



T.C.

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZ, BEHÇET, TAKAYASU
ARTERİTİ VE ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA
YORGUNLUĞUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTALIK
AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

**DR. BİRKAN İLHAN
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2013



T.C.

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATÖZ, BEHÇET, TAKAYASU
ARTERİTİ VE ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA
YORGUNLUĞUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTALIK
AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

DR. BİRKAN İLHAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. R. HANER DİRESKENELİ

İSTANBUL 2013

İçindekiler

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	10
2.1 Romatolojik Hastalıklarda Yaşam Kalitesi ve Hasta Kökenli Ölçütler	10
2.1.1 SF-36.....	11
2.1.2 HAQ.....	11
2.1.3 HAD	12
2.2 Yorgunluk.....	12
2.2.1 Tanım	12
2.2.2 Patofizyoloji	13
2.3 Yorgunluk ve Romatolojik Hastalıklar	17
2.3.1 Yorgunluk ve SLE	17
2.3.2 Yorgunluk ve BH	19
2.3.3 Yorgunluk ve RA	20
2.3.4 Yorgunluk ve TA	20
3 GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1 Yorgunluğu Çok Boyutlu Değerlendirme Ölçeği (<i>Multidimensional Assessment of Fatigue - MAF</i>).....	23
4 BULGULAR.....	25
4.1 SLE.....	25
4.2 BH	27
4.3 RA	29
4.4 TA.....	32

4.5	Sağlıklı Kontrol	34
4.6	Gruplar Arası Karşılaştırmalar	35
5	TARTIŞMA	40
KAYNAKLAR		46

ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Eylül 2008 tarihinde başlayan asistanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İ. Çetin Özener başta olmak üzere tüm hocalarıma, tez danışmanlığının yanı sıra asistanlığım boyunca benden desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübeleri ile bana her konuda ışık tutan tez danışmanım Romatoloji Bilim Dalı Başkanı sevgili Prof. Dr. Haner Direskeneli'ye sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında emeği geçen başta Prof. Dr. Haner Direskeneli olmak üzere Romatoloji Bilim Dalı'ndan Dr. Meryem Karakaş, Dr. Fatma Alibaz Öner, Dr. Sibel Öner, Dr. Gülsen Özen ve hemşire Gülbin Dursun'a; istatistik aşamasındaki katkılarından ötürü Dr. Gonca Mumcu'ya; tezimin birçok aşamasında desteği olan çok değerli arkadaşım Dr. Özge Korkmaz'a teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

Sevgili ailem ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimle.

Dr. Birkan İlhan

Temmuz 2013

ÖZET

AMAÇ: Yorgunluk, romatolojik hastalıklar başta olmak üzere kronik hastalıklarda sıkça rastladığımız bir yakınmadır. Sistemik Lupus Eritematoz (SLE), Behçet (BH), Romatoid Artrit (RA) ve Takayasu Arteriti (TA) hastalarında yorgunluğu değerlendirmek ve yorgunluğun hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, depresyon, anksiyete ve fonksiyonel kayıp ile ilişkisini araştırmak çalışmanın amacını oluşturmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Romatoloji polikliniğimize başvuran 99 SLE, 123 BH, 100 RA, 58 TA hastası ve 71 adet sağlıklı kontrol dahil edildi. Tüm hastalar ve sağlıklı kontroller Yorgunluğu Çok Boyutlu Değerlendirme Ölçeği (MAF), Kısa Form-36 (SF-36), Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği'ni (HAD) doldurdular. Her bir hasta grubunda hastalık aktivitesini değerlendirmek için doktor globali ve sırasıyla SLE için SLEDAI, BH için BSAS, RA için DAS28, TA için ITAS2010 ölçekleri kullanıldı. Ortalama MAF skorları hasta grupları ve sağlıklı kontroller arasında ve ayrıca her gruptaki hastalığı aktif ve inaktif olan hastalar arasında T-test ile karşılaştırıldı. MAF'ın hastalık aktivite ölçekleri ve yukarıda adı geçen diğer hasta kökenli ölçütler ile ilişkisini değerlendirmek için pearson korelasyonu ve regresyon analizi yapıldı.

SONUÇ VE TARTIŞMA: Dört hasta grubunda da ortalama MAF skorları sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p<0.05$) (yüksek MAF skoru artmış yorgunluğu göstermektedir). Yorgunluğun hastalık aktivitesi ile ilişkisi her grup içinde değişkenlik gösterirken bütün gruplarda MAF skorunun depresyon, anksiyete, fonksiyonel yetersizlik ve yaşam kalitesinde düşüş ile güçlü birlikteliği olduğu görüldü ($p<0,05$). MAF yorgunluk ölçeğinin özellikle RA ve BH'da hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermesi sebebiyle DAS 28 ve BSAS ile birlikte kullanılabileceğini öngörüyoruz. Ayrıca her 4 hasta grubunda klinik pratikte yaşam kalitesi, duygu durum bozukluğu ve fonksiyonel yeterliliği değerlendirmek için sıklıkla kullandığımız SF-36, HAQ ve HAD'a ek olarak yorgunluğun da dikkate alınmasını ve bu sebeple MAF vb. ölçeklerin daha yaygın kullanılması gerektiğini düşünüyoruz.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Fatigue is a common symptom seen in chronic diseases especially in rheumatological disorders. The objective of this study is to investigate fatigue in Systemic Lupus Eritematosus (SLE), Behcet (BD), Rheumatoid Arthritis (RA) and Takayasu Arteritis (TA) patients and to examine the relationship between fatigue and disease activity, quality of life (QoL), depression, anxiety and functional disability.

MATERIALS AND METHODS: 99 SLE, 123 BD, 100 RA, 58 TA patients and 71 healthy controls were enrolled to this study in Marmara University Rheumatology outpatient clinic. All subjects were asked to complete the Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF) questionnaire, Short Form-36 (SF-36), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Health Assessment Questionnaire (HAQ). The clinical activity scores among each patient group were determined by SLEDAI for SLE, BSAS for BD, DAS28 for RA and ITAS2010 for TA. Physician's global assessment score is also used to assess the disease activity. We performed T-test to compare MAF scores in both patients groups versus healthy controls and patients with active disease versus inactive disease. We also performed Pearson's correlations and regression analyses to identify the associations between MAF and other patient reported outcomes above.

RESULTS AND CONCLUSION: Mean MAF scores were significantly higher in all patient groups compared with healthy controls ($p < 0.05$) (higher MAF scores show increased fatigue). The relationship between MAF and disease activity showed differences for each patient group. However, we observed that there is statistically significant association between increased fatigue and depression, anxiety, disability and lower QoL in all groups ($p < 0.05$). In conclusion, MAF scale might be used with DAS 28 and BSAS in RA and BD patients who have significant correlations between fatigue scale and disease activity scores, as seen in this study. We assume that fatigue should be considered in SLE, BD, RA and TA patients and MAF scale might be used in clinical practice as well as SF-36, HAQ and HAD scales which the physicians perform to assess QoL, disability and mood disturbances for rheumatoid patients commonly.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SLE: Sistemik Lupus Eritematoz

BH: Behçet Hastalığı

RA: Romatoid Artrit

TA: Takayasu Arteriti

HAQ: Health Assessment Questionnaire – Sağlık Değerlendirme Anketi

SF-36: Short Form 36 – Kısa Form 36

HAD: Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği

HADS-A: Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği - Anksiyete skoru

HADS-D: Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği - Depresyon skoru

PF: Fiziksel Fonksiyon

RP: Fiziksel Rol Kısıtlanması

RE: Emosyonel Rol Kısıtlanması

BP: Vücut Ağrısı

SF: Sosyal Fonksiyon

MH: Mental Sağlık

VT: Canlılık

GH: Genel Sağlık

PCS: Fiziksel Komponent Skoru

MCS: Mental Komponent Skoru

BSAS: Behçet Sendromu Aktivite Skalası

ITAS2010: *Disease Activity/Extent Index for Takayasu's Arteritis* – Takayasu Arteriti Aktivite/Boyut indeksi

SLEDAI: *Systemic Lupus Eritematosus Disease Activity Index*- Sistemik Lupus Eritematoz hastalık aktivitesi indeksi

DAS28: *Disease Activity Score* - Hastalık aktivitesi skoru

MAF: *Multidimensional Assessment of Fatigue Scale*- Yorgunluğu çok boyutlu değerlendirme ölçeği

DG: Doktor Globali

DMARD: *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug* - Hastalık modifiye edici antiromatizmal tedavi

a-TNF: Anti Tumor Nekrotizan Faktör

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Birçok kronik hastalıkta yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği bilinmektedir. Romatolojik hasta grubunda, özellikle de inflamatuvar grupta, ‘yorgunluk’ ve yaşam kalitesi ile ilgili çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Yorgunluğun yaşam kalitesi üzerine etkisi, hastadaki anksiyete ve depresyon ile olan ilişkisi, hastanın yaş, cinsiyet, sosyo-kültürel düzeyi ve eşlik eden diğer hastalıkları ile ilişkisi ve mevcut tedavilerin yorgunluğa etkisi araştırılan ana konulardandır.

Yorgunluğun patofizyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte üzerinde durulan önemli noktalardan biri de sitokinler ve immün yanıttır. Dolayısıyla otoimmünitenin ağırlıklı olduğu bazı kronik romatolojik hasta gruplarında yorgunluğun da artmış olabileceğini ve hastalığın aktif olduğu dönemlerde yoğunlaşan inflamatuvar sürecin yorgunluğu arttırabileceğini düşünüyoruz.

Biz bu çalışmaya her biri farklı inflamatuvar özellikleri ile ön planda olan 4 romatolojik hasta grubunu dahil ettik: Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Behçet Hastalığı (BH), Takayasu Arteriti (TA) ve Romatoid Artrit (RA). Belirlenen bu romatolojik hastalıkların aktif olduğu dönemlerde hastaların yorgunluğunda artış olup olmadığını araştırmayı hedefledik. Şayet yorgunluk ve hastalık aktivitesi arasında ilişkili bulunursa hastalık aktivitesini değerlendirmede yorgunluk indekslerinin de rutin kullanıma girebileceğini düşündük.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Romatolojik Hastalıklarda Yaşam Kalitesi ve Hasta Kökenli Ölçütler

Yaşam kalitesi; kişinin yaşadığı kültür ve değer sistemleri çerçevesinde, amaçları, beklentileri, standartları ve ilgileri ile ilişkili olarak yaşamdaki pozisyonunu algılaması şeklinde tanımlanır (1). Sağlık durumunun ve tedavilerin etkilerinin değerlendirilmesinde önemli bir sonuç ölçümüdür (2).

SLE, BH, TAK ve RA zaman zaman ataklarla gidebilen, genel olarak kronik bir seyir izleyen inflamatuvar romatolojik hastalıklar olarak multi-sistemik tutulumları sebebiyle önemli morbidite ve mortalite sebebidirler. Bunun yanında bireyin hem bedensel ve ruhsal sağlığını bozmakta, hem de fiziksel fonksiyonlarında engelliliğine yol açarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedirler. Günümüzde özellikle kronik hastalıklarda yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik çalışmalar artmaktadır. Yaşam kalitesini ve yaşam kalitesini etkileyen faktörleri tespit etmeye ve değerlendirmeye yönelik birçok ölçek geliştirilmiştir. Örneğin RA hastalarında yaygın olarak kullanılan HAQ (Sağlık değerlendirme anketi, *Health Assessment Questionnaire*) ve daha az yaygın olarak kullanılan MDHAQ (Çok boyutlu sağlık değerlendirme anketi, *Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire*) hastalıktaki iş gücü kaybı ve kısa dönem mortaliteyi (5-10 yıllık) göstermede tutulan eklem sayısı, radyolojik skorlama ve birçok laboratuvar testinden belirgin olarak yüksek öngörüye sahiptir (3-5). Bu sebeple hasta kökenli ölçütlerin son dönemde yaygın kullanıma giriyor olması sürpriz değildir. Özellikle RA ve SLE grubunda yaşam kalitesi ile ilgili son yıllarda literatürde çok sayıda çalışmaya rastlanmakla birlikte TAK ve BH'da kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur.

Romatolojik hasta gruplarında artmış olması sebebi ile yaşam kalitesindeki düşüş ile ilişkilendirilebilecek bir diğer sorun ise anksiyete ve depresyondur.

Bu çalışmada yaşam kalitesi ve duygu-durumu değerlendirmek için Kısa Form-36 (*Short Form-36, SF-36*), Sağlık Değerlendirme Anketi (*Health Assessment*

Questionnaire, HAQ), Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeklerini (HAD) kullandık.

2.1.1 SF-36

SF-36 jenerik ölçütler içerisinde en yaygın kullanılanıdır. Yaşam kalitesini değerlendirmede geçerli ve oldukça sık kullanılan bir ölçüttür. Herhangi bir yaş, hastalık veya tedavi grubuna özgü değildir. Genel sağlık kavramlarını içerir. Klinik pratikte ve araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir (6, 7).

Fiziksel fonksiyon (PF), fiziksel rol kısıtlanması (RP), emosyonel rol kısıtlanması (RE), vücut ağrısı (BP), sosyal fonksiyon (SF), mental sağlık (MH), canlılık (VT), genel sağlık (GH) olmak üzere sekiz alt skalada 36 soru içerir. Fiziksel komponent (Physical Component Scale, PCS) ve mental komponent (Mental Component Scale, MCS) olmak üzere iki özet skalası vardır. Fiziksel komponent özet skalası; fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, vücut ağrısı ve genel sağlık alt skalalarından, mental komponent özet skalası ise; canlılık, sosyal fonksiyon, emosyonel rol ve mental sağlık alt skalalarından oluşur (7-9).

SF-36'nın Türkçe geçerlilik çalışması Koçyiğit ve ark.'ları tarafından yapılmıştır (10).

2.1.2 HAQ

Özellikle yetişkin artritli hastalarda kullanılır. Sağlık sonuçlarının özrürlük ve rahatsızlık gibi tüm boyutlarını değerlendirebilir. HAQ'ın özrürlük indeksi (20 soru), ağrı skalası (1 soru) ve global sağlık durumunu (1 soru) değerlendiren alt bölümleri mevcuttur (7, 11, 12). HAQ'ın özrürlük indeksinde sekiz alan ve her alanda 2-3 soru olmak üzere toplam 20 soru vardır. Bu alanlar; giyinme ve kendine bakım, kalkma, yemek yeme, yürüme, hijyen, erişme, kavrama ve normal günlük aktivitelerdir. Ankette son 1 hafta sorgulanır. Hastanın belli bazı aktivitelerdeki zorlanmaları değerlendirilir.

HAQ'ın Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Küçükdeveci ve ark.'ları tarafından yapılmıştır (13).

2.1.3 HAD

HAD ölçeği Zigmond ve Snaith (1983) tarafından hastaların depresyon ve kaygı düzeyini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir (14). Ölçek 14 maddeden oluşmaktadır, kaygı düzeyini ölçmek için 7, depresyon düzeyini ölçmek için 7 soru mevcuttur. Her bir soru 0 ile 3 arasında derecelendirilmektedir. Anksiyete alt ölçeğinden 10 puandan fazla, depresyon alt ölçeğinden ise 7 puandan fazla puan almak kaygı ve depresyon için kişinin risk grubunda olduğunu göstermektedir (15).

Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir tarafından öğrenci ve tıbbi rahatsızlığı olan bireylerin yer aldığı bir örnekleme çalışılmış ve HAD'nin güvenilir bir ölçek olduğu belirlenmiştir (16).

2.2 Yorgunluk

2.2.1 Tanım

Yorgunluk, inflamatuvar hastalıklarda sıkça gördüğümüz önemli bir semptomdur (17). Halsizlik, enerji kaybı ve bitkinliğin subjektif bir değerlendirmesi olup aslında zaman zaman herkes tarafından yaşanmaktadır (18).

Akut yorgunluk genellikle aşırı egzersiz ve uykusuzluk sonucunda ortaya çıkıp tipik olarak dinlenmeyle geçer, kendi kendini kısıtlayıcı özelliktedir ve genellikle sağlıklı kişilerde görülür (19). Genel popülasyonda da erkeklerin %20'si, kadınların %30'u yorgunluktan yakınmaktadır (20). Öte yandan kronik yorgunluk ise sıklıkla kronik bir hastalıkla birlikte, 6 aydan daha uzun süreli, tipik olarak aşırı egzersiz ile ilişkisiz ve genellikle de dinlenme ile geçmeyen karakterdedir (19). Kronik hastalığı olan kişilerce de yaşam kalitesini düşüren faktörlerden biri olarak tanımlanır (21). Farklı fiziksel, duygusal, bilişsel ve hatta sosyal durumlarda

yorgunluğun ifade şekli de farklıdır ve bu durum yorgunluk testlerinde de değişikliğe sebep olur. Yorgunluk ile duygu-durum değişiklikleri, anemi, enfeksiyon/ateş, ağrı, uyku bozukluğu ve stres sıklıkla bir arada olup birbiri ile etkileşim halindedir ve bu da yorgunluğun değerlendirilmesini daha güç hale getirir (22, 23). Yorgunluğun önemi ve yaşam kalitesi üzerine etkileri şu ana kadar birçok hastalıkta araştırılmıştır. Bunlar kanserler (24), multipl skleroz (25, 26), kronik viral hepatitler ve kolestatik karaciğer hastalıkları (27, 28), AIDS (29), renal hastalıklar (30), ankilozan spondilit (31-33), psöriatik artrit (17, 34), dermatomyozit (35), skleroderma (36) ve aşağıda ilişkilerinden bahsedilen TA, SLE, BH ve RA'dır.

2.2.2 Patofizyoloji

Pek çok hastalıkta yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bu semptomun patofizyolojisi ve santral kökeninin olup olmadığı birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Özellikle subjektif bir yakınma olması sebebiyle de üzerinde çalışılması daha zor olmuştur. Şu ana kadarki bilgilerin ışığında yorgunluğu periferik ve santral kökenli olarak ikiye ayırabiliriz (21, 37). Santral yorgunluk; altta yatan demonstratif kognitif bozukluk ya da motor kayıp olmaksızın motivasyon yetersizliği ya da birtakım nöral sebeplerden dolayı istenen aktivitenin başlatılması ve devam ettirilmesindeki güçlük olarak tanımlanır. Aktivitenin yapılmasında sarfedilen efor kişisel motivasyon ile kontrol edilmekle birlikte bu eforun 'yorgunluk hissi' olarak algılanması motor-duyusal-bilişsel geri-bildirimler arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanmaktadır. Sarfedilen ve hissedilen eforun hissedilen lehine daha fazla olmasında birtakım nöral substratların rol oynadığı düşünülmektedir. Nitekim beyinde özellikle retikuler ve limbik sistem gibi uyarılma ve dikkat ile ilgili yolaklar ve basal gangliya lezyonlarında sıklıkla patolojik yorgunluk görülmektedir (37, 38). Primer semptomun yorgunluk olduğu, altta yatan herhangi inflamasyon, enfeksiyon, kanser ya da depresyonun bulunmadığı bir klinik durum da Myaljik Ensefalit/Kronik Yorgunluk Sendromu (ME/CFS)'dur. Patofizyolojiye yönelik bazı ipuçlarının bu hastalıkta elde edilebileceği öngörülmüştür. Son çalışmalarda bu hastalıkta birtakım biyokimyasal ve genetik anomalilerin olduğu gösterilmiştir. Serum asetil-L-karnitin

düzeyinde azalma (39), serotonin transporter gen polimorfizmi, muskarinik kolinerjik reseptörlere karşı gelişen otoantikörlerin olduğu (40) gözlenmiştir.

Periferik yorgunluk ise daha çok kronik hastalıklarda gözlenir; RA ve SLE’de olduğu gibi sıklıkla kas kaybı, inflamasyon ve eklem sorunları ile ilişkilidir. Bununla birlikte kronik hastalıklarda santral yorgunluk da sıkça gözlenir ki bu da sıklıkla anksiyete ve depresyon gibi psikolojik problemler ile birlikte dir.

Yorgunluk patofizyolojisinde üzerinde durulan önemli noktalar; otonom disfonksiyon ve sempatik hiperaktivasyon, beyin volümünde azalma, CRH salınım defekti, sitokinler ve immun reaktivasyon, santral nörotransmitter salınımında defektlerdir.

2.2.2.1 Otonom disfonksiyon

ME/CSF, RA ve SLE’de organ spesifik katekolaminlerin artışı, kas sempatik sinir aktivasyonu ve plazma katekolamin düzeyindeki artışların saptanması bu hastalıklarda sempatik deşarjın arttığını göstermiştir (41-46). Ayrıca egzersiz sırasında da sağlıklı kontrollere kıyasla sempatik aktivasyonun arttığı gözlenmiştir. Benzer şekilde mental stres faktörleri varlığında da otonom yanıtta sempatik hiperaktivasyon, vagal tonusta ise azalma gözlenmiştir (47).

2.2.2.2 Beyin volümünde azalma

Voxel-based morphometry yöntemi ile yapılan incelemelerde ME/CFS hastalarında bilateral prefrontal alanlarda gri maddede azalma gözlenmiştir. Bununla birlikte sağ prefrontal korteks volümündeki azalma da yorgunluk derecesi ile korele izlenmiştir. Bu sonuç daha önceki ilgili beyin bölümlerinde asetil-L-karnitin geri alımının azaldığını gösteren çalışmalar ile de desteklenmektedir. Bu nedenle prefrontal korteksin beyindeki yorgunluk ile ilgili önemli bir alan olduğu düşünülebilir (37).

SLE hastalarında da hastalık süresi ile ilişkili olarak beyin volümlerinde sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin azalma görülmektedir (48, 49). Ayrıca kognitif

defekti olan SLE hastalarında da kognitif defekti olmayan SLE hastalarına kıyasla daha fazla serebral atrofi görülmüştür (50).

RA hastalarında ise kortikal gri madde atrofisinden ziyade subkortikal alanda atrofi izlenmiştir, bazal gangliyaların atrofisi bu hastalarda artmış ağrı duyarlılığının sebebi olabilir.

2.2.2.3 Kortikotropin releasing hormon (CRH) ve kronik stres

Kronik hastalığa sahip kişilerin; hastalık aktivasyonları, ağrı, inflamasyon, depresyon, anksiyete, sosyal pozisyon kaybı gibi nedenlerden dolayı kronik stres altında oldukları kabul edilebilir. Santral sinir sisteminde (SSS) stresin ana cevabını CRH ve sempatik sinir sistemi oluşturur. CRH; adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını denetlemesi ile hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aksın ana düzenleyicisidir. Bununla birlikte beynin birçok alanı ve özellikle beyin sapı ve hipotalamik nükleusta CRH içeren sinir lifleri mevcuttur. Limbik ve otonom alanlardaki etkisi ile davranış üzerinde önemli rol oynamaktadır (51). Özellikle stres durumlarında bu rolü belirgindir (52). Böylelikle depresyon ve yorgunluk durumlarında CRH salınımdaki eksikliklerin rol oynayabileceği hipotezleri geliştirilmiştir ve yapılan kronik yorgunluk çalışmalarında CRH sentez ve salınımında eksiklikler olduğu özellikle vurgulanmıştır (53, 54). SLE, RA ve multipl skleroz (MS) hastalarında gerçekleştirilen insülin aracılı hipoglisemiye ACTH/kortizol yanıtının yetersiz olduğu gösterilmiştir (55-57). Tüm bu çalışmalar ve ayrıca hayvan deneylerinin sonuçlarının ışığında kronik inflamatuvar hastalıklardaki yorgunluğun (en azından hastaların bir kısmında) CRH'nın eksik salınımı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (21, 58-60).

2.2.2.4 Sitokinler

Kronik inflamatuvar hastalıklarda akut faz yanıtını oluşturan sitokinler aynı zamanda yorgunluğu da içeren birçok semptomun ortaya çıkmasına yol açarlar. Bunların

başında özellikle interleukin-1 β (IL-1 β) ve IL-6 gelir ki; RA, SLE, MS ve kronik karaciğer hastalarında kanda yüksek saptanmıştır. Dolaşımda; SSS dışındaki sitokinlerin davranışları nasıl etkilediği tam olarak net olmamakla birlikte sitokinlerin kan beyin bariyeri hücrelerine penetre olduğu düşünülebilir. Nitekim akut ve kronik birçok serebral durumda hayvan modellerinde beyinde IL-1 reseptörlerinin (IL-1R) (61); insan çalışmalarında da IL-1 ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir (62). İntratekal IL-1 β enjekte edilen hayvanlarda da hastalık davranışları gözlenmiş olup (63) intravenöz enjeksiyon yapılan insanlarda yorgunluk, üşüme, hipotansiyon gözlenmiştir (64). R. Omdal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8 RA hastasına IL-1R antagonisti olan Anakinra 100 mg/gün uygulanması ile 4 ve 8. haftalarda anlamlı derecelerde hastalık aktivitesinde gerileme ve yorgunlukta azalma gözlenmiştir (65).

Kronik inflammatuar durumlarda SSS'de duyarlılığı artmış olduğu düşünülen IL-1 β 'nın hipotalamik CRH salınımı üzerinden HPA aksı aktive ettiği bilinmektedir (66). Fakat RA hastalarında dolaşımda IL-1 β yüksek olmasına rağmen post-operatif kortizol yanıtı yetersizdir. Bu hastalarda yetersiz hipotalamik IL-1 β yanıtı olduğu düşünülmektedir.

Diğer bir proinflammatuar sitokin olan IL-6 infuzyonu sonucunda da insanlarda ateş, anoreksi ve yorgunluk görülmektedir (67). SLE, RA, MS ve kronik karaciğer hastalarında dolaşımda IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuş olup (68-71) kronik karaciğer hastalarında bu düzey yorgunluk ile korele gözlenmiştir (21). IL-6'nın serotonerjik nörotransmitterler ve CRH üzerinden santral yorgunluk üzerinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (72, 73).

Son olarak proinflammatuar sitokinlerden interferon immun yanıtta önemli rol oynamaktadır. Bilindiği gibi interferon tedavisinin yorgunluğu da içeren birçok yan etkisi bulunmaktadır. Bu gözlemden hareketle; kronik inflamasyonda endojen interferon üretiminin bu hastalardaki yorgunluk artışına katkısı olabileceği düşünülmelidir (21).

2.2.2.5 Santral nörotransmitterler

5-hidroksitriptamin (5-HT) ve noradrenalin (norepinefrin) yorgunlukla en çok ilişkili nörotransmitterlerdir (74) ki; her ikisinin birlikte CRH salınımında etkili olduğu bilinmektedir (75, 76).

2.3 **Yorgunluk ve Romatolojik Hastalıklar**

2.3.1 **Yorgunluk ve SLE**

Yorgunluk, SLE hastalarının yaklaşık %80'inde görülen ve hayat kalitesini en çok düşüren semptomlardan biridir. Hastaların çoğunda yorgunluğun sebebi bilinmemektedir (77). Sağlıklı kontrollerle yapılan birçok çalışmada SLE hastalarının daha yorgun olduğu ve bunun da genel olarak depresyon ve anksiyete ile birlikte olduğu bildirilmiştir (77-80). Fakat yorgunluğun hastalık aktivitesi ve organ hasarı ile ilişkisi çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Wysenbeek ve arkadaşları (81) yorgun olan SLE hastalarında yorgun olmayanlara kıyasla daha fazla artrit gözlediler, düşük lenfosit sayısına sahip hastaların da yorgun grupta daha çok olduğu izlendi. Bununla birlikte genel hastalık aktivitesi ve yorgunluk arasında belirgin ilişki mevcuttu. Benzer şekilde Krupp ve arkadaşları (82) yorgunluk ile hastalık aktivitesini belirten doktor görüşü arasında güçlü ilişki buldular. Zonana-Nacach ve arkadaşları (83) da sistemik lupus aktivite ölçeği (SLAM) ve yorgunluk arasında zayıf fakat anlamlı ilişki olduğunu gözlediler. Bunlarla birlikte Wang (84), Bruce (85), Paula (86), Omdal (79) ve arkadaşlarının yapmış olduğu her üç çalışmada da yorgunluk ve hastalık aktivitesi arasında herhangi bir ilişki gösterilemedi. Sonuçta sessiz dönemdeki hastalarda dahi yorgunluğun gözlenmesi SLE'nin tipik bir özelliğidir (77).

Ayrıca Tench ve arkadaşlarının (77) 515 SLE hastası ile yaptığı çalışmada yorgunluk ile uyku kalitesi, anksiyete, depresyon ve SF-36'nın tüm komponentleri ilişki göstermekle birlikte hastalığın erken ve hafif dönemlerinde dahi yorgunluğun

morbidite üzerinde belirgin negatif etkisinin olduğu gözlemlenmiştir. Sosyoekonomik düzey, yaş, cinsiyet, eğitim, sağlık güvencesi, psikoaktif ilaç kullanımı ile yorgunluk arasında ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte etnik köken (Beyaz ırk), sigara, medeni durum (evli olmak), egzersiz yapmamak yüksek yorgunluk düzeyleri ile ilişkili bulunmuş. Yine konstitusyonel semptomlar (ateş, kilo kaybı), deri hastalıkları, kardiyorespiratuar sorunlar, baş ağrısı, nörolojik problemler, ağrı, fibromyalji varlığı, hastalık aktivitesi (revize SLAM) de yüksek yorgunluk düzeyleri ile birliktelik göstermiştir. Gastrointestinal, renal, hematolojik ve oküler problemler, hipotiroidizm, anemi, lökopeni/lenfopeni, trombositopeni, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), yüksek kreatinin düzeyleri yorgunluk ile ilişkili bulunmamıştır. Antidepresan ajan kullanımı ise artmış yorgunluk düzeyleri ile ilişkilidir. Hidroksiklorokin, steroid, siklofosfamid, azatioprin, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİD), ACE inhibitörleri ve statin kullanımının yorgunluğa etkisi ise gösterilememiştir.

SLE hastalarında bir diğer önemli nokta da hastalardaki anksiyete ve depresyonun nörolupusun göstergesi mi olduğu yoksa kronik hastalık ya da diğer yaşam tarzı ile ilişkili faktörlere mi bağlı olarak geliştiğinin ayırt edilmesidir. ACR anksiyete ve duygudurum bozukluklarını SLE'nin nöropsikiyatrik sendromları içerisine koymaktadır. Bu sebeple hastalara psikiyatri konsültasyonu istenmesi gerekebilir (87). Ayrıca E. Harboe ve arkadaşlarının (78) 86 SLE hastası ile yaptığı randomize kontrollü çalışmada SLE hastalarında yorgunluk ile serebral beyaz cevher hiperintensite skoru (magnetik rezonans görüntüleme ile) arasında korelasyon gösterilmiştir.

Omdal ve arkadaşlarının yaptığı 57 SLE hastasını içeren çalışmada ise yorgunluğun serum sitokin düzeyleri, antifosfolipid antikor varlığı, sosyodemografik etki, SLE için kullanılan ilaçlar, serebral infarkt varlığı ile ilişkisi gösterilememiştir (79).

2.3.2 Yorgunluk ve BH

BH ilk kez, tekrarlayan oral ve genital ülserler, üveit üçlüsü ile tanımlanmış olup artık BH'nın bu bulgularına ek olarak çok sayıda klinik belirtilerinin bulunduğu, dermatolojik, vasküler, nörolojik, lokomotor, intestinal, ürogenital ve kardiyopulmoner semptomların eşlik edebildiği multi-sistem kronik inflamatuvar bir sistemik vaskülit tablosu olduğu bilinmektedir. Ataklarla giden kronik bir seyir izleyen BH, deri ve mukoza lezyonları, eklem tutulumu ve görme kaybına neden olabilen göz tutulumu ile önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yapılan çalışmalarda hastalığın seyri sırasında anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik belirti görülme sıklığının %8-50 arasında olduğu ve hastaların %86'sında eşzamanlı psikosomatik belirtilerin de görüldüğü bildirilmiştir. BH'da ruhsal etkenlerin etyolojide rolü olabileceği gibi hastalığa ikincil olarak da ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (88, 89).

BH'da yaşam kalitesi ve yorgunluk ile ilişkili yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmalarda farklı yaşam kalitesi ölçekleri kullanıldığı için (Dermatolojik Yaşam Kalite indeksi, SF-36, Nottingham Sağlık Profili ve Sağlık Değerlendirme Anketi) karşılaştırılmaları güçlük yaratıyor olsa da yaşam kalitesinin düştüğü ortak son olarak kabul edilebilir (9, 90-92). Hastalığın komponentlerinin yaşam kalitesi üzerine etkisi ise çalışmalar arasında değişkenlik göstermektedir.

Literatürde BH'da yorgunluk ile ilgili çalışmalara bakacak olursak BH'da yorgunluğun sıklıkla şikayet edilen bir semptom olduğunu ve ölçeklerde de artmış skorlarının bulunduğunu görmekteyiz (3, 9, 93, 94). Hatta Yazıcı ve arkadaşlarının (3) yaptığı çalışmada BH ve RA grupları kıyaslandığında yorgunluk ve fonksiyonel kaybın BH grubunda RA'ya kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Artritli BH grubunda ise yorgunluk, fonksiyonel kayıp, ağrı, hasta ve doktor globali artriti olmayan BH'a göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Taşçılar ve arkadaşlarının (94) yaptığı çalışmada da artmış yorgunluk ve düşük yaşam kalitesine ek olarak BH'da uyku bozuklukları bildirilmiş ve bu klinik bulguların birbirleri ile ilişki gösterdiği gözlenmiştir.

2.3.3 Yorgunluk ve RA

RA; esas olarak eklemleri etkileyerek ağrı, eklem destrüksiyonu, deformiteler ve özürlülüğe neden olmakla birlikte eklem dışı tutulum da gösterir (95). Yorgunluk RA'lı hastalarda ağrı ile birlikte en fazla rahatsızlık nedeni olarak bildirilmiştir (96, 97). Hatta yorgunluğun yaşam kalitesi iyi olanlarla olmayanları ayırt etmede ağrıdan bile daha önemli bir semptom olduğu belirtilmiştir (98). Çoklu regresyon analizlerinde yaşam kalitesinin en güçlü belirleyicisi olarak saptanmıştır (99). Romatolojik hasta gruplarında yorgunluk ile ilgili çalışmaların en çok olduğu hasta grubu da RA grubudur. Yorgunluk sıklığı bazı çalışmalarda %80 ve üzerinde saptanırken, Wolfe ve ark. %42 olguda klinik olarak önemli düzeyde yorgunluk olduğunu bildirmiştir (97, 100-102).

RA'da yorgunluğun ağrı, özürlülük, enflamasyon, uyku bozukluğu ve psikososyal faktörlerle ilişkili olarak çok boyutlu özellik taşıdığı düşünülür (23, 97, 103-107). Hastalık aktivitesi ile ilişkisi ise çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte çoğunlukla hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak yüksek bulunmuş, hatta kimi çalışmalarda yorgunluğun hastalık aktivitesinin bir belirtici olarak göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir (99, 108, 109). Erken RA'da da, yorgunluğun yaşam kalitesi ve günlük yaşamın psikososyal boyutunun belirlenmesinde dominant faktör olduğu gösterilmiştir (110).

2.3.4 Yorgunluk ve TA

TA aort ve ana dallarını etkileyen, etiyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. TA' nin hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu ileri sürülmektedir. İnflamasyon damar duvarında kalınlaşma, fibrozis, stenoz ve oklüzyona neden olur. Ateş, artralji ve kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlarla başlar (111).

TA ve yorgunluk ile ilgili şu ana dek literatürde yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Sistemik tutulumu olması, sistemik inflamasyonun ağırlıklı olduğu romatolojik hastalıklardan biri olması sebebiyle yorgunluğun bu hasta

grubunda da yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek faktörlerden biri olabileceğini düşünerek çalışmamıza TA hastalarını da dahil ettik.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Mart 2011 ve Eylül 2012 tarihleri arasında yapılmış olup çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde izlenen hastalar dahil edilmiştir.

Çalışma grubu 2010 ACR/EULAR (Amerikan Romatoloji Birliği/Avrupa Romatoloji Birliği) Romatoid Artrit sınıflandırma kriterlerine (112) göre tanı almış 100 RA; 1997'de revize edilmiş ACR tanı kriterlerine göre tanı almış 99 SLE; ACR 1990 kriterlerine göre (113) tanı almış 58 TA, Uluslararası Çalışma Grubu 1990 kriterlerine göre (114) tanı almış 123 BH'dan oluşturulmuştur. Kontrol grubu 71 adet bilinen romatolojik hastalık tanısı olmayan sağlıklı erişkinlerden oluşturuldu.

Hasta gruplarının, poliklinik ziyaretleri sırasında ayrıntılı anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı, almış oldukları tedaviler kayıt edildi. Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere BH için BSAS (Behçet Sendromu Aktivite Skalası), TA hastaları için ITAS2010 (*Disease Activity/Extent Index for Takayasu's Arteritis*- Takayasu Arteriti Aktivite/Boyut indeksi), SLE hastaları için SLE-DAI (*Systemic Lupus Eritematosus Disease Activity Index*- SLE hastalık aktivitesi indeksi) kullanıldı, RA hastalarında her hasta için DAS28 (*Disease Activity Score*- Hastalık aktivitesi skoru) hesaplandı.

Hastalardan yorgunluk ölçeği olarak MAF ölçeğini (*Multidimensional Assessment of Fatigue Scale*- Yorgunluğu çok boyutlu değerlendirme ölçeği) doldurmaları istendi.

Yaşam kalitesi ve duygudurumu değerlendirmek için SF-36, HAD, HAQ ölçekleri kullanıldı.

Tüm gruplarda MAF skorunun cinsiyetler arasında, inaktif ve aktif hastalar arasında T-test ile karşılaştırması yapıldı. MAF'ın hastalık süresi, hastanın yaşı, hastalık aktivite ölçekleri ve HAQ, HADS-A, HADS-D, SF-36'nın bütün alt komponentleri ve PCS, MCS ile *bi-variate* korelasyonu yapılarak *Pearson's* katsayısı hesaplandı. Hasta gruplarında yorgunluğun prediktörlerini tespit etmek için tekli ve çoklu regresyon analizi çalışıldı. Her grup için MAF ölçeğinin *Chronbach's alpha* değeri hesaplandı.

3.1 Yorgunluğu Çok Boyutlu Değerlendirme Ölçeği (*Multidimensional Assessment of Fatigue - MAF*)

Araştırmalarda yorgunluğu değerlendirmeye yönelik kullanılan çok sayıda ölçek mevcuttur. Romatolojik hastalıklarda şu an altın standart olan bir ölçek bulunmamaktadır (115). Goligher ve ark.'larının (116) SLE hastaları ile yaptığı bir çalışmada aralarında MAF ölçeğinin de bulunduğu 7 adet yorgunluk ölçeğinin sonuçları arasında farklılık olup olmadığı kıyaslanmış ve farkın minimal düzeyde olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada kullanmış olduğumuz MAF; Piper'in yorgunluk skalasından (41 maddeden oluşur ve kanser hastalarında yorgunluğu değerlendirmek için hazırlanmıştır) revize edilerek hazırlanmış bir ölçektir (117). MAF ilk kez Belza ve ark.'ları (101) tarafından RA hastalarında kullanılmıştır. Daha sonra insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu (HIV), multipl sklerozis, ankilozan spondilit ve kanser hastalarında da kullanılmaya başlanmıştır (115).

MAF ölçeği 16 sorudan oluşmaktadır ve yorgunluğun 4 boyutunu değerlendirmeyi amaçlar: şiddeti (1 ve 2. sorular), psikolojik etkisi (3.soru), günlük aktivitelere etkisi (4-14. sorular) ve sıklığı (15 ve 16. sorular). Sorular bir önceki haftayı değerlendirmeye yöneliktir. Yorgunluğun şiddetini soran ilk 2 soru 1'den (hiç yok) 10'a (çok şiddetli) kadar derecelendirilmiştir ve her soru maksimum 10 puan olmaktadır. Yorgunluğun sebep olduğu psikolojik stresi dereceleyen 3.soru da 1'den (hiç stres yaratmıyor) 10'a (çok stres yaratıyor) kadar derecelendirilmiş olup hasta maksimum 10 puan alabilir. Günlük aktivitelere etkisini değerlendirmek için 11 soru bulunur, her biri 1'den (etkisiz) 10'a (çok etkili) kadar derecelendirilir ve toplam puan 11-110 arasında değişir. Yorgunluğun sıklığını sorgulamaya yönelik 2 adet soru vardır; 15. soruda hastaya geçen hafta boyunca kendisini ne sıklıkta yorgun hissettiği sorulur ve 4 seçenekten birini işaretlemesi istenir: her gün (10 puan), çoğu zaman (7,5 puan), ara sıra (5 puan), hemen hemen hiç (2,5 puan). 16. soruda yorgunluğun geçen hafta boyunca nasıl bir değişim gösterdiği sorulur ve yine 4 seçenekten birini işaretlemesi istenir: "giderek arttı, önce artıp sonra azaldı, değişiklik olmadı, giderek azaldı". Global yorgunluk indeksi (*Global Fatigue Index-GFI*) hesaplanırken; 1. soruda hiç yorgun olmadığını belirten yani 1 numarayı işaretleyen kişi teste devam

etmez ve test sonucu 1 puan olarak hesaplanır. Testi tamamen doldurmuş ise; ilk 3 sorunun toplam puanı ile 4-14. soruların toplamının aritmetik ortalaması ve 15. soruda işaretlenen yanıtın puanı toplanır. 16. soru hesaplama katılmaz. Sonuç olarak 1-50 arasında bir puan elde edilir. GFI ne kadar yüksek ise hasta o kadar yorgun anlamına gelir (36, 118).

4 BULGULAR

4.1 SLE

Çalışmaya 95'i kadın, 4'ü erkek olmak üzere 99 SLE hastası dahil edildi. Yaş ortalamaları $43,3 \pm 12,2$ yıl idi. Ortalama hastalık süresi $7,8 \pm 5,3$ yıl idi. Doktor görüşüne (DG) göre değerlendirilmiş olan 77 hastanın 40'ı inaktif (%51,9), 37'si aktif (%48,1) idi. SLEDAI skoru hesaplanan 91 hastada median SLEDAI değeri 0 idi (%54,4). Hastaların eğitim ve sigara kullanım durumları Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. SLE hastalarının eğitim düzeyleri

MEZUNİYET	Sayı (n) (%)
Okuryazar	14 (13,9)
İlkokul	42 (41,6)
Ortaokul	4 (4)
Lise	25 (24,8)
Lisans	13 (12,9)
Yüksek lisans	1 (1)

Tablo 2. SLE hastalarının sigara kullanımı

SİGARA	n (%)
Kullanıyor	16 (15,8)
Kullanmıyor	78 (77,2)
Bırakmış	3 (3)

Ortalama MAF skoru $24,7 \pm 12,2$ (1-47), HAD depresyon skoru (HADS-D) $6,6 \pm 4,3$ (0-21), HAD anksiyete skoru (HADS-A) $7,2 \pm 4,0$ (0-19), SF-36 alt grupları PCS $38,3 \pm 10,7$ (17-59), MCS $41,4 \pm 10,0$ (17-62), HAQ median değeri 0 (0-2) idi. MAF skorunu cinsiyet, sigara, hastalık aktivitesi, depresyon ve anksiyetenin var olup olmamasına göre gruplara ayırıp T-test ile karşılaştırdık. Depresyon ve anksiyetenin olduğu grupta olmayanlara kıyasla MAF skorunun belirgin olarak yüksek olduğunu

gördük. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemedik. Gruplardaki hasta sayıları, skorlar ve p değerleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. SLE’de MAF gruplar içinde karşılaştırma

Gruplar	Alt gruplar	n (%)	MAF skoru	P değeri
Cinsiyet	Kadın	95 (%96)	24,9±12,0	>0,05
	Erkek	4 (%4)	20,7±18,0	
Sigara	Kullanıyor	16 (%15,8)	25,6±14,3	>0,05
	Kullanmıyor	78 (%77,2)	24,2±11,8	
Depresyon	Var	48 (%49)	30,3±11,3	0,0001
	Yok	50 (%51)	19,2±10,4	
Anksiyete	Var	28 (%28,6)	30,5±12,7	0,002
	Yok	70 (%71,4)	22,3±11,2	
Hastalık Aktivitesi (DG)	İnaktif	40 (%51,9)	22,0±11,9	>0,05
	Aktif	37 (%48,1)	25,5±12,6	

MAF skorunun hastanın yaşı, HAQ, HADS-A ve HADS-D skorları ile pozitif olarak; SF-36’nın RE dışında tüm alt komponentleri ve PCS ve MCS ile de negatif olarak korele olduğunu gözledik. MAF ile SLEDAI skoru ve hastalık süresi arasında korelasyon izlemedik. Pearson korelasyon katsayıları (r) ve p değerleri Tablo 4 ve Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 4. MAF ile diğer ölçekler arasındaki korelasyonlar

	HAQ	HADS-A	HADS-D	PCS	MCS	SLEDAI	Hastalık süresi	Yaş
r değeri	0,496	0,411	0,488	-0,719	-0,314	0,050	0,198	0,251
p değeri	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,002	0,63	0,052	0,01

Tablo 5. MAF ve SF-36 komponentleri arasındaki korelasyon

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
r değeri	-0,595	-0,498	-0,748	-0,617	-0,602	-0,420	-0,193	-0,467
p değeri	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,058	0,0001

MAF ölçeğinin SLE grubunda Chronbah’s alpha değerini 0,763 olarak hesapladık.

4.2 BH

Çalışmaya 71 kadın, 52 erkek olmak üzere 123 Behçet hastası dahil edildi. Yaş ortalamaları $39,4 \pm 9,8$ yıl idi. Ortalama hastalık süresi $7,8 \pm 5,3$ yıl idi. Majör organ tutulumu (MO) (göz, vasküler, santral sinir sistemi) olan 54 (%52,3), yalnızca mukokutan (MK) tutulumu olan 51 (%47,7) hasta mevcut idi. Doktor görüşüne göre, değerlendirilen 94 hastanın 49'u inaktif (%52,1), 45'i aktif (%47,9) idi. Hastalığının herhangi bir döneminde kortikosteroid dışı bir immunsupresif tedavi alan (Azatioprin, siklofosfamid, siklosporin, interferon) hasta sayısı 49 (%44,1) idi. BSAS skoru hastaların tamamında hesaplandı. Ortalama BSAS skoru $25,3 \pm 19,7$ (0-79) idi. Hastaların eğitim ve sigara kullanım durumları Tablo 6 ve Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Behçet hastalarının eğitim düzeyleri

MEZUNİYET	n (%)
Okuryazar	9 (7,4)
İlkokul	78 (63,9)
Ortaokul	16 (13,1)
Lise	9 (7,4)
Lisans	8 (6,6)
Yüksek lisans	2 (1,6)

Tablo 7. Behçet hastalarının sigara kullanımı

SİGARA	n (%)
Kullanıyor	32 (28,6)
Kullanmıyor	77 (68,8)
Bırakmış	3 (2,7)

Ortalama MAF skoru $20,6 \pm 14,7$ (1-50), HADS-D $5,9 \pm 3,7$ (0-16), HADS-A $7,2 \pm 4,4$ (0-21), SF-36 alt grupları PCS $40,8 \pm 12,2$ (13-60), MCS $42,1 \pm 9,5$ (20-64), HAQ median değeri 0,15 (0-2,2) idi. MAF skorunu cinsiyet, sigara, hastalık aktivitesi, depresyon ve anksiyete varlığına göre ve MK ya da MO, herhangi bir dönemde kortikosteroid dışı bir immunsupresif tedavi alıp almamalarına göre gruplara ayırıp T-test ile karşılaştırdık. Depresyon ve anksiyetenin olduğu grupta olmayanlara kıyasla MAF skorunun SLE'de olduğu gibi belirgin olarak yüksek olduğunu gördük. Hastalığı aktif dönemde olan BH grubunda MAF skoru inaktif gruba göre yüksekti

fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,06$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemedik. Gruplardaki hasta sayıları, skorlar ve p değerleri

Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. BH’da MAF gruplar içinde karşılaştırma

Gruplar	Alt gruplar	n	MAF skoru	P değeri
Cinsiyet	Kadın	71	21,50±15,3	>0,05
	Erkek	52	19,3±14,1	
Sigara	Kullanıyor	32	22,4±14,2	>0,05
	Kullanmıyor	76	20,5±14,9	
Depresyon	Var	54	27,5±13,7	0,0001
	Yok	69	15,1±13,2	
Anksiyete	Var	35	32,4±10,9	0,0001
	Yok	88	15,9±13,4	
Hastalık Aktivitesi (DG)	İnaktif	48	16,3±13,3	0,06
	Aktif	45	22,1±16,4	
İmmünyüpresif tedavi (herhangi bir zamanda)	Aldı	49	20,7±14,4	>0,05
	Almadı	62	19,1±15,2	
Tutulum	Minör	51	19,3±15,1	>0,05
	Majör	56	20,8±14,8	
İmmünyüpresyon almış veya MO tutulumu var	Yok	50	19,2±15,2	>0,05
	Var	66	20,8±14,6	

MAF skorunun HAQ, HADS-A ve HADS-D skorları ile pozitif olarak; SF-36’nın tüm alt komponentleri ve PCS, MCS ile de negatif olarak korele olduğunu gözledik. MAF ile BSAS skoru ve doktor globali arasında pozitif korelasyon mevcut idi. Hastalık süresi ve hasta yaşı ile korelasyon izlemedik. r ve p değerleri

Tablo 9 ve

Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 9. MAF ile diğer ölçekler arasındaki korelasyonlar

	HAQ	HADS-A	HADS-D	PCS	MCS	BSAS	DG	Hastalık	Yaş
--	-----	--------	--------	-----	-----	------	----	----------	-----

								süresi	
r değeri	0,437	0,583	0,485	-0,687	-0,347	0,464	0,242	0,079	0,049
p değeri	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,01	0,387	0,588

Tablo 10. MAF ve SF-36 komponentleri arasındaki korelasyon

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
r değeri	-0,580	-0,598	-0,658	-0,538	-0,493	-0,607	-0,364	-0,338
p değeri	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

MAF için hesaplanan cronbah's alfa değeri 0,863 saptandı.

4.3 RA

Çalışmaya 82 kadın, 18 erkek olmak üzere 100 RA hastası dahil edildi. Yaş ortalamaları $48,6 \pm 9,9$ yıl idi. Ortalama hastalık süresi $10 \pm 7,7$ yıl idi. DAS-28 skoru hesaplanan 85 hastayı DAS-28 düzeyine göre düşük, orta ve yüksek aktiviteli olarak 3'e ayırdık. DAS-28 2,4 ve altında ise inaktif, 2,4 ile 3,7 arasında (3,7 dahil) ise orta, 3,7'nin üzerinde ise aktif hastalık olarak sınıflandırdık. İnaktif 19 (%22,4), orta aktif 30 (%35,3) ve aktif 36 (%42,4), hasta mevcut idi. 25 hastada (%25) ekstaartiküler tutulum mevcuttu. DMARD (hastalık modifiye edici tedavi) tedavisi alan 90 hasta (%90), kortikosteroid kullanan 66 (%66) hasta ve anti TNF tedavi alan 37 hasta (%37) mevcut idi. Hastaların RF, anti CCP pozitifliği oranı, eğitim ve sigara kullanım durumları ise Tablo 11,

Tablo 12,

Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 11. RA hastalarının eğitim düzeyleri

MEZUNİYET	n (%)
Okur-yazar	11 (%11)
İlkokul	58 (%58)
Ortaokul	13 (%13)
Lise	12 (%12)

Lisans	4 (%4)
Yüksek Lisans	2 (%2)

Tablo 12. RF ve anti CCP sonuçları

	POZİTİF	NEGATİF
RF	58 (%58)	33 (%33)
ANTI CCP	56 (%56)	27 (%27)

Tablo 13. RA hastalarının sigara kullanımı

SİGARA	n (%)
Kullanıyor	16 (16,7)
Kullanmıyor	77 (80,2)
Bırakmış	3 (3,1)

Ortalama MAF skoru $19,8 \pm 15$ (1-47), HADS-D $5 \pm 3,6$ (0-18), HADS-A $7 \pm 4,6$ (0-19), SF-36 alt grupları PCS $36,2 \pm 10,3$ (15-60,6), MCS $44,2 \pm 10,1$ (18-64), HAQ median değeri 0,5 (0-3,8) idi. MAF skorunu cinsiyet, sigara, hastalık aktivitesi, depresyon ve anksiyete varlığı, tedavi farklılığına göre ayırdığımız gruplarda T-test ile karşılaştırdık. Depresyon ve anksiyetenin olduğu grupta olmayan gruba kıyasla MAF skorunun istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük. Aktif hasta grubunda da inaktif gruba kıyasla MAF skoru istatistiksel anlamlı olarak yüksek idi (Tablo 14).

Tablo 14. RA’da MAF gruplar içinde karşılaştırma

Gruplar	Alt gruplar	n	MAF skoru	P değeri
Cinsiyet	Kadın	82	20,3±15,5	>0,05
	Erkek	18	17,3±12,3	
Sigara	Kullanıyor	16	22,7±15,2	>0,05
	Kullanmıyor	77	20,0±14,9	
Depresyon	Var	30	26,3±13,4	0,004
	Yok	70	16,9±14,9	
Anksiyete	Var	26	28,5±14,5	0,0001
	Yok	74	16,7±14,0	
Hastalık Aktivitesi (DAS 28) (Anova)	İnaktif	19	15,1±12,0	0,003* 0,01**
	Orta	30	15,8±13,7	
	Aktif	36	26,7±16,0	
A-TNF tedavi	Alıyor	37	19,6±14,7	>0,05
	Almıyor	61	20,0±15,3	
DMARD	Alıyor	90	19,7±15,1	>0,05
	Almıyor	10	20,6±15,3	
Kortikosteroid	Alıyor	66	21,4±15,4	0,08
	Almıyor	33	15,9±13,6	

*Gruplar arası

**Post-Hoc Tukey: Aktif-İnaktif

MAF skorunun hastanın yaşı ve hastalık süresi ile herhangi bir korelasyonu yok iken DAS 28, HAQ, HADS-A ve HADS-D skorları ile pozitif olarak; SF-36’nın tüm alt komponentleri ve PCS, MCS ile de negatif olarak korele olduğunu gözledik. r ve p değerleri Tablo 15. MAF ile diğer ölçekler arasındaki korelasyonlar ve Tablo 16. MAF ve SF-36 komponentleri arasındaki korelasyon’da gösterilmiştir.

Tablo 15. MAF ile diğer ölçekler arasındaki korelasyonlar

	HAQ	HADS-A	HADS-D	PCS	MCS	DAS 28	Hastalık süresi	Yaş
r değeri	0,326	0,500	0,461	-0,561	-0,491	0,488	-0,093	-0,140

p değeri	0,001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,36	0,165
----------	-------	--------	--------	--------	--------	--------	------	-------

Tablo 16. MAF ve SF-36 komponentleri arasındaki korelasyon

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
r değeri	-0,419	-0,417	-0,625	-0,599	-0,693	-0,361	-0,332	-0,479
p değeri	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

MAF için hesaplanan cronbah's alfa değeri 0,922 saptandı.

4.4 TA

Çalışmaya 53 kadın, 5 erkek olmak üzere 58 TA hastası dahil edildi. Yaş ortalamaları $41,3 \pm 12,1$ yıl idi. Ortalama hastalık süresi $4,5 \pm 3,5$ yıl idi. ITAS2010 skoru hesaplanan 50 hastada ortalama skor $9,5 \pm 4,3$ (0-17) idi. DG'e göre 30 hasta aktif (%62,5), 18 hasta inaktif idi (%37,5). Hastaların eğitim düzeyi ve sigara kullanım özellikleri Tablo 17. TA hastalarının eğitim düzeyleri ve Tablo 18. TA hastalarının sigara kullanımı'de gösterilmiştir.

Tablo 17. TA hastalarının eğitim düzeyleri

MEZUNİYET	n (%)
Okuryazar	1 (3,3)
İlkokul	14 (46,7)
Ortaokul	2 (6,7)
Lise	6 (20)
Lisans	7 (23,3)
Yüksek lisans	-

Tablo 18. TA hastalarının sigara kullanımı

SİGARA	n (%)
Kullanıyor	11 (37,9)
Kullanmıyor	18 (62,1)

Ortalama MAF skoru $20,2 \pm 14,1$ (1-49,7), HADS-D $5,8 \pm 5,4$ (0-21), HADS-A $7,2 \pm 4,4$ (0-21), SF-36 alt grupları PCS $42,7 \pm 11,5$ (17,5-61,7), MCS $43,5 \pm 12,1$ (22,2-

65,4), HAQ median değeri 0,1 (0-2,3) idi. MAF skorunu cinsiyet, sigara, hastalık aktivitesi, depresyon ve anksiyete varlığına göre ayırdığımız gruplarda T-test ile karşılaştırdık. Depresyon ve anksiyetenin olduğu grupta olmayan gruba kıyasla MAF skorunun istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük. Hastalığı aktif ve inaktif olan gruplar arasında fark izlemedik (Tablo 19).

Tablo 19. MAF gruplar içinde karşılaştırma

Gruplar	Alt gruplar	n	MAF skoru	P değeri
Cinsiyet	Kadın	53	21,2±13,5	>0,05
	Erkek	5	11,1±16,6	
Sigara	Kullanıyor	11	23±12,6	>0,05
	Kullanmıyor	18	21±11,1	
Depresyon	Var	20	30,1±9,7	0,0001
	Yok	38	15,2±13	
Anksiyete	Var	16	32,3±9,8	0,0001
	Yok	42	15,7±12,5	
Hastalık Aktivitesi (PGA ITAS)	İnaktif	30	20,9±13,3	>0,05
	Aktif	18	20,3±15,01	

MAF skorunun hastanın yaşı, HAQ, HADS-A ve HADS-D skorları ile pozitif olarak; SF-36'nın tüm alt komponentleri ve PCS, MCS skorları ile de negatif olarak korele olduğunu gözledik. Hastalık süresi ve ITAS skoru ile korelasyon yok idi. r ve p değerleri Tablo 20 ve Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 20. MAF ile diğer ölçekler arasındaki korelasyonlar

	HAQ	HADS-A	HADS-D	PCS	MCS	Yaş	Hastalık süresi	ITAS
r değeri	0,607	0,637	0,528	-0,723	-0,508	0,372	-0,000	-0,123
p değeri	0,001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,005	1,000	0,395

Tablo 21. MAF ve SF-36 komponentleri arasındaki korelasyon

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
r değeri	-0,650	-0,619	-0,710	-0,503	-0,731	-0,608	-0,524	-0,486
p değeri	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

MAF için hesaplanan cronbah's alfa değeri 0,966 saptandı.

4.5 Sağlıklı Kontrol

Çalışmaya 40 kadın, 31 erkek olmak üzere 71 sağlıklı kontrol dahil edildi. Yaş ortalaması $43,2 \pm 12,1$ idi. Eğitim ve sigara kullanım durumları Tablo 22 ve Tablo 23'de gösterilmiştir.

Tablo 22. Eğitim düzeyi

MEZUNİYET	Sayı (%)
Okuryazar	9 (%12,7)
İlkokul	23 (%32,4)
Ortaokul	9 (%12,7)
Lise	12 (%16,9)
Lisans	9 (%12,7)
Yüksek lisans	5 (%7,0)
Doktora	4 (%5,6)

Tablo 23. Sigara kullanımı

SİGARA	Sayı (%)
Kullanıyor	26 (%36,6)
Kullanmıyor	42 (%59,2)
Bırakmış	3 (%5,6)

Sağlıklı grupta ortalama MAF skoru $12,8 \pm 9,9$ (1-33), HADS-D $3,6 \pm 2,9$ (0-14), HADS-A $4,9 \pm 4,0$ (0-15), SF-36 alt grupları PCS $51,0 \pm 6,9$ (36-62), MCS $49,0 \pm 8,2$ (18-62), HAQ median değeri 0 (0-0,8) idi. MAF skorunu cinsiyet, sigara, depresyon ve anksiyete varlığına göre ayırdığımız gruplarda T-test ile karşılaştırdık. Sigara kullanan grup ile anksiyetenin olduğu grupta MAF skoru istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 24).

Tablo 24. MAF gruplar içinde karşılaştırma

Gruplar	Alt gruplar	Sayı	MAF skoru	P değeri
Cinsiyet	Kadın	40 (%56,3)	13,6±10,2	>0,05
	Erkek	31 (%43,7)	11,7±9,6	
Sigara	Kullanıyor	26 (%36,6)	15,8±10,5	<0,02
	Kullanmıyor	42 (%59,2)	10,2±9	
Depresyon	Var	8 (%11,3)	17,1±9,1	>0,05
	Yok	63 (%88,7)	12,2±10	
Anksiyete	Var	12 (%16,9)	19,6±10,5	<0,008
	Yok	59 (%83,1)	11,4±9,3	

MAF skoru HADS-A ve HADS-D skorları ile pozitif olarak; SF-36'nın RE dışındaki tüm alt komponentleri ve PCS, MCS ile negatif olarak korele iken yaş ve HAQ skoru ile korele değildi (Tablo 25, Tablo 26).

Tablo 25. MAF ile diğer ölçekler arasındaki korelasyonlar

	HADS-A	HADS-D	PCS	MCS	Yaş	HAQ
r değeri	0,302	0,300	-0,477	-0,408	0,199	-0,011
p değeri	0,01	0,011	0,0001	0,0001	0,095	0,927

Tablo 26. MAF ve SF-36 komponentleri arasındaki korelasyon

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
r değeri	-0,334	-0,270	-0,455	-0,551	-0,544	-0,396	-0,182	-0,425
p değeri	0,004	0,023	0,0001	0,0001	0,0001	0,001	0,129	0,0001

MAF için hesaplanan cronbah's alfa değeri 0,847 saptandı.

4.6 Gruplar Arası Karşılaştırmalar

Grupları yaş ortalamaları, cinsiyet, eğitim düzeyleri, sigara kullanımlarına göre karşılaştırdığımızda; RA hastalarının yaş ortalaması diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Diğer hasta grupları ile SK arasında anlamlı fark yoktu

(Tablo 27). SLE, RA ve TAK grubunun çoğunluğu kadın cinsiyetten oluşmakta idi. Bu gruplarda SK'a göre kadın oranı yüksek iken, BH ile SK arasında fark yok idi (Tablo 28). Eğitim düzeylerine baktığımızda; SK'a kıyasla SLE, BH ve RA grubundakilerin okuryazar veya ilkokul mezunu ağırlıklı olduğunu, TAK grubu ile SK arasında anlamlı fark olmadığını gördük (Tablo 30). Grupların sigara içme oranları SK ile karşılaştırıldığında SLE ve RA grubunda içicilik oranı daha düşük idi (Tablo 30. Grupların sigara kullanım oranlarının karşılaştırılması).

Tablo 27. Grupların yaş ortalamalarının karşılaştırılması

Grup	n	Ortalama yaş	Standart sapma	P değeri*	P değeri**
RA	100	48,6	9,9	0,016	
BH.	124	39,4	9,8	>0,05	0,0001
SLE	99	43,3	12,2	>0,05	0,008
TA	58	41,3	12,1	>0,05	0,001
SK	71	43,2	12,1		0,016

**Gruplar SK ile karşılaştırıldığında*

***Gruplar RA ile karşılaştırıldığında*

Tablo 28. Grupların cinsiyet özelliklerinin karşılaştırılması

	Kadın %	Erkek %	P değeri*
SLE	94,1	4	0,00001
BH	57,3	42,7	0,88
RA	82	18	0,0001
TAK	91,4	8,6	0,00001
SK	56,3	44,2	

**Gruplar SK ile karşılaştırıldığında*

Tablo 29. Grupların eğitim düzeylerinin karşılaştırılması

	Okuryazar veya ilkokul %	Ortaokul ve Lise %	Üniversite %	P değeri*
SLE	56,5	29,2	14,1	0,16
BH	71,3	20,4	8,1	0,0003
RA	69	25	6	0,002
TAK	50	26,6	23,3	0,66
SK	45	29,5	25,3	

**Gruplar SK ile karşılaştırıldığında*

Tablo 30. Grupların sigara kullanım oranlarının karşılaştırılması

	Kullanıyor %	Kullanmıyor %	P değeri*
SLE	15,8	77,2	0,003
BH	28,6	68,8	0,25
RA	16,7	80,2	0,003
TAK	37,9	62,1	1
SK	39,1	56,2	

**Gruplar SK ile karşılaştırıldığında*

Hasta gruplarındaki depresif hasta oranlarının SK'a kıyasla istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük (Tablo 31). Anksiyete oranları arasında fark yok idi (Tablo 32). Kategorik sınıflama yapmadan HADS-A ve HADS-D puan ortalamaları karşılaştırıldığında ise RA dışındaki tüm hasta gruplarının ortalama HADS-D skorları istatistiksel anlamlı olarak SK'dan yüksek idi. HADS-A tüm hasta gruplarında SK'a göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek idi. Hasta gruplar kendi içerisinde karşılaştırıldığında ise tek fark SLE ve RA arasında var olup SLE grubunda HADS-D anlamlı derecede yüksek idi ($p=0,038$) (Tablo 33).

Tablo 31. Depresif hasta oranları

	Var %	Yok %	P değeri*
SLE	48,9	51	0,00001
BH	43,9	56,1	0,00001
RA	30	70	0,004
TAK	34,4	65,5	0,002
SK	11,2	88,7	

**Gruplar SK ile karşılaştırıldığında*

Tablo 32. Anksiyöz hasta oranları

	Var %	Yok %	P değeri*
SLE	28,5	71,4	0,09
BH	28,4	71,5	0,08
RA	26	74	0,19
TAK	27,5	72,4	0,19
SK	16,9	83,1	

**Gruplar SK ile karşılaştırıldığında*

Tablo 33. Ölçeklerin ortalama puanlarının karşılaştırılması

	HADS-A	P değeri*	HADS-D	P değeri*	SF-36 MCS	P değeri*	SF-36 PCS	P değeri*	MAF	P değeri*
RA	7,0±4,6	0,01	5,0±3,6	>0,05	44,2±10,1	0,01	36,2±10,3	0,0001	19,8±15,0	0,009
BH	7,2±4,4	0,006	5,9±3,7	0,001	42,8±9,5	0,0001	40,8±12,2	0,0001	20,6±14,7	0,001
SLE	7,2±4,0	0,007	6,6±4,3	0,0001	41,4±10,1	0,0001	38,2±10,7	0,0001	24,4±12,4	0,0001
TAK	7,1±5,0	0,03	5,9±5,4	0,01	43,5±12,1	0,01	42,7±11,5	0,0001	20,2±14,0	0,01
SK	4,9±4,0		3,6±2,9		49,0±8,2		51,0±6,9		12,8±9,9	

**Gruplar SK ile karşılaştırıldığında*

MAF skoru tüm hasta gruplarında sağlıklı kontrole göre düşük idi. En yüksek MAF skoru SLE hastalarına ait olmakla birlikte diğer hasta grupları ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

SF 36 PCS ve MCS tüm hasta gruplarında SK'a göre istatistiksel anlamlı olarak düşük idi. En düşük SF-36 PCS RA hastalarına ait olup bu skor BH ($p=0,015$) ve TAK ($p=0,002$) hastalarından da istatistiksel anlamlı olarak düşük idi. Hasta gruplarında SF-36 MCS birbirinden farklı değildi.

Hasta gruplar içerisinde çoklu regresyon analizinde yorgunluğun en güçlü belirleyicisinin SF-36 parametreleri olduğunu gördük (Tablo 34).

Tablo 34. MAF çoklu regresyon analizi sonuçları

	PCS	MCS	r^2	p
SLE	+	+	0,54	<0,05
BH	+	-	0,59	<0,0001
RA	+	-	0,52	<0,0001
TA	+	+	0,74	<0,05

5 TARTIŞMA

Dört farklı romatolojik hasta grubundan toplamda 380 hasta dahil ettiğimiz bu prospektif çalışmada tüm hasta gruplarının sağlıklı gruba kıyasla daha yorgun olduklarını, yorgunluğun birçok kronik hastalıkta olduğu gibi romatolojik bu hastalıklarda da sıkça rastlanan bir yakınma olduğunu gördük. Yorgunluğu çok boyutlu değerlendirmek amacıyla kullandığımız 16 sorulu MAF ölçeğinde ortalama skor tüm hasta gruplarında SK'a kıyasla anlamlı olarak yüksek idi. Hastalık durumu inaktif ve aktif olan hastalar arasındaki fark ise geçmişteki çalışmalarda olduğu gibi değişkenlik gösterdi. Bu 4 hasta grubu içerisinde SLE, daha yüksek MAF skoru ile en yorgun görünmekle birlikte bu fark diğer hasta gruplarından istatistiksel olarak yüksek değildi.

Subjektif bir değerlendirme olan yorgunluğun, SLEDAI, ITAS2010 gibi hastalık aktivitesi ölçeklerinden ziyade geçmiş çalışmalarda olduğu gibi depresyon, anksiyete, yaşam kalitesi gibi diğer hasta kökenli diğer ölçütler ile daha güçlü korelasyonu olduğunu gördük. Bu durumda çalışmaya aldığımız hasta ve kontrol gruplarındaki yaş, cinsiyet ve sigara kullanımındaki farklılıkların da gruplar arası karşılaştırmalara etkisi olabileceğini düşünerek demografik farklılıkları değerlendirdik. Gruplar arasında en yüksek yaş ortalaması RA grubuna ait idi, fakat bu grupta diğer hasta gruplarına kıyasla MAF skorunda anlamlı yükseklik olmadığı gibi RA hastalarında MAF skoru ile yaş arasında da herhangi bir korelasyon izlemedik (Tablo 15. MAF ile diğer ölçekler arasındaki korelasyonlar). Tüm gruplar ağırlıklı olarak kadın cinsiyetten oluşmakta idi. SLE, RA ve TAK grubundaki kadın oranı kontrol grubumuza göre anlamlı olarak yüksek idi. Fakat hiçbir grupta cinsiyetler arasında yorgunluk açısından fark gözlemedik. Sigara içen ve içmeyen grup oranlarına baktığımızda ise SK'daki içicilik yüzdesi (%39,1) SLE ve RA grubuna nazaran yüksek olmakla birlikte BH ve TAK ile arasında fark yoktu. Hasta gruplarında sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında MAF skorunda fark gözlenmezken, SK'da sigara kullanan grubun daha yüksek MAF skoruna sahip olduğunu gördük. Böylelikle sigara kullanımının SK'da yorgunluğu artırıcı bir faktör olduğunu düşünsek de, yine de MAF skorunun hasta gruplarındaki kadar

yüksek olmadığını gördük. Hasta gruplarında hastalık süresi ile MAF skoru arasında herhangi bir korelasyon gözlemedik. Geçmişte de bu çalışmalar farklılık göstermiştir.

Tüm gruplarda MAF skorunun SF-36'nın alt komponentlerinin hemen hepsi ve sonuçta PCS, MCS ile güçlü korelasyonunun olduğunu gördük. Alt komponentlerden ise diğer çalışmalar ile uyumlu olarak en güçlü VT ve BP ile korele idi. Hasta gruplarının kendi içinde MCS benzer iken PCS'nin en düşük olduğu grup RA grubu idi. Fiziksel yeterliliğin genel olarak diğer romatolojik hasta gruplarına kıyasla daha alt düzeyde olduğunu bildiğimiz RA grubunda PCS'nin düşük çıkması da beklenen bir sonuç idi. Fakat bununla birlikte MAF skorunun diğer gruplardan daha yüksek çıkmamış olması beklediğimiz bir sonuç değildi. Depresif hastaları kategorik olarak karşılaştırdığımızda (HADS-D 7 ve üzerinde olanlar ve olmayanlar) tüm hasta gruplarında depresif hasta oranının SK'a kıyasla daha yüksek olduğunu gördük. Ölçek toplam puanlarının karşılaştırılmasında ise RA grubu dışında diğer hasta gruplarının puanı SK'a kıyasla daha yüksek idi. RA ve SK arasında anlamlı fark yok idi. Anksiyeteyi kategorik karşılaştırdığımızda (HADS-A 10 ve üzerinde olanlar ve olmayanlar) oran olarak SK ile diğer gruplar arasında anlamlı fark yok idi. Ölçek puanlarını kıyasladığımızda ise tüm hasta gruplarının puanı SK'a kıyasla anlamlı olarak yüksek idi.

Bu genel karşılaştırmalardan sonra gruplar içindeki araştırma sonuçlarına tek tek bakacak olursak; çalışma içerisinde hasta gruplardaki en yüksek ortalama MAF skoru SLE grubunda idi ($24,4 \pm 12,4$). SK'a kıyasla anlamlı olarak yüksek idi, fakat diğer hasta gruplarından yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı değildi. Geçmişteki çalışmalardan da SLE hastalarında yorgunluğun hastalığın erken dönemlerinde dahi olduğunu bilmekteyiz (77). Çalışmamızda SLE hastalarının ortalama MAF skoru bundan önceki birkaç SLE çalışmasındaki ortalama MAF skorundan daha düşük idi (119-121). Öteki çalışmalarda ortalama skorun 30'un üzerinde olduğunu gördük. Çalışmamızdaki median SLEDAI skoru 0 idi. Yani yüksek aktiviteli hastaların çalışmamızda yer almadığını söyleyebiliriz. Bu, MAF skorunun geçmiş çalışmalara nazaran düşük olmasında etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızda doktor globaline göre aktif ve inaktif olarak ayırdığımız SLE hastaları arasında MAF skorunda fark yok idi. Hastalık aktivitesi ile arasında korelasyon izlemedik. Bundan önceki çalışmalarda ise bu ilişki değişkenlik

göstermektedir (79, 81-85). Çoğunluğun kadın cinsiyetten (%95) oluştuğu SLE grubunda cinsiyetler arası yorgunluk farkı gözlemedik. Yine sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında fark yok idi. Yaş ile yorgunluğun arttığını gözledik. 2009 yılında 515 SLE hastası ile yapılan bir kohort çalışmasında (77) araştırmamız ile benzer olarak yorgunluk ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki görülmemiş. Fakat sigara ile ilişkili bulunmuş. Çalışmamızda yorgunluğun SLE grubunda diğer ölçekler ile ilişkisine baktığımızda depresyon ve anksiyetenin olduğu grupta yorgunluk anlamlı derecede yüksek idi ve ölçek skorları arasında pozitif korelasyon mevcut idi. Önceki çalışmalarda üzerinde durulduğu gibi yorgunluğun bizim çalışmamızda da SLE hastalarında anksiyete ve depresyona eşlik ettiğini gördük. ACR'ın anksiyete ve duygudurum bozukluklarını SLE'nin nöropsikiyatrik sendromları içerisine koyduğunu biliyoruz. Buradan hareketle aşırı yorgunluğu olan hastalarda yüksek ihtimalle eşlik edebilecek duygudurum bozuklukları ve nöropsikiyatrik lupus değerlendirilmek üzere psikiyatri konsültasyonu istenmesi düşünülebilir.

MAF'ın HAQ ve diğer SLE çalışmalarında sıkça kullanılan SF-36'nın PCS ve MCS ile de yüksek ilişkili olduğunu gördük. Yorgunluğun diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi bu hastalarda da yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği görünmektedir.

Behçet hastalarında yorgunluk ile ilgili yapılmış çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte yorgunluğun artmış olduğunu bilmekteyiz. Çalışmamızdaki 71'i kadın, 52'si erkek olan 124 Behçet hastasının ortalama MAF skoru $20,6 \pm 14,7$ idi ve SK'a göre bu skor istatistiksel anlamlı olarak yüksekti. BH'da hastalık aktivitesi ile yorgunluk ilişkisine baktığımızda; doktor globaline göre aktif ve inaktif olan hastalar arasında yorgunluk açısından fark yok idi. Fakat BH aktivite değerlendirme ölçeği olan BSAS ile MAF skoru arasında pozitif korelasyon mevcut idi. Yani hastalarda BSAS skoru arttıkça yorgunluğun da arttığını söyleyebiliriz. Diğer gruplarda olduğu gibi BH'de cinsiyet ya da sigara kullanım farklılığında yorgunlukta değişiklik izlemedik. Yaş ve hastalık süresi ile de korelasyonu yok idi. Hastalığın MK ve MO formlarında da yorgunluk seviyesinde değişiklik izlemedik. Daha önce immunsupresif tedavi almış veya şu an almakta olan hastalar ile immunsupresif tedavi hiç almamış olan hastalar arasında da MAF skorunda fark yok idi. Yazıcı ve ark.larının yapmış olduğu; artriti olan ve olmayan BH'ların yorgunluk ve yaşam kalitesinin karşılaştırıldığı bir

çalışmada artriti olan BH'ların daha yorgun oldukları ve yaşam kalitelerinin de daha düşük olduğu görülmüştü (3). Sadece yaşam kalitesinin değerlendirildiği diğer çalışmalara bakacak olursak; Kılınç ve ark.ları hastalığı aktif olan BH'larda yaşam kalitesinin belirgin olarak düşük olduğunu gözlemiştir (122). Mumcu ve ark.ları SF-36'yı kullanarak yaptıkları çalışmada aktif BH'da inaktiflere kıyasla yaşam kalitesinde, fiziksel ve duygusal rol güçlüğü ve enerji alanlarındaki azalmayı göstermişlerdir (91). Yine benzer diğer birkaç çalışmada da BH'da yaşam kalitesini en çok düşüren bulguların öncelikle orogenital ülserler ve sonra da artrit olduğu vurgulanmıştır (90, 92, 123, 124). Çalışmamızda tutulum farklılıklarını tek tek değerlendirmedik, majör organ tutulumu olan ve mukokutanöz grup olanları ayırdık. İki grupta da yorgunluk skorları benzer idi. MC grupta yaşam kalitesini düşüren faktörlerin ön planda olması sebebiyle yorgunluğun da yüksek olmasını bekleyebiliriz. Fakat sistemik tutulumun ön planda olduğu MO grubunda yüksek inflamatuvar mediatörler yorgunluğu arttırmış olabilir.

BH'da hastalığın seyri sırasında anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik belirtilerin görülme sıklığı %8-50 arasında bildirilmiştir (88, 89). Bizim çalışmamızda da depresyon %43,9, anksiyete %28,4 oranında idi. Depresyon oranı SK'dan anlamlı olarak yüksek iken anksiyete yüzdesi arasında fark yok idi. HADS-A ve HADS-D ölçek puan ortalamaları karşılaştırıldığında ise BH'daki anksiyete ve depresyon puanları SK'dan anlamlı olarak yüksekti. MAF skoru ile HADS-A ve HADS-D arasında güçlü korelasyon görüldü. Bununla birlikte MAF skoru SF-36 PCS, MCS ile birlikte tüm alt komponentleri ve HAQ ile de korelasyon gösterdi. MAF'ın PCS ile korelasyonu MCS'den daha güçlü idi. SF-36 alt komponentlerinden en güçlü korelasyon BP ve SF ile görüldü. Yani BH'da yorgunluğun mental değişikliklerden çok fiziksel yetersizlik ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz.

3. hasta grubumuz olan RA'da yorgunluğun ağrı ile birlikte en fazla rahatsızlık nedeni olduğunu bilmekteyiz (96, 97). Şu ana dek yorgunluk ile ilgili çalışmaların en çok yapıldığı ve sonuçta yorgunluğun en sık rastlandığı grup RA hastalarıdır. Çalışmamızdaki RA hastalarının ortalama MAF skoru SK'dan istatistiksel anlamlı olarak yüksek olmakla birlikte beklenenden düşük idi ($19,8 \pm 15$). Geçmişte MAF ile yapılan yorgunluk çalışmalarının birinde ortalama skor $26,7 \pm 11,9$, bir diğerinde median skor 38,5 saptanmış (125, 126). RA hastalarının

çoğunluğun kadın cinsiyetten (%82) olduğu çalışmamızda MAF skorunda cinsiyetler arası fark gözlenmedi. Yaş ve hastalık süresi ile korelasyon izlenmedi. DAS28 skoruna göre düşük, orta ve yüksek aktiviteli olarak ayırdığımız hastalar arasında hastalığı aktif olan grupta yorgunluğun anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük, aynı zamanda geçmiş çalışmalarla benzer olarak DAS28 skoru ile de korele izledik. Yapılmış çalışmalarda yorgunluğun RA hastalarında hastalık aktivitesinin bir belirteci olarak göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir (99, 108, 109).

Geçmiş çalışmalarla uyumlu olarak (23, 95, 101, 102, 106, 127-129) bizim çalışmamızda da RA hastalarında yorgunluğun büyük oranda depresyon ve/veya anksiyeteye eşlik ettiğini ve ayrıca SF-36 PCS, MCS ve HAQ ile yüksek ilişkili olduğunu gördük. MAF'ın PCS ile korelasyonu MCS'den daha kuvvetli idi ve aynı zamanda alt komponentlerden de en güçlü korelasyon canlılık ve vücut ağrısını gösteren BP ve VT ile idi. Destruktif artrit hastalığının doğasında olduğu RA'da yorgunluğun en çok fiziksel yetersizlik ölçütleri ile korelasyon göstermesi bizim için beklenen bir sonuç idi. Geçmiş çalışmalarda da RA hastalarında yorgunluğun ağrı ile ilişkisine dikkat çekilmiştir (23, 95, 98, 103-106, 127-130).

RA'da DMARD ve a-TNF tedavisi alanlarda yorgunluğun azaldığını gösteren birkaç çalışma görüyoruz (131, 132). Bununla birlikte yorgunluğa etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (103). Steroid ile ilişkisi de çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamızda steroid, a-TNF ve DMARD tedavisi alan ve almayan gruplar arasında fark gözlemedik.

Son hasta grubumuz olan ve yorgunluk ile ilgili elimizde yapılmış çalışma bulunmayan TAK hastalarında da SK'a kıyasla yorgunluğun artmış olduğunu gördük. 53 kadın, 5 erkek olmak üzere toplamda 58 hastanın alındığı çalışmamızda cinsiyetler arası yorgunluk farkı gözlemedik. Yaş ile MAF skoru arasında pozitif korelasyon mevcut idi. Yaş ortalamasının $41,3 \pm 12,1$ olduğu bu hasta grubunda yaş arttıkça yorgunluğun da arttığını söyleyebiliriz. Hastalık süresi ile yorgunluk arasında herhangi bir korelasyona rastlamadık. Doktor globali ve ITAS'a göre %62,5'ini aktif ve %37,5'ini inaktif olarak değerlendirdiğimiz hastalar arasında yorgunluk farkı yok idi. Ayrıca ITAS skoru ile MAF skoru arasında da herhangi bir korelasyon izlemedik. Diğer tüm gruplarda olduğu gibi TAK hastalarında da yine yorgunluğun en güçlü birlikteliğinin depresyon ve anksiyete ile olduğunu

söyleyebiliriz. Depresyon ve anksiyetenin olduğu grupta MAF skoru diğer gruba göre 2 kattan fazla yüksek idi. MAF'ın HAQ ve SF-36 PCS, MCS ile; özellikle PCS ile güçlü korelasyonu mevcuttu. SF-36 alt skorlarında da VT ve BP ile güçlü korelasyonu mevcut idi. TAK'da yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik yapılmış geçmiş çalışmalarda bizim çalışmamız ile uyumlu olarak SF-36 PCS ve MCS'nin SK'a kıyasla düşük olduğu gözlenmişti (133, 134).

Sonuç olarak çalışmamızda yorgunluğun RA'da hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu; bunun dışındaki diğer gruplar olan SLE, BH ve TAK'da aktivite ile belirgin ilişkili olmadığını gördük. Çoklu regresyon analizinde de SF-36 yaşam kalitesi indeksinin tüm gruplarda yorgunluğun en güçlü belirleyicisi olduğunu gördük. Subjektif bir yakınmanın değerlendirilmesi araştırmamızdaki güçlüklerden bir tanesi idi. Fakat bu yakınmanın diğer hasta kökenli ölçütler ile yüksek korelasyonu olduğunu gördük. Bu bize; şu an mevcut hasta gruplarında klinikte rutin kullanımda olmayan yorgunluk ölçeklerinin SF-36, HAQ gibi ölçeklerle birlikte kullanılabileceğini gösterdi. Birkaç RA çalışmasında MD-HAQ ölçeğinin hastalığın progresyonunu öngörmeye tutulan eklem sayısı ve laboratuvar ölçeklerinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da poliklinik ziyareti sırasında inaktif kabul edilen hasta gruplarında dahi yorgunluk aktif hasta gruplarındaki kadar yüksek bulundu. Bu hastaların uzun vadede hastalık progresyonunun değerlendirildiği çalışmalar yapılabilir. Bu sonuçlarla, aynı zamanda, yorgunluğun elimizdeki laboratuvar ölçütleri dışında hastalığın hastada ne kadar olumsuz etki gösterdiğinin bir bulgusu olarak değerlendirilmesi gerektiği düşüncesindeyiz. Yine yorgun olan hastalarda altta yatan olası depresyon ve/veya anksiyetenin değerlendirilmesi için psikiyatri konsültasyonu istenmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Orley J, Kuyken W, World Health Organization., Fondation IPSEN pour la recherche thérapeutique. Quality of life assessment : international perspectives : proceedings of the joint-meeting organized by the World Health Organization and the Fondation IPSEN in Paris, July 2-3, 1993. Berlin ; New York: Springer-Verlag; 1994. p. xv, 200 p.
2. Stucki G. Rheumatology. In: Hochberg MC, editor. Rheumatology. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2011. p. 517-30.
3. Moses Alder N, Fisher M, Yazici Y. Behcet's syndrome patients have high levels of functional disability, fatigue and pain as measured by a Multi-dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ). Clin Exp Rheumatol. 2008 Jul-Aug;26(4 Suppl 50):S110-3.
4. Wolfe F, Pincus T. Listening to the patient: a practical guide to self-report questionnaires in clinical care. Arthritis Rheum. 1999 Sep;42(9):1797-808.
5. Pincus T, Sokka T. Quantitative measures to assess patients with rheumatic diseases: 2006 update. Rheum Dis Clin North Am. 2006 Dec;32 Suppl 1:29-36.
6. Sherbourne CD. Quality Of Life Instruments Database. 2012 [cited 2012 Dec, 05]; Available from: http://www.proqolid.org/instruments/sf_36_r_health_survey_and_sf_36v2_health_survey_sf_36_r_sf_36v2?fromSearch=yes&text=yes.
7. Hochberg MC. Rheumatology. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2011. p. 893-905.
8. Ware JE, Jr., Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. Med Care. 1995 Apr;33(4 Suppl):AS264-79.
9. Basaran S, Guzel R, Sarpel T. Yaşam Kalitesi ve Sağlık Sonuçlarını Değerlendirme Ölçütleri. Romatizma. 2005 2005;20(1):55-63.
10. Kocyigit H, Aydemir O, Fisek G. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. İlaç ve Tedavi Dergisi. 1999 Feb;12:102-6.
11. Peker Ö. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. In: Beyazova M, editor. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi; 2000. p. 642-56.
12. Fries JF. Health Assessment Questionnaire (HAQ). 2012 [updated 2012; cited 2012 Dec, 05]; Available from: http://www.proqolid.org/instruments/health_assessment_questionnaire_haq?fromSearch=yes&text=yes.
13. Kucukdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. Arthritis Rheum. 2004 Feb 15;51(1):14-9.
14. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983 Jun;67(6):361-70.

15. Dirik G, Sertel P, Kartal M. Fibromyalji Sendromlu Hastaların Yaşadıkları Psikolojik Sıkıntılar ile Sosyal Destek, Öz Yeterlik ve Yeti Yitimi İlişkisi. *Düzece Tıp Dergisi*. 2010 Dec;13(1):45-52.
16. Aydemir O. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg*. 1997;8:280-7.
17. Gladman DD, Mease PJ, Healy P, Helliwell PS, Fitzgerald O, Cauli A, et al. Outcome measures in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):1159-66.
18. Stone P, Richards M, Hardy J. Fatigue in patients with cancer. *Eur J Cancer*. 1998 Oct;34(11):1670-6.
19. Funk SG, Disseminating Nursing Research Project. Key aspects of comfort : management of pain, fatigue, and nausea. *Disseminating nursing research*. New York: Springer Pub. Co.; 1989. p. 187-98.
20. Hjerstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S. Health-related quality of life in the general Norwegian population assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire: the QLQ=C30 (+ 3). *J Clin Oncol*. 1998 Mar;16(3):1188-96.
21. Swain MG. Fatigue in chronic disease. *Clin Sci (Lond)*. 2000 Jul;99(1):1-8.
22. Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. Psychological aspects of systemic lupus erythematosus: cognitive function, mood, and self-report. *J Rheumatol*. 1997 May;24(5):998-1003.
23. Huyser BA, Parker JC, Thoreson R, Smarr KL, Johnson JC, Hoffman R. Predictors of subjective fatigue among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998 Dec;41(12):2230-7.
24. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*. 2002 Jan 15;94(2):528-38.
25. Induruwa I, Constantinescu CS, Gran B. Fatigue in multiple sclerosis - A brief review. *J Neurol Sci*. 2012 Aug 27.
26. Dayapoglu N, Tan M. Evaluation of the Effect of Progressive Relaxation Exercises on Fatigue and Sleep Quality in Patients with Multiple Sclerosis. *J Altern Complement Med*. 2012 Sep 11.
27. Jones EA. Fatigue associated with chronic liver disease: a riddle wrapped in a mystery inside an enigma. *Hepatology*. 1995 Nov;22(5):1606-8.
28. El-Gindy EM, Ali-Eldin FA, Meguid MA. Serum leptin level and its association with fatigue in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Arab J Gastroenterol*. 2012 Jun;13(2):54-7.
29. Breitbart W, McDonald MV, Rosenfeld B, Monkman ND, Passik S. Fatigue in ambulatory AIDS patients. *J Pain Symptom Manage*. 1998 Mar;15(3):159-67.
30. Chang WK, Hung KY, Huang JW, Wu KD, Tsai TJ. Chronic fatigue in long-term peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol*. 2001 Nov-Dec;21(6):479-85.
31. Dernis-Labous E, Messow M, Dougados M. Assessment of fatigue in the management of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Dec;42(12):1523-8.

32. Brophy S, Davies H, Dennis MS, Cooksey R, Husain MJ, Irvine E, et al. Fatigue in Ankylosing Spondylitis: Treatment Should Focus on Pain Management. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Aug 14.
33. Farren W, Goodacre L, Stigant M. Fatigue in Ankylosing Spondylitis: Causes, Consequences and Self-Management. *Musculoskeletal Care*. 2012 Jul 24.
34. Carneiro C, Chaves M, Verardino G, Drummond A, Ramos-e-Silva M, Carneiro S. Fatigue in psoriasis with arthritis. *Skinmed*. 2011 Jan-Feb;9(1):34-7.
35. Butbul Aviel Y, Stremmer R, Benseler SM, Cameron B, Laxer RM, Ota S, et al. Sleep and fatigue and the relationship to pain, disease activity and quality of life in juvenile idiopathic arthritis and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Nov;50(11):2051-60.
36. Sandusky SB, McGuire L, Smith MT, Wigley FM, Haythornthwaite JA. Fatigue: an overlooked determinant of physical function in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Feb;48(2):165-9.
37. Staud R. Peripheral and Central Mechanisms of Fatigue in Inflammatory and Noninflammatory Rheumatic Diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Jul 17.
38. Chen MK. The epidemiology of self-perceived fatigue among adults. *Prev Med*. 1986 Jan;15(1):74-81.
39. Kuratsune H, Yamaguti K, Takahashi M, Misaki H, Tagawa S, Kitani T. Acylcarnitine deficiency in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis*. 1994 Jan;18 Suppl 1:S62-7.
40. Tanaka S, Kuratsune H, Hidaka Y, Hakariya Y, Tatsumi KI, Takano T, et al. Autoantibodies against muscarinic cholinergic receptor in chronic fatigue syndrome. *Int J Mol Med*. 2003 Aug;12(2):225-30.
41. Light KC, Bragdon EE, Grewen KM, Brownley KA, Girdler SS, Maixner W. Adrenergic dysregulation and pain with and without acute beta-blockade in women with fibromyalgia and temporomandibular disorder. *J Pain*. 2009 May;10(5):542-52.
42. Wyller VB, Saul JP, Walloe L, Thaulow E. Sympathetic cardiovascular control during orthostatic stress and isometric exercise in adolescent chronic fatigue syndrome. *Eur J Appl Physiol*. 2008 Apr;102(6):623-32.
43. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation*. 1986 Apr;73(4):615-21.
44. Notarius CF, Ando S, Rongen GA, Floras JS. Resting muscle sympathetic nerve activity and peak oxygen uptake in heart failure and normal subjects. *Eur Heart J*. 1999 Jun;20(12):880-7.
45. Notarius CF, Atchison DJ, Floras JS. Impact of heart failure and exercise capacity on sympathetic response to handgrip exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001 Mar;280(3):H969-76.
46. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993 Jun;87(6 Suppl):VI40-8.

47. Lucini D, Covacci G, Milani R, Mela GS, Malliani A, Pagani M. A controlled study of the effects of mental relaxation on autonomic excitatory responses in healthy subjects. *Psychosom Med*. 1997 Sep-Oct;59(5):541-52.
48. Appenzeller S, Rondina JM, Li LM, Costallat LT, Cendes F. Cerebral and corpus callosum atrophy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2783-9.
49. Appenzeller S, Bonilha L, Rio PA, Min Li L, Costallat LT, Cendes F. Longitudinal analysis of gray and white matter loss in patients with systemic lupus erythematosus. *Neuroimage*. 2007 Jan 15;34(2):694-701.
50. Jung RE, Segall JM, Grazioplene RG, Qualls C, Sibbitt WL, Roldan CA. Cortical thickness and subcortical gray matter reductions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2010;5(3):e9302.
51. Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, Vale WW. Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain: an immunohistochemical study. *Neuroendocrinology*. 1983;36(3):165-86.
52. Koob GF, Heinrichs SC, Pich EM, Menzaghi F, Baldwin H, Miczek K, et al. The role of corticotropin-releasing factor in behavioural responses to stress. *Ciba Found Symp*. 1993;172:277-89; discussion 90-5.
53. Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation*. 1997 May-Jun;4(3):134-53.
54. Bearn J, Allain T, Coskeran P, Munro N, Butler J, McGregor A, et al. Neuroendocrine responses to d-fenfluramine and insulin-induced hypoglycemia in chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry*. 1995 Feb 15;37(4):245-52.
55. Gutierrez MA, Garcia ME, Rodriguez JA, Rivero S, Jacobelli S. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and prolactin secretion in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1998;7(6):404-8.
56. Gutierrez MA, Garcia ME, Rodriguez JA, Mardonez G, Jacobelli S, Rivero S. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with active rheumatoid arthritis: a controlled study using insulin hypoglycemia stress test and prolactin stimulation. *J Rheumatol*. 1999 Feb;26(2):277-81.
57. Klapps P, Seyfert S, Fischer T, Scherbaum WA. Endocrine function in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1992 May;85(5):353-7.
58. Harbuz MS, Rees RG, Eckland D, Jessop DS, Brewerton D, Lightman SL. Paradoxical responses of hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) messenger ribonucleic acid (mRNA) and CRF-41 peptide and adenohipophysial proopiomelanocortin mRNA during chronic inflammatory stress. *Endocrinology*. 1992 Mar;130(3):1394-400.
59. Harbuz MS, Leonard JP, Lightman SL, Cuzner ML. Changes in hypothalamic corticotrophin-releasing factor and anterior pituitary pro-opiomelanocortin mRNA during the course of experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 1993 Jun;45(1-2):127-32.
60. Swain MG, Patchev V, Vergalla J, Chrousos G, Jones EA. Suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness to stress in a rat model of acute cholestasis. *J Clin Invest*. 1993 May;91(5):1903-8.

61. Farrar WL, Kilian PL, Ruff MR, Hill JM, Pert CB. Visualization and characterization of interleukin 1 receptors in brain. *J Immunol.* 1987 Jul 15;139(2):459-63.
62. Konsman JP, Blond D, Vigues S. Neurobiology of interleukin-1 receptors: getting the message. *Eur Cytokine Netw.* 2000 Dec;11(4):699-702.
63. Kelley KW, Hutchison K, French R, Bluth RM, Parnet P, Johnson RW, et al. Central interleukin-1 receptors as mediators of sickness. *Ann N Y Acad Sci.* 1997 Aug 14;823:234-46.
64. Rinehart J, Hersh E, Issell B, Triozzi P, Buhles W, Neidhart J. Phase 1 trial of recombinant human interleukin-1 beta (rhIL-1 beta), carboplatin, and etoposide in patients with solid cancers: Southwest Oncology, Group Study 8940. *Cancer Invest.* 1997;15(5):403-10.
65. Omdal R, Gunnarsson R. The effect of interleukin-1 blockade on fatigue in rheumatoid arthritis--a pilot study. *Rheumatol Int.* 2005 Aug;25(6):481-4.
66. Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Vale W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science.* 1987 Oct 23;238(4826):522-4.
67. Gordon MS, Nemunaitis J, Hoffman R, Paquette RL, Rosenfeld C, Manfreda S, et al. A phase I trial of recombinant human interleukin-6 in patients with myelodysplastic syndromes and thrombocytopenia. *Blood.* 1995 Jun 1;85(11):3066-76.
68. Arvidson NG, Gudbjornsson B, Elfman L, Ryden AC, Totterman TH, Hallgren R. Circadian rhythm of serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1994 Aug;53(8):521-4.
69. Davas EM, Tsirogianni A, Kappou I, Karamitsos D, Economidou I, Dantis PC. Serum IL-6, TNFalpha, p55 srTNFalpha, p75srTNFalpha, srlL-2alpha levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 1999;18(1):17-22.
70. Rovaris M, Barnes D, Woodrofe N, du Boulay GH, Thorpe JW, Thompson AJ, et al. Patterns of disease activity in multiple sclerosis patients: a study with quantitative gadolinium-enhanced brain MRI and cytokine measurement in different clinical subgroups. *J Neurol.* 1996 Jul;243(7):536-42.
71. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nolchen B, Judmaier G, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology.* 1992 Jul;103(1):264-74.
72. Wang J, Dunn AJ. Mouse interleukin-6 stimulates the HPA axis and increases brain tryptophan and serotonin metabolism. *Neurochem Int.* 1998 Aug;33(2):143-54.
73. Vallieres L, Rivest S. Interleukin-6 is a needed proinflammatory cytokine in the prolonged neural activity and transcriptional activation of corticotropin-releasing factor during endotoxemia. *Endocrinology.* 1999 Sep;140(9):3890-903.
74. Bearn J, Wessely S. Neurobiological aspects of the chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest.* 1994 Feb;24(2):79-90.
75. Calogero AE, Bagdy G, Szemerédi K, Tartaglia ME, Gold PW, Chrousos GP. Mechanisms of serotonin receptor agonist-induced activation

of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Endocrinology*. 1990 Apr;126(4):1888-94.

76. Koob GF. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol Psychiatry*. 1999 Nov 1;46(9):1167-80.

77. Tench CM, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Nov;39(11):1249-54.

78. Harboe E, Greve OJ, Beyer M, Goransson LG, Tjensvoll AB, Maroni S, et al. Fatigue is associated with cerebral white matter hyperintensities in patients with systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Feb;79(2):199-201.

79. Omdal R, Mellgren SI, Koldingsnes W, Jacobsen EA, Husby G. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: lack of associations to serum cytokines, antiphospholipid antibodies, or other disease characteristics. *J Rheumatol*. 2002 Mar;29(3):482-6.

80. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989 Oct;46(10):1121-3.

81. Wysenbeek AJ, Leibovici L, Weinberger A, Guedj D. Fatigue in systemic lupus erythematosus. Prevalence and relation to disease expression. *Br J Rheumatol*. 1993 Jul;32(7):633-5.

82. Krupp LB, LaRocca NG, Muir J, Steinberg AD. A study of fatigue in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1990 Nov;17(11):1450-2.

83. Zonana-Nacach A, Roseman JM, McGwin G, Jr., Friedman AW, Baethge BA, Reveille JD, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VI: Factors associated with fatigue within 5 years of criteria diagnosis. LUMINA Study Group. LUpus in MInority populations: NAture vs Nurture. *Lupus*. 2000;9(2):101-9.

84. Wang B, Gladman DD, Urowitz MB. Fatigue in lupus is not correlated with disease activity. *J Rheumatol*. 1998 May;25(5):892-5.

85. Bruce IN, Mak VC, Hallett DC, Gladman DD, Urowitz MB. Factors associated with fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1999 Jun;58(6):379-81.

86. Burgos PI, Alarcon GS, McGwin G, Jr., Crews KQ, Reveille JD, Vila LM. Disease activity and damage are not associated with increased levels of fatigue in systemic lupus erythematosus patients from a multiethnic cohort: LXVII. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1179-86.

87. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):599-608.

88. Epstein RS, Cummings NA, Sherwood EB, Bergsma DR. Psychiatric aspects of Behcet's syndrome. *J Psychosom Res*. 1970 Jun;14(2):161-72.

89. Koptagel-Ilal G, Tuncer O, Enbiyaoglu G, Bayramoglu Z. A psychosomatic investigation of Behcet's disease. *Psychother Psychosom*. 1983;40(1-4):263-71.

90. Tanriverdi N, Taskintuna, Duru C, Ozdal P, Ortac S, Firat E. Health-related quality of life in Behcet patients with ocular involvement. *Jpn J Ophthalmol*. 2003 Jan-Feb;47(1):85-92.

91. Mumcu G, Inanc N, Ergun T, Ikiz K, Gunes M, Islek U, et al. Oral health related quality of life is affected by disease activity in Behcet's disease. *Oral Dis.* 2006 Mar;12(2):145-51.
92. Gur A, Sarac AJ, Burkan YK, Nas K, Cevik R. Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behcet's disease: relationship between arthritis and these factors. *Clin Rheumatol.* 2006 Jul;25(4):524-31.
93. Bernabe E, Marcenes W, Mather J, Phillips C, Fortune F. Impact of Behcet's syndrome on health-related quality of life: influence of the type and number of symptoms. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Nov;49(11):2165-71.
94. Tascilar NF, Tekin NS, Ankarali H, Sezer T, Atik L, Emre U, et al. Sleep disorders in Behcet's disease, and their relationship with fatigue and quality of life. *J Sleep Res.* 2012 Jun;21(3):281-8.
95. Rupp I, Boshuizen HC, Jacobi CE, Dinant HJ, van den Bos GA. Impact of fatigue on health-related quality of life in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Aug 15;51(4):578-85.
96. Tack BB. Fatigue in rheumatoid arthritis. Conditions, strategies, and consequences. *Arthritis Care Res.* 1990 Jun;3(2):65-70.
97. Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J Rheumatol.* 1996 Aug;23(8):1407-17.
98. Suurmeijer TP, Waltz M, Moum T, Guillemin F, van Sonderen FL, Briancon S, et al. Quality of life profiles in the first years of rheumatoid arthritis: results from the EURIDISS longitudinal study. *Arthritis Rheum.* 2001 Apr;45(2):111-21.
99. Gunaydin R. Romatoid Artritli Hastalarda Yorgunluğun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. *Türkiye Klinikleri.* 2012;29(4):911-6.
100. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1981 Oct;24(10):1308-15.
101. Belza BL, Henke CJ, Yelin EH, Epstein WV, Gilliss CL. Correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Nurs Res.* 1993 Mar-Apr;42(2):93-9.
102. Belza BL. Comparison of self-reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J Rheumatol.* 1995 Apr;22(4):639-43.
103. Pollard LC, Choy EH, Gonzalez J, Khoshaba B, Scott DL. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Jul;45(7):885-9.
104. Tack BB. Self-reported fatigue in rheumatoid arthritis. A pilot study. *Arthritis Care Res.* 1990 Sep;3(3):154-7.
105. Crosby LJ. Factors which contribute to fatigue associated with rheumatoid arthritis. *J Adv Nurs.* 1991 Aug;16(8):974-81.
106. Riemsma RP, Rasker JJ, Taal E, Griep EN, Wouters JM, Wiegman O. Fatigue in rheumatoid arthritis: the role of self-efficacy and problematic social support. *Br J Rheumatol.* 1998 Oct;37(10):1042-6.
107. Dekkers JC, Geenen R, Godaert GL, van Doornen LJ, Bijlsma JW. Diurnal rhythm of salivary cortisol levels in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Feb;43(2):465-7.
108. Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, Kitchen K, Tipler S, Pope D, et al. Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Rheum.* 2005 Oct 15;53(5):697-702.

109. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum.* 1993 Jun;36(6):729-40.
110. Pollard L, Choy EH, Scott DL. The consequences of rheumatoid arthritis: quality of life measures in the individual patient. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S43-52.
111. Fauci AS. *Harrison's principles of internal medicine* / editors, Anthony S. Fauci ... [et al.]. 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
112. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1580-8.
113. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1129-34.
114. Marshall SE. Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004 Jun;18(3):291-311.
115. ACR. Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF). American College of Rheumatology (ACR); 2012 [cited 2012 13/12]; Available from: <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/clinicianresearchers/outcomes-instrumentation/MAF.asp>.
116. Goligher EC, Pouchot J, Brant R, Kherani RB, Avina-Zubieta JA, Lacaille D, et al. Minimal clinically important difference for 7 measures of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2008 Apr;35(4):635-42.
117. Piper B, Lindsey A, Dodd M, Ferketich S, Paul S, Weller S. The development of an instrument to measure the subjective dimension of fatigue. *Key Aspects of Comfort: Management of pain, fatigue and nausea.* 1989 ed. New York: Springer; 1989. p. 199-207.
118. Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF) User's Guide. University of Washington; 2010 [updated 2012; cited 2012 13/12]; Available from: <http://www.son.washington.edu/research/maf/users-guide.asp>.
119. Kozora E, Ellison MC, West S. Depression, fatigue, and pain in systemic lupus erythematosus (SLE): relationship to the American College of Rheumatology SLE neuropsychological battery. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug 15;55(4):628-35.
120. Kozora E, Arciniegas DB, Zhang L, West S. Neuropsychological patterns in systemic lupus erythematosus patients with depression. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(3):R48.
121. Pettersson S, Moller S, Svenungsson E, Gunnarsson I, Welin Henriksson E. Women's experience of SLE-related fatigue: a focus group interview study. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Oct;49(10):1935-42.
122. Kılınç Y, Yıldırım M, Ceyhan A. Behçet hastalarında yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2009 Jan;16(1):6-10.

123. Blackford S, Finlay AY, Roberts DL. Quality of life in Behcet's syndrome: 335 patients surveyed. *Br J Dermatol*. 1997 Feb;136(2):293.
124. Bodur H, Ataman S, Rezvani A, Bugdayci DS, Cevik R, Birtane M, et al. Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. *Qual Life Res*. 2011 May;20(4):543-9.
125. Yost KJ, Yount SE, Eton DT, Silberman C, Broughton-Heyes A, Cella D. Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Symptom Index (FBSI). *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Apr;90(3):295-8.
126. Turan Y, Z. K, Kocyigit H, Grgan A, Bayram K, Ipek S. Correlation of Fatigue with Clinical Parameters and Quality of Life in Rheumatoid Arthritis. *Turk J Rheumatol*. 2008 dec;25:63-7.
127. Fifield J, Tennen H, Reisine S, McQuillan J. Depression and the long-term risk of pain, fatigue, and disability in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998 Oct;41(10):1851-7.
128. Fifield J, McQuillan J, Tennen H, Sheehan TJ, Reisine S, Hesselbrock V, et al. History of affective disorder and the temporal trajectory of fatigue in rheumatoid arthritis. *Ann Behav Med*. 2001 Winter;23(1):34-41.
129. Jump RL, Fifield J, Tennen H, Reisine S, Giuliano AJ. History of affective disorder and the experience of fatigue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr 15;51(2):239-45.
130. Wolfe F, Michaud K. Fatigue, rheumatoid arthritis, and anti-tumor necrosis factor therapy: an investigation in 24,831 patients. *J Rheumatol*. 2004 Nov;31(11):2115-20.
131. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan;48(1):35-45.
132. Strand V, Scott DL, Emery P, Kalden JR, Smolen JS, Cannon GW, et al. Physical function and health related quality of life: analysis of 2-year data from randomized, controlled studies of leflunomide, sulfasalazine, or methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Apr;32(4):590-601.
133. Abularrage CJ, Slidell MB, Sidawy AN, Kreishman P, Amdur RL, Arora S. Quality of life of patients with Takayasu's arteritis. *J Vasc Surg*. 2008 Jan;47(1):131-6; discussion 6-7.
134. Akar S, Can G, Binicier O, Aksu K, Akinci B, Solmaz D, et al. Quality of life in patients with Takayasu's arteritis is impaired and comparable with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. *Clin Rheumatol*. 2008 Jul;27(7):859-65.