenite ve normalite sonuçları.....	35
Tablo 7. Hastaların gruplara göre yaş ortalaması ve standart sapması.....	36
Tablo 8. Gruplara göre hastalık sürelerinin ortalaması ve standart sapması (ay olarak)	37
Tablo 9. Olguların tedavi protokollerine göre dağılımı.....	38
Tablo 10. Gruplara göre hastaların sabah tutukluğu süresi ortalaması ve standart sapması (dakika).....	38
Tablo 11. Gruplara göre hassas eklem sayısı ortalaması ve standart sapması	39
Tablo 12. Hastaların ağrıların VAS skalasına göre ortalaması ve standart sapması	39
Tablo 13. Yorgunluğun VAS skalasına göre ortalaması ve standart sapması.....	39
Tablo 14. Uyku kalitesinin VAS skalasına göre ortalaması ve standart sapması	39
Tablo 15. Hastaların gruplara göre CRP düzeylerinin ortalaması ve standart sapması	40
Tablo 16. Hastaların gruplara göre ESH ortalaması ve standart sapması	40
Tablo 17. Hastaların gruplara göre RF düzeylerinin ortalaması ve standart sapması.....	40
Tablo 18. Grupların HAQ skoru ortalaması ve standart sapması.....	41
Tablo 19. Grupların WHOQOL-Bref’e göre yaşam kalitesi ortalamaları ve standart sapmaları	42
Tablo 20. Hastaların UFAA’ya göre MET değerlerinin ortalaması ve standart sapması.....	42
Tablo 21. Hastaların UFAA’ya göre oturma sürelerinin ortalaması ve standart sapması.....	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ülkelere göre FMS prevalansı	17
Şekil 2. Hastaların gruplara göre cinsiyet dağılımı.....	36
Şekil 3. Hastaların eğitim düzeylerine göre gruplara dağılımı	37
Şekil 4. RA hastalarının FMS varlığına göre DAS-28 skoru dağılımı	41
Şekil 5. Grupların WHOQOL-Bref'e göre yaşam kalitesi grafiği.....	42
Şekil 6. Fiziksel aktivite durumunun gruplara göre dağılımı	43



KISALTMALAR

ACR	: American College of Rheumatology
CCP	: Sitrulline olmuş proteinler
CRP	: C-reaktif protein
DAS	: Hastalık aktivite skoru
DMARD	: Modifiye edici antiromatizmal ilaçlar
EULAR	: European league against rheumatism
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FMS	: Fibromiyalji sendromu
HAQ	: Sağlık değerlendirme anketi
HLA	: İnsan lökosit antijeni
IG	: İmmünoglobülin
IL	: İnterlökin
MET	: İş metabolik eşdeğeri (metabolic equivalent of a task)
MKF	: Metakarpofalangeal eklemler
NSAİİ	: Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar
PIF	: Proksimal interfalangeal eklemler
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid faktörü
TNF	: Tümör nekrozis faktör
UFAA	: Uluslararası fiziksel aktivite anketi
VAS	: Vizüel analog skala
WHOQOL-	: Dünya Sağlık Örgütü-yaşam kalitesi değerlendirme anketi
Bref	

ÖZET

Romatoid artritli hastalarda fibromyaljinin hastalık aktivitesi, fiziksel aktivite ve yaşam kalitesi üzerine etkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Fibromiyalji Sendromu (FMS) bulunan ve bulunmayan Romatoid Artrit (RA) hastalarının hastalık aktivite düzeyleri, yaşam kalitesi ve fiziksel aktivite durumlarının karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne başvuran RA hastaları içerisinde 30 FMS bulunan ve 30 da FMS bulunmayan hasta rastgele olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar klinik olarak değerlendirildi ve çeşitli laboratuvar sonuçları kaydedildi. Hastalık aktivite skoru (DAS-28) anketi, sağlık değerlendirme anketi (HAQ), Dünya Sağlık Örgütü-yaşam kalitesi değerlendirme anketi (WHOQOL-Bref) ve uluslararası fiziksel aktivite anketi (UFAA) hastalara uygulandı. Veriler bağımsız örneklem T-testi, Mann-Whitney U, ki kare ve Pearson korelasyon testleri kullanılarak istatistiksel olarak %95 güven aralığında analiz edildi ($p = 0.05$).

Bulgular: Kadın cinsiyet FMS bulunan RA grubunda daha yüksek oranda tespit edilmiştir ($p < 0.05$). FMS bulunan RA hastalarında (67.83 ± 91.61) FMS bulunmayan RA hastalarına (30.00 ± 59.14) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun süren sabah tutukluğu bulunmaktaydı ($p < 0.05$). FMS bulunan RA grubu, FMS bulunmayan RA grubuna göre hastalık aktivite seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kötü DAS-28 skorlarına sahipti ($p < 0.05$). FMS bulunan RA'li hastaların HAQ skoru 18.46 ± 13.64 iken FMS bulunmayanlarınki 6.06 ± 9.19 idi ($p < 0.05$). WHOQOL-Bref'in bütün komponentlerinin (fiziksel, ruhsal, sosyal ve çevresel) FMS bulunan hastalarda negatif olarak etkilendiği gösterilmiştir ($p < 0.05$).

Sonuçlar: Bu tez çalışmasının sınırları içerisinde FMS'nun, RA'li hastaların hastalık aktivite seviyesini, fiziksel kapasitesini ve yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilediği tespit edilmiştir. Ancak FMS bulunan RA hastaları FMS bulunmayan RA hastalarına göre fiziksel aktivite durumları etkilenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji, fiziksel aktivite, fiziksel kapasite, hastalık aktivitesi, Romatoid artrit, yaşam kalitesi.

ABSTRACT

Effects of fibromyalgia on disease activity, physical activity and life quality in Romatoid arthritis

Objective: The aim of this study is to compare disease activity levels, quality of life and physical activity status of patients with Rheumatoid Arthritis (RA) with and without Fibromyalgia Syndrome (FMS).

Materials and Methods: Patients with RA of 30 patients with FMS and 30 patients without FMS, who were referred to the Physical Medicine and Rehabilitation Policlinic, were randomly included into the study. The patients were evaluated clinically and various laboratory results were recorded. The disease activity score (DAS-28) questionnaire, the health assessment questionnaire (HAQ), the World Health Organization-quality of life questionnaire (WHOQOL-Bref) and the international physical activity questionnaire (UFAA) were applied. Data were analyzed statistically using a 95% confidence interval ($p = 0.05$) using the independent sample T-test, Mann-Whitney U, Chi-Square and Pearson correlation tests.

Results: Female gender was found higher in RA group with FMS ($p < 0.05$). There was statistically significantly longer morning stiffness in RA patients with FMS (67.83 ± 91.61) than in RA patients without FMS (30.00 ± 59.14) ($p < 0.05$). The RA group with FMS had significantly worse DAS-28 scores ($p < 0.05$) in terms of disease activity levels than the RA group without FMS. HAQ scores of patients with RA with FMS were 18.46 ± 13.64 and those without FMS 6.06 ± 9.19 ($p < 0.05$). All components of WHOQOL-Bref (physical, psychological, social and environmental) were shown to be negatively affected in patients with FMS ($p < 0.05$).

Conclusion: Within the limits of this thesis study, it can be concluded that patients with RA with FMS had a negative impact on disease activity level, physical capacity and quality of life. However, RA patients with FMS were not affected by physical activity status compared to RA patients without FMS.

Keywords: Fibromyalgia, physical activity, physical capacity, disease activity, rheumatoid arthritis, quality of life.

GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit (RA), sinoviyal eklemlerin kronik inflamasyonu ile birlikte, remisyonlar ve nükslerin değişken döngüleri ile karakterize ve sonuçta ciddi disabilitelere neden olan otoimmün bir hastalıktır (1). Hastalığın aktivite düzeyi ve remisyon süresi, RA'in ilerleyişini etkilemektedir. Bu nedenle, RA hastalarının klinik teşhisi ve uzun dönem sonuçları için hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi önemlidir. Günümüzde en sık kullanılan belirteçler klinik semptomlar veya işaretler, anketler ve laboratuvar testleridir (2). Günümüzdeki RA tedavileri incelendiğinde, RA tedavi seçeneklerinin ne koruyucu ne de hastalığı tamamen iyileştirici olmadığı görülmektedir. Bu nedenle, RA hastalığının tedavisinde ana amaçlar hastaların hayat kalitesinin yükseltilmesi ve hastanın yaşamını sınırlayan faktörleri azaltmak olarak sayılabilir. Böylece hastalığa negatif etki eden faktörler azaltılarak hastanın yaşam kalitesi artırılması amaçlanır (2).

Fibromiyalji sendromu (FMS), sağlık durumu, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. RA'lı hastalarda eş zamanlı FMS bulunması, olguların % 14-17'sinde bildirilmiştir. Bu RA'lı hastalarda ağrıyı ve fiziksel, sosyal ve duygusal kısıtlamaları kötüleştiren ek bir faktör olabilir (3, 4).

RA'deki sonuçları değerlendirmek için çeşitli araçlar kullanılmıştır. Bunlar arasında, 28 eklemden hastalık aktivitesi için "hastalık aktivite skoru" (DAS28), fonksiyonel durum için "sağlık değerlendirme anketi" (HAQ), yaşam kalitesi için "dünya sağlık örgütü yaşam kalitesi değerlendirme anketi kısa formu" (WHOQOL-Bref) ve fiziksel aktivite için "uluslararası fiziksel aktivite anketi" (UFAA) kullanılmıştır (4-6).

Bu çalışmanın amacı, FMS bulunan ve bulunmayan RA hastalarının hastalık aktivite seviyeleri, yaşam kalitesi ve fiziksel aktivite durumlarının karşılaştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

ROMATOİD ARTRİT

Tanım

Romatoid Artrit (RA), etyolojisi kesin olarak belirlenememiş olan, özellikle diartrodiyal eklemleri tutan, simetrik, kronik seyirli, ciddi deformiteler ve özürllülüğe yol açabilen, inflamatuvar sistemik bir hastalıktır (7). Başlıca sinovyal eklemler ve sinovyal tendon kılıflarını etkilediği için sinovyal hastalık olarak tanımlanan RA, kısa sürede özellikle küçük eklemlerde dekstrüksiyon yaparak şekil bozukluklarına neden olur. İnflamasyonun eklemleri ve eklem dışı organları da etkilemesi sonucu hastaların yaşam kalitelerinde azalmaya neden olur (8).

Tarihçe

1859 yılında Garrod tarafından ilk kez RA ismi kullanılmış olup, oğlu tarafından osteoartrit ve RA ayrımı yapılmıştır. 1940'lı yıllarda Waaler ve Rose Romatoid Faktörü (RF) bulmuşlar ve böylece hastalığın otoimmün mekanizması ortaya konmuştur (8).

Epidemiyoloji

RA herhangi bir yaşta görülebilmesine rağmen hastalık prevalansı yaşla birlikte artar. Dünya genelinde en sık görülen inflamatuvar hastalık olan RA prevalansı %0.5-1 olarak gösterilmiştir. RA kadınları erkeklerden 3 kat daha fazla etkilemekle birlikte bu oran yaşla birlikte azalmaktadır (8). Hastalık kadınları geç doğurganlık çağında, erkekleri 6.-8. dekatlar arasında daha fazla olarak etkilemektedir (9).

Etiyoloji

RA etyolojisi bugüne kadar yapılan yoğun araştırmalara rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır. RA'in genetik olarak yatkın bireylerde çevresel faktörlerin tetiklemesiyle ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (10).

Genetik

Hastalıkla ilgili yapılan genetik çalışmalar sonucu monozigot ikizlerde ikinci ikizde hastalığın görülme olasılığı, dizigotiklere göre 5 kat daha fazladır. RA ile İnsan Lökosit Antijeni (HLA) allellerinin sınıf 2 molekülü DR4 arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (%70). DR4+ kişilerde RA gelişme riski 3-6 kat artmakla birlikte hastalık daha şiddetli seyretmektedir (8). T hücre sinyalizasyonunda rol alan, 1. kromozomda bulunan protein tirozin fosfataz N22 genindeki tek nükleotid polimorfizmi RF ve/veya anti-CCP (sitrulline olmuş protein) pozitif RA için HLA'dan bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Diğer non-HLA değişiklikleri ise interleokin (IL) 1 gen kümesi, tümör nekrozis faktör (TNF) reseptör 1 ve 2, CTLA-4, Fc U-reseptör II/III loküsü ve Fc U-reseptör benzeri genler bulunmuştur (11).

Cinsiyet ve seks hormonlar

Kadınlarda premenopozal RA insidansının erkeklere göre artmış olması doğurganlık ve hormonal faktörlerin hastalığı etkilediği düşünülmektedir. Hastalığın gebelikte remisyona girerken, postpartum dönemde alevlenme göstermesi, nulliplarlarda daha sık görülmesi, kadınlarda östrojen düzeyinin yüksek, erkeklerde testosteron düzeyinin düşük olarak gösterilmesi hormonal faktörlerin önemli risk faktörü olduğunu göstermektedir (12, 13).

Enfeksiyonlar

İnsanda artrit oluşturan bakteriler, mikobakteriler ve Rubella, Hepatit B-C virüsleri, sitomegalovirüs gibi ajanların etiyolojik rolleri araştırılmış, ancak hiçbir enfeksiyöz ajanla net bir bağlantı kurulamamıştır (14, 15).

Isı şoku proteinleri

Strese cevap olarak üretilen, bütün hücrelerde bulunan ve hücrenin ısı, bakteri ve oksijen radikalleri gibi olaylardan hücrenin zarar görmesini engelleyen proteinlerdir. İnflamatuvar artritlerde sinoviyal hücrelerin İŞP ürettikleri ve çapraz reaksiyon veren T hücreler ve antikorlarla etkileşime geçtiği bildirilmektedir (8).

Sigara

RA etyopatogenezinde en bilinen etkenlerden olan sigara özellikle RF ve anti-CCP pozitif olan erkek hastalarda prognozu kötüleştirir. Ağır sigara içicilerinde, RA gelişimi açısından her iki cinsiyette de 13 kat kadar hastalığa yatkınlık oluşturmaktadır (16). Sigara içen kişilerin bronkoalveoler lavaj sıvısında sitriline proteinler saptanmıştır. Sigara alveoler hücrelerde apoptozisi ve sitrülasyonu indükler (7).

Diğer nedenler

Yaşam tarzı, psikolojik faktörler fiziksel ve mental travmalar RA oluşumunda rol alan diğer faktörlerdir. Zeytinyağı ve balıkyağı tüketiminin koruyucu, selenyum ve bakır eksikliğinin ise RA ile bağlantılı olabileceği bildirilmiştir (17).

Patogenez

Genetik olarak yatkın olan bireylerde T hücrelerine self-antijen sunumu RA'yı başlatan ve/veya geliştiren temel özelliktir. HLA-sınıf 2 moleküllerini eksprese eden hücrelerle etkileşime giren T hücrelerinde CD-4 ekspresyonu meydana gelir. Patolojik özelliği olabilecek bu antijenlerden bugün için bilinenler Tip II kollajen, CCP, immünoglobülin G (Ig G) ve kırkırdak antijen glikoprotein-39'dur. Otoimmün yanıtın başlamasıyla T lenfosit, makrofaj ve sinovyal hücreleri aktive edilir. RA başlıca Th1 (helper) hücre kaynaklı bir hastalıktır. Hasta eklemlerde Th1 hücre birikimi vardır. Th1 aktivitesiyle başlıca IL-2, interferon gamma, TNF- alfa ve granülosit makrofaj kolonistimüle eden faktör salgır. Ayrıca makrofaj ve sinovyal hücrelerinin aktivasyonu ile de IL-1 beta, TNF-alfa ve IL-6 salgınımı olur. Ortama salınan sitokinler kemik ve kartilaj yıkımına neden olan matriks metalloproteinazları (kollajenaz, strepromelizin v.s) ve osteoklastları aktive ederler. Kemokinler ise yeni kan damarlarının (anjiogenezis) gelişimini sağlar. TNF-alfa ise indirekt olarak anjiogenezisi stimüle eder. RA'in en belirgin özelliği olan anjiogenez makrofajların aktivasyonu ile hızlanır. Bu evrede lenfosit infiltrasyonu yoğunlaşır, ödem yerleşir. Yoğun olarak oluşan pro-inflamatuar sitokinleri baskılayacak anti-inflamatuar sitokinlerin yapımı yetersiz kalmaktadır. RA'da sinoviyumda ilk dönemlerde ödem ve anjiogenez ön plandadır,

geç dönemde ise hücre hiperplazisi ile karakterize sinovit gelişir. T, B lenfositler ve plazma hücrelerinin yanında tip A ve tip B sinoviositlerde de artış görülür (18-20).

Artritin klinik başlangıcından yıllar önce RF ve anti-CCP varlığı otoantijen-spesifik B hücre aktivasyonu ve plazma hücre farklılaşmasının olduğunu göstermektedir. RA'da IgM, IgG ve IgA yapısında RF yapımı vardır ve bu RF'ler serumda IgG1, IgG2 ve IgG4 kuvvetli, IgG3'e ise zayıf bağlanırlar. RF hastalık başlamasından daha çok inflamasyonun sürdürülmesinde etkilidir. İmmün kompleksler oluşturabilen RF'lerin doku hasarını indüklediği ve romatoid nodül, vaskülit ve artritten sorumlu olduğu düşünülmektedir (21).

İltihaplı sinoviyum özellikle kıkırdak ve kemiği birleştiren alanlarda invaziv bir nitelik kazanır. Pannus, sinoviyumun kartilaj ve kemikle birleştiği bölgede bulunan hiperplastik karakterde, yüksek vasküleriteli dokuya verilen addır. RA'nın tipik erozyonlarını başlatan pannustur. Pannusun ana hücre grubu tip B sinoviositlerdir. Pannus hücreleri özellikle matriks metalloproteinazları olarak adlandırılan, kıkırdak ve kemik harabiyetinden sorumlu olan proteolitik enzim mRNA'larını bol miktarda içerirler. Olayın ilerlemesiyle periartriküler yumuşak doku ödemi gelişir ve ilk olarak eklemlerin fusiform şişmesine neden olur. Eklem mesafesini dolduran pannus eklemden kalıcı kalsifikasyonlara, fibrozise ve ankiloza neden olabilir (19, 20).

Klinik bulgular

Asıl tutulum yeri sinoviyum olan RA en sık olarak el, el bilekleri ve ayakları, simetrik, poliartiküler olarak tutar. Hastalık çoğu zaman sinsiz başlangıçlıdır. Eklem tutulumu ortaya çıkmadan önce yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, hafif ateş, yaygın kas-iskelet ağrıları gibi sistemik bulgular oluşabilir. Klinik prezentasyon kişiden kişiye değişebilir (22). RA'da erken dönemde tutulan eklemlere komşu kaslarda sinsiz bir atrofi başlar ve hastanın ağrısı ile orantısız bir güçsüzlük meydana gelir. RA kliniği eklem ve eklem dışı tutulum olarak iki kategoride incelenebilir (23).

Eklem bulguları

El ve El Bileği

RA'da proksimal interfalangeal eklemler (PIF), metakarpofalangeal eklemler (MKF), el bilekleri %70-90 oranda en sık tutulan eklemlerdir. Çoğunlukla 2. ve 3. parmak tutulumu görülür. RA'le birlikte yaşlı, osteoartrit birlikteliği olan hastalarda Distal interfalangeal (DIF) eklem tutulumu görülür. Dizler, dirsekler ve metatarsfalangeal eklemler %60' oranında tutulurlar. Sinoviyal inflamasyon şişlik, hassasiyet ve hareket kısıtlılığı meydana getirir. Muayenede ısı artışı belirgindir ama kızarıklık nadirdir. Fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak, ekstansör tenosinovite bağlı el dorsumunda şişlik görülebilir. Parmak eklemlerinde ve tendonlarda dislokasyon ve hasarla ilişkili kuğu boynu, düğme iliği, ulnar deviasyon gibi deformiteler ile birlikte interosseal kas atrofileri hastalığın geç dönem bulgularındandır. El bileğindeki tenosinovite bağlı oluşan ödem nedeniyle median sinir sıkışması sonucu karpal tünel sendromu meydana gelebilir (8, 11, 24).

Dirsek ve omuz

Dirsek RA'da oldukça sık tutulur. Dirseğin tam olarak ekstansiyona getirilememesi dirsek ekleminde tutulumunun ilk bulgularındandır. Dirsekte lateral epikondilit, olekranon bursada şişlik görülebilir. Hastalığın erken veya geç dönemlerinde tutulabilen omuz ekleminde tipik olarak tüm eksenlerde hareket kısıtlılığı vardır. Omuzda tutulum glenohumeral eklem, bursalar, biceps tendonu, akromioklaviküler eklem gibi çeşitli bölgelerde tutulum olabilir. Özellikle yaşlı hastalar ve RF pozitif olan hastalarda omuz eklemi tutulumu daha sıktır (7).

Servikal omurga

RA'in servikal omurgada atlantoaksiyel eklem tutulumu dışında, sakroiliyak eklem ve vertebral kolonu etkilememektedir. Atlantoaksiyel eklem sinoviyal bir eklemdir ve tutulum sonucu eklemden proliferasyon ve instabilite, çevre dokularda ligaman hasarına bağlı olarak subluksasyon gelişebilir. Subluksasyon varlığında, boynun fleksiyonu sırasında odontoid çıkıntının spinal korda bası yapması sonucu ciddi sorunlar meydana gelebilir (25).

Kalçalar ve dizler

RA'de kalça tutulumu, ekleme yük bindiğinde ağrı olması ve eklem hareketlerinde kısıtlılık ile kendini gösterir. Ağrı genellikle kasıkta ve uyluğun iç kısmında hissedilir. Asetabular protrüzyon ve bursitler gelişebilir (26). Osteonekroz, özellikle uzun süre steroid kullanmış olan hastalarda kalçada ağrı ve yürüme güçlüğüne neden olabilir (25).

Diz eklemi RA hastalarının % 70 – 80'inde etkilenir. Varus, valgus deformiteleri, kuadriseps atrofisi, fleksiyon kontraktürü, baker kisti oluşabilir. Baker kist rüptürüne bağlı olarak tromboflebit benzeri sendrom oluşabilir (7).

Ayak bileği-ayak

Ayak eklemlerinin tutulumu, yük taşımaları nedeniyle üst ekstremit eklemlerine göre daha ağırlı olur. Metatarsofalangeal eklemlerin tutulumu sonucu oluşan metatars başlarının subluksasyonu, ayak dorsaline doğru gelişerek “çekiç parmak” veya “pençe parmak” adı verilen deformiteye yol açar. Halluks valgus sık olarak görülür. Ayak ağrısına sebep olan diğer nedenler tarsal tünel sendromu, retrokalkaneal bursit, ayaktaki nasırlar olarak sıralanabilir (27).

Diğer Eklemler

Temporomandibular eklem tutulumu sonucu eklem üzerinde ağrı, hassasiyet, ağzın yeterince açılabilmesi ve kısıtlı çiğneme söz konusudur. Krikoaritenoid eklem tutulumu görülebilir ve ilk belirtisi konuşurken veya yutkunurken ortaya çıkan dolgunluk hissidir (27).

Eklem dışı bulgular

Sistemik bir hastalık olan RA'de hastalığın bir döneminde eklem dışı tutulum bulguları ortaya çıkabilir. Eklem dışı tutulum RF pozitif kişiler ile bazı toplumlarda HLA DR1 ve DR4 genleriyle ilişkilidir. Eklem dışı tutulumu olmayan hastalarda yaşam süresi genel popülasyonla benzer, eklem dışı tutulumu olanlarda mortalite 5 kat daha fazla olarak gösterilmiştir (28).

Romatoid nodüller

Hemen her zaman seropozitif RA hastalarda görülen nodüller sıklıkla basınca maruz kalan bölgelerde, özellikle dirseklerde, el eklemlerinin dorsal yüzünde, aşil tendonu üzerinde gelişir. İç organlarda ise en sık akciğerlerde görülmekte olup, nodüller genellikle şiddetli hastalıkla beraberdir. Nodüller ağrısız, çoğu kez mobil, kıvamı çoğunlukla serttir, bazen alttaki periosta yapışık olarak bulunabilirler (29). Methotreksat kullanımı ile hastalık aktivitesi azalırken, nodüllerin artabileceği bildirilmiştir (30).

Pulmoner tutulum

Plevral effüzyon en sık akciğer bulgusudur. RA'deki interstisyel akciğer hastalığı uzun süreli hastalığın olan, sigara içen, seropozitif olan kişilerde ve tedavide kullanılan metotreksata bağlı daha sık olarak ortaya çıkabilir. Genellikle akciğer alt loblarını tutar (29, 30).

Kardiyak tutulum

Kardiovasküler hastalık riski şiddetli hastalık ve anti-CCP antikor pozitifliği ile ilişkilidir. En sık görülen kardiyak komplikasyonu olan perikardit otopsi serilerinde %50 oranında görülmektedir. Sıklıkla seropozitif ve romatoid nodülleri olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Miyokard tutulumuna bağlı ileti bozuklukları da görülebilir (31).

Göz tutulumu

RA'de, %10-37 sıklığında keratokonjonktivit sicca gözlenmesine rağmen hastalık aktivitesi ile ilişkisi bulunamamıştır. Selim bir klinik seyir gösteren episklerit ise hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (32). RA'da kullanılan ilaçlardan steroid katarakt veya glokoma, antimalaryaller ise keratopati ve retinopatiye neden olabilir (33).

Renal tutulum

RA'da böbrekler hastalıktan çok kullanılan ilaçlardan ve amiloidoza bağlı etkilenir. proteinüri gelişebilir. Antiinflamatuvar ilaçlara bağlı interstisiyel tutulum ve papiller nekroz, siklosporine bağlı kronik tübüler interstisiyel nefrit, olabilir. Uzun süreli hastalığı bulunan ve inflamasyonun iyi baskılanamadığı RA'de nadir bir komplikasyon olan sekonder amiloidoza bağlı proteinüri görülebilir (24, 34).

Gastrointestinal ve Hepatik tutulum

RA'ya özgü bir bulgu olmamakla birlikte aktif hastalarda özellikle transaminazlar ve ALP olmak üzere karaciğer enzimleri yükselebilir ve inflamasyonun kontrolü ile normale değere gelir. Karaciğer toksisitesine neden olduğu en iyi bilinen ilaçlar leflunamid, metotreksat ve steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlardır (NSAİİ)'dir. NSAİİ kullanımına bağlı gastrik ve peptik ülser meydana gelebilir. (24, 34).

Nörolojik tutulum

En sık görülen nörolojik tutulum periferik tuzak nöropatileridir ve genellikle sinovyal hipertrofiye bağlı olarak görülür. En fazla median, posterior tibial ve ulnar sinirler etkilenir. Mononöritis multipleks, vasa vasorumların vaskülit nedeniyle tutulmasına bağlı görülebilir. Atlantoaksiyel subluksasyon servikal miyelopatiye neden olabilir (33, 35, 36).

Musküler tutulum

RA'de kasların etkilenmesi daha çok periartiküler kaslarda atrofi şeklindedir ve en çok interosseöz kaslar ve kuadriseps etkilenir. Kronik steroid tedavisine bağlı artrit şiddeti ve dağılımına uymayan simetrik ve proksimal kasları tutan kas atrofisi görülebilir. (37, 38).

Hematolojik tutulum

RA'de aktif hastalığa bağlı lenfadenopati, trombositoz ve anemi sık görülür. Aneminin tipi daha çok normokrom normositer kronik hastalık anemisi olmakla

birlikte, NSAİ ve diğer ilaç kullanımına bağlı gastrointestinal kanama sonucu demir eksikliği anemisi veya sitotoksik ilaç kullanımına sekonder gelişen kemik iliği süpresyonu sonucu makrositer anemi şeklinde ortaya çıkabilir. RA, lökopeni ve splenomegalinin birlikte bulunmasına “Felty Sendromu” denir. Bu hastalarda vaskülit, kilo kaybı ve anemi gibi ekstraartiküler tutulumlar görülür. Antinükleer antikorlar pozitifdir. (39).

Vaskülit

RA’ın klinik bulgularının çoğu küçük damar vaskülit ile ilişkilidir. RA’de sistemik vaskülit nadir görülür. Daha çok ekstremitelerin, periferik sinirlerin ve diğer organların küçük ve orta çaplı arterlerinin inflamasyonu şeklinde ortaya çıkar. Vaskülitli hastaların çoğunluğunda HLA DR-4 pozitifliği mevcuttur. Akut arteriyel lezyonlar immün kompleks depolanması ile ilişkilidir. Vaskülit yüksek titreli RF, düşük kompleman seviyesi, kriyoglobülinler ve dolaşan immün komplekslerin varlığıyla kombine; uzun süreli, ağır, çoklu ilaç kullanımı gerektiren hastalarda daha sık ortaya çıkar. Yüksek ESH, trombositoz, anemi ve serum albümin düşüklüğü tabloya eşlik eder (39, 40).

Tanı

RA başlangıç şekli hastadan hastaya farklılık gösteren kronik destrukatif bir poliartritir. Hastalık olguların %55-70 kadarında yavaş ve sinsi olarak başladığı için erken tanı koymak çok önemlidir. Tanı için American College of Rheumatology (ACR) 1987 kriterleri (Tablo 1) (41), RA hastalarında erken inflamatuvar artritini saptamak için düşük spesifite ve sensitiviteye sahiptir (42). RA’e ilerleyebilecek olan erken artritli olguları tanımlamakta yetersiz bulunmuştur (43). Bunun sonucu olarak ACR ve European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 yılında yeni bir sınıflama sistemi ortaya koymuştur (Tablo 2) (44).

Tablo 1. ARA tarafından 1987 yılında revize edilmiş RA sınıflandırma kriterleri

1	Eklemlerde ve çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu,
2	3 veya daha fazla eklemden doktor tarafından gözlenebilen yumuşak doku şişliği-artrit,
3	PİF, MKF veya el bilek eklemlerinin artrit
4	Simetrik artrit,
5	Deri altı nodülleri,
6	RF pozitifliği,
7	Radyografi: El veya bilek eklemlerinde periartiküler osteopeni veya erozyonların saptanması.

Tablo 2. 2010 ACR/EULAR RA Sınıflandırma Kriterleri

Eklemler Tutulumu	1 büyük eklem	0
	2-10 büyük eklem	1
	1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var veya yok)	2
	4-10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var veya yok)	3
	>10 eklem (1 küçük eklem tutulumu şart)	5
Seroloji (en az bir test sonucu gerekli)	Negatif RF ve negatif anti-CCP	0
	Düşük pozitif RF veya düşük pozitif anti-CCP	2
	Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif anti-CCP	3
Akut faz reaktanları (en az bir test sonucu gerekli)	Normal CRP ve normal ESH	0
	Anormal CRP veya anormal ESH	1
Semptomların süresi	< 6 hafta	0
	≥ 6 hafta	1

*Skor ≥6 RA sınıflandırılması için anlamlıdır

Laboratuvar bulguları

RF olarak bilinen ve Ig G'nin Fc fragmanına karşı oluşan IgM yapısındaki otoantikor RA'lı hastaların % 70-80'inde pozitifdir. RA için spesifik olmayan RF

romatizmal ,viral, paraziter, kronik bakteriyel enfeksiyonlar, kanserler gibi birçok hastalık ve yaşlılıkta pozitif olabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda anti-CCP pozitifliğinin artmış eklem harabiyeti ve düşük remisyon oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hayvan modelleri ve in vivo yapılan çalışmalar sonucu anti-CCP'nin artrit indüksiyonu için patojenik olduğu gösterilmiştir. Duyarlılığı %50-85, özgüllüğü %90-95'olan anti-CCP, RA tanısında RF kadar duyarlı ancak daha özgül bir antikordur (45).

Akut faz reaktanları herhangi bir patoloji için özgün değildir fakat inflamasyonun düzeyini yansıtan göstergelerdir. RA'den şüphelenilen bir hastada akut faz yanıtlarının yüksekliği tanıyı destekler. Ayrıca, RA tanısı almış bir hastada hastalık aktivitesini ve tedaviye alınan yanıtı gösterir. RA'lı hastalarda %30 zayıf Anti-nükleer Antikor (ANA) pozitifliği de saptanabilir (46).

RA'deki sinovyal sıvı özelliği açık sarı, hafif bulanık, viskozitesi düşük ve eksuda karakterindedir. Lökosit sayısı mm³'te 5.000-50.000 arasındadır ve çoğunluğu nötrofillerden oluşur. Glukoz düzeyi serumdan düşük ve müsin pıhtı deneyi bozuktur. Tedaviye dirençli artritlerde enfeksiyon olasılığını dışlamak için kültür gereklidir (46).

Radyolojik Değerlendirme

Konvansiyonel radyografi, periartiküler osteopeni, erozyon ve eklem aralığı daralması gibi geri dönüşümsüz eklem hasarı bulguları oluşuktan sonraki geç dönem değişiklikleri göstermede faydalıdır (7). 2010 sınıflandırmasından sonra konvansiyonel radyografi erken hastalık tanısında kriter olarak kullanılmamaktadır (47). Ultrasonografinin RA'daki önemi son yıllar içerisinde artmıştır. İnflame eklemdaki pannus gelişimi ve Doppler US ile pannusun damarlanma artışı gösterilebilir, sinovyum kalınlığı ölçülebilir. Fizik muayene bulguları oluşmadan önce sinovit tespit edilebilmektedir (48). Ultrasonografi eklem efüzyonunu, sinoviyal proliferasyonu ve MKF eklemlerdeki efüzyonu gösterebilir. Tendonların efüzyonunu, tendon yırtığını ve romatoid nodülleri de gösterebilmektedir (49). Manyetik rezonans görüntüleme; RA değerlendirilmesinde son yıllarda önem kazanan görüntüleme yöntemidir ve kemik erozyonları ve eklem aralığındaki daralma gibi hasar bulgularını

ve sinovit, tenosinovit ve kemik iliği ödemi gibi aktivasyon bulgularını gösterebilir (50).

Tedavi

Tedavi edilmeyen RA hastalarında periartiküler osteoporoz, erozyon ve kartilaj hasarı ilk iki sene içerisinde gelişebilmektedir. Bu sebeple klinik pratikte tanı konduktan sonra, mümkün olduğunca erken dönemde agresif tedavinin başlanması gerektiği bildirilmektedir (51). Tedaviye mümkün olduğunca erken başlama, sık kontrollerle hastalığın seyrini yakından izleme ve yeni tedavi yaklaşımları sayesinde hastalarda eklem harabiyeti ve işlevsizlik önlenmektedir (52).

RA'de farmakolojik tedavisi 4 grupta sınıflandırılabilir (53, 54):

1. Ağrı kesiciler ve NSAİİ'lar
2. Steroidler
3. Biyolojik dışı hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD)'lar: Metotreksat, Sulfasalazin, Hidroksiklokin, Leflunomid,
4. Biyolojik DMARD'lar:
 - a) anti-TNF α :(infliksimab, etanersept, golimumab, adalimumab, sertolizumab pegol)
 - b) IL-6 inhibitörü (tosilizumab)
 - c) Anti-CD20; B hücresi inhibitörü (rituksimab)
 - d) IL-1 inhibitörü (anakinra)
 - e) CTLA4-IG (abatasept)

NSAİİ'lerin analjezik ve anti-inflamatuvar özelliklerine rağmen, hastalığın seyrini değiştirdikleri ya da eklem hasarını önledikleri gösterilememiştir. Bu sebeple RA tedavisinde DMARD ile birlikte kullanılmalıdırlar (55). RA'nın aktif dönemlerinde semptomların giderilmesinde düşük doz (<10 mg/gün prednizolon eş değeri), pulse (100-1000 mg/gün IV metil prednizolon) ve lokal intra-artiküler steroid enjeksiyonları etkili bulunmuştur. RA'da düşük doz prednizon, DMARD grubu ilaçların etkinliği ortaya çıkana kadar semptomatik bulguları azaltmak amacıyla köprü tedavisi olarak kullanılmaktadır (56). Birçok randomize çalışma sonucu erken dönem DMARD tedavisi ile hastalık seyrinin iyileştirilebileceği gösterilmiştir (55, 56).

DMARD'lar hastalık aktivitesini azaltan, hastaların yaşam kalitesini düzelteren, radyolojik olarak eklem erozyon gelişimini engelleyen ve hastalığa bağlı morbitite durumlarını azaltan yavaş etkili ilaçlardır (55).

Günümüzde, özellikle DMARD tedavisine yanıt alınamayan hastalarda kullanımı onaylanmış yeni biyolojik ajanlar bulunmaktadır. RA patogeneğinde merkezi görevleri bulunan ve inflamasyonun düzenlenmesinde anahtar rolü olan TNF, IL-1 hedef olarak seçilen sitokinlerin başlıcalarıdır. RA'da inflamatuvar cevabın başlamasında ve artarak devam etmesinde TNF- α merkezi rol oynar. TNF- α 'nın başlıca biyolojik görevleri arasında: adezyon moleküllerinin ekspresyonu, matrix metalloproteinazların uyarılması, proinflamatuvar sitokinlerin sentezlenmesi (IL-1, IL-6 gibi), kemokinlerin sentezlenmesi (RANTES, IL-8 gibi), farklı hücre tiplerinin aktivasyonu (T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar gibi), anti-viral ve anti-tümör etkileri bulunmaktadır. RA hastalarının sinovyumlarında TNF- α ve TNF- α reseptörlerinin aşırı derecede eksprese edildiğini gösteren çalışmalar vardır (57).

Ayrıncı tanı

Hastalığın erken döneminde RA tanısı koymak zordur ve ayrıncı tanısı oldukça geniştir:

1. Bağ dokusu hastalıkları (Sistemik lupus eritematozus başta olmak üzere, skleroderma, polimiyozit, vaskülitler, mikst bağ dokusu hastalığı, polimiyaljiya romatika),
2. Seronegatif spondiloartritler (Ankilozan spondilit, reaktif artrit, reiter sendromu, psöriatik artrit),
3. Erişkin still hastalığı,
4. Eroziv osteoartrit,
5. Kristal depo hastalıkları (Gut, kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı,...)
6. Viral artritler (Hepatit B, rubella gibi).

Ayrıca fibromyalji, kronik yorgunluk sendromu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, miksödem, akut romatizmal ateş, sarkoidoz, ailesel Akdeniz ateşi, hemoglobinopatiler, hemofilik artropati, hemokromatozis, hiperlipoproteinemilere bağlı artrit, paraneoplastik sendromlar da gözönüne alınmalıdır (32).

FİBROMİYALJİ

Tarihçe

Kökeninde herhangi bir organik patoloji bulunmayan ağrı durumu tanımları Hipokrat dönemine kadar uzanabilmektedir. Hipokrat bu durumu tanımlamak için “rheumatismos” terimini kullanmıştır. FMS için 60’ın üzerinde terim kullanılmıştır. Frorieb, 1843 yılında FMS’nu romatizmal ve kas ağrıları ile birlikte seyreden bir hastalık olarak tarif etmiştir (58). Gowers ise 1904 yılında hastalığı “fibrozitis” olarak tanımlamıştır (59). 1970’li yıllarda Smythe ve Moldofsky (60) uyku elektroensefalografi metodu kullanarak hastalığın ile tanı kriterleri kronik ağrı, yorgunluk, sabah sertliği, uyku düzensizliği, halsizlik ve hassas noktalar olarak tanımlamışlardır (60). Hench 1970’li yıllarda temel problemin kas ağrısından meydana geldiğini ifade ederek hastalığın “fibromiyalji” olarak tanımlamıştır (61). Benzer olarak Yunus ve ark. 1980’li yıllarda kontrollü klinik çalışma yürüterek FMS’nun inflamatuvar bir süreç olmadığını ve “fibrozit” terimi yerine “fibromiyalji” teriminin kullanımını önermişlerdir (62). Amerikan Tıp Birliği 1980’li yılların sonlarına doğru FMS’nu ilk kez bir hastalık varlığı ve hastalık özüllülük sebebi olarak kabul etmiştir. Aynı yıllarda Goldenberg FMS ile ilgili ilk yayını yayınlamıştır (63). 1990 yılında ise Amerikan Romatoloji Koleji FMS için tanı kriterlerini yayınlamıştır. Ancak özellikle ağrının ön planda olmadığı durumlarda yetersiz kalması sebebiyle bu kriterler 2010 yılında revize edilmiştir (64). 2008 yılında Yunus FMS’nu multisemptomatik bozukluk olarak tarif etmiş ve “santral sensitivite” ya da “santral ağrı sendromu”, “nonnosiseptif ağrı” ve “kronik multisemptom hastalıklar” terimlerini kullanmaya başlamıştır (65).

Tanım

Fibromiyalji terimi Latince “fibra”, Yunanca “myos” ve Yunanca “algos” kelimelerinden oluşmaktadır. “Fibra” fibröz doku, “myos” kaslar ve algos ağrı

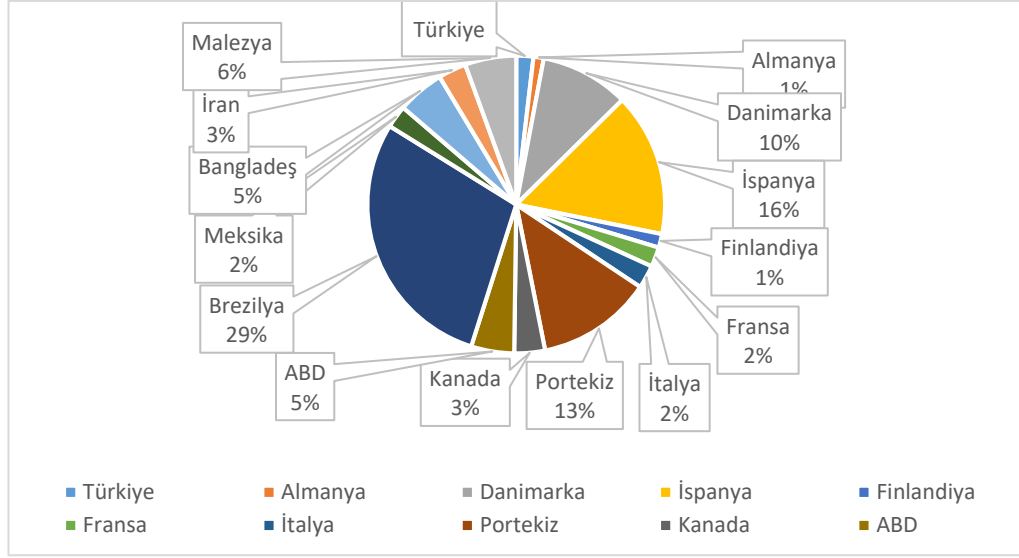
manasına gelmektedir. FMS ise kas iskelet sistemi yaygın ağrıları, vücudun belli bölgelerinde katılık ve hassas noktalar, yorgunluk, uyku problemleri, ağız ve göz kuruluğu, hafıza ve kognitif bozukluklar, irritabl bağırsak sendromu, dismenore, üretral sendrom, çarpıntı hissi ve somatik yakınmalar, uyuşukluk, tutukluk ve anksiyete ve depresyon gibi duygu durum bozuklukları ile birlikte seyreden spesifik bir laboratuvar bulgusu bulunmayan bir sendromdur (64, 66).

Sınıflama

FMS için araştırma amaçlı kullanılan bir sınıflama mevcuttur, ancak tanı için Amerikan Romatoloji Koleji tarafından önerilmemektedir. Araştırma amaçlı kullanılan bu sınıflamada primer tipte hastalığın net bir sebebi bulunmamakta iken sekonder tipte hastalığın sebebi veya eşlik ettiği bir hastalık mevcuttur (67).

Epidemiyoloji

Hastalığın başlangıç zamanı tam olarak belirlenemediğinden FMS için insidansdan ziyade prevalans bilgisi daha sağlıklı olmaktadır (68). 2017 yılında yapılan bir derleme sonuçlarına göre tüm dünya popülasyonunun %2.1'i FMS'ndan etkilenmiştir (Kuzey Amerika %1.90, Avrupa %2.31, Asya %1.64, Afrika %9.30, Yeni Zelanda kıtası %1.30) (Şekil 1). Yine aynı derlemeye hastalığın ülkemizdeki prevalansı %2.5 olarak bildirilmiştir (En yüksek Brezilya %39 ve en düşük Almanya %1.5) (69) (Şekil 1). Ancak yine de unutulmamalıdır ki hastalığın prevalansı kullanılan tanı kriterlerine göre değişiklik gösterebilmektedir.



Şekil 1. Ülkelere göre FMS prevalansı

FMS'nun prevalansı kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Yaş ile birlikte prevalansı da artış göstermektedir (70). Genetik, cinsiyet (kadın bireyler), düşük eğitim ve gelir düzeyi, boşanma ve yüksek vücut kitle indeksi hastalıkla ilişkili bulunmuştur (71-73). Her ne kadar yaşla birlikte prevalansı artıyor olsa da çocukluk ve adölesan dönemde de görülebilmektedir (74).

Etyopatogenez

FMS'nun etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Bu hastalığa sebep olan tek bir sebep bulunmamaktadır (64). FMS'nun etyopatogenezinin genetik, çevresel, immünolojik, inflamatuvar, otonomik, nöroendokrin, psikososyal ve çevresel faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca genetik yatkınlığın çevresel, immünolojik ve inflamatuvar faktörlerle hastalığı tetiklediği düşünülmektedir (75-80).

Ağrının işlenmesinde değişiklik

Normal ağrı mekanizmasında, ağrının işlenmesi asendan ve desendan ana sinir yollarını içermektedir. Asendan yolda periferik sinirler duyu iletmektedir. Böylece, sıcaklık ve basınç gibi noziseptif sinyaller santral sinir sistemine iletilmektedir. Desendan yolda ise sinyaller beyinden spinale iletilmektedir ve böylece

sinyaller nörotransmitterler ve nörokimyasallar vasıtasıyla artmakta veya azalmaktadır (81).

Ancak, FMS'na sahip bireylerde her iki ana ağrı yollarında anormalite oluşmaktadır ve hiperaljezi ve allodini ile karakterize santral sensitizasyon meydana gelmektedir. Carli ve ark.'nın (82) yapmış oldukları çalışma sonuçlarına göre FMS'na sahip bireylerde sağlıklı bireylere göre daha düşük düzeyde uygulanan sıcak, soğuk, basınç ve elektrik akımı gibi uyaranlara karşı daha ağırlı cevap verdikleri tespit edilmiştir. Gracely ve ark. (83), FMS'na sahip bireylerde ağrı oluşturmak için sağlıklı bireylere verilen uyaran şiddetinin %50'si yeterli olabilmektedir.

FMS'una sahip bireylerde beyinde ağrı ile ilgili yapılarda değişiklikler tespit edilmiştir. Ayrıca talamusta bölgesel kan akımında azalma tespit edilmiştir (84). FMS'nda desendan yolaktaki inhibitör etkiye sahip olan serotonin ve nörepinefrin gibi nörotransmitterler serebrospinal sıvıda düşük olarak tespit edilmiştir. Ayrıca nörepinefrin temel metaboliti olan 3-metoksi-4 hidroksifeniletilenin düşük olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak, ağrı yollarında eksitator olarak görev yapan substant P maddesi düzeyi de serebrospinal sıvıda artmış olarak bulunmuştur. FMS'na sahip kadınlarda artmış prolaktin yanıtı da tespit edilmiştir. Bununla birlikte ağrının algılanmasında görev yapan dopamin, endorfin ve enkefalin gibi endojen nöropeptitler de araştırılmıştır (85-87). Ancak, FMS'na sahip bireylerde eksitator role sahip glutamat ve aspartat düzeylerinin de yüksek olması ve substant P seviyesi ile ağrı arasında ilişkinin bulunmaması neticesinde hastalığın çeşitli nörotransmitterlerdeki artış veya azalma ile açıklanamayacağını göstermektedir (86, 88).

Genetik yatkınlık

2004 yılında Arnold ve ark.'nın (72) yapmış oldukları çalışmada birinci derece akrabalarda FMS gelişimi riskinin 8 kat daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmaya göre FMS'nda genetik yatkınlığın önemli olabileceği gösterilmiştir. Kato ve ark.'nın (89) 318 ikiz üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında ise genetik katkının hemen hemen %50 civarında olduğu gösterilmiştir. Ancak yine de FMS'nda genetik yatkınlığın katkısı üzerine daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Nöroendokrin Anormallikleri

FMS'nun kadınlarda sık görülmesi seks hormonlarının etyopatogeneizde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Okufuji ve Turk (90) yapmış oldukları çalışmalarında FMS'na sahip kadın hastalarda seks hormonları (östradiol, progesteron, total testosteron) ve ağrı duyarlılığı arasındaki ilişkiyi incelemişler ve seks hormonlarının hem FMS hem de sağlıklı kadınlar için ağrı duyarlılığındaki rolünün sınırlı olduğunu tespit etmişlerdir.

Neeck ve Riedel (91) ise hem FMS hem de sağlıklı kadınlar için bazal tiroid hormon düzeyleri normal sınırdan olduğunu belirlemişlerdir. Ancak primer FMS'lu hastalar, 2 saatlik bir gözlem periyodu içinde tirotropin salgılatıcı hormona tirotropin ve tiroid hormonlarının anlamlı şekilde daha düşük bir sekresyonla yanıt verdiğini ve prolaktinin önemli ölçüde daha yüksek bir artışı ile reaksiyon verdiğini göstermişlerdir. Primer FMS'lu hastalarda total ve serbest serum kalsiyum ve kalsitonin düzeyleri anlamlı olarak düşükken, her iki grupta normal aralıkta paratiroid hormon düzeyleri görüldüğü rapor edilmiştir.

Crofford ve ark. (92) 1994 yılında yapmış oldukları çalışmada FMS'nda kortikotropin salgılatıcı hormona net entegre kortizol cevabında belirgin bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu durumun adrenal hiporesponsivnessi işaret ettiğini belirtmişlerdir. Crofford (93) adlı araştırmacının 2002 yılında yapmış olduğu çalışmada ise hipotalamus hipofiz-adrenal aks aktivitesindeki değişim ile FMS ile ilişkisini ortaya koymuştur.

Bir başka çalışmada ise FMS'nun patogenezinde çeşitli kimyasal ağrı mediyatörlerini (serotonin, substant P, sinir büyüme faktörü ve dinorfin A) içeren kanıtlar sunulmuştur (94).

Uyku Bozuklukları

FMS'na sahip bireylerde uykusuzluk, nonrestoratif uyku, düşük kaliteli uyku ve sabah erken uyanmak gibi uyku problemlerine oldukça sık rastlanmaktadır. Ancak hastalığın mı uyku problemlerine sebep olduğu, yoksa uyku problemlerinin mi FMS'na sebep olduğu açık değildir (95).

Enfeksiyonlar

Hepatit C virüsü, HIV ve Lyme hastalığı gibi belirli enfeksiyonlar ve mycoplasmas, HBV, HTLV I ve parvovirus B19 enfeksiyonları ile FMS ve kronik ağrı prevalansı daha yüksek bulunmuştur (96, 97). Ancak enfeksiyonların FMS'na kesin olarak sebep olduğu bu sonuca dayanarak belirtilememektedir.

İmmün Sistem Değişiklikleri

Her ne kadar enfeksiyonların FMS etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülse de enfeksiyonun direk olarak FMS'nu tetiklemediği, aksine enfeksiyon sırasında salınan sitokin ve mediatörlerin immün yanıtı etki ettiği düşünülmektedir (98). Bu kanı FMS'na sahip bireylerde IL-1, IL-6 ve IL-8 disregülasyonu ve deri biyopsilerinde IgG depolanması ve ANA pozitifliği sebebiyle oluşmuştur (98, 99). Ancak yapılan çalışmalarda hasta sayılarının yetersiz olması ve birbirleriyle çelişen sonuçların varlığı sebebiyle FMS'nda immün sistem değişikliğinin etkisi net değildir (100).

Aşılama

Aşıların FMS ve ilgili sendromların gelişimini tetiklemedeki olası rolüne dair doğrulanmamış bazı kanıtlar bulunmaktadır (96, 97).

Psikiyatrik rahatsızlıklar

Her ne kadar FMS psikiyatrik bir hastalık olmasa da, çeşitli psikiyatrik rahatsızlıkların FMS'nun oluşumunda katkıları olabileceği bildirilmiştir. Diğer romatizmal hastalıklardan şikayet eden bireylere nazaran FMS'na sahip bireylerde daha fazla psikiyatrik rahatsızlığın bulunduğu tespit edilmiştir (101). En çok rastlanan rahatsızlıklar somatizasyon, distimi, panik bozukluklar, anksiyete, posttravmatik stres bozukluğu ve depresyondur (102-105). 5-HT sisteminin disfonksiyonu depresyonun sık görülmesinde rol oynuyor olabilir (106). Depresyon FMS semptomlarını kötüleştirebilir veya tam tersi olarak antidepresanlar FMS tedavisinin köşe taşı olarak görev yapabilir (107-109).

Psikososyal

Havilan ve ark.'nın (110) yapmış oldukları çalışmada cinsel saldırı/istismar ve fiziksel saldırı/istismar FMS teşhisi ile ilişkili bulunmuştur. Ancak aynı çalışmanın sonuçlarına göre yaşamı tehdit eden travma, duygusal istismar/ihtimal ve ciddi yaşam stresi FMS teşhisi ile ilişkili bulunmamıştır.

Oksidatif Stres

Oksidanlar (reaktif azot türleri ve reaktif oksijen türleri üretimi) ve antioksidan mekanizmalar arasındaki uyumsuzluk olarak tanımlanan oksidatif stresin FMS'nun etyopatogenezinde kabul edilebilir bir gerçek olduğu kabul edilmesine rağmen, fizyolojik açıdan hastalığın rolü henüz net değildir. Yüksek düzeydeki serbest radikallerden veya düşük seviyelerde antioksidanlardan kaynaklanan mekanizmalar ya da her ikisinin eş zamanlı olması semptomların kötüleşmesi üzerinde etkili olabilir. Bu nedenle, özellikle antioksidanların terapötik etkisi üzerine daha ileri kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (111).

Otonom sinir sistemi disfonksiyonu

Otonom sinir sisteminin FMS'nun patogenezinde rol oynadığını araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Bazı yazarlar bu hastaların normal istirahat otonomik tonuna sahip olduklarını, diğerleri ise dinlenme vagal tonunun arttığını veya azaldığını göstermektedir. Yine de, son birkaç yılda, araştırmalar, FMS hastalarında disotonominin yaygın olduğunu gösteren kanıtlar sunmuştur. Bununla birlikte, bu çalışmaların çoğu sadece az sayıda hasta içermektedir ve yetersiz kontrol altında tutulmuştur (112).

Kas bozukları

Kontrollü çalışmalarda kas bozukluklarının (lokal anoksi ve miyozit gibi) hasarları başlatıcı kronik ağrıya sekonder olarak oluştuğu düşünülmektedir. Borman ve ark.'nın (113) yapmış oldukları çalışmada azalmış kas performansı ile ağrı şiddeti, hassas nokta sayısı ve FMS hastalarının semptomlarının süresi gibi klinik bulgular arasında bir ilişki bulunmamıştır.

FMS'nun Klinik Özellikleri

Tablo 3'de FMS'lu hastalarda oluşabilen semptomlar gösterilmiştir.

Tablo 3. FMS'de görülen semptomlar

Kas-iskelet sistemi semptomları		Diğer semptomlar	
Ağrı	Yorgunluk-Halsizlik	Sersemlik/Başdönmesi	İrritable barsak sendromu
Tutukluk	Sabah yorgunluğu	Dismenore	Premenstruel sendrom
Sızı/acı	Uyku bozukluğu	Depresyon	Huzursuz bacak sendromu
Subjektif şişlik	Mental stres	Tinnitus	Kadın üretal sendromu
	Anksiyete	Sicca Semptomları	Periyodik bacak hareketi bozukluğu
	Parestezi	Raynoud fenomeni	Temporomandibular eklem problemleri
	Baş ağrısı		Bilişsel bozukluklar

Ağrı

FMS'na sahip bireylerde kronik kas-iskelet sistemi ağrıları yaygındır. Ağrı tipi genellikle yanıcı ve zonklayıcı şekilde hastalar tarafından tarif edilmektedir. Ağrının lokalizasyonu vücudun sağ/sol, alt/üst veya aksiyal iskelette olabilmektedir. Boyun, sırt, bel, göğüs, omuz, alt ekstremit, dirsek ve çene gibi vücut bölümlerinde ağrı hissedilmektedir. Hastalar ağrının sınırlarını net olarak tarif edememektedir (114).

Tutukluk

FMS'lu hastaların %75-85'ini etkileyen tutukluk, sabahları daha belirgin olup gün boyu devam etmektedir. Hastalarda fonksiyonel kayıp söz konusu değildir. Genellikle tüm vücudu etkilemektedir. Ağrı gibi tutukluğu da stres, zorlu aktiviteler, hareketsizlik, uyku problemleri veya soğuk hava gibi etkenler tetikleyebilir (62, 115, 116).

Yumuşak dokularda şişlik hissi

FMS'nda genellikle objektif olarak bir şişlik bulunmaz. Ancak hastaların yaklaşık % 50'si yumuşak dokudaki ve özellikle ekstremitelerdeki şişlikten yakınır (62, 117, 118).

Yorgunluk-halsizlik

FMS'lu hastaların %75-90'ını etkileyen yorgunluk, sabah yataktan kalkarken ve ilerleyen saatlerde daha fazla görülmektedir. Yorgunluk günlük yaşam aktivitelerini ve fiziksel performansı etkilemektedir. Hastalar yorgunluğun gün boyu devam etmesinden yakınmaktadırlar (117). Hastalarda kas gücü kaybı görülmemesine rağmen genel enerjisizlik hali sedanter bir hayat yaşanmasına sebep olur. Hastalardaki depresyon ve uyku bozukluğu da yorgunluğa katkıda bulunmaktadır. Bir takım sitokinlerin de yorgunluğa etki ettiği düşünülmektedir (119).

Uyku bozukluğu

FMS'una sahip hastalarda uyku bozukluğu sıkça görülmektedir (hastaların yaklaşık % 60-90'ı) (62, 115, 117). Uykuya geçişte zorluk, geceleri sık sık uyanma ve bunlara bağlı olarak da sabah uyanınca yorgun hissetme başlıca şikayetlerdendir (120). Polisomnografi ve EEG bulguları, obstrüktif uyku apnesi de dahil olmak üzere rutin uyku bozukluklarının ve derin uykunun indikatörü olan düşük delta/alfa oranının varlığını FMS'lu hastalarda bulunduğunu ortaya koymuştur (121).

Bilişsel ve davranışsal bozukluklar

Bilişsel ve davranışsal bozukluklar, FMS'nun temel belirtileridir. FMS'lu hastalarda bilişsel ve davranışsal bozuklukların tanısı hala nöropsikiyatrik değerlendirme testlerinin kullanımına dayanmaktadır. Depresyon, anksiyete, uykusuzluk ve yorgunluk gibi FMS'na eşlik eden semptomlar bilişsel işlevi etkileyebilmektedir. Ancak zihinsel bozuklukların neden olduğu tam olarak açıklanamamaktadır. Bununla birlikte, kronik ağrı dikkati bozabilir ve merkezi sinir sisteminde nöroplastisite oluşturabilir (122).

Parestezi

FMS'lu hastaların yaklaşık %40-60'ında karıncalanma, uyuşukluk, iğneleme ve yanma tarzında yakınmalar mevcuttur. Şikayetler genellikle üst ekstremitelerde görülmektedir (123).

Baş ağrısı

FMS'lu hastaların yaklaşık %28-58'inde migren ve diğer tiplerde baş ağrıları görüldüğü bildirilmiştir (124).

Psikolojik bulgular

FMS'lu hastaların yaklaşık %30-40'ında stres, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik bulgular gözlemlenmiştir (117, 125).

İrritabl bağırsak sendromu

Gastrointestinal sorunlar FMS'lu hastaların yaklaşık %34-60'ında gözlemlenmiştir (65).

Diğer

Raynaud fenomeni, sicca semptomları, huzursuz bacak sendromu, kadın üretral sendromu, dispne, premenstruel sendrom, temporomandibular eklem problemleri, sersemlik ve baş dönmesi, tinnitus ve dismenore gibi semptomlar FMS'lu hastalarda görülebilmektedir (65, 81, 124).

FMS ile birlikte olabilen hastalıklar

FMS'nda ek olarak RA, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematosus, Sjögren sendromu ve raynaud sendromu gibi birçok konnektif doku hastalığı da birlikte görülebilmektedir. Ayrıca bu hastalarda tekrarlayan tendinit, hipotiroidi, seksüel disfonksiyon, mitral valv prolapsusu, kostokondrit, bursit, plantar fasiit, gibi rahatsızlıklar görülebilmektedir (64, 126).

Fizik Muayene, Laboratuvar ve Görüntüleme

FMS'nda mutlak pozitif fizik muayene bulgusu palpasyonda çok sayıda hassas nokta varlığıdır. FMS'lu hastalarda toplam 18 hassas nokta belirlenmiştir . Muayene sırasında bu noktalara dolorimetre ya da parmak ile 4 kg/cm² 'lik basınçta ağrı olması pozitif olarak tanımlanır. Parmak ile bu değerin elde edilmesi pratikte parmak pulpasının beyazlaşması olarak belirlenmektedir. Fizik muayenede allodini, deri katlama testi pozitifliği, kütanöz hiperemi ve retiküler cilt diskolorasyonu olası pozitif

bulgularındandır. Ancak eklem şişliği negatiftir. Ayrıca eklem hareket genişliği, kas kuvveti, duyu fonksiyonları ve refleksler normaldir (64, 127).

FMS’nda tam kan sayımı, akut faz reaktanları, kan biyokimyası, kas enzimleri, tiroid fonksiyon testleri, romatoid faktör gibi serolojik bulguları, EMG bulguları, röntgen, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve sintigrafik yöntem analizleri normaldir. Uyku EEG anormallikleri saptanabilmektedir ancak şu anda bu bulgular diagnostik amaçlı kullanılmamaktadır (128).

Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi kullanılarak yapılan bir çalışmada FMS’lu hastalarda düşük rejonel serebral kan akımı hızı gösterilmiştir. Düşük rejonel serebral kan akımı hızı ve düşük ağrı eşik bulguları, FMS’lu kadınlarda anormal ağrı algısının merkezi sinir sistemi içindeki fonksiyonel bir anormallikten kaynaklanabileceği hipotezini desteklemektedir (129). Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi kullanılarak yapılan bir çalışmada da FMS bulunan hastalarda beyin perfüzyon anormalliklerinin hastalığın klinik şiddeti ile korele olduğunu göstermektedir (130).

FMS tanısı

FMS klinik olarak bir sendrom olmakla birlikte tanısı FMS klinik tanı kriterlerine göre konmaktadır. FMS yaklaşık %80-90 oranında primerdir ve tek başına görülür. Ancak başka hastalıklar da FMS’na eşlik edebilir.

ACR 1990 FMS sınıflandırma kriterleri

Bu kriterlere göre aşağıdaki 2 bulgunun varlığı FMS tanısı koymak için yeterlidir (64).

1. Yaygın ağrı öyküsü olması: Ağrının yaygın olarak kabul edilmesi için vücudun sağ ve sol tarafında, belin üzerinde ve belin altında olması gerekir. Buna ek olarak aksiyel iskelet ağrısının da (boyun, göğsün ön duvarı, torakal omurga veya bel ağrısı şeklinde) olması gerekir. En az 3 ay süre ile ağrı devam etmelidir.
2. Palpasyonda 18 hassas noktadan en az 11’inde ağrı olması: Dijital palpasyon yaklaşık 4 kg ile yapılmalıdır. 4 kg basınç, sert bir zemin üzerinde parmakla

bastırığında tırnak yatağının beyazlanmasını sağlayan basınçtır. Bir noktanın ağrılı kabul edilmesi için hasta palpasyonun ağrılı olduğunu söylemelidir. HN muayenesi yapmak için hasta muayene masasına yatırılmalı her bir anatomik bölge parmakla palpe edilerek ağrı olup olmadığı sorulmalıdır. Bu 18 noktanın yerleşimi şöyledir:

- Oksiput: Bilateral suboksipital kas insersiyolarında
- Alt servikal: Bilateral C5-7 intertransvers bölgelerin önünde
- Trapez: Bilateral üst sınırın orta noktasında
- Supraspinatus: Bilateral origolarda, spina skapula üzerinde orta sınıra yakın
- İkinci kosta: Bilateral ikinci kostokondral bileşkede, üst yüzeylerin hemen lateralinde
- Lateral epikondil: Bilateral epikondillerin 2 cm distalinde
- Gluteal: Bilateral kalça üst kadranında kasın ön kıvrımında
- Büyük tokanter: Bilateral trokanterik çöküntünün posteriorunda
- Diz: Bilateral eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastıkçığında

ACR 2010 FMS sınıflandırma kriterleri

Bu kriterlere göre aşağıdaki 3 bulgunun varlığı FMS tanısı koymak için yeterlidir (131).

1. Yaygın ağrı indeksi ≥ 7 ve semptom şiddeti ölçek skoru ≥ 5 ya da yaygın ağrı indeksi 3-6 ve semptom şiddeti ölçek skoru ≥ 9
2. Semptomlar benzer düzeyde en az 3 aydır mevcut olmalı.
3. Hasta ağrıyı açıklayan başka bir bozukluğa sahip olmamalı.

Yaygın ağrı indeksi: Son 1 haftada 19 bölgede olan ağrı (bölge skorlaması: 0-19) sağ omuz kuşağı, sol omuz kuşağı, sağ üst kol, sol üst kol, sağ alt kol, sol alt kol, sağ kalça (kaba et, torakanter), sol kalça (kaba et, torakanter), sağ üst bacak, sol üst bacak, sağ alt bacak, sol alt bacak, sağ çene, sol çene, üst sırt, alt sırt, göğüs, karın, boyun

Semptom şiddeti ölçek skoru: bitkinlik, dinlenmiş, uyanmama, kognitif belirtilerden her biri için son 1 haftada;

0= şikayet yok

1= hafif şikayet (genellikle hafif ve tekrarlayan)

2 = orta şikayet (var olan ve/veya orta seviyede)

3= ciddi, devamlı, her tarafına yayılan, hayatına müdahale eden şikayet.

Somatik Belirtiler: Kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, bitkinlik/yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, sersemlik, uyuşukluk, sinirlilik, uykusuzluk, depresyon, baş ağrısı, kabızlık, üst karında ağrı, bulantı, irritabl barsak sendromu, karında ağrı veya kramp, kusma, göğüs ağrısı, bulanık görme, kuru göz, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, kurdeşen, rash, güneşe duyarlık, wheezing, solunumun kısılması, Raynaud fenomeni, kulakta çınlama, oral ülser, tat duyusunda kayıp veya değişiklik, işitme zorlukları, saç dökülmesi, sık idrara çıkma, ağrılı idrar yapma, mesane spazmları.

Semptom şiddeti ölçek skoru; 3 semptomun (yorgunluk, dinlenmiş olarak uyanmama, bilişsel semptomlar) ciddiyetinin toplamı ve genel olarak somatik semptomların kapsamının (ciddiyetinin) eklenmesiyle oluşur.

Ayırıcı tanı

FMS ile diğer hastalıkların ayırıcı tanısı çok önemlidir. Tablo 4’de ayırıcı tanı yapılması gereken hastalıklar sıralanmıştır (132, 133).

Tablo 4. FMS ve ayırıcı tanı

Miyofasyal ağrı sendromu	• ağrı lokalize hassasiyetle karakterize • palpasyonla yansıyan ağrı oluşturan odaklar • kaslar palpasyonla bant halinde ele gelir • lokal tedavilere cevap verir • uyku bozukluğu yoktur
Kronik yorgunluk sendromu	• hassas noktaların sayısı FMS’ndan daha az, • hastalarda hafif bir ateş, farenjit hali, boyunda ve koltuk altında lenf bezleri dışında dikkat çeken fiziki bir muayene bulgusu yoktur • yatak istirahati ile geçmeyen ağır bir yorgunluk halinin mevcudiyeti • en az 6 aydır devam ediyor olması
Depresyon	• major depresyon ve depresyon öyküsü FMS’lu hastalarda saptanmıştır • antidepresan tedavisinin FMS’nda etkili olması FMS’nun depresyon ile bağlantısını gösterebilir

	FMS psikolojik faktörlerden bağımsızdır, fakat psikolojik faktörler ağrı şiddetini arttırabilir
Enfeksiyon	
Diskopati	
Kas hastalıkları	Radyolojik ve laboratuvar bulguları ile ayırıcı tanı yapılmalıdır
Konnektif doku hastalıkları vs..	

Tedavi

FMS tedavisinde, FMS semptomlarını (yorgunluk, ağrı vs) ve eşlik eden hastalıkların semptomlarını (anksiyete, depresyon vs) azaltarak yaşam kalitesi yükseltilmeye çalışılmaktadır. Güncel tedavi protokolleri, FMS'nun farmakolojik veya fiziksel/bilişsel eğitimi önermektedir (134).

Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri aşağıdaki gibidir:

- Eğitim (135),
- Bilişsel davranış tedavisi (136),
- Egzersiz (137),
- Fizik tedavi yöntemleri: TENS, lazer, diğer alçak frekanslı akımlar, ultrason, masaj, buz masajı, manipülasyonlar ve lokal sıcak uygulamaları (138),
- Diğer tedaviler: Hidroterapi, akupunktur, biofeedback, ılık su banyoları, hipnoterapi, meditasyon yöntemleri ve müzik terapisi (135, 138, 139).

Farmakolojik Tedaviler

Farmakolojik tedavi seçenekleri aşağıdaki gibidir:

- Anti-inflamatuar ilaçlar: Her ne kadar sıklıkla kullanılsa da, bu ilaçların etkinliğini değerlendiren objektif kanıt azdır (140).
- Analjezik ilaçlar: Parasetamol-tramadol kombinasyonları etkili bulunmuştur. Yan etkileri kabızlık, somnolans, baş dönmesi ve bulantıdır. Yan etkilerinden dolayı tedaviye devam edememe oranı %73 olarak rapor edilmiştir (141-143).

- Trisiklik antidepresanlar: Amitriptilin veya siklobenzapirinin etkili bulunmuştur. İskelet kası üzerinden etki etmeyip beyin sapı yoluyla etki etmektedir (144).
- Selektif serotonin geri alım inhibitörleri: 20 mg/gün Fluoksetin anlamlı derecede etkili bulunmamışken 80 mg/gün Fluoksetin etkili bulunmuştur. Venlafaksin FMS’de etkinliği bakımından yeterli kanıt bulunmamaktadır (145, 146).
- Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri: Duloxetin hidroklorid ve milnacipran hidroklorid etkili bulunmuştur. (147-149).
- Antikonvülzanlar: Pregabalin ve Gabapentin etkili bulunmuştur (150, 151).

Prognoz

Birinci basamak sağlık kuruluşlarında teşhis edilen hastalarda prognoz iyiye, üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında kötüdür (152). FMS’lu hastalarda %9-44 oranında fonksiyon kaybı gerçekleştiği belirtilmiştir. Prognoz ağrı, duygu durum bozukluğu, depresyon varlığı ve eğitim gibi değişkenlerle anlamlı derecede ilişkilidir (140, 152).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma protokolü Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan onaylanarak (No.023/15) Aralık 2015 – Nisan 2016 tarihleri arasında yürütüldü. RA hastalarından 2010 ACR tanı kriterleri kullanılarak FMS bulunan 30 hasta çalışmaya rastgele alındı. Ayrıca yine 2010 ACR tanı kriterleri kullanılarak FMS bulunmayan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Böylece toplam örneklem büyüklüğü 60 hasta oldu. Hastalara çalışmanın içeriği detaylıca izah edilerek onamları alındı.

Dahil Edilme Kriterleri

1. RA sahip hastalar
2. 18 yaşından büyük olma ve 70 yaşından küçük olma.

Dahil Edilmeme Kriterleri

1. 18 yaş altında ve 70 yaş üzerindeki hastalar,
2. Ağır kognitif sorunları ve aktif kanser öyküsü olanlar,
3. Ağır organ yetmezliği olanlar,
4. Bayan hastalar için hamile olmak/emziriyor olmak,
5. Psikiyatrik hastalık öyküsü olan ve/veya halen Trisiklik antidepesan, Selektif serotonin geri alım inhibitörleri, Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri, antikonvulzan vb. ilaç tedavisi almakta olanlar,
6. Kontrol grubuna alınacak bireylerde inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlar.

Çalışmaya katılan tüm hastaların cinsiyet, yaş ve eğitim düzeyleri kaydedildi. Hastalık süresi ve hastaların ilaç kullanım durumları sorgulandı. İlaç kullanıyorsa, kullanılan ilaç tipi ve nasıl kullandığı kaydedildi. İlaç kullanımları hastalık başlangıç yaşı ve kullandığı ilaçlar sorgulandı. İlaç tipleri NSAİİ, steroid, DMARD ve anti-TNF olarak tanımlandı.

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) değerleri ve Romatoid faktör (RF) sonuçları kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların sabah tutukluğunun süresi dakika olarak kaydedildi. Ayrıca ağrı, yorgunluk ve uyku kalitesi skorları vizüel analog skala (VAS) kullanılarak kaydedildi.

Hastaların hassas eklem sayıları, RA için hastalık aktivite skoru (DAS-28) skoru, sağlık değerlendirme anketi (HAQ), Dünya Sağlık Örgütü- yaşam kalitesi değerlendirme anketi (WHOQOL-Bref), uluslararası fiziksel aktivite anketi (UFAA) ve UFAA'ya göre oturma süreleri değerlendirildi.

Laboratuvar Testleri

Çalışma hastalarının ESH, CRP ve RF değerleri tayin edildi. ESH kantitatif kapiller fotometri yöntemiyle çalışıldı. CRP değerleri immüno-türbidimetrik prensibine göre tespit edildi. RF ise immüno-türbidimetrik prensibine göre tespit edildi. Buna göre ESH'ı 20 mm/saat'in altında olanlar, CRP değeri 5 mg/l'nin altında olanlar ve RF'si 20 IU/mL'nin altında olanlar normal kabul edildi.

Kullanılan Ölçekler

VAS (vizüel analog skala)

Sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 10 cm'lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan şu anki durumunun çizgi üzerinde nereye uygun olduğunu işaretlemesi istenir. Test çok uzun süreden beri kendini kanıtlamış ve tüm dünya literatüründe kabul görmüş bir testtir. VAS güvenilir ve kolay uygulanabilir bir metoddur [67, 68] . Bizim çalışmamızda, hasta 10 santimetrelik bir çizgi üzerinde ağrısını, yorgunluğunu ve uyku kalitesini belirtmektedir. Böylece, "0" ağrı yok, yorgunluk yok ve uyku problemi yok manasına gelmektedir. "10" ise en şiddetli ağrı, yorgunluk ve şiddetli uyku problemi (dinlendirmeyen uyku) manasına gelmektedir.

DAS-28

Çeşitli klinik verilerin sonuçları bir formül içerisinde değerlendirilerek hastalık aktivite düzeyi hesaplanmaktadır. DAS 44 eklem duyarlılığı, şiş eklem sayısı, ESH

ve VAS üzerinde genel sağlık değerlendirmesi olmak üzere 4 klinik veriyle hesaplanır. Genel sağlık değerlendirmesinin yapılmadığı zaman üç veriyle de sonuç elde edilebilir. ESH yerine CRP değeriyle de hastalık aktivitesi formülü geliştirilmiştir. DAS-28’de eklem sayısı 28’e indirilmiştir. Bunlar iki taraflı olarak omuz, dirsek, el bileği, MKF, elde PIF ve diz eklemleridir. Bu skorlar genelde hesaplama programına bahsedilen verilerin girilmesiyle elde edilir. Bizim çalışmamızda da RA aktivitesi, DAS 28 skoru ile değerlendirildi. DAS 28 skoru, ağrılı eklem veya şiş eklem sayısı, CRP, ESH seviyeleri kullanılarak hesaplandı. Şişmiş ve ağrılı eklemlerin sayısı yapılan klinik muayeneye göre belirlendi. (153, 154). Hesaplanan değere göre RA hastalık aktivite skoru Tablo 5’teki gibi gruplandırıldı.

Tablo 5. RA hastalık aktivite skoru

DAS-28 < 2.6	Remisyon
2.6 < DAS-28 ≤ 3.2	Düşük aktivite
3.2 < DAS-28 ≤ 5.1	Orta aktivite
DAS-28 > 5.1	Yüksek aktivite

HAQ

RA için geliştirilmiş, artrit spesifik bir skaladır. RA’da hastalık şiddeti ve aktivitesi ile korelasyonu kanıtlanmıştır. Geçen bir hafta boyunca hastanın günlük becerileri değerlendirilir. HAQ’da giyinme, ayağa kalkma, yemek yeme, yürüme, temizlik, ulaşma, kavrama ve ev dışı aktiviteler olmak üzere günlük yaşam aktivitelerinin 8 alanından toplam 20 aktivite sorgulanır. Hastalara aktiviteleri yaparken zorlanma dereceleri sorulur. Zorlanmadan yapabiliyorsa 0, biraz zorlanıyorsa 1, daha fazla zorlanarak veya yardımla yapabiliyorsa 2, hiç yapamıyorsa 3 puan verilir. Her alandaki en yüksek (en kötü) puan, o alanın puanı olarak kabul edilir. Klinik olarak zaman içinde oluşan değişiklikleri yakalar. HAQ, ölçekler kullanarak fonksiyonel yeteneği değerlendiren bir ankettir. Bu ankete göre “0” puan engelsiz olmakla birlikte puan arttıkça kişinin fonksiyonlarının azaldığı işaret edilmektedir (155).

WHOQOL-Bref

Dünya Sağlık Örgütü yaşam kalitesi değerlendirme anketi kısa formu yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılmaktadır. WHOQOL-Bref, HOQOL-100'ün kısaltılmış bir versiyonudur. Ölçeğin bu kısa versiyonu, beş-nokta ölçeğinde yanıt seçenekleriyle birlikte 26 sorudan oluşmaktadır. Genel olarak iki soru vardır ve kalan 24 dört ana alanın (fiziksel, psikolojik, sosyal ilişkiler ve çevre) her birini temsil eder. Her bir alt ölçek, WHOQoL-100 ile karşılaştırılabilir bir şekilde pozitif olarak puanlanır (156).

UFAA

Uluslararası fiziksel aktivite anketi, nüfus düzeyinde fiziksel aktiviteyi ölçmek için geçerli ve güvenilir bir araç olarak bilinmektedir. Özgün anket yetişkinler için geliştirilmiş olup, fiziksel aktivite (çalışma, ulaşım, ev ve bahçe, boş zaman) farklı etki alanlarını değerlendirmiştir. Uzun form, her bir alan için spesifik aktiviteyi ölçer. Anket, son yedi gün içinde farklı alanlarda gerçekleştirilen fiziksel aktivitenin sıklığını (haftada kaç kez) ve süreyi (günler veya saatler) tanımlayan 27 maddeyi içermektedir: meslek, ulaşım, ev işi, ev bakımı ve aile bakım, dinlenme, spor ve boş zaman ve haftada bir gün ve hafta sonu günlerinde oturmak için harcanan zaman (5). Bu aktivitelerin her birinin tahsis edilen iş metabolik eşdeğeri bulunmaktadır (metabolic equivalent of a task - MET). Dünya Sağlık Örgütü, yoğun bir çaba gerektiren ve hızlı solumaya ve kalp hızında önemli bir artışa neden olan şiddetli aktiviteyi tanımlamaktadır. Güçlü aktivite = 8.0 MET (örneğin, 12 dakikalık bir milin çalıştırılması), orta aktivite = 4.0 MET (örneğin, <10 mph'de bisiklet), yürüme = 3.0 MET. Frekans ve etkinlik süresi, her bir katılımcı için bir MET-dakika / hafta hesaplamak için kullanılır. Örneğin, haftada 30 dakika 5 gün koşan bir kişinin $30 \times 5 \times 3.0 \text{ MET} = 450 \text{ MET-dakika / hafta}$ skoru vardır (6).

İstatistiksel analiz

Elde edilen veri, IBM SPSS 20 kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Verilerin homojen ve normal dağılıp dağılmadığı homojenite ve Kolmogorov Smirnov testleri kullanılarak yapıldı. Veriler bağımsız örneklem T-testi, Mann-Whitney U, ki

kare ve Pearson korelasyon testleri kullanılarak istatistiksel olarak %95 güven aralığında analiz edildi ($p = 0.05$).



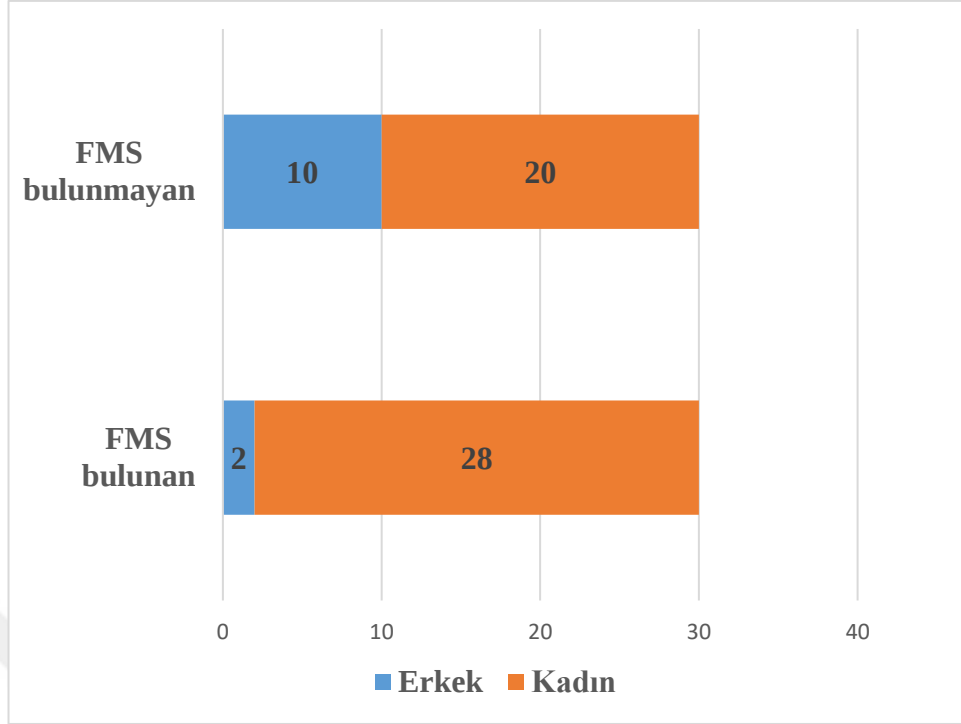
BULGULAR

Verilerin homojenite ve normalite sonuçları Tablo 6’da görülmektedir.

Tablo 6. Verilerin homojenite ve normalite sonuçları

Veri	Homojenite	Normalite	Sonuç
Yaş	0.450	0.510	PARAMETRİK
Sabah Tutukluğu Süresi	0.062	0.000	NON-PARAMETRİK
Hastalık Yılı	0.619	0.035	NON-PARAMETRİK
Hassas Eklem	.000	0.288	NON-PARAMETRİK
Şiş Eklem	0.197	0.000	NON-PARAMETRİK
Ağrı	0.000	0.207	NON-PARAMETRİK
Yorgunluk	0.000	0.113	NON-PARAMETRİK
Uyku Problemi	0.000	0.003	NON-PARAMETRİK
DAS28	0.000	0.895	NON-PARAMETRİK
CRP	0.128	0.000	NON-PARAMETRİK
Sedim	0.029	0.167	NON-PARAMETRİK
RF	0.474	0.167	PARAMETRİK
HAQ Skoru	0.000	0.003	NON-PARAMETRİK
DOMAİN 1	0.000	0.040	NON-PARAMETRİK
DOMAİN 2	0.000	0.260	NON-PARAMETRİK
DOMAİN 3	0.000	0.021	NON-PARAMETRİK
DOMAİN 4	0.000	0.044	NON-PARAMETRİK
Şiddetli	0.013	0.000	NON-PARAMETRİK
Orta	0.543	0.095	PARAMETRİK
Yürüme	0.175	0.079	PARAMETRİK
MET	0.560	0.658	PARAMETRİK
Oturma	0.406	0.189	PARAMETRİK

Bu tez çalışmasına 60 RA’lı hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 30’u FMS’e (28 kadın + 2 erkek) sahip iken 30’nda FMS (20 kadın + 10 erkek) bulunmamaktaydı. Yapılan istatistiksel analize göre FMS bulunan grup ile FMS bulunmayan grup arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p < 0.05$) (Şekil 2).



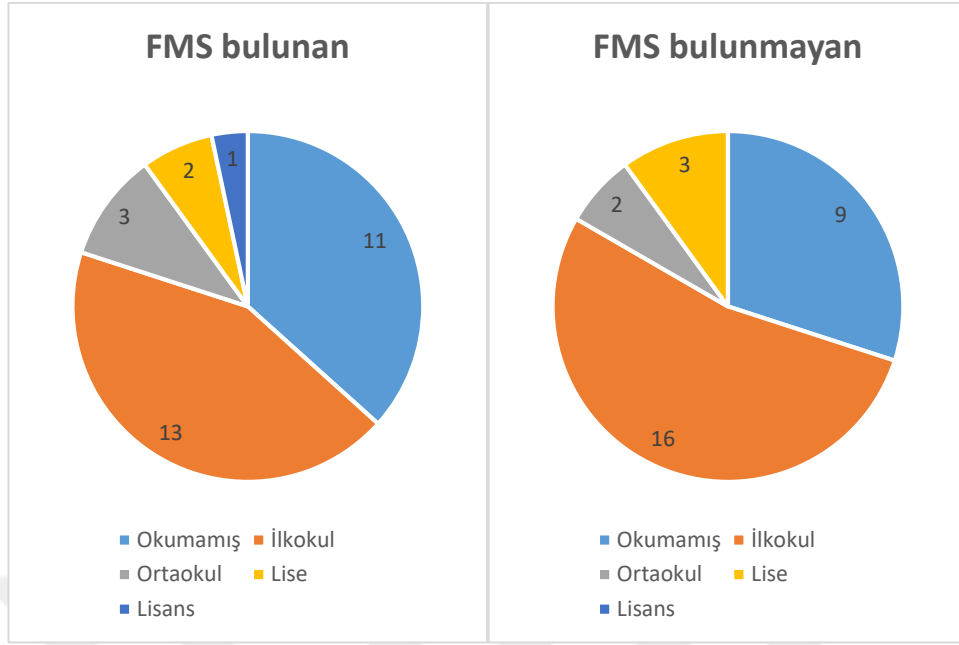
Şekil 2. Hastaların gruplara göre cinsiyet dağılımı

RA'ye sahip hastaların yaş aralığı 26 ile 69 arasındaydı. Yaş ortalaması FMS bulunan RA grubunda 50.70 ± 9.53 iken, FMS bulunmayan grupta ise 52.66 ± 10.49 idi. FMS'ye sahip RA'li hastaların yaş ortalaması ile FMS bulunmayan RA'li hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların gruplara göre yaş ortalaması ve standart sapması

Grup	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	P Değeri
FMS bulunan RA	50.70	9.53	26.00	67.00	0.450
FMS bulunmayan RA	52.66	10.49	27.00	69.00	

Çalışmaya katılan hastaların eğitim düzeyleri gruplara göre Şekil 3'te gösterilmiştir. Ancak eğitim düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).



Şekil 3. Hastaların eğitim düzeylerine göre gruplara dağılımı

Hastalık sürelerine göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplara göre hastalık sürelerinin ortalaması ve standart sapması (ay olarak)

Grup	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	P Değeri
FMS bulunan RA	94.26	56.32	24.00	240.00	0.651
FMS bulunmayan RA	104.80	100.70	12.00	480.00	

Her iki grupta da NSAİİ, steroid, DMARD ve anti-TNF tedavisi alan hasta sayısı benzerdi ($p > 0.05$). Yine her iki grupta kullanılan NSAİİ ve DMARD sayısı da benzerdi ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların tedavi protokollerine göre dağılımı

Romatoid Artrit			P Değeri
	FMS bulunan	FMS bulunmayan	
NSAİİ Kullanımı			1.000
Kullanmayanlar	22 (% 73.3) ^a	22 (%73.3) ^a	
Kullananlar	8 (% 26.7) ^a	8 (% 26.7) ^a	
Kullanılan NSAİİ Sayısı			
Sıfır	22 (% 73.3) ^a	22 (%73.3) ^a	0.587
Bir	7 (% 23.3) ^a	8 (% 26.7) ^a	
İki	1 (% 3.3) ^a	0 (% 0) ^a	
Steroid Kullanımı			0.774
Kullanmayanlar	21 (% 70) ^a	22 (%73.3) ^a	
Kullananlar	9 (% 30) ^a	8 (% 26.7) ^a	
DMARD Kullanımı			0.791
Kullanmayanlar	11 (% 36.7) ^a	12 (% 40) ^a	
Kullananlar	19 (% 63.3) ^a	18 (% 60) ^a	
Kullanılan DMARD Sayısı			0.230
Sıfır	10 (% 33.3) ^a	11 (% 36.7) ^a	
Bir	10 (% 33.3) ^a	12 (% 40) ^a	
İki	6 (% 20) ^a	7 (% 23.3) ^a	
Üç	4 (% 13.3) ^a	0 (% 0) ^b	
Anti-TNF Kullanımı			0.791
Kullanmayanlar	18 (% 60) ^a	17 (% 56.7) ^a	
Kullananlar	12 (% 40) ^a	13 (% 43.3) ^a	

*Farklı harfler aynı satırdaki istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

Çalışmaya katılan hastaların sabah tutukluğu süreleri gruplara göre Tablo 10'da gösterilmiştir. Gruplar arasında sabah tutukluğu sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p < 0.05$). FMS bulunan RA hastalarında FMS bulunmayan RA hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun süren sabah tutukluğu bulunmaktaydı ($p < 0.05$).

Tablo 10. Gruplara göre hastaların sabah tutukluğu süresi ortalaması ve standart sapması (dakika)

Grup	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	P Değeri
FMS bulunan RA	67.83	91.61	0.00	400.00	0.001
FMS bulunmayan RA	30.00	59.14	0.00	240.00	

Gruplara göre hassas eklem sayısı Tablo 11’de görülmektedir. FMS bulunan RA’lılarda FMS bulunmayan RA’lı hastalara göre daha fazla sayıda hassas eklem tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Tablo 11. Gruplara göre hassas eklem sayısı ortalaması ve standart sapması

Grup	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	P Değeri
FMS bulunan RA	16.83	7.54	3.00	28.00	<0.001
FMS bulunmayan RA	5.46	5.01	0.00	16.00	

Tablo 12, 13 ve 14’de hastaların gruplara göre ağrı, yorgunluk ve uyku kalitesinin VAS skalasına göre düzeyleri görülmektedir. FMS bulunan RA hastaları FMS bulunmayan RA hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı daha fazla ağrı, daha fazla yorgunluk ve daha kötü uyku kalitesi bildirmektedir ($p < 0.05$).

Tablo 12. Hastaların ağrılarının VAS skalasına göre ortalaması ve standart sapması

Grup	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	P Değeri
FMS bulunan RA	7.50	1.47	5.00	10.00	<0.001
FMS bulunmayan RA	4.26	2.19	1.00	9.00	

Tablo 13. Yorgunluğun VAS skalasına göre ortalaması ve standart sapması

Grup	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	P Değeri
FMS bulunan RA	7.40	1.54	4.00	10.00	<0.001
FMS bulunmayan RA	2.26	2.01	0.00	6.00	

Tablo 14. Uyku kalitesinin VAS skalasına göre ortalaması ve standart sapması

Grup	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	P Değeri
FMS bulunan RA	5.80	3.10	0.00	9.00	<0.001
FMS bulunmayan RA	1.20	1.73	0.00	7.00	

Tablo 15,16 ve 17’de CRP, ESH ve RF düzeyleri görülmektedir. FMS bulunan RA hastalarının ESH değerleri, FMS bulunmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla idi ($p < 0.05$). Ancak, CRP düzeyleri ve RF düzeyleri bakımından gruplar arasından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p > 0.05$).

Tablo 15. Hastaların gruplara göre CRP düzeylerinin ortalaması ve standart sapması

Grup	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	P Değeri
FMS bulunan RA	23.89	35.61	3.20	148	0.141
FMS bulunmayan RA	12.80	16.58	3.00	90.00	

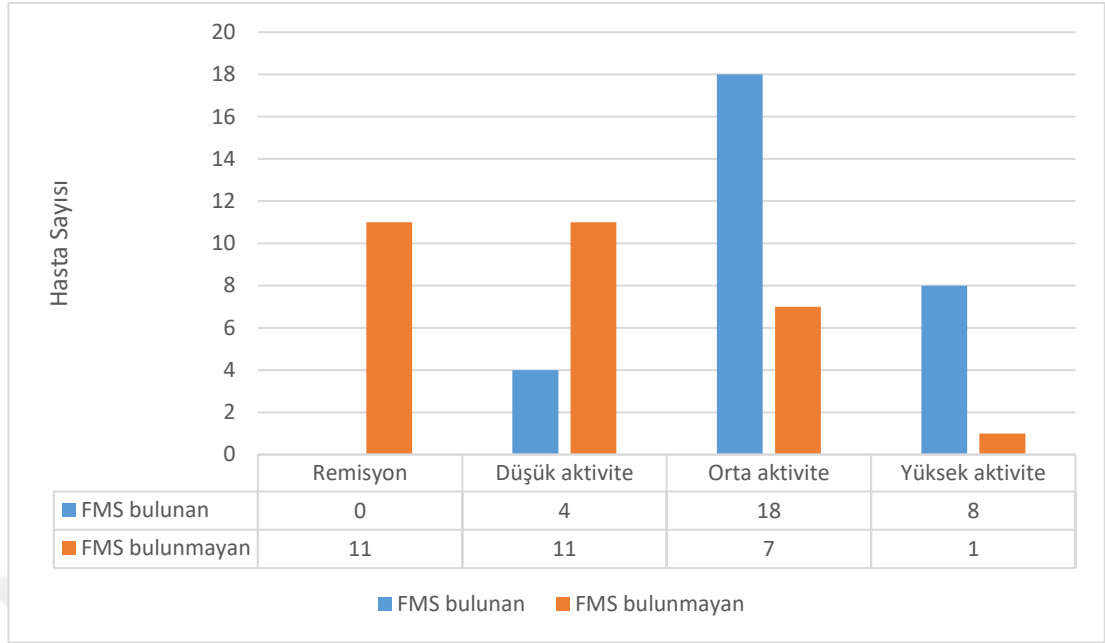
Tablo 16. Hastaların gruplara göre ESH ortalaması ve standart sapması

Grup	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	P Değeri
FMS bulunan RA	32.10	23.72	2.00	99.00	0.027
FMS bulunmayan RA	19.23	3.18	2.00	86.00	

Tablo 17. Hastaların gruplara göre RF düzeylerinin ortalaması ve standart sapması

Grup	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	P Değeri
FMS bulunan RA	155.80	304.44	10	1170	0.474
FMS bulunmayan RA	108.90	185.94	10.00	833.00	

Tez çalışmasına dahil edilen FMS’na sahip RA grubundakilerin hastalık aktivite düzeyleri remisyon % 0, düşük aktivite % 13.3, orta aktivite % 60 ve yüksek aktivite % 26.7 idi. FMS bulunmayan RA grubundakilerin hastalık aktivite düzeyleri remisyon % 36.7, düşük aktivite % 36.7, orta aktivite % 23.3 ve yüksek aktivite % 3.3 idi (Şekil 4). FMS’na sahip RA grubu, FMS bulunmayan RA grubuna göre hastalık aktivite seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kötü skorlara sahipti ($p < 0.05$).



Şekil 4. RA hastalarının FMS varlığına göre DAS-28 skoru dağılımı

Grupların HAQ skorları değerlendirildiğinde; FMS bulunan RA hastaları FMS bulunmayan RA hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kötü fiziksel kapasiteye sahip olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 18).

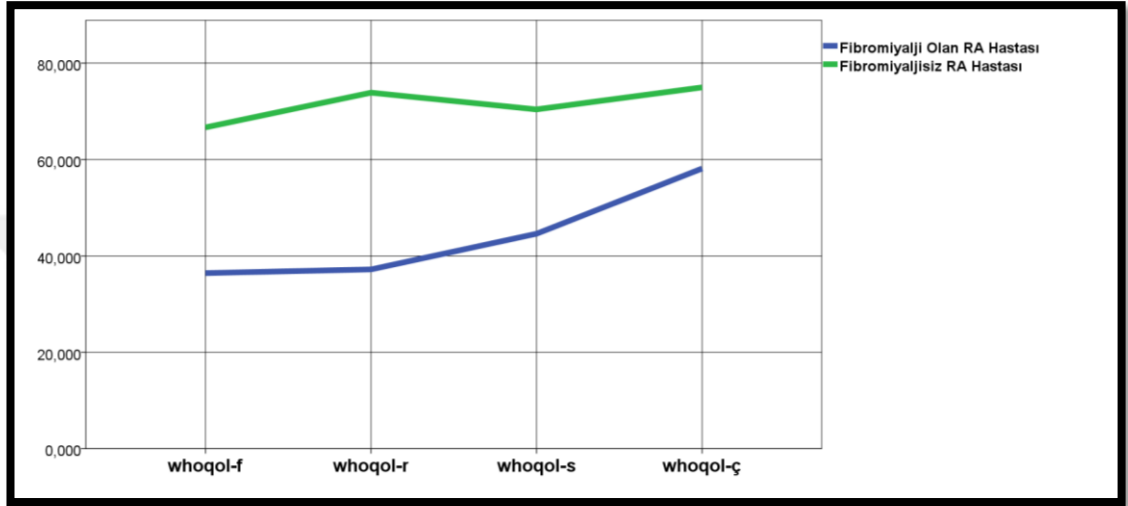
Tablo 18. Grupların HAQ skoru ortalaması ve standart sapması

Grup	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	P Değeri
FMS bulunan RA	18.46	13.64	1.00	44.00	<0.001
FMS bulunmayan RA	6.06	9.19	0.00	41.00	

Şekil 5’de görüldüğü gibi, FMS bulunan RA hastaları FMS bulunmayan RA hastalarına göre Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi parametrelerinin hepsi için istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kötü yaşam kalitesine sahipti ($p < 0.05$)(Tablo 19).

Tablo 19. Grupların WHOQOL-Bref'e göre yaşam kalitesi ortalamaları ve standart sapmaları

	FMS bulunan RA				FMS bulunmayan RA				P Değeri
	Ort.	St. Dv.	Min.	Mak.	Ort.	St. Dv.	Min.	Mak.	
whoqol.f	36.43	15.28	6.00	69.00	66.66	11.32	38.00	88.00	<0.001
whoqol.r	37.20	14.46	0.00	56.00	70.86	8.63	56.00	88.00	<0.001
whoqol.s	44.60	16.45	0.00	75.00	70.40	10.77	31.00	81.00	<0.001
whoqol.ç	58.13	11.25	31.00	69.00	74.96	6.20	56.00	81.00	<0.001



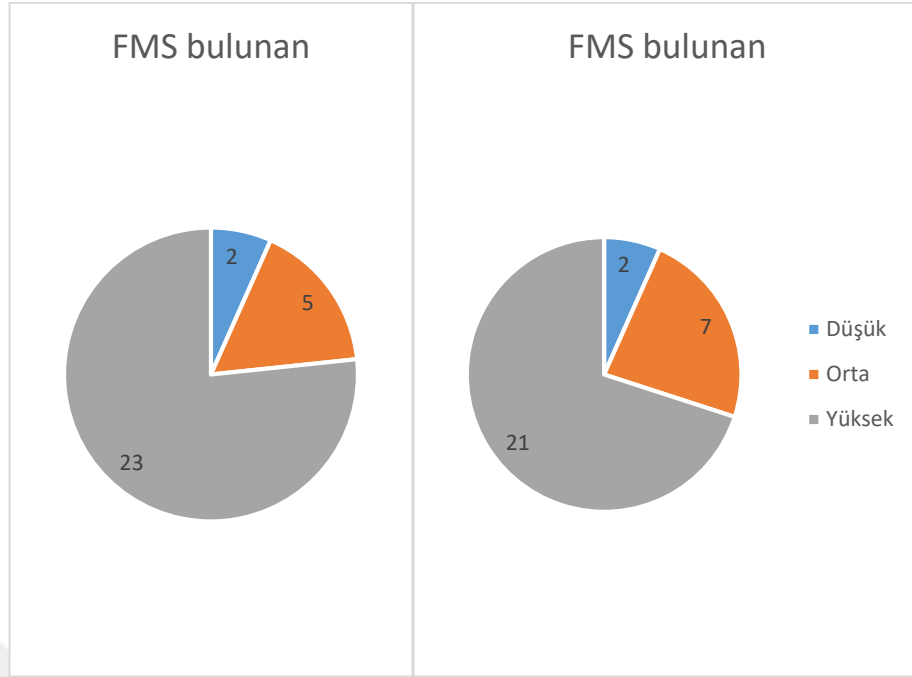
Şekil 5. Grupların WHOQOL-Bref'e göre yaşam kalitesi grafiği

Hastaların UFAA'ya göre MET değerlerinin ortalamaları FMS bulunan RA grubu ile FMS bulunmayan RA grubuna istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0.05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların UFAA'ya göre MET değerlerinin ortalaması ve standart sapması

Grup	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	P Değeri
FMS bulunan RA	5829.98	3192.47	0.00	11332.50	0.560
FMS bulunmayan RA	6504.57	5427.07	0.00	19572.00	

Şekil 6'da görüldüğü gibi, fiziksel aktivite durumu bakımından FMS bulunan RA grubu ile FMS bulunmayan RA grubuna istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0.05$).



Şekil 6. Fiziksel aktivite durumunun gruplara göre dağılımı

Hastaların oturma süreleri bakımından FMS bulunan RA grubu ile FMS bulunmayan RA grubuna istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0.05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların UFAA'ya göre oturma sürelerinin ortalaması ve standart sapması

Grup	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	P Değeri
FMS bulunan RA	360.00	80.34	240.00	540.00	0.406
FMS bulunmayan RA	338.00	119.46	120.00	600.00	

TARTIŞMA

Bu tez çalışmasının amacı FMS bulunan ve bulunmayan RA hastalarının hastalık aktivite seviyeleri, yaşam kalite düzeyleri ve fiziksel aktivite durumlarının karşılaştırılmasıydı. Bu amaçla temel olarak DAS-28, HAQ, WHOQOL-Bref ve uluslararası fiziksel aktivite anketleri kullanıldı. Ek olarak çeşitli klinik ölçümler (hassas eklem sayısı, VAS gibi) ve laboratuvar testleri (ESH gibi) de analiz edildi. Çalışma sonuçlarımıza göre FMS bulunan RA'li hastalar, FMS bulunmayanlara göre daha kötü DAS-28, fiziksel kapasite seviyelerine ve yaşam kalitesi skorlarına sahip olduğu gösterildi. Ancak FMS bulunan RA hastaları FMS bulunmayan RA hastalarına göre MET ortalamaları, fiziksel aktivite durumları ve ortalama oturma süreleri istatistiksel olarak benzerdi.

RA ağrıyla karakterize olan; periferel eklemlerde şişlik, katılık, fonksiyonel bozulma ile seyreden kronik, poliartiküler bir hastalıktır. Kronik, yaygın ağrı, halsizlik ve uyku bozukluğu tanımlayan bazı vakalarda FMS ile birlikte olan bir sendromdur. Bir hastada hem RA hem de FMS bulunuyorsa; bu hastalardaki ağrı ve disabilitenin daha yüksek skorlara sahip olmasından dolayı RA aktivite derecesinin belirlenmesinde zorluk yaşanabilir (1).

Günümüzdeki RA tedavileri incelendiği zaman, RA tedavi seçeneklerinin ne koruyucu ne de hastalığı tamamen iyileştirici olmadığı görülmektedir. Bu nedenle, RA hastalığının tedavisinde ana amaçlar hastaların hayat kalitesinin yükseltilmesi ve hastanın yaşamını sınırlayan faktörleri azaltmak olarak sayılabilir. Böylece hastalığa negatif etki eden faktörler azaltılarak hastanın yaşam kalitesi artırılması amaçlanır (2). Başarılı bir tedavi planı programlamak için, hastanın fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki ve semptomlar çok iyi anlaşılmalıdır. Bu ilişkinin tespiti hastalığın klinik seyri boyunca bireysel rehabilitasyon programı çizebilmek için faydalı olacaktır (3, 157).

Diğer yandan, allodini ve hiperaleji ile ilişkili olan FMS yaşam kalitesini negatif yönde etkileyen ve yaygın ağrı ile karakterize olan kronik bir hastalıktır (3). FMS genetik, çevresel, immünolojik, inflamatuvar, otonomik, nöroendokrin, psikososyal ve çevresel faktörlerle ilişkili, klinik olarak ise halsizlik, yorgunluk, uyku

bozukluğu, depresyon ve anksiyete gibi komorbid hastalıklarla ilişkili tedavisi çok zor olan bir hastalıktır (75-80, 158, 159).

FMS teşhisi için 2010 yılında yayınlanan ACR kriterlerine göre, a) yaygın vücut ağrı indeksi 7 veya üzerinde ve semptom şiddeti skalası 5 veya üzerinde olan hastalar ya da yaygın vücut ağrı indeksi 3-6 arasında ve semptom şiddeti skalası 9 veya üzerinde olması, b) semptomların en az 3 aydır aynı düzeyde olması ve c) ağrıyı açıklayacak başka bir hastalığın bulunmaması gerekmektedir (159). Bu tez çalışmamızda bu kriterlere göre FMS gruplaması yapılmıştır.

Geçmiş çalışmalarda hem RA'in hem de FMS'nun prevalansı kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (70-73). Ranzolin ve ark. (160) yaptıkları çalışmalarında kadın cinsiyet FMS bulunan RA grubunda daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Bir diğer çalışmada ise Naranjo ve ark. (1) çalışmasında FMS-RA olan grupta sadece RA olan gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek oranlarda kadın cinsiyette görülmektedir. Yapmış olduğumuz tez çalışmasında da benzer olarak yapılan istatistiksel analize göre FMS bulunan grup ile FMS bulunmayan grup arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p < 0.05$). Sonuçlarımıza göre kadın cinsiyet FMS bulunan RA grubunda daha yüksek oranda tespit edilmiştir.

Geçmiş çalışmalarda yaş ile birlikte FMS prevalansı da artış göstermektedir (71-73). Benzer olarak RA'de herhangi bir yaşta görülebilmesine karşın prevalansı yaşla birlikte artmaktadır (9). Ranzolin ve ark. (160) yaptıkları çalışmalarında FMS bulunan RA grubundaki yaş ortalaması FMS bulunmayan RA grubuna göre daha yüksek olarak bulmuşlardır. Ancak, Naranjo ve ark. (1) RA hastaları üzerinde yaptıkları çalışmalarında, FMS bulunan ve FMS bulunmayan iki grup arasında yaş ortalaması açısından fark olmadığını tespit etmişlerdir. Yaptığımız tez çalışmasının yaş ortalamasına göre sonuçları ise; FMS bulunan RA grubunda 50.70 ± 9.53 iken, FMS bulunmayan grupta ise 52.66 ± 10.49 idi. Sonuçlarımıza göre, FMS bulunan RA'li hastaların yaş ortalaması ile FMS bulunmayan RA'li hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p > 0.05$).

Tez çalışmamızın sonuçlarına göre eğitim düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p > 0.05$). Benzer olarak

Ranzolin ve ark.'nın (160) yapmış oldukları çalışmalarında FMS bulunan ve bulunmayan RA hastalarında eğitim durumu bakımından farklılık bulunmamıştır.

Tez çalışmamızın sonuçlarına göre FMS bulunan hastaların hastalık süresi 94.26 ± 56.32 iken, FMS bulunmayan hastalarınki 104.80 ± 100.70 idi. Ancak istatistiksel analize göre hastalık sürelerine göre FMS bulunan ve bulunmayan RA'li hastalar arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Çalışma sonuçlarımıza benzer olarak Naranjo ve ark. (1) 386 RA hastası üzerinde yaptıkları çalışmalarında, FMS bulunan RA hastaları ve FMS bulunmayan RA hastaları arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığını tespit etmişlerdir. Yine, Dünder ve ark. (161) da yapmış oldukları çalışmalarında hastalık yılı bakımından FMS bulunan RA grubu ile FMS bulunmayan grup arasında anlamlı farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir.

Tez çalışmamızda hastaların ilaç kullanım durumları sorgulandı. İlaç kullanıyorsa, kullanılan ilaç tipi ve nasıl kullandığı kaydedildi. İlaç tipleri NSAİİ, steroid, DMARD ve anti-TNF olarak gruplandı. Buna göre her iki grupta da NSAİİ, steroid, DMARD ve anti-TNF tedavisi alan hasta sayısı benzerdi ($p > 0.05$). Yine her iki grupta kullanılan NSAİİ ve DMARD sayısı da benzerdi ($p > 0.05$). Bu sonuçlar geçmiş çalışma bulgularıyla benzerlik göstermekteydi (4).

Tez çalışmamızın sonuçlarına göre, FMS bulunan RA hastalarında FMS bulunmayan RA hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun süren sabah tutukluğu bulunmaktaydı ($p < 0.05$). Bu sonuç Ranzolin ve ark.'nın (160) yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu idi. Sabah tutukluğunun FMS ile birlikte uzaması, FMS'e sahip hastada mevcut olan ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluğunun sabah tutukluğunu uzatmasından kaynaklanıyor olabilir.

FMS eklem hasarı ya da inflamasyon gibi objektif bulgular sunmamaktadır. Ancak FMS yaşam kalite ölçümlerinden SF-36 ve HAQ skoru bakımından RA gibi benzer negatif etkilere sahiptir (162). Bu tez çalışmasında RA hastalarında FMS varlığının hastalık aktivitesi, fiziksel aktivite ve yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirdik. Değerlendirme whoqol-bref, DAS 28, HAQ ve uluslararası fiziksel aktivite anketi kullanıldı. Çalışmamızda FMS bulunan ve bulunmayan RA hastaları anket değişkenlerine göre karşılaştırıldı. Sabah tutukluğu süresi, hastalık yılı, hassas

eklem, CRP, ESR, RF, hastaların NSAİİ, DMARD, steroid, biyolojik ajan kullanımı, VAS skalası kullanılarak hastaların ağrı, yorgunluk, uyku kalitesi düzeyleri değerlendirildi. Bu tez çalışmasında FMS'nin RA hastalarında bu değişkenleri nasıl etkilediğine bakıldı.

FMS'nun DAS-28 skoru üzerine etkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. DAS-28 skoru en önemli RA hastalık aktivite kriteridir. DAS-28 skoru 4 komponente dayanmaktadır. Bunlar hassas ve şiş eklem sayısı, ESR ve VAS'dır (3). Sivas ve ark. (163) yapmış oldukları çalışmada sadece FMS olan 34 hasta ve sadece RA olan 79 hastada yaşam kalitesi ve hastalık aktivitesini değerlendirilmişlerdir. Çalışma sonucunda sadece FMS bulunan hastalarda da RA bulunanlar gibi DAS-28 skoru yüksek olarak tespit edilmiştir. Benzer olarak, Kapoor ve ark. (164) 285 RA hastası üzerinde yaptıkları çalışmalarında; FMS sıklığını ve etkisini incelemişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre, hastalık aktivitesi kriterlerinden biri olan DAS-28 skoru FMS grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu belirtilmiştir. Bir başka çalışmada ise FMS bulunan RA hastalarında DAS-28 skoru incelenmiştir ve DAS-28 skoru yüksek olarak hesaplanmıştır (164). Ranzolin ve ark. (160) ise 270 RA hastası üzerinde FMS varlığında DAS-28 skorunu hesaplamışlardır ve FMS varlığının daha kötü DAS-28 skoruna sebep olduğunu tespit etmişlerdir. DAS-28 skorunun FMS bulunan grupta 1.33 puan daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Dünder ve ark. (161) da yapmış oldukları çalışmalarında FMS, RA hastalarında DAS-28 skorunu daha yüksek düzeylerde hesaplanmasına sebep olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, Leeb ve ark. (165) 62 tane sadece RA hastalığı bulunan ve 26 tane sadece FMS tanısı bulunan hastalar arasında yaptıkları çalışmalarında DAS 28 skoru her iki grupta yüksek saptanmış ve bu iki grup arasında DAS 28 skorlarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bizim tez çalışmamızın sonuçlarına göre, FMS'na sahip RA grubundakilerin hastalık aktivite düzeyleri remisyon % 0, düşük aktivite % 13.3, orta aktivite % 60 ve yüksek aktivite % 26.7 idi. FMS bulunmayan RA grubundakilerin hastalık aktivite düzeyleri remisyon % 36.7, düşük aktivite % 36.7, orta aktivite % 23.3 ve yüksek aktivite % 3.3 idi. Tez çalışmamızın sonuçlarına göre FMS bulunan RA grubu, FMS bulunmayan RA grubuna göre hastalık aktivite seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kötü DAS-28 skorlarına sahipti ($p < 0.05$).

DAS 28, bilindiği gibi, FMS hastalarda hastalığın aktivitesi değerlendirmek için kullanılan bir yöntem değildir. Ancak DAS 28 değerleri, RA hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için FMS varlığında hatalı olabilir ve bu nedenle bozulmuş ruhsal durum ve yüksek ağrı düzeylerinin daha yüksek DAS-28 puanlarına sebep olup olmadığı dikkatle değerlendirilmelidir. RA'e FMS eşlik etmesi hastalık aktivitesini ifade eden DAS-28 değerlerine etki edebilir (165). FMS'de inflamasyon veya eklem hasarı gibi objektif bulgular olmamasına rağmen FMS, RA gibi DAS-28 skorunu etkileyebilmektedir. Non-inflamatuvar bir hastalık olan FMS'nda hassas eklem gibi birçok subjektif şikayetin bulunmasından dolayı, FMS kötü DAS-28 skorlarıyla sonuçlanmış olabilir (166).

DAS 28 skoru, ağrılı eklem veya şiş eklem sayısı, VAS, ESH seviyeleri kullanılarak hesaplanmaktadır. Tez çalışmamızın sonuçlarına göre FMS bulunan RA'lılarda FMS bulunmayan RA'lı hastalara göre daha fazla sayıda hassas eklem tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Benzer olarak geçmiş çalışmalarda da FMS bulunan RA'lı hastalarda FMS bulunmayanlara göre daha fazla sayıda hassas eklem bulunduğunu tespit edilmiştir (4, 161).

Tez çalışmamızda hastaların ağrı, yorgunluk ve uyku kalitesi VAS skalasına göre düzeyleri ölçülmüştür. FMS bulunan RA hastalarında FMS bulunmayan RA hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı daha fazla ağrı, daha fazla yorgunluk ve daha kötü uyku kalitesi bildirmektedir. Bu sonuç geçmiş çalışmaların sonuçlarıyla örtüşmektedir (4, 161).

Tez çalışmamızda ESH, CRP ve RF düzeyleri de ölçülmüştür. FMS bulunan RA hastalar ile FMS bulunmayanların CRP düzeyleri ve RF düzeyleri bakımından gruplar arasından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p > 0.05$). Bu sonuç geçmiş çalışmaların sonuçları ile uyumlu idi (4, 161). Ancak, FMS bulunan RA hastalarının ESH değerleri, FMS bulunmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla idi ($p < 0.05$). Her ne kadar Dündar ve ark. (161) ve Ranzolin ve ark. (160) yapmış oldukları çalışmalarında istatistiksel olarak fark bulunmasa da FMS bulunan RA'lı hastalarda ESH biraz daha yüksekti. Bu sonuç, FMS bulunan RA'lı hastaların FMS bulunmayanlara göre daha aktif bir hastalığa sahip olduklarını

gösterebilir. Çalışmalar arasındaki farklılık örneklem sayılarındaki farklılık ile açıklanabilir.

HAQ, giyinme, ayağa kalkma, yeme, yürüme, ulaşma, kavrama, hijyen ve günlük aktivite gibi ölçekler kullanarak fonksiyonel yeteneği değerlendiren bir ankettir. Bu ankete göre “0” puan engelsiz olmakla birlikte puan arttıkça kişinin fonksiyonlarının azaldığı işaret edilmektedir (155). Tez çalışmamızın sonuçlarına göre, FMS bulunan RA’li hastaların HAQ skoru 18.46 ± 13.64 iken FMS bulunmayanları 6.06 ± 9.19 idi. Başka bir deyişle, FMS bulunan RA hastaları FMS bulunmayan RA hastalarına göre anlamlı şekilde daha kötü fiziksel kapasiteye sahip idi. Benzer olarak Naranjo ve ark. (1) FMS bulunan RA hastalarında daha yüksek HAQ skoru tespit etmişlerdir. Yine, Ranzolin ve ark. (160) da çalışmalarında HAQ skorunu FMS bulunan RA grubunda istatistiksel olarak daha yüksek düzeylerde tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bu sonuç FMS ile fonksiyonel sınırlama arasında ciddi bir ilişki bulunduğunu göstermektedir. FMS’nun tek başına RA’de gözlemlenen fonksiyonel kapasite sınırlamasına benzer etki gösterdiği, elde ettiğimiz bu sonuç ile bir kez daha kanıtlanmıştır (167-169).

Tez çalışmamızda Dünya Sağlık Örgütü yaşam kalitesi değerlendirme anketi kısa formu yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılmıştır. WHOQOL-Bref, WHOQOL-100’ün kısaltılmış bir versiyonudur (156). Bu ölçeğe göre FMS bulunan RA hastaları FMS bulunmayan RA hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kötü yaşam kalitesine sahipti. Yaşam kalitesi ölçeği olarak SF-36 ve AIMS II gibi ölçekler kullanan diğer çalışmaların bulgularıyla uyumlu idi (4, 170, 171). Bu tez çalışmasında WHOQOL-Bref’in bütün komponentlerinin (whoqol.f, whoqol.r, whoqol.s ve whoqol.ç) FMS bulunan hastalarda negatif olarak etkilendiği gösterilmiştir.

Uluslararası fiziksel aktivite anketi, çalışma, ulaşım, ev ve bahçe, boş zaman gibi ölçümler ile fiziksel aktiviteyi ölçen geçerli ve güvenilir bir araçtır (5). Bu ankette ölçüm MET kullanarak gerçekleştirilmektedir (6). Tez çalışmamızın sonuçlarına göre, FMS bulunan RA hastaları FMS bulunmayan RA hastalarına göre MET ortalamaları, fiziksel aktivite durumları ve ortalama oturma süreleri istatistiksel olarak benzerdi. RA’li hastaların fiziksel aktivite durumları sağlıklı bireylerden daha düşük olarak

bulunmuştur (172). Benzer olarak FMS'nun da fiziksel aktivite durumlarını düşürdüğü gösterilmiştir (173). Bu tez çalışmasının sonuçlarına göre, FMS RA'e ek olarak fiziksel aktivite değerlerinde düşüşe sebep olmamıştır. Ancak bu sonucun doğrulanması için ileriki çalışmalara ihtiyaç vardır.



SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapmış olduğumuz tez çalışmasının sınırları içerisinde;

1. FMS bulunan RA'li hastalar, FMS bulunmayanlara göre daha kötü DAS-28, HAQ ve WHOQOL-Bref skorlarına sahip olduğu bulundu. FMS RA'li hastaların hastalık aktivite seviyesini, fiziksel kapasitesini ve yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir.
2. FMS bulunan RA'li hastalarda DAS-28 skorundaki artış, hekimin hastalık aktivitesi durumunu değerlendirmesinde yanlışlıklara sebep olabilir. Bu nedenle RA'li hastaları değerlendirirken FMS'nun varlığı düşünülmelidir. Bu olgularda, RA'in değerlendirilmesi ve yorumlanması daha dikkatli yapılmalıdır. Klinik yargı, sayısal veriler dışında dikkatli değerlendirmeyi kapsamalıdır.
3. FMS bulunan RA hastaları FMS bulunmayan RA hastalarına göre MET ortalamaları, fiziksel aktivite durumları ve ortalama oturma sürelerini etkilememiştir.
4. FMS bulunan RA'li hastalarda DAS-28 skoru yüksek ise ek tedavi protokollerini düşünmek faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Naranjo A, Ojeda S, Francisco F, Erausquin C, Rúa-Figueroa I, Rodriguez-Lozano C. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis is associated with higher scores of disability. *Annals of the rheumatic diseases* 2002;61:660.
2. Griffith J, Carr A. What is the impact of early rheumatoid arthritis on the individual? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2001;15:77-90.
3. Bal A, Çağlar NS, Okur SÇ, Akın T, Aytekin E, Çetin E, et al. The Effect of Fibromyalgia on Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis.
4. Ranzolin A, Brenol JC, Bredemeier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2009;61:794-800.
5. Benitez-Porres J, Delgado M, Ruiz JR. Comparison of physical activity estimates using International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) and accelerometry in fibromyalgia patients: the Al-Andalus study. *Journal of sports sciences* 2013;31:1741-1752.
6. Bowe AK, Owens M, Codd MB, Lawlor BA, Glynn RW. Physical activity and mental health in an Irish population. *Irish Journal of Medical Science* (1971 -) 2018.
7. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European journal of radiology* 1998;27:S18-S24.
8. Gümüşdiş G. Romatoid Artrit. İzmir: İzmir Güven Kitabevi, 2003.
9. Katz PP. The impact of rheumatoid arthritis on life activities. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1995;8:272-278.
10. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2000;43:30-37.
11. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2002;16:707-722.

12. Karatay S, Yıldırım M, Melikoğlu MA, Seven B, Yıldırım K, Şenel K. Romatoid artritli premenopozal kadınlarda vücut kompozisyonu ile bölgesel KMY değerleri arasındaki ilişki.
13. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy* 2002;4:S265.
14. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama* 2006;295:2275-2285.
15. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46:2287-2293.
16. Oliver J, Silman A. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology* 2006;35:169-174.
17. Keelgren J, Lawrence S. Radiological Assessment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:485-493.
18. Van der Heijde D, van't Hof MA, Van Riel P, Theunisse L, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Annals of the rheumatic diseases* 1990;49:916.
19. Martin L. Rheumatoid arthritis: symptoms, diagnosis, and management. *Nursing times* 2004;100:40-44.
20. Kobayashi S, Okamoto H, Iwamoto T, Toyama Y, Tomatsu T, Yamanaka H, et al. A role for the aryl hydrocarbon receptor and the dioxin TCDD in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:1317-1322.
21. Nalebuff E. The rheumatoid thumb. *Clinics in rheumatic diseases* 1984;10:589-607.
22. Schumacher HR, Bautista BB, Krauser RE, Mathur AK, Gall EP. Histological appearance of the synovium in early rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*: Elsevier, 1994:3-10.

23. Welsing PM, Fransen J, van Riel PL. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder?: Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52:2616-2624.
24. Jeffery RC. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine* 2010;38:167-171.
25. Popelka S, Vavřík P, Pech J, Veigl D. Deformities of the forefoot in patients with rheumatoid arthritis--results of surgical treatment. *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Cechoslovaca* 2003;70:336-342.
26. Wisnieski JJ, Askari AD. Rheumatoid Nodulosis A Relatively Benign Rheumatoid Variant. *Archives of internal medicine* 1981;141:615-619.
27. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2001;27:269-281.
28. Bresnihan B, Roux-Lombard P, Murphy E, Kane D, FitzGerald O, Dayer J. Serum interleukin 18 and interleukin 18 binding protein in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2002;61:726-729.
29. Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005;19:137-146.
30. Combe B, Didry C, Gutierrez M, Anaya J, Sany J. Accelerated nodulosis and systemic manifestations during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *The European journal of medicine* 1993;2:153-156.
31. Alberstone CD, Benzel EC. Cervical spine complications in rheumatoid arthritis patients: awareness is the key to averting serious consequences. *Postgraduate medicine* 2000;107:199-208.
32. Gümüşdiş G. Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid artrit. İstanbul: Deniz Matbaası, 1999.
33. Cutolo M, Lahita RG. Estrogens and arthritis. *Rheumatic Disease Clinics* 2005;31:19-27.
34. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Maedica* 2010;5:286.
35. Pallis C, Scott J. Peripheral neuropathy in rheumatoid arthritis. *British Medical Journal* 1965;1:1141.

36. HATEMİ G, YAZICI H. Romatoid Artrit Klinik Belirti ve Bulguları. Türkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics 2009;2:1-11.
37. Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: An overview of the analytic epidemiological studies using meth-analysis. Journal of clinical epidemiology 1990;43:1221-1230.
38. Jorgensen C, Picot M, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases 1996;55:94.
39. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. Current opinion in rheumatology 2013;25:360-366.
40. GEDİZ F, KOBAK Ş. Romatolojik Hastalıklarda Hematolojik Bulgular. Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics 2016;9.
41. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology 1988;31:315-324.
42. Banal F, Dougados M, Combescure C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. Annals of the rheumatic diseases 2008.
43. Morvan J, Berthelot J-M, Devauchelle-Pensec V, Jousse-Joulin S, Le Henaff-Bourhis C, Hoang S, et al. Changes over time in the diagnosis of rheumatoid arthritis in a 10-year cohort. The Journal of rheumatology 2009;jrheum. 090072.
44. Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, Naden RL, Felson DT, Aggarwal R, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: phase 2 methodological report. Arthritis & Rheumatism 2010;62:2582-2591.
45. Uysal H, Bockermann R, Nandakumar KS, Sehnert B, Bajtner E, Engström Å, et al. Structure and pathogenicity of antibodies specific for citrullinated collagen type II in experimental arthritis. Journal of Experimental Medicine 2009;206:449-462.
46. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and

rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine* 2007;146:797-808.

47. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism* 2010;62:2569-2581.

48. Ribbens C, André B, Marcelis S, Kaye O, Mathy L, Bonnet V, et al. Rheumatoid hand joint synovitis: gray-scale and power Doppler US quantifications following anti-tumor necrosis factor- α treatment: pilot study. *Radiology* 2003;229:562-569.

49. Ferrell WR, Balint PV, Egan CG, Lockhart JC, Sturrock RD. Metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis: laser Doppler imaging—initial experience. *Radiology* 2001;220:257-262.

50. Winalski CS, Palmer WE, Rosenthal DI, Weissman BN. Magnetic resonance imaging of rheumatoid arthritis. *Radiologic Clinics of North America* 1996;34:243-258, x.

51. McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48:1814-1827.

52. Boutry N, Morel M, Flipo R-M, Demondion X, Cotten A. Early rheumatoid arthritis: a review of MRI and sonographic findings. *American journal of roentgenology* 2007;189:1502-1509.

53. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* 2008;59:762-784.

54. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;annrheumdis126532.

55. Wagner E, Ammer K, Kolarz G, Krajnc I, Palkonyai E, Scherak O, et al. Predicting factors for severity of rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cohort study of 172 patients over 3 years. *Rheumatology international* 2007;27:1041-1048.
56. Fuchs H, Kaye J, Callahan L, Nance E, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *The Journal of rheumatology* 1989;16:585-591.
57. Guidelines ACoRSorA. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46:328-346.
58. Ellis LE. Etiology, diagnosis and treatment of fibromyalgia: A practical and effective approach. *Compelling counseling interventions* 2008:161-171.
59. Gowers WR. A lecture on lumbago: its lessons and analogues: delivered at the national hospital for the paralysed and epileptic. *British medical journal* 1904;1:117.
60. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bulletin on the rheumatic diseases* 1977;28:928.
61. Hench P. Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum* 1976;19:1081-1089.
62. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Seminars in arthritis and rheumatism* 1981;11:151-171.
63. Goldenberg DL. Fibromyalgia Syndrome: An Emerging but Controversial Condition. *JAMA* 1987;257:2782-2787.
64. 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. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1990;33:160-172.
65. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2008;37:339-352.
66. İnanici F, Yunus M, Edward S, Rachlin M. Fibromyalgia Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Biopathophysiologic Mechanisms. In: Rachlin ES, Rachlin IS Eds *Myofascial Pain and Fibromyalgia Trigger Point Management* 2002.

67. Özçetin A. Fibromiyalji; Bir Psikiyatrik Bozukluk Mu, Yoksa Birliktelik Mi? Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2014;4:34-44.
68. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. Best practice & research Clinical rheumatology 2007;21:403-425.
69. Cabo-Meseguer A, Cerda-Olmedo G, Trillo-Mata JL. Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. Medicina clinica 2017;149:441-448.
70. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis & Rheumatism 1995;38:19-28.
71. 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;34:140-144.
72. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. Arthritis & Rheumatism 2004;50:944-952.
73. Mäkelä M, Heliövaara M. Prevalence of primary fibromyalgia in the Finnish population. Bmj 1991;303:216-219.
74. Kashikar-Zuck S, Parkins IS, Ting TV, Verkamp E, Lynch-Jordan A, Passo M, et al. Controlled follow-up study of physical and psychosocial functioning of adolescents with juvenile primary fibromyalgia syndrome. Rheumatology 2010;49:2204-2209.
75. Burda C, Cox F, Osborne P. Histocompatibility antigens in the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. Clinical and experimental rheumatology 1986;4:355-358.
76. Wysenbeek A, Shapira Y, Leibovici L. Primary fibromyalgia and the chronic fatigue syndrome. Rheumatology international 1991;10:227-229.
77. Simms RW, Roy SH, Hrovat M, Anderson JJ, Skrinar G, Lepoole SR, et al. Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology 1994;37:794-800.
78. Häkkinen A, Häkkinen K, Hannonen P, Alen M. Force production capacity and acute neuromuscular responses to fatiguing loading in women with fibromyalgia are not different from those of healthy women. The Journal of rheumatology 2000;27:1277-1282.

79. Lund E, Kendall S, Janerot-Sjöberg B, Bengtsson A. Muscle metabolism in fibromyalgia studied by P-31 magnetic resonance spectroscopy during aerobic and anaerobic exercise. *Scandinavian journal of rheumatology* 2003;32:138-145.
80. Bengtsson A, Henriksson K-G, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia: Light-microscopical and histochemical findings. *Scandinavian journal of rheumatology* 1986;15:1-6.
81. Clauw DJ, Arnold LM, McCarberg BH. The science of fibromyalgia. *Mayo Clinic Proceedings: Elsevier*, 2011:907-911.
82. Carli G, Suman AL, Biasi G, Marcolongo R. Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain* 2002;100:259-269.
83. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46:1333-1343.
84. Seeman P, Ko F, Tallerico T. Dopamine receptor contribution to the action of PCP, LSD and ketamine psychotomimetics. *Molecular psychiatry* 2005;10:877.
85. Wood PB. Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain. *Medical hypotheses* 2004;62:420-424.
86. Iqbal R, Mughal M, Arshad N, Arshad M. Pathophysiology and antioxidant status of patients with fibromyalgia. *Rheumatology international* 2011;31:149-152.
87. Su S-Y, Chen JJ-H, Lai C-C, Chen C-M, Tsai F-J. The association between fibromyalgia and polymorphism of monoamine oxidase A and interleukin-4. *Clinical rheumatology* 2007;26:12-16.
88. Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Management Nursing* 2011;12:15-24.
89. Kato K, Sullivan PF, Evengård B, Pedersen NL. A population-based twin study of functional somatic syndromes. *Psychological medicine* 2009;39:497-505.
90. Okifuji A, Turk DC. Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. *The Journal of Pain* 2006;7:851-859.
91. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *The Journal of rheumatology* 1992;19:1120-1122.

92. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism* 1994;37:1583-1592.
93. Crofford LJ. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2002;31:1-13.
94. Russell IJ. Advances in fibromyalgia: possible role for central neurochemicals. *The American journal of the medical sciences* 1998;315:377-384.
95. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2001;44:222-230.
96. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. *Autoimmunity reviews* 2008;8:41-43.
97. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Cazzola M. Chronic widespread pain and fibromyalgia: could there be some relationship with infections and vaccinations? *Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements* 2011;29:S118.
98. Dinerman H, Goldenberg D, Felson D. A prospective evaluation of 118 patients with the fibromyalgia syndrome: prevalence of Raynaud's phenomenon, sicca symptoms, ANA, low complement, and Ig deposition at the dermal-epidermal junction. *The Journal of rheumatology* 1986;13:368-373.
99. Kaufmann I, Eisner C, Richter P, Hüge V, Beyer A, Chouker A, et al. Lymphocyte subsets and the role of TH1/TH2 balance in stressed chronic pain patients. *Neuroimmunomodulation* 2007;14:272-280.
100. Menzies V, Lyon DE. Integrated review of the association of cytokines with fibromyalgia and fibromyalgia core symptoms. *Biological research for nursing* 2010;11:387-394.
101. 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 & Rheumatism* 2003;48:2916-2922.
102. Katon W, Sullivan M, Walker E. Medical symptoms without identified pathology: relationship to psychiatric disorders, childhood and adult trauma, and personality traits. *Annals of internal medicine* 2001;134:917-925.

103. Clauw DJ, Crofford LJ. Chronic widespread pain and fibromyalgia: what we know, and what we need to know. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2003;17:685-701.
104. McBeth J, Macfarlane GJ, Benjamin S, Silman AJ. Features of somatization predict the onset of chronic widespread pain: results of a large population-based study. *Arthritis & Rheumatism* 2001;44:940-946.
105. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Seminars in arthritis and rheumatism*: Elsevier, 2002:38-50.
106. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Archives of internal medicine* 2003;163:2433-2445.
107. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain research and treatment* 2012;2012.
108. Arnold LM, Keck PE, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000;41:104-113.
109. Nørregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samstøe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995;61:445-449.
110. Haviland MG, Morton KR, Oda K, Fraser GE. Traumatic experiences, major life stressors, and self-reporting a physician-given fibromyalgia diagnosis. *Psychiatry research* 2010;177:335-341.
111. Cordero MD. Oxidative stress in fibromyalgia: pathophysiology and clinical implications. *Reumatología Clínica (English Edition)* 2011;7:281-283.
112. Cohen H, Neumann L, Kotler M, Buskila D. Autonomic nervous system derangement in fibromyalgia syndrome and related disorders. *Sat* 2001;16:18.
113. Borman P, Celiker R, Hascelik Z. Muscle performance in fibromyalgia syndrome. *Rheumatology international* 1999;19:27-30.
114. Fitzcharles MA, Boulos P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. *Rheumatology* 2003;42:263-267.

115. Bengtsson A, Henriksson K-G, Jorfeldt L, Kågedal B, Lennmarken C, Lindström F. Primary fibromyalgia: a clinical and laboratory study of 55 patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1986;15:340-347.
116. Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *The Journal of rheumatology* 1997;24:941-944.
117. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC, Mangold RF. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. *The Journal of rheumatology* 2000;27:485-490.
118. Yunus M, Masi A, Aldag J. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *The Journal of rheumatology Supplement* 1989;19:62-71.
119. Kasper S. The psychiatrist confronted with a fibromyalgia patient. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 2009;24:S25-S30.
120. 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.
121. Rosenfeld VW, Rutledge DN, Stern JM. Polysomnography with quantitative EEG in patients with and without fibromyalgia. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 2015;32:164-170.
122. Bertolucci PHF, de Oliveira FF. Cognitive Impairment in Fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports* 2013;17:344.
123. Simms R, Goldenberg D. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *The Journal of rheumatology* 1988;15:1271-1273.
124. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clinic Proceedings: Elsevier*, 1999:385-398.
125. Hawley DJ, Wolfe F. Effect of light and season on pain and depression in subjects with rheumatic disorders. *Pain* 1994;59:227-234.

126. Bennett RM, Walczyk J. A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study of Growth Hormone in the Treatment of Fibromyalgia 1. *The American journal of medicine* 1998;104:227-231.
127. Crofford LJ, Clauw DJ. Fibromyalgia: where are we a decade after the American College of Rheumatology classification criteria were developed? *Arthritis & Rheumatism* 2002;46:1136-1138.
128. Kayhan Ö. Ağrı Serisi Fibromiyalji. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1995.
129. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, et al. Fibromyalgia in women. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1995;38:926-938.
130. Guedj E, Cammilleri S, Niboyet J, Dupont P, Vidal E, Dropinski J-P, et al. Clinical correlate of brain SPECT perfusion abnormalities in fibromyalgia. *Journal of Nuclear Medicine* 2008.
131. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research* 2010;62:600-610.
132. Buskila D. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. *Current Opinion in Rheumatology* 2001;13:117-127.
133. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, Masi AT. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1991;34:15-21.
134. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *The Cochrane Library* 2016.
135. Zinnuroğlu M. Fibromiyalji Tedavisi: Rehabilitatif Yaklaşım. *Romatizma/Rheumatism* 2007;22.
136. Alda M, Luciano JV, Andrés E, Serrano-Blanco A, Rodero B, del Hoyo YL, et al. Effectiveness of cognitive behaviour therapy for the treatment of catastrophisation in patients with fibromyalgia: a randomised controlled trial. *Arthritis research & therapy* 2011;13:R173.

137. Martin L, Nutting A, MacIntosh B, Edworthy S, Butterwick D, Cook J. An exercise program in the treatment of fibromyalgia. *The Journal of rheumatology* 1996;23:1050-1053.
138. Berman BM, Ezzo J, Hadhazy V, Swyers JP. Is acupuncture effective in the treatment of fibromyalgia? *The Journal of family practice* 1999;48:213-218.
139. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco J, Buskilla D, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Annals of the rheumatic diseases* 2007.
140. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, et al. Health status and disease severity in fibromyalgia. Results of a six-center longitudinal study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1997;40:1571-1579.
141. Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *International journal of clinical pharmacology research* 1998;18:13-19.
142. Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2000;6:250-257.
143. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American journal of medicine* 2003;114:537-545.
144. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji sendromu: tanı ve tedavi. *Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1999;5:73-82.
145. Wolfe F, Cathey M, Hawley D. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scandinavian journal of rheumatology* 1994;23:255-259.
146. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck Jr PE. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *The American journal of medicine* 2002;112:191-197.
147. Arnold LM, Clauw DJ, Wohlreich MM, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, et al. Efficacy of duloxetine in patients with fibromyalgia: pooled analysis of 4 placebo-

controlled clinical trials. Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry 2009;11:237.

148. Chappell AS, Littlejohn G, Kajdasz DK, Scheinberg M, D'souza DN, Moldofsky H. A 1-year safety and efficacy study of duloxetine in patients with fibromyalgia. The Clinical journal of pain 2009;25:365-375.

149. Wernicke J, Lledó A, Raskin J, Kajdasz DK, Wang F. An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine. Drug safety 2007;30:437-455.

150. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis & Rheumatism 2005;52:1264-1273.

151. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu H, Keck Jr PE, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Arthritis & Rheumatism 2007;56:1336-1344.

152. MacFarlane G, Thomas E, Papageorgiou A, Schollum J, Croft P, Silman A. The natural history of chronic pain in the community: a better prognosis than in the clinic? The Journal of rheumatology 1996;23:1617-1620.

153. Ridvan M, Berivan B, Abdurrahman T, Burak BU, Nuh A, Akif OM, et al. The Association Between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. Journal of Clinical Laboratory Analysis 2016;30:597-601.

154. Sahebari M, Ayati R, Mirzaei H, Sahebkar A, Hejazi S, Saghafi M, et al. Serum Trace Element Concentrations in Rheumatoid Arthritis. Biological Trace Element Research 2016;171:237-245.

155. Bae S, Cook E, Kim S-Y. Psychometric evaluation of a Korean Health Assessment Questionnaire for clinical research. The Journal of rheumatology 1998;25:1975-1979.

156. Group W. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. Psychological medicine 1998;28:551-558.

157. Katz PP. The impact of rheumatoid arthritis on life activities. Arthritis & Rheumatism 1995;8:272-278.

158. Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Manag Nurs* 2011;12:15-24.
159. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research* 2010;62:600-610.
160. Ranzolin A, Brenol JCT, Bredemeier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* 2009;61:794-800.
161. Dündar Ü, Ulaşlı AM, Dikici Ö, Şenay T, Eroğlu S, Toktaş H, et al. Fibromiyalji Sendromu Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesini ve Tedavisini Etkiliyor Mu? *Selçuk Tıp Derg* 2015;31:62-64.
162. Birtane M, Uzunca K, Taştekin N, Tuna H. The evaluation of quality of life in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis by using SF-36 Health Survey. *Clinical Rheumatology* 2007;26:679-684.
163. Kapoor S, Hider S, Brownfield A, Matthey D, Packham J. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis: driven by depression or joint damage? *Clinical and experimental rheumatology* 2010;29:S88-91.
164. Pollard LC, Kingsley GH, Choy EH, Scott DL. Fibromyalgic rheumatoid arthritis and disease assessment. *Rheumatology* 2010;kep458.
165. Leeb B, Andel I, Sautner J, Nothnagl T, Rintelen B. The DAS28 in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients. *Rheumatology* 2004;43:1504-1507.
166. Sonuçları K. Comparative results of das28 and quality of life in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia. 2010.
167. Hawley DJ, Wolfe F. Pain, disability, and pain/disability relationships in seven rheumatic disorders: a study of 1,522 patients. *The Journal of rheumatology* 1991;18:1552-1557.
168. MARTINEZ JE, FERRAZ MB, SATO EI. Fibromyalgia versus Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Comparison of the Quality of Life Table. *The Journal of rheumatology* 1995;22:2.

169. Wells G, Tugwell P, Kraag G, Baker P, Groh J, Redelmeier D. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. *The Journal of rheumatology* 1993;20:557-560.
170. Ofluoglu D, Berker N, Guven Z, Canbulat N, Yilmaz IT, Kayhan O. Quality of life in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology* 2005;24:490-492.
171. Birrell FN, Hassell AB, Jones PW, Dawes PT. How does the short form 36 health questionnaire (SF-36) in rheumatoid arthritis (RA) relate to RA outcome measures and SF-36 population values? A cross-sectional study. *Clinical rheumatology* 2000;19:195-199.
172. Baloglu HH, Askin A, Yener M. DETERMINATION OF THE FACTORS THAT AFFECT HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. *Acta Medica* 2015;31:687.
173. Özköslü MA, Tonga E, Daşkapan A, Karataş M, Tekindal MA. Fibromyalji Sendromlu Hastalar ile Sağlıklı Bireylerin Fiziksel Aktivite ve Fiziksel Uygunluk Düzeyi Farkları. *Clinical and Experimental Health Sciences*;7:94-99.

EKLER

Ek-1

SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ

		Hiç zorlanmadan	Biraz zor	Çok zor	Yapamıyorum
		0	1	2	3
GİYİNME/ GENEL BAKIM	1-Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil olmak üzere giyinmek				
	2-Saç yıkamak				
OTURUP/ KALKMA	3-Kolluğu olmayan dik sandalyeden kalkma				
	4-Yatağa yatıp kalkmak				
YEMEK YEME	5-Bıçakla et kesmek				
	6-Dolu bir bardağı ağza götürmek				
	7-Açılmamış karton bir süt kutusunu açmak				
YÜRÜYÜŞ	8-Düz yolda yürümek				
	9-Beş basamak çıkıp inmek				
HİJYEN	10-Tüm vücudu yıkayıp kurulayabiliyor mu?				
	11-Banyo yapabiliyor mu?				
	12-Tuvalete gidebiliyor mu?				
UZANMA	13-Başının üstündeki seviyede bulunan bir raftan 2-3 kilo kadar bir ağırlığı alabiliyor mu?				
	14-Yerde bulunan bir giysiyi eğilip alabiliyor mu?				
KAVRAMA	15-Araba kapılarını açabiliyor mu?				
	16-Daha önce açılmamış bir kavanoz kapağını açabiliyor mu?				
	17-Muslukları kapatıp açabiliyor mu?				
DİĞER AKTİVİTELER	18-Evin dışındaki işleri, örneğin alışveriş yapabiliyor mu?				
	19-Arabaya binip inebiliyor mu?				
	20-Elektirikli süpürge kullanabiliyor mu?				
TOPLAM		TOPLAM/20=			

Ek-2

WHOQOL-Bref Formu

1 <i>G1</i>	Yaşam kalitenizi nasıl buluyorsunuz?	Çok kötü	Biraz kötü	Ne iyi, ne kötü	Oldukça iyi	Çok iyi
						
		1	2	3	4	5

2 <i>G4</i>	Sağlığınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	Hiç	Çok az	Ne hoşnut, ne de değil	Epeyce	Çok
						
		1	2	3	4	5

3 <i>F1.4</i>	Ağrılarınızın yapmanız gerekenleri ne kadar engellediğini düşünüyorsunuz?	Hiç	Çok az	Orta derece	Çokça	Aşırı derecede
						
		1	2	3	4	5
4 <i>F11.3</i>	Günlük uğraşlarınızı yürütebilmek için herhangi bir tıbbi tedaviye ne kadar ihtiyaç duyuyorsunuz?					
		5	4	3	2	1
5 <i>F4.1</i>	Yaşamaktan ne kadar keyif alırsınız?					
		5	4	3	2	1
6 <i>F24.2</i>	Yaşamınızı ne ölçüde anlamlı buluyorsunuz?					
		1	2	3	4	5

7 <i>F5.3</i>	Dikkatinizi toplamada ne kadar başarılısınız?					
		1	2	3	4	5
8 <i>F16.1</i>	Günlük yaşamınızda kendinizi ne kadar güvende hissediyorsunuz?					
		1	2	3	4	5
9 <i>F22.1</i>	Fiziksel çevreniz ne ölçüde sağlıklıdır?					
		1	2	3	4	5

10 <i>F2.1</i>	Günlük yaşamı sürdürmek için yeterli gücünüz kuvvetiniz var mı?	Hiç	Çok az	Orta derece	Çokça	Tamamen
						
		1	2	3	4	5
11 <i>F7.1</i>	Bedensel görünüşünüzü kabullenir misiniz?					
		1	2	3	4	5
12 <i>F18.1</i>	İhtiyaçlarınızı karşılamaya yeterli paranız var mı?					
		1	2	3	4	5
13 <i>F20.1</i>	Günlük yaşantınızda size gerekli bilgi ve haberlere ne ölçüde ulaşabiliyorsunuz?					
		1	2	3	4	5
14 <i>F21.1</i>	Boş zamanları değerlendirme uğraşları için ne ölçüde fırsatınız olur?					
		1	2	3	4	5

15 <i>F9.1</i>	Bedensel hareketlilik (etrafta dolaşabilme, bir yerlere gidebilme) beceriniz nasıldır?	Çok kötü  1	Biraz kötü  2	Ne iyi, ne kötü  3	Oldukça iyi  4	Çok iyi  5
--------------------------	--	---	---	--	--	--

16 <i>F13.3</i>	Uygunuzdan ne kadar hoşnutsunuz?	Hiç  1	Çok az  2	Ne hoşnut, ne de değil  3	Epeyce  4	Çok  5
17 <i>F10.3</i>	Günlük uğraşlarınızı yürütebilme becerinizden ne kadar hoşnutsunuz?	 1	 2	 3	 4	 5
18 <i>F12.4</i>	İş görme kapasitenizden ne kadar hoşnutsunuz?	 1	 2	 3	 4	 5
19 <i>F6.3</i>	Kendinizden ne kadar hoşnutsunuz?	 1	 2	 3	 4	 5
20 <i>F13.3</i>	Aile dışı kişilerle ilişkilerinizden ne kadar hoşnutsunuz?	 1	 2	 3	 4	 5
21 <i>F15.3</i>	Cinsel yaşamınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	 1	 2	 3	 4	 5
22 <i>F14.4</i>	Arkadaşlarınızın desteğinden ne kadar hoşnutsunuz?	 1	 2	 3	 4	 5
23 <i>F17.3</i>	Yaşadığınız evin koşullarından ne kadar hoşnutsunuz?	 1	 2	 3	 4	 5
24 <i>F19.3</i>	Sağlık hizmetlerine ulaşma koşullarınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	 1	 2	 3	 4	 5
25 <i>F23.3</i>	Ulaşım olanaklarınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	 1	 2	 3	 4	 5

26 <i>F8.1</i>	Ne sıklıkta hüznün, ümitsizlik, bunaltı, çökkünlük gibi duygulara kapılırsınız?	Hiçbir zaman  5	Nadiren  4	Ara sıra  3	Çoğunlukla  2	Her zaman  1
--------------------------	---	---	--	---	---	--

27 <i>U</i>	Yaşamınızda size yakın kişilerle (eş, iş arkadaşı, akraba) ilişkilerinizde baskı ve kontrolle ilgili zorluklarınız ne ölçüdedir?	Hiç  1	Çok az  2	Orta derecede  3	Çokça  4	Aşırı derecede  5
-----------------------	--	--	---	--	--	---

Ek-3

ULUSLARARASI FİZİKSEL AKTİVİTE ANKETİ (KISA FORM)

Son 7 günde yaptığınız şiddetli aktiviteleri düşünün. Şiddetli fiziksel aktiviteler; zor fiziksel efor yapıldığını ve nefes almanın normalden çok daha fazla olduğu aktiviteleri ifade eder. Sadece herhangi bir zamanda en az 10 dakika yaptığınız bu aktiviteleri düşünün.

1. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli fiziksel aktivitelerden yaptınız?

Haftada ___gün

Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. (3.soruya gidin.)

2. Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Orta dereceli aktivite orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün.

3. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya çiftler tenis oyunu gibi orta dereceli fiziksel aktivitelerden yaptınız? (Yürüme hariç)

Haftada ___gün

Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. (5.soruya gidin.)

4. Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi

amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5. Geçen 7 gün, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

Haftada ____ gün

Yürümedim. (7.soruya gidin.)

6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde ____ saat

Günde ____ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7. Geçen 7 gün içerisinde, günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

Günde ____ saat

Günde ____ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Arş.Gör.Dr.Sümeyye ARSLAN
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Romatoid Artritli Hastalarda Fibromyaljinin Hastalık Aktivitesi, Fiziksel Aktivite ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 8 Karar No: 23	Tarih: 03.12.2015
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin kendisi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr.Hülya AKSOY
Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Hamit ACEMOĞLU
Üye

Prof.Dr.Zekai HALICI
Üye

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Üye

Doç.Dr.Zeynep ÇAKIR
Üye

Doç.Dr.Atilla ÇAYIR
Üye

Yrd.Doç.Dr.M.Erdem SAĞSÖZ
Üye

Uz.Dr.Sevilay AKALP ÖZMEN
Üye

Op.Dr.Binali FIRINCI
Üye

Arş.Gör.Kamil DURMUŞ
(Hukukçu) Üye

Gülten TUNÇ
Üye