

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

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARDA  
FİBROMİYALJİ SENDROMU SIKLIĞININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Duygu ALTINTAŞ  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Meltem ALKAN MELİKOĞLU

ERZURUM-2020

## ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığı' nın 10.07.2019 tarih ve 1900203850 sayılı yazısı ile "Ailevi Akdeniz Ateşı Tanılı Hastalarda Fibromiyalji Sıklığının Değerlendirilmesi" konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Duygu ALTINTAŞ tarafından çalışılması uygun görölmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu Başkanlığı' nca görüşölmüş, 26.09.2019 tarih ve 6 sayılı oturumun 12 no.lu kararı ile etik kurallara uygun görölmüştür. Çalışma, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 16.07.2019 tarih ve 5 sayılı oturumun 49 no.lu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| İÇİNDEKİLER.....                                                | ii |
| TABLolar LİSTESİ.....                                           | iv |
| ŞEKİLLER TABLOSU .....                                          | v  |
| KISALTMALAR.....                                                | vi |
| TEŞEKKÜR.....                                                   | 1  |
| ÖZET .....                                                      | 2  |
| SUMMARY.....                                                    | 5  |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....                                           | 7  |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                          | 3  |
| 2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi.....                                  | 3  |
| 2.1.1.Tanım .....                                               | 3  |
| 2.1.2.Tarihçe.....                                              | 3  |
| 2.1.3.Epidemiyoloji.....                                        | 4  |
| 2.1.4.Genetik.....                                              | 5  |
| 2.1.5.Etiyopatogenez.....                                       | 7  |
| 2.1.6.Klinik Özellikler .....                                   | 7  |
| 2.1.6.1.Ateş.....                                               | 9  |
| 2.1.6.2.Karın Ağrısı .....                                      | 9  |
| 2.1.6.3.Göğüs Ağrısı .....                                      | 10 |
| 2.1.6.4. Artrit ve Diğer Kas –İskelet Sistemi Tutulumları ..... | 10 |
| 2.1.6.5. Erizipel Benzeri Eritem ve Diğer Cilt Lezyonları.....  | 11 |
| 2.1.6.6. Skrotal Ağrı .....                                     | 11 |
| 2.1.6.7. Vaskülit .....                                         | 11 |
| 2.1.7.Laboratuar Bulguları.....                                 | 11 |
| 2.1.8.AAA'nin Komplikasyonu: Amiloidoz.....                     | 12 |
| 2.1.9.Tanı.....                                                 | 12 |
| 2.1.10. Ayırıcı Tanı.....                                       | 15 |
| 2.1.11.Tedavi.....                                              | 16 |
| 2.2. Fibromiyalji Sendromu.....                                 | 17 |

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.1. Tanım.....                                            | 17 |
| 2.2.2. Tarihçe.....                                          | 17 |
| 2.2.3. Epidemiyoloji.....                                    | 18 |
| 2.2.4. Etiyopatogenez.....                                   | 18 |
| 2.2.5. Klinik Özellikler .....                               | 18 |
| 2.2.5.1. Kas İskelet Sistemine Ait Belirtiler .....          | 18 |
| 2.2.5.2. Kas İskelet Sistemi Dışı Belirtiler .....           | 19 |
| 2.2.6. Fizik Muayene.....                                    | 19 |
| 2.2.7 Laboratuar Bulguları ve Radyolojik Değerlendirme ..... | 20 |
| 2.2.8 Tanı.....                                              | 20 |
| 2.2.9 Ayırıcı Tanı.....                                      | 25 |
| 2.2.10 Tedavi.....                                           | 25 |
| 2.3 Yaşam Kalitesi.....                                      | 26 |
| 2.4. Anksiyete .....                                         | 27 |
| 2.5. Depresyon .....                                         | 27 |
| 3. YÖNTEM VE GEREÇLER .....                                  | 29 |
| 3.1 Yöntem.....                                              | 29 |
| 3.2 Gereçler .....                                           | 30 |
| 3.2.1 Laboratuar Testleri .....                              | 30 |
| 3.2.2 Kullanılan Ölçekler .....                              | 30 |
| 3.3. İstatiksel Analiz .....                                 | 33 |
| 4. BULGULAR.....                                             | 34 |
| 6. SONUÇLAR.....                                             | 61 |
| 7.KAYNAKLAR.....                                             | 62 |
| 8. EKLER.....                                                | 72 |

## TABLÖLAR LİSTESİ

|                                                                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b> AAA' nın Genetik Taraması için Önerilen Ondört Dizi Varyantı [38]. ....                                                                      | 6  |
| <b>Tablo 2:</b> AAA'lı Hastalardaki Klinik Bulguların Farklı Toplumlarda Görülme Sıklıkları (%) [54]. ....                                                   | 9  |
| <b>Tablo 3:</b> Tel- Hashomer Kriterleri [72]. ....                                                                                                          | 13 |
| <b>Tablo 4:</b> Livneh Kriterleri [73]. ....                                                                                                                 | 14 |
| <b>Tablo 5:</b> ACR 1990 FMS Sınıflama Kriterleri .....                                                                                                      | 21 |
| <b>Tablo 6:</b> FMS 2016 Sınıflama Kriterleri .....                                                                                                          | 24 |
| <b>Tablo 7:</b> AAA ve Kontrol Grupları Demografik Özellikleri .....                                                                                         | 38 |
| <b>Tablo 8:</b> AAA Hastalarının Klinik Verileri .....                                                                                                       | 40 |
| <b>Tablo 9:</b> AAA Hastalarının Genetik Mutasyonları .....                                                                                                  | 41 |
| <b>Tablo 10:</b> AAA ve Kontrol Gruplarının ACR FMS 2016 ve ACR 1990 Sınıflandırma Kriterlerine Göre FMS Sıklığı ve Cinsiyet Dağılımları .....               | 42 |
| <b>Tablo 11:</b> AAA ve Kontrol Gruplarının ACR FMS 2016 ve ACR 1990 Tanı Karşılaştırması .....                                                              | 43 |
| <b>Tablo 12:</b> AAA Grubu ACR FMS 2016 ve ACR 1990 Tanı Karşılaştırması .....                                                                               | 43 |
| <b>Tablo 13:</b> Kontrol Grubu ACR FMS 2016 ve ACR 1990 Tanı Karşılaştırması .....                                                                           | 44 |
| <b>Tablo 14:</b> AAA ve Kontrol Gruplarının SF-36 Ölçeğinin Alt Parametreleri Karşılaştırması .....                                                          | 44 |
| <b>Tablo 15:</b> AAA ve Kontrol Gruplarının HAD-A, HAD-D ve HAQ Skorlarının Karşılaştırması .....                                                            | 45 |
| <b>Tablo 16:</b> FMS (+) AAA ve Kontrol Gruplarının FEA Skorlarının Karşılaştırması .....                                                                    | 46 |
| <b>Tablo 17:</b> AAA ve Kontrol Grubunda ACR 2016 FMS(+) Olanların FEA Skoruna Göre Hastalık Şiddetinin Karşılaştırması .....                                | 46 |
| <b>Tablo 18:</b> AAA ve Kontrol Grubunda ACR 1990 FMS(+) Olanların FEA Skoruna Göre Hastalık Şiddetinin Karşılaştırması .....                                | 47 |
| <b>Tablo 19:</b> ACR FMS 2016 ve 1990 Sınıflandırma Kriterlerine Göre AAA Grubunda FMS(+) ve FMS(-) Hastalarda FMF-YK Skorlarının Karşılaştırması ..         | 47 |
| <b>Tablo 20:</b> AAA Grubunda Hastalık Ağırlık Skoru ile ACR FMS 2016 Sınıflandırma Kriterlerine Göre FMS(+) Tanısı Alma Oranlarının Karşılaştırılması ..... | 48 |

|                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 21:</b> AAA Grubunda Hastalık Ağırlık Skoru ile ACR FMS 1990 Sınıflandırma göre FMS(+) tanısı alma oranlarının karşılaştırılması .....       | 48 |
| <b>Tablo 22:</b> AAA grubunda FMS(+) ve FMS(-) Hastalarda Laboratuvar ve Atak Sıklığı Karşılaştırması .....                                           | 49 |
| <b>Tablo 23:</b> ACR FMS 2016 Sınıflandırma Kriterlerine Göre AAA Grubunda FMS(+) ve FMS(-) Hastalarda SF-36, HAD ve HAQ Skorlarının Karşılaştırması  | 50 |
| <b>Tablo 24:</b> ACR 1990 Sınıflandırma Kriterlerine Göre AAA Grubunda FMS(+) ve FMS(-) Hastalarda SF-36, HAD ve HAQ Skorlarının Karşılaştırması..... | 51 |

## ŞEKİLLER TABLOSU

|                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1:</b> MEFV Gen Boyunca Mutasyonların Dağılımı [30]. .....                                                                                 | 6  |
| <b>Şekil 2:</b> FMS'de Hassas Noktalar [111]. .....                                                                                                 | 22 |
| <b>Şekil 3:</b> AAA ve Kontrol Grupları Yaş Dağılımları .....                                                                                       | 35 |
| <b>Şekil 4:</b> AAA ve Kontrol Grupları Cinsiyet Dağılımları.....                                                                                   | 36 |
| <b>Şekil 5:</b> AAA ve Kontrol Grupları Eğitim Durumlarına Göre Hasta Dağılımları .                                                                 | 36 |
| <b>Şekil 6:</b> AAA ve Kontrol Grupları Medeni Durumlarına Göre Hasta Dağılımları                                                                   | 37 |
| <b>Şekil 7:</b> AAA ve Kontrol Grupları Meslek Durumlarına Göre Hasta Dağılımları                                                                   | 37 |
| <b>Şekil 8:</b> AAA Grubunda Semptomlarının Görülme Sıklığı.....                                                                                    | 39 |
| <b>Şekil 9:</b> AAA ve Kontrol Gruplarının ACR FMS 2016 ve ACR 1990 Sınıflandırma Kriterlerine Göre FMS Tanısı Alanların Cinsiyet Dağılımları ..... | 42 |

## KISALTMALAR

**AAA:** Ailevi Akdeniz Ateşi

**FMS:** Fibromiyalji Sendromu

**FM:** Fibromiyalji

**ACR:** American College of Rheumatology

**FEA:** Fibromiyalji etki anketi

**SF-36:** Kısa form 36

**FMF-YK:** FMF Yaşam Kalitesi ölçütü

**HAD:** Hastane depresyon ve anksiyete skalası

**HAQ:** Sağlık değerlendirme anketi

**MEFV:** Mediterranean Fever

**UFMS:** Uzamış Febril Miyalji Sendromu

**TRAPS:** Tümör Nekroz Faktör Reseptör ile İlişkili Periyodik Sendromu

**HIDS:** Hiperimmunoglobulin D Sendromu

**MWS:** Muckle–Wells Sendromu

**FCAS:** Ailesel Soğuk Otoinflatuar Sendrom

**CINCA:** Kronik İnfanıl Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendromu

**PFAPA:** Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Faranjit ve Adenopati Sendromu

**EULAR:** European League Against Rheumatism

**TNF:** Tümör nekroz faktör

**ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı

**CRP:** C-reaktif protein

**SAA:** Serum amiloid A

**AFR:** Akut faz reaktanları

**YAI:** Yaygın Ağrı İndeksi

**SŞS:** Semptom Şiddet Skalası

**FŞÖ:** Fibromiyalji Şiddet Ölçeği

**RA:** Romatoid Artrit

**SLE:** Sistemik Lupus Eritematozis

**AS:** Ankilozan Spondilit

**HSP:** Henoch-Schonlein Purpurası

**ARA:** Akut Romatizmal Ateş





## TEŞEKKÜR

Tüm eğitim sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bizlerle yöneticilik sıfatının yanında koruyucu, yapıcı, yol gösterici niteliklerini paylaşan değerli hocam ve anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Akın ERDAL'a;

Tez danışmanlığımı üstlenen, çalışma boyunca yardımını ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Meltem ALKAN MELİKOĞLU'na;

Hasta takibindeki yaklaşımlarından ve eğitimime katkılarından dolayı değerli hocalarım Doç.Dr. Hülya UZKESER, Dr. Öğr. Üyesi Ayhan KUL, Dr. Öğr. Üyesi Fatih BAYGUTALP ve Dr. Öğr. Üyesi Bilgehan ÖZTOP'a;

Yetişmemde büyük katkıları olan fakültemizden ayrılmış bulunan değerli hocam Prof.Dr. Mahir UĞUR'a;

Ve rotasyonlarım boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarıma;

Asistanlığımın özellikle ilk yıllarında çok şey öğrendiğim ve hep minnetle anacağım kıdemlilerime;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgilerimizi her zaman paylaştığımız asistan arkadaşlarıma;

Asistanlığım süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimiz fizyoterapistleri, hemşireleri, sekreterleri ve personeline ;

Desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yol gösterici olan çok değerli dostum Uzm.Dr. Maksude Esra KADIOĞLU'na

Bu günlere gelmemde çok büyük emekleri ve fedakarlıkları olan, her zaman yanımda olup her konuda destek olan çok değerli annem Hediye ALTINTAŞ, babam MEHMET ALTINTAŞ ve biricik kardeşim Hüsna Hilal ALTINTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Duygu ALTINTAŞ

ERZURUM - 2020

## ÖZET

### AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARDA FİBROMİYALJİ SENDROMU SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ ,DUYGU ALTINTAŞ, UZMANLIK TEZİ, ERZURUM, 2020

**Amaç:** Bu çalışmada Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tanılı hastalarda Fibromiyalji Sendromu (FMS) sıklığını değerlendirmek ve AAA hastalarının fonksiyonelliği, yaşam kalitesi üzerine FMS etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya üniversitemiz romatoloji polikliniğinde takipli Tel-Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı almış 100 hasta ile yaş, cinsiyet, meslek ve medeni durumu benzer 100 sağlıklı birey dâhil edildi. AAA tanılı katılımcıların eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), c-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen değerlerine bakıldı. Hem hasta hem de kontrol grubunda FMS varlığı ACR 1990 ve ACR 2016 FMS sınıflandırma kriterlerine göre değerlendirildi. FMS tanısı olanların hastalık aktivitesi Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) ile değerlendirildi. Ayrıca her iki grupta yaşam kalitesini belirlemek için Kısa Form 36 (SF-36) ölçeği , Ailevi Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi (FMF-YK) ölçeği (AAA tanılı olanlar), anksiyete ve depresyonu belirlemek için Hastane Depresyon ve Anksiyete (HAD) skalası , sağlık değerlendirmesi için Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) uygulandı.

**Bulgular:** ACR FMS 2016 ve 1990 sınıflandırma kriterlerine göre AAA grubunda FMS sıklığı sırasıyla 33 (%33) ve 28 (%28), kontrol grubunda ise 6 (%6) ve 5 (%5) olarak saptandı. Her iki kritere göre FMS tanısı alan bireyler AAA grubunda FMS sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ).

AAA ve kontrol grubunda ACR 1990 ve ACR 2016 FMS sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı alma oranları karşılaştırıldı. FMS tanısı koymada

sınıflandırma kriterleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve önemli düzeyde uyum olduğu görüldü ( $\kappa = 0.797$ ;  $p < 0,05$ ).

FMS tanısı konulan AAA ve kontrol grubundaki hastalarda FEA skoru ortalama değerleri ve FEA skoruna göre hastalık şiddeti açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. AAA hastalık ağırlık derecesi kategorileri arasında FMS (+) oranları açısından karşılaştırıldı ve istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

AAA grubunda FMS (+) ve FMS (-) olan hastaların FMF-YK skorları ortalama değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Çalışmamızda AAA ve kontrol grubundaki hastalarda SF-36 ölçeğinin alt parametreleri ortalama değerleri kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek, HAD-A, HAD-D ve HAQ skorları ortalaması ise AAA grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ( $p < 0,05$ ). AAA grubunda, SF-36 ölçeğinin tüm alt parametreleri FMS (-) olan hastalarda, HAD-A, HAD-D ve HAQ skorları ortalama değerleri FMS (+) olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ( $p < 0,05$ ).

AAA grubunda FMS (-) ve FMS (+) olan hastalarda CRP, ESH, fibrinojen değerleri ve atak sıklığı (atak/yıl) karşılaştırıldı. Bu gruplar arasında CRP, ESH ve fibrinojen değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Buna karşın FMS (+) grubunda atak sıklığı istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada AAA hastalarında FMS sıklığının kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulundu. AAA hastalarında yaşam kalitesinde azalma, depresyon ve anksiyetede artış bulundu. AAA tanılı hasta grubunda FMS (+) hastalarda FMS (-) olanlara göre yaşam kalitesi daha düşük iken anksiyete ve depresyon skorları daha yüksekti. AAA hastalarında atak sıklığı arttıkça FMS sıklığında da artış olduğu bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Ailevi Akdeniz Ateşı, Fibromiyalji Sendromu, Yaşam Kalitesi, Depresyon, Anksiyete



**SUMMARY**  
**EVALUATION OF FIBROMYALGIA SYNDROME IN PATIENTS WITH**  
**FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER, DUYGU ALTINTAŞ, SPECIALTY THESIS,**  
**ERZURUM, 2020**

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the incidence of Fibromyalgia Syndrome in patients with familial Mediterranean Fever and to evaluate the effect of fibromyalgia syndrome on the functionality and quality of life of familial mediterranean fever patients.

**Materials and Methods:** The study included 100 patients diagnosed with AAA according to Tel-Hashomer criteria and 100 healthy individuals with similar age, gender, job and marital status at the rheumatology outpatient clinic of our university. The erythrocyte sedimentation rate (ESR), c-reactive protein (CRP) and fibrinogen values of the participants with FMF were evaluated. FMS presence in both patient and control group was evaluated according to ACR 1990 and ACR 2016 Fibromyalgia classification criteria. Disease activity of those diagnosed with FM was evaluated with the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). Individuals in both groups responded to the Short Form 36 (SF-36), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). In addition, the patient group responded to the FMF-Quality of Life Scale (FMF-QoL).

**Findings:** FMS frequency in patients with FMF diagnosis was %33 and %28 according to ACR 2016 and ACR 1990 criteria, respectively. FMS frequency in control group was %6 and %5 according to ACR 2016 and ACR 1990 criteria, respectively. There was statistically significant difference between patient and control groups in terms of FM frequency ( $p<0,05$ ).

FM diagnosis rates were compared according to ACR 1990 and ACR 2016 FMS classification criteria in FMF and control groups. A statistically significant and significant agreement was found between the classification criteria in diagnosing FMS ( $\kappa=0.797$ ;  $p<0,05$ ).

The mean values of FIQ score and FM disease severely affected were compared in the AAA and control group diagnosed with FMS. There was no statistically significant difference between the groups. AAA disease severity categories were compared in terms of FMS (+) ratios and no statistical difference was found.

The mean values of FMF-QoL score of patients with FMS (+) and FMS (-) in the AAA group were compared. There was no statistically significant difference between the groups ( $p > 0.05$ ).

In our study, the sub-parameters mean values of the SF-36 scale in the patient and control groups were statistically significantly higher in the control group, and the mean of HAD-A, HAD-D and HAQ scores was statistically significantly higher in the AAA group ( $p < 0.05$ ). In the AAA group, all sub-parameters of the SF-36 scale were statistically significantly higher in patients with FMS (-) and HAD-A, HAD-D, HAQ scores were statistically significantly higher in patients with mean values of FMS (+) ( $p < 0.05$ ).

CRP, ESH, fibrinogen values and attack frequency (attack / year) were compared in patients diagnosed with and without FMS. There was no statistically significant difference in CRP, ESR and fibrinogen mean values between groups with and without FMS diagnosis. However, the frequency of attacks was found to be statistically significantly higher in the group diagnosed with FMS.

**Conclusion:** In this study, FMS frequency in the AAA group increased compared to the control group. A decrease in quality of life, an increase in depression and anxiety were found in AAA patients. When the patients diagnosed with FMS and without FMS were compared in the patient group diagnosed with FMF, quality of life was decreased in patients with FMS. As the frequency of attacks increased in FMF patients, FMS frequency increased.

**Key words:** Familial Mediterranean Fever, Fibromyalgia Syndrome, Quality of Life, Depression, Anxiety

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) en sık görülen monogenik otoinflamatuvar hastalık olup ülkemizin de içinde bulunduğu Doğu Akdeniz havzası ülkelerinde sıkça görülmektedir. Bölgeye göre değişmekle birlikte Türklerde AAA sıklığı yaklaşık 1/1000'dir [1]. AAA' nden sorumlu olan gen 16. kromozomda yer alan 10 ekzonlu mediterranean fever (MEFV) genidir [2]. Infever'a göre MEFV geninde 360' dan fazla sekans varyant tanımlanmıştır. Rutinde bakılan 14 MEFV gen varyantından dokuzu kesin patolojiktir ve hastalığa neden olduğu bilinmektedir. Dünya genelinde görülen en sık patolojik mutasyonlar M694V, M694I, M680I ve V726A olup homozigot M694V en ağır fenotiple ilişkilidir. E148Q toplumda sık görülen bir varyant olmasına rağmen patojenik rolü net değildir. Aynı genotipe sahip olan hastaların farklı fenotip sergiledikleri izlenmektedir. Bunun nedeninin modifiye edici genler, epigenetik ve çevre olduğu düşünülmektedir[1]. AAA, atakların sonucu olarak yaşam kalitesinin düşmesine ve inflamasyonun sonucu olarak sekonder amiloidoza neden olabilmektedir. Bundan dolayı primer olarak tedavi ile ataklar önlenerek hayat kalitesini artırmak ve inflamasyon baskılanarak amiloidoz gelişimini önlemek amaçlanmaktadır [3].

Fibromiyalji sendromu (FMS), yaygın vücut ağrıları, belirli anatomik noktalarda hassasiyet, genel yorgunluk, ağrı eşiğinde azalma ve uyku bozuklukları ile karakterize eklem dışı romatizmal bir hastalıktır. Yıllık prevalansı %2-4'tür [4]. 30-60 yaşları arasında ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Son araştırmalar, FMS'de genetik yapı, otonom sinir sistemi, nörotransmitterler, hipotalamo-hipofizer-adrenal aks hormonları, oksidatif stres, ağrı modülasyon merkezleri, santral sensitizasyon ve kas yapısında çeşitli anormalliklerin olduğunu ortaya koymuştur [4].

FMS diğer kronik ve otoimmün bozukluklar ile olan ilişkisi klinik pratikte çok önemlidir. Sistemik lupus eritematozis (SLE), romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS) gibi inflamatuvar hastalığı olanların yaklaşık %25 kadarı FMS ACR sınıflama kriterlerinin tamamı bulunmaktadır [5]. Artan ağrı, fiziksel sınırlamalar ve yorgunluk bu hastalıkların artan aktivitesi olarak yorumlanabilir ve daha yüksek dozlarda biyolojik ajanların veya kortikosteroidlerin

reçetelenmesine yol açabilir [6]. Eğer bu hastalarda FMS saptanamazsa primer hastalığın şiddetlendiği sanılarak gereksiz yüksek dozda immünsupresif ilaçların kullanımına neden olunur [5].

Klinik özellikler FMS ve AAA'nın örtüşen semptomları olduğunu göstermektedir. FMS'li hastalarda ve sağlıklı kontroller arasında MEFV geni mutasyonlarında anlamlı fark bulunmuştur. Bu durum MEFV gen mutasyonlarının ve polimorfizminin FMS gelişmesinde yatkınlık oluşturduğunu göstermektedir [7, 8].

Bizim çalışmamızın amacı; AAA tanılı hastalarda FMS sıklığını araştırmak, yaşam kalitesi üzerine FMS etkisini araştırmak ve tartışmaktır.





## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi**

#### **2.1.1.Tanım**

AAA, otozomal resesif geçişli otoinflatuar bir hastalık olup, tarif edilen tüm kalıtsal periyodik ateş sendromları içinde en eski ve en sık olanıdır [9]. Bu hastalık ateşin eşlik ettiği karın, göğüs ve eklem ağrılarıyla seyreden çeşitli serozit atakları ve bunlara erizipel benzeri eritem ve akut faz reaktan artışının eşlik etmesiyle karakterizedir. Ataklar genelde 1-4 gün sürer [10, 11]. AAA Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda özellikle de Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermenilerde sık görülmektedir. Bu topluluklardaki taşıyıcılık oranı 1/3- 1/5 arasında değişmektedir. Daha az olmakla birlikte İtalya, İspanya ve Yunanistan'da da görülebilmektedir [12].

#### **2.1.2.Tarihçe**

İlk olarak 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşındaki bir çocuk hasta tanımlanmıştır [13, 14]. AAA'nın kliniğinin tipik olmasına ve binlerce yıldır Anadolu, Kafkaslar ve Ortadoğu'da varolmasına karşın 1945 yılına kadar tam olarak tanımlanamamıştır. Bu tarihte Siegal hastalığı 'Benign Paroksizmal Peritonit' olarak tanımlamıştır. Türkiye'den ilk vaka ise Siegal'in 1945'deki yayınından bir yıl sonra Dr. Abrevaya Marmaralı tarafından 'Garip bir Karın Sendromu' başlığı ile Tıp Cemiyet Dergisi'nde yayınlanmıştır [14-16].

1952'de Mamau ve Cattan tarafından hastalığın AA tipi (sekonder tip) amiloidoz ile ilişkisi gösterilmiş olup aynı yıllarda İsrail'deki hekimler tarafından hastalığın otozomal resesif geçişli olduğu gösterilmiştir [16].

Ailevi Akdeniz Ateşi adı 1955 yılında Heller tarafından önerilmiştir ve o zamandan beri dünya çapında kabul görmüştür [17].

1972 yılında Goldfinger AAA [18] tedavisinde kolşisin kullanımının faydalı olduğunu 5 vakalık bir seri ile ortaya koymuştur. Goldfinger'dan daha önce ve daha çok sayıda hastadan benzer olumlu sonuçlar elde eden Dr. Emir Özkan ise verilerini ancak İstanbul Üniversitesi Tıp Dergisi'nde yayınlatabildiği için uzun yıllar kimsenin dikkatini çekememiştir. Bu durum 1997'de Kudüs'te

yapılan Birinci Uluslararası AAA Hastalığı Konferansı'nda sunulan bildiri ile ilk kez ülke dışında duyurulabilmiştir [16, 19].

Kolşisin kullanımı yaygınlaşmaya başladıktan sonra hem atakların önlendiği hem de amiloidoz gelişiminin engellendiği hatta duraklatılıp geriletildiğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır [16, 20].

1992'de AAA hastalığına sebep olan genin 16. kromozomda lokalize olduğu saptanmıştır [21]. 1997'de ise birbirinden bağımsız iki farklı grup eş zamanlı olarak AAA'dan sorumlu olan geni ve kodladığı proteini tanımlamışlardır. Gene MEFV (MEdierranean FeVer) adı verilmiştir. Amerika-İsrail grubu bu gen tarafından kodlanan proteine ateşten esinlenerek 'Pyrin' ismini verirken Fransız grubu 'Marenostrin' (mare nostrum: bizim denizimiz) adını vermiştir. Bütün bu çalışmalar AAA hastalığının daha iyi anlaşılmasını sağlamış hem de pyrin proteininin keşfi ile 'otoinflamatuar hastalıklar' adıyla bir araya getirilecek olan yeni bir hastalıklar grubunun temelleri oluşturulmuştur [16].

### **2.1.3.Epidemiyoloji**

AAA Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda özellikle Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermenilerde sık görülmektedir [12]. Hastalık ülkemizde Akdeniz Bölgesi'nde, İç Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgesi'nde yaşayanlarda daha sık görülmektedir [22]. Türkiye'de tahmini taşıyıcılık oranı %20 iken hastalık oranı %0.1 dir [23]. Bununla birlikte, Türkiye'nin kuzeybatısında yapılan bir başka araştırmada %0.06 gibi çok düşük bir prevalans gösterilmiştir [24]. Bu önemli farklılık AAA'nın Türkiye gibi risk altındaki bir coğrafyada bile eşit şekilde dağılmadığını ve bu popülasyonların genetik heterojenitesine işaret ettiğini göstermektedir [9].

Hastalık genellikle çocukluk yaşlarında bulgu vermeye başlar. Ancak hastaların tanılarında gecikmeler olabilmektedir. İlk atak %65 oranında 10 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. 20 yaşına gelindiğinde ise hastaların %90 kadarı atak geçirmiş olurlar [25].

Erkek: kadın oranı 1,2'dir [26].

#### 2.1.4.Genetik

1997 yılında, iki farklı grup (International FMF Consortium ve French FMF Consortium) tarafından açıklanan AAA'dan sorumlu gen yapısı olan MEFV geni [27, 28] 16 kromozomun kısa kolunda bulunur ve 10 ekzondan oluşur. Bu gen pyrin adı verilen 781 amino asitten oluşan proteinini kodlar [29]. Bu gende en çok saptanan M694V, M680I, M694I, V726A mutasyonları ekzon 10'da görülmektedir. Ayrıca ekzon 2 (E148Q) ve diğer ekzonlarda da mutasyonların olduğu saptanmıştır [30]. AAA hastalarında bu mutasyonlar %80 oranında saptanır, ancak geri kalan hastalarda mutasyon olduğu gösterilememiştir. Yahudiler, Ermeniler, Araplar ve Türkler de dahil olmak üzere, Doğu Akdeniz popülasyonlarında en yaygın üç mutasyon M694V, M680I ve V726A'dır [31-34]. MEFV mutasyonlarının yanı sıra, SAA1 genindeki [35] ve ikamet edilen ülkedeki [36] spesifik polimorfizmler de amiloidoz için kritik risk faktörleridir.

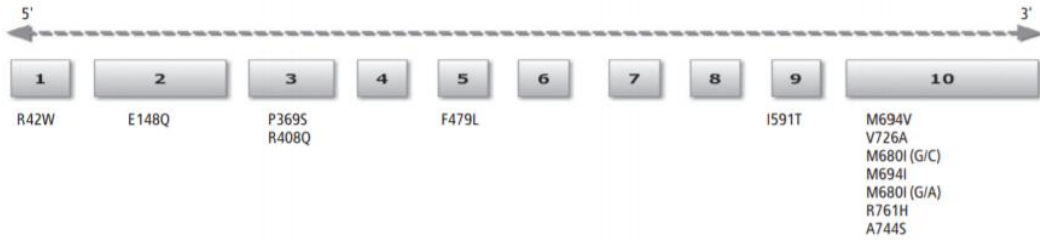
Infever veritabanında (<http://fmf.igh.cnrs.fr//infervers>) listelenen MEFV'nin 368 dizi varyantından sadece %16'sı patojenik kabul edilirken, geri kalanı sessizdir.

AAA gen varyantlarının klinik yorumu için, bir komite klavuz geliştirmiştir. Gen varyantları a: açıkça patojenik varyantlar (örn: M694V), b: belirsiz önemi olan varyantlar (örn: tartışmalı mutasyon olarak E148Q ve bilinmeyen varyantlar olarak L384P), c: varyantlar genetik sebep değildir ve bu yüzden rapor edilmemelidir (örn: R202Q) olarak değerlendirilmiştir [37]. 9'u patolojik 5'i bilinmeyen 14 varyantın ise rutin bakılmasına karar verilmiştir [38].

**Tablo 1:** AAA' nın Genetik Taraması için Önerilen Ondört Dizi Varyantı [38].

|                 | Patojenik varyantlar | Bilinmeyen önemi olan varyantlar |
|-----------------|----------------------|----------------------------------|
| <b>Ekzon 10</b> | M694V                | K695R                            |
|                 | V726A                |                                  |
|                 | M680I                |                                  |
|                 | M694I                |                                  |
|                 | R761H                |                                  |
|                 | A744S                |                                  |
|                 | I692del              |                                  |
| <b>Ekzon 2</b>  | E167D                | E148Q                            |
|                 | T267I                |                                  |
| <b>Ekzon 3</b>  |                      | P369S                            |
| <b>Ekzon 5</b>  |                      | F479L                            |
| <b>Ekzon 9</b>  |                      | I591T                            |

Her ne kadar AAA otozomal resesif bir hastalık olarak kabul edilse de, bu kalıtım düzenine her zaman uymaz [39]. AAA multifaktöryel ve poligenik bir hastalıktır ve çoklu genlerin ve çevresel faktörlerin etkileri fenotipik heterojeniteden sorumludur [9].



**Şekil 1:** MEFV Gen Boyunca Mutasyonların Dağılımı [30].

### **2.1.5.Etiyopatogenezi**

Hastalığın etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte immünolojik bir olayın rol oynadığı düşünülmektedir. AAA'daki en belirgin patolojik özellik serozal yüzeylerdeki inflamasyondur. Bu bölgelerden alınan sıvı ve doku örneklerinde gözlenen belirgin özellik nötrofil birikimidir. Fakat nötrofillerin hangi mekanizma ile inflamasyon bölgesinde biriktikleri belli değildir. Yapılan çalışmalarda bu nötrofillerin fonksiyonel ve morfolojik özelliklerinin normal sağlıklılardan farklı olmadığı gösterilmiştir[40].

AAA'da MEFV genindeki mutasyona bağlı olarak bir dizi olayın oluştuğu bilinmektedir. Hastalıkla ilgili gen olan MEFV geni 1997 yılında klonlanmıştır. MEFV geni ağırlıklı olarak nötrofil, monosit, dendritik hücre ve fibroblastlarda eksprese edilen 781 aminoasitten oluşan "pyrin"i kodlamaktadır [41]. Pyrin proteini doğal bağışıklıkta önemli görev alan inflamasyon ile ilişkili bir dizi yolağın düzenlenmesinde etkilidir [42]. Pyrin proteinin hem proinflamatuvar hem de anti-inflamatuvar etkileri olduğu düşünülmektedir [43]. Pyrin proteininin hücre içerisinde apoptoz ve inflamasyon kontrolünden sorumlu inflamazom kompleksinde görev aldığı gösterilmiştir [44]. Pyrin proteini etkilerini kaspaz-1 enzimi üzerinden yapar. Kaspaz-1 enzimi hücre içinde apoptoz ve interlekin 1beta (IL-1 $\beta$ ) sitokininin proteolitik uyarılmasından sorumludur [45]. Bu yüzden AAA patogeneziinde apoptoz mekanizmalarında bozulma ve kontrolsüz sitokin salınımı rol oynamaktadır [46].

### **2.1.6.Klinik Özellikler**

AAA genel olarak tekrarlayan ateş ataklarına eşlik eden serozal inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır. Serozal inflamasyon kendini karın ağrısı ve/veya göğüs ağrısı ile gösterebilir. Klinik bulgular hastaların %90'ında 20 yaşından önce başlamaktadır [25]. Atakların başlangıç yaşının genetik özellikler ile ilgili olduğu düşünülmekte olup sosyo-ekonomik ve çevresel faktörlerde atakların sıklık ve şiddetine etkilidir [47].

AAA'nın tipik belirtileri arasında ateş, peritonit, plörit, artrit ve erizipel benzeri eritem bulunur. Farklı bireylerde, hastalık farklı şekilde ortaya çıkabilir veya hastanın yaşamı boyunca seyrini değiştirebilir. Ataklar kendini sınırlayıcı niteliktedir [48]. Ataklar arasında hastalar genellikle asemptomatik olup

ataklar; duygusal stres, fiziksel aktivite, viral hastalık ve kadınlarda menstrual siklusu döneminde tetiklenebilmektedir [49]. Atak öncesi prodromal belirtiler gözlemlenebilir. Atak sıklığı birbirinden çok farklı olabilir. Genellikle atak sayısı yaş ile birlikte azalmaktadır [50].

AAA hastaları klinik olarak üç fenotipe ayrılmıştır;

Fenotip 1; sıklıkla çocukluk veya ergenlik çağında başlayan kısa süreli, ateşin eşlik ettiği peritonit, sinovit veya plöritin varlığı ile karakterizedir.

Fenotip 2; kendini başlıca nefropati ile gösteren AA tipi amiloidozisin neden olduğu kronik böbrek hastalığı tablosu ile karakterizedir.

Fenotip 3 ise; hastalarda, klinik semptom olmamasına rağmen “sessiz homozigot veya bileşik heterozigot” MEFV gen mutasyonunun saptandığı fenotiptir [51].

AAA'nın klinik bulgularının görülme sıklığı farklı etnik kökenler arasında da değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin artrit daha sık olarak Türk ve Yahudiler'de görülürken, plörit Ermeniler'de daha sık görülebilmektedir [52]. Ayrıca klinik bulgular aynı etnik kökene dahil hastaların farklı coğrafi bölgede yaşayanlarında da değişiklik gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalarda Türkiye'de yaşayan Türkler'de, Almanya'da yaşayanlara göre amiloidoz sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür. Tüm bu bulgular etyopatogeneizde etnik ve çevresel faktörlerin ortak etkisi olduğunu kanıtlamaktadır [53]. AAA klinik bulgularının farklı etnik kökenlerde görülme sıklığı tablo 2' de gösterilmektedir.

**Tablo 2:** AAA'lı Hastalardaki Klinik Bulguların Farklı Toplumlarda Görülme Sıklıkları (%) [54]

| Klinik Bulgu                   | Türk | Yahudi | Arap | Ermeni |
|--------------------------------|------|--------|------|--------|
| <b>Ateş</b>                    | 93   | 100    | 100  | 100    |
| <b>Peritonit</b>               | 94   | 95     | 82   | 96     |
| <b>Artrit</b>                  | 47   | 77     | 37   | 37     |
| <b>Plörit</b>                  | 31   | 40     | 43   | 87     |
| <b>Erizipel benzeri eritem</b> | 21   | 46     | 3    | 8      |

#### **2.1.6.1.Ateş**

AAA hastalarında en önemli klinik bulgulardan birisi 38°-40°C arasında olan ateştir. Ateş genellikle ani başlar, bir süre yüksek seyreder ve sonra hızlıca düşer. Ateş, eşlik eden serozitten daha kısa sürer. Ateş hastaların %90 kadarında olup tüm ataklar ateşle seyretmeyebilir [47].

Tek başına tekrarlayan ateş AAA'nın veya diğer tekrarlayan ateşle seyreden hastalıklardan birinin belirtisi olabilir [55].

#### **2.1.6.2.Karın Ağrısı**

AAA hastaların %90'ından fazlasında ataklar halinde gelen karın ağrıları olur. Ağrı, karında herhangi bir kadrandan başlayıp tüm karına yayılma eğilimindedir [25]. Hasta ağrısını azaltmak için ayaklarını karnına doğru çekerek hareketsiz bir şekilde yatar. Genellikle atak sırasında kabızlık, ardından da ishal olur. Karın ağrısı 1-3 günde pik yaparak spontan geriler. AAA'da serozal bir inflamasyon olduğu için cerrahi akut karın tablosunu taklit eder. Bu nedenle AAA hastalarında gereksiz cerrahi müdahaleler sık görülmektedir [56]. Ayrıca tekrarlayan peritonit atakları; mekanik barsak tıkanıklığına neden olan abdominal veya pelvik adezyonlara, volvulus, strangulasyon ve kadın hastalarda infertiliteye yol açabilir [49, 57].

AAA hastalarında ataklar dışında karın ağrısına; gastrointestinal amiloidoz, inflamatuvar barsak hastalıkları ve AAA'ya eşlik eden vaskülitler neden olabilir. AAA'nın tedavisinde kullanılan kolşisinin kendisi de (%10-20)

ishal ve karın ağrısına neden olabilir. Kolşisin tedavisi altında bile AAA peritonitine sekonder intestinal obstrüksiyon olguları bildirilmiştir [49].

#### **2.1.6.3.Göğüs Ağrısı**

AAA hastalarında göğüs ağrısı; plörit ve\veya perikardite bağlı olarak ortaya çıkar. Plörit, perikarditten daha sık görülür. AAA'lı hastalarda %15-54 oranında akut, tek taraflı, ani başlayan ağrılı solunumla karakterize ateşli plörit atakları görülebilir. Perikardit ise AAA'lı hastalardaki göğüs ağrısının nadir nedeni olup %0,8 oranında görülmektedir[58].

#### **2.1.6.4. Artrit ve Diğer Kas -İskelet Sistemi Tutulumları**

Kas iskelet sistemi tutulumu; AAA hastalarında ateş ve karın ağrısından sonra en sık (%75) görülen üçüncü klinik bulgudur. Genellikle gezici olmayan, eklemlerde tahribat yapmayan, sekel bırakmayan, mono veya oligoartiküler tarzda artrit bulguları görülür [49, 55]. Artrit; özellikle diz, ayak bileği, kalça gibi büyük eklemlerde en sık olarak da alt ekstremit eklemlerinde tutulumla seyrederek. Ayak bileğinde görülen artritlerin %50'sinde ayak sırtında eritem de gözlemlenebilir. AAA hastalarının %95'inde akut artrit atakları görülürken, %5'inde kronik artrit görülmektedir. 18 yaş altında AAA tanısı alanlarda artrit, daha sık görülmektedir [49, 55, 57]. Uzun yürüyüşler ve küçük travmalar artrit ataklarına yol açabilir ancak genelde kendiliğinden başlar. Atak esnasında yapılan sinoviyal sıvı örneklemesinde; steril bir sıvı olduğu ve kültürde üreme olmadığı görülür. Ancak eklem sıvısı inflamatuvar karakterdedir ve nötrofil hâkimiyetinde beyaz küre artışı saptanır [59]. Kronik seyirli artritlerin %5 kadarında geriye dönüşümü olmayan ve artroplasti yapılmasını gerektirecek değişiklikler görülebilir. Bu sebeple tekrarlayan monoartritlerde AAA tanısı akla gelmelidir [11, 58].

Miyalji, AAA'da yaygın olarak görülen çoğunlukla el ve ayakları etkileyen klinik durumdur [57]. Uzamış Febril Miyalji Sendromu (UFMS); çok nadir görülen, 6 haftaya kadar devam eden ateşle karakterize, genellikle alt ekstremitelerde bilateral şiddetli kas ağrısı ve kas hassasiyeti şeklinde seyreden hastalıktır. Şiddetli kas ağrısına rağmen, kas enzimleri ve elektromiyografi normal sınırlarda kalır. Akut faz reaktanlarında (AFR) artış görülür. Manyetik



rezonans görüntüleme, ilgili kasta belirgin ödemi göstermesi nedeniyle tanı için oldukça duyarlıdır [60]. AAA, UFMS ile birlikte görülebilmektedir Genellikle M694V homozigot olan AAA hastalarında görülmektedir. UFMS, kolşisine ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAID) yanıt vermezken, glukokortikoide yanıtı iyidir. Ayırıcı tanıda kolşisin tedavisi alan hastalarda kolşisin toksisitesine bağlı olarak miyalji gelişebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca egzersizle tetiklenen miyaljiye ateş eşlik etmez, dinlenme ile düzelen ayak ve baldır ağrısı ön plandadır [60].

#### **2.1.6.5. Erizipel Benzeri Eritem ve Diğer Cilt Lezyonları**

Erizipel benzeri eritem; AAA'nın en yaygın deri bulgusudur. Erizipel benzeri eritem; leylak renginde olup çoğunlukla ayak sırtında, malleollar üzerinde ve tibia ön yüzünde ortaya çıkan sıcak, şiş ve ağrılı keskin sınırlı lezyondur. Döküntüye ayak bileği artriti eşlik edebilir. Genellikle 12-72 saat içinde solar ve iz bırakmaz [11]. AAA hastalarında ayrıca Henoch-Schonlein purpurası (HSP), ürtiker, subkutan nodüller, anjiyoödem, yüz ve/veya gövdenin diffüz eritemi, avuç içi ve ayak tabanlarının diffüz eritemi ve deride hafif deskuamasyon ile cilt altı nodül gibi diğer deri döküntüleri de bildirilmiştir [61].

#### **2.1.6.6. Skrotal Ağrı**

Skrotal atak; çocuklar ve genç erişkinler de daha sık görülen şişlik, kızarıklık ve hassasiyet ile karakterize olup sekel bırakmadan 12-24 saat içerisinde kendiliğinden iyileşme gösterir. Genellikle tek taraflı oluşur ve erkek hastalarda sadece skrotal şişlik bile AAA'nın ilk belirtisi olabilir. Bu yüzden tekrarlayan orşitlerde AAA ayırıcı tanıda akla gelmelidir [62].

#### **2.1.6.7. Vaskülit**

AAA tanılı hastaların %5-7'sinde vaskülit izlenebilmektedir. HSP, poliarteritis nodosa gibi vaskülitler MEFV gen mutasyonu ile ilişkilidir ve görülme oranının genel popülasyona göre daha sık olduğu saptanmıştır [63].

#### **2.1.7. Laboratuvar Bulguları**

AAA tanısında kesin tanı koyduracak bir laboratuvar testi yoktur. Hastalarda ataklar sırasında sık rastlanan laboratuvar bulguları lökositoz, ESH'de artış ve CRP, fibrinojen, haptoglobulin, alfa 2 makroglobulin, serum

amiloid A proteini gibi AFR'lerde yükselmez. Bu laboratuvar bulguları, ataklar arasındaki sessiz dönemde genellikle normaldir [64]. Ancak bazı hastalarda AFR sadece ataklar sırasında değil, atak aralarında, asemptomatik dönemde de yüksek seyretmeye devam edebilir. Çünkü asemptomatik dönemde de devam eden subklinik bir inflamasyon mevcuttur [65, 66].

Amiloidoz gelişmemiş hastalarda idrar analizi genellikle normaldir. Atak döneminde proteinüri ortaya çıkabilir. Amiloidoz durumunda proteinüri aşikar olur; ve nefrotik düzeye ulaşabilir. Vakaların çok az bir kısmı izole hematüri ile başvurabilir [67].

#### **2.1.8.AAA'nin Komplikasyonu: Amiloidoz**

Amiloidoz dokularda fibriler protein yapıda olan amiloid birikimi ile karakterizedir. AAA hastalarında görülen amiloid sekonder amiloidoz şeklindedir. AAA hastalarında amiloid birikimi serum amiloid A ile ilişkilidir. Amiloidoz için ana risk faktörleri erkek cinsiyet, artritis, M694V ve SAA a/a homozigotluğu ve ailede amiloidoz öyküsünün olmasıdır [68, 69]. Renal tutulum tedavi edilmeyen veya kolşisin direnci olan hastalarda görülür. Mortalite ve son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkilidir [70].

#### **2.1.9.Tanı**

AAA'da görülen bulguların çoğunun AAA'ya spesifik olmaması hastalığın tanısını zorlaştırmaktadır. Günümüzde AAA tanısı; klinik bulgular, aile öyküsü, periyodik ateş sendromları grubundaki diğer hastalıkların dışlanması ve hastanın kolşisin tedavisine yanıt vermesine dayanmaktadır. AAA atakları esnasında izlenen lökositoz, ESH'de artış, CRP ve diğer AFR'lerde artış laboratuvar bulguları açısından tanıyı destekleyici bulgulardır. Ataklarda spontan ve tam bir gerileme izlenmesi önemli bir diagnostik göstergedir [71].

AAA tanısı için çeşitli sınıflama kriterleri geliştirilmiş olup bunlar içinde en sık kullanılanı Tel-Hashomer kriterleridir [72]. Sensitivitesi %95, spesifisitesi %97'nin üzerinde olan bu kriterler 1997 yılından itibaren AAA tanısında yaygın olarak tercih edilmektedir. Tel-Hashomer kriterlerinin yanısıra Livneh ve ark. tarafından tanımlanan kriterler de kullanılmaktadır [73].

**Tablo 3:** Tel- Hashomer Kriterleri [72].

| Tel-Hashomer Kriterleri                                                                                                                               |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Majör Kriterler</b>                                                                                                                                |  |
| 1-Peritonit, plörit veya serozitin eşlik ettiği tekrarlayan ateşli epizodlar                                                                          |  |
| 2-Predispozan başka bir hastalık olmaksızın AA amiloidoz                                                                                              |  |
| 3-Kolşisin tedavisine olumlu yanıt                                                                                                                    |  |
| <b>Minör Kriterler</b>                                                                                                                                |  |
| 1-Tekrarlayan ateşli epizodlar                                                                                                                        |  |
| 2-Erizipel benzeri eritem                                                                                                                             |  |
| 3-Birinci derece akrabada AAA öyküsü                                                                                                                  |  |
| <b>Kesin tanı için <math>\geq 2</math> majör kriter veya 1 majör+2 minör kriter, muhtemel tanı için ise 1 majör+1 minör kriter varlığı gereklidir</b> |  |

**Tablo 4:** Livneh Kriterleri [73].

| Livneh Kriterleri                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Major Kriterler</b>                                                                                                                                     |
| Tipik atak ( $\geq 3$ kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin $38^{\circ}\text{C}$ ve üzerinde olması ) |
| 1. Yaygın peritonit                                                                                                                                        |
| 2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit                                                                                                                    |
| 3. Monoartrit                                                                                                                                              |
| 4. Yalnızca ateş                                                                                                                                           |
| 5. İnkomplet abdominal ataklar                                                                                                                             |
| <b>Minör kriterler</b>                                                                                                                                     |
| Aşağıdakilerin inkomplet (*) atakları                                                                                                                      |
| 1. Göğüs atakları                                                                                                                                          |
| 2. Artrit atakları                                                                                                                                         |
| 3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı                                                                                                                    |
| 4. Kolşisine iyi yanıt                                                                                                                                     |
| (*)İnkomplet ataklar:-Vücut ısısının $<38^{\circ}\text{C}$ olması                                                                                          |
| -Atak süresinin daha uzun veya kısa olması                                                                                                                 |
| -Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması                                                                                                     |
| -Lokelize abdominal ataklar                                                                                                                                |
| -Spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu                                                                                                         |
| <b>Destekleyici kriterleri</b>                                                                                                                             |
| 1. Ailesinde AAA bulunması                                                                                                                                 |
| 2. Etnik köken                                                                                                                                             |
| 3. Atakların 20 yaşından önce başlaması                                                                                                                    |
| 4. Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi                                                                                                              |
| 5. Atakların kendiliğinden geçmesi                                                                                                                         |
| 6. Ataklar arası semptom olmaması                                                                                                                          |
| 7. Geçici enflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen, serum amiloid A proteini artışı)                 |
| 8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri                                                                                                                   |
| 9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi öyküsü                                                                                                             |
| 10. Akraba evliliği öyküsü                                                                                                                                 |
| <b>Kesin tanı;</b>                                                                                                                                         |
| *1 major kriter veya en az 2 minör kriter                                                                                                                  |
| *1 minör + 5 destekleyici kriter                                                                                                                           |
| *1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin varlığında konabilmektedir.                                                                  |

### 2.1.10. Ayırıcı Tanı

Ateş ve karın ağrısı şikayetleri ile başvuran hastalarda akut apandisit başta olmak üzere akut batın nedenleri akla gelirken tekrarlayan karın ağrısı atakları pankreatit tanısını düşündürmektedir. Akut artrit varlığında septik artrit ve kristal artropatiler ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Beta hemolitik streptokok enfeksiyonunun sık görüldüğü yerlerde, AAA hastaları yanlılıkla Akut Romatizmal Ateş (ARA) tanısı alabilmektedir [73].

Periyodik ateş sendromları da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır. AAA dışında, Tümör Nekroz Faktör reseptör ile ilişkili Periyodik Sendromu (TRAPS), Hiperimmünoglobulin D Sendromu (HIDS), Muckle–Wells Sendromu (MWS), Ailesel Soğuk Otoinflamatuar Sendrom (FCAS), Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendromu (CINCA) ve Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Faranjit ve Adenopati (PFAPA) Sendromu hereditör periyodik ateş sendromlarıdır [74].

TRAPS, otozomal dominant geçişi olup karın ağrısı, kas ağrısı ve gezici tarzda raş ile karakterizedir. Ataklar sırasında göğüs ağrısı, skrotal ağrı, artrit, konjunktivit ve periorbital ödem olabilir. TRAPS atakları AAA ataklarından daha uzun sürer. Tedavisinde kortikosteroid, etanersept, IL-1 blokerleri kullanılmaktadır [74].

HIDS, otozomal resesif geçiş gösteren otoinflamatuar bir hastalıktır. Bu hastalıkta mevalonat kinazı kodlayan gende mutasyon vardır. Klinik olarak; ateş, karın ağrısı, artrit ve cilt döküntüsü görülmektedir. Ig D düzeyinin sürekli yüksek kalması karakteristik özelliğidir. Peritonite neden olmaması, ciltte yaygın raş ile birlikte servikal lenf nodlarını tutması ile AAA'dan ayrılır [74].

FCAS, tekrarlayan ürtikeryal döküntüler ile karakterize bir hastalıktır. FCAS'da, soğuğa maruziyetten birkaç saat sonra döküntü olur, ataklar bir günden kısa sürer. MWS'da ise ateş ve ürtikere artritin eşlik ettiği ataklar 1–2 gün sürer. CINCA, nadir görülen hayatın ilk haftasında gelişebilen döküntü ile nörolojik hastalık ve artritin görüldüğü şiddetli seyreden bir hastalıktır [74].

PFAPA sendromu; faranjit, tonsillit ve boğaz ülserleri ile ateş ataklarının 1–2 gün sürdüğü kolşisin tedavisine cevap vermeyen, glukokortikoid tedavisine dramatik yanıt veren hastalıktır [75].

### 2.1.11.Tedavi

AAA tedavisinin asıl amacı atakların sıklık, süre ve şiddetini azaltmak, iki atak arasındaki subklinik inflamasyonu baskılamak, amiloidoz gelişimini önlemek ve varsa amiloidoz progresyonunu durdurmak hatta geri çevirmektir. Ayrıca tedavi ile hastanın hayat kalitesi ve üretkenliğinin artırılması amaçlanmalıdır [73]. Bu amaçla kullanılan ilaç kolşisinidir. Kolşisin “colchicine autumnale” (safran, çiğdem) bitkisinden elde edilir. Gut hastalığı tedavisindeki etkinliği yüzyıllardır bilinmektedir. 1972 yılında Goldfinger ve Dr. Emir Özkan tarafından AAA hastasında kolşisinin etkinliği gösterilmiştir [18].

Kolşisin yağda çözünen bir alkoloiddir. Kanda albümine düşük afinite ile bağlanır. Biyoyararlanımı %50'den azdır. Tek bir doz verildikten 30–120 dk sonra kolşisinin serum konsantrasyonu en üst düzeye erişir ve 8–12 saatte hızla düşer. İlacın emilimi jejunum ve özellikle ileumdan olmaktadır. Büyük oranda karaciğerde p450 enzimlerinden CYP 3A4 izoformu yoluyla atılır. Daha az oranda ise böbreklerden atılmaktadır. Kolşisinin en önemli yan etkisi gastrointestinal sistem üzerinedir. Hastalarda diyare, bulantı, kusma ve karın ağrısı öne çıkan yan etkilerdir. Kolşisin toksisitesinde böbrek ve karaciğer yetmezliği, sitopeni, miyopati görülebilir [76].

Kolşisin hücre içerisinde inflamazom üzerinden nötrofil ve diğer inflamatuvar hücrelerinin motilite ve adezyonunu azaltır. Kolşisinin bilinen en temel etkisi mikrotübül polimerizasyonu ile ilgilidir. Hastaya verilen doz miktarına bağlı olarak farklı etkiler yapabilir. Düşük doz uygulamada tubulin monomerleri olan alpha ve beta tubulin proteinlerine bağlanarak polimerizasyonun gerçekleşmesini engeller, yüksek dozda uygulandığında doğrudan mikrotubullere bağlanarak depolimerizasyonu sağlar [77]. Başlangıç dozu günlük 1 mg'dır. Kolşisinin dar teröpatik aralığı göz önüne alındığında uygulanan dozların yetişkinde 3 mg/gün, çocuklarda 2 mg/günden yüksek olmaması önerilmektedir [78]. Amiloidoz gelişen hastaların yaklaşık %20'sinde nefrotik sınırlarda proteinüri görülebilmektedir [79]. Kolşisin tedavisi ile nefrotik sınırdan olmayan proteinürisi olan hastalarda glomerüler filtrasyon hızını stabilize ederek proteinürinin ilerlemesini durdurduğu hatta bazı hastalarda azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle birçok ülkede 1 mg/gün dozunda

kolşisin kullanımı amiloidoz gelişimini engellediğinden profilaktik kullanımı önerilmektedir [20, 79]. Öte yandan nefrotik sınırdaki proteinürisi olan hastalarda ise hastalığın ilerlemesini durdurduğu, bazı hastalarda protein atılımını azalttığı bildirilmiştir ve bu durumda kullanılması gereken kolşisin dozunun 1,5-2 mg/gün olması gerektiği vurgulanmaktadır [80].

Hastalar kolşisin tedavisine yüksek oranda yanıt verirler. Yapılan bir çalışmada %95 oranında tam veya kısmi yanıt sağlanmıştır. Ancak hastaların %5'inde tedaviye yanıt alınamaz [81].Tedaviye yanıt alınamayan hastalarda tedavi uyumunu değerlendirmek önemlidir.

Tedavi yanıtsızlığı ile ilgili kabul gören net bir yaklaşım olmamakla birlikte genel görüş bir yılda altıdan fazla veya 4-6 ayda üçten fazla tipik AAA atağı geçirmek, veya inkomplet ataklar varlığında ataklar arasında ESH, CRP ve SAA'dan en az ikisinin yüksek seviyede seyretmesi tedavi yanıtsızlığı şeklinde tanımlanmıştır [78]. Ancak EULAR önerilerinde [82] ayda bir ve daha fazla atak olarak tanımlanmıştır.

Kolşisin direnci durumu söz konusu olduğunda ise kullanılacak ajanlar biyolojik ajanlardır. Biyolojik ajanlar arasında kullanımı en sık kullanılanlar IL-1 inhibisyonu yapan Anakinra ve Kanakinumab, anti TNF etki gösteren İnfliksımab, Adalimumab, Golimumab, Sertolizumab ve Etanersept'tir [83-86].

## **2.2. Fibromiyalji Sendromu**

### **2.2.1. Tanım**

FMS yaygın kas iskelet sistemi ağrısı ile seyreden, sıklıkla yorgunluk, bilişsel bozukluk, psikiyatrik belirtiler, uyku bozuklukları ve somatik semptomların eşlik ettiği kronik bir hastalıktır [87, 88].

### **2.2.2. Tarihçe**

FMS'nin ortaya çıkışı ilk kez 1800'lü yıllarda miyalji ve kas romatizması terimlerinin ifade edilmesiyle başlamıştır. 1904 yılında Gowers'ın fibrozit terimini ifade etmesiyle tanım farklılaşmıştır. Bu hastalık ile ilgili ilk randomize kontrollü çalışma 1981 yılında yapılmıştır [89, 90]. Kahler Hench fibrozit tanımı yerine fibromiyalji teriminin kullanılması fikrini ortaya atmıştır [91]. 1990

yılında Amerikan Romatizma Birliği (ACR) yeni tanı kriterleri yayınlamıştır [92]. Mevcut kriterlerin yeterli olmadığı düşüncesiyle 2010 yılında ACR tarafından hassas nokta muayenesinin olmadığı ve hastalığın daha kapsamlı değerlendirildiği semptom odaklı yeni kriterler oluşturulmuştur. 2013 yılında ağrı açısından daha fazla alanın sorgulandığı ve hastaların semptomlarının daha ayrıntılı derecelendirildiği tanı kriterleri düzenlenmiştir [93]. 2016 yılında ise bölgesel ağrıların karışmaması için jeneralize ağrı olması gerekliliği şartını da içeren tanı kriterleri revize edilmiştir [94].

### **2.2.3. Epidemiyoloji**

FMS genellikle 40-60 yaş arası görülür. Kadınlarda daha sık görülmektedir. Genel olarak toplumda %2-4 arasında görülür [88, 95, 96].

### **2.2.4. Etiyopatogenez**

FMS etiyopatogenezi tam olarak belirlenememiştir. Nöroendokrin, çevresel, immünolojik, inflamatuvar, psikososyal stress gibi faktörlerin, özellikle genetik olarak yatkın bireylerde hastalık sürecinde tetikleyici olduğu öne sürülmüştür ve etyolojide santral sensitizasyon üzerinde durulmaktadır [97, 98].

### **2.2.5. Klinik Özellikler**

FMS yaygın kas iskelet ağrısı ve yorgunlukla karakterizedir, sıklıkla diğer somatik, kognitif ve psikiyatrik semptomlar eşlik eder. FMS'de görülen semptomlar kas iskelet sistemine ait bulgular ve kas iskelet sistemi dışı bulgular olarak iki grupta incelenmektedir [87, 88].

#### **2.2.5.1. Kas İskelet Sistemine Ait Belirtiler**

**Ağrı:** Yaygın kas iskelet ağrısı FMS'nin kardinal bulgusu olup, belin alt ve üstünde, vücudun sağ ve sol yarısında görülür [88]. FMS'de ağrı, hafif dokunma ve basınca karşı artmış hassasiyet ile karakterizedir [99].

**Tutukluk:** FMS'li hastalarda vücutta yaygın olarak hissedilen fonksiyonel kayba yol açmayan sabah tutukluğu belirgindir [100].

**Yumuşak Doku Bozuklukları:** FMS'li hastalar yumuşak dokularda ve/veya eklemlerde şişlik olduğunu söylerler ancak gerçek bir şişlik yoktur [101].



### 2.3.5.2. Kas İskelet Sistemi Dışı Belirtiler

**Yorgunluk:** FMS'li hastalarda görülen yaygın semptomlardan biridir. Uykudan kalktığında ve öğleden sonraları yorgunluk belirgindir. Fiziksel aktivite veya uzamış istirahat semptomları artırmaktadır [102].

**Uyku Bozukluğu:** FMS'li hastaları uykuya dalmada güçlük, gece sık uyanma ve dinlendirmeyen uykudan yakınmaktadırlar [103].

**Paresteziler:** FMS'li hastalarda üst ve alt ekstremitelerde görülen segmental dağılım göstermeyen karıncalanma ve iğne batması şeklinde parestetik yakınmalar görülür [104].

**Depresyon-Kognitif Bozukluklar:** FMS'li hastalarda depresyon ve anksiyete bozukluğunun görülme oranı artmıştır [105]. Ayrıca FMS'li hastalarda dikkat bozukluğu ve hafıza problemleri de görülmekte olup bu sorunların depresyon ile ilgisi yoktur [106].

**Eşlik eden Diğer Bozukluklar:** FMS'li hastalarda gerilim tipi baş ağrısı, migren, kronik yorgunluk sendromu, irritabl barsak sendromu, temporomandibuler bozukluk, intersitisyel sistit, huzursuz bacak sendromu gibi santral sensitizasyon sendromları eşlik edebilmektedir [107]. Hastalarda ayrıca non-kardiyak göğüs ağrısı, raynoud fenomeni, kas krampları, ağız ve göz kuruluğu görülebilmektedir [108].

FMS çeşitli romatizmal hastalıklarla da beraber görülmektedir. Haliloğlu ve ark. yaptığı çalışmada [6] SLE ile birlikte görülme prevalansı %13.4, sjögren sendromu ile %12, AS ile %12.6, RA ile %6.6, vaskülitler ile %25, behçet hastalığı ile %5.7, polimiyozit ile %6.9, AAA ile %7.1 olarak saptanmıştır.

### 2.2.6. Fizik Muayene

FMS'de en önemli fizik muayene bulgusu hassas nokta palpasyonudur. Ağrılı noktalar genelde kas ya da kas-tendon bileşke bölgelerinde bulunmaktadır. Muayene esnasında ağrılı noktaların palpasyon sırasının değiştirilmesine rağmen ağrı yanıtının devamı ya da alın, ön kol dorsali, başparmak ya da metatars gibi kontrol noktalarında palpasyonla hassasiyetin bulunmaması tanıyı kuvvetlendirir [109].

### **2.2.7 Laboratuvar Bulguları ve Radyolojik Değerlendirme**

FMS'de laboratuvar testlerinde ve görüntüleme yöntemlerinde anormallik beklenmez ancak ayırıcı tanı yapmak için kullanılabilir. İnflamatuvar ve romatolojik hastalıklar, diabetes mellitus, tiroid anormallikleri, sistemik enfeksiyonlar, anemi, maligniteler, kas tutulumu ile seyreden hastalıklar, vitamin ve mineral eksiklikleri gibi ayırıcı tanıları için gerekli tetkikler istenmelidir [108, 110].

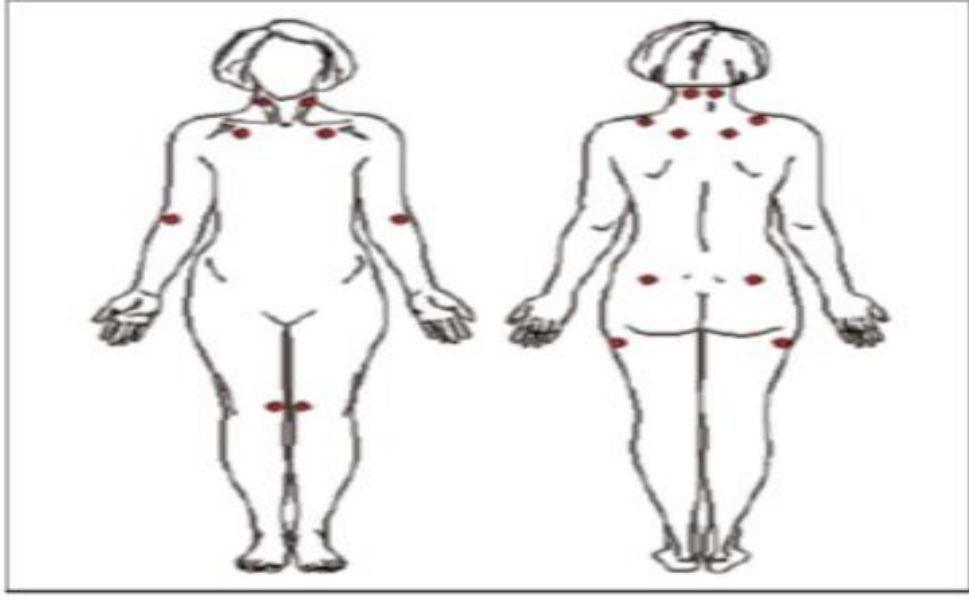
### **2.2.8 Tanı**

FMS tanısında 'altın standart' olarak tanımlanmış bir tanı yöntemi yoktur. Tanı; öykü, fizik muayene ve ACR sınıflandırma kriterleri kullanılarak konulmaktadır.

Hastalık sendrom olarak tanımlandıktan sonra ilk olarak 1990 yılında ACR sınıflandırma kriterleri yayınlanmış ve uzun süre tanı amacıyla kullanılmıştır. Bu kriterlere göre 3 aydan uzun süredir var olan yaygın vücut ağrısı (bel üst ve alt kısmında, vücudun her iki yanında) ile belirlenen 18 hassas noktadan 11'inde pozitiflik bulunması tanı koydurmaktadır [92]. Hassas noktalara tırnak yatağı beyazlayana kadar yaklaşık 4kg'lık bir kuvvet uygulanmakta ve ağrı hissetmesi ile pozitif sayılmaktadır. Başka bir hastalığın varlığı tanıyı dışlamaz. 1990 ACR kriterlerinin tanı koymada sensitivitesi % 88.4, spesifisitesi %81.1 olarak saptanmıştır [111].

**Tablo 5:** ACR 1990 FMS Sınıflama Kriterleri

|                             |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1.Yaygın Ağrı Öyküsü</b> |              | Vücudun sol ve/veya sağ yarımında, bel seviyesi yukarısında ve/veya aşağısında aksiyel iskelet de dahil üç aydan uzun süren ağrı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>2.Hassas Ölçümü</b>      | <b>Nokta</b> | <p>Başparmak ya da işaret parmağı palpasyonu ile yaklaşık 4kg'lık kuvvet uygulanmalı, 18 hassas noktadan 11'i ağrılı olmalı. Bu hassas noktalar:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>*<b>Oksiput:</b> Bilateral suboksipital kasların yapışma yerleri</li><li>*<b>Alt servikal:</b> C5-C7 intertransvers aralıkların bilateral ön yüzleri</li><li>*<b>Trapez:</b> Bilateral trapez üst kenarların orta noktası</li><li>*<b>Supraspinatus:</b> Bilateral spina skapula medial sınırında supraspinatus kası origosu</li><li>*<b>İkinci kosta:</b> Bilateral, ikinci kostokondral bileşke, üst kenarın laterali</li><li>*<b>Lateral epikondil:</b> Bilateral, lateral epikondillerin 2 cm distali</li><li>*<b>Gluteal:</b> Bilateral kalça üst dış kadranı</li><li>*<b>Büyük trokanter:</b> Bilateral trokanterik çıkıntının hemen arkası</li><li>*<b>Diz:</b> Bilateral diz eklem çizgisinde medial yağ yastıkçığının proksimali</li></ul> |



**Şekil 2:** FMS’de Hassas Noktalar [111].

Klinik pratikte hassas nokta muayenesinin kullanım zorluğu, hastaların yaklaşık %25’inde hassas noktaların bulunmaması, yorgunluk, uyku bozukluğu ve somatik yakınmaların göz önünde bulundurulmaması gibi nedenlerle yeni alternatif sınıflama kriterlerine ihtiyaç duyulmuştur [111, 112]. Bu sebeple ACR 2010 yılında hassas noktaların olmadığı, semptom sorgulamasının ön planda tutulduğu yaygın ağrı indeksi (YAI) ve semptom şiddet skalasının (ŞŞS) olduğu yeni sınıflama kriterlerini yayınlamıştır. 2010 kriterleri 19 ağırlı nokta ve 41 somatik semptomu içermektedir [113].

2010 ACR kriterlerinin inflamatuvar durumlar ve diğer ağırlı olaylarda uygulanamaması ve ŞŞS puanlamasının yapılmaması gibi eksik yönleri olması nedeniyle 2011 yılında 2010 ACR sınıflama kriterleri modifiye edilmiştir. Yeni kriterlerde sadece somatik semptomların değerlendirmesi değişmiştir ve diğer kriterler 2010 yılı ACR kriterleriyle aynı kalmıştır. Hekim tarafından değerlendirme yerine hasta tarafından son 6 ay içinde depresyon, baş ağrısı ve karın ağrısı şikayetlerinin kolayca cevaplanacağı evet/hayır seçenekleriyle cevaplamaları istenmiştir. Depresyon, baş ağrısı ve karın ağrısından oluşan somatik semptomlar evet=1, hayır=0 olacak şekilde maksimum 3 puan üzerinden değerlendirilmiştir. Böylece değiştirilmiş ŞŞS 0-12 puan aralığında YAI 0-19 puan aralığında olmak üzere, toplamda 0-31 arasında değişen yeni bir

ölçek oluşturulmuştur. FMS tanısının 13 ve üzeri puan elde edildiğinde konulması kararlaştırılmıştır [114]. 2011 sınıflama kriterleri ile 1990 sınıflama kriterleri karşılaştırılması amacıyla yapılan kronik ağrısı olan 321 hastayı içeren çalışmada, 2011 sınıflama kriterlerinin sensitivitesi %83, spesifisitesi %67 ve tanısal uyumluluğunun %74 olduğu bildirilmiştir [93].

2013 yılında Bennet ve ark. [93] tarafından 2010 modifiye ACR kriterlerinin sensitivite ve spesifisitesinin düşük, yalancı pozitiflik oranının yüksek olması ve ekartasyon tanısı olarak tanımlanması gibi dezavantajlarının olması nedeniyle yeni alternatif sınıflama kriterleri oluşturulmuştur [93, 114]. 2013 kriterleri, 28 ağırlı alanı içeren ağrı yerleşim skoru ve 10 subjektif semptomun sorgulandığı semptom etkilenme skorunun hesaplanması ile ağrıya neden olacak başka bir hastalık varlığının tanıyı dışlamaması kuralını getirmektedir [93].

2011 kriterleri ile karşılaştırıldığında 2013 kriterlerinin sensitivitesi %81, spesifisitesi %80, tanısal uyumluluğu %80 oranında saptanmış, erkek prevelansında artış gösterilmiş, yalancı pozitiflik oranı da %35'ten %25'e düşmüş olması ile daha üstün bulunmuştur[111].

2016 yılında, Wolfe ve ark. [94] bölgesel ağrıların karışmaması için jeneralize ağrı olması gerekliliği şartını da içeren 2010/2011 sınıflama kriterlerini revize etmişlerdir. 5 bölgeden en az 4'ünde ağrı bulunması ile sağlanan jeneralize ağrı kriterinin kullanımı ile bölgesel ağrı sendromlarının FMS ile karışmasının engellenmesi amaçlanmıştır. Çene, göğüs ve karın ağrısı tek başına jeneralize ağrı grubunda sayılmamıştır. YAİ ile SSS toplamı ile elde edilen fibromiyalji şiddet ölçeği de semptom şiddetini ölçmede ve hasta takibinde kullanılabilir bir araç olmuştur [94].

**Tablo 6: FMS 2016 Sınıflama Kriterleri**

|                                                                                                        |               |               |               |               |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------|
| <b>1. YAI <math>\geq 7</math> ve SSS <math>\geq 5</math> veya YAI 4-6 ve SSS <math>\geq 9</math></b>   |               |               |               |               |        |
| <b>2. Jeneralize ağrı: Belirlenen 5 bölgenin en az 4'ünde ağrı olması (çene, göğüs, abdomen hariç)</b> |               |               |               |               |        |
| <b>3. Semptomların en az 3 aydır var olması</b>                                                        |               |               |               |               |        |
| <b>4. Diğer bir klinik tanının varlığı FMS tanısını dışlamaz</b>                                       |               |               |               |               |        |
| <b>YAI (0-19)</b>                                                                                      |               |               |               |               |        |
| Geçen hafta boyunca hastaların ağrılı bölgeleri kaydedilir, kaç bölgede olduğu skorlanır.              |               |               |               |               |        |
| Sağ Üst Bölge                                                                                          | Sol Üst Bölge | Sağ Alt Bölge | Sol Alt Bölge | Aksiyel Bölge |        |
| Sağ çene*                                                                                              | Sol çene*     | Sağ kalça     | Sol kalça     | Boyun         |        |
| Sağ omuz                                                                                               | Sol omuz      | Sağ uyluk     | Sol uyluk     | Bel           |        |
| Sağ üst kol                                                                                            | Sol üst kol   | Sağ bacak     | Sol bacak     | Sırt          |        |
| Sağ ön kol                                                                                             | Sol ön kol    |               |               | Göğüs*        | Karın* |
| *jeneralize ağrı tanımına dahil değildir                                                               |               |               |               |               |        |
| <b>SSS (0-12)</b>                                                                                      |               |               |               |               |        |
| Son 7 gün içinde aşağıdaki semptomları yaşadınız mı?                                                   |               |               |               |               |        |
| -Yorgunluk                                                                                             |               |               |               |               |        |
| -Dinlenmeden uyanma                                                                                    |               |               |               |               |        |
| -Bilişsel semptomlar                                                                                   |               |               |               |               |        |
| 0: Yok 1: Hafif 2: Orta 3: Şiddetli                                                                    |               |               |               |               |        |
| Son 6 ay içinde aşağıdaki semptomları yaşadınız mı?                                                    |               |               |               |               |        |
| -Baş ağrısı                                                                                            |               |               |               |               |        |
| -Karında ağrı veya kramplar                                                                            |               |               |               |               |        |
| -Depresyon                                                                                             |               |               |               |               |        |
| 0: Hayır 1: Evet                                                                                       |               |               |               |               |        |
| <b>FŞÖ: YAI+SSS</b>                                                                                    |               |               |               |               |        |

### **2.2.9 Ayırıcı Tanı**

Myofasiyal ağrı sendromu (MAS), kronik yorgunluk sendromu gibi kronik ağrı ile giden durumlar, SLE, RA, polimiyaljiya romatika, inflamatuvar myopatiler, sjögren sendromu gibi romatizmal hastalıklar, nöropatiler ve hipotiroidi, FMS'nin ayırıcı tanısında yer alan hastalıklardır [112].

### **2.2.10 Tedavi**

FMS etyopatogenezinin hala net olmamasından dolayı tedavisi zordur ve fikir birliğine varılan tek bir tedavi yöntemi yoktur. Tedavi ile ağrı kontrolü, uykunun düzenlenmesi, yorgunluk ve depresyonun düzeltilmesi ve fonksiyonların artırılması amaçlanmaktadır [115].

EULAR tarafından FMS tedavisine yönelik ilk olarak 2007 yılında öneri oluşturulmuş [116], 2016 yılında ise öneriler revize edilmiştir [117].

#### **EULAR 2016 FMS tedavi klavuzuna göre;**

\*Optimum tedavi, hızlı tanı ve hastaya durumu ile ilgili bilgi (yazılı materyal dahil) verilmesini gerektirir.

\*Hastada ağrı, fonksiyon ve psikososyal durum kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir.

\*Tedavide, yaşam kalitesini kademeli olarak arttırmayı amaçlayan bir yaklaşım izlenmelidir.

\*İlk önce farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerine odaklanılmalıdır.

\*Tedavi; uygulanabilirlik, maliyet, güvenlik sorunları ve hasta tercihi dikkate alınarak düzenlenmelidir.

#### **2016 FMS Tedavi Klavuzu:**

##### **Uzman görüşüne dayalı temel ilkeler**

\*Optimal tedavi için öncelikle erken tanı gerekir. FMS'yi tam anlamak için ağrı, fonksiyon ve psikososyal durum kapsamlı şekilde değerlendirilmelidir. FM anormal ağrı işlenmesi ve diğer ikincil özelliklerin olduğu karmaşık ve heterojen bir durum olarak kabul edilmelidir. FMS tedavisi genel olarak basamaklı yaklaşım şeklinde olmalıdır.

\*FMS'de tedavi yönetimi risk ve yararlar arasındaki dengeyi sağlayarak yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlamalıdır. Bu da sıklıkla nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavi modalitelerinin kombinasyonundan oluşan multidisipliner

yaklaşım gerektirir. Ağrı şiddeti, fonksiyon, hastalıkla ilişkili durumlar (depresyon gibi), yorgunluk, uyku bozukluğu ile hastanın tercih ve komorbiditelerine göre hastayla ortak karar verilerek uygulanmalıdır. İlk tedavi nonfarmakolojik tedaviler üzerine odaklanmalıdır.

### **Özel öneriler**

#### **Non-farmakolojik tedavi**

- Aerobik ve güçlendirme egzersizleri (kanıt düzeyi Ia, güçlü öneri)
- Bilişsel davranışsal tedaviler (kanıt düzeyi Ia, zayıf öneri)
- Multikomponent tedavi (kanıt düzeyi Ia, zayıf öneri)
- Tanımlanmış fiziksel tedaviler: akupunktur ve hidroterapi (kanıt düzeyi Ia, zayıf öneri)
- Meditasyon tedavileri (qigong, yoga, tai chi) ve dikkat temelli stres azaltma (kanıt düzeyi Ia, zayıf öneri)

#### **Farmakolojik tedaviler**

- Amitriptilin (düşük doz) (kanıt düzeyi Ia, zayıf öneri)
- Duloksetin veya milnasipran (kanıt düzeyi Ia, zayıf öneri)
- Tramadol (kanıt düzeyi Ib, zayıf öneri)
- Pregabalin (kanıt düzeyi Ia, zayıf öneri)
- Siklobenzapiirin (kanıt düzeyi Ia, zayıf öneri)

2016 revizyon önerilerinde egzersiz; özellikle ağrı, fiziksel fonksiyon ve iyilik hali üzerine etkileri, ulaşılabilirlik, nispeten düşük maliyet ve güvenlik kaygıları olmaması nedeniyle oybirliği ile 'güçlü öneri' olarak kabul edilmiştir. Mevcut kanıtlar, aerobik ya da güçlendirme egzersizlerinin birbirine üstünlüğünü gösterememiştir [117].

2018 yılında Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği tarafından FMS Tanı ve Tedavi Önerileri Kılavuzu yayınlanmıştır. Bu kılavuz genel olarak 2016 revizyon FMS tedavi önerileriyle benzerlik göstermekle birlikte farmakolojik tedavilerden pregabalin, gabapentin ve duloksetin öneri düzeyi orta güçte öneri olarak belirtilmiştir [118].

### **2.3 Yaşam Kalitesi**

Dünya sağlık örgütü tarafından yaşam kalitesi, kişinin içinde bulunduğu kültür ve sistem içinde kendi yaşamını nasıl algıladığıdır ve kişinin hedefleri,



umutları ve endişeleri ile ilişkilidir[119]. Yaşam kalitesi kişinin öznel olarak yaşamdan memnuniyetini, genel iyilik halini ve işlevselliğini yansıtan bir kavramdır[120].

Kronik hastalıklar kısa dönemde yaşam kalitesinde fiziksel etkinliği bozmakta, uzun dönemde ise ruhsal işlevselliği etkilemektedirler. Aslında kronik hastalıklarda genel yaşam kalitesi normal popülasyondan çok farklı değildir. Kronik hastalığa uyum sürecinin yaşam kalitesinde ilerleyici bir bozulmanın ortaya çıkmasına engel olduğu düşünülmektedir. Ancak kronik hastalıklarda genel yaşam kalitesi çok etkilenmemiş olsa da her hastalık kendi özellikleri gereği yaşam kalitesinin alt alanlarını belirgin şekilde bozabilmektedir.

Kronik hastalıklarda duygusal durum yaşam kalitesinin tüm alanlarını etkileyebilmektedir. Asemptomatik hastaların yaşam kalitesi normal popülasyonun yaşam kalitesi ile benzerdir. Görünür semptomların olduğu hastalarda sosyal işlevsellik daha fazla etkilenirken, kısıtlayıcı belirtileri olan hastalarda öncelikle fiziksel işlevsellik bozulmaktadır [120].

#### **2.4. Anksiyete**

Anksiyete; kaygı, bunaltı, iç sıkıntısı olarakta ifade edilen tüm insanların hayatının bir döneminde yaşadığı olağan bir duygu olup, organizmanın biyolojik bir koruma sistemidir. Kişinin tehlikeli bir durumda gerekli önlemleri almasına, tehlikeye karşı koymasına ya da uyum davranışı geliştirmesine yardımcı olur. Böylelikle kişi yaşamın sağlıklı biçimde sürdürebilir. Anksiyeteye yol açabilecek durumlar; psikolojik ya da fiziksel hastalıklar, aşırı alkol veya ilaç kullanımı gibi bedensel nedenler olabilir [121].

Anksiyete, tıbbi durumların seyrinde sık olarak görülen bir belirtidir. Bu anksiyete, stres etmeni olarak işlev gören tıbbi hastalığa yanıt olarak veya önceden var olan herhangi bir anksiyete bozukluğunun alevlenmesi şeklinde ya da tıbbi hastalığın yarattığı patofizyolojiye bağlı olarak gelişebilir [122].

#### **2.5. Depresyon**

Depresif bozukluk, sık görülen, sağlık harcamaları ve tedavi maliyetinin artmasına, belirgin iş gücü kaybına neden olan bir durumdur [123, 124].

Depresyon şiddeti, belirti tipleri ve hastalık seyri hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir. Normal üzüntüden, çok şiddetli seyreden ve intihar ile sonuçlanabilen psikotik belirtiler gösteren çok değişik tablolara depresyon tanısı konulabilir [124].

Yapılan çalışmalarda fiziksel hastalığın sonradan ortaya çıkacak depresyon için risk faktörü olduğu bulunmuştur [125, 126]. Bu yüzden depresyon sıklığı fiziksel hastalığı olanlarda daha sıktır. Depresyon ve fiziksel hastalık ilişkisini açıklamada iki yaklaşım kullanılmaktadır. Birinci olarak fiziksel hastalığın üç nedenle depresyonun ortaya çıkma riskini arttırdığı düşünülmektedir. Bunlar; ağrı ve ağrıya kişisel duyarlılık hem duygusal stres yaratabilmekte hem de uyku bozukluklarına neden olup depresyona yol açabilmekte, kronik hastalık daha önce sağlıklı olan bireyde yeti yitimine ve yaşam kalitesinde bozulmalara neden olarak depresyon riskini arttırabilmektedir [127]. Ayrıca bazı hastalıklar çeşitli biyolojik yollarla (örneğin artrit) organizmanın stresle baş etmedeki allostatik dengesini bozarak, bradikinin, prostaglandinler, sitokinler aracılığıyla inflamatuvar değişikliklere yol açmakta olup, santral sinir sisteminde gelişen bu inflamatuvar değişiklikler de depresif süreci ortaya çıkarabilmektedir [127, 128]. İkinci olarak depresyonun proinflamatuvar süreçleri hareket geçirerek, adrenokortikal aktiviteyi arttırarak, immün yanıtı değiştirerek ve otonomik aktiviteyi bozarak bazı hastalıklara yol açabileceği düşünülmektedir [127].

Kronik romatolojik hastaların 2/3 ünde depresyon ve anksiyete başta olmak üzere diğer psikiyatrik hastalıklar da görülmektedir [129].

### **3. YÖNTEM VE GEREÇLER**

#### **3.1 Yöntem**

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun yazılı izniyle ve hastaların onayı alınarak Ekim 2019-Nisan 2020 tarihleri arasında Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Romatoloji polikliniklerine başvuran Tel Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı ile takip edilen ve dahil etme kriterlerine uyan 100 hasta ile AAA tanısı olmayan ve dahil etme kriterlerini karşılayan 100 hastane personeli ve yakınlarından seçilen yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek açısından hasta grubu ile benzer özellikler taşıyan sağlıklı gönüllüler dahil edildi.

AAA tanılı hastalardan poliklinik vizitinde yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, tanı yaşı, genetik analizleri, ESH, CRP, fibrinojen değerleri, atak sayısı ve sıklığı, ilaç kullanım öyküsü gibi klinik ve laboratuvar verileri değerlendirildi. AAA tanılı hastalar ve kontrol grubu ACR 1990 ve 2016 FMS sınıflandırma kriterlerine göre, FMS tanısı olanların hastalık aktivitesi ise Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) ile değerlendirildi.

AAA tanılı hastalar ve kontrol grubunun yaşam kalitesi Kısa Form 36 (SF-36) ölçeği ve Ailevi Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi (FMF-YK) ölçeği (AAA tanılı olanlar için), anksiyete ve depresyon Hastane Depresyon ve Anksiyete (HAD) skalası, sağlık değerlendirmesi ise Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) ile değerlendirildi.

Çalışmaya alınma kriterleri

- 18-65 yaş aralığında olmak
- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamak
- Tel-Hashomer kriterlerine göre AAA sınıflama kriterlerini karşılamış olmak (hasta gönüllüler için)

Çalışmaya alınmama kriterleri

- Malignite öyküsü olmak
- Psikiyatrik tedavi almak ya da psikotrop bir ilaç kullanmakta olmak
- Amiloidoz tanısı almış olmak

### **3.2 Gereçler**

#### **3.2.1 Laboratuvar Testleri**

Hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi rutin biyokimyasal kan tetkikleri, tam kan ve tam idrar tetkikleri yapıldı. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için CRP, ESH ve fibrinojen düzeylerine bakıldı.

#### **3.2.2 Kullanılan Ölçekler**

##### **Kısa Form 36 (SF-36)**

Genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini sorgulayan SF-36 anketi, 8 farklı kategoride 36 soru içermektedir. Sağlıklı popülasyon ve çeşitli hastalıklarda yaşam kalitesi karşılaştırılmasında kullanılabilmektedir [130]. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Koçyiğit ve ark. tarafından [131] yapılmıştır. Bu sorular sağlıkla ilgili 8 ayrı bölümle ilgilidir. Bu bölümler ;

- Fiziksel fonksiyonellik
- Fiziksel rol
- Ağrı
- Genel sağlık
- Vitalite (Canlılık)
- Sosyal fonksiyonellik
- Emosyonel rol
- Mental sağlık

SF-36'da tüm maddeler olumlu ve olumsuz sağlık durumlarını sorgular. Her bölüm için maddelerin skorları kodlanmakta ve 0'dan (en kötü sağlık durumu) 100'e (en iyi sağlık durumu) kadar puanlı bir skala haline dönüştürülmektedir.

##### **Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD)**

Bireylerde anksiyete ve depresyon yönünden riski belirleyen, düzeyini ve şiddet değişimini değerlendiren bir ölçektir. Ölçekte, toplam 14 soru bulunmaktadır. Bunların yedisi anksiyeteyi (tek sayılar), diğer yedisi depresyonu (çift sayılar) ölçmektedir. Hastalardan, formu doldururken kendi durumlarına en çok uyan maddeyi işaretlemeleri istenmiştir. Puanlamada, her maddenin puanlaması değişik biçimdedir. 1, 3, 5, 6, 8, 10, 11 ve 13. maddeler,

giderek azalan şiddet gösterirler ve puanlama 3, 2, 1, 0 biçimindedir. 2, 4, 7, 9, 12, 14. maddeler ise, 0, 1, 2, 3 biçiminde puanlanırlar. Anksiyete alt ölçeği için, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13. maddeler toplanırken depresyon alt ölçeği için, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14. maddelerin puanları toplanır. HAD ölçeği, Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilmiş ve 1983 yılında yayınlanmıştır [132]. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması da Aydemir ve ark. [133] tarafından yapılarak 1997 yılında rapor edilmiştir. Türkçe formunun cut off (eşik) değerleri, anksiyete alt ölçeği için 10 ve depresyon alt ölçeği için 7 olarak saptanmıştır

### **Sağlık Değerlendirme Ölçeği (HAQ)**

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 puan, o alanın puanı olarak kabul edilir. Bu ölçek klinik olarak zaman içinde oluşan değişiklikleri yakalayabilir. HAQ, fonksiyonel yeteneği değerlendiren bir ankettir. Bu ankete göre "0" puan engelsiz olmakla birlikte puan arttıkça kişinin fonksiyonlarının azaldığını gösterir [134].

### **Ailevi Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Ölçeği (FMF-YK)**

FMF-YK ölçeği toplam 20 sorudan oluşur. 20 sorunun her biri 0-4 arasında puanlanır. Ölçekte değerlendirilen aktiviteleri tamamen yapabiliyorsa 0, çoğunlukla yapabiliyorsa 1, orta düzeyde yapabiliyorsa 2, çok az yapabiliyorsa 3, hiç yapamıyorsa 4 puan verilir. Toplam skor puanların direkt toplanması ile elde edilir.

### **Fibromiyalji Etki Anketi (FEA)**

FEA, FM'de sağlık durumunu ve fiziksel fonksiyonu değerlendiren ve 10 bölümden oluşan özel bir ölçektir. İlk olarak 1991 yılında Burckhardt ve ark [135] tarafından geliştirilen ölçek, 2005 yılında Bennett [136] tarafından revize edilmiştir. Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2000'de Sarmer ve ark. [137] tarafından yapılmıştır.

FEA, daha yüksek bir skorun, sendromun kişi üzerinde daha büyük bir etkisini göstereceği şekilde puanlanır. 10 maddenin her birinin maksimum olası

puanı 10'dur. Dolayısıyla, mümkün olan maksimum puan 100'dür. Ortalama FM hastası yaklaşık 50; ağır derecede rahatsız olan hastalarda genellikle >70 çıkar. Anket aşağıdaki şekilde puanlanır:

Sorgulamanın birinci bölümü fiziksel fonksiyon ölçeğini oluşturan 11 sorudan oluşmaktadır. 11 soru puanlanır ve bir fiziksel bozulma puanı elde etmek için toplanır. Her madde için ham puanlar 0 (her zaman) ile 3 (asla) arasında değişebilir. Bu nedenle mümkün olan en yüksek toplam ham puan 33'tür. Bazı hastalar listelenen görevlerin bazılarını yerine getiremeyebilir, onlara puanlamadan ilgili görev ile ilgili soru silme seçeneği sunulur. 1'den 11'e kadar olan sorular için geçerli bir toplam puan elde etmek için, hastanın puanları toplanır ve puanlanan öğelerin sayısına bölünür. Bu ortalama skor, normalizasyon sağlamak amacıyla 3.33 ile çarpılır.

İkinci bölümde; bir önceki hafta boyunca hastanın kendisini iyi hissettiği gün sayısı belirlenir ve bu sayı hastalık aktivitesi ile ters orantılı olduğu için 0=7 puan, 7=0 puan olarak olarak skorlanır. Skor, normalizasyon sağlamak amacıyla 1.43 ile çarpılır.

Üçüncü bölümde; hastaların bir önceki hafta boyunca kaç gün iş yapamaz duruma geldiği sorulur ve gün sayısı normalizasyon amacıyla 1.43 ile çarpılır.

4-10. bölümlerde; ağrı ve diğer semptomların iş yapma kapasitesini ne kadar düşürdüğü, ağrı düzeyi, yorgunluk düzeyi, dinlendirici uyku, sabah tutukluğu şiddeti, sinirlilik, gerginlik ve depresif şikayetlerin düzeyi ayrı ayrı sorgulanır ve '0-10' (yok-çok şiddetli) olarak skorlanır. Bu bölümdeki skorlar verilen değerler olarak '0-10' arası kaydedilir.

İlk puanlama tamamlandıktan sonra normalleştirme prosedürüne tabi tutulduktan sonra, tüm puanlar benzer birimlerde ifade edilir. Normalleştirilmiş puan aralığı 0 ile 10 arasındadır, 0 değer düşüklüğü olmadığını ve 10 değer maksimum değer düşüklüğünü gösterir. Mümkün olan en yüksek 100 puanını korumak için, bir hasta 10 öğenin tümünü yanıtlamıyorsa bir "eşitleme hesaplaması" kullanmak gerekir. Bir veya daha fazla yerine getirelemeyen görev ile ilgili soru değerlendirilmezse, final özetleyici puanın  $10 / x$  ile çarpılması gerekir. (örneğin, bir soru cevapsız ise  $10/9 : 1,111$  ile çarpılır, 2 soru cevapsız ise  $10/8 : 1,25$  ile çarpılır vb.).

### 3.3. İstatiksel Analiz

Çalışma verileri, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22 paket programı kullanılarak istatistiksel analiz için değerlendirildi.

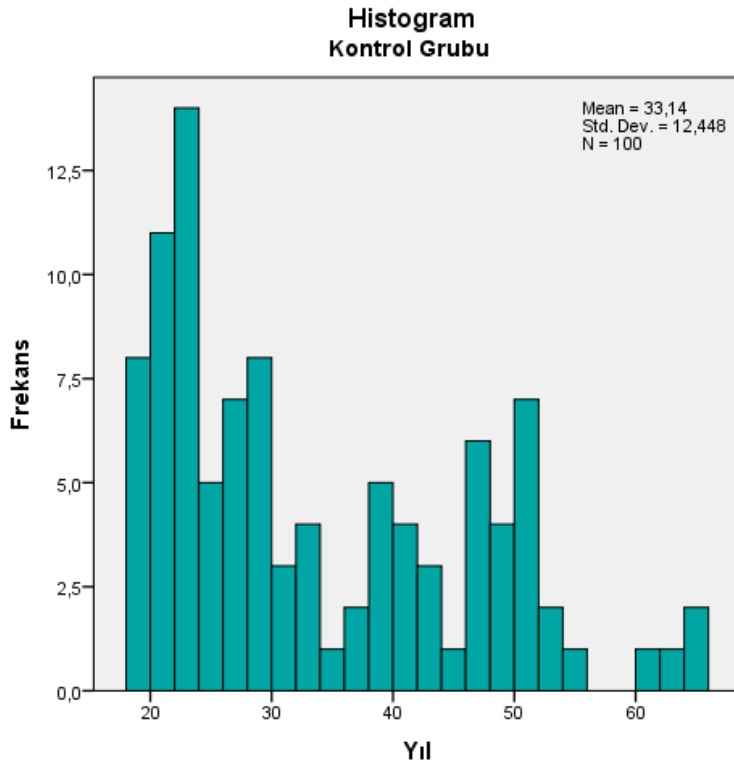
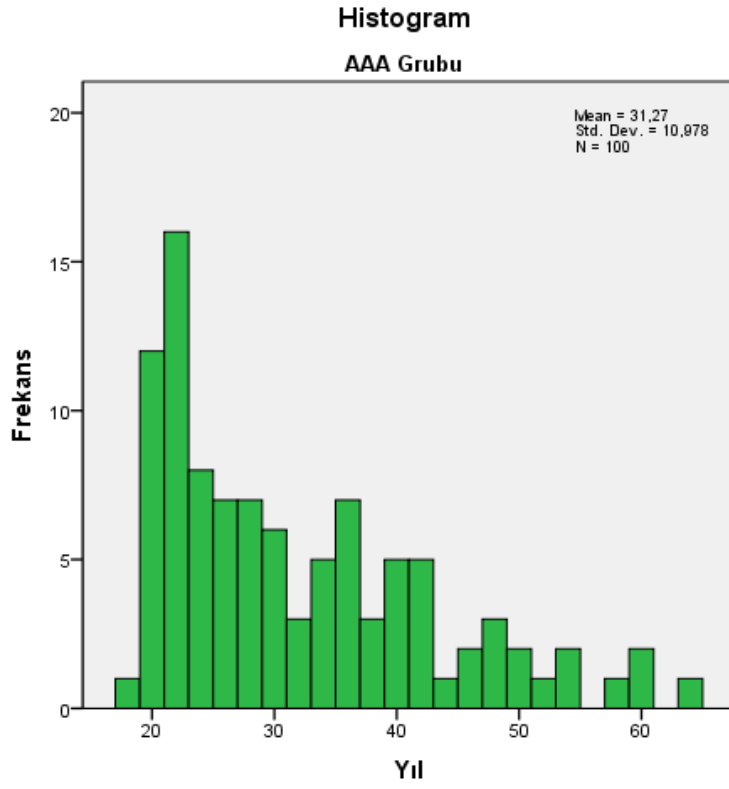
Sayısal verilerin dağılımının normalizasyonu Shapiro–Wilks ve Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin mean, median ve standart sapma değerleri gibi genel tanımlayıcı istatistikleri elde edildi. Gruplar arasındaki kesikli dağılım analizi Ki-kare, McNemar, Fisher analizi ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin; gruplar arası farklılıklarının analizinde normal dağılım gösteren veriler için 'bağımsız iki grup arasındaki t testi', normal dağılım göstermeyen veriler için 'Mann - Whitney U' testi kullanıldı. Belirlenmiş olan gruplarda Analysis of Variance (ANOVA) ve Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Buna göre önemli çıkan grup sonuçları Post Hoc Tests kullanılarak belirlendi. Sonuçların güven aralığı %95, anlamlılık  $p < 0.05$  olarak değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun yazılı izniyle ve hastaların onayı alınarak Ekim 2019-Nisan 2020 tarihleri arasında Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Romatoloji polikliniklerine başvuran Tel Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı ile takip edilen ve dahil etme kriterlerine uyan 100 hasta ile AAA tanısı olmayan ve dahil etme kriterlerini karşılayan 100 hastane personeli ve yakınlarından seçilen yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek açısından hasta grubu ile benzer özellikler taşıyan sağlıklı gönüllüler dahil edildi.

AAA grubunda yaş ortalaması  $31,3 \pm 11$  yıl iken kontrol grubunda yaş ortalaması  $33,1 \pm 12,5$  yıl idi (Şekil 3). Gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). AAA grubunun 58 (%58)'i kadın, 42 (%42)'si erkekti, kontrol grubunun da 58 (%58)'i kadın, 42 (%42)' si erkekti (Şekil 4). Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). AAA grubundaki olguların 27 (%27)'si okula gitmemiş veya ilkokul mezunu, 32 (%32)'si lise mezunu ve 41 (%41)'i üniversite mezunuydu. Kontrol grubunun ise 16 (%16)'sı okula gitmemiş veya ilkokul mezunu, 25 (%25)'i lise mezunu ve 59 (%59)'u üniversite mezunuydu (Şekil 5). Gruplar arasında eğitim durumları açısından istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptandı ( $p < 0,05$ ). AAA grubunun medeni durumuna göre olguların 46 (%46)'i bekâr veya dul/boşanmış, 54 (%54)'ü evliydi. Kontrol grubunun ise 48 (%48)'i bekâr veya dul/boşanmış, 52 (%52)'si evliydi (Şekil 6). Gruplar arasında medeni durumlar açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). AAA grubunun meslek durumları irdelendiğinde olguların 35 (%35)'i çalışmıyor, ev hanımı veya emekli, 36 (%36)'sı çalışıyor ve 29 (%29)'u öğrenciydi. Kontrol grubunun ise 30 (%30)'u çalışmıyor, ev hanımı veya emekli, 35 (%35)'i çalışıyor ve 35 (%35)'i öğrenciydi (Şekil 7). Gruplar arasında meslek durumları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 7).

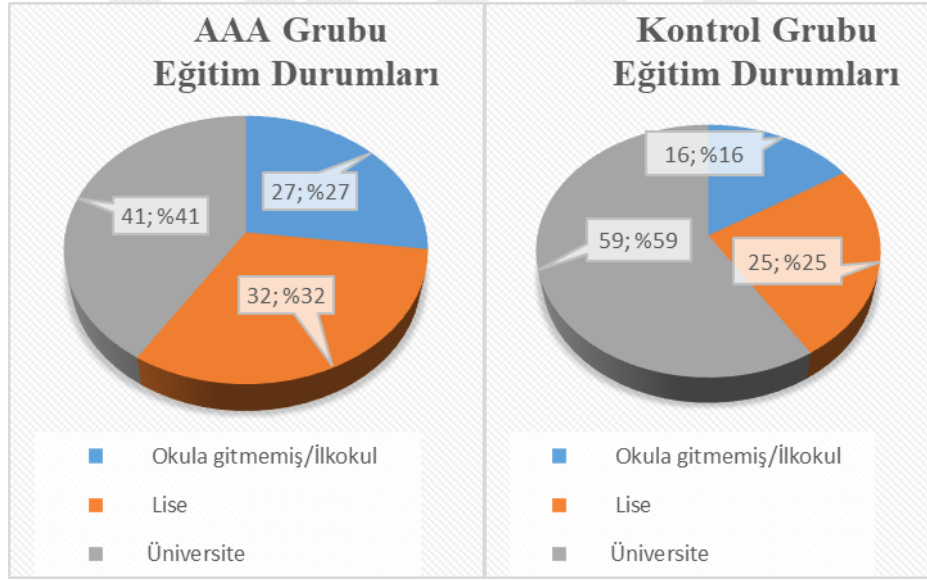




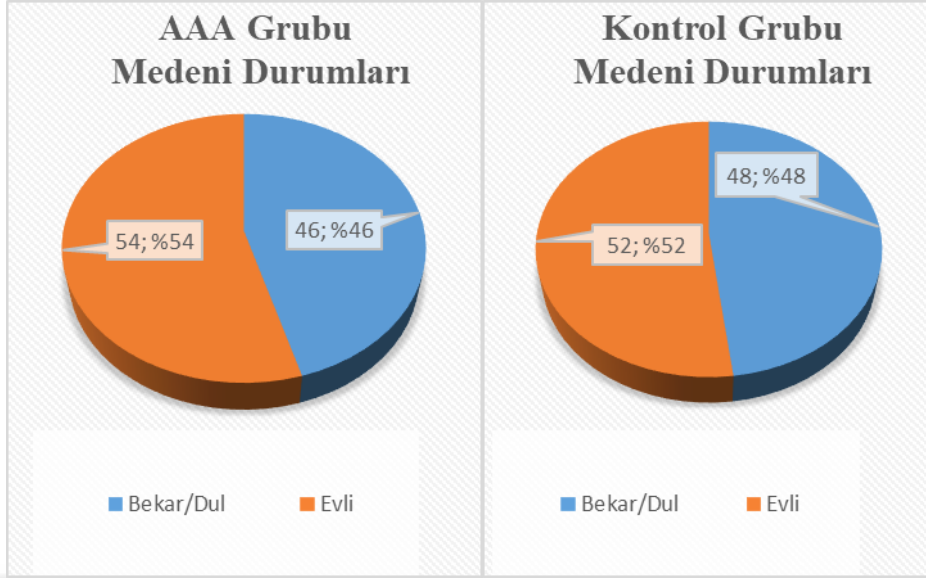
**Şekil 3:** AAA ve Kontrol Grupları Yaş Dağılımları



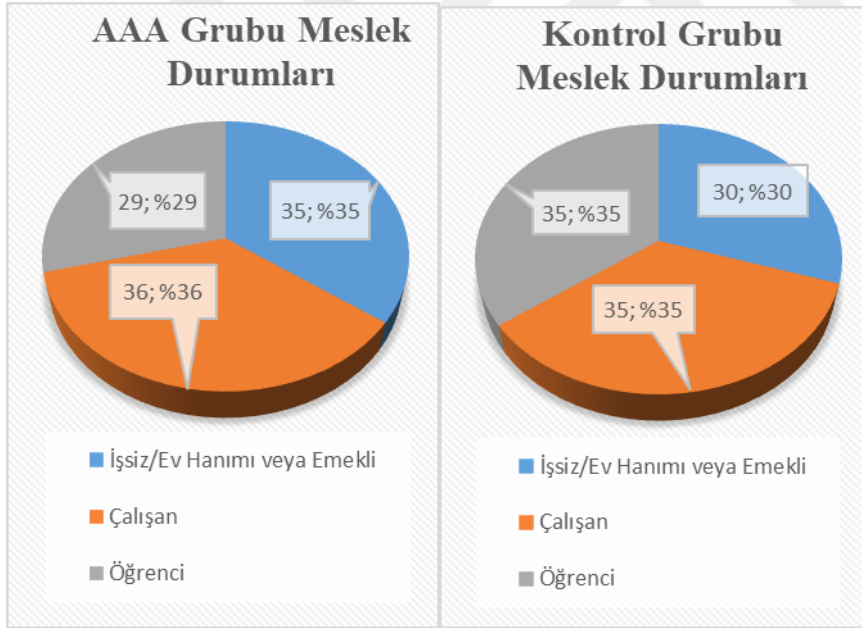
Şekil 4: AAA ve Kontrol Grupları Cinsiyet Dağılımları



Şekil 5: AAA ve Kontrol Grupları Eğitim Durumlarına Göre Hasta Dağılımları



**Şekil 6:** AAA ve Kontrol Grupları Medeni Durumlarına Göre Hasta Dağılımları



**Şekil 7:** AAA ve Kontrol Grupları Meslek Durumlarına Göre Hasta Dağılımları

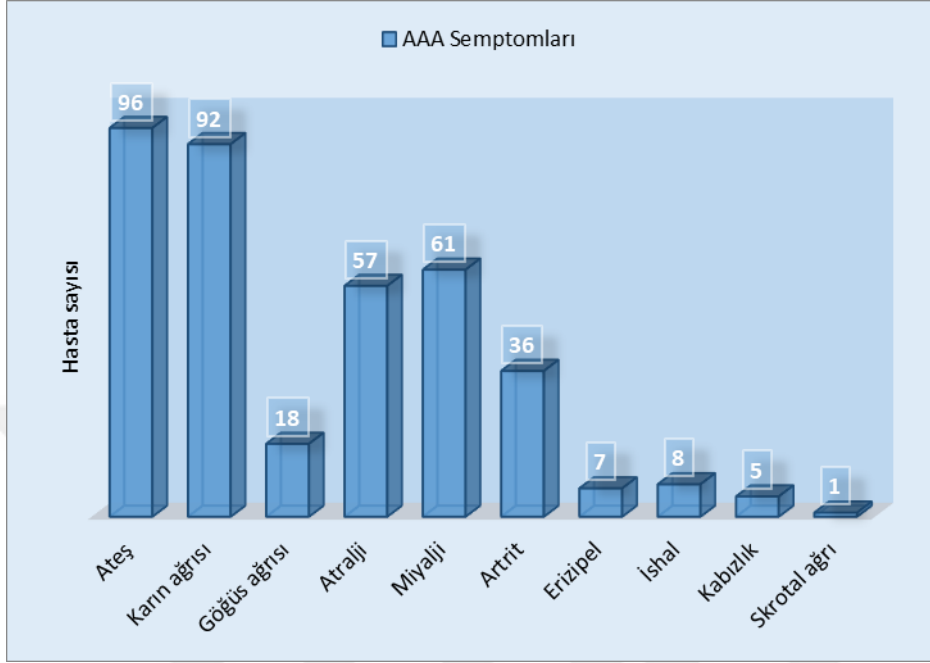
**Tablo 7:** AAA ve Kontrol Grupları Demografik Özellikleri

| Değişkenler            | AAA Grubu              | Kontrol Grubu            | p değeri |
|------------------------|------------------------|--------------------------|----------|
| <b>Yaş</b>             | 31,3 ± 11<br>(18 - 63) | 33,1 ± 12,5<br>(19 - 65) | >0,05    |
| <b>Cinsiyet</b>        |                        |                          |          |
| Erkek                  | 42 (%42)               | 42 (%42)                 | >0,05    |
| Kadın                  | 58 (%58)               | 58 (%58)                 |          |
| <b>Medeni Durum</b>    |                        |                          |          |
| Evli                   | 54 (%54)               | 52 (%52)                 | >0,05    |
| Bekâr-Dul/Boşanmış     | 46 (%46)               | 48 (%48)                 |          |
| <b>Eğitim durumu</b>   |                        |                          |          |
| Okula gitmemiş/İlkokul | 27 (%27)               | 16 (%16)                 | <0,05    |
| Lise                   | 32 (%32)               | 25 (%25)                 |          |
| Üniversite             | 41 (%41)               | 59 (%59)                 |          |
| <b>Meslek durumu</b>   |                        |                          |          |
| İşsiz/Ev Hanımı/Emekli | 35 (%35)               | 30 (%30)                 | >0,05    |
| Çalışan                | 36 (%36)               | 35 (%35)                 |          |
| Öğrenci                | 29 (%29)               | 35 (%35)                 |          |

Değerler ortalama ± standart sapma (min-max) ve kişi sayısı (yüzde) şeklinde verildi.

AAA grubunda semptomların başlama yaşı ortalaması  $18,5 \pm 11,1$  yıl, tanı yaşı ortalaması  $22,2 \pm 12,3$  yıl ve ortalama tanı gecikmesi  $3,7 \pm 5,5$  yıldır (tablo 7). Hastaların AAA semptomları incelendiğinde en sık 96 hastada (%96) ateş, ikinci sıklıkla 92 hastada (%92) karın ağrısı, üçüncü sıklıkla 61 hastada (%61) miyalji, en az sıklıkta olan skrotal ağrı ise 1 hastada (%1) görüldü (Şekil 8). Hastaların 97'si (%97) kolşisini düzenli kullanırken 3'ü (%3) düzensiz kullanmaktaydı. Düzenli ilaç kullanan hastalar incelendiğinde en sık 45 hasta (%46.4) kolşisin 2x1, ikinci sıklıkla 40 hasta (%41.2) kolşisin 3x1, üçüncü sıklıkla 5 hasta (%5.1) kolşisin 2x2 şeklinde kullanmaktaydı. Hastaların son 1 yıldaki atak sayıları incelendiğinde hiç atak geçirmeyen 23 (%23) hasta, 1-3 atak geçiren 24 (%24) hasta, 4-6 atak geçiren 28(%28) hasta ve 6'dan fazla atak geçiren 25 (%25) hasta olduğu görüldü. Tel-Hashomer hastalık ağırlık skoru ile değerlendirildiğinde; 51 (%51) hastada hafif, 45 (%45) hastada orta ve 4 (%4) hastada ağır hastalık kliniği mevcuttu (Tablo 8). Hastaların genetik

mutasyonları incelendiğinde en sık 51 hastada (%51) M694V heterozigot, ikinci sıklıkla 29 hastada (%29) V726A heterozigot, üçüncü sıklıkla 18 hastada (%18) M694V homozigot mutasyonu olduğu görüldü (Tablo 9).



Şekil 8: AAA Grubunda Semptomlarının Görülme Sıklığı

**Tablo 8:** AAA Hastalarının Klinik Verileri

| AAA Grubu<br>(n:100)                   |                     |
|----------------------------------------|---------------------|
| <b>Semptomların başlama yaşı (yıl)</b> | 18,5±11,1<br>(3-48) |
| <b>Hastalık Tanı Yaşı (yıl)</b>        | 22,2±12,3<br>(3-61) |
| <b>Tanıda Gecikme (yıl)</b>            | 3,7±5,5<br>(0-25)   |
| <b>AAA Semptomları</b>                 |                     |
| <i>Ateş</i>                            | 96 (% 96)           |
| <i>Karın ağrısı</i>                    | 92 (%92)            |
| <i>Göğüs ağrısı</i>                    | 18 (%18)            |
| <i>Atralji</i>                         | 57 (%57)            |
| <i>Miyalji</i>                         | 61 (%61)            |
| <i>Artrit</i>                          | 36 (%36)            |
| <i>Erizipel</i>                        | 7 (%7)              |
| <i>İshal</i>                           | 8 (%8)              |
| <i>Kabızlık</i>                        | 5 (%5)              |
| <i>Skrotal ağrı</i>                    | 1 (%1)              |
| <b>Kolşisin Kullanımı</b>              |                     |
| Düzenli                                | 97 (%97)            |
| Düzensiz                               | 3 (%3)              |
| <b>Medikal Tedavi</b>                  |                     |
| <b>Düzenli ilaç kullanan (n: 97)</b>   |                     |
| Kolşisin 2*1                           | 45 (%46,4)          |
| Kolşisin 3*1                           | 40 (%41,2)          |
| Kolşisin 2*2                           | 5 (%5,1)            |
| Kolşisin + Anakinra                    | 3 (%3,1)            |
| Kolşisin + Kanakinumab                 | 3 (%3,1)            |
| Fransız Kolşisini                      | 1 (%1,1)            |
| <b>Atak sıklığı</b>                    |                     |
| Son bir yılda hiç                      | 23 (%23)            |
| Son bir yılda 1-3 atak                 | 24 (%24)            |
| Son bir yılda 4-6 atak                 | 28 (%28)            |
| Son bir yılda >6 atak                  | 25 (%25)            |
| <b>Hasta Ağırılık Skoru;n(%)</b>       |                     |
| Hafif                                  | 51 (%51)            |
| Orta                                   | 45 (%45)            |
| Ağır                                   | 4 (%4)              |

**Tablo 9:** AAA Hastalarının Genetik Mutasyonları

| Hasta sayısı (n: 100)                    |                      |                             |        |
|------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|--------|
| <b>M694V</b><br>Heterozigot<br>Homozigot | 51 (%51)<br>18 (%18) | <b>P369S</b><br>Heterozigot | 3 (%3) |
| <b>V726A</b><br><i>Heterozigot</i>       | 29 (%29)             | <b>R202Q</b><br>Heterozigot | 6 (%6) |
| <b>M680I</b><br>Heterozigot<br>Homozigot | 16 (%16)<br>1 (%1)   | <b>R408Q</b><br>Heterozigot | 1 (%1) |
| <b>E148Q</b><br>Heterozigot<br>Homozigot | 12 (%12)<br>1 (%1)   | <b>K965R</b><br>Heterozigot | 1 (%1) |
| <b>F479L</b><br>Heterozigot              | 1 (%1)               | <b>C442G</b><br>Heterozigot | 1 (%1) |
| <b>R761H</b><br>Heterozigot              | 6 (%6)               | <b>F479L</b><br>Heterozigot | 2 (%2) |

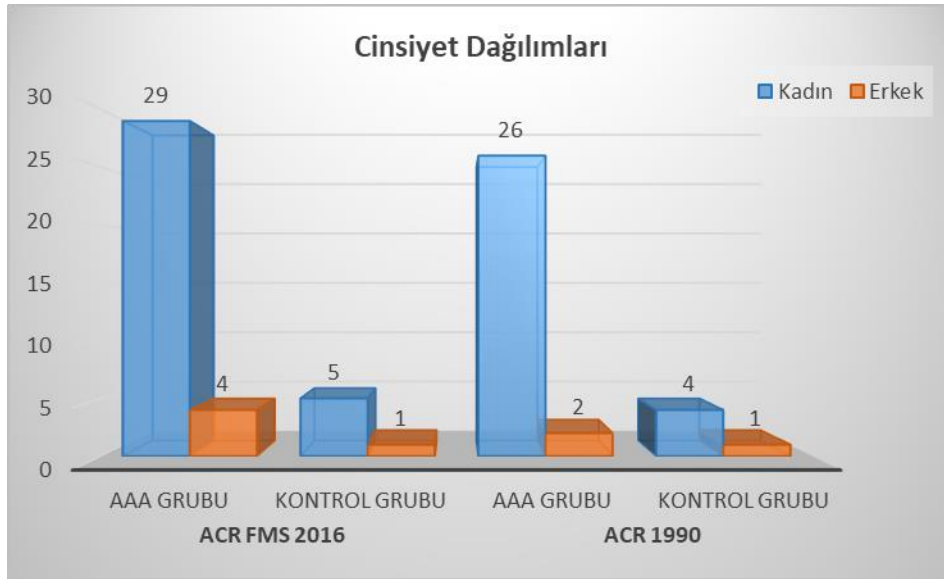
Çalışmaya katılan AAA ve kontrol grubundaki olguların tamamı ACR FMS 2016 ve ACR 1990 sınıflandırma kriterlerine göre değerlendirildi. ACR FMS 2016 sınıflandırma kriterlerine göre AAA grubunda 33 (%33) ve kontrol grubunda 6 (%6) kişide FMS saptandı. ACR FMS 2016 sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı alan bireyler AAA grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ). ACR FMS 2016 sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı alan bireyler cinsiyet dağılımı göre karşılaştırıldığında AAA grubunda 29 (%87.9) kadın, 4 (%12.1) erkek ve kontrol grubunda ise 5 (%83.3) kadın 1 (%16.7) erkek olarak bulundu (Şekil 9). Gruplar arasında FMS tanısı alan bireylerde cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 10).

ACR 1990 sınıflandırma kriterlerine göre AAA grubunda 28 (%28) ve kontrol grubunda 5 (%5) kişide FMS saptandı. ACR 1990 sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı alan bireyler AAA grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ). ACR 1990 kriterlerine göre FMS tanısı alan bireyler cinsiyet dağılımı göre karşılaştırıldığında AAA grubunda 26 (%92.9) kadın, 2 (%7.1) erkek ve kontrol grubunda ise 4 (%80) kadın 1 (%20)

erkek olarak bulundu (Şekil 9). Gruplar arasında FMS tanısı alan bireylerde cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10:** AAA ve Kontrol Gruplarının ACR FMS 2016 ve ACR 1990 Sınıflandırma Kriterlerine Göre FMS Sıklığı ve Cinsiyet Dağılımları

|                          | AAA Grubu<br>(n: 100) | Kontrol<br>Grubu<br>(n: 100) | p değeri |
|--------------------------|-----------------------|------------------------------|----------|
| <b>ACR FMS 2016</b>      |                       |                              |          |
| FMS (+)                  | 33 (%33)              | 6 (%6)                       | <0,05    |
| FMS (-)                  | 67 (%67)              | 94 (%94)                     |          |
| Cinsiyet dağılımı-FMS(+) |                       |                              | >0,05    |
| Erkek                    | 4 (%12.1)             | 1 (%16.7)                    |          |
| Kadın                    | 29 (%87.9)            | 5 (%83.3)                    |          |
| <b>ACR 1990</b>          |                       |                              |          |
| FMS (+)                  | 28 (%28)              | 5 (%5)                       | <0,05    |
| FMS (-)                  | 72 (%72)              | 95 (%95)                     |          |
| Cinsiyet dağılımı-FMS(+) |                       |                              | >0,05    |
| Erkek                    | 2 (%7.1)              | 1 (%20)                      |          |
| Kadın                    | 26 (%92.9)            | 4 (%80)                      |          |



**Şekil 9:** AAA ve Kontrol Gruplarının ACR FMS 2016 ve ACR 1990 Sınıflandırma Kriterlerine Göre FMS Tanısı Alanların Cinsiyet Dağılımları



Çalışmaya katılan tüm bireylerin ACR 1990 ve ACR 2016 FMS kriterlerine göre FMS tanısı alma oranları karşılaştırıldı. Tanı koymada her iki sınıflandırma kriteri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). FM tanısı koymada sınıflandırma kriterleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve önemli düzeyde uyum olduğu bulundu ( $\kappa=0.797$  ;  $p<0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11:** AAA ve Kontrol Gruplarının ACR FMS 2016 ve ACR 1990 Tanı Karşılaştırması

|              |         | ACR 1990 |         | Toplam |
|--------------|---------|----------|---------|--------|
|              |         | FMS (-)  | FMS (+) |        |
| ACR FMS 2016 | FMS (-) | 158      | 3       | 161    |
|              | FMS (+) | 9        | 30      | 39     |
| Toplam       |         | 167      | 33      | 200    |

AAA grubunda ACR 1990 ve ACR 2016 FMS sınıflandırma kriterlerine göre FM tanısı alma oranları karşılaştırıldı. FM tanısı koymada her iki sınıflandırma kriteri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). FMS tanısı koymada sınıflandırma kriterleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve önemli düzeyde uyum olduğu görüldü ( $\kappa=0.741$  ;  $p<0,05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12:** AAA Grubu ACR FMS 2016 ve ACR 1990 Tanı Karşılaştırması

|              |         | ACR 1990 |         | Toplam |
|--------------|---------|----------|---------|--------|
|              |         | FMS (-)  | FMS (+) |        |
| ACR FMS 2016 | FMS (-) | 64       | 3       | 67     |
|              | FMS (+) | 8        | 25      | 33     |
| Toplam       |         | 72       | 28      | 100    |

Kontrol grubunda ACR 1990 ve ACR 2016 FMS sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı alma oranları karşılaştırıldı. FMS tanısı koymada her iki sınıflandırma kriteri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). FMS tanısı koymada sınıflandırma kriterleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve çok yüksek düzeyde uyum olduğu görüldü ( $\kappa=0.904$  ;  $p<0,05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13:** Kontrol Grubu ACR FMS 2016 ve ACR 1990 Tanı Karşılaştırması

|              |         | ACR 1990 |         | Toplam |
|--------------|---------|----------|---------|--------|
|              |         | FMS (-)  | FMS (+) |        |
| ACR FMS 2016 | FMS (-) | 94       | 0       | 94     |
|              | FMS (+) | 1        | 5       | 6      |
| Toplam       |         | 95       | 5       | 100    |

Çalışmaya katılan AAA ve kontrol grubundaki hastalarda SF-36 ölçeğinin alt parametreleri ortalama değerleri kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ). Sonuçlar tablo 14’de gösterildi.

**Tablo 14:** AAA ve Kontrol Gruplarının SF-36 Ölçeğinin Alt Parametreleri Karşılaştırması

| SF-36 parametreleri   | AAA Grubu (n: 100) |           | Kontrol Grubu (n: 100) |           | p değeri |
|-----------------------|--------------------|-----------|------------------------|-----------|----------|
|                       | Ortalama-SS        | (min-max) | Ortalama-SS            | (min-max) |          |
| Fiziksel fonksiyon    | 73,8±19,5          | (15-100)  | 89,1±14                | (40-100)  | <0,05    |
| Fiziksel rol güçlüğü  | 48±40              | (0-100)   | 79,8±32,5              | (0-100)   | <0,05    |
| Emosyonel rol güçlüğü | 53,3±43,5          | (0-100)   | 75,7±35,1              | (0-100)   | <0,05    |
| Enerji/Yorgunluk      | 46,7±21,7          | (0-95)    | 62,5±18                | (20-100)  | <0,05    |
| Emosyonel iyilik Hali | 52,4±19,7          | (80-92)   | 65,7±15,7              | (28-100)  | <0,05    |
| Sosyal fonksiyon      | 63,1±23            | (13-100)  | 78,4±18,6              | (25-100)  | <0,05    |
| Vücut ağrısı          | 59,6±23,3          | (0-100)   | 81,9±18,4              | (33-100)  | <0,05    |
| Genel sağlık algısı   | 46,1±22,5          | (0-90)    | 65,1±18,3              | (15-100)  | <0,05    |

Çalışmaya katılan AAA ve kontrol grubundaki hastalarda HAD-A, HAD-D ve HAQ skorları ortalama değerleri karşılaştırıldı. HAD-A, HAD-D ve HAQ skorları ortalaması AAA grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ). Sonuçlar tablo 15’de gösterildi.

**Tablo 15:** AAA ve Kontrol Gruplarının HAD-A, HAD-D ve HAQ Skorlarının Karşılaştırması

|             | AAA Grubu<br>(n: 100) |           | Kontrol Grubu<br>(n: 100) |           | p değeri |
|-------------|-----------------------|-----------|---------------------------|-----------|----------|
| Değişkenler | Ortalama-SS           | (min-max) | Ortalama-SS               | (min-max) |          |
| HAD-A       | 8,1±3,9               | (2-21)    | 6,4±3,1                   | (1-14)    | <0,05    |
| HAD-D       | 6,5±3,8               | (0-19)    | 4,8±3,4                   | (0-15)    | <0,05    |
| HAQ Skoru   | 1,09±2,05             | (0-12)    | 0,52±2,16                 | (0-19)    | <0,05    |

HAD-A: Hastane Depresyon ve Anksiyete skalası-Anksiyete  
HAD-D: Hastane Depresyon ve Anksiyete skalası-Depresyon  
HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi

ACR FMS 2016 ve ACR 1990 sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı konulan AAA ve kontrol grubundaki hastalarda FEA skoru ortalama değerleri karşılaştırıldı. ACR FMS 2016 sınıflandırma kriterine göre FMS (+) olanların FEA skoru ortalaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). ACR 1990 sınıflandırma kriterine göre FMS (+) olanların FEA skoru ortalaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Sonuçlar tablo 16’da gösterildi.

**Tablo 16:** FMS (+) AAA ve Kontrol Gruplarının FEA Skorlarının Karşılaştırması

| ACR FMS 2016     | AAA Grubu<br>FMS(+)<br>(n: 33) |           | Kontrol Grubu<br>FMS(+)<br>(n: 6) |           | p değeri |
|------------------|--------------------------------|-----------|-----------------------------------|-----------|----------|
|                  | Ortalama-SS                    | (min-max) | Ortalama-SS                       | (min-max) |          |
| <b>FEA Skoru</b> | 60,7±22,6                      | (18-95)   | 46,8±32,2                         | (5-88)    | >0,05    |

| ACR 1990         | AAA Grubu<br>FMS(+)<br>(n: 28) |           | Kontrol Grubu<br>FMS(+)<br>(n: 5) |           | p değeri |
|------------------|--------------------------------|-----------|-----------------------------------|-----------|----------|
|                  | Ortalama-SS                    | (min-max) | Ortalama-SS                       | (min-max) |          |
| <b>FEA Skoru</b> | 61,4±23,3                      | (18-95)   | 55,2±27,8                         | (21-88)   | >0,05    |

FEA: Fibromiyalji Etki Anketi

ACR FMS 2016 ve ACR 1990 sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı konulan AAA ve kontrol grubundaki hastalar FEA skoruna göre hastalık şiddeti açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Sonuçlar tablo 17 ve 18’de gösterildi.

**Tablo 17:** AAA ve Kontrol Grubunda ACR 2016 FMS(+) Olanların FEA Skoruna Göre Hastalık Şiddetinin Karşılaştırması

| ACR 2016<br>FMS (+) | AAA Grubu<br>(n:33) | Kontrol Grubu<br>(n:6) | p değeri |
|---------------------|---------------------|------------------------|----------|
| FEA>70              | 19(%57,6)           | 2(%33,3)               | >0,05    |
| FEA<70              | 14(%42,4)           | 4(%66,7)               |          |
| TOTAL               | 33(%100)            | 6(%100)                |          |

FEA: Fibromiyalji Etki Anketi

**Tablo 18:** AAA ve Kontrol Grubunda ACR 1990 FMS(+) Olanların FEA Skoruna Göre Hastalık Şiddetinin Karşılaştırması

| ACR 1990 FMS (+) | AAA Grubu (n:28) | Kontrol Grubu (n:5) | p değeri |
|------------------|------------------|---------------------|----------|
| FEA>70           | 16(%57,1)        | 2(%40)              | >0,05    |
| FEA<70           | 12(%42,9)        | 3(%60)              |          |
| TOTAL            | 28(%100)         | 5(%100)             |          |

FEA: Fibromiyalji Etki Anketi

AAA grubunda ACR FMS 2016 ve ACR 1990 sınıflandırma kriterlerine göre FMS(+) ve FMS(-) olan hastaların FMF-YK skorları ortalama değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Sonuçlar tablo 19’da gösterildi.

**Tablo 19:** ACR FMS 2016 ve 1990 Sınıflandırma Kriterlerine Göre AAA Grubunda FMS(+) ve FMS(-) Hastalarda FMF-YK Skorlarının Karşılaştırması

| ACR FMS 2016 | AAA Grubu FMS(+) (n: 33) |           | AAA Grubu FMS(-) (n: 67) |            | p değeri |
|--------------|--------------------------|-----------|--------------------------|------------|----------|
|              | Ortalama-SS              | (min-max) | Ortalama-SS              | (min-max)  |          |
| FMF-YK Skoru | 68,4 ± 15,1              | (31 - 95) | 68,7 ± 19,4              | (30 - 100) | >0,05    |
|              |                          |           |                          |            |          |
| ACR 1990     | AAA Grubu FMS(+) (n: 28) |           | AAA Grubu FMS(-) (n: 72) |            | p değeri |
|              | Ortalama-SS              | (min-max) | Ortalama-SS              | (min-max)  |          |
| FMF-YK Skoru | 65,4 ± 14,1              | (31 - 95) | 69,9 ± 19,3              | (30 - 100) | >0,05    |

FMF-YK: Ailevi Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi

AAA tanıli hastalarda Tel-Hashomer hastalık ağırlık skoruna göre hafif olanların ACR 2016 FMS(+) oranı %25,5 (13 kişi), orta olanların ACR 2016 FMS(+) oranı % 40 (18 kişi) ve ağır olanların ACR 2016 FMS(+) oranı %50 (2 kişi) idi. AAA tanıli hastalarda Tel-Hashomer hastalık ağırlık skoruna göre hafif, orta ve ağır olanlar arasında ACR 2016 FMS(+) oranlarında istatistiksel bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Sonuçlar tablo 20’de gösterildi.

AAA tanılı hastalarda Tel-Hashomer hastalık ağırlık skoruna göre hafif olanların ACR 1990 FMS(+) oranı %21,6 (11 kişi), orta olanların ACR 1990 FMS(+) oranı % 33,3 (15 kişi) ve ağır olanların ACR 1990 FMS(+) oranı %50 (2 kişi) idi. AAA tanılı hastalarda Tel-Hashomer hastalık ağırlık skoruna göre hafif, orta ve ağır olanlar arasında ACR 2016 FMS(+) oranlarında istatistiksel bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Sonuçlar tablo 21’de gösterildi.

**Tablo 20:** AAA Grubunda Hastalık Ağırlık Skoru ile ACR FMS 2016 Sınıflandırma Kriterlerine Göre FMS(+) Tanısı Alma Oranlarının Karşılaştırılması

| AAA Hastalık Ağırlık Derecesi |                 |                |               | p değeri |
|-------------------------------|-----------------|----------------|---------------|----------|
| AAA                           | Hafif<br>(n:51) | Orta<br>(n:45) | Ağır<br>(n:4) |          |
| ACR 2016<br>FMS(+)            | 13(%25,5)       | 18(%40)        | 2(%50)        | >0,05    |
| ACR 2016<br>FMS(-)            | 38(%74,5)       | 27(%60)        | 2(%50)        |          |
| TOTAL                         | 51(%100)        | 45(%100)       | 4(%100)       |          |

FMS: Fibromiyalji Sendromu

**Tablo 21:** AAA Grubunda Hastalık Ağırlık Skoru ile ACR FMS 1990 Sınıflandırma göre FMS(+) tanısı alma oranlarının karşılaştırılması

| AAA Hasta Ağırlık Derecesi |                 |                |               | p değeri |
|----------------------------|-----------------|----------------|---------------|----------|
| AAA                        | Hafif<br>(n:51) | Orta<br>(n:45) | Ağır<br>(n:4) |          |
| ACR 1990<br>FMS(+)         | 11(%21,6)       | 15(%33,3)      | 2(%50)        | >0,05    |
| ACR 1990<br>FMS(-)         | 40(%78,4)       | 30(%66,7)      | 2(%50)        |          |
| TOTAL                      | 51(%100)        | 45(%100)       | 4(%100)       |          |

FMS: Fibromiyalji Sendromu

AAA grubunda ACR FMS 2016 ve ACR 1990 Sınıflandırma kriterlerine göre FMS (-) ve FMS (+) olan hastalarda CRP, ESH, fibrinojen değerleri ve atak sıklığı (atak/yıl) karşılaştırıldı. ACR FMS 2016 Sınıflandırma kriterine göre FMS

(-) ve FMS (+) grupları arasında CRP, ESH ve fibrinojen ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Atak sıklığı FMS (+) grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ). Sonuçlar Tablo 22’de gösterildi.

ACR 1990 Sınıflandırma kriterine göre FMS (-) ve FMS (+) grupları arasında CRP, ESH ve fibrinojen ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Atak sıklığı FMS (+) grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ). Sonuçlar tablo 22’de gösterildi.

**Tablo 22:** AAA grubunda FMS(+) ve FMS(-) Hastalarda Laboratuvar ve Atak Sıklığı Karşılaştırması

| ACR FMS 2016                   | FMS (-)                            | FMS (+)                      | p değeri |
|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------|----------|
| <b>CRP (mg/L)</b>              | 26,85 ± 46,34<br>3,28 (0,72 - 170) | 9,75 ± 14,8<br>3,78 (3 - 82) | >0,05    |
| <b>Fibrinojen</b>              | 351 ± 119<br>330 (185 - 636)       | 337 ± 74<br>312 (211 - 501)  | >0,05    |
| <b>ESH (mm/s)</b>              | 14,5 ± 15,1<br>9 (1 - 74)          | 13,3 ± 9,4<br>13 (1 - 31)    | >0,05    |
| <b>Atak sıklığı (atak/yıl)</b> | 3,9 ± 4,3<br>2 (0 - 15)            | 8,1 ± 6,3<br>6 (0 - 24)      | <0,05    |
| ACR 1990                       | FMS (-)                            | FMS (+)                      | p değeri |
| <b>CRP (mg/L)</b>              | 26,82 ± 45,31<br>5,02 (0,72 -170)  | 6,77 ± 7,02<br>3,23 (3 - 29) | >0,05    |
| <b>Fibrinojen</b>              | 354 ± 116<br>333 (185 - 636)       | 326 ± 73<br>307 (211 - 501)  | >0,05    |
| <b>ESH (mm/s)</b>              | 14,7 ± 14,8<br>9,5 (1 - 74)        | 12,4 ± 9<br>12,5 (1 -31)     | >0,05    |
| <b>Atak sıklığı (atak/yıl)</b> | 4,1 ± 4,2<br>3 (0 - 15)            | 8,4 ± 6,7<br>6 (0 - 24)      | <0,05    |

Değerler ortalama ± standart sapma, ortanca (min-max) olarak verildi.

AAA grubunda ACR FMS 2016 Sınıflandırma kriterlerine göre FMS (-) ve FMS (+) olan hastalarda SF-36 ölçeğinin alt parametreleri, HAD-A, HAD-D ve

HAQ skorları ortalama değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında SF-36 leği fiziksel rol gl alt parametresi ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). SF-36 leğinin diğer alt parametreleri FMS (-) grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ). HAD-A, HAD-D ve HAQ skorları ortalama değerleri FMS (+) grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ). Sonuçlar tablo 23’de gösterildi.

**Tablo 23:** ACR FMS 2016 Sınıflandırma Kriterlerine Göre AAA Grubunda FMS(+) ve FMS(-) Hastalarda SF-36, HAD ve HAQ Skorlarının Karşılaştırması

| ACR FMS 2016                 | FMS (-)<br>(n: 67) |           | FMS (+)<br>(n: 33) |           | p değeri |
|------------------------------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|----------|
| Değişkenler                  | Ortalama-SS        | (min-max) | Ortalama-SS        | (min-max) |          |
| SF-36 Fiziksel fonksiyon     | 77,9±17,6          | (20-100)  | 65,3±20,7          | (15-100)  | <0,05    |
| SF-36 Fiziksel rol gl  | 52,6±39,4          | (0-100)   | 38,6±40,1          | (0-100)   | >0,05    |
| SF-36 Emosyonel rol gl | 64,1±41,6          | (0-100)   | 31,3±39,1          | (0-100)   | <0,05    |
| SF-36 Enerji/Yorgunluk       | 52,9±19,9          | (5-95)    | 34,1±19,7          | (0-70)    | <0,05    |
| SF-36 Emosyonel iyilik Hali  | 57±18,1            | (1-92)    | 42,9±19,7          | (0-80)    | <0,05    |
| SF-36 Sosyal fonksiyon       | 68,7±21,7          | (25-100)  | 51,7±21,6          | (13-100)  | <0,05    |
| SF-36 Vct ağrısı           | 67,3±21,1          | (10-100)  | 43,8±19,5          | (0-90)    | <0,05    |
| SF-36 Genel sağlık algısı    | 51,2±22,9          | (10-90)   | 35,8 ± 18          | (0-85)    | <0,05    |
| HAD-A                        | 7,1±3,5            | (2-18)    | 10,1 ± 4,1         | (3-21)    | <0,05    |
| HAD-D                        | 5,5±3,2            | (0-15)    | 8,4 ± 4,2          | (1-19)    | <0,05    |
| HAQ Skoru                    | 0,53±1,16          | (0-5,33)  | 2,23±2,87          | (0-12)    | <0,05    |

SF-36: Kısa Form-36 leği



HAD-A: Hastane Depresyon ve Anksiyete skalası-Anksiyete  
HAD-D: Hastane Depresyon ve Anksiyete skalası-Depresyon  
HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi

ACR 1990 Sınıflandırma kriterlerine göre FMS (-) ve FMS (+) olan hastalarda SF-36 ölçeğinin alt parametreleri, HAD-A, HAD-D ve HAQ skorları ortalama değerleri karşılaştırıldı. SF-36 ölçeğinin tüm alt parametreleri FMS (-) grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ). HAD-A, HAD-D ve HAQ skorları ortalama değerleri FMS (+) grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ). Sonuçlar tablo 24’de gösterildi.

**Tablo 24:** ACR 1990 Sınıflandırma Kriterlerine Göre AAA Grubunda FMS(+) ve FMS(-) Hastalarda SF-36, HAD ve HAQ Skorlarının Karşılaştırması

| ACR 1990                    | FMS (-)<br>(n: 72) |           | FMS (+)<br>(n: 28) |           | p<br>değeri |
|-----------------------------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|-------------|
| Değişkenler                 | Ortalama-SS        | (min-max) | Ortalama-SS        | (min-max) |             |
| SF-36 Fiziksel fonksiyon    | 76,7±18            | (20-100)  | 66,2±21,5          | (15-100)  | <0,05       |
| SF-36 Fiziksel rol güçlüğü  | 53,5±38,5          | (0-100)   | 33,9±40,9          | (0-100)   | <0,05       |
| SF-36 Emosyonel rol güçlüğü | 59,2±42,7          | (0-100)   | 38,1±42,3          | (0-100)   | <0,05       |
| SF-36 Enerji/Yorgunluk      | 50,8±20,2          | (5-95)    | 36,2±22,3          | (0-85)    | <0,05       |
| SF-36 Emosyonel iyilik Hali | 55,4±18,4          | (12-92)   | 44,6±21,2          | (0-92)    | <0,05       |
| SF-36 Sosyal fonksiyon      | 66,6±23            | (25-100)  | 54,2±21            | (13-100)  | <0,05       |
| SF-36 Vücut ağrısı          | 64,4±22,4          | (0-100)   | 47±20,9            | (0-90)    | <0,05       |
| SF-36 Genel sağlık algısı   | 49,6±22,4          | (10-90)   | 37,1±20,5          | (0-85)    | <0,05       |
| HAD-A                       | 7,6±3,7            | (2-18)    | 9,5±4,3            | (3-21)    | <0,05       |
| HAD-D                       | 5,9±3,5            | (0-15)    | 8±4,2              | (1-19)    | <0,05       |

|                  |                    |                  |                 |
|------------------|--------------------|------------------|-----------------|
| <b>HAQ Skoru</b> | 0,55±1,23 (0-5,33) | 2,49±2,95 (0-12) | <b>&lt;0,05</b> |
|------------------|--------------------|------------------|-----------------|

SF-36: Kısa Form-36 ölçeği

HAD-A: Hastane Depresyon ve Anksiyete skalası-Anksiyete

HAD-D: Hastane Depresyon ve Anksiyete skalası-Depresyon

HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi



## 5. TARTIŞMA

AAA, otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. Ateşin eşlik ettiği karın, göğüs ve eklem ağrılarıyla seyreden çeşitli serozit atakları ve bunlara erizipel benzeri eritem ve akut faz reaktan artışının eşlik etmesiyle karakterizedir. Ataklar genelde 1-4 gün sürer [10, 11]. AAA tanısı için çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiş olup bunlar içinde en sık kullanılanı Tel-Hashomer kriterleridir. Sensitivitesi %95, spesifitesi %97'nin üzerinde olan bu tanı kriterleri 1997 yılından itibaren AAA tanısında yaygın olarak tercih edilmektedir [72]. Çalışmamızda da hastalarımıza Tel-Hashomer kriterleri kullanılarak AAA tanısı konulmuştur.

Onen ve ark. [54] yaptığı çalışmada Türkiye'de atak sırasında AAA semptom sıklığı sırasıyla ateş, peritonit, artrit, plörit ve erizipel benzeri eritem şeklinde bulunmuştur. 2009 yılında Kisacik ve ark.nın toplum temelli yaptığı çalışmada ise [138] atak sırasında AAA semptomlarının sıklık sırası peritonit, ateş, artrit, plörit olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ise hastalarda en sık ateş, ikinci en sık karın ağrısı, üçüncü en sık miyalji ve sırasıyla artralji, artrit, göğüs ağrısı, ishal, erizipel benzeri döküntü, kabızlık ve skrotal ağrı şikayetleri tespit edildi. Literatür ile karşılaştırıldığımızda bizim çalışmamızda da en sık görülen semptomlar benzerdi [54, 138].

Çalışmamızda semptomların başlama yaşı ortalaması  $18.5 \pm 11.1$  yıl, tanı yaşı ortalaması  $22.2 \pm 12.3$  yıl ve ortalama tanı gecikmesi  $3.7 \pm 5.5$  yıl olarak tespit edildi. 2020 yılında Bodur ve ark. [139] 979 hasta ile yaptığı kesitsel ulusal kohort çalışmasında semptom başlangıcındaki ortalama yaş  $18.64 \pm 11.17$  yıl olarak tespit edilmiştir. Hastalarda semptomların başlamasından yaklaşık 10 yıl sonra tanı konduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da hastalık başlama yaşı Bodur ve ark.'nın [139] yaptığı en güncel çok merkezli çalışma ile uyumlu idi.

Tel-Hashomer hasta ağırlık skalasına[140] göre yapılan değerlendirmede hastalarımızın %51'i hafif, %45'i orta, % 4'ü ağır hastalık grubunda olduğu gösterildi.

Çalışmamızda hastaların genetik mutasyonları incelendiğinde 20 (%20) homozigot, 30(%30) heterozigot, 48(%48) birleşik heterozigot, 2 negatif olgu tespit edilmiş olup en sık 51 hastada (%51) M694V heterozigot, ikinci sıklıkla

29 hastada (%29) V726A heterozigot, üçüncü sıklıkla 18 hastada (%18) M694V homozigot mutasyonu olduğu görüldü. Bodur ve ark. [139] yaptığı çalışmada, 617 hastada bakılan MEFV geni mutasyon analizi sonuçlarında 150 (% 24.3) homozigot, 292 (% 47.3) heterozigot ve 175 (% 28.4) bileşik heterozigot olgu tespit edilmiş olup en yaygın alel M694V olarak belirlenmiştir [139]. Yine Türk AAA Çalışma Grubunun 1090 Türk hasta üzerinde yaptığı çalışmada en sık gen mutasyonunun M694V olduğu belirtilmiştir [141]. Bizim çalışmamızda da yukarıda bahsettiğimiz geniş serideki çalışmalara benzer şekilde en sık M694V gen mutasyonu saptanmıştır.

FMS yaygın kas iskelet sistemi ağrısı ile seyreden, sıklıkla yorgunluk, bilişsel bozukluk, psikiyatrik belirtiler, uyku bozuklukları ve somatik semptomların eşlik ettiği kronik bir hastalıktır [87, 88]. FMS genellikle 40-60 yaş arası görülür. Kadınlarda daha sık görülmektedir. Genel olarak toplumda %2-4 arasında görüldüğü düşünülmektedir [88, 95, 96]. Tanı ACR kriterlerine göre konulmaktadır.

FMS ve romatolojik hastalıklar arasındaki ilişki oldukça iyi belirlenmiş ve geniş hasta gruplarında yapılan çalışmada kapsamlı olarak değerlendirilmiştir [142-146]. 6.000'den fazla hastanın olduğu Kuzey Amerika veri bankası kohortunda, RA hastalarının %21.1'inde, SLE hastalarının %36.7'sinde, OA hastalarının %16.8'sinde FM tespit edilmiştir[114]. Primer Sjogren sendromu olan 437 hastayı kapsayan bir çalışmada, FM % 14.6'da tespit edilmiştir [147]. Clauw ve ark. [5] SLE, RA ve AS gibi inflamatuvar hastalığı olan olguların %25 kadarının FMS ACR kriterlerinin tamamını karşıladıklarını tespit etmişlerdir. Haliloğlu ve ark. [6] 2014 yılında 835 romatolojik hastalığı olan olguları FMS prevalansı yönü ile değerlendirmişler ve, RA için %6.6, SLE için %13.4, AS için %12.6, OA için %10.1, BH için %5.7, AAA için %7.1, SS için %12, vaskülit için %25, gut için % 1.4 ve PMR için % 6.9 olarak tespit etmişlerdir.

AAA olan hastalarda FMS sıklığı ilk olarak Langevitz ve ark. [148] tarafından 1994 yılında ACR 1990 FMS sınıflandırma kriterleri kullanılarak araştırılmış ve %34 olarak tespit edilmiştir. AAA ve FMS birlikteliğini erişkin hastalarda değerlendiren çalışma olan Cengiz ve ark. nın [149] 77 AAA tanılı

hasta ve gönüllülerle yaptıkları araştırmada AAA hastalarında FMS sıklığı %23.4, kontrol grubunda ise %4.3 olarak saptanmıştır.

Pediyatrik grupta FMS sıklığını değerlendiren çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar tespit edilmiştir. Kasapçopur ve ark. [150] pediyatrik AAA hastalarında yaptıkları çalışmada 108 AAA tanılı hastadan ikisinde FM tespit ederek FM sıklığını %1.8 olarak tespit etmişler ve AAA tanılı ocuk hastalarla sağlıklı çocuklarla arasında anlamlı bir fark bulamamışlardı. Öte yandan Alaylı ve ark. [151] 91 AAA tanılı ocuk hasta ve 60 gönüllü kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada AAA tanılı ocuk hastalarda FM sıklığı %21.9, kontrol grubunda ise FM sıklığı %3.3 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda AAA tanılı hastalar ve sağlıklı olgularda FMS sıklığı ACR 1990 ve 2016 kriterleri kullanılarak değerlendirildi. ACR 1990 sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı hasta grubunda 28 (%28), kontrol grubunda 5 (%5) olarak tespit edildi. ACR 2016 sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı hasta grubunda 33 (%33), kontrol grubunda 6 (%6) olarak tespit edildi. Her iki tanı kriterine göre, gruplar arasında FMS tanı sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ve AAA grubunda daha yüksekti. Bu konu ile ilgili yapılan yukarıda bahsettiğimiz çalışmalara bakıldığında, AAA hastalarında FMS sıklığının bizim çalışmamızda da benzer şekilde artmış bulunduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda ACR 1990 kriterlerine göre FMS tanısı alan bireyler cinsiyet dağılımına göre karşılaştırıldığında AAA grubunda 26 (%92.9) kadın, 2 (%7.1) erkek ve kontrol grubunda ise 4 (%80) kadın 1 (%20) erkek olarak bulundu. ACR FMS 2016 kriterlerine göre FMS tanısı alan bireyler cinsiyet dağılımı göre karşılaştırıldığında AAA grubunda 29 (%87.9) kadın, 4 (%12.1) erkek ve kontrol grubunda ise 5 (%83.3) kadın 1 (%16.7) erkek olarak bulundu. FM ile ilgili yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamızda olduğu gibi FM sıklığı kadınlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir [152, 153].

Çalışmamızdaki hasta ve kontrol gruplarının ACR 1990 ve ACR 2016 FMS sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı alma oranları karşılaştırıldı. FMS tanısı koymada her iki sınıflandırma kriteri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamız literatürde bu karşılaştırma ile ilgili ilk çalışma

özelliğini taşımaktadır. Bu nedenle bu konuda literatüre katkı sağlayacağını düşünmekle birlikte bu konuda daha geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalar faydalı olacaktır.

AAA hastalarında yaşam kalitesini değerlendiren ilk çalışma 1997 yılında Buskila ve ark. [154] tarafından yapılmış ve AAA hastalarında yaşam kalitesi düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda AAA ve kontrol grubundaki hastalarda yaşam kalitesi SF-36 ölçeği kullanılarak değerlendirildi. Türkiye’de AAA tanılı hastalarla yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik SF-36 ölçeği ile yapılan çalışmalardan, Değer ve ark. nın [155] 90 AAA tanılı hasta ve 67 sağlıklı gönüllü ile yaptığı çalışmada AAA hastalarında fiziksel komponent skorları anlamlı olarak düşük bulunmuş, mental komponentin ise kontrol grubuyla benzer olduğu bildirilmişken, Şahin ve ark.nın [156] 100 AAA tanılı hasta ve 100 sağlıklı gönüllü ile yaptığı çalışmada fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel rol kısıtlaması, emosyonel rol kısıtlaması, mental sağlık, vitalite, ağrı ve genel sağlık parametreleri hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Guler ve ark. [157] 60 AAA tanılı hasta ve 60 sağlıklı gönüllü ile yaptığı çalışmada hasta grupta mental sağlık dışındaki tüm alt parametreler düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda SF-36 ölçeğinin alt parametrelerinin ortalama değerleri kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edilmiş olup literatür ile benzer şekilde AAA hastalarında kontrol grubuna göre yaşam kalitesi düşük bulunmuştur.

Çalışmamıza katılan olgularda HAD-A, HAD-D ve HAQ testleri kullanılarak anksiyete, depresyon ve günlük yaşam aktiviteleri değerlendirildi. Bu testlerdeki skorların ortalama değerleri karşılaştırıldığında HAD-A, HAD-D ve HAQ skorları, AAA grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti, AAA hastalarında anksiyete ve depresyon skorlarının daha yüksek olduğu gösterildi. Duruoğlu ve ark.nın [158] 2018 yılında HAD ölçeğini kullanarak 61 AAA tanılı hasta ve 61 sağlıklı gönüllü ile yaptığı çalışmada, AAA tanılı hasta grubunda HAD-A ve HAD-D skorları anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Guler ve ark.nın [157] 2018 yılında başka bir depresyon değerlendirme ölçeği ile yaptığı çalışmada AAA tanılı hastalarda depresyon skorları kontrol grubuna göre

yüksek bulunmuştur. Giese ve ark.nın [159] Türkiye'de yaşayan 40 AAA hastası, Almanya'da yaşayan 40 AAA hastası ve Almanya'da yaşayan 40 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada ise Almanya'da yaşayan AAA hastalarında anksiyete sıklığı sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu bulunmuş depresyon açısından fark tespit edilememiştir. Ayrıca Almanya veya Türkiye'de yaşayan AAA hastaları arasında anksiyete veya depresyon prevalansı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır [159]. Literatürdeki farklı ölçekler kullanılarak romatolojik hastalardaki anksiyete ve depresyon sıklığını değerlendiren ve sıklığın arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan Anyfanti ve ark.nın 2016 yılında 360 hasta ile yaptığı çalışmada [160] romatolojik hastalıklarda anksiyete ve depresyon sıklığı artmış olarak bulunmuş olup eşlik eden anksiyete ve depresyonu olan hastalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi HAQ skoru anlamlı derecede artmıştır. Ancak literatürde AAA hastalarında HAQ skorunu ayrıca değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda çalışma olmamasının nedeni HAQ skorunun genellikle RA'lı hastalarda değerlendirilen bir ölçek olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Çalışmamızda ACR FMS 2016 ve ACR 1990 sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı konulan AAA ve kontrol grubundaki olgularda FEA skoru ortalaması karşılaştırıldı. FEA skoru AAA grubunda yüksek olarak bulundu ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. AAA grubundaki FEA skoru yüksekliği, hastaların yaşam kalitesindeki azalma ve anksiyete, depresyon artışı ile ilişkilendirilebilir. Literatürde FMS (+) AAA hastalarında FEA skorunu, AAA tanısı olmayan FMS hastalarıyla karşılaştıran bir çalışma bulunamamıştır. Bu konuda literatürde FEA skoru ile yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren, yaşam kalitesinde kötüleşme ve anksiyete, depresyon artışı sonucu FEA skorunda artma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [161-163]. Ayrıca ACR FMS 2016 ve ACR 1990 sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı konulan AAA ve kontrol grubundaki hastalar FEA skoruna göre hastalık şiddeti açısından karşılaştırıldı. AAA grubunda ağır etkilenim yüzdesel olarak kontrol grubundan yüksek bulundu ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda FMS (+) varlığının AAA hastalık ağırlık skoru ile ilişkisi karşılaştırıldı ve istatistiksel bir fark bulunmadı. Eşlik eden FMS varlığı romatolojik hastalıkların yüksek hastalık aktivite skorları ile ilişkilendirildiğini, hastalık şiddetini arttırdığını gösteren güncel metaanalizler mevcuttur [164, 165]. 2014 yılında Haliloğlu ve ark.nın [6] yaptığı çalışmada ise SLE ve AAA dışında birçok romatolojik hastalıkta, hastalık aktivite skorları FMS tanılı hastalarda yüksek tespit edilmiştir. Ancak AAA ve SLE'de bu ilişki saptanamamıştır.

Çalışmamızda AAA grubunda ACR FMS 2016 ve ACR 1990 sınıflandırma kriterlerine göre FM tanısı alan ve almayan hastaların FMF-YK skorları ortalama değerleri karşılaştırıldı. SF-36 ile AAA grubundan FMS (+) ve FMS (-) hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmek için yapılan karşılaştırmada fiziksel rol gücü dışında FMS (+) grupta tüm parametrelerde düşüklük saptanmasına karşın FMF-YK skor ortalaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamız FMF-YK ölçeği kullanılarak AAA hastalarında yaşam kalitesini ve FM tanısı ile ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır.

Çalışmamızda AAA grubunda ACR FMS 2016 sınıflandırma kriterlerine göre FMS (-) ve FMS (+) olan hastalarda SF-36 ölçeğinin alt parametreleri, HAD-A, HAD-D ve HAQ skorları ortalama değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında SF-36 ölçeği fiziksel rol gücü alt parametresi ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, SF-36 ölçeğinin diğer alt parametreleri FMS (-) grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi. HAD-A, HAD-D ve HAQ skorları FMS (+) grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi. ACR 1990 Sınıflandırma kriterlerine göre FMS (-) ve FMS (+) olan hastalarda SF-36 ölçeğinin alt parametreleri FMS (-) grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek iken, HAD-A, HAD-D ve HAQ skorları FMS (+) grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi. Romatolojik hastalık ile birlikte FMS tanısı olan hastalarda yaşam kalitesinin daha kötü olduğu bildiren çalışmalar yapılmıştır [145, 166, 167]. Alaylı ve ark. nın 2011 yılında pediatrik AAA tanılı hastalar ile yaptıkları çalışmada da [151] FMS'li AAA hastalarında FMS olmayan AAA tanılı hastalara göre yaşam kalitesi



düşük iken, depresyon skorları yüksek bulunmuştur. Cengiz ve ark. nin yaptığı çalışmada [149] eşlik eden FMS varlığı AAA tanılı hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkilediği gösterilmiştir.

FMS'nin patogenezinde inflamasyonun etkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur [168-171]. Akut faz yanıtı; enfeksiyon, travma, inflamatuvar hastalıklar ve malignite sonucu gelişen bir dizi olup, bu inflamatuvar akut faz yanıtında serum konsantrasyonları artan veya azalan proteinlere akut faz reaktanları (AFR) denir. Bu proteinlerden serum düzeyi artanlara pozitif AFR, azalanlara ise negatif AFR denir. AFR' nin üretiminde hepatositler önemli rol alır. ESH'nin FMS'de yükseldiğine ilişkin bazı kanıtlar vardır [172]. Ancak bazı çalışmalarda FMS'de ESH'nin değişmediği bildirilmiştir [173-175]. Bu konuda CRP ile ilgili veriler de çelişkilidir [173, 174, 176-178]. Samanci ve ark. 2019'da FMS hastalarında yaptığı çalışmada [179] CRP ve ESH gibi AFR değerlendirilmiş ve herhangi bir yükseklik bulunamamıştır. Ancak literatürde FMS tanısı olan ve olmayan AAA tanılı hastalarda CRP, ESR ve fibrinojen değerlerini karşılaştıran çalışma bulunamamıştır.

Literatür taramasında FMS tanılı hastalardaki AAA atak sıklığını değerlendiren bir çalışma bulunamamıştır ancak atak sayısı ile depresyon skorları arasında korelasyon gösteren çalışma mevcuttur [157]. Çalışmamızda FMS (+) olan AAA tanılı hastaların depresyon skorları yüksek tespit edildi. Literatürle uyumlu olarak depresyon skorları yüksek olan bu hasta grubunun atak sayısı da yüksekti. Çalışmamızda da AAA grubunda ACR FMS 2016 ve ACR 1990 sınıflandırma kriterlerine göre FMS (-) ve FMS (+) olan hastalarda CRP, ESH, fibrinojen değerleri ve atak sıklığı (atak/yıl) karşılaştırıldı. FMS (+) ve FMS (-) olan gruplar arasında CRP, ESH ve fibrinojen değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Buna karşılık atak sıklığı FMS (+) grubunda yüksekti.

Çalışmamızın sınırlılıkları arasında, belli bir coğrafi bölgede yapılmış olması, tek merkezli kesitsel bir çalışma olması sayılabilir.

Sonuç olarak; AAA tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre FMS sıklığında artış, AAA grubunda da atak sıklığı attıkça FMS sıklığında artış bulduk. AAA tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre yaşam kalitesinde azalma, anksiyete ve depresyon skorunda artma, FMS olan AAA tanılı hastalarının FMS

olmayan hastalara göre yaşam kalitesi azalma, anksiyete ve depresyon skorunda artma bulduk.



## 6. SONUÇLAR

1. AAA tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre FMS sıklığı artmış olarak bulundu.
2. FMS tanısı koymada ACR 1990 ve 2016 sınıflandırma kriterleri arasında önemli düzeyde uyum bulundu.
3. AAA hastalarında atak sıklığı arttıkça FMS sıklığının arttığı bulundu.
4. Hasta grubunda kontrol grubuna göre yaşam kalitesi azalmış, anksiyete ve depresyon skoru artmış olarak bulundu.
5. FMS olan AAA tanılı hastalarının FMS olmayan hastalara göre yaşam kalitesi azalmış, anksiyete ve depresyon skoru artmış olarak bulundu.
6. Çalışmamız literatürde 2016 ve 1990 ACR FMS sınıflandırma kriterlerini kullanarak AAA hastalarında FMS sıklığını değerlendiren ve bu iki sınıflandırma kriterlerini karşılaştıran ilk çalışmadır.

## 7.KAYNAKLAR

1. ARICI, Z.S., Y. BİLGİNER, and S.J.T.K.R.-S.T. ÖZEN, *Ailesel Akdeniz Ateşi: Epidemiyoloji ve Genetik*. 2017. **10**(1): p. 1-7.
2. ERKEN, E. and E.J.T.K.R.-S.T. ERKEN, *Ailesel Akdeniz Ateşinin Patogenezi*. 2017. **10**(1): p. 8-12.
3. TUFAN, A. and M.A.J.T.K.R.-S.T. ÖZTÜRK, *Ailesel Akdeniz Ateşi: Güncel Tedavi Yaklaşımları*. 2017. **10**(1): p. 37-45.
4. ÇELENAY, Ş.T., B.A. KÜLÜNKOĞLU, and O.J.F.R. KÜÇÜKŞAHİN, *Fibromiyalji Sendromu Olan Kadınlarda Denge, Endurans ve Esnekliğin Değerlendirilmesi*. **28**(3): p. 125-131.
5. Clauw, D.J., P.J.J.o.c.r.p.r.o.r. Katz, and m. diseases, *The overlap between fibromyalgia and inflammatory rheumatic disease: when and why does it occur?* 1995. **1**(6): p. 335-342.
6. Haliloglu, S., et al., *Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity*. 2014. **34**(9): p. 1275-1280.
7. Karakus, N., et al., *Association between sequence variations of the Mediterranean fever gene and fibromyalgia syndrome in a cohort of Turkish patients*. Clinica Chimica Acta, 1970. **414**: p. 36-40.
8. Feng, J., et al., *Missense mutations in the MEFV gene are associated with fibromyalgia syndrome and correlate with elevated IL-1β plasma levels*. PLoS ONE, 2009. **4**(12).
9. Ozdogan, H. and S. Ugurlu, *Familial Mediterranean Fever*. Presse Med, 2019. **48**(1 Pt 2): p. e61-e76.
10. Shinozaki, K., et al., *Familial Mediterranean fever in 2 Japanese families*. 2002. **29**(6): p. 1324-1325.
11. Shohat, M. and G.J.J.G.i.M. Halpern, *Familial Mediterranean fever—a review*. 2011. **13**(6): p. 487.
12. Chae, J.J., et al., *The B30. 2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1β production*. 2006. **103**(26): p. 9982-9987.
13. Reimann, H.A.J.M., *Periodic disease*. 1951. **30**(3): p. 219-246.
14. SIEGAL, S.J.A.o.i.m., *Benign paroxysmal peritonitis*. 1945. **23**(1): p. 1-21.
15. Marmaralı, A.J.T.T., *Garip bir karın ağrısı sendromu*. 1946. **12**.
16. TUNCA, M.J.T.K.J.o.I.M.S., *Ailevi Akdeniz Ateşinin Tarihçesi Dünya'da ve Türkiye'de Ailevi Akdeniz Ateşi*. 2006. **2**(8): p. 4-8.
17. HELLER, H., E. SOHAR, and L.J.A.a.o.i.m. SHERF, *Familial mediterranean fever*. 1958. **102**(1): p. 50-71.
18. Goldfinger, S.J.T.N.E.j.o.m., *Colchicine for familial Mediterranean fever*. 1972. **287**(25): p. 1302-1302.
19. Yazici, H. and H. Ozdogan. *Familial Mediterranean fever in Turkey*. in *I International Conference on Familial Mediterranean Fever (FMF)*. 1996.

20. Zemer, D., et al., *Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever*. 1986. **314**(16): p. 1001-1005.
21. Pras, E., et al., *Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16*. 1992. **326**(23): p. 1509-1513.
22. Grateau, G., et al., *Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever*. 2000. **93**(4): p. 223-229.
23. Dinc, A.J.C.E.R., *Prevalence of familial Mediterranean fever in young Turkish men*. 2000. **18**: p. 292.
24. Çakır, N., et al., *The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study*. 2012. **32**(4): p. 895-908.
25. Sohar, E., et al., *Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature*. 1967. **43**(2): p. 227-253.
26. Tunca, M., et al., *Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study*. 2005. **84**(1): p. 1-11.
27. French, F.J.A.c.g.f.F.M.F.J.N.G., *Consortium*. 1997. **17**(1): p. 25-31.
28. Cell, I.F.C.J., *Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever*. 1997. **90**(4): p. 797-807.
29. Masters, S.L., et al., *Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease*. 2009. **27**: p. 621-668.
30. Sari, I., M. Birlik, and T. Kasifoglu, *Familial Mediterranean fever: An updated review*. European Journal of Rheumatology, 2014. **1**(1): p. 21-33.
31. Cekin, N., et al., *MEFV mutations and their relation to major clinical symptoms of Familial Mediterranean Fever*. 2017. **626**: p. 9-13.
32. Akpolat, T., O. Özkaya, and S.J.G. Özen, *Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients*. 2012. **492**(1): p. 285-289.
33. Dewalle, M., et al., *Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF)*. 1998. **6**(1): p. 95.
34. Giancane, G., et al., *Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever*. 2015. **74**(4): p. 635-641.
35. Atoyan, S., et al., *MEFV and SAA1 genotype associations with clinical features of familial Mediterranean fever and amyloidosis in Armenia*. 2016. **34**(6 Suppl 102): p. 72-76.
36. Touitou, I., et al., *International Study Group for Phenotype-Genotype Correlation in Familial Mediterranean Fever Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever*. 2007. **56**(5): p. 1706-1712.
37. Shinar, Y., et al., *Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers*. 2012. **71**(10): p. 1599-1605.
38. Alghamdi, M., *Familial Mediterranean fever , review of the literature*. 2017.
39. Skendros, P., et al., *Autoinflammation: Lessons from the study of familial Mediterranean fever*. 2019: p. 102305.
40. Simsek, I., et al., *Serum proinflammatory cytokines directing T helper 1 polarization in patients with familial Mediterranean fever*. 2007. **27**(9): p. 807-811.

41. Soriano, A. and R.J.A.r. Manna, *Familial Mediterranean fever: new phenotypes*. 2012. **12**(1): p. 31-37.
42. Stehlik, C. and J.C.J.J.o.E.M. Reed, *The PYRIN connection: novel players in innate immunity and inflammation*. 2004. **200**(5): p. 551-558.
43. Bodar, E., et al., *Complete remission of severe idiopathic cold urticaria on interleukin-1 receptor antagonist (anakinra)*. 2009. **67**(9): p. 302-5.
44. Martinon, F., K. Burns, and J.J.M.c. Tschopp, *The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-6*. 2002. **10**(2): p. 417-426.
45. Liepinsh, E., et al., *The death-domain fold of the ASC PYRIN domain, presenting a basis for PYRIN/PYRIN recognition*. 2003. **332**(5): p. 1155-1163.
46. Richards, N., et al., *Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis*. 2001. **276**(42): p. 39320-39329.
47. Armenian, H.J.T. and g. medicine, *Genetic and environmental factors in the aetiology of familial paroxysmal polyserositis. An analysis of 150 cases from Lebanon*. 1982. **34**(2): p. 183-187.
48. Ben-Chetrit, E. and I. Touitou, *Familial mediterranean Fever in the world*. *Arthritis Rheum*, 2009. **61**(10): p. 1447-53.
49. Erdem, I., et al., *A rare cause of fever in an adult: a case of familial Mediterranean fever*. 2018. **11**: p. 37.
50. Fonnesu, C., et al., *Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management*. 2009. **76**(3): p. 227-233.
51. Gangemi, S., et al., *Lack of clear and univocal genotype-phenotype correlation in familial Mediterranean fever patients: A systematic review*. 2018. **94**(1): p. 81-94.
52. Majeed, H.A., et al. *The spectrum of familial Mediterranean fever gene mutations in Arabs: report of a large series*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2005. Elsevier.
53. Mimouni, A., et al., *Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis*. 2000. **105**(5): p. e70-e70.
54. Onen, F.J.R.i., *Familial mediterranean fever*. 2006. **26**(6): p. 489-496.
55. Zadeh, N., T. Getzug, and W.W.J.G.i.m. Grody, *Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic*. 2011. **13**(3): p. 263.
56. Kasifoglu, T., D.Ü. Cansu, and C.J.I.M. Korkmaz, *Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever*. 2009. **48**(7): p. 523-526.
57. Ugan, Y., et al., *The significance of urinary beta-2 microglobulin level for differential diagnosis of familial Mediterranean fever and acute appendicitis*. 2016. **35**(7): p. 1669-1672.
58. Padeh, S. and Y. Berkun, *Familial Mediterranean fever*. *Curr Opin Rheumatol*, 2016. **28**(5): p. 523-9.
59. Garcia-Gonzalez, A. and M.H. Weisman. *The arthritis of familial Mediterranean fever*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1992. Elsevier.

60. Mercan, R., et al., *Rapid resolution of protracted febrile myalgia syndrome with anakinra: report of two cases*. 2016. **26**(3): p. 458-459.
61. Takahashi, T., et al., *Familial Mediterranean fever variant with repeated atypical skin eruptions*. 2015. **42**(9): p. 903-905.
62. Yilmaz, R. and S.J.I.j.o.p. Ozer, *A rare presentation of familial Mediterranean fever; acute scrotum and hydrocele amyloidosis*. 2010. **20**(3): p. 367.
63. Balbir-Gurman, A., A.M. Nahir, and Y.J.C.r. Braun-Moscovici, *Vasculitis in siblings with familial Mediterranean fever: a report of three cases and review of the literature*. 2007. **26**(7): p. 1183-1185.
64. Korkmaz, C., et al., *Acute phase response in familial Mediterranean fever*. 2002. **61**(1): p. 79-81.
65. Haznedaroglu, S., et al., *Serum interleukin 17 and interleukin 18 levels in familial Mediterranean fever*. 2005. **23**(4): p. S.
66. Kiraz, S., et al., *Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever*. 1998. **16**(6): p. 721-724.
67. Livnehneh, A., et al. *The changing face of familial Mediterranean fever*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1996. Elsevier.
68. Kasifoglu, T., et al., *Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study*. 2013. **53**(4): p. 741-745.
69. Cazeneuve, C., et al., *Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever*. 2000. **67**(5): p. 1136-1143.
70. Fietta, P.J.A.B.M.A.P., *Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes*. 2004. **75**(2): p. 92-99.
71. Barakat, M.H., et al., *Diagnosing familial Mediterranean fever*. *Lancet*, 1984. **2**(8393): p. 41-2.
72. Daniels, M., et al., *Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel*. 1995. **55**(3): p. 311-314.
73. Livneh, A., et al., *Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever*. *Arthritis Rheum*, 1997. **40**(10): p. 1879-85.
74. UĞUR, S. and T.J.T.K.P.M.R.-S.T. TUNCER, *Familiar Otoinflatuar Hastalıklar*. 2015. **8**(2): p. 1-9.
75. Sag, E., Y. Bilginer, and S.J.C.r.r. Ozen, *Autoinflammatory diseases with periodic fevers*. 2017. **19**(7): p. 41.
76. Niel, E. and J.-M.J.J.B.S. Scherrmann, *Colchicine today*. 2006. **73**(6): p. 672-678.
77. Lidar, M., et al. *Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2004. Elsevier.
78. Hentgen, V., et al. *Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2013. Elsevier.
79. Unverdi, S., et al., *Is colchicine therapy effective in all patients with secondary amyloidosis?* 2013. **35**(8): p. 1071-1074.

80. Livneh, A., et al., *Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever*. 1994. **37**(12): p. 1804-1811.
81. Zemer, D., et al., *A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever*. 1974. **291**(18): p. 932-934.
82. Ozen, S., et al., *EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever*. 2016. **75**(4): p. 644-651.
83. Gabay, C., *Cytokine neutralizers: interleukin-1 inhibitors*, in *Rheumatology*. 2015, Elsevier. p. 479-484.
84. Dinarello, C.A. and J.W. van der Meer. *Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans*. in *Seminars in immunology*. 2013. Elsevier.
85. Shim, H.J.E. and m. medicine, *One target, different effects: a comparison of distinct therapeutic antibodies against the same targets*. 2011. **43**(10): p. 539.
86. Gülbezer, E.E. and G.J.R.J.R.D. Keser, *Biyolojik tedaviler*. 2017. **9**.
87. Goldenberg, D.L.J.J., *Fibromyalgia syndrome: an emerging but controversial condition*. 2014. **311**(15): p. 1570-1570.
88. Clauw, D.J.J.J., *Fibromyalgia: a clinical review*. 2014. **311**(15): p. 1547-1555.
89. Bradley, L.A., et al., *Abnormal regional cerebral blood flow in the caudate nucleus among fibromyalgia patients and non-patients is associated with insidious symptom onset*. 1999. **7**(1-2): p. 285-292.
90. Inanici, F.F., M.B.J.C.p. Yunus, and h. reports, *History of fibromyalgia: past to present*. 2004. **8**(5): p. 369-378.
91. Hench, P.J.A.R., *Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974*. 1976. **19**(sSupl).
92. Wolfe, F., et al., *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia*. 1990. **33**(2): p. 160-172.
93. Bennett, R.M., et al., *Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria*. 2014. **66**(9): p. 1364-1373.
94. Wolfe, F., et al. *2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016. Elsevier.
95. Fitzcharles, M.-A., P.A. Ste-Marie, and J.X.J.C. Pereira, *Fibromyalgia: evolving concepts over the past 2 decades*. 2013. **185**(13): p. E645-E651.
96. Cheng, C.-A., et al., *Effectiveness of Tai Chi on fibromyalgia patients: A meta-analysis of randomized controlled trials*. 2019. **46**: p. 1-8.
97. Bellato, E., et al., *Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment*. 2012. **2012**.
98. Ablin, J., L. Neumann, and D.J.J.B.S. Buskila, *Pathogenesis of fibromyalgia—a review*. 2008. **75**(3): p. 273-279.
99. Chinn, S., et al., *Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update*. 2016. **20**(4): p. 25.
100. Buskila, D. and L.J.T.J.o.r. Neumann, *Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM*. 1997. **24**(5): p. 941-944.



101. ŞENDUR, Ö.F. and G.T.J.T.K.P.M.R.-S.T. BOZBAŞ, *Fibromiyalji Sendromu*. 2017. **10**(3): p. 252-258.
102. Aggarwal, V.R., et al., *The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: do they have common associated factors?* 2005. **35**(2): p. 468-476.
103. Bigatti, S.M., et al., *Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression*. 2008. **59**(7): p. 961-967.
104. Goldenberg, D.L., P. Schur, and P.J.U.W.K. Romain, *Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia in adults*. 2013.
105. Buskila, D., H.J.C.p. Cohen, and h. reports, *Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders*. 2007. **11**(5): p. 333-338.
106. Tesio, V., et al., *Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence*. 2015. **67**(1): p. 143-150.
107. Yunus, M.B. *Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2008. Elsevier.
108. Bennett, R.M.J.R.D.C., *Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia*. 2009. **35**(2): p. 215-232.
109. Küçükali Türkyılmaz, A., E. Yılmaz Yalçınkaya, and K. Öneş, *Fibromiyalji Hastalarında Kemik Mineral Yoğunluğu İle Serum D Vitamini Düzeyinin Ağrı Ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi*.
110. Russell, I.J. and K.G.J.C.s. Raphael, *Fibromyalgia syndrome: presentation, diagnosis, differential diagnosis, and vulnerability*. 2008. **13**(S5): p. 6-11.
111. ÇAKIR, T.J.T.K.P.M.R.-S.T., *Fibromiyalji Sendromunda Tanı Kriterleri*. 2015. **8**(3): p. 22-27.
112. COŞKUN, N.C.J.T.K.P.M.R.-S.T., *Fibromiyalji Sendromunda Klinik, Tanı, Ayırıcı Tanı*. 2015. **8**(3): p. 15-21.
113. Wolfe, F., et al., *The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity*. 2010. **62**(5): p. 600-610.
114. Wolfe, F., et al., *Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia*. 2011. **38**(6): p. 1113-1122.
115. Beyazova, M. and Y.G. Kutsal, *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 3 ed. 2016, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 1911-1920.
116. Carville, S.F., et al., *EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome*. 2008. **67**(4): p. 536-541.
117. Macfarlane, G.J., et al., *EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia*. 2017. **76**(2): p. 318-328.
118. Evcik, D., et al., *The Turkish Society of Physical Medicine and Rehabilitation (TSPMR) guideline recommendations for the management of fibromyalgia syndrome*. 2019. **65**(2).
119. Skevington, S.M., M. Lotfy, and K.J.Q.o.I.R. O'Connell, *The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric*

- properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group.* 2004. **13**(2): p. 299-310.
120. AYDEMİR, Ö.J.T.K.J.o.I.M.S., *Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi ve Yaşam Kalitesi.* 2006. **2**(47): p. 85-88.
121. IŞIK, E. and T. UZBAY, *Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji.* 2009, İstanbul: Asimetrik Paralel & Golden Medya.
122. Demet, M.M., *Anksiyete Bozuklukları.* Genel Tıbbi Duruma Bağlı Anksiyete Bozuklukları, ed. Ş. Yüksel. Vol. TPD Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi No:4. Kasım 2006, Ankara. 563-575.
123. Michaud, C.M., C.J. Murray, and B.R.J.J. Bloom, *Burden of disease—implications for future research.* 2001. **285**(5): p. 535-539.
124. ULUŞAHİN, A., *Depresyona Genel Yaklaşım.* Türkiye Tıp Dergisi, 2003. **10**: p. 79-88.
125. Patten, S.B.J.J.o.a.d., *Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2.* 2001. **63**(1-3): p. 35-41.
126. Smit, F., et al., *Selecting key variables for depression prevention: results from a population-based prospective epidemiological study.* 2004. **81**(3): p. 241-249.
127. Goldberg, D.J.W.P., *The detection and treatment of depression in the physically ill.* 2010. **9**(1): p. 16-20.
128. Rittner, H.L., A. Brack, and C.J.C.O.i.A. Stein, *Pro-algesic versus analgesic actions of immune cells.* 2003. **16**(5): p. 527-533.
129. Waheed, A., et al., *The burden of anxiety and depression among patients with chronic rheumatologic disorders at a tertiary care hospital clinic in Karachi, Pakistan.* 2006. **56**(5): p. 243-247.
130. Ware, J.E., Jr. and C.D. Sherbourne, *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection.* Med Care, 1992. **30**(6): p. 473-83.
131. Koçyiğit, H., et al., *Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği.* 1999. **12**(2): p. 102-6.
132. Zigmond, A.S. and R.P.J.A.p.s. Snaith, *The hospital anxiety and depression scale.* 1983. **67**(6): p. 361-370.
133. Aydemir, O.J.T.P.D., *Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği.* 1997. **8**: p. 187-280.
134. Bae, S.C., E.F. Cook, and S.Y.J.T.J.o.r. Kim, *Psychometric evaluation of a Korean Health Assessment Questionnaire for clinical research.* 1998. **25**(10): p. 1975-1979.
135. Burckhardt, C.S., S.R. Clark, and R.M.J.J.r. Bennett, *The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation.* 1991. **18**(5): p. 728-33.
136. Bennett, R.J.C. and e. rheumatology, *The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses.* 2005. **23**(5): p. S154.
137. Sarmer, S., S. Ergin, and G.J.R.i. Yavuzer, *The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire.* 2000. **20**(1): p. 9-12.

138. Kisacik, B., et al., *Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study*. 2009. **29**(11): p. 1307-1309.
139. Bodur, H., et al., *Familial mediterranean fever: assessment of clinical manifestations, pregnancy, genetic mutational analyses, and disease severity in a national cohort*. 2019: p. 1-12.
140. Pras, E., et al., *Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever*. 1998. **75**(2): p. 216-219.
141. Dundar, M., et al., *Common Familial Mediterranean Fever gene mutations in a Turkish cohort*. Mol Biol Rep, 2011. **38**(8): p. 5065-9.
142. Fan, A., et al. *Frequency of concomitant fibromyalgia in rheumatic diseases: Monocentric study of 691 patients*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017. Elsevier.
143. Fan, A., et al., *Performance of Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) to detect fibromyalgia syndrome in rheumatic diseases*. 2016. **55**(10): p. 1746-1750.
144. Wach, J., et al., *Fibromyalgia in spondyloarthritis: effect on disease activity assessment in clinical practice*. 2016. **43**(11): p. 2056-2063.
145. Mahmoud, N.K. and T.A.J.R.C. Gheita, *Clinical significance of fibromyalgia syndrome in different rheumatic diseases: relation to disease activity and quality of life*. 2018. **14**(5): p. 285-289.
146. Gist, A.C., et al., *Fibromyalgia remains a significant burden in rheumatoid arthritis patients in Australia*. 2018. **21**(3): p. 639-646.
147. Torrente-Segarra, V., et al., *Fibromyalgia prevalence and associated factors in primary Sjögren's syndrome patients in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology registry (SJOGRENSER)*. 2017. **35**(3): p. 28-34.
148. Langevitz, P., et al., *Fibromyalgia in familial Mediterranean fever*. 1994. **21**(7): p. 1335-1337.
149. Cengiz, K., et al., *QUALITY OF LIFE, DEPRESSION, FATIGUE AND CO-EXISTING FIBROMYALGIA IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER*. 2011.
150. Kasapcopur, O., et al., *Hypermobility and fibromyalgia frequency in childhood familial Mediterranean fever*. 2004. **22**(4 Suppl 34): p. 79-79.
151. Alayli, G., et al., *Frequency of juvenile fibromyalgia syndrome in children with familial Mediterranean fever: effects on depression and quality of life*. Clinical and Experimental Rheumatology, 2011. **29**(6 SUPPL. 69): p. S127-S132.
152. Wolfe, F., et al., *The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population*. 1995. **38**(1): p. 19-28.
153. Vincent, A., et al., *Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project*. 2013. **65**(5): p. 786-792.
154. Buskila, D., et al., *Quality of life of patients with familial Mediterranean fever*. 1997. **15**(4): p. 355-360.
155. Deger, S.M., et al., *Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients*. Rheumatol Int, 2011. **31**(5): p. 623-8.

156. Sahin, S., et al., *Assesment life quality of familial Mediterranean fever patients by short form-36 and its relationship with disease parameters*. 2013. **17**(7): p. 958-963.
157. Guler, T., et al., *Quality of life in Turkish patients with Familial Mediterranean Fever: Association with fatigue, psychological status, disease severity and other clinical parameters*. 2018. **40**(2): p. 117-121.
158. Duruoz, M.T., et al., *Fatigue in familial Mediterranean fever and its relations with other clinical parameters*. *Rheumatol Int*, 2018. **38**(1): p. 75-81.
159. Giese, A., et al., *Anxiety and depression in adult patients with familial Mediterranean fever: a study comparing patients living in Germany and Turkey*. 2017. **20**(12): p. 2093-2100.
160. Anyfanti, P., et al., *Predictors of impaired quality of life in patients with rheumatic diseases*. *Clin Rheumatol*, 2016. **35**(7): p. 1705-11.
161. Birtane, M., et al., *The evaluation of quality of life in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis by using SF-36 Health Survey*. 2007. **26**(5): p. 679-684.
162. Campos, R.P. and M.I.R.J.C.r. Vázquez, *Health-related quality of life in women with fibromyalgia: clinical and psychological factors associated*. 2012. **31**(2): p. 347-355.
163. Tander, B., et al., *A comparative evaluation of health related quality of life and depression in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis*. 2008. **28**(9): p. 859-865.
164. Duffield, S.J., et al., *Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2018. **57**(8): p. 1453-1460.
165. Zhao, S.S., et al., *The prevalence and impact of comorbid fibromyalgia in inflammatory arthritis*. 2019: p. 101423.
166. Ranzolin, A., 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*. 2009. **61**(6): p. 794-800.
167. Azevedo, V.F., et al., *Occurrence of fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis*. 2010. **50**(6): p. 646-50.
168. Kadetoff, D., et al., *Evidence of central inflammation in fibromyalgia—increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels*. 2012. **242**(1-2): p. 33-38.
169. Kosek, E., et al., *Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain—interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1  $\beta$  in rheumatoid arthritis*. 2015. **280**: p. 49-55.
170. Mendieta, D., et al., *IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients*. 2016. **290**: p. 22-25.
171. Imamura, M., et al., *Concentration of cytokines in patients with osteoarthritis of the knee and fibromyalgia*. 2014. **9**: p. 939.
172. Ramírez-Tejero, J.A., et al., *Insight into the biological pathways underlying fibromyalgia by a proteomic approach*. 2018. **186**: p. 47-55.

173. Xiao, Y., et al., *Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate*. 2013. **33**(5): p. 1259-1264.
174. Aktürk, S. and R.J.C.r. Büyükcavcı, *Evaluation of blood neutrophil-lymphocyte ratio and platelet distribution width as inflammatory markers in patients with fibromyalgia*. 2017. **36**(8): p. 1885-1889.
175. Haliloğlu, S., et al., *Mean platelet volume in patients with fibromyalgia*. 2014. **73**(8): p. 742-745.
176. Bote, M.E., et al., *Inflammatory/stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia*. 2012. **19**(6): p. 343-351.
177. Feinberg, T., et al., *Potential mediators between fibromyalgia and C-reactive protein: Results from a Large US Community Survey*. 2017. **18**(1): p. 294.
178. K Metyas, S., J. S Solyman, and D.J.C.r.r. G Arkfeld, *Inflammatory fibromyalgia: is it real?* 2015. **11**(1): p. 15-17.
179. Samanci, R., et al., *An investigation of serum irisin levels and inflammatory markers in fibromyalgia syndrome*. North Clin Istanbul, 2019. **6**(4): p. 341-347.

## 8. EKLER

### EK-1: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                               |                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p style="text-align: center;"><b>ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ</b><br/><b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b></p> <p style="text-align: center;"><b>BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU</b></p> |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

Sizi Duygu ALTINTAŞ tarafından yürütülen “Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA) tanılı hastalarda Fibromiyalji Sendromu sıklığının değerlendirilmesi” amacı olan **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

**1. Araştırmayla İlgili Bilgiler: (Hastanın anlayabileceği bir dilde olmalıdır)**

- Araştırmanın Amacı: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tanılı hastalarda Fibromiyalji Sendromu (Yumuşak Doku Romatizması) sıklığının değerlendirilmesi
- Araştırmanın İçeriği: 18 yaşından büyük Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda Fibromiyalji sendromunun (Yumuşak Doku Romatizması) sıklığının belirlenmesi
- Araştırmanın Nedeni: ☐ Bilimsel araştırma ☐ Tez çalışması
- Araştırmanın Öngörülen Süresi: 6 Ay
- Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler):Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi

**2. Çalışmaya Katılım Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerine düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.**

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

(Varsa) Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin:

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

Araştırmacının

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

**Not:** Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.

## EK-2: SF-36 FORMU

### SF36 Formu

#### 1. Genel sağlığını nasıl değerlendirirsiniz ?

- Mükemmel
- Çok iyi
- İyi
- Orta (fena değil)
- Kötü

#### 2. Geçen yıl ile karşılaştığınızda, sağlığını şu an için nasıl değerlendirirsiniz?

- Bir yıl öncesinden çok daha iyi
- Bir yıl öncesinden biraz iyi
- Hemen hemen aynı
- Bir yıl öncesinden biraz daha kötü
- Bir yıl öncesinden çok daha kötü

3. Aşağıdaki tipik bir günümüzde yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır. Sağlığınız bunları yaparken sizi sınırlandırmakta mıdır ? Öyleyse ne kadar ?  
Zorlu aktiviteler; örneğin koşma, ağır eşyaları kaldırma, zor sporlara katılma vb

- Evet, çok kısıtlı
- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil

Orta derecede aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırma, elektrikli süpürgeyi itme, hafif sporlara katılma vb

- Evet, çok kısıtlı
- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil

Ağır kaldırma ve yük taşıma

- Evet, çok kısıtlı
- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil

Çok sayıda merdiven basamağını çıkma

- Evet, çok kısıtlı
- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil

Tek bir merdiven basamağını çıkma

- Evet, çok kısıtlı
- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil

Öne eğilme, çömelme veya diz çökme

- Evet, çok kısıtlı
- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil

İki kilometreden çok yürüme

- Evet, çok kısıtlı
- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil

Bir kilometre yürüme

- Evet, çok kısıtlı
- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil

100 metre yürüme

- Evet, çok kısıtlı
- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil

Kendi başına banyo yapma ve giyinme

- Evet, çok kısıtlı
- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil

4. Son 4 hafta içerisinde, fiziksel sağlığınız yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ?  
İşinizde ve diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanını kısalttınız mı?

- Evet
- Hayır

Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz?

- Evet
- Hayır

Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?

- Evet
- Hayır

Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi?  
(Aşırı efor-çaba sarf ettiniz mi?)

- Evet
- Hayır



5. Son 4 hafta içerisinde, duygusal problemler (örnek-üzüntü ya da sinirli hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı?  
Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?

- Evet
- Hayır

Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?

- Evet
- Hayır

Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?

- Evet
- Hayır

6. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu?

- Hiç etkilemedi
- Çok az
- Orta derecede
- Epeyce
- Çok fazla

7. Son 4 hafta içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz?

- Hiç
- Çok az
- Orta
- Çok
- İleri derecede
- Çok şiddetli

8. Son 4 hafta içerisinde, ağrı normal işinize ne kadar engel oldu?

- Hiç
- Çok az
- Orta
- Çok
- İleri derecede

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir.  
Kendinizi yaşam dolu olarak mı hissediyorsunuz?

- Sürekli
- Çoğu zaman
- Epey zaman
- Bazen
- Ara sıra
- Hiç bir zaman

Çok sinirli biri mi oldunuz?

- Sürekli
- Çoğu zaman
- Epey zaman
- Bazen
- Ara sıra
- Hiç bir zaman

Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?

- Sürekli
- Çoğu zaman
- Epey zaman
- Bazen
- Ara sıra
- Hiç bir zaman

Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?

- Sürekli
- Çoğu zaman
- Epey zaman
- Bazen
- Ara sıra
- Hiç bir zaman

Çok enerjik oldunuz mu?

- Sürekli
- Çoğu zaman
- Epey zaman
- Bazen
- Ara sıra
- Hiç bir zaman

Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?

- Sürekli
- Çoğu zaman
- Epey zaman
- Bazen
- Ara sıra
- Hiç bir zaman

Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi?

- Sürekli
- Çoğu zaman
- Epey zaman
- Bazen
- Ara sıra
- Hiç bir zaman

Mutlu bir insan oldunuz mu?

- Sürekli
- Çoğu zaman
- Epey zaman
- Bazen
- Ara sıra
- Hiç bir zaman

Yorgunluk hissettiniz mi?

- Sürekli
- Çoğu zaman
- Epey zaman
- Bazen
- Ara sıra
- Hiç bir zaman

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

- Her zaman
- Çoğu zaman
- Bazı zamanlarda
- Çok az zaman
- Hiçbir zaman

11. Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru ya da yanlış?

Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum

- Kesinlikle doğru
- Çoğunlukla doğru
- Emin değilim
- Çoğunlukla yanlış
- Kesinlikle yanlış

Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım

- Kesinlikle doğru
- Çoğunlukla doğru
- Emin değilim
- Çoğunlukla yanlış
- Kesinlikle yanlış

Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum

- Kesinlikle doğru
- Çoğunlukla doğru
- Emin değilim
- Çoğunlukla yanlış
- Kesinlikle yanlış

Sağlığım mükemmel

- Kesinlikle doğru
- Çoğunlukla doğru
- Emin değilim
- Çoğunlukla yanlış
- Kesinlikle yanlış

#### HESAPLAMALAR

Fiziksel Fonksiyon

Fiziksel Rol Kısıtlanması

Vücut Ağrısı

Genel Sağlık

Vitalite

Sosyal Fonksiyonlar

Emosyonel rol kısıtlanması

Mental Sağlık

SF-36 Fiziksel Komponent skoru

SF-36 Mental Komponent skoru

## EK-3: HAD SKALASI

### HAD Ölçeği

Kendimi gergin, patlayacak gibi hissediyorum

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman zaman, bazen
- Hiçbir zaman

Eskiden zevk aldığım şeylerden hâlâ zevk alıyorum

- Aynı eskisi kadar
- Pek eskisi kadar değil
- Yalnızca biraz eskisi kadar
- Neredeyse hiç eskisi kadar değil

Sanki kötü bir şey olacaktı gibi bir korkuya kapılıyorum.

- Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
- Evet, ama çok da şiddetli değil
- Biraz, ama beni endişelendiriyor
- Hayır, hiç öyle değil

Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- Her zaman olduğu kadar
- Şimdi pek o kadar değil
- Şimdi kesinlikle o kadar değil
- Artık hiç değil

Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman zaman, ama çok sık değil
- Yalnızca bazen

Kendimi neşeli hissediyorum.

- Hiçbir zaman
- Sık değil
- Bazen
- Çoğu zaman

Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

- Kesinlikle
- Genellikle
- Sık değil
- Hiçbir zaman

Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

- Hemen hemen her zaman
- Çok sık
- Bazen
- Hiçbir zaman

Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

- Hiçbir zaman
- Bazen
- Oldukça sık
- Çok sık

Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- Kesinlikle
- Gerektiği kadar özen göstermiyorum
- Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum
- Her zamanki kadar özen gösteriyorum

Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

- Gerçekten de çok fazla
- Oldukça fazla
- Çok fazla değil
- Hiç değil

Olacakları zevkle bekliyorum.

- Her zaman olduğu kadar
- Her zamankinden biraz daha az
- Her zamankinden kesinlikle daha az
- Hemen hemen hiç

Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- Gerçekten de çok sık
- Oldukça sık
- Çok sık değil
- Hiçbir zaman

İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

- Sıklıkla
- Bazen
- Pek sık değil
- Çok seyrek

Anksiyete skor

Depresyon skor

## EK-4: HAQ ANKETİ

### HAQ Anketi

#### Giyinme ve Kişisel Bakım

Ayakkabı bağlarını bağlamak ve düğme iliklemek dahil kendi kendinize giyinebiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum

Saçınızı şampuanlayabiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum

#### Yerinden Kalkma

Sandalyeden kalkabiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum

Yatağa yatıp kalkabiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum

#### Yemek Yeme

Tabağınızdaki eti kesebiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum

Dolu bir fincanı veya bardağı ağızınıza  
götürebiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum

Henüz açılmamış süt kartonunu açabiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum

#### Yürüme

Açık havada düz zeminde yürüyebiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum

Beş merdiven basamağı çıkabiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum

Aşağıdaki listede, günlük işlerinizi yaparken (giyinme ve kişisel bakım, yerinden kalkma, yemek yeme, yürüme) kullandığınız herhangi bir YARDIMCI ARAÇ veya ALET yer alıyorsa lütfen işaretleyiniz

- Baston
- Yürüteç
- Koltuk değnekleri
- Tekerlekli sandalye
- Giyinmek için kullandığınız yardımcı araçlar (Düğme kancası, fermuar çekici, uzun saplı ayakkabı çekeceği vs)
- Özel yapılmış çatal kaşık
- Özel yapılmış sandalye
- Kullanmıyorum
- Diğer

Genelde BAŞKASINDAN YARDIM ALMANIZI gerektiren işleri işaretleyiniz

- Giyinme ve Kişisel Bakım
- Yerinden Kalkma
- Yemek Yeme
- Yürüme
- Yardım Almıyorum

#### Vücut Temizliği

Vücudunuzu yıkayıp kurulatabiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum

Küvette banyo yapabiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum



Tuvalete girip çıkabiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum

Uzanma

Başınızın biraz yukarısındaki yaklaşık 2-2.5 kg'lık bir nesneye (örneğin bir paket şeker) uzanıp aşağıya indirebiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum

Yerdeki çamaşırları almak için eğilebiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum

Kavrama

Araba kapılarını açabiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum

Daha önce açılmış kavanozları açabiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum

Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum

Eylemler

Küçük işleri ve alışveriş yapabiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum

Otomobile binip inebiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum

Elektrik süpürgesiyle temizlik veya bahçeyle uğraşma gibi işleri yapabiliyor musunuz?

- Hiç Zorluk Çekmeden
- Biraz Zorluk Çekerek
- Çok Zorluk Çekerek
- Yapamıyorum

Aşağıdaki listede, az önce sıralanan eylemleri yaparken kullandığınız herhangi bir YARDIMCI ARAÇ veya ALET yer alıyorsa lütfen işaretleyiniz

- Yükseltilmiş tuvalet oturağı
- Küvet oturağı
- Kavanoz açacağı (daha önce açılmış kavanozlar için)
- Küvetin yanındaki tutunma çubuğu
- Giyinmek için kullandığınız yardımcı araçlar (Düğme kancası, fermuar çekici, uzun saplı ayakkabı çekeceği vs)
- Uzanmaya yardımcı uzun saplı araçlar
- Banyoda yardımcı uzun saplı araçlar
- Diğer

Genelde BAŞKASINDAN YARDIM ALMANIZI gerektiren işleri işaretleyiniz

- Vücut Temizliği
- Uzanma
- Nesneleri kavrama ve açma
- Küçük işler ve ev işleri

HAQ skor

## EK-5: FMF-YK ÖLÇEĞİ

### Ailevi Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Ölçütü (FMF-YK)

**Sadece Ailesel Akdeniz ateşinin (AAA), size olan etkilerini düşünerek, başka etkileri dışlayarak aşağıdaki aktiviteleri istediğiniz düzeyde yapabiliyor musunuz? Sizin için uygun olan seçeneği işaretleyiniz.**

#### Gece Yeterli Saat Uyuma

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Sabah Dinlenmiş Olarak Uyanma

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Alışveriş Poşetlerini Taşıma

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Uzun Süre Ayakta Sabit Durma

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Evde Kendi Sorumluluğunuzda Olan İşleri Yapma

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Başladığınız Günlük Ev İşlerinizi Vaktinde Bitirme

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Arkadaş Toplantılarına Gitme

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Başkalarının Planlarına Katılma

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Gerektiğinde Kısa Mesafe Koşma

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Birkaç Sokak Mesafeyi Yürüme

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Arkadaşları Ziyaret Etme

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Sokakta Dolaşma, Gezintiye Çıkma

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Birkaç Kat Merdiven İnip Çıkma

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Ailenizden Gereksiniminiz Olan Desteği Alma

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Arkadaşlarınızdan Gereksiniminiz Olan Desteği Alma

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Yardım almadan günlük işlerinizi yapma

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Geleceğe umutla bakma

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Yerdeki Bir Şeyi Almak İçin Öne Eğilme

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Yüksek Bir Yerdeki Bir Şeye Uzanma ve Alma

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Yeni Şeyler Öğrenme

- Tamamen Yapıyorum
- Çoğunlukla Yapıyorum
- Orta Düzeyde Yapıyorum
- Çok Az Yapıyorum
- Hiç Yapamıyorum

#### Ailevi Akdeniz Ateşli Yaşam Kalitesi Ölçütü

FMF-YK Sonucu

## Fibromiyalji Etki Anketi

### The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

1 Aşağıdaki aktiviteleri yapabiliyor musunuz?

|              |                                           | Daima                      | Çoğunlukla                 | Ara sıra                   | Hiçbir zaman               |
|--------------|-------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| a            | Alışveriş yapmak                          | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| b            | Çamaşır yıkamak                           | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| c            | Yemek hazırlamak                          | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| d            | Bulaşıkla (tabak, kazan vs.) elde yıkamak | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| e            | Elektrik süpürgesi ile halı süpürmek      | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| f            | Yatakları düzenlemek                      | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| g            | Birkaç yüz metre yürümek                  | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| h            | Arkadaş/akraba ziyaret yapmak             | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| i            | Bahçe işleri yapmak                       | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| j            | Araba kullanmak                           | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| k            | Merdiven çıkmak                           | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| Toplam Skor: |                                           | [(a+b+...+k) / 10 x 3.33]  |                            |                            |                            |

2

Son bir hafta içinde kendinizi kaç gün iyi hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

3

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

0 1 2 3 4 5 6 7

4

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

Engellemedi

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Çok Engelledi

5

Ağrınızın düzeyi ne kadardı?

Yoktu

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Çok Fazlaydı

6

Ne kadar yorgunsunuz?

Yorgun değilim

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Çok Yorgunum

7

Sabahları kalktığınızda kendinizi nasıl hissediyorsunuz?

Dinlenmiş

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Çok Yorgun

8

Sabah tutukluğunuz ne kadar?

Hiç yok

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Çok Tutuk

9

Kendinizi ne kadar sinirli ve gergin hissediyorsunuz?

Sakin

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Çok Sinirli

10

Kendinizi ne kadar hüznü, çökkün, morali bozuk veya depresif hissediyorsunuz?

Hiç

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Çok

**EK-7: ETİK KURUL ONAYI**



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



**Bölümü :** Dekanlık  
**Servisi :** Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
**Sayı :** B.30.2.ATA.0.01.00/448  
**Konu :** Etik Kurul Kararı

26.09.2019

**Sayın:Arş.Gör.Dr.Duygu ALTINTAŞ**  
**Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı**  
**Araştırma Görevlisi**

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz  
"Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Fibromiyalji Sıklığının Değerlendirilmesi"  
isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

**Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR**  
**Etik Kurul Başkanı**

**Eki :**  
1 Adet Etik Kurul Kararı



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<br>UNVANI/ADI/SOYADI |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Arş.Gör.Dr.Duygu ALTINTAŞ                                                           |
| ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Fibromiyalji<br>Sıklığının Değerlendirilmesi |
| KARAR BİLGİLERİ                          | Toplantı Sayısı: 06 Karar No: 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Tarih: 26.09.2019                                                                   |
|                                          | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/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.<br><br>Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.<br>Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz. |                                                                                     |

Prof.Dr.M.Hamidullah UYANIK  
Üye

Prof.Dr.Zekai HALICI  
Üye

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR  
Etik Kurulu Başkanı

Prof.Dr.Mustafa GÜL  
Üye

Doç.Dr.Zeynep KARAMAN ÖZLÜ  
Üye

Doç.Dr.Ayşenur AKSOY  
Üye

Doç.Dr.Yasemin ÇAYIR  
Üye

Dr.Öğr.Üy.Sinan YILMAZ  
Üye

Dr.Öğr.Üy.İbrahim KARABULUT  
Üye

Dr.Öğr.Üy.Murat KAYABEKİR  
Üye

Emrah MELETLİOĞLU  
Üye