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

BİYOLOJİK TEDAVİ ALAN SPONDİLOARTROPATİ HASTALARINDA EŞLİK EDEN FİBROMİYALJİNİN KLİNİK ÜZERİNE ETKİSİ

DR. ALİ İPEK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Akın ERDAL

ERZURUM-2020

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığı' nın 10.07.2019 tarih ve 1900203850 sayılı yazısı ile "Biyolojik Tedavi Alan Spondiloartropati Hastalarında Eşlik Eden Fibromiyaljinin Klinik Üzerine Etkisi" konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Ali İPEK tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı' nca görüşülmüş, 26.09.2019 tarih ve 6 sayılı oturumun 13 no.lu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 16.07.2019 tarih ve 5 sayılı oturumun 50 no.lu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR v
ŞEKİLLER vii
KISALTMALAR viii
TEŞEKKÜR xi
ÖZET xii
ABSTRACT xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Spondiloartropatiler 2
2.1.1 Sınıflama 2
2.1.2. Sınıflandırma Kriterleri 2
2.1.3. Etyopatogenez 5
2.1.4. Epidemiyoloji 6
2.1.5. Klinik Bulgular 7
2.1.5.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları 7
2.1.5.2. Eklem Dışı Bulgular 8
2.1.6. Fizik Muayene 9
2.1.7. Laboratuvar Bulguları 10
2.1.8. Radyolojik Görüntüleme Bulguları 10
2.1.9. Değerlendirme ve İzlem 11
2.1.10. Tedavi 13
2.1.10.1. Farmakolojik Tedaviler 14
2.1.10.1.1. Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) 14
2.1.10.1.2 Kortikosteroidler 14
2.1.10.1.3. Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD) .. 14
2.1.10.1.4. Biyolojik Tedaviler 15

2.2. Fibromiyalji 18
2.2.1. Epidemiyoloji 18
2.2.2. Etiyopatogenez 18
2.2.2.1. Genetik faktörler 18
2.2.2.2. Otonom sinir sistemi disfonksiyonu 19
2.2.2.3. İmmun sistem değişiklikleri 19
2.2.2.4. Ağrı modülasyon bozukluğu 20
2.2.3. Fibromiyaljide Klinik 20
2.2.4. Fibromiyaljide Fizik Muayene 21
2.2.5. Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme 22
2.2.6. Fibromiyalji Tanı Kriterleri 22
2.2.7. Fibromiyaljide Tedavi 26
2.3. Spondiloartropatilere Eşlik Eden Fibromiyalji 27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 28
3.1. Laboratuvar Testleri 29
3.2. Kullanılan Ölçekler 29
3.2.1. Görsel Analog Skala (Visual Analog Scale, VAS) 29
3.2.2. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) 29
3.2.3. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonellik İndeksi (BASFI) 30
3.2.4. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) 30
3.2.5. Bath Ankilozan Spondilit Metrolojik İndeksi (BASMI) 30
3.2.6. Maastrich Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASES) 30
3.2.7. Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD) 31
3.2.8. FACIT Yorgunluk Ölçeği (FACIT-F) 31
3.3. İstatistik 31
4. BULGULAR 33
5. TARTIŞMA 62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 69

7. KAYNAKLAR 70

8. EKLER..... 83

TABLOLAR

Tablo 1: Spondiloartropatilerin tutulum yerine göre sınıflaması 2
Tablo 2: AS Modifiye New York Kriterleri 3
Tablo 3: Modifiye New York Kriterlerine Göre Sakroileit Evrelemesi 3
Tablo 4: ASAS Aksiyel SpA Kriterleri 4
Tablo 5: ASAS Periferik SpA Kriterleri 5
Tablo 6: İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri 7
Tablo 7: FMS 1990 ACR Tanı Kriterleri 22
Tablo 8: Fibromiyalji 2010 ACR Ön Tanı Kriterleri 23
Tablo 9: 2013 Fibromiyalji Alternatif Tanı Kriterleri 24
Tablo 10: ACR 2016 Fibromiyalji Alternatif Tanı Kriterleri 26
Tablo 11: FMS(-) ve FMS(+) grupları demografik özellikleri 36
Tablo 12: FMS(-) ve FMS(+) grupları sigara içme durumları 38
Tablo 13: FMS(-) ve FMS(+) hasta gruplarının klinik ve laboratuvar değişkenlerine göre karşılaştırılması 41
Tablo 14: FMS(-) ve FMS(+) hasta gruplarının VAS değişkenlerine göre karşılaştırılması 43
Tablo 15: FMS(-) ve FMS(+) gruplarının biyolojik ilaç kullanım süreleri karşılaştırması 46
Tablo 16: FMS(-) ve FMS(+) gruplarının FACIT-F, HAD-A ve HAD-D karşılaştırması 47
Tablo 17: FACIT-F skoruna göre oluşturulan hasta gruplarının laboratuvar ve klinik değişkenlere göre karşılaştırılması 49
Tablo 18: BASDAI skoruna göre oluşturulan hasta gruplarının laboratuvar ve klinik değişkenlere göre karşılaştırılması 51
Tablo 19: ASDAS-ESH'na göre oluşturulan gruplardaki FMS(-) ve FMS(+) hasta sayıları 52
Tablo 20: ASDAS-ESH skoruna göre oluşturulan hasta gruplarının laboratuvar ve klinik değişkenlere göre karşılaştırılması 54
Tablo 21: ASDAS-CRP'ye göre oluşturulan gruplardaki FMS(-) ve FMS(+) hasta sayıları 55
Tablo 22: ASDAS-CRP skoruna göre oluşturulan hasta gruplarının laboratuvar ve klinik değişkenlere göre karşılaştırılması 57
Tablo 23: HAD-A skoruna göre oluşturulan hasta gruplarının laboratuvar ve klinik değişkenlere göre karşılaştırılması 59

Tablo 24: HAD-D skoruna göre oluşturulan hasta gruplarının laboratuvar ve klinik değişkenlere göre karşılaştırılması 61

ŞEKİLLER

Şekil 1: HLA-B27'nin patogenezdeki rolü 5
Şekil 2: ASAS/EULAR Ankilozan Spondilit Tedavi Önerileri..... 13
Şekil 3: Fibromiyalji sendromunda hassas noktalar 22
Şekil 4: Görsel Analog Sklala..... 29
Şekil 5: FMS (-) Grubu yaş dağılımı histogram grafiği..... 33
Şekil 6: FMS (+) Grubu yaş dağılımı histogram grafiği..... 34
Şekil 7: FMS(-) ve FMS(+) hasta grupları cinsiyet dağılımları..... 34
Şekil 8: FMS(-) ve FMS(+) grupları eğitim durumlarına göre hasta dağılımları 35
Şekil 9: FMS(-) ve FMS(+) grupları VKİ Sınıflamasına göre hasta dağılımları..... 35
Şekil 10: FMS(-) ve FMS(+) grupları sigara içme durumları..... 37
Şekil 11: FMS (-) ve FMS (+) grubundaki hastaların BASDAI dağılımı histogram grafiği..... 38
Şekil 12: FMS (-) ve FMS (+) grubundaki hastaların BASFI dağılımı histogram grafiği..... 39
Şekil 13: FMS (-) ve FMS (+) grubundaki hastaların ASDAS-ESH dağılımı histogram grafiği..... 39
Şekil 14: FMS (-) ve FMS (+) grubundaki hastaların ASDAS-CRP dağılımı histogram grafiği..... 40
Şekil 15: FMS(-) ve FMS(+) hasta gruplarının klinik değişken ortalamaları..... 40
Şekil 16: FMS (-) ve FMS (+) grubundaki hastaların VAS ortalama değerleri..... 41
Şekil 17: FMS (-) ve FMS (+) grubundaki hastaların VAS-Ağrı dağılımları histogram grafiği..... 42
Şekil 18: FMS(-) ve FMS(+) hasta gruplarının kullandıkları biyolojik ilaç sayıları 44
Şekil 19: FACIT-F skoruna göre FMS grupları ve cinsiyet dağılımları..... 48
Şekil 20: BASDAI skoruna göre FMS grupları ve cinsiyet dağılımları 50
Şekil 21: ASDAS-ESH skoruna göre FMS(-) ve FMS(+) grupları dağılımları..... 52
Şekil 22: ASDAS-CRP skoruna göre FMS(-) ve FMS(+) grupları dağılımları..... 55
Şekil 23: HAD-A sınıflamasına göre FMS(-) ve FMS(+) grupları dağılımları 58
Şekil 24: HAD-D sınıflamasına göre FMS(-) ve FMS(+) grupları dağılımları 60

KISALTMALAR

ACR : American Collage of Rheumatology

ADA : Adalimumab

AFR : Akut faz reaktanları

ANA : Anti-nükleer antikor

AS : Ankilozan spondilit

ASAS : Assesment of Spondyloarthritis Internal Society

ASDAS : Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru

ASQoL : AS Yaşam Kalitesi Anketi

axSpA : Aksiyel spondiloartrit

BASDAI : Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi

BASFI : Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks

BASMI : Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi

BASRI : Bath AS Radyoloji İndeksi

BT : Bilgisayarlı tomografi

CRP : C-reaktif protein

CZP : Sertolizumab pegol

DGD : Doktorun genel değerlendirmesi

DMARD : Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç

EA : Enteropatik artrit

ESH : Eritrosit sedimentasyon hızı

ESSG : European Spondyloarthropaty Study Group

ETA : Etanercept

EULAR : European League Against Rheumatism

FACIT : Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

FACIT-F : FACIT Yorgunluk Ölçeği

FMS : Fibromiyalji sendromu

GOL : Golimumab

HAD-A : Hastane Anksiyet ve Depresyon Ölçeği - Anksiyete

HAD-D : Hastane Anksiyet ve Depresyon Ölçeği - Depreson

HGD : Hastanın genel değerlendirmesi

HLA : İnsan lökosit antijeni

IL : İnterlökin

IL-1Ra : İnterlökin 1 reseptör antagonisti

INF : Infliksimab

İBH : İnflamatuar barsak hastalığı

MASES : Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

mSASSS : Modifiye Stoke AS Spinal Skoru

nr-axSpA : Nonradyografik aksiyel spondiloartrit

NSAİİ : Non-steroid anti-inflamatuar ilaç

PsA : Psöriatik artrit

RA : Romatoid artrit

ReA : Reaktif artrit

RF : Romatoid faktör

SASSS : Stoke AS Spinal Skoru

SLE : Sistemik lupus eritamatozus

SNRI : Seratonin Noradrenalin geri alım inhibitörü

SpA : Spondiloartropati

SPSS : Statistical Package for Social Sciences

SS : Sjögren sendromu

SSRI : Selektif seratonin geri alım inhibitörü

SSZ : Sulfasalazin

SŞS : Semptom şiddet skalası

TCA : Trisiklik antidepresan

TNF : Tümör nekroz faktör

USG : Ultrasonografi

uSpA : Undiferansiye spondiloartrit

VAS : Görsel analog skala

VKİ : Vücut kitle indeksi

YAİ : Yaygın ağrı indeksi

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında ilgi ve desteğini esirgemeyen, hep yanımda olan sorumlu tez hocam ve bölüm başkanımız Prof. Dr. Akın ERDAL'a;

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Mahir UĞUR, Prof. Dr. Meltem ALKAN MELİKOĞLU, Doç. Dr. Hülya UZKESER, Dr. Öğr. Üyesi Ayhan KUL, Dr. Öğr. Üyesi Fatih BAYGUTALP ve Dr. Öğr. Üyesi Bilgehan ÖZTOP'a;

Rotasyonlarımda eğitim gördüğüm tüm bölümlerdeki hocalarıma;

Asistanlığımın boyunca çok şey öğrendiğim ve hep minnetle anacağım kıdemlilerim; Uzm. Dr. E. Esra ERGÜL, Uzm. Dr. Nurmuhammet TAŞ, Uzm. Dr. Ahmet ÇELİK, Uzm. Dr. H. İbrahim BEKDEMİR, Uzm. Dr. Okan Balcancı ve Uzm. Dr. Köksal SARIHAN; ve bu yola beraber çıktığımız eş kıdemlilerim Dr. Yaşar ARSLAN ve Dr. Duygu ALTINTAŞ'a;

Birlikte çalışmaktan ve tanışmış olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Fizyoterapist, fizik tedavi teknikeri, hemşire arkadaşlarım ve tüm klinik personeline,

Son olarak; bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme teşekkür eder, sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Ali İPEK

ERZURUM- 2020

ÖZET

Biyolojik Tedavi Alan Spondiloartropati Hastalarında Eşlik Eden Fibromiyaljinin Klinik Üzerine Etkisi

Amaç: Bu çalışmada biyolojik tedavi alan spondiloartropati hastalarında eşlik eden fibromiyaljinin klinik değerlendirme parametreleri, biyolojik ilaç öyküsü (kullanılan biyolojik ajan sayısı, ilaç kullanım süresi, ilaç değişimleri), yorgunluk, depresyon ve anksiyete ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: 2009 ASAS Sınıflandırma kriterlerine göre SpA tanısı ile takipli FMS (+) 67 ve FMS (-) 74 hasta olmak üzere 141 hasta çalışmaya alındı. FMS sınıflandırması için ACR 2016 Revize FMS Teşhis Kriterleri kullanıldı. Tüm hastalara VAS ile ağrı, BASDAI ve ASDAS ile hastalık aktivitesi, BASFI, BASMI ve MASES ile fonksiyonel kapasite ve entezit, HAD ile anksiyete ve depresyon, FACIT-F ile yorgunluk değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda FMS(+) grubunun VAS, BASDAI, ASDAS, BASFI, BASMI ve MASES skorları FMS(-) grubundaki hastalardan anlamlı düzeyde yüksekti. ESH ve CRP düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken her iki grup ortalaması da referans değerlerin üzerindeydi. FMS(+) grubunun kullandığı farklı biyolojik ilaç sayısı FMS(-) grubundan anlamlı düzeyde yüksekti. Ortalama ilaç değişim zamanları FMS(+) grubunda daha erken olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların HAD-A ve HAD-D skorları FMS(+) grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptandı. FACIT-F skorları FMS(+) grubunda anlamlı düzeyde düşük saptandı. FMS(+) grubundaki hastalar anlamlı düzeyde daha yorgundu.

Sonuç: FMS, SpA ile birlikte bulunduğunda, şişmiş eklem sayısı veya AFR gibi daha objektif bulgular ile remisyon veya düşük hastalık aktivitesi bulunduğunda bile; BASDAI ve ASDAS gibi sübjektif unsurları içeren hastalık aktivite değerlendirmeleri ile abartılabilir. Özellikle yüksek hastalık aktivitesi bulunan SpA hastalarında ilaç değişimi veya doz değişimi yapılmadan önce hastalarda FMS taraması yapılması, yorgunluk ve depresyon durumlarının değerlendirilmesi önerilir.

Anahtar kelimeler: Spondiloartropati, Fibromiyalji, Biyolojik tedavi, Hastalık aktivitesi, Klinik özellikler

ABSTRACT

The Effect of Accompanying Fibromyalgia on Clinic in Spondyloarthropathy Patients Taking Biological Therapy

Objective: In this study, we aimed to investigate the relationship of the accompanying fibromyalgia with clinical evaluation parameters, biologic drug history (number of biological agents used, duration of drug use, drug exchanges), fatigue, depression and anxiety in spondyloarthropathy patients receiving biologic therapy.

Methods: 141 patients, FMS (+) 67 and FMS (-) 74 patients diagnosed with SpA according to 2009 ASAS Classification criteria were included in the study. For the FMS classification, the ACR 2016 Revised FMS diagnostic criteria were used. All patients were evaluated for pain with VAS, disease activity with BASDAI and ASDAS, functional capacity and enthesitis with BASFI, BASMI and MASES, anxiety and depression with HAD, and fatigue with FACIT-F.

Findings: In our study, the VAS, BASDAI, ASDAS, BASFI, BASMI and MASES scores of the FMS (+) group were significantly higher than the patients in the FMS (-) group. ESH and CRP levels were not significantly different between the groups, while the mean of both groups was above the reference values. The number of different biological drugs used by the FMS (+) group was significantly higher than the FMS (-) group. Although the mean duration of drug exchange was earlier in the FMS(+) group, there was no significant difference between the two groups. HAD-A and HAD-D scores of the patients were found to be significantly higher in the FMS (+) group. FACIT-F scores were significantly lower in the FMS (+) group. Patients in the FMS (+) group were significantly more tired.

Conclusion: When FMS coexists with SpA, even with more objective findings such as swollen joints or AFR, remission or low disease activity; involving subjective elements such as BASDAI and ASDAS can be exaggerated by disease activity assessments. Especially in SpA patients with high disease activity, FMS screening, fatigue and depression evaluation are recommended in patients before drug exchange or dose change.

Keywords: Spondyloarthropathy, Fibromyalgia, Biological therapy, Disease activity, Clinical features

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Spondiloartropatiler(SpA), human lökosit antijen (HLA) B27 ortak genetik zeminde inflamatuar barsak hastalığı, psöriazis, daktilit, üveit, entezit ve artrit gibi klinik özellikleri paylaşan aksiyal (sakroiliak eklem ve omurga) ve periferik eklemleri etkileyen kronik enflamatuar hastalık grubudur(1-3). Spondiloartropatiler (SpA); ankilozan spondilit (AS), psöriyatik artrit (PsA), reaktif artrit (ReA), enteropatik artritler (EA), undiferansiye spondiloartritlerin (uSpA) dâhil olduğu benzer klinik, radyolojik ve patofizyolojik özelliklere sahip bir hastalık grubudur(4). SpA tedavisinde; erken tanı ve tedavi ile etkili hasta eğitimi ve düzenli egzersiz önemlidir. SpA grubu hastalıkların prototipi olan Ankilozan spondilit tedavisinde, ağrının ve katılığının giderilmesi, halsizlik ve yapısal hasarın önlenmesi temel amaçtır. Bu amaçla farmakolojik tedavi olarak NSAİİ'ler, DMARD'lar (özellikle salazopirin) ve biyolojik tedaviler (anti-TNF ajanlar ve IL-17A inhibitörleri) kullanılmaktadır(5-7).

Fibromiyalji sendromu (FMS), etiyolojisi tam olarak anlaşılamayan kronik yaygın kas-iskelet ağrısı ile karakterize multisistemik bir hastalıktır(8). FMS'li hastalarda yaygın ağrının yanı sıra görülen yorgunluk, uyku bozukluğu, depresyon, anksiyete ve bilişsel disfonksiyon gibi komorbiditeler yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte, kişinin bu sorunlarla başa çıkma yeteneğini azaltmakta ve çevresi ile olan iletişimini bozmaktadır(9). FMS; SpA grubu hastalıklarda çeşitli sıklıklarda birlikte bulunabilir. Bazı çalışmalarda SpA'da FMS prevalansı %12.6-15.0 arasında bildirilmiştir ancak çalışmaların sayısı yetersizdir(10-12).

Literatürde, SpA'ya eşlik eden FMS'nin hasta tarafından bildirilen hastalık aktivitesi sonuç endekslerini, fonksiyonunu, TNFi tedavisinde kalma oranını etkileyebileceğini ve negatif TNFi cevabı ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur(10-17). Bu çalışmalarda; FMS eşlik eden SpA hastalarında, hastalık aktivasyon ölçütlerinin daha yüksek düzeyde tespit edildiği belirtilmiştir. Özellikle SpA'da hastalık süresi uzadıkça FMS taraması yapılmalı ve kesin gerekmedikçe immünoterapi değişimi yapılmaması önerilmektedir(15).

Bu çalışmada; biyolojik tedavi alan, FMS olan/olmayan SpA hastalarında klinik değerlendirme parametreleri, biyolojik ilaç öyküsü (kullanılan biyolojik ajan sayısı, ilaç kullanım süresi, ilaç değişimleri), ağrı, yorgunluk, depresyon ve anksiyete üzerinde iki grup arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spondiloartropatiler

Spondiloartropatiler, HLA-B27 ortak genetik zeminde inflamatuar barsak hastalığı, psöriazis, daktilit, üveit, entezit ve artrit gibi klinik özellikleri paylaşan aksiyal (sakroiliak eklem ve omurga) ve periferik eklemleri etkileyen kronik inflamatuar hastalık grubudur(1-3).

2.1.1 Sınıflama

SpA grubu hastalıklar içinde ankilozan spondilit, jüvenil ankilozan spondilit, psöriatik artrit, reaktif artrit, inflamatuar barsak hastalıkları ile ilişkili artrit, ve undiferansiye spondiloartrit yer alır. Bu SpA grubu hastalıkların ortak özellikleri arasında; romatoid faktör (RF) ve anti-nükleer antikor(ANA) negatifliği, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği, subkutan nodül yokluğu, radyografik olarak sakroileit/ spondilit varlığı, inflamatuar periferik artrit (sıklıkla asimetrik oligoartiküler), entesopati, daktilit, oküler inflamasyon (konjunktivit, anterior üveit vb.), ürogenital veya gastrointestinal infeksiyonlar, deri değişikleri (psoriatik deri ve tırnak değişiklikleri, eritema nodozum) ve aile öyküsü bulunur(18). SpA'lar baskın klinik bulguların varlığına göre aksiyel veya periferik tutulumlu olmak üzere iki gruba ayrılırlar(19-21) (Tablo 1).

Tablo 1: Spondiloartropatilerin tutulum yerine göre sınıflaması

Aksiyel ağırlıklı SpA (axSpA)	Periferik Ağırlıklı SpA
Ankilozan spondilit Non-radiyografik axSpA	Reaktif artrit Psöriyatik artrit Enteropatik artrit Undiferansiye SpA

2.1.2. Sınıflandırma Kriterleri

1963'te Roma'da romatologların klinik tecrübelerine dayanılarak ilk AS sınıflama kriterleri oluşturulmuştur(22). 1966'da radyolojik sakroileit varlığı gerekli görülerek New York kriterleri geliştirilmiştir(23). 1984'te Calin ve arkadaşlarının bildirdiği inflamatuar bel ağrısı bileşenleri eklenerek halen yaygın olarak kullanılan Modifiye New York kriterleri oluşturulmuştur(24). Bu kriterlerde bir radyolojik ve bir klinik olması AS tanısı için yeterlidir(25, 26) (Tablo 2,3).

Tablo 2: AS Modifiye New York Kriterleri

AS Modifiye New York Kriterleri
Klinik Kriterler 3 aydan uzun süren egzersizle düzelen istirahatle dinmeyen bel ağrısı Lomber omurga hareketlerinin hem sagittal hem de frontal planlarda kısıtlanması Yaş ve cinsiyete uygun normal değerlere göre göğüs ekspansiyonunda azalma **Radyolojik Kriter** Sakroileit evre ≥ 2 çift taraflı veya evre ≥ 3 tek taraflı

Tablo 3: Modifiye New York Kriterlerine Göre Sakroileit Evrelemesi

Sakroileit Evrelemesi
Evre 0 – Normal **Evre 1** – Şüpheli değişiklikler **Evre 2** – Eklem aralığında değişiklik olmadan küçük erozyonlar ve hafif subkondral skleroz artışı **Evre 3** – Orta ve ileri derecede skleroz ve erozyonlar, eklem aralığında genişleme veya daralma, kısmi ankiloz **Evre 4** – Total ankiloz

Tanı için radyolojik sakroileit kriteri gerekliliğinden dolayı oluşan tanı gecikmesini engellemek ve hastaları daha erken saptayabilmek için Amor ve European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) kriterleri tanımlanmıştır(4). Bu kriterlerle beraber radyolojik hasar meydana gelmemiş hastalara tanı konulabilmesi mümkün olup, bu hastalar 'andifferansiye SpA' olarak tanımlanmıştır.

Sakroileitin konvansiyonel grafide görülebilmesi için ileri düzeyde yapısal kemik hasarı gelişmesi gerekmektedir ve erken dönemde hastaları belirlemek mümkün olmamaktadır. Çalışmalarda inflamatuar bel ağrısı olan ancak konvansiyonel grafilerde sakroileit saptanamayan hastalarda Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile sakroileit görülebilmiştir ve erken tanıda kullanımı akla gelmiştir. Bu dönemdeki hastalara erken AS'den ziyade nonradyografik aksiyel SpA (nr-axSpA) denilmiştir(27). Nitekim nr-axSpA'dan AS'ye geçiş, zamana ve hastalık şiddetini etkileyen faktörlere göre değişmekle birlikte tüm hastalarda

da bu geçiş olmamaktadır. Bu geçişte erkek cinsiyet, MRG'de inflamasyonun yaygınlığı, hastalık süresi ve aktivitesi gibi faktörler rol oynamaktadır(28).

Non-radyografik aksiyel SpA konvansiyonel radyografilerde sakroileit saptanmayan, MRG'de sakroileit görülen ya da konvansiyonel radyografilerde sakroileit lehine değişiklikler izlenen fakat bu değişikliklerin Modifiye New York kriterlerini karşılamadığı hastaları kapsamaktadır (2, 19, 29-31). Nr-axSpA, AS'nin aksine kadınlarda daha sıktır. Ayrıca inflamatuar belirteç düzeyleri daha düşük ve ortalama hastalık süresi daha kısadır (32).

MRG teknolojisinin gelişmesiyle Modifiye New York kriterleri ile SpA'ların tanı ve tedavisinde gecikmeler olduğu anlaşıldı. 2009 yılında Assesment of Spondyloarthritis Internal Society (ASAS) tarafından aksiyel SpA sınıflama kriterlerini yayınladı. Bu yeni kriterler hem AS'yi hem de nr-axSpA'yı kapsamaktaydı. ASAS aksiyel SpA kriterlerine göre görüntüleme kolunda MRG veya konvansiyonel grafide sakroileit olması ile SpA kriterlerinden en az birinin bulunması veya HLA-B27 pozitifliğinin yanı sıra en az 2 SpA kriterinin bulunması gerekmektedir(30) (Tablo 4). 2011 yılında ise ASAS, aksiyel iskelet yerine ağırlıklı olarak periferik artrit, entezit, daktilit ile seyreden hasta grubu için periferik SpA sınıflama kriterlerini yayınlamıştır (33) (Tablo 5). Günümüzde halen ASAS'ın aksiyel ve periferik SpA sınıflama kriterleri kullanılmaktadır.

Tablo 4: ASAS Aksiyel SpA Kriterleri

<table>
<tr><th colspan="3">Bel ağrısının süresi ≥3 ay ve başlangıç yaşı <45 yaş olan hastalarda</th></tr>
<tr><td>Görüntülemede Sakroileit*
≥1 SpA bulgusu</td><td>veya</td><td>HLA-B27 pozitifliği
≥2 SpA bulgusu</td></tr>
<tr><th>Görüntülemede Sakroileit*</th><th colspan="2">SpA Bulguları</th></tr>
<tr><td>MRG'de aktif (akut) inflamasyon

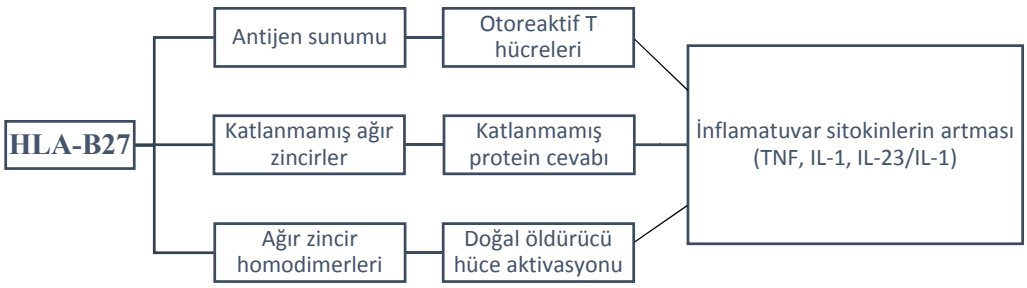
Modifiye New York Kriterlerine göre kesin radyografik sakroileit</td><td colspan="2">İnflamatuar bel ağrısı
Artrit
Entezit (topuk)
Üveit
Daktilit
Psöriazis Crohn/Ülseratif kolit
NSAİİ iyi yanıt
SpA için aile öyküsü
HLA-B27
Artmış CRP</td></tr>
</table>

Tablo 5: ASAS Periferik SpA Kriterleri

Artrit veya Entezit veya Daktilit	
≥1 SpA bulgusu	**≥2 SpA bulgusu**
Üveit Psöriazis Crohn/kolit Öncül enfeksiyon HLA-B27 Görüntülemede sakroileit (Konvansiyonel grafi veya MRG)	Artrit Entezit Daktilit İnflamatuar bel ağrısı (Öykü dahil) SpA için aile öyküsü

2.1.3. Etyopatogenez

SpA'ların patogenezinde çok sayıda faktör rol almakla birlikte HLA-B27'den kaynaklı genetik etkiler önemlidir(34). HLA-B27'nin hastalığa yatkınlıkta direkt bir rolü olduğu bilinmesine rağmen, altta yatan temel hâlen bilinmemektedir. Hastalığın HLA-B27 antijeni ile olan ilişkisi dolayısıyla, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici çevresel faktörlere karşı immün yanıtlar sonucu geliştiği düşünülmektedir. HLA-B27'nin patogenezdeki rolü hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri, β2-mikroglobulin ile birlikte bağlayarak antijen sunan hücreler üzerinden sitotoksik T hücrelerine sunumu, ağır zincir homodimerleri ile doğal öldürücü hücrelerinin doğrudan uyarımı ve myeloid hücrelerde katlanmamış protein cevabının uyarılması ile olduğu saptanmıştır (35-37) (Şekil 1). T ve B hücre hedefli tedavilerin SpA'daki başarısızlığı ve HLA-B27'nin antijen ilişkili olmayan rolünün ortaya çıkması ile doğal immün hücrelerinin de patogenezde etkili olduğunu göstermiştir (38). Doğal immün hücrelerden salınan tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-1 (IL-1) ve IL-23/IL-17 hastalık patogenezinde rol oynayan major proinflamatuar sitokinlerdir (39).



Şekil 1: HLA-B27'nin patogenezdeki rolü

Spondiloartropati etiyopatogenezinde olası bir diğer hipotez, intrasellüler bakterilerin oluşturduğu oksidatif stresin HLA- B27 moleküllerinde disülfit bağı oluşumunu arttırarak dimerizasyona yönelttiği yönündedir (40). Hayvan modellerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, mikrop olmayan ortamda büyüyen transjenik farelerde HLA-B27'nin inflamatuar bağırsak hastalığı (İBH) veya periferik eklem hastalığı geliştirmediği bildirilmiştir. Bu bulgular bağırsak florasının HLA-B27 ilişkili eklem ve bağırsak hastalığı patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (41). Özellikle gastrointestinal sistem kaynaklı *Salmonella, Shigella, Yersinia* ve *Campylobacter* gibi bakterilerle ilişkili peptidlerin T hücrelerin klonal çoğalmasına sebep olduğu bilinmektedir. Bu bakteriyel antijen spesifik T hücre klonlarının self antijenlere karşı immün reaksiyonu tetiklediğini ve patogenezde rol oynadığını düşündürmektedir (42, 43).

2.1.4. Epidemiyoloji

SpA grubu içinde en sık AS ve uSpA görülür. Beyaz nüfustaki SpA prevalansı %1,5 ve AS prevalansı ise %0,5 civarındadır. Tüm SpA grubunun prevalansı sadece AS'nin prevalansının 2-3 katıdır. SpA prevalansı bazı genetik ve henüz tam olarak tanımlanmamış çevresel faktörlere göre değişiklik göstermektedir (44). Türkiye'de 20 yaş üzerindeki popülasyonda SpA ve AS prevalansları sırasıyla %1.05 ve %0,49 olarak bildirilmiştir (45).

Ankilozan spondilit ve tüm SpA grubu hastalıkların prevalansı toplumdaki HLA-B27 sıklığı ile ilişkilidir. Bu nedenle SpA prevalansında coğrafi bölgelere göre belirgin farklılıklar görülebilmektedir. HLA-B27 sıklığı kuzey ülkelerinde daha yüksektir. Kanada Haida yerlilerinde HLA-B27 prevalansı %50 ve AS prevalansı yaklaşık %6'dır (46, 47). HLA-B27 prevalansı, ekvator bölgesinde en düşük, kuzey bölgelerde ise en yüksektir. Kuzey İskandinav ülkelerinden Norveç'te AS'nin tahmini prevalansı %0,4 iken, Afrika' da %0,01'dir (48, 49). AS hastalarının % 90'dan fazlasında ve diğer SpA formları olan hastaların ise % 50-70'inde HLA-B27 pozitiftir. Bununla birlikte, tek başına HLA-B27 pozitifliği SpA tanısı için yeterli değildir. Çünkü genel popülasyonda da önemli bir oranda pozitiftir (27, 50, 51). HLA-B27 pozitif sağlıklı kişilerde AS gelişme riski yaklaşık %6 olarak bulunmuştur (%1-8) (24, 52, 53).

Erkeklerde AS görülme sıklığı kadınlara göre 2-3 kat daha fazladır. Erkek/kadın oranı hastalığın yeni tanınmaya başladığı yıllarda çok daha yüksek iken bu oran son yıllarda birbirine yaklaşmaktadır (54). AS daha çok erkeklerde görülürken, nr-axSpA'da kadın ve erkek oranları benzerdir (55). Periferik eklem tutulumu kadınlarda daha sık, radyografik spinal hasar ve kalça tutulumu erkeklerde daha sık ve daha ciddidir. Kadınlarda hastalık daha hafif ve subklinik olabilir (56, 57).

AS başlangıç yaşı genellikle 20-40 yaş arasındadır. Tüm hastaların yaklaşık % 10-20'sinde hastalık 16 yaşından önce başlar. Bu hastalar, juvenil başlangıçlı AS olarak adlandırılır. 50 yaşın üzerinde AS'nin ortaya çıkması nadirdir. Ancak hafif veya asemptomatik hastalığın tanısı daha ileri yaşlarda olabilir (58). Avusturya ve Almanya'da AS hastaları ile yapılan bir çalışmada ortalama tanı gecikmesi HLA-B27 pozitif olan grupta 8,5 yıl, HLA-B27 negatif grupta ise 11,4 yıl olarak tespit edilmiştir (59). Ancak bu süre özellikle MRG teknolojisinin ve yeni sınıflama kriterlerinin geliştirilmesiyle giderek kısalmaktadır (30, 60).

2.1.5. Klinik Bulgular

SpA ailesinde en iyi bilinen ve karakteristik hastalık AS'dir. AS aksiyel iskeleti, entezis bölgelerini ve periferik eklemleri tutan kronik inflamatuar bir hastalıktır. Karakteristik klinik bulgusu, sakroileit ve/veya spondilit ile ilişkili inflamatuar bel ağrısıdır. Eklem bulguları dışında, özellikle gözde üveit ve daha az sıklıkla kardiyak, pulmoner ve renal bulgular eşlik edebilir.

2.1.5.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları

Ankilozan spondilitte hastalığın tipik bulgusu olan bel ağrısı inflamatuar karakterde olup en sık 2. ya da 3. dekadda görülür. AS'de görülen inflamatuar bel ağrısı daha çok tek taraflı gluteal bölgede derinlerde hissedilen, yeri tam olarak lokalize edilemeyen, karşı tarafa yer değiştirebilen, sinsi başlangıçlı bir ağrıdır. İnflamatuar bel ağrısının özelliği, yavaş yavaş başlayıp giderek artması, en az 3 ay boyunca devam etmesi, tutukluğun sabah veya istirahat sonrası daha fazla olması, hareketle azalması ve NSAİİ'lere iyi yanıt vermesidir (61). Başlangıçta bel ağrısı tek taraflı veya aralıklı olabilir ancak zamanla ağrı persistan ve çift taraflı olur (62-64). İnflamatuar bel ağrılı hastalara tanı koymak ve klinik çalışmalar için sınıflandırabilmek için bugüne kadar çeşitli inflamatuar bel ağrısı kriterleri ortaya konmuştur (62, 65, 66) (Tablo 6).

Tablo 6: İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri

Calin Kriterleri	Berlin Kriterleri	ASAS Kriterleri
∗ Başlama yaşı <40 ∗ 3 aydan uzun süren bel ağrısı ∗ Sinsi başlangıç ∗ Sabah tutukluğu ∗ Egzersizle düzelme	∗ 30 dakikadan uzun süren sabah tutukluğu ∗ Bel ağrısının egzersize düzelmesi, istirahatla düzelmemesi ∗ Ağrı nedeniyle gecenin ikinci yarısında uyanma ∗ Yer değiştiren kalça ağrısı	∗ Sinsi başlangıç ∗ Gece ağrısı (kalkmakla düzelen) ∗ Başlama yaşı <40 ∗ Egzersizle düzelme ∗ İstirahatle düzelmeme
5 kriterden 4'ünün varlığı gerekli	**4 kriterden 2'sinin varlığı gerekli**	**5 kriterden 4'ünün varlığı gerekli**

SpA hastalarında zaman içinde servikal ve torakal omurga bölgelerinde de ağrı ve kısıtlılık ortaya çıkabilir. Boyun ağrısı ve tutukluk hastalığın ilerlemiş dönemde olduğunu gösterse de, bazen kadınlarda erken dönemde de ortaya çıkabilir (30). İlerlemiş hastalıkta, servikal omurga tutulumunda cinsiyet farklılığı görülmez (56). Torakal vertebralar ve göğüs kafesini oluşturan diğer yapıların (kostosternal, kostovertebral, faset eklemler vb.) etkilenmesi ile göğüs ön duvarında ağrı, sternal/kostal kıkırdak duyarlılığı ve ileri derece tutulumlarda göğüs kafesinin solunum esnasında genişleyebilme kapasitesinde azalmaya neden olabilir (67).

Kalça ve omuz aksiyel eklemler arasında sayılmakta ve diğer periferik eklemlere göre daha sık tutulmaktadırlar (30, 68, 69). Kalçalarda, ilerleyici eklem destrüksiyonu ve fleksiyon kontraktürü görülebilir. Destrüksiyon yavaşça ilerleyerek femur başının ankilozu ile sonuçlanabilir (70). Erişkinlerde kalça eklemi tutulumu ağır hastalık bulgusu olarak kabul edilir (71). Juvenil başlangıçlı olgularda kalça tutulumu ve kalça artroplastisi ihtiyacı daha sık görülmektedir (72). Omuz eklemi tutulumunda rotator kaf tendiniti en sık rastlanan bulgudur. Omuz eklem aralığında daralma, humerus başı supralateral kısmında erozyonlar hatta ankiloz görülebilir (73). Daha nadir görülen periferik eklem tutulumları ağırlıklı alt ekstremiteleri etkileyen asimetrik oligoartrit veya monoartrit şeklinde ortaya çıkar. Kadın ve juvenil başlangıçlı AS'de daha sıktır. Erken dönemde ortaya çıkması daha ağır bir hastalığın göstergesidir (30, 74).

Entezit ligament, tendon, aponöroz, anulus fibrozis ve eklem kapsülünün yapışma yerinde inflamasyon olmasıdır. Entezit SpA'ların karakteristik özelliğidir (75). İnflamasyon, sıklıkla alt ekstremitelerde olmak üzere, herhangi bir entezis bölgesinde olabilir. Özellikle Aşil tendonu ve plantar fasyada görülür. Entezitlerin patolojik incelemelerinde lokal inflamasyon, erozyon, fibrozis ve ossifikasyon görülür. Entezite yakın bölgelerde sinovit ve bursit de gelişebilir (74, 75).

2.1.5.2. Eklem Dışı Bulgular

SpA'lı hastalarda eklem dışı komplikasyonlar içerisinde en sık göz tutulumu gözlenir. Akut anterior üveit en tipik göz tutulumudur (76). SpA'lı hastaların %30-40'ında ortaya çıkmakta olup, bu olguların ise %90'ında HLA-B27 pozitiftir (77-79). Genellikle tek taraflı, ani gelişir ve tekrarlayıcıdır. Tekrarlayan ataklarda diğer göz de etkilenebilir (80). Gözde ağrı, sulanma, kızarıklık, fotofobi ve bulanık görme en önemli bulgularıdır (81). Tekrarlayıcı, tek taraflı üveit geçiren olguların %50'sinde daha sonra SpA tanısı konulmuştur (82).

Göz tutulum şiddeti ile eklem tutulum şiddeti arasında korelasyon yoktur. Genellikle üveit atakları birkaç haftada ve sekelsiz iyileşebilmekle birlikte tedavi yetersiz veya geç yapılmışsa anterior veya posterior sineşi, glokom ve katarakt gibi sekel bulgular kalabilmektedir (76). Anti-TNF tedavilerinin üveit atak sıklığını azalttığı saptanmıştır (81).

AS'li olguların %50'sinden fazlasında ileokolonoskopide mikroskopik veya makroskopik bağırsak enflamasyonu saptanmıştır (83). Kronik bağırsak inflamasyonu olan SpA hastalarında periferik eklem ve kalça tutulumu daha şiddetlidir (83). Kronik inflamatuar bağırsak hastalığı olan hastaların %4-10'unda SpA saptanmıştır (82). Bu hastaların çoğunda asemptomatik sakroileit bulunmakla beraber HLA-B27 ile daha düşük ilişkili bulunmuştur (84).

SpA'lı hastalarda en karakteristik kardiyak patolojiler aortit, aort regürjitasyonu ve iletim bloklarıdır (85-87). Kardiyak tutulum HLA-B27 pozitifliği ve hastalık süresinin uzunluğu ile ilişkilidir. SpA'lı hastalarda sağlıklı grupla karşılaştırıldığında iskemik kalp hastalığı, periferik damar hastalığı ve konjestif kalp yetersizliği prevalansı daha yüksek bulunmuştur (86).

SpA'lı hastalarda en sık renal tutulum %4-9 arasında değişen prevelansta görülen sekonder amiloidozisdir. Ayrıca glomerulonefrit, immünglobülin A ve analjezik nefropatisi de görülebilmektedir (88-90). Renal amiloidoz sıklıkla uzun süreli tedavi edilmemiş hastalarda görülür. Periferik eklem tutulumu, yüksek ESH ve hipergammaglobülinemi ile ilişkilidir (90). Uzun süreli NSAİİ kullanımına bağlı analjezik nefropatiside ortaya çıkabilmektedir (88, 90).

SpA'lı hastalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma ve osteoporoz görülebilir. SpA'lı hastalarda osteoporoz gelişimi ile düşük vücut kitle indeksi, ileri yaş, uzun hastalık süresi, ileri seviye fonksiyonel kısıtlılık ve yüksek hastalık aktivitesi arasında ilişki bulunmuştur (91, 92).

Yorgunluk SpA hastalarında sık görülür ve hastalık aktivitesiyle ilişkilidir (93, 94). Yüksek hastalık aktivitesinin yanı sıra geceleri ağrıdan dolayı uyku düzeninde ve kalitesinde bozulma sonucu da oluşur. Uyku bozukluğu AS tanısı olan kadınların %81, erkeklerin %50'sinde görülmektedir (95). AS'li hastaların yaklaşık üçte birinde depresyon bulguları görülürken bu oran kadın AS hastalarında daha fazladır (93, 94).

2.1.6. Fizik Muayene

SpA'da fizik muayene diğer hastalıklarda olduğu gibi sistemik olarak yapılmalıdır. Özellikle omurga, sakroiliak eklemler, periferik eklemler ve entezis bölgeleri ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

Servikal omurga tutulumu sonucu boyunda fleksiyon deformitesi meydana gelebilir. Fleksiyon deformitesinin derecesi tragus-duvar ve oksiput-duvar mesafelerinin ölçümü ile değerlendirilir. Torakal omurga tutulumu göğüs ekspansiyonu ölçümü ile değerlendirilir. Lomber omurga tutulumu el parmak ucu-zemin mesafesi ölçümü, Modifiye Schober testi ile değerlendirilir. Sakroiliak eklem üzerine basınç uygulanması ile ağrının ortaya çıkması sakroiliiti düşündürebilir. Mennel, Gaenslen ve FABER (Fleksiyon–abduksiyon-eksternal rotasyon) testi kullanılır. Bu testler hastalığın ileri dönemlerinde ankiloz gelişmişse negatif de bulunabilir.

Periferik eklemler sinovit ve artrit açısından değerlendirilmelidir. Aşil tendonu, plantar fasya ve diğer entezis bölgeleri değerlendirilmelidir. Psöriatik lezyonları saptayabilmek için cilt ve tırnaklar değerlendirilmelidir. Üveit açısından gözlerde kızarıklığa bakılmalıdır.

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

SpA tanısı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Hastaların 1/3'ünde ve özellikle periferik artriti olanlarda ESH, Serum Amiloid A ve CRP artmıştır, ancak akut faz reaktanlarının (AFR) düzeyi her zaman hastalık aktivitesi ile korele değildir. AS'li hastalarda normal CRP değerlerinde de klinik parametrelere göre aktif hastalık olabileceği unutulmamalıdır. ESH ve CRP yüksekliği, AS'nin aksiyel tutulumundan çok, periferik tutulumu ile ilgilidir (1). PsA'da CRP yüksekliği eklem tutulumu ile korelasyon gösterir (96). İnflamasyon derecesi ile ilişkili olarak trombosit sayısında hafif artış ve hafif normokrom normositer anemi görülebilir. AS hastalarında RF ve ANA pozitiflikleri sağlıklı popülasyondan farklı değildir (1).

2.1.8. Radyolojik Görüntüleme Bulguları

SpA'da görülebilen birçok karakteristik radyolojik görüntüleme bulgusu mevcuttur. Tanı, sınıflama, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve prognoz için farklı görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Endikasyona göre görüntüleme yöntemlerinin birbirlerine üstünlükleri vardır. Yapısal veya kronik değişiklikleri görüntülemede konvansiyonel grafi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve T1 ağırlıklı MRG kullanılırken; inflamatuar veya akut değişiklikleri göstermede Short Tau Inversion Recovery (STIR), T1 kontrastlı ve T2 ağırlıklı MRG kullanılır (97).

Konvansiyonel grafiler aksiyel iskeletteki yapısal değişlikleri değerlendirmek için altın standarttır (98). Konvansiyonel grafilerde sakroileit görülmesi SpA için kısmen spesifiktir. SpA'da anterior-posterior spinal grafilerde bambu kamışı ve üçlü ray görünümü,

lateral spinal görüntülerde anterior ve posterior longitudinal ligamentlerde köprüleşen sindesmofitler SpA için spesifiktir. Kifoz değerlendirilmesi, kök eklem tutulumu olan hastalarda omuz ve kalça artrozunun değerlendirilmesi, entezitlere bağlı erozyon ve kalsifikasyonların görüntülenmesi konvansiyonel grafinin SpA'daki diğer kullanım alanlarıdır (97).

BT özellikle sakroiliak eklemde yapısal değişiklikleri değerlendirmede konvansiyonel grafiden üstündür, ancak hem radyasyon dozu yüksek olduğu için hem de aktif inflamasyonu değerlendiremediği için SpA'da fazla kullanılmamaktadır.

İnflamatuar değişiklikleri değerlendirmede en iyi yöntem MRG'dir. MRG ile aktif sakroileit varlığının radyografik sakroileit gelişiminden 3-7 yıl önce saptanabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (99). MRG'nin sakroileit tanısındaki duyarlılığı %81, özgüllüğü %88 olarak saptanmıştır (100). Ayrıca MRG sakroiliak eklemde, SpA ile karışabilecek infeksiyöz sakroileit, sakral yetmezlik kırığı gibi durumların ayırıcı tanısında üstündür. Spinal MRG'de ise romanus lezyonları (anterior ve posterior spondilit), anderson lezyonu (steril spondilodiskit), faset eklem tutulumu ve kostovertebral eklem tutulumu görüntülenebilir. Eklem MRG'sinde artrit ve enzezit görüntülenebilir (97).

Periferik eklemlerin ve entezis bölgelerinin değerlendirilmesinde son yıllarda ultrasonografi (USG) kullanımı yaygınlaşmaktadır (101, 102). Kemik sintigrafisinin kullanımı ise özgüllüğünün düşük olması nedeniyle önerilmemektedir (103).

2.1.9. Değerlendirme ve İzlem

SpA hastalarının değerlendirilmesi ve takibi için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Hastalık aktivitesi ve hastanın fonksiyonel değerlendirmesi, tedaviye karar verme ve tedavi yanıtının belirlenmesinde önemlidir.

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için geliştirilen, geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) AS hastalarında oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır(104). Bu skala 6 adet Görsel Analog Skala (VAS) ölçümünden oluşmaktadır. BASDAI değerlendirilirken son bir haftalık sürede yorgunluk hissi, aksiyel ve periferik eklemlerdeki ağrı ve şişlik, entezis bölge hassasiyeti, sabah tutukluğunun şiddet ve süresi sorgulanır. Sorular 10 cm uzunluğundaki bir sayısal skala üzerine işaret konularak yanıtlanır. BASDAI'nin 4 ve üzeri değerlerinde hastalık aktif olarak kabul edilmektedir(105).

Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI), işlevsel değerlendirme için geliştirilmiş bir ölçektir ve AS hastalarında fonksiyonel kapasiteyi en iyi gösteren ölçeklerden

biri olarak kabul edilmektedir (106). BASFI SpA hastalarında günlük yaşamdaki fonksiyonları belirlemek için 10 soruya verilecek cevapların değerlendirildiği bir indekstir (107). Sorular 10 cm uzunluğundaki bir sayısal skala üzerine işaret konularak yanıtlanır. Sorulara verilen yanıtların matematiksel ortalaması BASFI değerini verir.

Son yıllarda ASAS grubu tarafından hastalık aktivitesini belirlemek için AS Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) geliştirilmiştir. ASDAS'da aksiyel ağrı, periferik eklem ağrısı/şişliği, sabah tutukluğunun süresi ve olgunun kendi hastalığını değerlendirmesi (hasta global) ile ilişkili 4 sorudan oluşmaktadır. Sorular 10 cm uzunluğundaki bir sayısal skala üzerine işaret konularak yanıtlanır. Bunlara hastanın ESH ve CRP sonucu eklenerek ASAS'ın internet sayfasındaki hesaplayıcı kullanılarak ASDAS-ESH ve ASDAS-CRP hesaplanır. ASDAS hastalık aktivitesini 1,3'ün altında olması inaktif hastalık, 1,3-2,1 arası orta aktivite, 2,1-3,5 arası yüksek aktivite ve 3,5'un üstünde olması çok yüksek aktivite olarak kabul edilir (108, 109) . Tedaviye yanıtın değerlendirmesinde ASAS grubunun önerdiği ASAS-20, ASAS-40 ve ASAS-5/6 yanıt kriterleri yaygın olarak çalışmalarda kullanılmaktadır (110).

SpA hastalarında ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde VAS hızlı ve etkili bir yöntemdir. SpA hastalarında özellikle aksiyel tutulumu olanlarda spinal mobilitenin değerlendirilmesinde en yüksek geçerlilik, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özelliği bulunan Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) sık kullanılmaktadır. BASMI hesaplanırken Modifiye Schober testi, tragus-duvar mesafesi, servikal rotasyon derecesi, lateral lomber fleksiyon ve intermalleolar mesafe ölçümleri kullanılır. İki basamaklı sınıflamada toplam skor 0 ila 10 arasında değişir (111)**.**

SpA'da entezit değerlendirmesinde; geçerli ve güvenilir bir entezis indeksi olarak tanımlanan Maastricht AS Entesit Skoru (MASES) kullanılabilir. Bu ölçekte, 1. ve 7. kostokondral eklem, anterior ve posterior iliak spinalar, iliak krista ve aşil tendonu yapışma bölgesi çift taraflı olarak, ayrıca 5. lomber spinöz çıkıntının dâhil olduğu 13 bölgenin basmakla duyarlı olup olmadığı değerlendirilir (106).

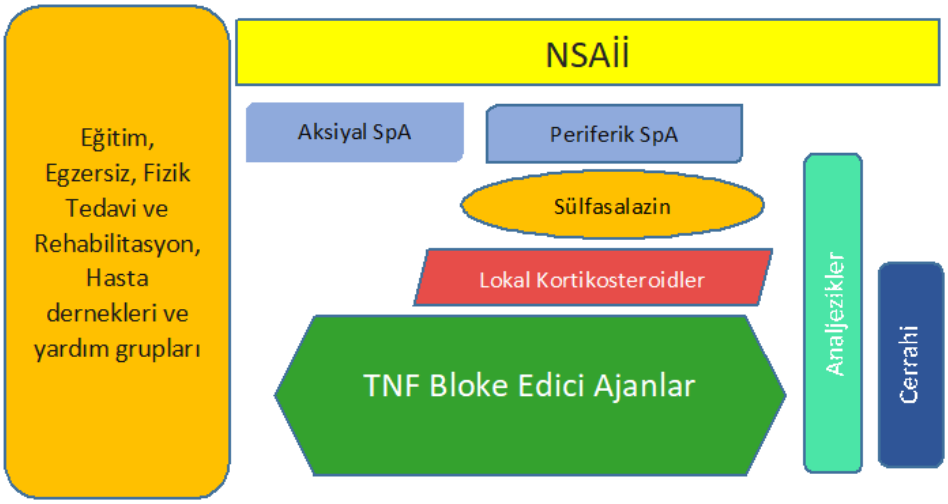
Yaşam kalitesini değerlendirmek üzere geliştirilen AS Yaşam Kalitesi Anketi'nin (ASQoL) hem klinik uygulamalar hem de bilimsel araştırmalarda kullanılabilecek geçerli, güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir (112, 113).

Değerlendirmede sınıflama ölçütleri içinde yer alan radyografik yöntemlerden de yararlanılmaktadır. Radyografik değerlendirmenin standardizasyonunu sağlamak üzere geliştirilen, geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış yöntemler olan Bath AS Radyoloji İndeksi (BASRI), Stoke AS Spinal Skoru (SASSS) ve SASSS'nin modifiye biçiminin (mSASSS)

değişime duyarlılık açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada en uygun yöntemin mSASSS olduğu saptanmıştır (114). SASSS lomberde T12-L5 arasında yer alan 6 intervertebral aralıkta ön ve arka olmak üzere 0-3 arasında skorlanarak elde edilirken, mSASSS hem lomber hem de servikal bölgede C2-T1 arasında sadece önde benzer biçimde skorlanır. Ancak omurga ve kalça radyografilerinin değerlendirilmesini temel alan BASRI daha yaygın olarak kullanılmaktadır (115).

2.1.10. Tedavi

Spondiloartropatilerin tedavisinde temel hedef hastalarda ağrı, sabah tutukluğu ve yorgunluk gibi klinik semptomları iyileştirmek, hastalık progresyonunu ve yapısal hasarı önlemek, fiziksel ve psiko-sosyal işlevleri korumak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Tedavinin hedefi ağrıyı en alt seviyede tutmak ve hareket etme yetisi ile fonksiyonel becerileri en üst seviyede tutmak olmalıdır. Bunun için uygun medikal tedavinin yanında egzersiz programları da tedaviye eklenmelidir. Günlük egzersizler belirtileri azaltır, hareketliliği korur ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir. Tedavi mevcut klinik bulgular (aksiyel, periferik ve ekstraartiküler), hastalık aktivitesi, prognostik faktörler, hastanın genel durumu ve tedaviden beklentisi göz önünde bulundurularak hastaya göre bireyselleştirilmelidir (116). AS tedavisinde uluslararası kabul gören ASAS/EULAR (European League Against Rheumatism) önerileri farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi kombinasyonundan oluşmaktadır (Şekil 2) (7, 117).



Şekil 2: ASAS/EULAR Ankilozan Spondilit Tedavi Önerileri

2.1.10.1. Farmakolojik Tedaviler

2.1.10.1.1. Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)

Spondiloartropatilerin tedavisinde NSAİİ'ler, ağrı ve tutukluk semptomlarının azaltılmasında hızlı etki (48-72 saat) gösteren birinci basamak tedavidir. NSAİİ ile tedavi edilen AS'li hastaların yaklaşık %70-80'inde, mekanik bel ağrısı olan hastaların ise %15'inde semptomatik düzelme sağlanmıştır (118). Aynı zamanda NSAİİ'lere yanıtın iyi olması, AS'ye bağlı inflamatuar bel ağrısının diğer kronik bel ağrısı nedenlerinden ayrılmasında tanısal bir öneme sahiptir.

AS tedavisinde birçok NSAİİ'nin etkinliği gösterilmiş olmasına karşın, etkinlik açısından birbirlerine üstünlükleri yoktur. NSAİİ tedavisi ile optimum etki elde edilebilmesi için, tolere edilebilen maksimum dozda yaklaşık iki hafta süre ile uygulanması gerekmektedir. Etkinlik açısından bireysel farklılıklar olması nedeniyle eğer bir NSAİİ'den yanıt alınamazsa tercihen başka bir sınıftan NSAİİ denenebilir. Tedavi süresince gastrointestinal, kardiyovasküler ve renal komplikasyonlar açısından hastalar yakından izlenmelidir. EA'da hastalığın aktif döneminde NSAİİ kullanılması uygun değildir. ASAS/EULAR önerilerinde NSAİİ'ler, ağrı tutukluğu olan hastalarda ilk basamak ilaç olarak önerilmektedir (116).

2.1.10.1.2 Kortikosteroidler

Periferik tutulumlu SpA'da eklem tutulumu az ise lokal kortikosteroid enjeksiyonlarının yararlı olduğu belirtilmiştir. Ancak sistemik steroidlerin SpA tedavisinde yeri yoktur (7, 119).

2.1.10.1.3. Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

AS'de görülen aksiyel tutulumun tedavisinde ASAS/EULAR tedavi önerilerine göre, sülfasalazin (SSZ) kullanımı ile ilgili bir kanıt mevcut değildir. Ancak periferik artrit tutulumu olan AS'li hastaların tedavisinde SSZ önerilmektedir (116). 2006 yılında yapılan bir metaanalizde SSZ tedavisi alan AS'li hastalarda fiziksel fonksiyon, ağrı, spinal mobilite, entezit, hasta ve doktor global değerlendirmesi ile ilgili parametrelerde plaseboya göre fark olmadığı, ESH ve spinal tutukluk ile ilgili parametrelerde ise SSZ'nin plaseboya üstünlük gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca SSZ tedavisinden erken hastalık süresi, yüksek ESH ve periferik artriti olan AS'li hastaların daha fazla yarar görebileceğinin altı çizilmiştir (120). aksiyel tutulumu olan AS'li hastalarda tedaviye DMARD eklenmesinin ek bir yararı görünmemektedir. Periferik artriti olan hastaların tedavisinde ise basta SSZ (2-3 gr/gün) olmak üzere, zayıf kanıtlara rağmen diğer DMARD tedavilerinden metotreksat ve leflunomid verilebilir. Aynı zamanda SSZ, anterior üveit atak ve şiddetinin azaltılmasında, daktilit ve entezit tedavisinde kullanılabilir (121).

2.1.10.1.4. Biyolojik Tedaviler

Biyolojik ilaçlar biyoteknolojik metotlar ile üretilen özelleşmiş proteinlerdir. Günümüzde romatoid artrit, SpA grubu hastalıklar, sistemik lupus eritematozus ve otoinflamatuar hastalıklarda kullanımı ruhsatlanmış çok sayıda biyolojik ilaç vardır. SpA grubu hastalıklarda yaklaşık 20 yıldır klinik kullanımda olan bu ilaçlar hastalığın tedavisinde yeni bir çığır açmışlardır. Remisyon bu hastalıklar için artık daha gerçekçi bir hedef haline gelmiştir. Sadece hastalık aktivitesinin baskılanmasında değil hastalığa bağlı gelişebilecek yapısal hasarın önlenmesinde, hastaların yaşam kalitelerinin arttırılması ve iş gücü kayıplarının azaltılmasında önemli bir fark yaratmışlardır (122). SpA grubu hastalıklarda ülkemizde kullanılan biyolojik ajanlar TNF-α blokerlerinden infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab ile anti-IL-17A monoklonal antikoru sekukinumabtır.

a.Tümör Nekrozis Faktör-α Bloke Edici Ajanlar

TNF-α makrofaj ve T hücrelerde öncül protein olarak üretilir. Bu öncül protein TNF-α çevirici enzim tarafından parçalanarak çözülür ve TNF-α meydana çıkar (123). Bu molekül daha sonra aktif formuna dönüşür (124). Anti-TNF-α tedavisinin immünmodülatör mekanizmalarının daha iyi kavranması infliksimab ile tedavi edilen SpA hastalarından alınan sinovyal biyopsi analiziyle olmuştur. Anti-TNF-α tedavilerinin günlük pratikte kullanılmasıyla birlikte AS tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Anti-TNF-α tedaviler hastaların büyük bir oranında belirti ve bulguların düzelmesine yardımcı olmaktadır. Sakroiliak ve omurga MRG görüntülerinde gösterilen akut inflamasyonu azaltmaktadırlar. Genel olarak anti-TNF-α ajanlar hastalık süresinin kısa olması, yüksek CRP düzeyi ve hastanın yaşının genç olması durumunda daha iyi yanıt almamıza yardımcı olmaktadır (125).

Anti -TNF-α tedavilerin enfeksiyon, malignite, hematolojik bozukluklar, demiyelinizan hastalıklar, otoantikor / otoimmünite gelişimi, konjestif kalp yetmezliği ve aşırı duyarlık reaksiyonları gibi birçok yan etkisi bildirilmiştir Ayrıca hamile ya da emziren hastalarda, aktif enfeksiyonu olan hastalarda, sistemik lupus eritematozus ve multipl skleroz hastalarında ve malignite durumlarında kontrendikedir (126).

ASAS (2010) kılavuzuna göre anti-TNF tedavisine geçmek için gerekli olan kriterler şunlardır:

a. Dört haftadan uzun süren, BASDAI skoru ≥ 4 ve uzman görüşü ile desteklenen aktif hastalık olmalıdır.

b. Hastalar en az iki DMARD'ı en az dört hafta boyunca kullanmış olmalıdır.

c. Periferik artriti olan hastalar en az bir lokal kortikosteroid enjeksiyonuna yanıt vermemiş olmalıdır.

d. Periferik artrit için hastalar en az 12 hafta SSZ almış olmalıdır.

e. Enteziti olan hastalar lokal tedaviye yanıt vermemiş olmalıdır.

f. Saf aksiyel tutulumu olan hastaların anti-TNF öncesi DMARD ile tedavi edilmesi zorunlu değildir. AS tedavisinde kullanılan beş anti-TNF blokeri mevcuttur. Tüm anti-TNF ajanlarının BASDAI %50 düzelme kriteri ve ASAS 40 düzelme kriterleri üzerindeki etkilerinin benzer olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır (127-130).

Etanersept (ETA)

Rekombinant çözünür, IgG' nin Fc parçasına bağlı iki adet p75 TNF reseptörünü içeren bir insan füzyon proteinidir (131). AS'de ETA'nın etkinliğini gösteren çalışmalar 2002'de yapılmıştır (132). Bir çalışma sonunda plasebo grubuna göre 50 mg/hafta ETA alan kişilerde anlamlı yanıt alınmıştır. Ayrıca CRP ve ESH'de iyileşmeler görülmüştür (133). Yapılan başka bir plasebo karşılaştırmalı çalışmada 27 haftalık takipte %75 relaps rapor edilmiştir. Yarılanma ömrü 3-5 gün olduğundan yetişkinlerde 50 mg subkutan haftalık olarak uygulanmaktadır (131, 134).

Adalimumab (ADA)

Rekombinant insan IgG1 olup her iki yüzeyel hücre reseptörlerini baskılayan (p55 ve p75) monoklonal anti-TNF antikorudur. ADA akut faz belirteçlerinden CRP, ESH ve serum sitokin düzeylerini hızla düşürür. Biyoyarlılık oranı % 64'tür (134, 135). ADA iki haftada bir subkutan 40 mg metotreksat veya diğer düzenleyici ilaçlarla uygulanabilir (136).

İnfliksimab (INF)

Monoklonal kimerik bir antikordur. Kimerik terimi ilacın insan ve murin komponentlerini içerdiğini ifade eder. Molekülün antijen bağlayıcı parçasının VK ve VH domainleri murin ve sabit Fc domaini insana aittir. Plazmadaki TNF-α' ya bağlanırken aynı zamanda hücre yüzeyi üzerindeki TNF-α'ya da bağlanır. AS'de 5 mg/kg dozda 0. 2. 6. haftalarda ve sonrasında her 6-8 haftada bir tekrarlanan infüzyonlar halinde uygulanır. Kontrendike olduğu durumlar arasında aktif enfeksiyon, tedavi almamış tüberküloz, demiyelinizan hastalıklar, gebelik emzirme ve kardiyak yetmezlikleri sayılabilir (131). Anti

TNF ajanların AS'de etkinliği 2014 yılında meta analizde hastalık aktivitesinde anlamlı düzelmelere sebep olduğu bildirilmiştir (137).

Golimumab (GOL)

Golimumab, TNF-α aktivitesini nötralize eden insan spesifik IgG1 kappa monoklonal antikordur. Her ay aynı tarihte olmak üzere ayda bir defa, 50 mg, subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. 3-4 dozdan sonra fayda elde edilemeyen hastalarda tedavi gözden geçirilmelidir (138).

Sertolizumab Pegol (CZP)

Sertolizumab (CZP), CDP870 diye bilinen insan monoklonal antikorunun Fab kısmının polietilen glikol ile kovalent olarak bağlanmasıyla elde edilen anti-TNF-α ajanıdır (139). CZP'de GOL'ye benzer olarak hem solübl hemde transmembranöz TNF-α'yı nötralize eder. TNF-α reseptörlerindeki sinyal yolağını p55 ve p75 inibe eder. CZP'nin insan vücudunda monosit ve lenfosit apoptozunu indüklememesi kompleman bağlamaması, antikor bağımlı hücresel sitotoksiteye neden olmaması, nötrofil degranülasyonuna yol açmaması onu diğer TNF-α'lardan farklı kılmaktadır (140, 141). Subkutan olarak 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg yükleme dozundan sonra 200 mg 2 haftada bir veya 400 mg 4 haftada bir devam dozu uygulanır (142).

b. İnterlökin-17 İnhibisyonu Aracılı Biyolojik Ajan: Sekukinumab

IL-17 ailesinin A'dan F'ye kadar adlandırılan altı üyesi olup, üzerinde en çok çalışılanlar IL-17A ve IL-17F'dir. IL-17A ve IL-17F homodimerik sitokinlerdir, bununla birlikte insan CD4 T hücreleri heterodimerik yapıda ve inflamatuar özelliği olan IL-17A/F de üretirler (143).

Sekukinumab rekombinant insan kaynaklı IgGIK izotipinde anti-IL-17A monoklonal antikorudur. Selektif olarak İL- 17A'ya bağlanarak sitokinin nötralizasyonunu sağlar. IL-17A'nın sekukinumab ile nötralizasyonu, patogenezinde ILI 7 'nin önemli olduğu romatizmal hastalıkların tedavisi için alternatif bir seçenek ortaya çıkarmıştır. Yapılan çalışmalarda sekukinumabın AS, Psöriazis ve PsA tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda sekukinumab genellikle ilk bir ay haftada bir intravenöz ya da subkutan yükleme dozu sonrası, 4 haftada bir subkutan olarak uygulanmıştır(143, 145).

IL-17 bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı savunmada önemli rol oynadığı için bu yolağın inhibisyonuna neden olan tedavilerin kullanımı sırasında *Kandida* gibi enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Eğer kullanım esnasında ciddi enfeksiyon

gelişirse, enfeksiyon iyileşene kadar tedaviye ara verilmelidir. Tedaviye başlamadan önce hasta tüberküloz açısından taranmalıdır. Takibi Anti-TNF'lere benzerdir. Çalışmalarda sekukinumab ile tedavi edilen hastalarda Crohn hastalığı alevlenmeleri bildirildiği için, aktif Crohn hastalarında dikkatli olunmalıdır. Çalışmalarda anaflaksi ve ürtiker vakaları da bildirilmiştir. Gebelik kategorisi B'dir. Sadece anneye olan yarar fetüse oluşabilecek riskin üzerine geçecekse kullanılmalıdır. Sekukinumab tedavisi cansız influenza ve meningokok aşılamasına karşı antikor cevabını etkilemez. Canlı aşılar yapılmamalıdır (144, 145).

2.2. Fibromiyalji

Fibromiyalji yaygın kas iskelet sistemi ağrısı ile seyreden, sıklıkla yorgunluk, bilişsel bozukluk, psikiyatrik belirtiler, uyku bozuklukları ve çoklu somatik semptomların eşlik ettiği kronik bir hastalıktır (146, 147).

2.2.1. Epidemiyoloji

Hastalık başlangıç zamanının tam olarak belirlenememesi ve yaygın ağrının sübjektif özelliğinden dolayı insidans çalışmaları ile FMS'de sonuca ulaşmak güçtür. Bu nedenle insidanstan ziyade prevelans bildirimi FMS'de daha kullanışlıdır (148).

FMS'nin genel popülasyondaki prevalansı %2-8 arasındadır (149). Kadınlarda daha sık görülmekte ve yaşla birlikte prevalansı artmaktadır. Beş Avrupa ülkesinde yapılmış bir prevalans çalışmasında, genel popülasyonda FMS prevalansı kronik yaygın ağrı için %4,7, ağrıyla birlikte yorgunluk da sorgulandığında %2,9 olarak bildirilmiştir (150).

2.2.2. Etiyopatogenez

FMS'nin etiyoloji ve patofizyolojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılmış çalışmalar periferik ve santral ağrı mekanizmalarının, genetik ve çevresel faktörlerle birlikte patofizyolojide rol oynadığını düşündürmektedir. Son yıllarda en çok santral sensitizasyon üzerinde durulmaktadır.

2.2.2.1. Genetik faktörler

FMS gelişiminde ailesel yatkınlık olduğunu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. FMS'li hastaların birinci derece akrabalarında, genel popülasyonla kıyaslandığında, FMS gelişme riskinin 13,6 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (151). İkiz çalışmalarında genetik katkının %50 civarı olabileceği gösterilirken geçişin daha çok poligenik olduğu vurgulanmıştır (152). Etiyolojide birden fazla genin rolü üzerinde durulmuş, spesifik bir gen henüz tanımlanamamıştır. Bugüne kadar serotonin-transporter gen polimorfizmi ve katekolamin metil transferaz geni polimorfizminin FMS'de daha sık görüldükleri saptanmıştır (153, 154).

2.2.2.2. Otonom sinir sistemi disfonksiyonu

FMS'de otonom sinir sisteminde anormal fonksiyon olduğu düşünülmektedir. Sempatik hiperaktivite, parasempatik aktivasyonunda azalma ve stres durumunda azalmış sempatik yanıt olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (155).

FMS'li hastalarda sempatik hiperaktivite ve strese karşı sempatik hiporeaktivite yanıtı hâkimdir (156). Bu disotonomik özellikler hastalarda stres karşısındaki yetersizliği, ayrıca uyku bozukluğu, yorgunluk, anksiyete, psödo-Raynaud sendromu, sikka sendromu ve irritabl barsak sendromu gibi bulguları da açıklayabilir (157). FMS'li hastalarda istirahat kalp hızında artışla birlikte, parasempatik aktivite azlığının en önemli göstergesi olan kalp hızı değişkenliğinde azalma da gösterilmiştir (158). FMS'li hastalarda katekolaminlerin ve kalp hızı değişkenliğinin, 24 saat süreyle, uzamış ruhsal stres ve uyku testi ile incelendiği bir çalışmada, sempato-vagal dengenin sirkadiyen ritminin kaybolduğu ve noktürnal sempatik hâkimiyet olduğu saptanmıştır (159). FMS'nin, otonom sinir sistemi ve hipotalamohipofizer adrenal aksın yer aldığı hipofonksiyonel stres sistemleri ile ilişkili olabileceği görüşü artmaktadır. Çalışmalar, FMS'li hastaların stres durumunda yetersiz sempatoadrenal reaktivite gösterdiklerini ortaya koymuş olup ağrı sensitivitesi ve sempatik reaktivite arasındaki negatif korelasyonu gösteren çalışmalar ile uyumludur (160).

FM hastalarında otonom disfonsiyonun bir bulgusu da noradrenalinle birlikte salınan nöropeptit Y düzeyinin yüksek olarak saptanması gösterilmiştir (161).

2.2.2.3. İmmun sistem değişiklikleri

Son çalışmalarda; FMS patogenezinde immun sistemin rolünün de önemli olduğu görülmüştür. Sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu, Romatoid artrit (RA), AS gibi otoimmun bozukluklara sahip hastalarda FMS'nin sık görülmesi şaşırtıcı değildir (162). ANA hastaların %11,5'inde saptanmıştır, ancak bu hastalarda kollajen doku hastalığı gelişme riskinde artış saptanmamıştır (163). Son dönemde anti-polimer antikorlar FMS'li hastalarda araştırılmış, ancak çelişkili sonuçların ortaya çıkması bu antikorların tanısal marker olarak kullanılamayacağını göstermiştir (164, 165). FMS'li hastalarda tiroid otoimmunitesinde artış da saptanmıştır (166). Aktif enfeksiyonun direkt hastalık başlangıcını tetiklemediği, enfeksiyon süresince salınan sitokinlerin ve immun mediatörlerin bu yanıtı tetiklediği düşünülmektedir. İnterlökin 1 reseptör antikoru (IL-1Ra), IL-6 ve IL-8 FMS'li hastalarda artmış olarak saptanmıştır. Ayrıca, IL-1-beta, IL-6 ve TNF-α gibi inflamatuar sitokinler FMS'li hastaların deri biyopsilerinde tespit edilmiş olup, nörojenik inflamasyon varlığını düşündürmektedir (167). Bir çalışmada FMS'li hastalarda IL-2r ve IL-8 düzeylerinin arttığı ve IL-8 düzeyinin ağrı şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir (168).

2.2.2.4. Ağrı modülasyon bozukluğu

FMS'de, santral sinir sisteminde ağrı ve duysal uyarı işlenmesinde değişiklikler mevcuttur (169). FMS hastalarına hızlı tekrarlayan ağrılı uyaranlar verildiğinde, algılanan ağrı şiddetinde normalden daha fazla artış görülmektedir. Bu durum temporal sumasyon terimi ile ifade edilmekte ve santral ağrı duyarlılığı olduğunu göstermektedir (170).

FMS'de endojen analjezi sisteminde fonksiyon bozukluğu vardır (171). FMS hastalarında ağrı inhibisyon kontrolünde azalma ve tekrarlayan ağrısız uyaranlara karşı oluşan duysal uyarıların inhibisyonunda yetersizlik gösterilmiştir (172, 173).

FMS'de opioid reseptörlerinin, periferde upregülasyonu ve beyinde azaldığı gösterilmiştir (174, 175). Kronik ağrılı durumlarla ilişkili bir nöropeptit olan Subtans P, FMS'de beyin omurilik sıvısında artmıştır (176). FMS ve ağrı ilişkisi ile ilgili fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri kullanıldığı bir çalışmada aynı uyarı verildikten sonra fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemede sekonder somatosensör korteks, insula ve anterior singulat kortekste FMS hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla aktivite olduğu gösterilmiştir (169).

2.2.3. Fibromiyaljide Klinik

Ağrı ve tutukluk: FMS'nin primer semptomu kronik (3 aydan uzun süredir devam eden) ve yaygın ağrıdır (177). Ağrı tipik olarak diffüz, multifokal, derin, yanıcı, zonklayıcı olup, sıklıkla gezici karakterdedir (178). Yaygın ağrı vücudun sağ veya sol yarısında, üst veya alt yarısında veya omurgada hissedilir. Ağrının şiddeti ve yeri değişebilir, ancak hemen her zaman vardır. Emosyonel stres, hava durumu değişikliği, uyku bozuklukları ve zorlu aktiviteler semptomları arttıran başlıca sebeplerdir. Ağrıya eşlik eden bir diğer yakınma da, inflamasyon olmadan ortaya çıkan yaygın tutukluktur. Özellikle sabahları ortaya çıkar ve 1-2 saat kadar sürebilir, ancak gün boyu tüm aktivitelerden sonra da görülebilir. Hastaların yaklaşık yarısında genellikle eklem çevrelerinde sübjektif yumuşak doku şişliği olur. Fizik muayenede objektif şişlik yoktur (177).

Halsizlik-Yorgunluk: En sık görülen semptomlar arasındadır. Sabahları daha fazla olmakla birlikte, gün boyu devam eder. Yoğunluk durumu hastadan hastaya değişir. Hastaların fiziksel aktivitelerini etkiler, ancak çok az hastada günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayacak seviyededir. Efor sonrası yorgunluk, güçsüzlük, ağrıda artış tipiktir.

Uyku bozukluğu: Oldukça sık görülen (%73-85) bir semptomdur. Hastalar tipik olarak uykuya dalmakta zorluk çekerler, gece sık sık uyanır, tekrar uyumakta zorlanırlar ve sabahları dinlenmemiş uyanırlar. Uykusuzluk bu hastalarda sık rastlanan bir durumdur (179).

Psikolojik belirtiler: FMS'li hastalarda kişilik özellikleri psikolojik yatkınlıkla ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda affektif bozuklukların prevalansı %20-80, anksiyete bozukluklarının prevalansı %13-63,8 arasında saptanmıştır. Kişilik bozuklukları ise çok nadirdir (180). En sık depresyon, anksiyete ve hipokondriyazis görülmektedir.

Baş ağrısı: Hastaların önemli bir kısmında migren tipi (%55,8) veya gerilim tipi (%59) baş ağrısı görülmektedir (181).

Gastrointestinal şikayetler: FMS'li hastalarda gastrointestinal semptom ve bulgulara sık rastlanmaktadır. Özellikle irritabl barsak sendromu bu hastalara çok sık (%30-70) eşlik etmektedir (182). Ayrıca irritabl barsak sendrom olan hastaların %28'inde de FMS saptanmıştır (183). Reflü, dispepsi, non-kardiyak göğüs ağrısı da sıklıkla karşılaşılan semptomlardır (182).

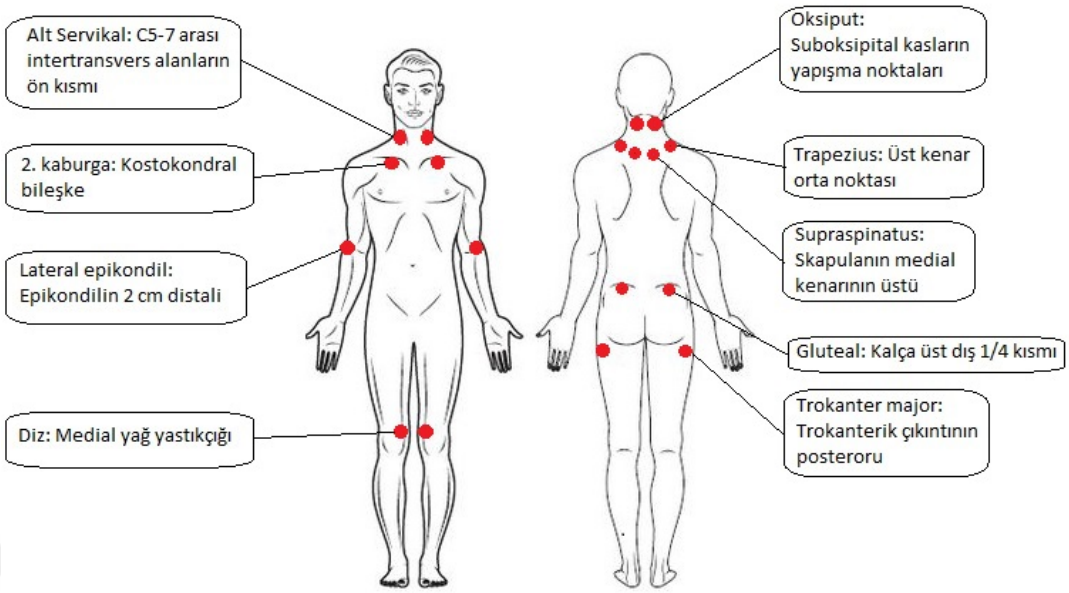
2.2.4. Fibromiyaljide Fizik Muayene

Hassas noktalar: FMS'nin en tipik muayene bulgusu dijital palpasyonla ortaya çıkan hassas noktalardır (149, 177, 179). Belirli anatomik bölgelerde yerleşimlidirler (Şekil 3). Dijital palpasyonda dominant elin başparmak pulpasıyla yaklaşık 4 kilogramlık bir kuvvet (tırnak yatağı beyazlaşıncaya kadar) uygulanır. Palpasyon sonrası yalnızca hassasiyet olması pozitif kabul edilmez, kişinin ağrı hissettiğini belirtmesi gerekir (179).

Jeneralize hiperesteziden ayırt etmek için kontrol noktalarına da basınç uygulanmalıdır. Bu kontrol noktaları; ön kol, ön kolun dorsal, distal 1/3'lük kısmı, orta ayak, 3. metatarsal kemiğin dorsali, el başparmağının tırnağı ve alın ortasıdır. Ancak, bu noktalarda ağrı olması FMS tanısından uzaklaştırmaz (149, 177, 179).

Deri kıvrımı hassasiyeti ve reaktif hiperemi: Trapezius kası üst kısmının başparmak ve 2. ve 3. parmaklar arasında yuvarlanarak sıkılmasıyla ağrı ortaya çıkması deri kıvrımı hassasiyeti olarak tanımlanır. Trapezius kası orta noktasında palpasyon sonrası 2 dakika süreyle hipereminin görülmesi ise reaktif hiperemi olarak tanımlanır. Bu hassasiyet ve hiperemi hassas noktalarla sıkı ilişki göstermektedir (179).

FMS'de görülebilen diğer bulgular arasında, deride retiküler pigmentasyon, kas spazmları ve kramplar sayılabilir.



Şekil 3: Fibromiyalji sendromunda hassas noktalar

2.2.5. Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme

FMS'nin spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Tam kan sayımı, ESH, kas enzimleri dâhil rutin biyokimya ve tiroid hormon testleri başlangıç değerlendirmesi için yeterli olacaktır. Eşlik eden artrit, diskopati gibi bir durum yoksa veya başka bir hastalık düşünülmüyorsa, konvansiyonel radyografi, BT, MRG ve sintigrafik incelemelere gerek yoktur (184).

2.2.6. Fibromiyalji Tanı Kriterleri

Kronik yaygın ağrısı olanlarda FMS'den şüphelenilmeli, tanının doğrulanması ve ayırıcı tanı açısından değerlendirilmelidir. 1990 yılında ilk kez American College of Rheumatology (ACR) tarafından yaygın ağrı ve hassas noktaların ayrıntılı belirtildiği FMS sınıflama kriterleri yayınlanmıştır. Bu kriterlere göre kronik (>3 ay) yaygın vücut ağrısı ve 18 hassas noktadan 11'inde ağrı bulunmasıyla FMS tanısı konulmaktadır (Tablo 7) (177).

Tablo 7: FMS 1990 ACR Tanı Kriterleri

FMS 1990 ACR (American College of Rheumatology) Tanı Kriterleri
1. Yaygın ağrı öyküsü olması: en az 3 ay süredir devam eden, vücudun sağ ve sol tarafında, belin alt ve üst yarısında ağrı olması ve aksiyal iskelet(servikal omur veya göğüs kafesi veya torasik omurga veya bel) ağrısı olması gerekir.
2. Parmak ile palpasyonda 18 hassas noktanın en az 11'inde ağrı olması: hassas noktalar başparmak ile muayene edilir. 4 kg'lık kuvvet (tırnak yatağı beyazlaşıncaya kadar basınç) uygulanır ve ağrı olup olmadığı sorgulanır.
**İkinci bir klinik bozukluğun olması FMS tanısını geçersiz kılmaz.*

FMS'de ağrı dışında, yorgunluk, uyku bozukluğu, depresyon, anksiyete, kognitif bozukluklar, sabah yorgunluğu ve fiziksel fonksiyon bozuklukları da sıklıkla görülmektedir. Bu nedenle 2010 yılında ACR tarafından, hassas noktaların olmadığı, yaygın ağrı indeksi ve semptom şiddet skalasını içeren yeni kriterler tanımlanmıştır (Tablo 8) (185).

Tablo 8: Fibromiyalji 2010 ACR Ön Tanı Kriterleri

Fibromiyalji 2010 ACR (American College of Rheumatology) Ön Tanı Kriterleri
Aşağıdaki 3 kriter karşılanıyorsa fibromiyalji tanısı konur; **1.** Yaygın ağrı indeksi (YAİ) ≥ 7 ve semptom şiddeti skalası (SS) ≥ 5 veya yaygın ağrı indeksi (YAİ): 3-6 ve semptom şiddeti skalası (SS) ≥ 9 **2.** Semptomların en az 3 aydır devam ediyor olması **3.** Ağrıyı açıklayacak başka bir hastalık olmaması
YAİ; hastanın son 1 hafta süresince ağrıyan bölgeleri sorgulanır ve toplam ağrılı bölge sayısı not edilir (0-19 puan) Ağrılı bölge sorgulaması; sağ omuz, sol omuz, sağ üst kol, sol üst kol, sağ alt kol, sol alt kol, sağ kalça (gluteal bölge, trokanter), sol kalça (gluteal bölge, trokanter), sağ üst bacak, sol üst bacak, sağ alt bacak, sol alt bacak, sağ çene yarımı, sol çene yarımı, göğüs, boyun, karın, üst sırt ve alt sırt bölgelerini içerir. **SS;** yorgunluk, yorgun uyanma ve kognitif belirtiler değerlendirir. Her 3 semptom için son 1 haftadaki semptom düzeyleri puanlanır (0=problem yok, 1=hafif problemler, 2=orta/ciddi problemler, 3=sürekli, şiddetli problemler). Bunun yanında somatik semptomlar* da değerlendirilir ve puan verilir (0=hiç semptom yok, 1=birkaç semptom var, 2=ılımlı sayıda semptom var, 3=semptomların büyük bir kısmı mevcut) Puanlar toplanarak SS skalası için total skor(0-12) hesaplanır.
***Somatik semptomlar:** kas ağrısı, irritabl bağırsak sendromu, halsizlik, düşünme veya hatırlama sorunları, kas zayıflığı, baş ağrısı, karın ağrısı/kramp, uyuşma/karıncalanma, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, kabızlık, karın üst kısmında ağrı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, Raynaud fenomeni, ürtiker/izleri, kulak çınlaması, kusma, mide ekşimesi, oral ülserler, tad alma duyusunda değişiklik, nöbetler, kuru göz, nefes darlığı, iştahsızlık, döküntü, fotosensitivite, işitme güçlüğü, kolay morarma, saç dökülmesi, sık idrara çıkma, ağrılı idrar yapma ve mesane spazmları.

2011 yılında ACR 2010 kriterleri de düzenlenmiş ve SS ölçeği değiştirilmiş, YAİ verileri değiştirilen SS ölçeğine eklenerek toplam skorun 0-31 arasında değiştiği FMS semptom ölçeği geliştirilmiştir. Skorun 13'ten büyük olmasının FMS tanısı için yeterli olacağı bildirilmiştir (186). 2013 yılında Bennett ve ark. tarafından ağrı yerleşim skoru ve semptom etki sorgulamasını içeren alternatif tanı kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 9) (187).

Tablo 9: 2013 Fibromiyalji Alternatif Tanı Kriterleri

2013 Fibromiyalji Alternatif Tanı Kriterleri

Ağrı yerleşim skoru (AYS):
Aşağıda belirtilen 28 alanın her biri için geçtiğimiz 7 gün içinde devamlı ağrı hissettiklerinizi işaretleyiniz. Toplam skor 0 ile 28 arasında olacaktır.

□ Boyun	□ Sol sırt	□ Sağ el bileği	□ Sol uyluk
□ Sağ çene	□ Sağ bel	□ Sol el bileği	□ Sağ diz
□ Sol çene	□ Sol bel	□ Sağ el	□ Sol diz
□ Orta-sırt	□ Sağ omuz	□ Sol el	□ Sağ ayak bileği
□ Göğüs-ön	□ Sol omuz	□ Sağ kalça	□ Sol ayak bileği
□ Orta- bel	□ Sağ kol	□ Sol kalça	□ Sağ ayak
□ Sağ sırt	□ Sol kol	□ Sağ uyluk	□ Sol ayak

10 maddeli semptom etkilenme sorgulaması (SES):
Aşağıdaki 10 sorunun her biri için son 7 günde sıkça hissettiğiniz belirtilerin yoğunluğunu en iyi ifade eden tek kutucuğu işaretleyiniz
Not: 10 ayrı skor toplanır. SES skorunu elde etmek için bu toplam skor 2'ye bölünür.

		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
1. Ağrı	Ağrı yok	□□□□□□□□□□	Dayanılmaz ağrı
2. Enerji	Çok fazla enerji	□□□□□□□□□□	Enerji yok
3. Tutukluk	Tutukluk yok	□□□□□□□□□□	Şiddetli tutukluk
4. Uyku	Dinlenmiş uyanma	□□□□□□□□□□	Çok yorgun uyanma
5. Depresyon	Depresyon yok	□□□□□□□□□□	Şiddetli depresyon
6. Hafıza problemleri	İyi hafıza	□□□□□□□□□□	Çok kötü hafıza
7. Anksiyete	Anksiyete yok	□□□□□□□□□□	Çok anksiyete
8.Dokunma duyarlılığı	Duyarlılık yok	□□□□□□□□□□	Çok duyarlı
9. Denge problemleri	Bozukluk yok	□□□□□□□□□□	Ciddi bozukluk
10. Ses, parlak ışık, koku ve soğuğa duyarlılık	Duyarlılık yok	□□□□□□□□□□	Aşırı duyarlılık

Aşağıdaki durumları karşılayan bir hasta büyük ihtimalle FMS'dir: *
1-Semptomlar ve ağrı yerleşimi en az son 3 aydır devam ediyorsa
2-Ağrı yerleşim skoru ≥17 ise
3-SES skoru ≥ 21 ise
*1. Fibromiyalji hastalarında semptomlar süreklilik gösterir. Sadece sayısal değerlere dayanan bir tanı hatalı olabilir.
*2. Diğer ağrılı hastalıklar ya da bununla ilişkili semptomlar fibromiyalji tanısını dışlamaz.
*3. Hastanın bütün semptomlarına açıklık getirebilen ve/veya semptomların ciddiyetine katkıda bulunan her bir durumun ortaya konulması için dikkatli bir klinik değerlendirme daima gereklidir.

ACR 1990 tanı kriterine karşı, 2010/2011 kriterlerinin orta düzey duyarlılığı %86 ve özgüllüğü %90'dır. 2010/2011 kriterleri, bölgesel ağrı noktalarına uygulandığında yanlış sınıflandırma yapılmasına neden olmuştur, ancak değiştirilmiş bir yaygın ağrı kriteri

(genelleştirilmiş ağrı kriteri) eklendiğinde yanlış sınıflandırma ortadan kaldırılmıştır. Bu verilere ve klinik kullanım verilerine dayanarak, 2010/2011 fibromiyalji kriterlerine göre bir 2016 revizyonu geliştirilmiştir. 2016 kriterleri fibromiyalji belirleme ve puanlama yöntemlerini değiştirmiştir. Aşağıdaki kriterlerin tümü karşılandığında artık yetişkinlerde fibromiyalji teşhisi konulabilir.

ACR 2016 Fibromiyalji Alternatif Tanı Kritelerine göre;

- ✓ En az 5 bölgeden 4'ünde ağrı olarak tanımlanan genelleşmiş ağrı mevcut olmalıdır. Çene, göğüs ve karın ağrısı, genelleştirilmiş ağrı tanımına dâhil değildir.
- ✓ Belirtiler en az 3 aydır benzer seviyede devam etmelidir.
- ✓ Yaygın ağrı indeksi (YAİ) ≥ 7, semptom şiddeti skalası skoru (SŞS) ≥ 5 veya yaygın ağrı indeksi 4- 6, semptom şiddet skoru ≥ 9 omalıdır.
- ✓ Fibromiyalji tanısı klinik olarak önemli diğer hastalıkların varlığını dışlamaz.

Yaygın Ağrı İndeksi: Hastanın geçen hafta içinde ağrı aldığı bölgelere göre kaç alanda ağrı hissetiğine bakılır. Puanlama 0 ile 19 arasında olur.

Semptom Şiddet Skalası:

- ✓ Yorgunluk (0-3)
- ✓ Dinlenmeden uyanma (0-3)
- ✓ Bilişsel semptomlar (0-3)

Yukarıdaki her 3 semptom için, son bir hafta içerisindeki semptom şiddet skalasında 0= bir problem olmadığını, 1= hafif problemlerin olduğunu, 2= orta seviye problemleri, 3= şiddetli problemleri gösteren rakamsal değerlendirmede toplam puan 0-9 arasında kaydedilir. Son 6 ay içerisindeki baş ağrısı, karın ağrısı ve depresyon soruları için evet "1 puan" ve hayır "0 puan" olarak kaydedilen somatik semptomlarla beraber toplamda semptom şiddet skalası 0-12 olarak değerlendirilir. Fibromiyalji şiddet ölçeği YAİ ve SŞS'nin toplamıdır (Tablo 10).

Bu revizyon, doktor ve anket kriterlerini birleştirmekte, bölgesel ağrı bozukluklarının yanlış sınıflandırılmasını en aza indirmekte ve tanı dışlamaları ile ilgili daha önce kafa karıştırıcı olan önerileri ortadan kaldırmaktadır. Bireysel hasta teşhisi için doktor temelli kriterler geçerlidir (188).

Tablo 10: ACR 2016 Fibromiyalji Alternatif Tanı Kriterleri

Yaygın Ağrı İndeksi (YAİ)				
1.Bölge Sol Üst Taraf	**2. Bölge** Sağ Üst Taraf	**3. Bölge** Sol Alt Taraf	**4. Bölge** Sağ Alt Taraf	**5. Bölge** Aksiyal
Sol Çene Sol Omuz Sol Üst Kol Sol Ön Kol	Sağ Çene Sağ Omuz Sağ Üst Kol Sağ Ön Kol	Sol Kalça (Trokanter ve basen) Sol Üst Bacak Sol Alt Bacak	Sağ Kalça (Trokanter ve basen) Sağ Üst Bacak Sağ Alt Bacak	Boyun Sırt Bel Göğüs Abdomen

Semptom Şiddet Skala Skoru(SŞS)					
Yorgunluk	Zinde uyanamama	Kognitif bozukluklar	Baş ağrısı (son 6 ay)	Alt batında ağrı veya kramp (son 6 ay)	Depresyon (son 6 ay)
(0) Problem yok (1) Hafif (2) Orta şiddetli (3) Şiddetli	(0) Problem yok (1) Hafif (2) Orta şiddetli (3) Şiddetli	(0) Problem yok (1) Hafif (2) Orta şiddetli (3) Şiddetli	(1) Var (0) Yok	(1) Var (0) Yok	(1) Var (0) Yok

2.2.7. Fibromiyaljide Tedavi

FMS tedavisi zor ve çok yönlü yaklaşım ve farklı tedavi yöntemlerinin birlikte kullanılmasını gerektiren bir hastalıktır. Tedavide hedef; ağrıyı azaltmak, uykuyu düzenlemek ve fiziksel fonksiyonları geliştirmektir.

FMS tedavisinde ilk basamak hastaya bilgi vermektir. Hastalığın psikolojik kökenli bir rahatsızlık olmadığı, ancak, stres, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, aşırı çalışma gibi faktörlerin şikâyetleri arttıracağı hastaya anlatılmalıdır. Hastaların çoğu anlaşılamadıkları korkusu ile tedavide olumsuz tutum ve davranışlar sergileyebilirler. Hastalığın hayatı tehdit etmeyen ve kozmetik bir problem yapmayan bir hastalık olduğunun bilinmesi, hastanın tedaviye uyumu açısından oldukça önemlidir (189).

FMS'de kullanılması önerilen ve etkinliği kanıtlanmış ilaçlar trisiklik antidepresanlar (TSA), tramadol, serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve antikonvülzanlar (pregabalin, gabapentin)'dır (189). Ancak, bu ilaçların FMS'nin tüm semptomları ve/veya tüm FMS'li hastalar üzerinde etkili olduğu söylenemez.

Fibromiyalji tedavisinde non-farmakolojik tedavi olarak hasta eğitimi, egzersiz, fizik tedavi modaliteleri ve bilişsel davranış terapisi kullanılmaktadır.

2.3. Spondiloartropatilere Eşlik Eden Fibromiyalji

Son yıllarda AS hastalarında FMS varlığını araştıran çalışmalar yayınlanmaktadır. AS hastalarında FMS prevalansı değişik çalışmalarda %12,7-%15 oranlarında bildirilmiştir, Türk toplumunda yapılan bir çalışmada ise %12,6 oranında bulunmuştur (10-12). Kadın AS hastalarında FMS prevalansı erkek hastalardan daha yüksek bulunmuştur ki bu FMS'nin kadınlarda daha sık görülmesi nedeniyle olabilir. FMS eşlik eden AS hastaları, diğer AS hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek hastalık aktivitesi, daha kötü fonksiyonel durum ve yasam kalitesinde daha çok bozulma bildirmişlerdir. FMS'de görülen yaygın ağrı, fiziksel kısıtlılıklar ve yorgunluk, AS'nin hastalık aktivitesinde artış gibi değerlendiliyor olabilir (87). AS'de biyolojik ilaç kullanımına hastalık aktivitesine göre karar verildiği düşünüldüğünde, biyolojik ajan başlamadan önce hastada FMS varlığının araştırılması ve varsa önce FMS'nin tedavi edilmeye çalışılması önerilmektedir (10).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma protokolü Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı onayı alınarak (No.013/6) Nisan 2019 – Ocak 2020 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı Romatoloji polikliniğinde takipli 2009 ASAS Sınıflandırma kriterlerine göre SpA tanısı konulan FMS (+) 67 ve FMS (-) 74 hasta olmak üzere 141 hasta dahil edildi. FMS (+) grup için ACR 2016 Revize FMS Teşhis Kriterlerini karşılayan hastalar dahil edildi. Kişiler çalışmanın içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirildi ve onamları alındı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 2009 ASAS Sınıflandırma kriterlerine göre SpA tanısı almış olmak
- 18 yaşından büyük olma ve 70 yaşından küçük olma
- FMS (+) grup için ACR 2016 Revize FMS Teşhis Kriterlerini karşılamak
- SpA tedavisi için en az bir biyolojik ajan kullanmış olmak

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Psikoz tanısı almak
- Kontrolsüz endokrinolojik hastalık, belirgin sistem ve organ yetersizliği olması
- Ağır kognitif sorunları ve aktif kanser öyküsü olanlar
- 18 yaş altında ve 70 yaşın üstünde olmak
- Bayan hastalar için hamile olmak/emziriyor olmak

Çalışmada yer alan tüm olguların demografik özellikleri kaydedildi. Hastalar medeni durumlarına göre bekâr, evli ve dul olarak ayrıldı. FMS (+) ve FMS (-) gruplarında yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri analiz edildi. VKİ değerleri <17,9 kg/m² altı zayıf, 18-25 kg/m² arası normal kilolu, 25,1-29,9 kg/m² arası fazla kilolu ve >30 kg/m² üzeri ise obez olarak sınıflandırıldı. Hastaların sigara içme durumları hiç içmemiş, içip bırakmış ve halen kullanıyor olarak değerlendirildi. Sigara içen hastaların içtikleri sigara miktarı paket/yıl olarak sorgulandı.

SpA tanısı olan hastalar aksiyal SpA ve periferik SpA olarak gruplandı. SpA tanısı konulurken artrit, daktilit, inflamatuar bel ağrısı, SpA aile öyküsü, entezit (topuk ağrısı) ve psöriazis mevcut ve/veya öykülerinin olup olmadığı kaydedildi. Hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı ve kullandığı biyolojik ilaçlar sorgulandı. Kullandıkları biyolojik

ilaç sayısı, ilaç kullanım süreleri ve ilaç değişim süreleri sorgulandı. Hastaların ağrı skorları, ASAS kılavuzuna uygun şekilde; vizüel analog skala (VAS) kullanılarak, VAS-Ağrı, hastanın genel değerlendirmesi (HGD), doktorun genel değerlendirmesi (DGD) ve VAS-Yorgunluk olarak kaydedildi (190).

Her iki gruptaki hastalar BASDAI skorlarına göre düşük hastalık aktivitesi olanlar (BASDAI <4) ve yüksek hastalık aktivitesi olanlar (BASDAI ≥4) olarak sınıflandırıldı. Yine aynı grup hastalar ASDAS-CRP ve ASDAS-ESH skorlarına göre remisyonda olanlar (≤1.3), orta derecede hastalık aktivasyonu olanlar (1,4-2), yüksek hastalık aktivasyonu olanlar (2,1-3,5) ve çok yüksek hastalık aktivasyonu olanlar (>3,5) olarak 4 gruba ayrıldı.

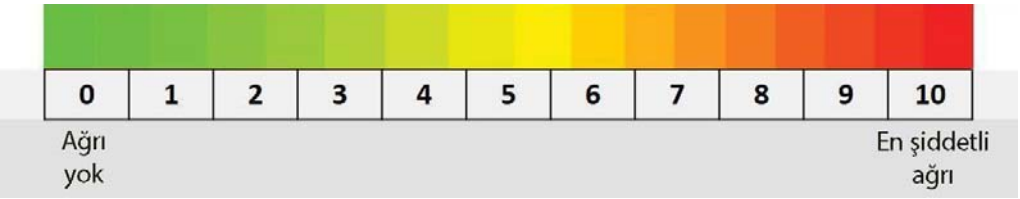
3.1. Laboratuvar Testleri

Çalışmaya alınan tüm hastaların hastalık aktivitesini değerlendirmek için CRP ve ESH düzeylerine bakıldı. ESH kantitatif kapiller fotometri yöntemiyle çalışıldı. CRP değerleri immüno-türbidimetrik prensibine göre tespit edildi. Buna göre ESH'ı 20 mm/saat'in altında olanlar ve CRP değeri 5 mg/l'nin altında olanlar olanlar normal kabul edildi.

3.2. Kullanılan Ölçekler

3.2.1. Görsel Analog Skala (Visual Analog Scale, VAS)

Hastadan, 10 cm den oluşan çizgi üzerinde kendisinin hissettiği ağrı şiddetine karşılık gelen bir noktayı işaretlemesi istenir. Hiç ağrı hissetmedikleri zamanı '0', hayatı boyunca hissettiği en şiddetli ağrının olduğu zamanı ise '10' olarak kabul etmeleri istenerek, konulan nokta ile hattın en düşük ucu (0=ağrı yok) arasındaki mesafe santimetre olarak ölçülmekte ve bulunan sayısal değer hastanın ağrı şiddetini göstermektedir. Çalışmamızda hastanın ve doktorun genel değerlendirmesi VAS ile sorgulanarak kaydedildi (Şekil 3) (190).



Şekil 4: Görsel Analog Sklala

3.2.2. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)

BASDAI hastalık aktivitesi ile ilişkili 6 sorudan oluşmaktadır. Hastanın geçmiş hafta ile ilgili olarak halsizlik/yorgunluk, aksiyel ağrı, periferal eklem şişlik/ağrısı, hassas bölgeler var ise hassasiyet derecesi ve sabah tutukluğu şiddeti ve zamanını; '0-10' (yok-çok şiddetli)

arasında rakamsal değerler içeren skala üzerinde değerlendirmesi istenir (191). Sabah tutukluğu şiddeti ve zamanı için saptanan rakamsal değerlerin ortalaması ile diğer değerler toplanarak ortalaması alınır ve BASDAI değeri elde edilir. BASDAİ ≥ 4 ise hastalık aktivasyonu olarak kabul edilir. Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2005 yılında Akkoç ve ark. tarafından yapılmıştır (105).

3.2.3. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonellik İndeksi (BASFI)

Hastalardan farklı iskelet bölümleri ve kas gruplarını kullandıkları, 10 adet fonksiyonel günlük aktivitelerini; ne ölçüde yapabildiğini '0-10' (kolay- imkânsız) arasında sayısal değerler içeren skalada değerlendirmeleri istenir. 10 adet değerlendirmenin aritmetik ortalaması alınarak BASFI skoru elde edilir (191). Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2005 yılında Özer ve ark. tarafından yapılmıştır (107).

3.2.4. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS)

ASDAS, CRP ya da ESH kullanılarak hesaplanabilen, hastalık aktivitesini değerlendiren bir ölçektir. Laboratuvar sonuçlarının değerlendirmede kullanılması skorun objektivitesine katkıda bulunmaktadır (192). Çalışmamızda hem CRP hem de ESH değerleri kullanılarak hesaplama yapıldı. CRP değeri mg/L olarak olarak kaydedildi. CRP değeri 2mg/L altındaki değerlerde skalaya uygun olarak 2mg/L olarak kabul edildi. ESH mm/s olarak kaydedildi. ASDAS'da spinal ağrı, periferal eklem ağrısı/şişliği, sabah tutukluğunun süresi ve hastanın global değerlendirmesi ile ilişkili dört soru mevcuttur. Sorular 10 cm uzunluğundaki bir sayısal skala üzerine işaret konularak yanıtlanır. Ardından hastanın ESH ve CRP sonucu eklenerek sonuç ASAS'ın internet sayfasındaki hesaplayıcı aracılığıyla hesaplandı. Bu skorlara göre; ≤1.3 inaktif hastalık, 1.4-2 orta derecede hastalık aktivasyonu, 2.1-3.5 yüksek hastalık aktivitesi ve >3.5 çok yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirildi.

3.2.5. Bath Ankilozan Spondilit Metrolojik İndeksi (BASMI)

Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi (BASMI), SpA'lı hastalarda kullanılmak üzere çeşitli metrolojik parametreleri içeren bir indekstir. Sağ-sol olarak lateral lomber fleksiyon, tragus duvar mesafesi ve servikal rotasyonları ayrı ayrı ölçülerek ortalamaları alınır. Maksimal intermalleolar mesafe ve Modifiye Schober ölçümleri ile birlikte ölçümlerin cm cinsinden değerlerine skalada karşılık gelen değerlerin ortalaması alınarak '0-10' arasında BASMI skoru elde edilir (190).

3.2.6. Maastrich Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASES)

Maastrich Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASES); SpA'lı hastaların, bağ ve tendonların kemiğe yapışma yerlerinde inflamasyon sonucu oluşan entezitis bölgelerinin

sayısının skorlanması ile hastalık aktivitesi değerlendirilen bir testtir (193). Bu test için bilateral 1. kostokondral eklem, 7. kostokondral eklem, spina iliaka anterior superior (SIAS), krista iliaka, spina iliaka posterior superior (SIPS), aşil tendon proksimal insersiyosu ve L5 vertebra prosessus spinozustan oluşan 13 nokta, hassasiyet ve ağrı yönünden; dijital palpasyon yöntemi ile değerlendirilir. Sonuçlar '1-0' (var/yok) olarak kaydedilir ve '0-13' arası skor olarak hesaplanır.

3.2.7. Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD)

Bu değerlendirme aracı 1983'te Zigmond ve Snaith tarafından bedensel hastalığı olan ve birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuranlar üzerinde kullanılmak üzere anksiyete ve depresyon riskini belirlemek için geliştirilmiş bir ölçektir (194). Ölçeğin Türkçe geçerliği ve güvenilirliği Aydemir ve ark. tarafından yapılmıştır (195). Etkinliği değişik çalışmalarla gösterilmiş olan 14 sorudan oluşmuş bir anket formudur. Bunların yedisi anksiyeteyi ve diğer yedisi depresyonu ölçmektedir. Yanıtlar dörtlü Likert biçiminde değerlendirilmektedir ve 0-3 arasında puanlanmaktadır. Ölçeğin Türkçe formunun kesme noktaları anksiyete ve depresyon için 0-7 arası normal, 8-10 arası sınırda ve 11 puan üzeri anormal olarak saptanmıştır.

3.2.8. FACIT Yorgunluk Ölçeği (FACIT-F)

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Yorgunluk Ölçeği (Version 4) hastanın kendi kendine yönetimi için tasarlanmıştır, ancak görüşme formatı ile de uygulanabilir bir anket formudur. Bu yorgunluk ölçeği 13 sorudan oluşur ve 0-52 arası bir skor alınabilir. Hastadan son bir haftayı göz önünde bulundurarak her maddeye karşılık 0 ile 4 arasında değişen skala üzerinden kendisine en uygun olan seçeneği işaretlemesi istenir. Skorlama hesaplanırken 7 ve 8. Sorular hariç işaretlenen değer 4'den çıkarılır ve çıkan sonuçlar ile 7 ve 8. sorulara işaretlenen değerler toplanır. Yüksek skorlar daha iyi yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Otuzun altındaki skorlar ciddi yorgunluğu gösterir (196).

3.3. İstatistik

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

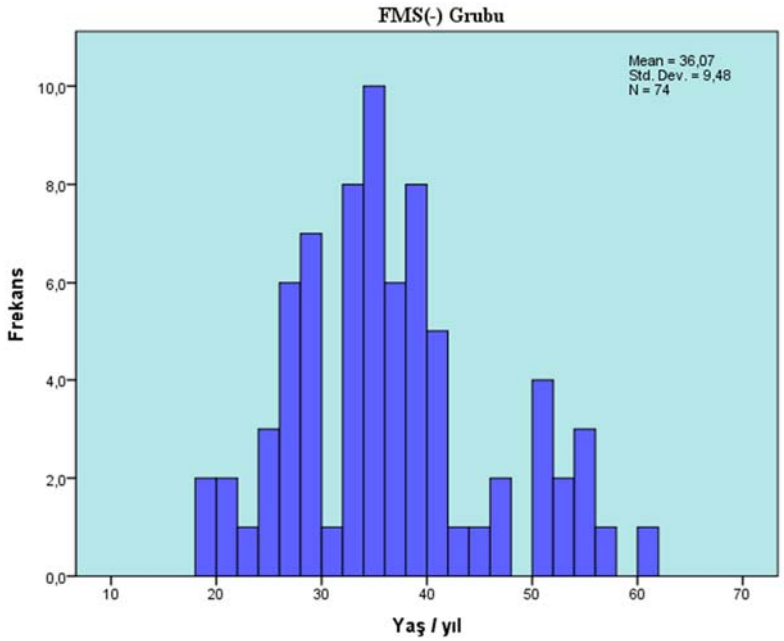
Sayısal verilerin dağılımının normalizasyonu Shapiro-Wilks ve Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin mean, median ve standart sapma değerleri gibi genel tanımlayıcı istatistikleri elde edildi. Gruplar arasındaki kesikli dağılım analizi Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi ve Fisher'in Kesin Testi ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin; gruplar arası farklılıklarının analizinde normal dağılım gösteren veriler için bağımsız iki grup arasındaki t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney

U testi kullanıldı. BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH, BASMI, MASES, FACIT gibi değişkenler belirlenmiş olan gruplarda Kruskal-Wallis ve One way ANOVA ile karşılaştırıldı. Farklı olan gruplar Mann-Whitney U ve Post Hoc Test kullanılarak belirlendi. Sonuçların güven aralığı %95, anlamlılık $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

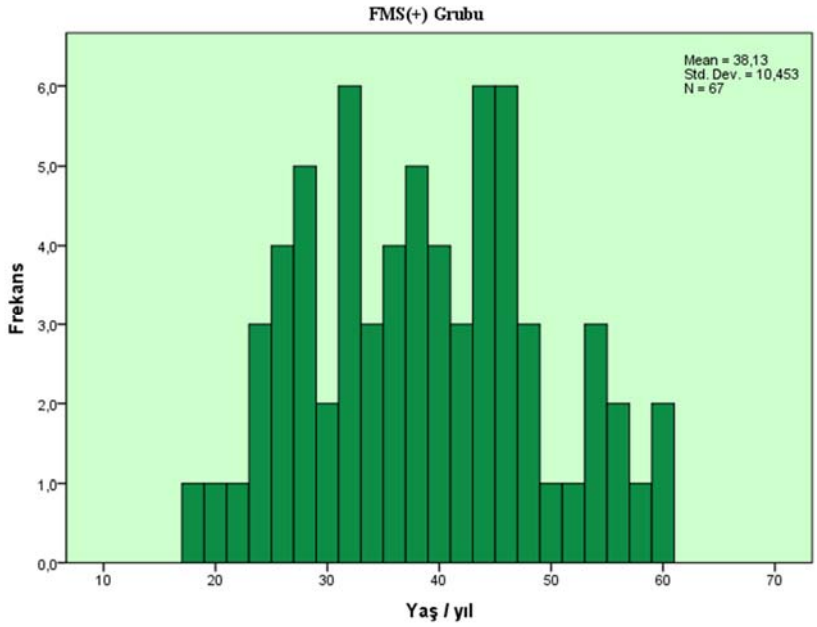
4. BULGULAR

Çalışmaya; Nisan 2019 - Ocak 2020 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği Romatoloji polikliniğinde takipli SpA tanısı konulan FMS(+) 67 ve FMS (-) 74 hasta olmak üzere 141 hasta bilgilendirme yapılıp onayları alınarak çalışmaya dâhil edildi.

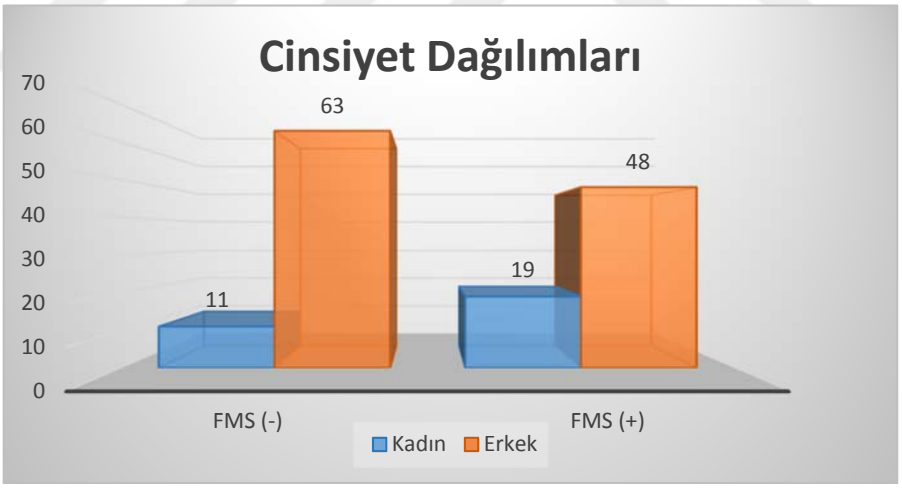
FMS (-) grubunda yaş ortalaması 36,0 ± 9,5 yıl iken FMS (+) grubunda yaş ortalaması 38,1 ± 10,4 yıl idi ve veriler normal dağılıma uygundu (Şekil 5 ve Şekil 6). İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). FMS (-) grubunun 11 (%14.9)'i kadın, 63 (%85.1)'ü erkekti, FMS (+) grubunun ise 19 (%28.4)'i kadın, 48 (%71.6)' i erkekti (Şekil 7). Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). FMS (-) grubunun 16 (%26.7)'sı okula gitmemiş veya ilkokul mezunu, 10 (%16.7)'u ortaokul mezunu, 14 (%23.3)'ü lise mezunu ve 20 (%33.3)'si üniversite mezunudur. FMS (+) grubunun ise 21 (%38.9)'i okula gitmemiş veya ilkokul mezunu, 8 (%14.8)'i ortaokul mezunu, 13 (%24.1)'ü lise mezunu ve 12 (%22.2)'si üniversite mezunudur (Şekil 8). Gruplar arasında eğitim durumları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). FMS (-) grubunun medeni durumları 21 (%29.6)'i bekâr veya dul/boşanmış, 50 (%70.4)'si evliydi. FMS (+) grubunun ise 21 (%33.3)'i bekâr veya dul/boşanmış, 42 (%66.6)'si evliydi. Gruplar arasında medeni durumlar açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05)(Tablo 11).



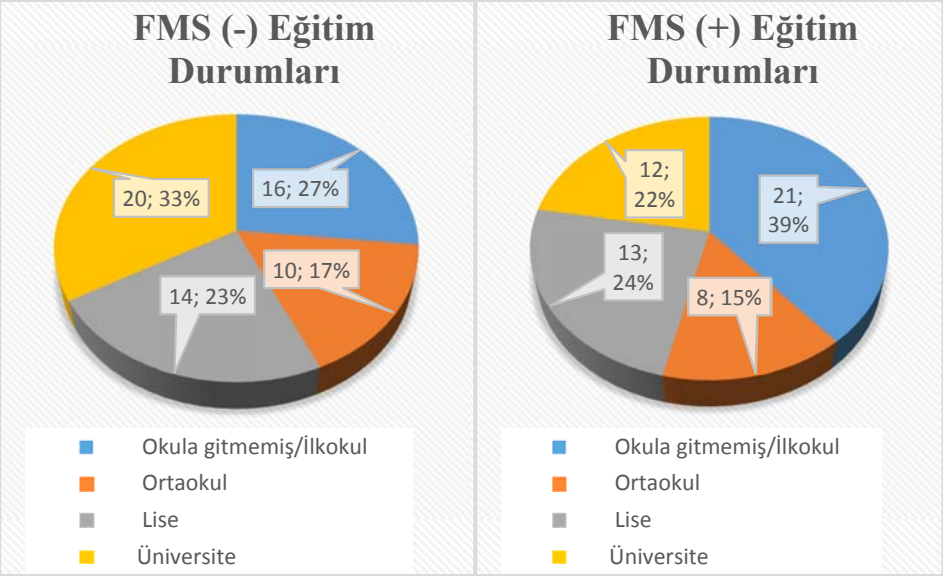
Şekil 5: FMS (-) Grubu yaş dağılımı histogram grafiği



Şekil 6: FMS (+) Grubu yaş dağılımı histogram grafiği

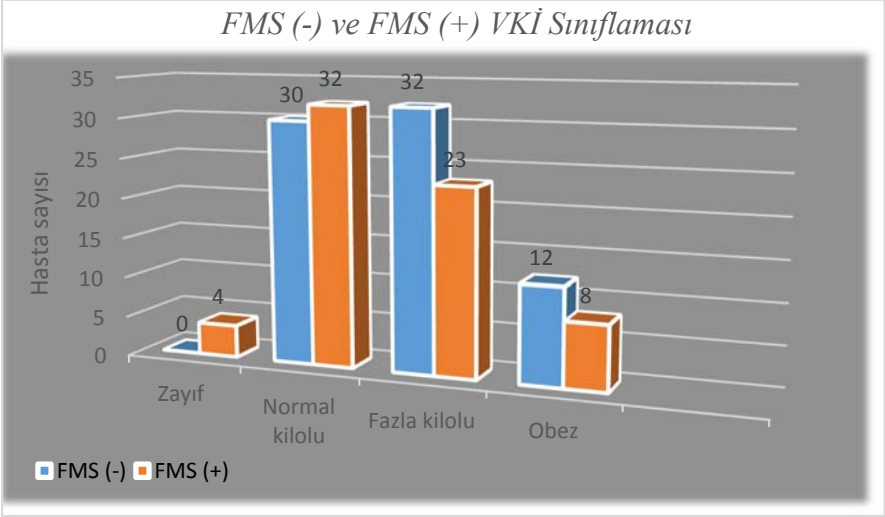


Şekil 7: FMS(-) ve FMS(+) hasta grupları cinsiyet dağılımları



Şekil 8: FMS(-) ve FMS(+) grupları eğitim durumlarına göre hasta dağılımları

FMS (-) grubunda VKİ ortalaması 26,17 ± 3,62 kg/m², FMS (+) grubunda ise VKİ ortalaması 24,73 ± 4,52 kg/m² idi. VKİ açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). FMS (-) grubunda 30 (%29.6)'u normal kilolu, 32 (%43.2)'si fazla kilolu ve 12 (%16.2)'si obez olarak sınıflandırıldı. FMS (+) grubunda ise 4 (%6,0)'ü zayıf, 32 (%47.8)'si normal kilolu, 23 (%34.3)'ü fazla kilolu ve 8 (%11.9)'i obez olarak sınıflandırıldı (Şekil 9). Gruplar arasında VKİ sınıflaması açısından FMS (-) grubunda zayıf hasta olmadığı için hesaplama yapılamadı. Diğer VKİ sınıflaması grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 11).



Şekil 9: FMS(-) ve FMS(+) grupları VKİ Sınıflamasına göre hasta dağılımları

SpA grubu hastalıklar FMS (-) grubunda 64 (%86.5)'ü Aksiyal SpA ve 10 (%13.5)'u Periferik SpA olarak sınıflandırıldı. FMS (+) grubunda ise 61 (%91)'i Aksiyal SpA ve 6 (%9)'sı Periferik SpA olarak sınıflandırıldı. Tanı grupları açısından istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Hastalık tanı yaşı ortalaması FMS (-) grubunda 26,6 ± 9,1 yıl ve FMS (+) grubunda ise 29,3± 10,1 yıl idi ve veriler normal dağılıma uygundu. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Hastalık süreleri FMS (-) grubunda ortalama 113,7 ± 100,8 ay ve FMS (+) grubunda ise ortalama 105,5± 90,0 ay idi ve istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 11).

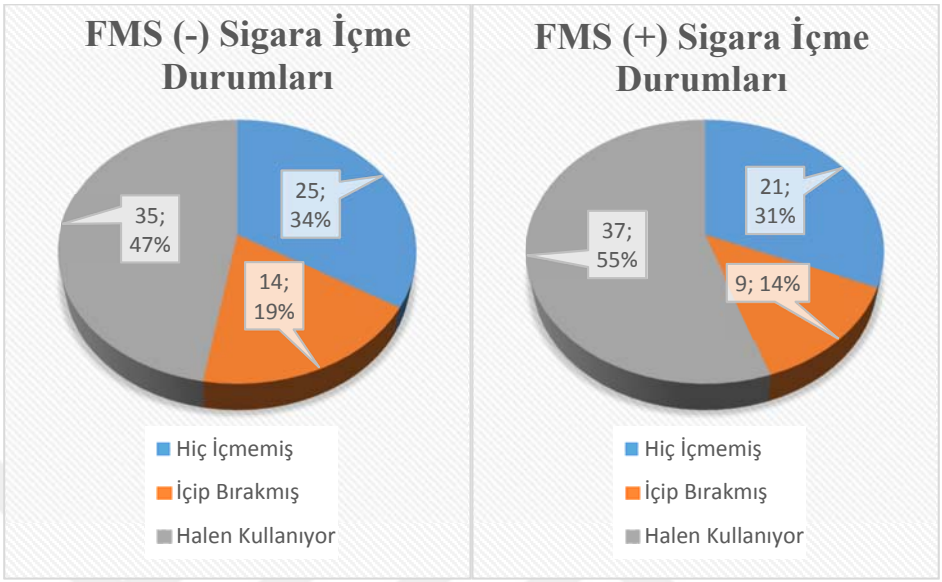
Tablo 11: FMS(-) ve FMS(+) grupları demografik özellikleri

Değişkenler	FMS(-)	FMS(+)	p değeri
Yaş	36,0 ± 9,4 (19 - 61)	38,1 ± 10,4 (18 - 60)	>0,05
Cinsiyet			
Erkek	63 (%85.1)	48 (%71.6)	>0,05
Kadın	11 (%14.9)	19 (%28.4)	
Hastalık Başlangıç Yaşı(yıl)	26,6 ± 9,1 (8 - 48,8)	29,3± 10,1 (9,6 - 58,5)	>0,05
Hastalık Süresi (ay)	113,7 ± 100,8 (6 - 520)	105,5± 90,0 (3 - 480)	>0,05
Medeni Durum			
Evli	50 (%70.4)	42 (%66.6)	>0,05
Bekâr-Dul/Boşanmış	21 (%29.6)	21 (%33.3)	
Eğitim durumu			
Okula gitmemiş/İlkokul	16 (%26.7)	21 (%38.9)	>0,05
Ortaokul	10 (%16.7)	8 (%14.8)	
Lise	14 (%23.3)	13 (%24.1)	
Üniversite	20 (%33.3)	12 (%22.2)	
VKİ (kg/m²)	26,17 ± 3,62 (19,40 - 34,48)	24,73 ± 4,52 (15,20 - 37,18)	**<0,05**
Zayıf (<17,9 kg/m²)	-	4 (%6,0)	-
Normal kilolu (18-25 kg/m²)	30 (%29.6)	32 (%47.8)	>0,05
Fazla kilolu (25,1-29,9 kg/m²)	32 (%43.2)	23 (%34.3)	>0,05
Obez (>30 kg/m²)	12 (%16.2)	8 (%11.9)	>0,05

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

Hasta gruplarının sigara içme durumları FMS (-) grubunun 25 (%33.8)'i hiç sigara içmemiş, 14 (%18.9)'ü önceden içip bırakmış ve 35 (%47.3)'i halen içiyor. FMS (+) grubunda ise 21 (%31.3)'si hiç sigara içmemiş, 9 (%13.4)'i önceden içip bırakmış ve 37 (%55.2)'si halen

içiyordu (Şekil 10). Gruplar arasında sigara içme durumları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).



Şekil 10: FMS(-) ve FMS(+) grupları sigara içme durumları

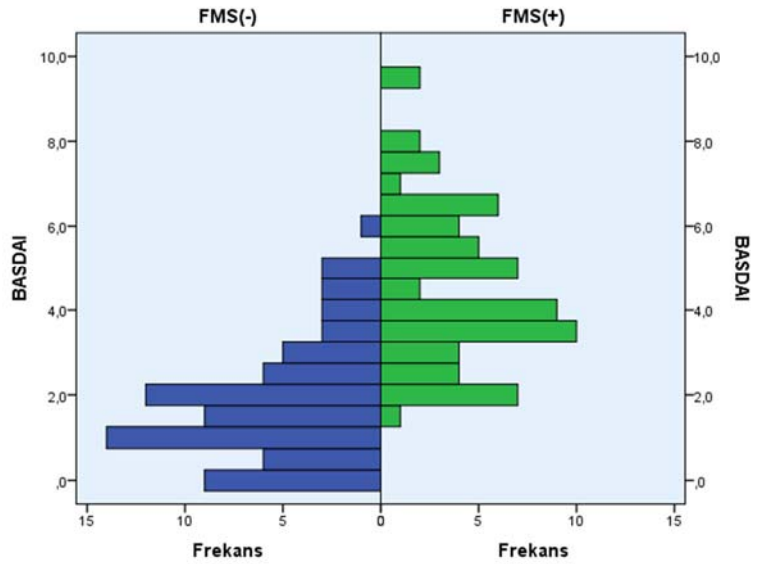
FMS (-) grubunun önceden sigara içip bırakmış olanlarının içtikleri sigara ortalaması 15,1 ± 14,4 paket/yıldı. FMS (+) grubunun ise önceden sigara içip bırakmış olanlarının içtikleri sigara ortalaması 16,7 ± 10,9 paket/yıldı. Gruplar arasında önceden sigara içenlerin içtikleri sigaranın paket/yıl açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). FMS (-) grubunun halen sigara kullananların içtikleri sigara ortalaması 13,5 ± 10,5 paket/yıldı. FMS (+) grubunun ise halen sigara kullananların içtikleri sigara ortalaması 15,3 ± 10,8 paket/yıldı. Gruplar arasında halen sigara kullananların içtikleri sigaranın paket/yıl açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). FMS (-) grubunda sigara kullananların toplam (önceden içip bırakan ve halen kullanan) içtikleri sigara ortalaması 14,0 ± 11,6 paket/yıldı. FMS (+) grubunda ise sigara kullananların toplam (önceden içip bırakan ve halen kullanan) içtikleri sigara ortalaması 15,6 ± 10,8 paket/yıldı. Gruplar arasında sigara kullananların içtikleri toplam sigaranın paket/yıl açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 12).

Tablo 12: FMS(-) ve FMS(+) grupları sigara içme durumları

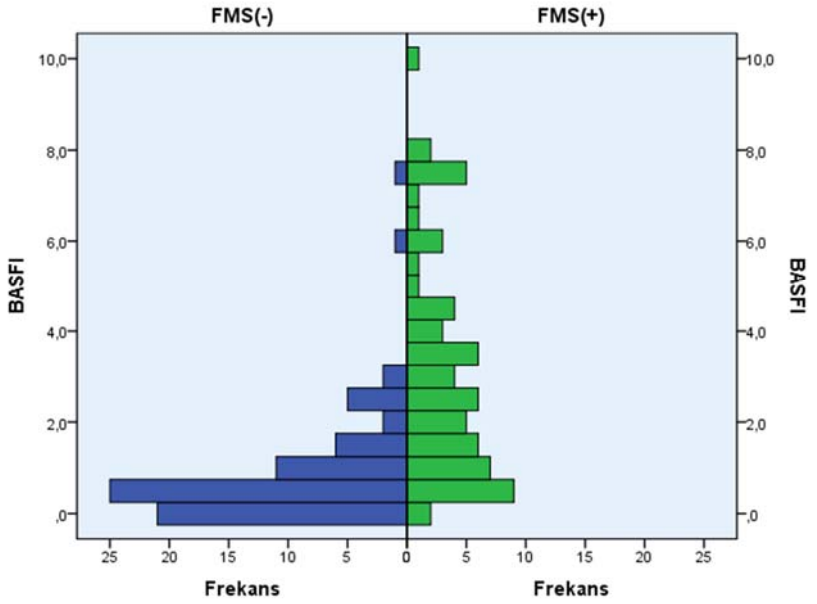
	FMS(-)	FMS(+)	p değeri
Sigara içme durumu			
Hiç içmemiş	25 (%33.8)	21 (%31.3)	p>0.05
İçip bırakmış	14 (%18.9)	9 (%13.4)	p>0.05
Halen kullanıyor	35 (%47.3)	37 (%55.2)	p>0.05
Önceden kullananların içtikleri sigara miktarı *(paket/yıl)*	15,1 ± 14,4 (0,25 – 42)	16,7 ± 10,9 (2 - 30)	p>0.05
Halen kullananların içtikleri sigara miktarı *(paket/yıl)*	13,5 ± 10,5 (1 - 44)	15,3 ± 10,8 (1 - 55)	p>0.05
Sigara kullananların içtikleri toplam sigara miktarı *(paket/yıl)*	14,0 ± 11,6 (0,25 - 44)	15,6 ± 10,8 (1 - 55)	p>0.05

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

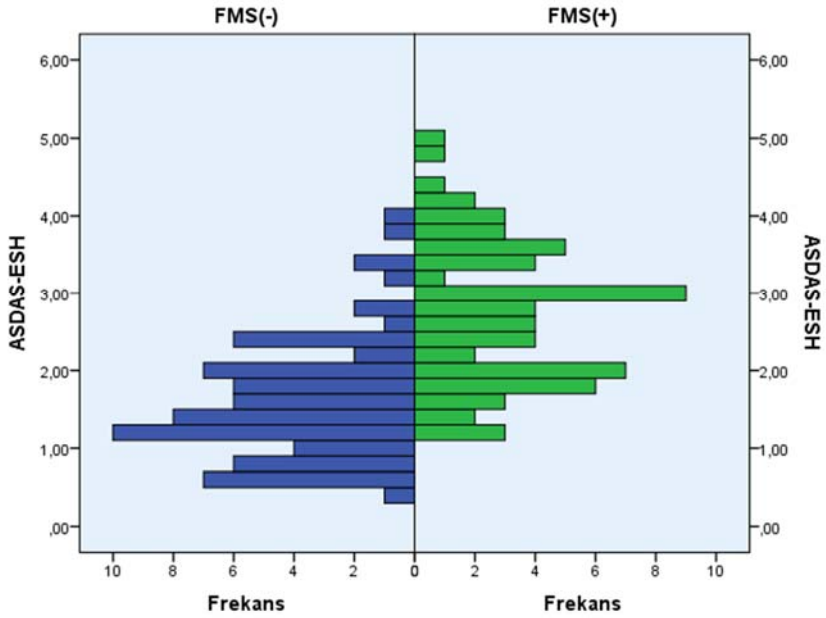
Çalışmaya katılan FMS (-) ve FMS (+) grubundaki hastaların BASDAI, BASFI, ASDAS-ESH, ASDAS-CRP, BASMI ve MASES ortalama değerleri FMS (+) grupta istatiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi (p<0,05). Hastaların BASDAI, BASFI, ASDAS-ESH, ASDAS-CRP dağılımlarının histogram grafiği Şekil 11, 12, 13, 14 ve 15'te gösterildi. Sonuçlar Tablo 13'te gösterildi.



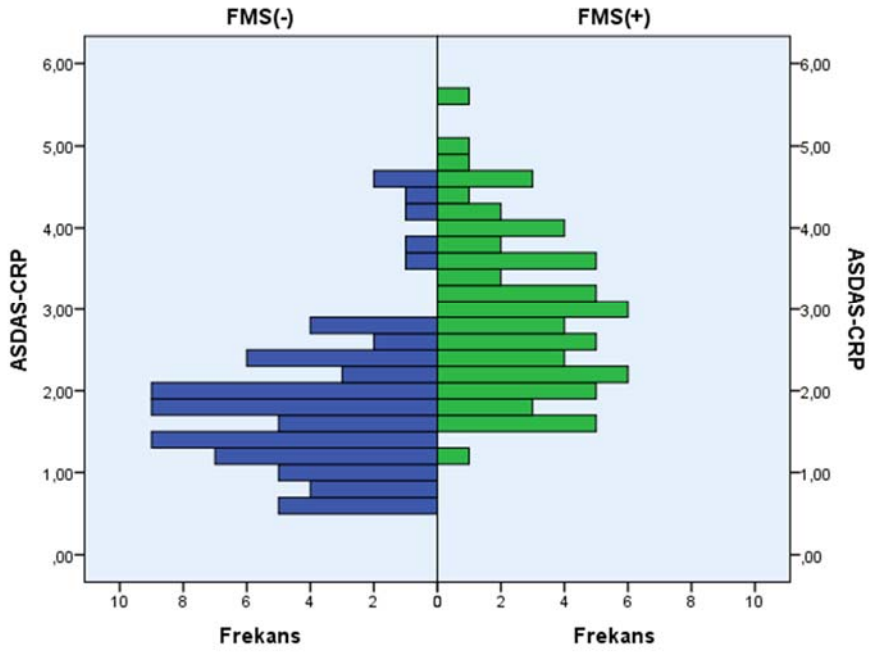
Şekil 11: FMS (-) ve FMS (+) grubundaki hastaların BASDAI dağılımı histogram grafiği



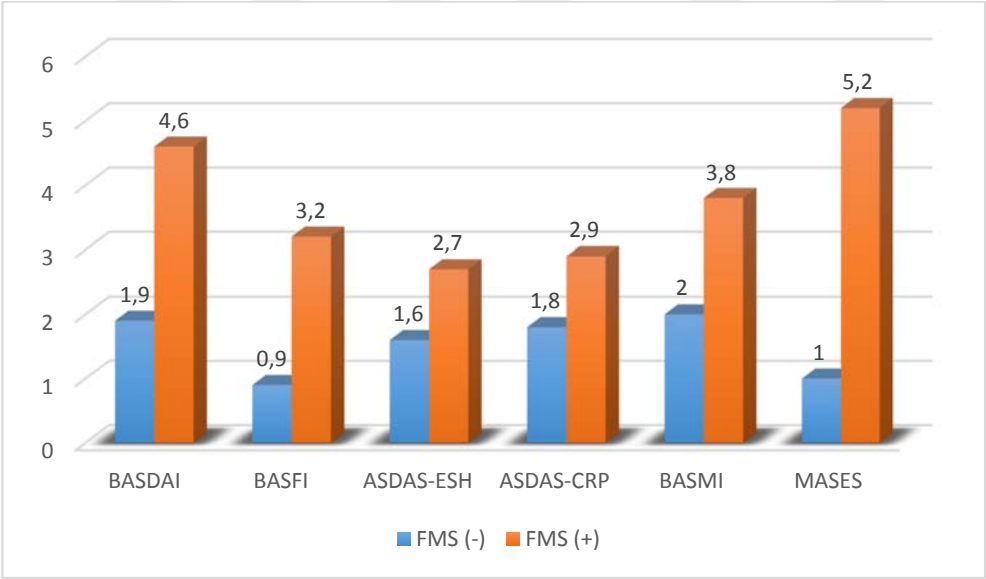
Şekil 12: FMS (-) ve FMS (+) grubundaki hastaların BASFI dağılımı histogram grafiği



Şekil 13: FMS (-) ve FMS (+) grubundaki hastaların ASDAS-ESH dağılımı histogram grafiği



Şekil 14: FMS (-) ve FMS (+) grubundaki hastaların ASDAS-CRP dağılımı histogram grafiği



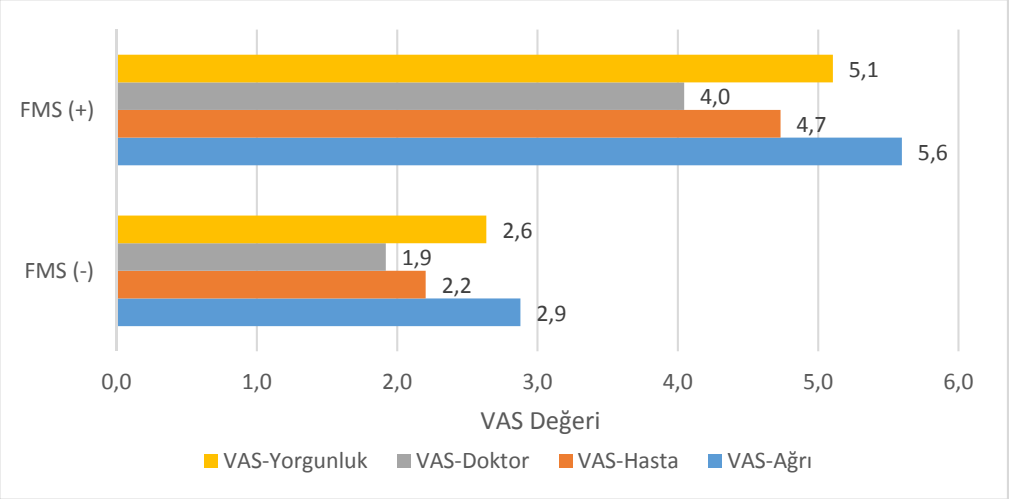
Şekil 15: FMS(-) ve FMS(+) hasta gruplarının klinik değişken ortalamaları

Tablo 13: FMS(-) ve FMS(+) hasta gruplarının klinik ve laboratuvar değişkenlerine göre karşılaştırılması

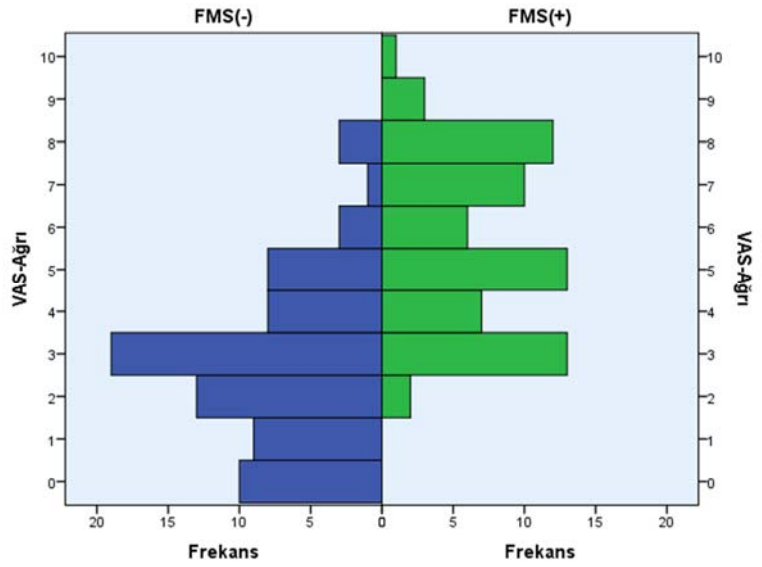
Değişkenler	FMS (-)	FMS (+)	p değeri
BASDAI	1,9 ± 1,4 (0 - 6)	4,6 ± 1,9 (1,6 - 9,6)	**p<0,05**
BASFI	0,9 ± 1,2 (0 - 7,3)	3,2 ± 2,5 (0,1 - 9,8)	**p<0,05**
ASDAS-ESH	1,6 ± 0,8 (0,4 - 4)	2,7 ± 0,9 (1,2 - 4,9)	**p<0,05**
ASDAS-CRP	1,8 ± 0,9 (0,6 - 4,5)	2,9 ± 1,0 (1,2 - 5,5)	**p<0,05**
BASMI	2,0 ± 1,6 (0 - 6)	3,8 ± 2,3 (0 - 10)	**p<0,05**
MASES	1,0 ± 1,5 (0 - 6)	5,2 ± 3,7 (0 - 13)	**p<0,05**
ESH(mm/sa)	11,1 ± 12,0 (1 - 54)	15,9 ± 16,3 (1 - 63)	p>0,05
CRP (mg/L)	8,45 ± 15,48 (1 - 71,7)	12,70 ± 19,20 (2 - 111)	p>0,05

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

Çalışmaya katılan FMS (-) ve FMS (+) grubundaki tüm hastaların VAS-Ağrı, VAS-HGD, VAS-DGD ve VAS-Yorgunluk değerlendirmesi kaydedildi. VAS-Ağrı, VAS-HGD, VAS-DGD ve VAS-Yorgunluk ortalama değerleri FMS (+) grupta istatiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi (p<0,05). Sonuçlar Tablo 14, Şekil 16 ve 17'de gösterildi.



Şekil 16: FMS (-) ve FMS (+) grubundaki hastaların VAS ortalama değerleri



Şekil 17: FMS (-) ve FMS (+) grubundaki hastaların VAS-Ağrı dağılımları histogram grafiği

FMS (-) grubunda hastaların CRP değerleri ortalaması 8,45 ± 15,48 mg/L iken FMS(+) grubunun CRP değerleri ortalaması 12,70 ± 19,20 mg/L idi. ESH değerleri ortalaması ise; FMS (-) grubunda ortalama 11,1 ± 12,0 mm/sa iken FMS (+) grubunda ortalama 15,9 ± 16,3 mm/sa idi. Gruplar arasında CRP ve ESH değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 13).

Hasta gruplarının sabah tutukluğu süreleri dakika olarak ve sabah tutukluğu düzeyi VAS kullanılarak sorgulandı. FMS (-) grubunda hastaların sabah tutukluğu süreleri ortalaması 15,4 ± 22,5 dk. iken FMS(+) grubunun ise sabah tutukluğu süreleri ortalaması 47,5 ± 35,7 dk. idi. Sabah tutukluğu süreleri ortalama değerleri FMS (+) grupta istatiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ($p<0,05$). FMS (-) grubunda hastaların sabah tutukluğu düzeyi ortalaması 1,2 ± 1,6 iken FMS(+) grubunun ise sabah tutukluğu düzeyi ortalaması 4,2 ± 2,8 idi. Sabah tutukluğu düzeyi ortalama değerleri FMS (+) grupta istatiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 14).

Hasta gruplarının inflamatuar bel ağrıları ve entez bölgelerinde ağrı düzeyi VAS kullanılarak sorgulandı. FMS (-) grubunda inflamatuar bel ağrısı ortalaması 3,5 ± 2,5 iken FMS(+) grubunun ise inflamatuar bel ağrısı ortalaması 6,1 ± 2,4 idi. İnflamatuar bel ağrısı ortalama değerleri FMS (+) grupta istatiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ($p<0,05$). FMS (-) grubunda entez bölgelerinde ağrı düzeyi ortalaması 0,7 ± 1,0 iken FMS(+) grubunun ise entez bölgelerinde ağrı düzeyi ortalaması 3,2 ± 2,4 idi. Entez bölgelerinde ağrı

düzeyi ortalama değerleri FMS (+) grupta istatiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14: FMS(-) ve FMS(+) hasta gruplarının VAS değişkenlerine göre karşılaştırılması

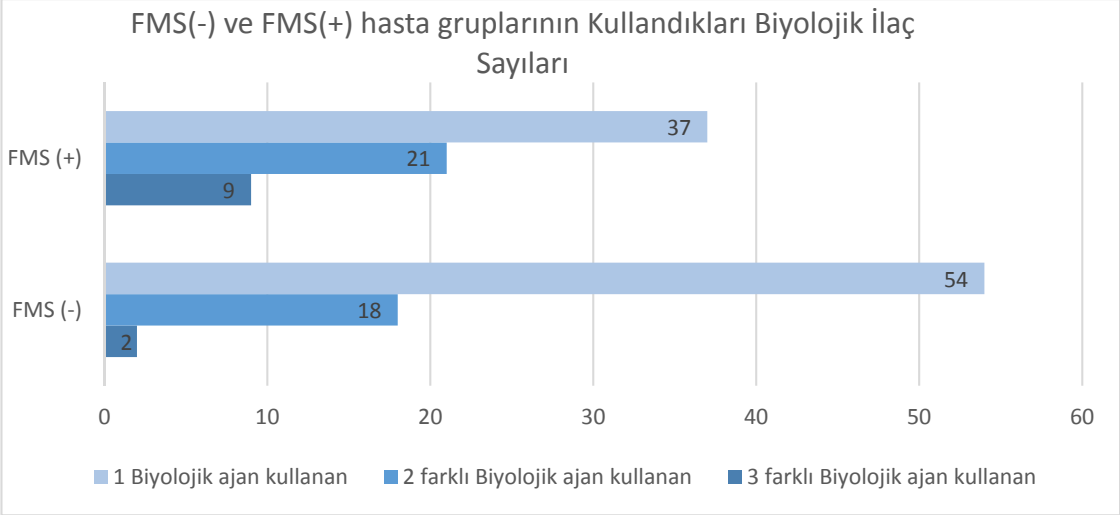
Değişkenler	FMS (-)	FMS (+)	p değeri
VAS-Ağrı	2,9 ± 2,0 (0 - 8)	5,6 ± 2,1 (2 - 10)	**p<0,05**
VAS-HDG	2,2 ± 1,7 (0 - 7)	4,7 ± 1,9 (2 - 9)	**p<0,05**
VAS-DGD	1,9 ± 1,7 (0 - 7)	4,0 ± 1,9 (1 - 8)	**p<0,05**
VAS-Yorgunluk	2,6 ± 2,3 (0 - 9)	5,1 ± 2,2 (1 - 9)	**p<0,05**
İnflamatuar bel ağrısı düzeyi-VAS	3,5 ± 2,5 (0 - 9)	6,1 ± 2,4 (0 - 10)	**p<0,05**
Entez bölgerinde ağrı düzeyi-VAS	0,7 ± 1,0 (0 - 4)	3,2 ± 2,4 (0 - 10)	**p<0,05**
Sabah tutukluğu düzeyi-VAS	1,2 ± 1,6 (0 - 8)	4,2 ± 2,8 (0 - 10)	**p<0,05**
Sabah tutukluğu süresi (dk)	15,4 ± 22,5 (0 - 96)	47,5 ± 35,7 (0 - 120)	**p<0,05**

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

Hasta gruplarının depresyon öyküleri, HLA-B27 ve MRG'de sakroileit durumları sorgulandı. HLA-B27 geni FMS (-) grubunda 3 (%7.3)'ünde negatif, 27 (%65.9)'sinde pozitif ve 11 (%26,8)'inde bakılmamış bulundu. FMS (+) grubunda 10 (%18.9)'unde negatif, 29 (%54.7)'unda pozitif ve 14 (%26,4)'ünde bakılmamış bulundu. Gruplar arasında HLA-B27 açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Sakroiliak MRG'de FMS (-) grubunda 10 (%20.8)'unda inflamasyon saptanmamış, 38 (%79.2)'inde inflamasyon saptanmıştır. FMS (+) grubunda 7 (%12.3)'sinde inflamasyon saptanmamış, 50 (%87.7)'inde inflamasyon saptanmıştır. Gruplar arasında MRG'de sakroileit olup olmaması açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). FMS (-) grubunda 5 (%6.9)'inde depresyon öyküsü vardı 67 (%93.1)'sinde depresyon öyküsü yoktu. FMS (+) grubunda ise 20 (%30.3)'sinde depresyon öyküsü vardı 46 (%69.7)'nda depresyon öyküsü yoktu. Gruplar

arasında depresyon öyküsü olup olmaması açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Hasta gruplarının kullandıkları biyolojik ilaçların sayısı, kullanım süreleri ve ilaç değişim süreleri ay olarak sorgulandı. FMS (-) grubunda bir biyolojik ilaç kullanmış 54 (%73) kişi, iki farklı biyolojik ilaç kullanmış 18 (%24,3) kişi ve üç farklı biyolojik ilaç kullanmış 2 (%2,7) kişi bulunmaktaydı. FMS (+) grubunda ise bir biyolojik ilaç kullanmış 37 (%55,2) kişi, iki farklı biyolojik ilaç kullanmış 21 (%31,3) kişi ve üç farklı biyolojik ilaç kullanmış 9 (%13,4) kişi bulunmaktaydı (Şekil 18). FMS (-) grubunda kullandıkları biyolojik ilaç sayısı ortalaması 1,3 ± 0,5 iken FMS(+) grubunun ise kullandıkları biyolojik ilaç sayısı ortalaması 1,6 ± 0,7 idi. Hastaların kullandıkları biyolojik ilaç sayısı FMS (+) grupta istatiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ($p<0,05$). FMS (-) grubunda toplam biyolojik ilaç kullanım süresi ortalaması 57,3 ± 38,6 ay iken FMS(+) grubunun ise toplam biyolojik ilaç kullanım süresi ortalaması 50,2 ± 39,2 ay idi. Gruplar arasında toplam biyolojik ilaç kullanım süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 15).



Şekil 18: FMS(-) ve FMS(+) hasta gruplarının kullandıkları biyolojik ilaç sayıları

Bir farklı biyolojik ilaç kullanan FMS (-) grubundaki hastalarda toplam biyolojik ilaç kullanım süresi ortalaması 46,1 ± 37,2 ay iken FMS(+) grubunda ise toplam biyolojik ilaç kullanım süresi ortalaması 39,1 ± 38 ay idi. Gruplar arasında bir farklı biyolojik ilaç kullanan hastalarda toplam biyolojik ilaç kullanım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 15).

İki farklı biyolojik ilaç kullanan FMS (-) grubundaki hastalarda birinci ilaçtan ikinci ilaca değişim süresi ortalaması 36,8 ± 21,1 ay iken FMS(+) grubunda ise birinci ilaçtan ikinci ilaca değişim süresi ortalaması 34,4 ± 35,2 ay idi. Gruplar arasında birinci biyolojik ilaçtan ikinci ilaca değişim süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Gruplar arasında birinci biyolojik ilaçtan ikinci ilaca değişim süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). İki farklı biyolojik ilaç kullanan FMS (-) grubundaki hastalarda toplam biyolojik ilaç kullanım süresi ortalaması 84,8 ± 20,4 ay iken FMS(+) grubunda ise toplam biyolojik ilaç kullanım süresi ortalaması 60,9 ± 38,5 ay idi. İki farklı biyolojik ilaç kullanan FMS (-) grubundaki hastalarda toplam biyolojik ilaç kullanım süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun bulundu (p<0,05) (Tablo 15).

Üç farklı biyolojik ilaç kullanan FMS (-) grubundaki hastalarda birinci ilaçtan ikinci ilaca değişim süresi ortalaması 31,5 ± 38,9 ay iken FMS(+) grubunda ise birinci ilaçtan ikinci ilaca değişim süresi ortalaması 22,8 ± 24,2 ay idi. Gruplar arasında birinci biyolojik ilaçtan ikinci ilaca değişim süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Üç farklı biyolojik ilaç kullanan FMS (-) grubundaki hastalarda ikinci ilaçtan üçüncü ilaca değişim süresi ortalaması 13 ± 5,7 ay iken FMS(+) grubunda ise ikinci ilaçtan üçüncü ilaca değişim süresi ortalaması 9,3 ± 7,5 ay idi. Gruplar arasında ikinci biyolojik ilaçtan üçüncü ilaca değişim süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Üç farklı biyolojik ilaç kullanan FMS (-) grubundaki hastalarda toplam biyolojik ilaç kullanım süresi ortalaması 111,5 ± 46 ay iken FMS(+) grubunda ise toplam biyolojik ilaç kullanım süresi ortalaması 70,7 ± 33,8 ay idi. Gruplar arasında üç farklı biyolojik ilaç kullanan hastalarda toplam biyolojik ilaç kullanım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 15).

Tablo 15: FMS(-) ve FMS(+) gruplarının biyolojik ilaç kullanım süreleri karşılaştırması

	FMS (-)	FMS (+)	p değeri
Kullandıkları Biyolojik İlaç Sayısı Ortalaması	(n=74) 1,3 ± 0,5 (1-3)	(n=67) 1,6 ± 0,7 (1-3)	**p<0.05**
Toplam Biyolojik İlaç Kullanım Süresi Ortalaması (ay)	(n=74) 57,3 ± 38,6 (1-144)	(n=67) 50,2 ± 39,2 (1-156)	p>0.05
1 Farklı Biyolojik İlaç Kullananlarda Toplam Kullanım Süresi (ay)	(n=54) 46,1 ± 37,2 (1-144)	(n=37) 39,1 ± 38 (1-156)	p>0.05
2 Farklı Biyolojik İlaç Kullananlarda 1. İlaçtan 2. İlaca Değişim Süresi Ortalaması (ay)	(n=18) 36,8 ± 21,1 (10-79)	(n=21) 34,4 ± 35,2 (1-106)	p>0.05
2 Farklı Biyolojik İlaç Kullananlarda Toplam Kullanım Süresi (ay)	(n=18) 84,8 ± 20,4 (43-114)	(n=21) 60,9 ± 38,5 (6-112)	**p<0.05**
3 Farklı Biyolojik İlaç Kullananlarda 1. İlaçtan 2. İlaca Değişim Süresi Ortalaması (ay)	(n=2) 31,5 ± 38,9 (4-59)	(n=9) 22,8 ± 24,2 (3-72)	p>0.05
3 Farklı Biyolojik İlaç Kullananlarda 2. İlaçtan 3. İlaca Değişim Süresi Ortalaması (ay)	(n=2) 13 ± 5,7 (9-17)	(n=9) 9,3 ± 7,5 (1-20)	p>0.05
3 Farklı Biyolojik İlaç Kullananlarda Toplam Kullanım Süresi (ay)	(n=2) 111,5 ± 46 (79-114)	(n=9) 70,7 ± 33,8 (13-118)	p>0.05

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

Hasta gruplarının yorgunluk durumları FACIT Yorgunluk Ölçeği, depresyon ve anksiyete durumları HAD kullanılarak sorgulandı. Hastaların FACIT-F skoru 30'un altında olanlar ciddi yorgunluğu olanlar olarak sınıflandırıldı. HAD skorları 0-7 arası normal, 8-10 arası sınırda ve 11 puan üzeri anormal olarak sınıflandırıldı. FMS (-) grubunda FACIT-F skoru ortalaması 41,5 ± 8,2 iken FMS(+) grubunun ise FACIT-F skoru ortalaması 26,8 ± 8,9 idi. FMS (+) grupta yorgunluk istatiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi (p<0,001). FMS (-) grubunda HAD-A skoru ortalaması 3,2 ± 2,7 iken FMS(+) grubunun ise HAD-A skoru ortalaması 8 ± 4,4 idi. FMS (+) grupta anksiyete skoru istatiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi (p<0,001). FMS (-) grubunda HAD-D skoru ortalaması 3,7 ± 2,8 iken

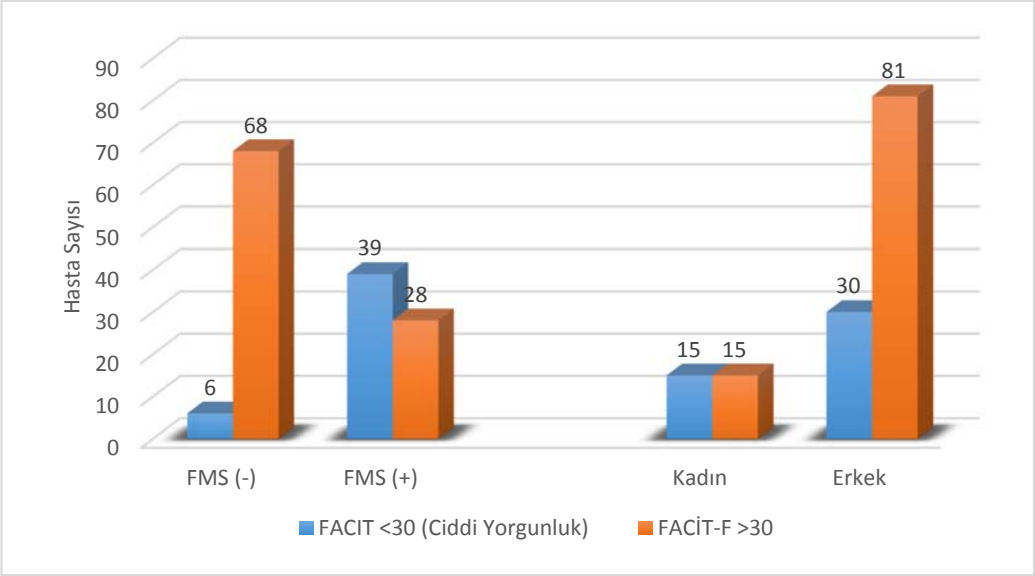
FMS(+) grubunun ise HAD-D skoru ortalaması 7,3 ± 4,0 idi. FMS (+) grupta depresyon skoru istatiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi (p<0,05) (Tablo 16)

Tablo 16: FMS(-) ve FMS(+) gruplarının FACIT-F, HAD-A ve HAD-D karşılaştırması

	FMS (-)	FMS (+)	p değeri
FACIT-F	41,5 ± 8,2 (8-52)	26,8 ± 8,9 (7-46)	**p<0,05**
HAD-A	3,2 ± 2,7 (0-12)	8 ± 4,4 (1-17)	**p<0,05**
HAD-D	3,7 ± 2,8 (0-14)	7,3 ± 4,0 (1-18)	**p<0,05**

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

Hastaların FACIT-F skoru 30'un altında olup ciddi yorgunluğu olanlar ve 30'un üstünde olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların FACIT-F skoru 30'un altında olanlarda yaş ortalaması 38 ± 10,7 iken FACIT-F skoru 30'un üstünde olanlarda yaş ortalaması 36,5 ± 9,7 idi. Hastaların FACIT-F skoru 30'un altında olanlarda BKİ ortalaması 24,9 ± 4,9 iken FACIT-F skoru 30'un üstünde olanlarda BKİ ortalaması 25,8 ± 3,7 idi. Gruplar arasında yaş ve BKİ değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Hastaların FACIT-F skoru 30'un altında olanların 15 (%33,3)'i kadın ve 30 (%66,7)'u erkek iken FACIT-F skoru 30'un üstünde olanların 15 (%15,6)'i kadın ve 81 (%84,4)'i erkek idi (Şekil 19). Kadınlarda ciddi yorgunluk durumu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p<0.05). FMS (-) grubunun 6 (%8,1)'nda FACIT-F skoru 30'un altında ve 68 (%91,9)'inde FACIT-F skoru 30'un üstünde idi. FMS (+) grubunun ise 39 (%58,2)'unda FACIT-F skoru 30'un altında ve 28 (%41,8)'inde FACIT-F skoru 30'un üstünde idi (Şekil 19). FMS (+) olan hastalarda ciddi yorgunluk durumu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p<0.05) (Tablo 17).



Şekil 19: FACIT-F skoruna göre FMS grupları ve cinsiyet dağılımları

Hastaların FACIT-F skoru 30'un altında olanlarda BASDAI ortalama değerleri 4,9 ± 1,9 iken FACIT-F skoru 30'un üstünde olanlarda BASDAI ortalama değeri 2,4 ± 1,6 idi. FACIT-F skoru 30'un altında olanlarda BASFI ortalama değerleri 4 ± 2,5 iken FACIT-F skoru 30'un üstünde olanlarda BASFI ortalama değeri 1,1 ± 1,3 idi. FACIT-F skoru 30'un altında olanlarda ASDAS-ESH ortalama değerleri 2,7 ± 0,9 iken FACIT-F skoru 30'un üstünde olanlarda ASDAS-ESH ortalama değeri 1,8 ± 0,9 idi. FACIT-F skoru 30'un altında olanlarda ASDAS-CRP ortalama değerleri 3 ± 1 iken FACIT-F skoru 30'un üstünde olanlarda ASDAS-CRP ortalama değeri 2 ± 1 idi. FACIT-F skoru 30'un altında olanlarda ESH ortalama değerleri 12,5 ± 13,9 mm/sa iken FACIT-F skoru 30'un üstünde olanlarda ESH ortalama değeri 13,6 ± 14,6 mm/sa idi. FACIT-F skoru 30'un altında olanlarda CRP ortalama değerleri 10,9 ± 17,4 mg/L iken FACIT-F skoru 30'un üstünde olanlarda CRP ortalama değeri 10,4 ± 17,9 mg/L idi. FACIT-F skoru 30'un altında olanlarda HAD-A ortalama değerleri 9,1 ± 4,5 iken FACIT-F skoru 30'un üstünde olanlarda HAD-A ortalama değeri 3,8 ± 3 idi. FACIT-F skoru 30'un altında olanlarda HAD-D ortalama değerleri 8 ± 4,1 iken FACIT-F skoru 30'un üstünde olanlarda HAD-D ortalama değeri 4,3 ± 3,2 idi. FACIT-F skoru 30'un altında olanlarda BASDAI, BASFI, ASDAS-ESH, ASDAS-CRP, HAD-A ve HAD-D ortalama değerleri istatiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ($p<0,05$). Gruplar arasında ESH ve CRP ortalama değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$)(Tablo 17)

Tablo 17: FACIT-F skoruna göre oluşturulan hasta gruplarının laboratuvar ve klinik değişkenlere göre karşılaştırılması

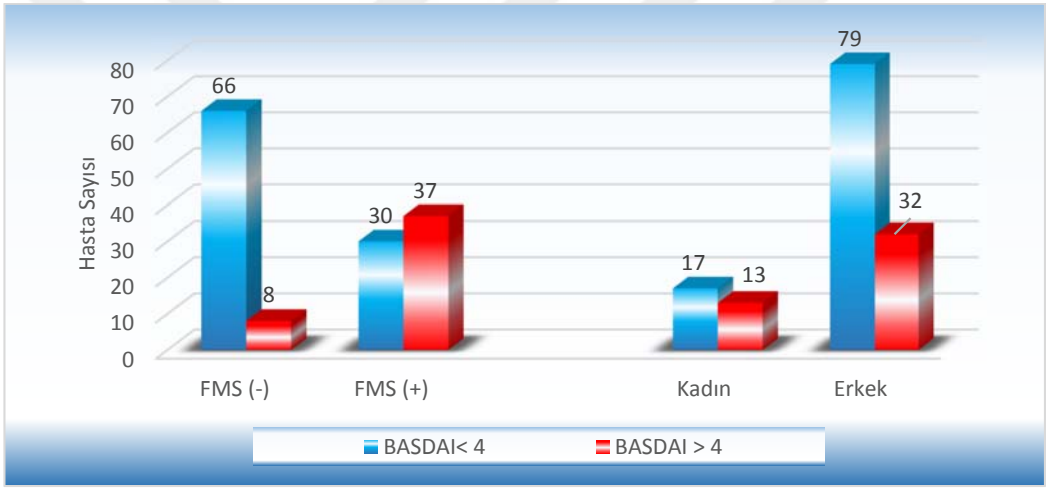
	FACIT<30 n= 45	FACIT≥30 n= 96	p değeri
Yaş	38,1 ± 10,7 (19 - 60)	36,6 ± 9,7 (18 - 61)	>0.05
Cinsiyet (E/K)	30/15 (%66,7 - 33,3)	81/15 (%84,4 - 15,6)	>0.05
FMS(-)/FMS(+)	6/39	68/28	**<0.05**
VKI (kg/m²)	24,9 ± 4,9 (15,20 - 37,18)	25,8 ± 3,7 (15,20 - 34,48)	>0.05
BASDAI	5 ± 1,9 (1,6 - 9,6)	2,4 ± 1,7 (0 - 8)	**<0.05**
BASFI	4 ± 2,5 (0,1 - 9,8)	1,1 ± 1,3 (0 - 7,3)	**<0.05**
ASDAS-ESH	2,7 ± 1 (1,2 – 4,9)	1,8 ± 0,9 (0,4 - 4,1)	**<0.05**
ASDAS-CRP	3 ± 1 (1,4 - 4,5)	2 ± 1 (0,6 - 4,5)	**<0.05**
ESH (mm/sa)	12,9 ± 14,1 (1 - 62)	13,6 ± 14,6 (1 - 63)	>0.05
CRP (mg/L)	11 ± 17,4 (2 - 71,7)	10,3 ± 17,5 (1 - 111)	>0.05
HAD-A	9,1 ± 4,5 (1 - 17)	3,7 ± 3 (0 - 14)	**<0.05**
HAD-D	8 ± 4,1 (1 - 18)	4,2 ± 3,2 (0 - 17)	**<0.05**

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

Hastaların hastalık aktivitesi BASDAI skoru ile değerlendirildi ve 141 hasta iki gruba ayrıldı; Grup A; BASDAI <4 (düşük hastalık aktivitesi), Grup B; BASDAI ≥4 (yüksek hastalık aktivitesi). Hastalardan 96 (%68,1) kişi Grup A da iken, 45 (%31,9) kişi Grup B'de idi. Grup A'da 66 (%68,8) kişi FMS (-) ve 30 (%31,3) kişi FMS (+) grubundaydı. Grup B'de 8 (%17,8) kişi FMS (-) ve 37 (%82,2) kişi FMS (+) grubundaydı (Şekil 20). Yüksek hastalık aktivitesi

(BASDAI≥4) FMS (+) grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,05) (Tablo 18).

Grup A'daki hastaların 17 (%17,7) si kadın ve 79 (%82,3) u erkekti. Grup B'deki hastaların 13 (%28,9) ü kadın ve 32 (%71,1) si erkekti (Şekil 13). Grup A ve Grup B deki hastaların sırasıyla yaş ortalaması 37 ± 9,3 ve 37,2 ± 11,5 idi. Grup A ve Grup B deki hastaların sırasıyla BKİ ortalaması 25,9 ± 3,8 ve 24,6 ± 4,7 idi. Grup A ve Grup B deki hastaların sırasıyla tanı yaşı ortalaması 27,3 ± 8,8 yıl ve 29 ± 11,5 yıl idi. Grup A ve Grup B deki hastaların sırasıyla hastalık süresi ortalaması 115,5 ± 100 ay ve 97,3 ± 84,5 ay idi. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, BKİ, tanı yaşı ve hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 18).



Şekil 20: BASDAI skoruna göre FMS grupları ve cinsiyet dağılımları

BASDAI skoruna göre ayrılmış olan Grup A ve Grup B arasında BASFI, ASDAS-ESH, ASDAS-CRP, HAD-A, HAD-D, MASES, BASMI, ESH, CRP, FACIT-F, FMS-YAİ, FMS-SŞS, VAS, HGD, DGD, VAS-Yorgunluk, kullandığı biyolojik ilaç sayısı, sabah tutukluğu süresi ve Modifiye Schober testi ortalama değerleri karşılaştırıldığında ise tüm parametrelerde, yüksek hastalık aktivitesine sahip Grup B ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.05) (Tablo 18).

Tablo 18: BASDAI skoruna göre oluşturulan hasta gruplarının laboratuvar ve klinik değişkenlere göre karşılaştırılması

	GRUP A (BASDAI<4) n= 96	GRUP B (BASDAI≥4) n= 45	p değeri
Yaş	37 ± 9,3	37,2 ± 11,5	>0.05
Cinsiyet (E/K)	79/17	32/13	>0.05
FMS(-)/FMS(+)	66/30	8/37	**<0.05**
VKI (kg/m²)	25,9 ± 3,8	24,6 ± 4,7	>0.05
Tanı yaşı	27,3 ± 8,8	29 ± 11,5	>0.05
Hastalık Süresi (ay)	115,5 ± 100	97,3 ± 84,5	>0.05
BASFI	0,9 ± 1	4,3 ± 2,4	**<0.05**
ASDAS-ESH	1,6 ± 0,7	3,2 ± 0,7	**<0.05**
ASDAS-CRP	1,8 ± 0,7	3,5 ± 0,9	**<0.05**
ESH (mm/sa)	11,3 ± 13,2	17,8 ± 15,9	**<0.05**
CRP (mg/L)	8,2 ± 16,6	15,5 ± 18,3	**<0.05**
Kullandıkları Biyolojik İlaç Sayısı	1,3 ± 0,6	1,6 ± 0,7	**<0.05**
Sabah Tutukluğu (dk)	16,8 ± 22,6	60,3 ± 34	**<0.05**
Modifiye Schober testi(cm)	4,4 ± 1,4	3,1 ± 1,5	**<0.05**
VAS-Ağrı	2,9 ± 1,6	6,8 ± 1,7	**<0.05**
HGD (VAS)	2,3 ± 1,5	5,8 ± 1,4	**<0.05**
DGD (VAS)	1,9 ± 1,3	5,2 ±1,4	**<0.05**
VAS-Yorgunluk	2,7 ± 2	6,2 ± 1,8	**<0.05**
BASMI	2,2 ± 1,8	4,1 ± 2,3	**<0.05**
MASES	1,6 ± 2,3	6 ± 3,6	**<0.05**
FACIT-F	38,8 ± 8,8	25,5 ± 10,6	**<0.05**
HAD-A	4,4 ± 3,7	7,8 ± 4,7	**<0.05**
HAD-D	4,6 ± 3,7	7,2 ± 3,7	**<0.05**
FMS-YAİ	4,3 ± 3,6	9,6 ± 4,6	**<0.05**
FMS-SŞS	4,2 ± 2,5	7,3 ± 2,2	**<0.05**

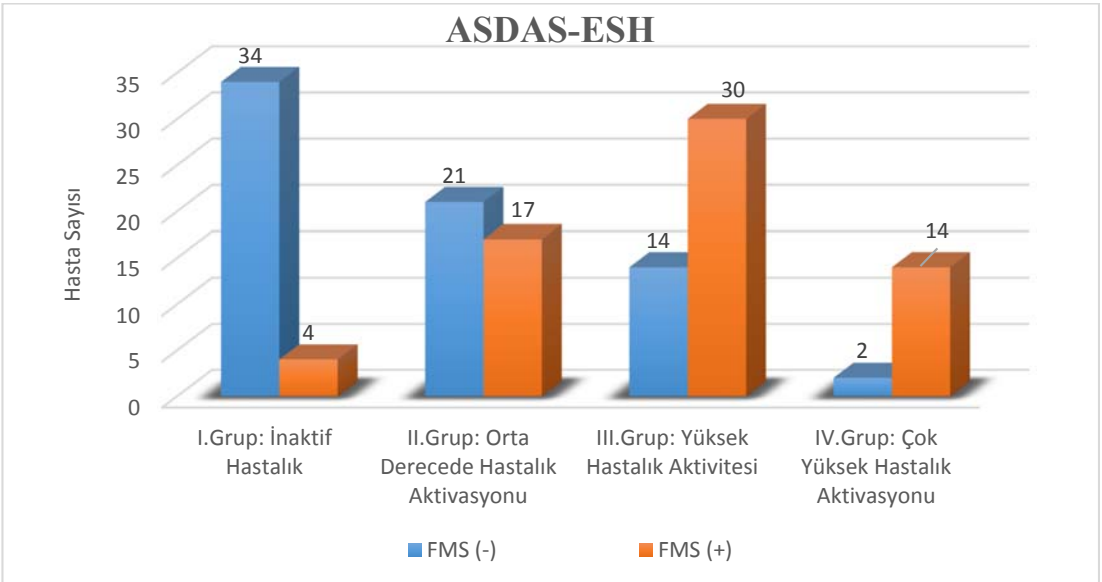
Değerler ortalama ± standart sapma ve kişi sayısı şeklinde verildi.

Hastaların hastalık aktivitesi ASDAS-ESH ve ASDAS-CRP skorları ile değerlendirildi ve hastalar dört gruba ayrıldı; I. Grup: ≤1.3 inaktif hastalık, II. Grup: 1.4-2 orta derecede hastalık aktivasyonu, III. Grup: 2.1-3.5 yüksek hastalık aktivitesi ve IV. Grup: >3.5 çok yüksek hastalık aktivitesi olarak sınıflandırıldı.

Hastaların ASDAS-ESH skorlarına göre oluşturulan gruplardaki hasta sayıları; I. Grup: 38 (%27,9) II. Grup: 38 (%27,9) III. Grup: 44 (%32,4) ve IV. Grup: 16 (%11,8) idi (Şekil 21). Gruplar arasında FMS (-) ve FMS(+) hasta sayıları açısından istatiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı (p<0,05) (Tablo 19)

Tablo 19: ASDAS-ESH'na göre oluşturulan gruplardaki FMS(-) ve FMS(+) hasta sayıları

	FMS (-)	FMS (+)
I. Grup ≤1.3 inaktif hastalık	34 (% 89,5)	4 (% 3,8)
II. Grup 1.4-2 orta derecede hastalık aktivasyonu	21 (% 55,3)	17 (% 44,7)
III. Grup 2.1-3.5 yüksek hastalık aktivitesi	14 (% 31,8)	30 (% 68,2)
IV. Grup >3.5 çok yüksek hastalık aktivitesi	2 (% 12,5)	14 (% 87,5)



Şekil 21: ASDAS-ESH skoruna göre FMS(-) ve FMS(+) grupları dağılımları

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı incelendiğinde E/K oranı I. Grup: 33/5 II. Grup:30/8 III. Grup: 32/12 ve IV. Grup: 12/4 idi. Gruplardaki hastaların yaş ortalaması I. Grup: 36,3 ± 10,1 II. Grup: 36,3 ± 7,2 III. Grup: 38,6 ± 11,4 ve IV. Grup: 37,8 ±10,7 idi. Gruplardaki hastaların tanı yaşı ortalaması I. Grup: 27,3 ± 9,2 II. Grup: 27 ± 6,8 III. Grup: 28,3 ± 11 ve IV. Grup: 32,1 ±12,9 idi. Gruplardaki hastaların BKİ ortalaması I. Grup: 25,5 ± 3,4 II. Grup: 26,1 ± 4 III. Grup: 25,8 ± 4,3 ve IV. Grup: 23,9 ± 4,9 idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, yaş, tanı yaşı ve BKİ ortalaması açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

ASDAS-ESH skoruna göre ayrılmış olan gruplarda BASDAI, BASFI, ESH, CRP, HAD-A, HAD-D, FACIT-F, MASES, BASMI, VAS, HGD, DGD, VAS-Yorgunluk, FMS-YAİ ve FMS-SŞS ortalama değerleri karşılaştırıldığında tüm parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı ($p<0.05$). Gruplar arasında kullandıkları biyolojik ilaç sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 20)

Tablo 20: ASDAS-ESH skoruna göre oluşturulan hasta gruplarının laboratuvar ve klinik değişkenlere göre karşılaştırılması

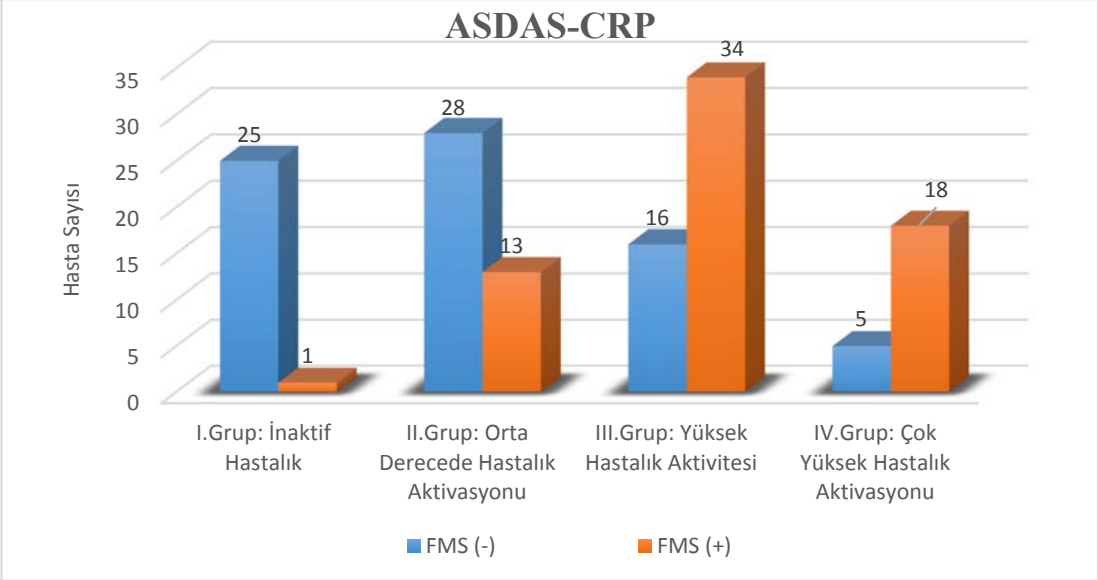
ASDAS-ESH	I. Grup İnaktif hastalık	II. Grup Orta derece HA	III. Grup Yüksek HA	IV. Grup Çok yüksek HA	p değeri
Yaş	36,3 ± 10,1	36,3 ± 7,2	38,6 ± 11,4	37,8 ± 10,7	>0.05
Cinsiyet (E/K)	33/5	30/8	32/12	12/4	>0.05
VKI (kg/m²)	25,5 ± 3,4	26,1 ± 4	25,8 ± 4,3	23,9 ± 4,9	>0.05
Tanı yaşı	27,3 ± 9,2	27 ± 6,8	28,3 ± 11	32,1 ± 12,9	>0.05
VAS-Ağrı	1,8 ±1,4	3,6 ±1,2	5,6 ±1,9	7,5 ±1,3	**<0.05** [a,b,c,d,e]
HGD (VAS)	1,3 ±1,2	2,8 ±1,1	4,7 ±1,6	6,6 ±1,1	**<0.05** [a,b,c,d,e]
DGD (VAS)	1,0 ±1	2,2 ±1,1	4,3 ±1,7	5,7 ±1	**<0.05** [a,b,c,d,e]
VAS-Yorgunluk	2,0 ±1,9	3,2 ±1,9	5 ±2,2	6,6 ±1,5	**<0.05** [b,c,d,e]
Kullandıkları Biyolojik İlaç Sayısı	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,6	1,7 ± 0,9	>0.05
BASDAI	1,2 ± 0,9	2,6 ± 1,1	4,4 ± 1,6	6,4 ± 1,6	**<0.05** [a,b,c,d,e,f]
BASFI	0,5 ± 0,5	1,2 ± 1,1	2,8 ± 2,1	5,6 ± 2,4	**<0.05** [b,c,d,e]
ESH (mm/sa)	4,2 ± 4,9	8,8 ± 8,6	18,5 ± 15	31 ± 17,5	**<0.05** [b,c,d,e]
CRP (mg/L)	2,8 ± 1,8	6,3 ± 11,9	14,2 ± 22	29,7 ± 21,1	**<0.05** [b,c,e,f]
BASMI	1,4 ± 1,3	2,7 ± 1,6	3,6 ± 2,3	4,6 ± 2,5	**<0.05** [a,b,c]
MASES	0,4 ± 0,8	2,6 ± 2,9	4 ± 3,6	7,1 ± 3,5	**<0.05** [a,b,c,e]
FACIT-F	42 ± 7,7	35,8 ± 9,4	29,4 ± 11	24,4 ± 10,8	**<0.05** [a,b,c,d,e]
HAD-A	3,5 ± 3,2	5,3 ± 4,3	6,4 ± 4,1	8,8 ± 5,4	**<0.05** [b,c]
HAD-D	3,6 ± 2,6	5,3 ± 4,2	6,4 ± 3,7	7,9 ± 4,2	**<0.05** [b,c]
FMS-YAİ	2,6 ± 2,3	5,8 ± 4,1	7,8 ± 4,8	10,3 ± 3,9	**<0.05** [a,b,c,e]
FMS-SŞS	3,3 ± 2,2	4,9 ± 2,7	6,6 ± 2,3	6,9 ± 2,3	**<0.05** [a,b,c]

[a]: Grup I ve grup II arasındaki fark
[b]: Grup I ve grup III arasındaki fark
[c]: Grup I ve grup IV arasındaki fark
[d]: Grup II ve grup III arasındaki fark
[e]: Grup II ve grup IV arasındaki fark
[f]: Grup III ve grup IV arasındaki fark

Hastaların ASDAS-CRP skorlarına göre oluşturulan gruplardaki hasta sayıları; I. Grup: 26 (%18,6) II. Grup: 41 (%29,3) III. Grup: 50 (%35,7) ve IV. Grup: 23 (%16,4) idi (Şekil 22). Gruplar arasında FMS (-) ve FMS(+) hasta sayıları açısından istatiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı ($p<0,05$) (Tablo 21)

Tablo 21: ASDAS-CRP'ye göre oluşturulan gruplardaki FMS(-) ve FMS(+) hasta sayıları

	FMS (-)	FMS (+)
I. Grup ≤1.3 inaktif hastalık	25 (% 96,2)	1 (% 3,8)
II. Grup 1.4-2 orta derecede hastalık aktivasyonu	28 (% 68,3)	13 (% 31,7)
III. Grup 2.1-3.5 yüksek hastalık aktivitesi	16 (% 32)	34 (% 68)
IV. Grup >3.5 çok yüksek hastalık aktivitesi	5 (% 21,7)	18 (% 78,3)



Şekil 22: ASDAS-CRP skoruna göre FMS(-) ve FMS(+) grupları dağılımları

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı incelendiğinde E/K oranı I. Grup: 21/5 II. Grup:31/10 III. Grup: 40/10 ve IV. Grup: 18/5 idi. Gruplardaki hastaların yaş ortalaması I. Grup: 33,7 ± 7,7 II. Grup: 38,1 ± 10 III. Grup: 37,7 ± 10,8 ve IV. Grup: 37,4 ±10,4 idi. Gruplardaki hastaların tanı yaşı ortalaması I. Grup: 25,7 ± 7,8 II. Grup: 29,5 ± 8,9 III. Grup: 26,8 ± 9,9 ve IV. Grup: 29,3 ±12,4 idi. Gruplardaki hastaların BKİ ortalaması I. Grup: 25,6 ±

3,5 II. Grup: 26,4 ± 3,9 III. Grup: 24,8 ± 4,1 ve IV. Grup: 25,2 ± 5,1 idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, yaş, tanı yaşı ve BKİ ortalaması açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

ASDAS-CRP skoruna göre ayrılmış olan gruplarda BASDAI, BASFI, ESH, CRP, HAD-A, HAD-D, FACIT-F, MASES, BASMI, VAS, HGD, DGD, VAS-Yorgunluk, FMS-YAİ ve FMS-SŞS ortalama değerleri karşılaştırıldığında tüm parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı ($p<0,05$). Gruplar arasında kullandıkları biyolojik ilaç sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 22)

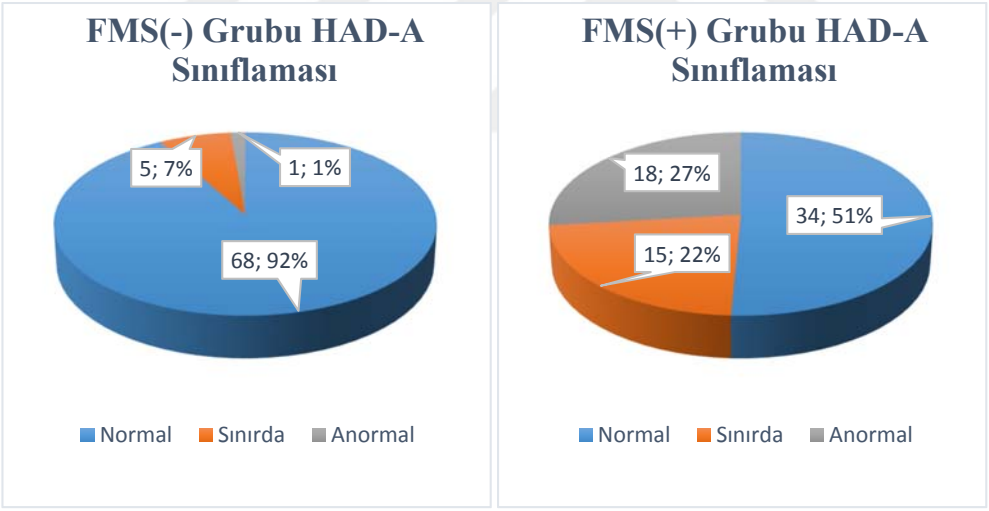
Tablo 22: ASDAS-CRP skoruna göre oluşturulan hasta gruplarının laboratuvar ve klinik değişkenlere göre karşılaştırılması

ASDAS-CRP	I. Grup İnaktif hastalık	II. Grup Orta derece HA	III. Grup Yüksek HA	IV. Grup Çok yüksek HA	p değeri
Yaş	33,7 ± 7,7	38,1 ± 10	37,7 ± 10,8	37,4 ± 10,4	>0.05
Cinsiyet (E/K)	21/5	31/10	40/10	18/5	>0.05
VKI (kg/m²)	25,6 ± 3,5	26,4 ± 3,9	24,8 ± 4,1	25,2 ± 5,1	>0.05
Tanı yaşı	25,7 ± 7,8	29,5 ± 8,9	26,8 ± 9,9	29,3 ± 12,4	>0.05
VAS-Ağrı	1,1 ± 1,1	3,4± 1	5 ± 2	7,2 ± 1,4	**<0,05** [a,b,c,d,e,f]
HGD (VAS)	0,6 ± 0,7	2,6± 1	4,2 ± 1,6	6,3 ± 1,3	**<0,05** [a,b,c,d,e,f]
DGD (VAS)	0,5 ± 0,6	2,2± 1	3,5 ± 1,7	5,6 ± 1,2	**<0,05** [a,b,c,d,e,f]
VAS-Yorgunluk	1,3 ± 1,9	3,4± 2	4,2 ± 2,4	6,2 ± 1,7	**<0,05** [a,b,c,e,f]
Kullandıkları Biyolojik İlaç Sayısı	1,3 ± 0,5	1,3± 0,6	1,5 ± 0,6	1,6 ± 0,8	>0.05
BASDAI	0,8 ± 0,9	2,3 ± 0,8	3,9 ± 1,6	5,8 ± 1,8	**<0,05** [a,b,c,d,e,f]
BASFI	0,3 ± 0,4	1,1 ± 1,2	2,3 ± 2	4,8 ± 2,6	**<0,05** [a,b,c,d,e,f]
ESH (mm/sa)	7,9 ± 8,7	7,7 ± 9,4	12,5 ± 12,4	30 ± 17,3	**<0.05** [c,e,f]
CRP (mg/L)	2,5 ± 1,3	3 ± 1,7	10,4 ± 19,1	32,4 ± 21	**<0.05** [b,c,d,e,f]
BASMI	1,6 ± 1,5	2,1± 1,9	3,4 ± 2	4,5 ± 2,4	**<0,05** [b,c,d,e]
MASES	0,2 ± 0,5	1,7± 2,5	4,1 ± 3,4	5,4 ± 3,5	**<0,05** [b,c,d,e]
FACIT-F	45,6 ± 5,6	36,3 ± 8,5	31,2 ± 11	26,7 ± 10,5	**<0.05** [a,b,c,e]
HAD-A	2,9 ± 3,2	4,6 ± 3,4	6,6 ± 4,4	7,1 ± 5	**<0.05** [b,c]
HAD-D	2,9 ± 2,8	4,9 ± 4	6,3 ± 3,3	6,9 ± 4,2	**<0.05** [b,c]
FMS-YAİ	1,7 ± 1,7	5 ± 3,4	7,5 ± 4,8	8,9 ± 4,2	**<0.05** [a,b,c,e]
FMS-SŞS	2,4 ± 2,1	4,7 ± 2,3	6,3 ± 2,6	6,6 ± 2,8	**<0.05** [a,b,c]

[a]: Grup I ve grup II arasındaki fark
[b]: Grup I ve grup III arasındaki fark
[c]: Grup I ve grup IV arasındaki fark
[d]: Grup II ve grup III arasındaki fark
[e]: Grup II ve grup IV arasındaki fark
[f]: Grup III ve grup IV arasındaki fark

Hastaların anksiyete ve depresyon durumları HAD-A ve HAD-D skorları ile değerlendirildi ve hastalar skorlarına göre üç gruba ayrıldı; 0-7 puan: Normal, 8-10 puan: Sınırda ve ≥11 puan: Anormal olarak sınıflandırıldı.

HAD-A skoruna göre ayrılan gruplar arasında cinsiyet dağılımı incelendiğinde E/K oranı Normal: 83/19 Sınırda: 15/5 ve Anormal: 13/6 idi. Gruplardaki hastaların yaş ortalaması Normal: 37,1 ± 10 Sınırda: 38,4 ± 11 ve Anormal: 35,2 ± 8,7 idi. Gruplardaki hastaların tanı yaşı ortalaması Normal: 28 ± 9,8 Sınırda: 28,8 ± 10 ve Anormal: 26,5 ± 9,5 idi. Gruplardaki hastaların BKİ ortalaması Normal: 25,2 ± 4,2 Sınırda: 26,9 ± 4,5 ve Anormal: 25,4 ± 3,2 idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, yaş, tanı yaşı ve BKİ ortalaması açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Gruplar incelendiğinde FMS(-) /FMS(+) oranı Normal: 68/34 Sınırda: 5/15 ve Anormal: 1/18 idi (Şekil 23). Gruplar arasında FMS (-) ve FMS(+) hasta sayıları açısından istatiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı ($p<0.05$). Grupların depresyon öyküleri incelendiğinde depresyon öyküsü olan/olmayan oranı Normal: 9/90 Sınırda: 6/14 ve Anormal: 10/9 idi. Gruplar arasında depresyon öyküsü açısından istatiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı ($p<0,05$).



Şekil 23: HAD-A sınıflamasına göre FMS(-) ve FMS(+) grupları dağılımları

HAD-A skoruna göre ayrılmış olan gruplarda BASDAI, BASFI, ASDAS-ESH, ASDAS-CRP, FACIT-F ortalama değerleri karşılaştırıldığında tüm parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı ($p<0.05$). ESH ve CRP ortalama değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23: HAD-A skoruna göre oluşturulan hasta gruplarının laboratuvar ve klinik değişkenlere göre karşılaştırılması

HAD-A	Normal 0-7 puan	Sınırda 8-10 puan	Anormal ≥11 puan	p değeri
Yaş	37,1 ± 10 (18 - 61)	38,4 ± 11 (19 - 58)	35,2 ± 8,7 (21 - 48)	>0.05
Cinsiyet (E/K)	83/19	15/5	13/6	>0.05
VKI (kg/m²)	25,2 ± 4,2 (15,20 - 34,48)	26,9 ± 4,5 (20,24 - 37,18)	25,4 ± 3,2 (20,20 - 31,22)	>0.05
Tanı yaşı	28 ± 9,8 (8 – 58,5)	28,8 ± 10 (14 - 46)	26,5 ± 9,5 (9,6 – 43,8)	>0.05
FMS(-)/FMS(+)	68/34	5/15	1/18	**<0.05**
Depresyon öyküsü Var/Yok	9/90	6/14	10/9	**<0.05**
BASDAI	2,7 ± 1,8 (0 - 8)	3,2 ± 1,7 (0,6 – 6,7)	5,9 ± 2,1 (1,8 – 9,6)	**<0.05** [b,c]
BASFI	1,5 ± 1,9 (0 – 9,8)	2,5 ± 2,3 (0,1 – 7,6)	4,2 ± 2,4 (0,9 - 8)	**<0.05** [b,c]
ASDAS-ESH	2 ± 1 (0,4 – 4,7)	2,1 ± 1 (0,6 - 4)	2,8 ± 1 (1,2 – 4,9)	**<0.05** [b]
ASDAS-CRP	2,2 ± 1,1 (0,6 – 4,9)	2,4 ± 1,1 (1,1 – 4,7)	3,1 ± 1,1 (1,2 – 5,5)	**<0.05** [b]
ESH (mm/sa)	14 ± 14,5 (1 - 62)	13,5 ± 17,4 (2 - 63)	8,9 ± 9,3 (1 - 37)	>0.05
CRP (mg/L)	11,2 ± 18,8 (1 - 111)	11 ± 16,5 (2 – 54,3)	7 ± 11,7 (2 – 49,4)	>0.05
FACIT-F	38,5 ± 9,1 (16 - 52)	29 ± 7,2 (16 - 40)	19 ± 8,9 (7 - 37)	**<0.05** [a,b,c]

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

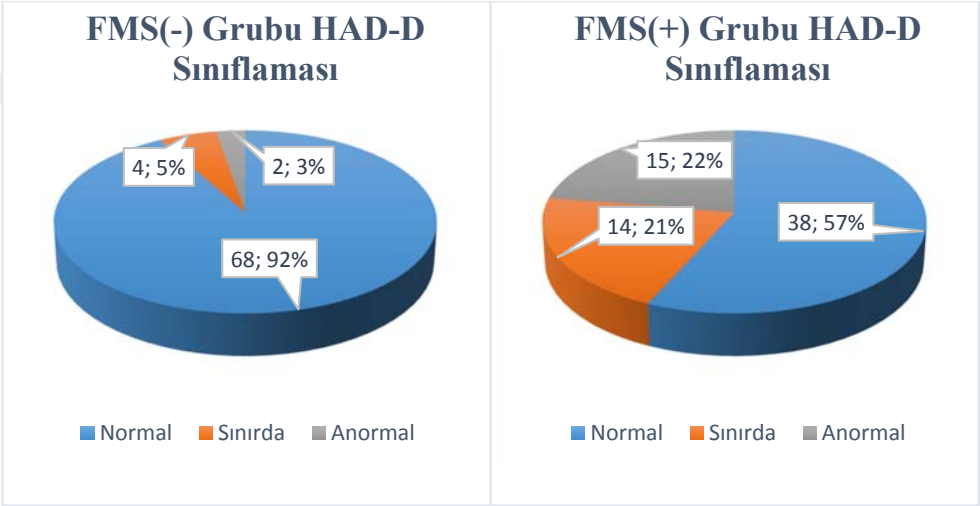
[a]: Grup I ve grup II arasındaki fark

[b]: Grup I ve grup III arasındaki fark

[c]: Grup II ve grup III arasındaki fark

HAD-D skoruna göre ayrılan gruplar arasında cinsiyet dağılımı incelendiğinde E/K oranı Normal: 83/23 Sınırda: 16/2 ve Anormal: 12/5 idi. Gruplardaki hastaların yaş ortalaması Normal: 37 ± 10,1 Sınırda: 37 ± 9,5 ve Anormal: 37 ± 10,3 idi. Gruplardaki hastaların tanı yaşı ortalaması Normal: 28,3 ± 9,4 Sınırda: 24,7 ± 11,3 ve Anormal: 28,9 ± 9,7 idi. Gruplardaki

hastaların BKİ ortalaması Normal: 25,4 ± 4,3 Sınırda: 25,5 ± 3,7 ve Anormal: 26,3 ± 3,3 idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, yaş, tanı yaşı ve BKİ ortalaması açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Gruplar incelendiğinde FMS(-) /FMS(+) oranı Normal: 68/38 Sınırda: 4/14 ve Anormal: 2/15 idi (Şekil 24). Gruplar arasında FMS (-) ve FMS(+) hasta sayıları açısından istatiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı (p<0.05). Grupların depresyon öyküleri incelendiğinde depresyon öyküsü olan/olmayan oranı Normal: 12/92 Sınırda: 6/11 ve Anormal: 7/10 idi. Gruplar arasında depresyon öyküsü açısından istatiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı (p<0.05).



Şekil 24: HAD-D sınıflamasına göre FMS(-) ve FMS(+) grupları dağılımları

HAD-D skoruna göre ayrılmış olan gruplarda BASDAI, BASFI, ASDAS-ESH, ASDAS-CRP, FACIT-F ortalama değerleri karşılaştırıldığında tüm parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı (p<0.05). ESH ve CRP ortalama değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 24).

Tablo 24: HAD-D skoruna göre oluşturulan hasta gruplarının laboratuvar ve klinik değişkenlere göre karşılaştırılması

HAD-D	Normal 0-7 puan	Sınırda 8-10 puan	Anormal ≥11 puan	p değeri
Yaş	37 ± 10,1 (18 - 61)	37 ± 9,5 (23 - 58)	37 ± 10,3 (21 - 56)	>0.05
Cinsiyet (E/K)	83/23	16/2	12/5	>0.05
VKI (kg/m²)	25,4 ± 4,3 (15,2 - 37,18)	25,5 ± 3,7 (17,96 - 33,56)	26,3 ± 3,3 (20,38 - 31,7)	>0.05
Tanı yaşı	28,3 ± 9,4 (10 - 58,5)	24,7 ± 11,3 (8 - 53,7)	28,9 ± 9,7 (9,6 - 44,6)	>0.05
FMS(-)/FMS(+)	68/38	4/14	2/15	**<0.05**
Depresyon öyküsü Var/Yok	12/92	6/11	7/10	**<0.05**
BASDAI	2,7 ± 1,9 (0 - 8)	4,5 ± 1,6 (2 - 7,4)	5,3 ± 2,5 (1,8 - 9,6)	**<0.05** [a,b]
BASFI	1,5 ± 1,9 (0 - 7,5)	3,3 ± 2,5 (0,3 - 9,8)	3,8 ± 2,6 (0,9 - 8)	**<0.05** [a,b]
ASDAS-ESH	1,9 ± 1 (0,4 - 4,7)	2,8 ± 0,7 (1,5 - 4,1)	2,6 ± 1,1 (1,2 - 4,9)	**<0.05** [a,b]
ASDAS-CRP	2,2 ± 1,1 (0,6 - 4,9)	3,1 ± 0,8 (1,9 - 4,3)	2,8 ± 1,2 (1,2 - 5,5)	**<0.05** [a,b]
ESH (mm/sa)	13 ± 14,7 (1 - 62)	18,3 ± 14,8 (2 - 63)	8,5 ± 9,4 (2 - 37)	>0.05
CRP (mg/L)	10,7 ± 18,8 (1 - 111)	13,3 ± 15,1 (2 - 52,3)	6,2 ± 12 (2 - 49,4)	>0.05
FACIT-F	38,1 ± 9,2 (16 - 52)	25,6 ± 9,6 (8 - 40)	21,7 ± 9,9 (7 - 37)	**<0.05** [a,b]

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

[a]: Grup I ve grup II arasındaki fark

[b]: Grup I ve grup III arasındaki fark

[c]: Grup II ve grup III arasındaki fark

5. TARTIŞMA

SpA, aksiyal ve periferal eklem tutulumu ve eklem dışı organ tutulumlarıyla seyreden, ortak genetik, radyolojik ve klinik bulgular içeren inflamatuar bir hastalık grubudur. Yaygın kas iskelet sistemi ağrıları, yorgunluk, uyku problemleri, kognitif bozukluklar, tutukluk, bazı somatik yakınmalar ve belli vücut bölgelerinde hassasiyet ile seyreden FMS ile SpA grubu hastalıkların ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). Bu çalışmada; biyolojik tedavi alan, 2016 ACR FMS Sınıflandırma kriterlerine göre FMS olan ve olmayan SpA hastalarında klinik değerlendirme parametreleri, biyolojik ilaç öyküsü (kullanılan biyolojik ajan sayısı, ilaç kullanım süresi, ilaç değişimleri), ağrı, yorgunluk, depresyon ve anksiyete üzerine iki grup arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Çalışmamızda FMS(+) grubunda BASDAI, BASFI, ASDAS-ESH, ASDAS-CRP, BASMI, MASES skorları ve kullanılan biyolojik ilaç sayısı anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Gruplar arasında ESH, CRP ve biyolojik ilaç değişim ve toplam süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı. FMS(+) grubunda ağrı, yorgunluk, depresyon ve anksiyete anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Çalışmaya dâhil edilen SpA hastalarının yaş ortalaması FMS (-) grubunda 36,0 ± 9,4 yıl iken FMS (+) grubunda yaş ortalaması 38,1 ± 10,4 yıl idi. Hastalık tanı yaşı ortalaması FMS (-) grubunda 26,6 ± 9,1 yıl ve FMS (+) grubunda ise 29,3± 10,1 yıl idi. SpA grubu hastalıkların, özellikle AS, genç erişkin dönem hastalığı olduğu ve sıklıkla 3. dekad başlangıçlı olduğu bilinmektedir (197, 198). Çalışmamızda SpA başlangıç yaşı literatür ile benzer bulunmuştur.

SpA'da, özellikle AS, diğer romatolojik hastalıkların aksine erkek cinsiyet hâkimiyeti vardır ve yaklaşık olarak 2/1 ile 3/1 oranındadır(44, 59, 197). SpA'lı hastalar arasında fibromiyalji sıklığının kadın cinsiyette yüksek olduğunun gösterildiği çalışmalarda mevcuttur (11, 12, 16, 197, 199, 200). Bizim çalışmamıza alınan SpA hastalarının hem FMS (-) hem de FMS (+) gruplarında erkek cinsiyet hâkimiyeti mevcuttu. Bu duruma SpA grubu hastalıkların erkek cinsiyette daha fazla görülmesinin ve buna bağlı olarak poliklinik başvurularının da daha fazla olmasının sebep olduğu düşünüldü. Çalışmaya alınan SpA hastalarının FMS (+) grubunda kadın cinsiyet sayısı FMS (-) grubundan daha yüksekti; ancak iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Yapılan çalışmalarda AS hastalarının genel popülasyondan daha yüksek VKİ oranlarına sahip olduğu, FMS hastalarının ise fazla kilolu ve obeziteyle yakın ilişkisi

olduğu bildirilmiştir (201, 202). VKİ ve cinsiyetin TNF yanıtı ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada; axSpA hastalarında kadın ve aşırı kilolu veya obez olmanın anti-TNF ilaçları ile tedavide daha düşük başarı oranı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (203). Çalışmamızda FMS(-) ve FMS(+) gruplarının VKİ ortalamaları sırasıyla fazla kilolu ve normal grupta olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Sigara kullanımının SpA üzerine mekanizması tam olarak bilinmese de, hem insidans hem de radyolojik progresyon üzerinde etkileri görülmüştür (204, 205). Çalışmamızda FMS (-) ve FMS (+) grupları arasında sigara içme durumları açısından anlamlı fark saptanmadı. Benzer bir çalışmada da FMS(+) ve FMS (-) grupların sigara içme durumları arasında fark saptanmamıştır (16, 17). Çalışmamızda sigara kullananlar arasında içtikleri sigaranın paket/yıl ortalama değerleri FMS (+) grupta daha yüksekti; ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

AS'li hastalarda FMS eşlik edip etmemesine göre akut faz cevabının değerlendirildiği bir çalışmada; ESH ve CRP düzeylerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (11). Yapılan başka bir çalışmada ise, fibromiyalji olan ve olmayan AS hastalarının karşılaştırılmasında ESH düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmazken, CRP düzeyleri fibromiyalji olmayan AS hastalarında daha yüksek düzeylerde bulunmuştur (13). Bir başka çalışmada ise FMS olan ve olmayan SpA hastaları arasında CRP düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (16). Çalışmamızda FMS (-) ve FMS (+) grupları arasında ESH ve CRP düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmazken her iki grup ortalaması da referans değerlerin üzerindeydi. Çalışmamızdaki bulgular literatür ile örtüşmektedir.

Çalışmamızda VAS-Ağrı, VAS-HGD, VAS-DGD ve VAS-Yorgunluk skorları FMS(+) grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Yapılan bir çalışmada; VAS-HGD skorlarının, FMS olan ve olmayan AS hastalarının karşılaştırılmasında FMS(+) grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu sonucuna ulaşılırken, VAS-DGD skorlarında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (13). Yapılan başka bir çalışmada ise VAS-HGD skorları FMS(+) grubunda FMS(-) grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (16). VAS-Ağrı, VAS-HGD, VAS-DGD ve VAS-Yorgunluk skorları arasındaki farkın sübjektif şikâyetlerin, yorgunluğun ve ağrı intoleransının ön planda olduğu FMS semptomlarından daha fazla etkilenmiş olmalarıyla ve değerlendiren hekimin ise bunları göz ardı etmeyişiyle ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü.

Literatürde, SpA'ya FMS eşlik eden hastaların BASDAI skorunun FMS eşlik etmeyen SpA hastalarına göre daha yüksek olduğunun ortaya konulduğu birçok çalışma mevcuttur (11, 13, 14, 16, 199, 206, 207). Çalışmamızda FMS(+) grubunun BASDAI skoru literatüre benzer şekilde FMS(-) grubunda olan hastalardan anlamlı düzeyde yüksekti. SpA grubu hastalıklar inflamasyon ile seyreden bir hastalık olmasına rağmen, ESH ve CRP gibi akut faz reaktanları diğer inflamatuar romatolojik hastalıkların aksine, SpA'da hastalık aktivitesini değerlendirmede çok spesifik değildir (208). BASDAI skoru hesaplamasında kullanılan AFR ölçümü içermeyen VAS ölçeklerinin tamamı FMS kliniğiyle örtüşmektedir. BASDAI skoru hesaplamasında herhangi bir laboratuvar tetkikinin kullanılmaması skoru inflamasyona spesifik olmaktan uzaklaştırmaktadır. FMS ve AS'de BASDAI skorlarını karşılaştıran bir çalışmada FMS grubunda AS grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek skorlar elde edilmiştir. BASDAI skorunun sübjektif ölçütlerden oluşması sebebiyle hastalık aktivitesinden daha çok fonksiyonel bozulma kaynaklı yükselebileceği bildirilmiştir (206). İnflamasyon ve eklem hasarına yol açmayan bir hastalık olan FMS'de elektrokutanöz ve termal uyarılarla daha düşük ağrı eşiği ve düşük ağrı toleransı tespit edilmiştir (209). Bu bulgular FMS'de ağrıdan kas iskelet sisteminin tek başına sorumlu olmadığını, santral sinir sistemi ağrı yolaklarını da içine alan kompleks bir patogenezin sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sebeple BASDAI skoru gibi ağrı ile ilgili parametreleri olan sorgulamalarda yüksek skorlar elde edilebilmektedir (206). Çalışmamızda FMS (+) grubunda saptanan yüksek değerler düşünüldüğünde, FMS'nin mental, sosyal ve fiziksel birçok fonksiyon üzerinde yarattığı fonksiyon kaybının rol oynadığı düşünüldü. BASDAI skorunun objektif olmamasına, hastaların sübjektif yakınmalarına dayanmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda değerlendirilen BASFI skorunun da, FMS(+) grubunda anlamlı düzeyde yüksek olması, FMS'nin fonksiyonellik üzerine olan etkisini desteklemektedir. Literatürde de benzer şekilde SpA hastalarında FMS (+) olan hastalarda FMS(-) olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek BASFI skorları saptanmıştır (13, 16, 199, 207).

ASDAS-ESH ve ASDAS-CRP skorları; ölçümlerinde kullanılan laboratuvar testleri haricinde BASDAI ile benzerlik göstermektedir. Literatürde AS hastalık aktivitesi değerlendirilmesinde BASDAI ile ASDAS-ESH ve ASDAS-CRP karşılaştırılması yapılan çalışmalarda, her iki skorlama sisteminin de başarılı ve benzer sonuçlar verdiği ancak ASDAS-ESH ve ASDAS-CRP skorlarının hastalık aktivitesine daha duyarlı olduğu belirtilmiştir (192, 210-212). Çalışmamızda FMS(+) grubunun ASDAS-ESH ve ASDAS-

CRP skorları BASDAI skorları ile benzer şekilde FMS(-) grubunda olan hastalardan anlamlı düzeyde yüksekti.

SpA'da FMS'nin hastalık aktivitesi ve tedavi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; FMS eşlik eden hastalarının FMS eşlik etmeyen hastalara göre iki yıl sonunda ilk TNF inhibitörü tedavisine başlama oranı açısından fark bulunmazken, ilk TNF inhibitöründe kalma oranı daha düşük bulundu (16). Ax-SpA hastalarında FMS eşlik etmesinin TNF inhibitörü etkinliği üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; SpA'ya FMS eşlik etmesinin negatif TNF inhibitörü cevabı ile ilişkili olduğu ve negatif TNF inhibitörü cevabının değerlendirme yöntemi ile ilişkili olduğu sonucuna varıldı (17). Yüksek entezit veya BASDAI skorlarının FMS ve erken nr-axSpA'da TNF yanıtı ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada 12 haftalık ETA tedavisi sonrası ASAS40 veya ASAS parsiyel remisyon üzerinde etkisi bulunmamıştır (213). SpA'ya FMS'nin eşlik ettiği hastalarda TNF yanıtının araştırıldığı başka bir çalışmada; biyolojik tedaviye yanıtı önemli ölçüde etkilemediği bulunmuştur. Yine aynı çalışmada yüksek hastalık aktivitesi olanların FMS açısından değerlendirilmesi ve FMS yönüyle ek tedavisinin yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (214). Çalışmamızda FMS(+) grubunun kullandığı farklı biyolojik ilaç sayısı FMS(-) grubundan anlamlı düzeyde yüksekti. Bu duruma FMS eşlik eden SpA hastalarında klinik değerlendirme parametreleri ile daha yüksek hastalık aktivitesi bulunmasının ve bu durumun ilaç etkisizliği olarak değerlendirilip ilaç değişimi yapılmasının sonucu olduğu düşünüldü. Ortalama ilaç değişim zamanları FMS(+) grubunda daha erken olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda BASDAI ve ASDAS skorlarına göre yüksek hastalık aktivitesi FMS(+) grubunda daha fazla olmasından dolayı bu hastaların sonraki takiplerinde ilaç değişimi olabileceği de öngörülmektedir. İlaç değişim zamanları arasında anlamlı fark olmamasının çalışmaya alınan hasta sayısı ile ilişkili olduğu düşünüldü. Daha geniş kapsamlı ve uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmaya katılan tüm hastalar BASDAI skorlarına göre düşük(<4) ve yüksek hastalık aktivitesi(≥4) olarak iki gruba ayrıldı. Ayrıca ASDAS-ESH ve ASDAS-CRP skorlarına göre remisyon (≤1,3), orta derecede HA (1,4-2), yüksek HA (2,1-3,5) ve çok yüksek HA (>3,5) olarak dört gruba ayrıldı. BASDAI ≥4 olan grupta FMS (+) hasta sayısı anlamlı düzeyde yüksekti. BASDAI ≥4 olan grupta BASFI, ASDAS-ESH, ASDAS-CRP, HAD-A, HAD-D, MASES, BASMI, ESH, CRP, FMS-YAİ, FMS-SŞS, VAS, HGD, DGD, VAS-Yorgunluk, kullandığı biyolojik ilaç sayısı, sabah tutukluğu süresi ve Modifiye Schober

testi ortalama değerleri anlamlı düzeyde yüksekti. BASDAI ≥4 olan grupta FACIT-F skorları ise anlamlı düzeyde düşüktü. ASDAS-ESH ve ASDAS-CRP skorlarına göre oluşturulan yüksek HA ve çok yüksek HA olan gruplarda FMS (+) hasta sayısı anlamlı düzeyde yüksekti. Gruplar arasında BASDAI, BASFI, HAD-A, HAD-D, MASES, BASMI, ESH, CRP, FMS-YAİ, FMS-SŞS, VAS, HGD, DGD, VAS-Yorgunluk, sabah tutukluğu süresi ve Modifiye Schober testi ortalama değerleri anlamlı fark saptandı. Gruplar arasında kullandıkları biyolojik ilaç sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı. BASDAI, ASDAS-ESH ve ASDAS-CRP skorlarına göre FMS sıklığının hastalık aktivitesi ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu görüldü. Hem SpA grubu hastalıklar hem de FMS benzer klinik değerlendirme ve semptomları içermesinden dolayı aktif SpA kliniğine sahip hastalarda FMS kriterlerinin daha kolay karşılanmasının bu duruma sebep olabileceği düşünüldü. Hastalardaki semptomların ön planda SpA hastalığına mı FMS'ye mi bağlı olduğu ayırt edilmeli ve buna göre tedavi planı belirlenmelidir.

SpA'da hastaların spinal mobilite skorlarının değerlendirildiği BASMI, çalışmamızda FMS(+) ve FMS(-) olan iki grupta incelendi ve karşılaştırıldı. FMS (+) tanılı grubunun BASMI skorları anlamlı düzeyde yüksek saptandı. SpA hastalarındaki spinal mobilite kısıtlılıkları buna bağlı ortaya çıkan kas iskelet sistemi ağrıları, fonksiyonel kısıtlılıklar, ağrı ve pozisyona bağlı uyku bozuklukları gibi durumlar FMS'nin birçok kriterini karşılayabilmektedir. Çalışmamızda bulduğumuz FMS(+) grup ile BASMI ilişkisinde belirleyici rolün, yüksek BASMI skoruna bağlı olarak FMS kriterlerinin daha kolay karşılanması ve FMS hastalarının ağrı intoleransının artması olduğu düşünüldü.

SpA grubu hastalıklarda tutulan entez bölgelerinin kullanıldığı MASES noktaları ile 1990 ACR FMS sınıflama kriterlerinde belirtilen hassas noktaların klinik olarak benzer olduğu ortaya koyulmuştur (215). Yüksek BASDAI veya entezitli hastalar fibromiyalji açısından değerlendirilmelidir; bununla birlikte, bu durum SpA tanısını dışlamaz ve anti-TNF tedavisi gerekebilir (213). Literatürde yapılan çalışmalarda, FMS eşlik eden AS hastalarında geçirilmiş ya da mevcut entezit bulgusunun FMS eşlik etmeyen AS hastalarından anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (14, 16). Çalışmamızda değerlendirilen MASES skorları FMS(+) grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Bunun MASES skorunun belirlenmesinde kullanılan 13 entez bölgesinin FMS hassas noktalarıyla anatomik benzerlik göstermesi, FMS hastalarının ağrı intoleransının artması, FMS de görülen yaygın vücut hassasiyeti ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Yorgunluk, romatizmal hastalıklarda giderek daha da önemli bir klinik durum olarak kabul edilmektedir (216). FMS(+) SpA hastaları yaşam kalitesi açısından önemli ölçüde daha kötü olduğunu bildirmiş ve orta veya şiddetli düzeyde duygudurum bozukluğu ve klinik olarak önemli yorgunluğa sahip olma olasılıkları daha yüksek bulunmuştur(217). Çalışmaya alınan hastaların FACIT-F skorları FMS(+) grubunda anlamlı düzeyde düşük saptandı. FMS(+) grubundaki hastalar anlamlı düzeyde daha yorgundu. FACIT-F skorlarına göre ciddi yorgunluk (<30) ve ciddi yorgunluğu olmayanlar olarak iki gruba ayrılan hastalarda ciddi yorgunluk FMS (+) grupta anlamlı düzeyde yüksekti. Ciddi yorgunluğu olan hastalarda BASDAI, BASFI, ASDAS-ESH, ASDAS-CRP, MASES, BASMI gibi diğer değerlendirme parametreleri anlamlı düzeyde yüksekti.

FMS eşlik eden SpA hastaları FMS eşlik etmeyenlere göre HAD anksiyete ve depresyon alt ölçekleri daha yüksek puanlara sahipti (217). Çalışmaya alınan hastaların HAD-A skorları FMS(+) grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptandı. HAD-A skorlarına göre normal (≤7), sınırda (8-10) ve anormal (≥11) olarak üç gruba ayrıldı. HAD-A skorlarına göre anormal (≥11) olanlarda depresyon öyküsü daha fazlaydı. Gruplar arasında BASDAI, BASFI, ASDAS-ESH, ASDAS-CRP ortalama değerleri arasında anlamlı düzeyde fark saptandı. Bu parametrelerde anormal (≥11) grupta skorlar daha yüksekti. Gruplar arasında ESH ve CRP ortalama değerleri arasında fark saptanmadı. Gruplar arasında FACIT-F ortalama değerleri arasında anlamlı düzeyde fark saptandı. HAD-A skoru arttıkça yorgunluk düzeyinin arttığı görüldü. HAD-A skorlarına göre ayrılan grupların BASDAI, BASFI, ASDAS-ESH, ASDAS-CRP skorları arasında fark varken, ESH ve CRP düzeyleri arasında fark olmaması anksiyetesi fazla olan hastaların sübjektif olarak ağrılarını daha yüksek ifade etmelerinden dolayı olduğu düşünüldü.

Literatürde yapılan bir çalışmada yüksek entezit veya BASDAI skorlarının depresyon ile ilişkili olduğu görülmüştür (213). Çalışmaya alınan hastaların HAD-D skorları FMS(+) grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptandı. HAD-D skorlarına göre normal (≤7), sınırda (8-10) ve anormal (≥11) olarak üç gruba ayrıldı. HAD-D skorlarına göre anormal (≥11) olanlarda depresyon öyküsü daha fazlaydı. Gruplar arasında BASDAI, BASFI, ASDAS-ESH, ASDAS-CRP ortalama değerleri arasında anlamlı düzeyde fark saptandı. Bu parametrelerde sınırda (8-10) ve anormal (≥11) olan gruplarda skorlar daha yüksekti. Gruplar arasında ESH ve CRP ortalama değerleri arasında fark saptanmadı. Gruplar arasında FACIT-F ortalama değerleri arasında anlamlı düzeyde fark

saptandı. HAD-D skoru arttıkça yorgunluk düzeyinin arttığı görüldü. HAD-D skorlarına göre ayrılan grupların BASDAI, BASFI, ASDAS-ESH, ASDAS-CRP skorları arasında fark varken, ESH ve CRP düzeyleri arasında fark olmaması depresyon düzeyi yüksek olan hastaların sübjektif olarak ağrılarını daha yüksek ifade etmelerinden dolayı olduğu düşünüldü.

Biyolojik tedavi alan SpA tanılı hastalarda FMS'nin semptomların şiddetini ve ilaç kullanım durumunu hangi oranda etkilediğinin araştırılması, FMS sınıflandırmasında güncel olan 2016 ACR FMS kriterlerinin kullanılması, SpA hastalarında yorgunluk, anksiyete ve depresyonun hastalık aktivite düzeyi ile ilişkisinin değerlendirilmesi ayrıca SpA ve FMS'nin değerlendirilmesinde kapsamlı birçok ölçek kullanılması çalışmamızın güçlü yönlerindendi.

Retrospektif bir çalışma olması ve çalışmamızın biyolojik kullanan SpA hastalarına spesifik olmasından dolayı sağlıklı bireylerde kontrol grubu yapılamaması çalışmamızın zayıf yönlerindendi.

Özellikle yüksek hastalık aktivitesine sahip SpA hastalarında, FMS kriterlerini karşılayanlar farmakolojik ve/veya non-farmakolojik FMS tedavisi verilerek; FMS tedavisi alan ve almayan SpA hastaları arasında yeni tedavi başlanması veya mevcut tedavinin değişimi açısından farkın araştırıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

SpA hastalarında kronik semptom yükü, genel fonksiyonun azalması ve yaşam kalitesinin kötüleşmesine sebep olan FMS önemli bir sorundur. Bunun sadece hasta birey üzerinde değil genel olarak toplum üzerinde de daha az iş üretkenliği açısından dramatik bir etkisi vardır.

Bu çalışmada SpA'da FMS'nin hastalık aktivitesi, fonksiyonellik, yorgunluk, anksiyete ve depresyon üzerine etkisi araştırıldı. Sonuç olarak FMS eşlik eden grupta hastalık aktivitesinin, yorgunluk, anksiyete ve depresyon düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu ilişkinin; örtüşen klinik bulgular ve belirtiler sebebiyle, hastalığı aktif dönemde olan SpA hastaların FMS kriterlerini daha kolay karşılaması ile ortaya çıktığı ve var olan semptomları sübjektif olarak daha şiddetli ifade etmelerinden dolayı olduğu sonucuna ulaşıldı. SpA-FMS birlikteliği, hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan ölçeklerin skorunu etkileyebilir ve bu nedenle tedavi yanıtının değerlendirilmesini zorlaştırır ve tedavide gereksiz ilaç değişimine sebep olabilir.

FMS, SpA ile birlikte bulunduğunda, şişmiş eklem sayısı veya AFR gibi daha objektif bulgular ile remisyon veya düşük hastalık aktivitesi bulunduğunda bile; BASDAI ve ASDAS gibi sübjektif unsurları içeren hastalık aktivite değerlendirmeleri ile abartılabilir. Yüksek hastalık aktivitesi bulunan SpA hastalarında ilaç değişimi yapılmadan önce hastalarda FMS taraması yapılması, yorgunluk, anksiyete ve depresyon durumlarının değerlendirilmesi önerilir. Ek olarak, SpA'daki inflamatuar ağrıyı FMS ağrısından ayırt etmek için AFR düzeyi gibi laboratuvar testleri ile USG ve MRG gibi görüntüleme teknikleri kullanılabilir. FMS kriterlerini karşılayan ve özellikle AFR normal sınırlarda olan hastalarda ilaç değişiminden ve/veya doz değişiminden önce FMS'nin non-farmakolojik ve/veya farmakolojik tedavisinin yapılması ön planda düşünülmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Ehrenfeld M. Spondyloarthropathies. Best practice & research Clinical rheumatology. 2012;26(1):135-45.
2. Garg N, van den Bosch F, Deodhar A. The concept of spondyloarthritis: where are we now? Best practice & research Clinical rheumatology. 2014;28(5):663-72.
3. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. The American journal of the medical sciences. 1998;316(4):234-8.
4. Dougados M, Linden SVD, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1991;34(10):1218-27.
5. Baraliakos X, Braun J. Anti-TNF-α therapy with infliximab in spondyloarthritides. Expert review of clinical immunology. 2010;6(1):9-19.
6. Haibel H, Sieper J. Editorial review: how early should ankylosing spondylitis be treated with a tumor necrosis factor-blocker? Current opinion in rheumatology. 2010;22(4):388-92.
7. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 2006;65(4):442-52.
8. Rooks DS. Fibromyalgia treatment update. Current opinion in rheumatology. 2007;19(2):111-7.
9. Cetin N, Yalbuzdag SA, Cabioglu MT, Turhan N. Factors affecting the quality of life in patients with fibromyalgia/Fibromiyalji sendromunda yasam kalitesi uzerine etkili faktorler. Turkish Journal of Rheumatology. 2009:77-82.
10. Azevedo VF, Paiva EdS, Felippe LRH, Moreira RA. Occurrence of fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis. Revista brasileira de reumatologia. 2010;50(6):646-50.
11. Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, Karaaslan Y, Kosar A. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. Rheumatology international. 2014;34(9):1275-80.
12. Salaffi F, De Angelis R, Carotti M, Gutierrez M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Fibromyalgia in patients with axial spondyloarthritis: epidemiological profile and effect on measures of disease activity. Rheumatology international. 2014;34(8):1103-10.
13. Almod var R, Carmona L, Zarco P, Collantes E, Mulero J, Fern ndez Sueiro J, et al. Fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and utility of the measures of activity, function and radiological damage. Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements. 2010;28(6):S33.
14. Aloush V, Ablin JN, Reitblat T, Caspi D, Elkayam O. Fibromyalgia in women with ankylosing spondylitis. Rheumatology international. 2007;27(9):865-8.
15. Alunno A, Carubbi F, Stones S, Gerli R, Giacomelli R, Baraliakos X. The impact of fibromyalgia in Spondyloarthritis: from classification criteria to outcome measures. Frontiers in medicine. 2018;5.
16. Bello N, Etcheto A, Béal C, Dougados M, Moltó A. Evaluation of the impact of fibromyalgia in disease activity and treatment effect in spondyloarthritis. Arthritis research & therapy. 2016;18(1):42.
17. Moltó A, Etcheto A, Gossec L, Boudersa N, Claudepierre P, Roux N, et al. Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicentre study. Annals of the rheumatic diseases. 2018;77(4):533-40.

18. Koehler L, Kuipers JG, Zeidler H. Managing seronegative spondarthritides. Rheumatology (Oxford, England). 2000;39(4):360-8.
19. Akkoc N, Khan MA. ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis: time to modify. Clinical rheumatology. 2016;35(6):1415-23.
20. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. Journal of autoimmunity. 2014;48-49:128-33.
21. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2010;22(4):375-80.
22. Kellgren JH. Diagnostic criteria for population studies. Bulletin on the rheumatic diseases. 1962;13:291-2.
23. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. World journal of orthopedics. 2011;2(12):107-15.
24. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis and rheumatism. 1984;27(4):361-8.
25. Linden SVD, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. Arthritis & Rheumatism. 1984;27(4):361-8.
26. Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Dursun H. Diagnosis delay in patients with ankylosing spondylitis: possible reasons and proposals for new diagnostic criteria. Clinical rheumatology. 2008;27(4):457-62.
27. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? Arthritis & Rheumatism. 2005;52(4):1000-8.
28. Rudwaleit M. Classification and epidemiology of spondyloarthritis. Rheumatology: Elsevier; 2015. p. 941-5.
29. Sieper J, van der Heijde D. Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? Arthritis & rheumatism. 2013;65(3):543-51.
30. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(6):777-83.
31. Wendling D, Prati C, Claudepierre P, Guillot X, Breban M. Non-radiographic spondyloarthritis: a theoretical concept or a real entity? Joint Bone Spine. 2012;6(79):531-3.
32. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. The New England journal of medicine. 2016;375(13):1303.
33. Rudwaleit Mv, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou C, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(1):25-31.
34. Robinson PC, Brown MA. The genetics of ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. Rheumatic diseases clinics of North America. 2012;38(3):539-53.
35. Granfors K, Märker-Hermann E, De Keyser F, Khan MA, Veys EM, Yu DT. The cutting edge of spondylarthropathy research in the millennium. Arthritis & Rheumatism. 2002;46(3):606-13.
36. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. The Lancet. 2011;377(9783):2127-37.
37. Calin A, Marder A, Becks E, Burns T. Genetic differences between B27 positive patients with ankylosing spondylitis and B27 positive healthy controls. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1983;26(12):1460-4.

38. Baeten D. Etiology, pathogenesis, and pathophysiology of ankylosing spondylitis. Rheumatology: Elsevier; 2015. p. 951-5.
39. Lories RJ. Advances in understanding the pathophysiology of spondyloarthritis. Best practice & research Clinical rheumatology. 2018;32(3):331-41.
40. Berthelot J-M, Glemarec J, Guillot P, Laborie Y, Maugars Y. New pathogenic hypotheses for spondyloarthropathies. Joint Bone Spine. 2002;69(2):114-22.
41. Taurog JD, Richardson JA, Croft J, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. Journal of Experimental Medicine. 1994;180(6):2359-64.
42. May E, Märker–Hermann E, Wittig BM, Zeitz M, Zum Büschenfelde KHM, Duchmann R. Identical T-cell expansions in the colon mucosa and the synovium of a patient with enterogenic spondyloarthropathy. Gastroenterology. 2000;119(6):1745-55.
43. Atagunduz P, Appel H, Kuon W, Wu P, Thiel A, Kloetzel PM, et al. HLA–B27–restricted CD8+ T cell response to cartilage-derived self peptides in ankylosing spondylitis. Arthritis & Rheumatism. 2005;52(3):892-901.
44. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1998;41(1):58-67.
45. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. The Journal of Rheumatology. 2008;35(2):305-9.
46. Poddubnyy D, Sieper J. Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment. Current opinion in rheumatology. 2014;26(4):377-83.
47. Gofton J, Robinson H, Trueman G. Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population. Annals of the rheumatic diseases. 1966;25(6):525.
48. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2005;53(6):850-5.
49. Usenbo A, Kramer V, Young T, Musekiwa A. Prevalence of arthritis in Africa: A systematic review and meta-analysis. PloS one. 2015;10(8):e0133858.
50. Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. Rheumatology. 2005;44(12):1483-91.
51. Brown M. Human leucocyte antigen-B27 and ankylosing spondylitis. Internal medicine journal. 2007;37(11):739-40.
52. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. Arthritis research & therapy. 2009;11(3):229.
53. Gran J, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, northern Norway. Annals of the Rheumatic Diseases. 1985;44(6):359-67.
54. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. Current opinion in rheumatology. 2000;12(4):239-47.
55. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Arthritis research & therapy. 2016;18(1):196.
56. Lee W, Reveille JD, Davis JC, Learch TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. Annals of the rheumatic diseases. 2007;66(5):633-8.
57. Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women with ankylosing spondylitis: a review. Arthritis Care & Research. 2008;59(3):449-54.

58. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet (London, England). 2007;369(9570):1379-90.
59. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2003;23(2):61-6.
60. Behar VM, Dougados M, Etcheto A, Kreis S, Fabre S, Hudry C, et al. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: A cross-sectional study of 432 patients. Joint Bone Spine. 2017;84(4):467-71.
61. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Khan M, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. Annals of the rheumatic diseases. 2004;63(5):535-43.
62. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(6):784-8.
63. Van der Linden S. Van der Heijde D. Ankylosing spondylitis: clinical features. Rheumatic diseases clinics of North America. 1998;24:663-76.
64. Deyo RA, Tsui-Wu Y-J. Descriptive epidemiology of low-back pain and its related medical care in the United States. Spine. 1987;12(3):264-8.
65. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. Jama. 1977;237(24):2613-4.
66. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2006;54(2):569-78.
67. KOYUNCU H. Aksiyal ve Periferal Spondiloartritlerde Erken Dönemde Tanıya Yaklaşım. Turkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation-Special Topics. 2014;7(3):1-8.
68. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. Annals of the rheumatic diseases. 2002;61(suppl 3):iii8-iii18.
69. Gran JT, Husby G. Clinical, epidemiologic, and therapeutic aspects of ankylosing spondylitis. Current opinion in rheumatology. 1998;10(4):292-8.
70. Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, De Vlam K, Boonen A, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. Rheumatology. 2009;49(1):73-81.
71. Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. The Journal of Rheumatology. 2001;28(10):2283-8.
72. Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, Learch TJ, Weisman MH, Davis JC. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult–onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. Annals of the rheumatic diseases. 2008;67(2):233-7.
73. Jennings F, Lambert E, Fredericson M. Rheumatic diseases presenting as sports-related injuries. Sports Medicine. 2008;38(11):917-30.
74. Gensler L. Clinical features of ankylosing spondylitis. Rheumatology Philadelphia: Mosby. 2011.
75. Gandjbakhch F, Terslev L, Joshua F, Wakefield RJ, Naredo E, D'Agostino MA. Ultrasound in the evaluation of enthesitis: status and perspectives. Arthritis research & therapy. 2011;13(6):R188.
76. Monnet D, Breban M, Hudry C, Dougados M, Brézin AP. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. Ophthalmology. 2004;111(4):802-9.

77. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. Annals of the rheumatic diseases. 2008;67(7):955-9.
78. Linder R, Hoffmann A, Brunner R. Prevalence of the spondyloarthritides in patients with uveitis. The Journal of rheumatology. 2004;31(11):2226-9.
79. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2006;54(7):2136-46.
80. Spondilit ATA. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Editörler). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ankara: Güneş kitabevi. 2000;2:1577-89.
81. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2006;20(3):487-505.
82. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(1):65-73.
83. De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, et al. Gut inflammation and spondyloarthropathies. Current rheumatology reports. 2002;4(6):525-32.
84. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1994;37(1):23-31.
85. Yildirir A, Aksoyek S, Calguneri M, Oto A, Kes S. Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. Clinical rheumatology. 2002;21(2):129-34.
86. Han C, Robinson DW, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. The Journal of rheumatology. 2006;33(11):2167-72.
87. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, Kirbach SE, Lacaille D, Cifaldi M, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: A population-based study. Arthritis & Rheumatism. 2011;63(11):3294-304.
88. Vilar MJP, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. Scandinavian journal of rheumatology. 1997;26(1):19-23.
89. Strobel E, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. Clinical rheumatology. 1998;17(6):524-30.
90. Nabokov A, Shabunin M, Smirnov A. Renal involvement in ankylosing spondyh'tis (Bechterew's disease). Nephrol Dial Transplant. 1996;11:1172-5.
91. Maillefert J, Aho L, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. Osteoporosis International. 2001;12(7):605-9.
92. Obermayer-Pietsch BM, Lange U, Tauber G, Frühauf G, Fahrleitner A, Dobnig H, et al. Vitamin D receptor initiation codon polymorphism, bone density and inflammatory activity of patients with ankylosing spondylitis. Osteoporosis international. 2003;14(12):995-1000.
93. Dagfinrud H, Vollestad NK, Loge JH, Kvien TK, Mengshoel AM. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. Arthritis care & research. 2005;53(1):5-11.
94. Günaydin R, Karatepe AG, Çeşmeli N, Kaya T. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: relationships with disease-specific variables, depression, and sleep disturbance. Clinical rheumatology. 2009;28(9):1045-51.

95. Jones S, Koh W, Steiner A, Garrett S, Calin A. Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors. The Journal of rheumatology. 1996;23(3):487-90.
96. Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2014;28(6):700-11.
97. Braun J, Baraliakos X. Imaging of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2011;70(Suppl 1):i97-i103.
98. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: differences between genders and appearance of characteristic radiographic features. Current rheumatology reports. 2011;13(5):383.
99. Puhakka KB, Jurik A, Schiottz-Christensen B, Hansen GVO, Egund N, Christiansen J, et al. Magnetic resonance imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Abnormalities correlated to clinical and laboratory findings. Rheumatology. 2003;43(2):234-7.
100. Carmona R, Harish S, Linda DD, Ioannidis G, Matsos M, Khalidi NA. MR imaging of the spine and sacroiliac joints for spondyloarthritis: influence on clinical diagnostic confidence and patient management. Radiology. 2013;269(1):208-15.
101. Miguel C, De Miguel E, Batlle-Gualda E, Rejón E, Lojo L. Teaching enthesis ultrasound: experience of an ultrasound training workshop. Rheumatology international. 2012;32(12):4047-52.
102. Eder L, Barzilai M, Peled N, Gladman D, Zisman D. The use of ultrasound for the assessment of enthesitis in patients with spondyloarthritis. Clinical Radiology. 2013;68(3):219-23.
103. Song I, Carrasco-Fernandez J, Rudwaleit M, Sieper J. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. Annals of the rheumatic diseases. 2008;67(11):1535-40.
104. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. The Journal of rheumatology. 1994;21(12):2286-91.
105. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the bath ankylosing spondylitis disease activity index: reliability and validity. Rheumatology international. 2005;25(4):280-4.
106. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy L, O'hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. The Journal of rheumatology. 1994;21(12):2281-5.
107. Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. The Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: reliability and validity. Clinical rheumatology. 2005;24(2):123-8.
108. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(12):1811-8.
109. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(1):47-53.
110. Anderson JJ, Baron G, Van Der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. Arthritis & Rheumatism. 2001;44(8):1876-86.

111. Jenkinson TR, Mallorie P, Whitelock H, Kennedy LG, Garrett S, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. The Journal of rheumatology. 1994;21(9):1694-8.
112. Doward L, Spoorenberg A, Cook S, Whalley D, Helliwell P, Kay L, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 2003;62(1):20-6.
113. Duruöz M, Doward L, Turan Y, Cerrahoglu L, Yurtkuran M, Calis M, et al. Translation and validation of the Turkish version of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) questionnaire. Rheumatology international. 2013;33(11):2717-22.
114. Wanders AJ, Landewé RB, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2004;50(8):2622-32.
115. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. Arthritis & Rheumatism. 1998;41(12):2263-70.
116. Braun Jv, Van Den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(6):896-904.
117. van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. Rheumatology. 2012;51(8):1388-96.
118. Song I, Poddubnyy D, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arthritis & rheumatism. 2008;58(4):929-38.
119. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2017;76(6):978-91.
120. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. The Journal of rheumatology. 2006;33(4):722-31.
121. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. Cochrane database of systematic reviews. 2013(2).
122. Taylor PC. Developing anti-TNF and biologic agents. Oxford University Press; 2011.
123. Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, Peschon JJ, Slack JL, Wolfson MF, et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-α from cells. Nature. 1997;385(6618):729.
124. PAY S. Romatizmal hastalıklarda anti-TNF ilaç kullanımı. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2006;26(4):430-40.
125. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor α blockers in ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 2004;63(6):665-70.
126. Elbey B. Ankilozan spondilitli hastalarda güncel tedavi yaklaşımları. 2015.
127. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(6):905-8.

128. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. The Lancet. 2002;359(9313):1187-93.
129. Davis Jr JC, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. Arthritis & Rheumatism. 2003;48(11):3230-6.
130. Inman RD, Davis Jr JC, Heijde DVD, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2008;58(11):3402-12.
131. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2008;59(6):762-84.
132. Gorman JD, Sack KE, Davis Jr JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor α. New England Journal of Medicine. 2002;346(18):1349-56.
133. Davis Jr J, Webb A, Lund S, Sack K. Results from an open-label extension study of etanercept in ankylosing spondylitis. Arthritis Care & Research. 2004;51(2):302-4.
134. Brandt J, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Schwebig A, Rudwaleit M, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. Rheumatology. 2004;44(3):342-8.
135. Den Broeder A, Saxne T, Heinegård D, Fenner H, Miltenburg A, Frasa W, et al. Long term anti-tumour necrosis factor α monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. Annals of the rheumatic diseases. 2002;61(4):311-8.
136. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacology & therapeutics. 2008;117(2):244-79.
137. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNFα blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(6):1241-8.
138. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2006;65(3):316-20.
139. Patel AM, Moreland LW. Certolizumab pegol: a new biologic targeting rheumatoid arthritis. Expert review of clinical immunology. 2010;6(6):855-66.
140. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor α agents. Inflammatory bowel diseases. 2007;13(11):1323-32.
141. Evans AT, Lee SD. A review and expert opinion of the use of certolizumab for Crohn's disease. Expert opinion on biological therapy. 2012;12(3):363-70.
142. Dhillon S. Certolizumab pegol: a review of its use in patients with axial spondyloarthritis or psoriatic arthritis. Drugs. 2014;74(9):999-1016.
143. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. Journal of Investigative Dermatology. 2010;130(5):1373-83.
144. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, Rajasekhar M, Garrood T, Evans HG, et al. Interleukin-17+ CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. Arthritis & rheumatology. 2014;66(5):1272-81.

145. McInnes IB, Sieper J, Braun J, Emery P, van der Heijde D, Isaacs JD, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(2):349-56.
146. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome: an emerging but controversial condition. Jama. 2014;311(15):1570-.
147. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. Jama. 2014;311(15):1547-55.
148. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. Best practice & research Clinical rheumatology. 2007;21(3):403-25.
149. Smythe H. Tender points: evolution of concepts of the fibrositis/fibromyalgia syndrome. The American journal of medicine. 1986;81(3):2-6.
150. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. Scand J Rheumatol. 2005;34(2):140-4.
151. Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. Arthritis & Rheumatism. 2002;46(3):845-7.
152. Kato K, Sullivan PF, Evengård B, Pedersen NL. A population-based twin study of functional somatic syndromes. Psychological medicine. 2009;39(3):497-505.
153. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. Rheumatology international. 2003;23(3):104-7.
154. Bengtsson A, Henriksson K-G, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia: Light-microscopical and histochemical findings. Scandinavian journal of rheumatology. 1986;15(1):1-6.
155. AY S. Fibromiyalji Sendromunun Patogenezi. Turkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation-Special Topics. 2015;8(3):5-9.
156. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, editors. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. Seminars in arthritis and rheumatism; 2000.
157. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D, editors. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. Seminars in arthritis and rheumatism; 2000: Elsevier.
158. Riva R, Mork PJ, Westgaard RH, Johansen TO, Lundberg U. Catecholamines and heart rate in female fibromyalgia patients. Journal of psychosomatic research. 2012;72(1):51-7.
159. Behm FG, Gavin IM, Karpenko O, Lindgren V, Gaitonde S, Gashkoff PA, et al. Unique immunologic patterns in fibromyalgia. BMC clinical pathology. 2012;12(1):25.
160. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. Arthritis & Rheumatism. 2004;50(3):944-52.
161. Anderberg UM, Liu Z, Berglund L, Nyberg F. Elevated plasma levels of neuropeptide Y in female fibromyalgia patients. European Journal of Pain. 1999;3(1):19-30.
162. Kötter I, Neuscheler D, Günaydin I, Wernet D, Klein R. Is there a predisposition for the development of autoimmune diseases in patients with fibromyalgia? Retrospective analysis with long term follow-up. Rheumatology International. 2007;27(11):1031-9.
163. Jensen B, Wittrup IH, Wiik A, Bliddal H, Friis S, McLaughlin J, et al. Antipolymer antibodies in Danish fibromyalgia patients. Clinical and experimental rheumatology. 2004;22(2):227-9.

164. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Di Franco M, Lama N, Batticciotto A, Iannuccelli C, et al. Anti-polymer antibodies are inversely correlated with pain and fatigue severity in patients with fibromyalgia syndrome. Autoimmunity. 2008;41(1):74-9.
165. Pamuk ÖN, Çakir N. The frequency of thyroid antibodies in fibromyalgia patients and their relationship with symptoms. Clinical rheumatology. 2007;26(1):55-9.
166. Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. BMC musculoskeletal disorders. 2011;12(1):245.
167. Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S, et al. Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. The Journal of rheumatology. 2003;30(1):146-50.
168. Gur A, Karakoc M, Erdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac A. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. Clinical and experimental rheumatology. 2002;20(6):753-60.
169. Dadabhoy D, Crofford LJ, Spaeth M, Russell IJ, Clauw DJ. Biology and therapy of fibromyalgia. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. Arthritis Research & Therapy. 2008;10(4):211.
170. Staud R, Weyl EE, Riley III JL, Fillingim RB. Slow temporal summation of pain for assessment of central pain sensitivity and clinical pain of fibromyalgia patients. PloS one. 2014;9(2):e89086.
171. Jensen KB, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, et al. Evidence of dysfunctional pain inhibition in Fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. PAIN®. 2009;144(1-2):95-100.
172. Montoya P, Sitges C, García-Herrera M, Rodríguez-Cotes A, Izquierdo R, Truyols M, et al. Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia. Arthritis & Rheumatism. 2006;54(6):1995-2003.
173. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. Pain. 2005;114(1-2):295-302.
174. Salemi S, Aeschlimann A, Wollina U, Gay RE, Michel BA, Gay S, et al. Up-regulation of δ-opioid receptors and κ-opioid receptors in the skin of fibromyalgia patients. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2007;56(7):2464-6.
175. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta J-K. Decreased central μ-opioid receptor availability in fibromyalgia. Journal of Neuroscience. 2007;27(37):10000-6.
176. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1994;37(11):1593-601.
177. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1990;33(2):160-72.
178. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Pain research and treatment. 2012;2012.
179. Inanici FF, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. Current pain and headache reports. 2004;8(5):369-78.
180. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis care & research. 2010;62(5):600-10.

181. de Tommaso M, Federici A, Serpino C, Vecchio E, Franco G, Sardaro M, et al. Clinical features of headache patients with fibromyalgia comorbidity. The journal of headache and pain. 2011;12(6):629.
182. Wallace DJ, Hallegua DS. Fibromyalgia: the gastrointestinal link. Current pain and headache reports. 2004;8(5):364-8.
183. Barton A, Pal B, Whorwell P, Marshall D. Increased prevalence of sicca complex and fibromyalgia in patients with irritable bowel syndrome. The American journal of gastroenterology. 1999;94(7):1898.
184. Clauw DJ, editor Fibromyalgia and related conditions. Mayo Clinic Proceedings; 2015: Elsevier.
185. Wolfe F, Brähler E, Hinz A, Häuser W. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. Arthritis care & research. 2013;65(5):777-85.
186. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. The Journal of rheumatology. 2011;38(6):1113-22.
187. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. Arthritis care & research. 2014;66(9):1364-73.
188. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al., editors. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Seminars in arthritis and rheumatism; 2016: Elsevier.
189. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. Jama. 2004;292(19):2388-95.
190. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(Suppl 2):ii1-ii44.
191. Roussou E, Sultana S. The Bath Ankylosing Spondylitis Activity and Function Indices (BASDAI and BASFI) and their correlation with main symptoms experienced by patients with spondyloarthritis. Clinical rheumatology. 2010;29(8):869-74.
192. Bobek D, Žagar I, Kovač Durmiš K, Perić P, Ćurković B, Babić-Naglić Đ. Scoring of disease activity using BASDAI and ASDAS method in ankylosing spondylitis. Reumatizam. 2012;59(1):5-10.
193. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). Arthritis care & research. 2011;63(S11):S64-S85.
194. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta psychiatrica scandinavica. 1983;67(6):361-70.
195. Aydemir Ö, Guvenir T, Kuey L, Kultur S. Validity and reliability of Turkish version of hospital anxiety and depression scale. Turk Psikiyatri Derg. 1997;8(4):280-7.

196. Tennant K. Assessment of fatigue in older adults: the FACIT Fatigue Scale (version 4). Supportive Care in Cancer. 2015;23(5):1355-64.
197. Dougados M. Diagnostic features of ankylosing spondylitis. Oxford University Press; 1995.
198. Feldtkeller E, Khan M, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. Rheumatology international. 2003;23(2):61-6.
199. Azevedo VF, Paiva Edos S, Felippe L, Moreira RA. Occurrence of fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis. Rev Bras Reumatol. 2010;50(6):646-50.
200. Ovayolu N, Ovayolu O, Karadag G. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis, fibromyalgia syndrome, and rheumatoid arthritis: a comparison with a selected sample of healthy ındividuals. Clinical rheumatology. 2011;30(5):655-64.
201. Durcan L, Wilson F, Conway R, Cunnane G, O'SHEA FD. Increased body mass index in ankylosing spondylitis is associated with greater burden of symptoms and poor perceptions of the benefits of exercise. The Journal of rheumatology. 2012;39(12):2310-4.
202. Gota CE, Kaouk S, Wilke WS. Fibromyalgia and obesity: the association between body mass index and disability, depression, history of abuse, medications, and comorbidities. JCR: Journal of Clinical Rheumatology. 2015;21(6):289-95.
203. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Massara A, et al. Body weight, gender and response to TNF-α blockers in axial spondyloarthritis. Rheumatology. 2014;53(5):875-81.
204. Chung HY, Machado P, Van Der Heijde D, d'Agostino M-A, Dougados M. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(6):809-16.
205. Videm V, Cortes A, Thomas R, Brown MA. Current smoking is associated with incident ankylosing spondylitis—the HUNT population-based Norwegian health study. The Journal of rheumatology. 2014;41(10):2041-8.
206. Altan L, SİVRİOĞLU Y, Ercan I. Can Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index be Affected by Accompanying Fibromyalgia or Depression? Archives of Rheumatology. 2015;30(1).
207. Heikkilä S, Ronni S, Kautiainen HJ, Kauppi MJ. Functional impairment in spondyloarthropathy and fibromyalgia. The Journal of rheumatology. 2002;29(7):1415-9.
208. de Vlam K. Soluble and tissue biomarkers in ankylosing spondylitis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2010;24(5):671-82.
209. Arroyo JF, Cohen ML. Abnormal responses to electrocutaneous stimulation in fibromyalgia. The Journal of rheumatology. 1993;20(11):1925-31.
210. Au YLE, Wong WSR, Mok MY, Chung HY, Chan E, Lau CS. Disease activity assessment in ankylosing spondylitis in a Chinese cohort: BASDAI or ASDAS? Clinical rheumatology. 2014;33(8):1127-34.
211. Claushuis T, De Vries M, Van der Weijden M, Visman I, Nurmohamed M, Twisk J, et al. C-reactive protein polymorphisms influence serum CRP-levels independent of disease activity in ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(2):159-65.
212. Kılıç G, Kılıç E, Nas K, Karkucak M, Çapkın E, Dağlı AZ, et al. Comparison of ASDAS and BASDAI as a measure of disease activity in axial psoriatic arthritis. Clinical rheumatology. 2015;34(3):515-21.
213. Dougados M, Logeart I, Szumski A, Coindreau J, Jones H. Evaluation of whether extremely high enthesitis or Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) scores suggest fibromyalgia and confound the anti-TNF response in early non-radiographic axial spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol. 2017;35(Suppl 105):50-3.

214. Macfarlane GJ, MacDonald RI, Pathan E, Siebert S, Gaffney K, Choy E, et al. Influence of co-morbid fibromyalgia on disease activity measures and response to tumour necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis: results from a UK national register. Rheumatology. 2018;57(11):1982-90.
215. Roussou E, Ciurtin C. Clinical overlap between fibromyalgia tender points and enthesitis sites in patients with spondyloarthritis who present with inflammatory back pain. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(6 Suppl 74):24-30.
216. Kirwan JR, Newman S, Tugwell PS, Wells GA. Patient perspective on outcomes in rheumatology—a position paper for OMERACT 9. The Journal of rheumatology. 2009;36(9):2067-70.
217. Macfarlane GJ, Barnish MS, Pathan E, Martin KR, Haywood KL, Siebert S, et al. Co-Occurrence and Characteristics of Patients With Axial Spondyloarthritis Who Meet Criteria for Fibromyalgia: Results From a UK National Register. Arthritis & Rheumatology. 2017;69(11):2144-50.

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/439
Konu : Etik Kurul Kararı

26.09.2019

Sayın:Arş.Gör.Dr.Ali İPEK
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz **"Biyolojik Tedavi Alan Spondiloartropati Hastalarında Eşlik Eden Fibromiyaljinin Klinik Üzerine Etkisi"** isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		**Arş.Gör.Dr.Ali İPEK**
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		**Biyolojik Tedavi Alan Spondiloartropati Hastalarında Eşlik Eden Fibromiyaljinin Klinik Üzerine Etkisi**
KARAR BİLGİLERİ	**Toplantı Sayısı: 06 Karar No: 13**	**Tarih:** 26.09.2019
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin **kendisi tarafından** karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. **Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.** Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.M.Hamidullah UYANIK
Üye

Prof.Dr.Zekai HALICI
Üye

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Üye

Doç.Dr.Zeynep KARAMAN ÖZLÜ
Üye

Doç.Dr.Ayşenur AKSOY
Üye

Doç.Dr.Yasemin ÇAYIR
Üye

Dr.Öğr.Üy.Sinan YILMAZ
Üye

Dr.Öğr.Üy.İbrahim KARABULUT
Üye

Dr.Öğr.Üy.Murat KAYABEKİR
Üye

Emrah MELETLİOĞLU
Üye

EK-2: Bilgilendirilmiş Onam Formu

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

Sizi **Dr. Ali İPEK** tarafından yürütülen ''Biyolojik Tedavi Alan Spondiloartropati Hastalarında Eşlik Eden Fibromiyaljinin Klinik Değerlendirme Parametreleri Üzerine Etkisi'' amacı olan **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

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

1. **Araştırmayla İlgili Bilgiler: (Hastanın anlayabileceği bir dilde olmalıdır)**
   a. Araştırmanın Amacı: ''Biyolojik Tedavi Alan Spondiloartropati Hastalarında Eşlik Eden Fibromiyaljinin Klinik Değerlendirme Parametreleri Üzerine Etkisi''
   b. Araştırmanın İçeriği: 18 yaşından büyük biyolojik tedavi alan Spondiloartropati hastalarında eşlik eden Fibromiyaljinin klinik değerlendirme parametreleri üzerine etkisinin araştırılması
   c. Araştırmanın Nedeni: □ Bilimsel araştırma □ Tez çalışması
   d. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 6 Ay
   e. Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler):Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi

2. **Çalışmaya Katılım Onayı:**

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

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

Katılımcının (Kendi el yazısı ile)
Adı-Soyadı:.....
İmzası:
(Varsa) Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin;
Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)
Adı-Soyadı:.....
İmzası:
Gerekiyorsa Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı
Adı-Soyadı:.....
İmzası:
Araştırmacının
Adı-Soyadı:.....
İmzası:

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

EK-3: BASDAI, BASFI ve ASDAS Formları

Hastalık Aktivite Değerlendirmesi

BASDAI Form	**BASFI Form**
Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?	Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek .....
Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt,bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek .....
Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak .....
Dokunmaya veya baskıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak .....
Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak .....
Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?	Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak .....
BASDAI skor (0-10)	Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak .....
VAS Hasta Global (0-100 mm)	Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak .....
VAS Doktor Global (0-100 mm)	Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor) .....
VAS Yorgunluk(0-100 mm)	Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak .....
VAS Ağrı (0-100 mm)	**BASFI skor (0-10).....**
ESH (mm/sa) :	CRP (mg/l) :
ASDAS Form	
Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt,bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	
Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	
Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	
ASDAS ESH	ASDAS CRP .....
Sabah tutukluğu süresi (0-10)	☐ Periferik ağrı/şişlik (0-10) .....

EK-4: FACIT Yorgunluk Ölçeği

FACIT Yorgunluk Ölçeği

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale

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

Aşağıda sizinle aynı hastalığı olan hastaların önemli olarak niteledikleri durumlar listelenmiştir. Son bir haftayı göz önünde bulundurarak her maddeye karşılık sizi en iyi ifade eden bir şıkkı işaretleyiniz.

		Hiç	Çok az	Biraz	Oldukça	Çok fazla
1	Kendimi bitkin hissediyorum	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
2	Kendimi halsiz hissediyorum	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
3	Kendimi yorgun hissediyorum	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
4	Kendimi tükenmiş hissediyorum	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
5	Yorgun olduğum için bazı şeylere başlamakta güçlük çekiyorum	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
6	Yorgun olduğum için başladığım işleri bitirmekte güçlük çekiyorum	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
7	Enerjim var	❑4	❑3	❑2	❑1	❑0
8	Her zamanki işlerimi yapabiliyorum	❑4	❑3	❑2	❑1	❑0
9	Gündüzleri uyuma ihtiyacı hissediyorum	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
10	Yemek yiyemeyecek kadar yorgunum	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
11	Günlük işlerimde yardıma ihtiyaç duyuyorum	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
12	Yapmak istediğim şeyleri yorgunluktan yapamadığım için kızıyorum	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
13	Yorgun olduğum için sosyal faaliyetlerimi kısıtlamam gerekiyor	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4

Webster, K., Cella, D., & Yost, K. (2003) Health and Quality of Life Outcomes, 1(79), 1-7

Toplam Puan (0-52): _____

EK-5: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

(Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS))

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

Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1. Kendimi gergin "patlayacak gibi" hissediyorum.

- ☐₃ Çoğu zaman
- ☐₂ Birçok zaman
- ☐₁ Zaman zaman, bazen
- ☐₀ Hiçbir zaman

2. Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- ☐₀ Aynı eskisi kadar
- ☐₁ Pek eskisi kadar değil
- ☐₂ Yalnızca biraz eskisi kadar
- ☐₃ Hiçbir zaman

3. Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

- ☐₃ Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
- ☐₂ Evet, ama çok da şiddetli değil
- ☐₁ Biraz, ama beni pek endişelendirmiyor
- ☐₀ Hayır, hiç de öyle değil

4. Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- ☐₀ Her zaman olduğu kadar
- ☐₁ Şimdi pek o kadar değil
- ☐₂ Kesinlikle o kadar değil
- ☐₃ Artık hiç değil

5. Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- ☐₃ Çoğu zaman
- ☐₂ Birçok zaman
- ☐₁ Zaman zaman, çok sık değil
- ☐₀ Yalnızca bazen

6. Kendimi neşeli hissediyorum.

- ☐₃ Hiçbir zaman
- ☐₂ Sık değil
- ☐₁ Bazen
- ☐₀ Çoğu zaman

7. Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi rahat hissediyorum.

- ☐₀ Kesinlikle
- ☐₁ Genellikle
- ☐₂ Sık değil
- ☐₃ Hiçbir zaman

8. Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

- ☐₃ Hemen hemen her zaman
- ☐₂ Çok sık
- ☐₁ Bazen
- ☐₀ Hiçbir zaman

Acta psychiatr. scand. 1983:67:361-370 A. S. Zigmond and R. P. Snaith

9. Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

- ☐₀ Hiçbir zaman
- ☐₁ Bazen
- ☐₂ Oldukça sık
- ☐₃ Çok sık

10. Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- ☐₃ Kesinlikle
- ☐₂ Gerektiği kadar özen göstermiyorum
- ☐₁ Pek o kadar özen göstermeyebilirim
- ☐₀ Her zamanki kadar özen gösteriyorum

11. Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

- ☐₃ Gerçekten de çok fazla
- ☐₂ Oldukça fazla
- ☐₁ Çok fazla değil
- ☐₀ Hiç değil

12. Olacakları zevkle bekliyorum.

- ☐₀ Her zaman olduğu kadar
- ☐₁ Her zamankinden biraz daha az
- ☐₂ Her zamankinden kesinlikle daha az
- ☐₃ Hemen hemen hiç

13. Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- ☐₃ Gerçekten de çok sık
- ☐₂ Oldukça sık
- ☐₁ Çok sık değil
- ☐₀ Hiçbir zaman

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

- ☐₀ Sıklıkla
- ☐₁ Bazen
- ☐₂ Pek sık değil
- ☐₃ Çok seyrek

Mavi renkli kutu içinde şıkları olan sorular anksiyete, turuncu renkli altı çizgili şıkları olan sorular depresyon skorlarını verir.

0-7 puan: normal ||| 8-10puan: sınırda ||| 11ve üstü anormal

Toplam Puan: Depresyon _____ Anksiyete _____