



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİNİN FİBROMİYALJİ VE
ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA İNCELENMESİ VE HASTALIK
AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ÖMER FARUK MERKÜR

DÜZCE-2022





T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİNİN FİBROMİYALJİ VE
ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA İNCELENMESİ VE HASTALIK
AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ÖMER FARUK MERKÜR

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. SAFİNAZ ATAĞLU

DÜZCE-2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her koşulda hoşgörüyüyle yaklaşan Anabilim Dalı Başkanımız, değerli hocam Profesör Doktor Safınaz ATAÖĞLU'na,

Bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, değerli hocalarım Tuğba ERDEM SULTANOĞLU'na ve Rumeysa SAMANCI'ya

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım, hemşireler ve anabilim dalı personelimize,

Her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Ömer Faruk MERKÜR

ÖZET

Amaç : Romatoid artrit (RA), kronik, inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. Fibromiyalji sendromunun (FMS) etyolojisi tam bilinmemekle birlikte inflamatuvar süreçlerin etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİ), etiyolojisi inflamasyonla ilişkili olan hastalıklarda etkili prognostik faktör olduğu gösterilen bir biyobelirteçtir. Çalışmamızda Sİİ'nin FMS ve RA hastalalarındaki değişimini, sağlıklı gruba göre durumunu ve hastalık aktivitesine göre ilişkisini araştırdık.

Gereç ve yöntem: Yaşları 18-65 arasında olan, 40 FMS hastası, 36 RA hastası, kontrol grubu olarak da 39 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcıların demografik bilgileri alındı. Hastaların ağrıları vizüel ağrı skoru (VAS) ile belirlendi. FMS hastalarında hastalık aktivitesini belirlemek için Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) dolduruldu. RA hastalarında hastalık aktivitesini belirlemek için Hastalık Aktivite Skoru (DAS28-ESR) hesaplandı. RA ve FMS grubu hastalık aktivitesine göre gruplara ayrıldı. Tüm katılımcıların tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) tetkikleri istendi. Tam kan sayımından platelet dağılım genişliği (PDW), eritrosit dağılım genişliği (RDW), nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR) ve sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİ) hesaplandı. RA, FMS ve kontrol grupları arasında CRP, ESR, Sİİ, PDW, RDW, NLR, PLR değerleri karşılaştırıldı. Bu değerlerin RA grubunda DAS28-ESR ile, FMS grubunda FIQ skoru ile korelasyonu analiz edildi.

Bulgular: FMS'de kontrol grubuna göre CRP değeri anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$), ancak hastalık şiddetiyle korelasyonu saptanamadı ($p=0,455$). FMS ve RA arasında CRP değerleri açısından anlamlı fark bulunamadı. FIQ skoru ile Sİİ arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$). FIQ skoruna göre yüksek hastalık aktivitesine sahip grubu ayırt etmek için cut-off değeri hesaplandı. Cut-off değeri % 68 sensivite ve %80 spesifite ile 517,81 bulundu. RA'da CRP değerinin hem kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0,001$), hem de hastalık aktivitesiyle pozitif yönde korele olduğu saptandı ($p=0,018$). Anti-TNF ilaç kullanan hastalarda kullanmayanlara göre inflamatuvar belirteçlerin (Sİİ, NLR, PLR) baskılandığı görüldü (Sİİ $p=0,024$, NLR $p=0,038$, PLR $p=0,026$). Anti-TNF kullanmayan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, RA'da Sİİ, NLR, PLR değerleri anlamlı yüksek bulundu (Sİİ $p=0,006$, NLR $p=0,025$, PLR= $0,019$). Sİİ'nin ortanca değerleri RA grubunda 586,79, FMS grubunda 517,81, kontrol grubunda 450,97 idi. RA ve FMS'de Sİİ'nin ortanca değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına karşın gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,165$). RA'da RDW değeri FMS ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,019$), RDW ile hastalık şiddeti arasında ilişki bulunamadı ($p=0,936$).

Sonuç: Sİİ'nin FMS'de hastalık aktivitesiyle artması etiopatogenezde inflamatuvar süreçlerin rolünü desteklemektedir. FMS'de hastalık aktivitesini göstermede ve takipte ucuz ve kolayca bulunabilen bir parametre olarak Sİİ, yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Sİİ'nin anti-TNF ilaç kullanmayan RA'lı hastalarda anti-TNF ilaç kullananlara göre yüksek olması, anti-TNF ilaç tedavisinin Sİİ'yi baskıladığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Sistemik immün inflamasyon indeksi, romatoid artrit, fibromiyalji sendromu



ABSTRACT

Aim: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory rheumatic disease. Although the etiology of fibromyalgia syndrome (FMS) is not known exactly, there are studies showing that inflammatory processes are effective. The systemic immune inflammation index (SII) is a biomarker that has been shown to be an effective prognostic factor in diseases with inflammation-related etiology. In our study, we examined the change of SII in FMS and RA patients, its status compared to the healthy group, and its relationship with disease activity.

Materials and methods: Ages between 18-65, 40 FMS patients, 36 RA patients, and 39 healthy individuals as the control group were included in the study. Demographic information of all participants was obtained. The pain of the patients was determined by the visual pain score (VAS). The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) was completed to determine disease activity in FMS patients. Disease Activity Score (DAS28-ESR) was calculated to determine disease activity in RA patients. RA and FMS groups were divided into groups according to their disease activity. Blood samples were taken for complete blood count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) tests from all participants. Platelet distribution width (PDW), red cell distribution width (RDW), neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR) and systemic immune inflammation index (SII) were calculated from the complete blood count. CRP, ESR, SII, PDW, RDW, NLR, PLR were compared between the patient and control groups. The correlation of these indices with DAS28-ESR in the RA group and with the FIQ score in the FMS group was analyzed.

Findings: CRP was found to be significantly higher in FMS group compared to the control group ($p < 0.001$), but no correlation was found with disease severity ($p = 0.455$). There was no significant difference between FMS and RA in terms of CRP values. Statistically significant relationship was found between FIQ score and SII ($p < 0.001$). The cut-off value was calculated to distinguish the group with high disease activity according to the FIQ score. The cut-off value is 517.81 with 68% sensitivity and 80% specificity. CRP in RA was found to be significantly higher than the control group ($p < 0.001$) and positively correlated with disease activity ($p = 0.018$). In RA group, it was shown that inflammatory markers (SII, NLR, PLR) were suppressed in patients using anti-TNF drugs compared to non-users (SII $p = 0.024$, NLR $p = 0.038$, PLR $p = 0.026$). In the comparison of the patients who did not use anti-TNF and the control group, SII, NLR, PLR were found to be significantly higher in the patient group. (SII $p = 0.006$, NLR $p = 0.025$, PLR $p = 0.019$). The median values of SII were 586.79 in the RA group, 517.81 in the FMS group, and 450.97 in the control group. Although the median values of SII in RA and FMS were higher than the control group, no significant difference was found between the groups ($p = 0.165$). The RDW in RA was found to be significantly higher than in the FMS and control groups ($p = 0.019$), and no correlation was found between RDW and disease severity ($p = 0.936$)

Conclusion: The increase in SII with disease activity in FMS supports the role of inflammatory processes in the etiopathogenesis. SII can be used as a new biomarker in FMS, as a cheap and easily available parameter in demonstrating and monitoring disease activity. The fact that SII is higher in RA patients who do not use anti-TNF drugs compared to those who use anti-TNF drugs indicates that anti-TNF drug therapy suppresses SII.

Key words: Systemic immune inflammation index, rheumatoid arthritis, fibromyalgia syndrome



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR:.....	vii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	2
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Romatoid Artrit.....	4
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	4
2.1.2. Etiyopatogenez.....	5
2.1.3. Klinik Bulgular	13
2.1.4. Tanı	19
2.1.5. Tedavi	21
2.1.6. Hastalık Aktivitesini Ölçme.....	27
2.2. Fibromiyalji	29
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	29
2.2.2. Etiyopatogenez.....	30
2.2.3. Klinik Bulgular	36
2.2.4. Tanı	37
2.2.5. Ayırıcı Tanı	41
2.2.6. Tedavi	42
2.3. Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Toplanması	48
3.2. Kullanılan Ölçekler.....	50
3.2.1. Vizüel Analog Skala	50
3.2.2. DAS28-ESR.....	50
3.2.3. Fibromiyalji Etki Anketi	51
3.3. İstatistik Analiz.....	51
4. BULGULAR	53
4.1. Fibromiyaljide Bulgular	56

4.2. Romatoid Artritte Bulgular.....	60
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇLAR	73
7. KAYNAKLAR.....	75
8. EKLER	101



SİMGELER VE KISALTMALAR:

RA:	Romatoid artrit
FMS:	Fibromiyalji sendromu
Sİİ:	Sistemik immün inflamasyon indeksi
NLR:	Eritrosit lenfosit oranı
PLR:	Platelet lenfosit oranı
ESH:	Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP:	C reaktif protein
PDW:	Platelet dağılım genişliği
RDW:	Eritrosit dağılım genişliği
FIQ:	Fibromiyalji etki anketi
DAS28:	Hastalık aktivite indeksi 28
VAS:	Vizüel analog skala
RF:	Romatoid Faktör
ACPA:	Anti sitriline protein antikor
TNF-α:	Tümör nekrozis faktör alfa
IL:	Interlökin

HLA:	İnsan lökosit antijeni
RA:	Romatoid artrit
MHC:	Majör histokompatibilite kompleksi
PTPN22:	Protein tirozin fosfataz N22
PAD:	Peptidilarginin deiminaz
DNA:	Deoksinükleik asit
MMP:	Matriks metalloproteazları
FLS:	Fibroblast benzeri sinovisit
RANKL:	Reseptör aktivator nükleer kappa B
M-CSF:	Makrofaj koloni stimulan faktör
BAFF:	B-hücreci aktive edici faktör
APRIL:	Bir proliferasyonu indükleyen ligand
FLS:	Fibroblast benzeri sinovisit
NSAİİ:	Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar
İFN:	İnterferon
MKF:	Metakarpafalangeal eklem
MTF:	Metatarsafalangeal eklem
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme

BT:	Bilgisayarlı tomografi
İAH:	İnterstisyel akciğer hastalığı
DEXA:	Kemik mineral dansitometresi
ACR:	Amerikan Romatoloji Koleji
EULAR:	Avrupa Romatoloji Birliği
DİF:	Distal interfalangeal eklem
DMARD:	Hastalık modifiye edici ilaç
MTX:	Metotreksat
IgG:	İmmün globülin g
JAK:	Janus kinaz
SDAI:	Basit hastalık aktivite indeksi
CDAI .	Klinik hastalık aktivite indeksi
MSS	Merkezi sinir sistemi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CGRP	Kalsitonin geni ile ilgili peptit
BDNF	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
SNRI	Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörlerini
GABA	Gama-aminobütirik asit

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Romatoid artrit riski ile ilişkili başlıca genetik faktörler.....	6
Tablo 2.2: RA patogeneğinde rol oynayan moleküllerden bazıları.....	12
Tablo 2.3: RA'nın eklem dışı tutulumları	16
Tablo 2.4: RA ACR/EULAR kriterleri	20
Tablo 2.5: DMARD Sınıflandırması.....	22
Tablo 2.6: ACR 2021 RA tedavisinde öneriler	23
Tablo 2.7: RA'da hastalık aktivitesini ölçme yöntemleri	28
Tablo 2.8: Merkezi duyarlılık sendromları	30
Tablo 2.9: FMS risk faktörü olarak aday genler	32
Tablo 2.10: FMS'de sitokin değişimleri	34
Tablo 2.11: FMS'de hassas nokta anatomik bölgeleri	37
Tablo 2.12: FMS ACR 2010 kriterleri	38
Tablo 2.13: ACR 2010 kriterlerinde kullanılan yaygın ağrı indeksi ve semptom şiddet skalası	39
Tablo 2.14: 2011 yılında oluşturulan modifiye kriterler	40
Tablo 2.15: ACR 2016 revizyon kriterleri	41
Tablo 2.16: FMS'de ayırıcı tanı	42
Tablo 2.17: EULAR 2016 tedavi tavsiyeleri.....	43
Tablo 3.1: Romatoid artritte DAS28-ESR' ye göre sınıflama	49
Tablo 3.2: FMS'de FIQ skoruna göre sınıflandırma.....	50
Tablo 4.1: FMS, RA ve kontrol grubunda demografik bilgilerin karşılaştırılması....	54
Tablo 4.2: FMS, RA, kontrol grubu arasında inflamatuvar marker karşılaştırması	55
Tablo 4.3: FMS grubunda FIQ dağılımı	56
Tablo 4.4: FMS grubunda FIQ skoru ile inflamatuvar markerların korelasyonu	57
Tablo 4.5: FMS grubunda FIQ skoru ile VAS korelasyonu	58
Tablo 4.6: FMS hastalık aktivitesi ile Sİİ karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.7: RA grubunda DAS28-ESR dağılımı.....	60
Tablo 4.8: RA grubunda DAS28-ESR skoru ile inflamatuvar markerların korelasyonu	61
Tablo 4.9: RA'da anti-TNF kullanım durumuna göre DAS28, marker korelasyonu	62

Tablo 4.10: Anti-TNF kullanan ve kullanmayanlar arasında inflamatuvar marker karşılaştırılması	63
Tablo 4.11: Anti-TNF kullanmayan RA hastaları ile kontrol grubu arasında markerların karşılaştırılması.....	65
Tablo 4.12: RA'da hastalık aktivitesine göre Sİİ değerlerinin karşılaştırılması.....	66



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Sağlıklı ve RA tutulumu olan eklem görüntüsü	10
Şekil 2: RA etyopatogenezi.....	11
Şekil 3: FMS ve kontrol gruplarında Sİİ değerinin dağılım grafiği.....	56
Şekil 4: FMS grubunda hastalık aktivitesine göre Sİİ dağılımı ve karşılaştırılması..	59
Şekil 5: FMS’li hastalarda yüksek hastalık aktivitesi için prediktif cut-off değeri....	59
Şekil 7: FMS’de iki grup arasında Sİİ değerlerinin dağılımı grafiği	66
Şekil 8: RA’da hastalık şiddetine göre Sİİ değerlerinin dağılımı grafiği.....	67



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid Artrit (RA), primer olarak periferik eklemlerin inflammatuar değişiklikleri ile karakterize, beraberinde romatoid nodül, vaskülit gibi eklem dışı bulguların eşlik edebildiği, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, ciddi sakatlığa neden olabilen, kronik inflammatuar multisistemik bir hastalıktır (1). RA'nın etyojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, çevresel faktörlerin genetik yatkınlıkla birleşmesiyle ortaya çıktığı düşünölmekte (1), romatoid faktör (RF), anti-sitrüline protein antikorları (ACPA) gibi otoantikorların olması, otoimmün inflammatuar bir hastalık olduğunu göstermektedir (2). Özellikle kontrolsüz hastalık geri dönüşü olmayan eklem hasarına ve ilerleyici sakatlığa yol açmakta, bu nedenle birey ve toplum için ciddi bir mali yük oluşturmaktadır.

Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yaygın ağrı, yorgunluk gibi birçok semptomla karakterize, sık karşılaşılan bir sendromdur (3). Yaygın görüş olarak inflammatuar bir hastalık olarak kabul görmese de inflammatuar süreçlerin rolünü destekleyen çalışmalar vardır (4,5) Khamisy-Farah ve ark.'nın yaptığı çalışmada C-reaktif proteini (CRP), FMS'de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (4). FMS için kesin tanı koyduran belirteçler yoktur, tanı klinik muayene ile konulmaktadır (6), bu nedenle hastalık aktivitesini ölçmek için belirteçlere ihtiyaç vardır. FMS hastalarında sitokin düzeylerine ilişkin çalışmalarda, proinflammatuar sitokinlerden IL-1, IL-6 ve IL-8 düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır (7). Bu sitokinlerin bazıları FMS hastalarında biyolojik belirteçler olarak kullanılabilir, ancak bu belirteçler rutin klinik uygulamalarda bakılamaz. Bu nedenle ucuz, kolay ve daha erişilebilir yöntemlerle inflamasyonun oluşup oluşmadığı gösterilebilmelidir.

Sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİ), sistemik inflammatuar yanıt için yakın zamanda geliştirilen bir belirteçtir. Tam kan sayımından (CBC) hesaplanan, kolay ve ekonomik bir biyobelirteç olan Sİİ, onkolojide prognozu öngörmek için kullanılmaya başlanmıştır (8,9). RA, erişkin still hastalığı, psoriasis gibi hastalıklarda yakın zamanda çalışılmış ve bu hastalıklarda, hastalığı öngörmeye, hastalık şiddetini göstermeye anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (10-12).

Literatürde FMS’de Sİİ değerini inceleyen çalışma saptanamadı. RA’da ise literatürde bir çalışma saptanabildi (13). Şu anda, spesifik olmayan iki inflamatuvar belirteç olarak CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), romatolojik hastalıklarda hastalık aktivitesini izlemek için sıklıkla kullanılmaktadır; ancak bunlar, düşük duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle tatmin edici değildir. Hastalık aktivitesini daha doğru yansıtan yeni göstergelerin belirlenmesi gerekmektedir. Bu nedenle kolay ulaşılabilen, ekonomik bir belirteç olan Sİİ’nin RA’da hastalık aktivitesiyle ilişkisini çalışmak istedik. FMS’de ise hem tanı koymada hem de hastalık aktivitesini belirlemede Sİİ’nin önemini araştırmak istedik. Aynı zamanda FMS’de Sİİ’nin RA’ya ve kontrol grubuna göre değerlerinin bize FMS’nin inflamatuvar süreci hakkında bilgi verebileceğini düşündük.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Romatoid artrit (RA), primer olarak periferik eklemlerin inflammatuar değışiklikleri ile karakterize, beraberinde romatoid nodül ve vaskülit gibi eklem dışı bulguların eşlik edebildiği, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, ciddi sakatlığa neden olabilen, kronik inflammatuar multisistemik bir hastalıktır (1). Ayrıca, RA tipik olarak 'seropozitif' ve 'seronegatif' hastalık olarak adlandırılan iki alt tipe ayrılır; seropozitiflik, romatoid faktör (RF) ve sitriline protein/peptid antijenlerine karşı antikorların (ACPA) serum yüksekliğiyle tanımlanır (2).

Modern tıp tarafından kabul edilen RA'nın ilk tanımı, Fransız doktor Augustin Jacob Landré-Beauvais'in 1800 yılındaki tezinde bulunur. O zamanlar bilinen diğer hastalıklarla açıklanamayan şiddetli eklem ağrısı olan bir kısım hastayı muayene etmiş, bu hastaların, "Primary Asthenic Gout" adını verdiği, daha önce karakterize edilmemiş bir hastalıktan muzdarip olduklarını varsaymış, RA'yı gut ile ilişkili bir hastalık olarak sınıflandırmıştır. 19. yüzyıl ortalarında İngiliz doktor Alfred Baring Garrod gut hastlığında kanda ürik asit yüksekliğini tespit ederek gut hastalığını diğer artrit formlarından ayırmış, RA'yı farklı bir durum olarak sınıflandırarak romatizmal gut olarak tanımlamıştır. 1890 yılında Alfred Garrod'un oğlu Archibald Garrod hastalığın insan vücudu üzerindeki etkisini daha doğru bir şekilde tanımlamış, hastalık için ilk kez "romatoid artrit" terimini kullanmıştır (14).

En sık görülen inflammatuar eklem hastalığı olan RA'nın insidansı ve prevalansı popülasyonlar, istatistiksel yöntemler ve hastalık tanımları arasında farklılık gösterir. Çoğunlukla batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda RA'nın prevalansı %0,5 ile %1 arasında bulunmuştur (15). RA prevalansı etnik köken ve coğrafi konumlara göre farklılık gösterebilmektedir. Örneğin, yerli amerikan popülasyonlarında prevalans %5-6 olarak raporlanmıştır (16). Coğrafi konum farkını

araştıran bir çalışmada Kuzey Avrupa'da Güney Avrupaya göre prevalans daha yüksek bulunmuştur (17). Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülmektedir (18). RA her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte en sık başlangıcı 40-60 yaşları arasındadır (1).

2.1.2. Etiyopatogenez

RA, yapılan çalışmalara rağmen etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşimi sonucu ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır (1). Genetik, immünolojik disregülasyon, hormonal etkenler, enfeksiyonlar ve sigaranın etiyojide rol oynadığı gösterilmiştir (19).

2.1.2.1. Genetik faktörler

RA'da genetik yatkınlığı gösteren çalışmalar yapılmıştır. Monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre 4 kat artan konkordansı saptanmıştır. Tek yumurta ikizlerinde, hastalık oluşumunun yaklaşık %50-60'ının ortak genetik etkilerle oluştuğu gösterilmiştir (20).

RA'nın genetik alt yapısında en önemli risk faktörü olarak insan lökosit antijeni (HLA) gösterilmektedir. Altıncı kromozomun kısa kolunda yer alan HLA bölgesi, immün süreci düzenleyen genler açısından zengin bir alandır. Özellikle HLA-DRB1 (HLA-Class 2 Antigen D Related Beta Chain 1) allelleri arasındaki ilişkiler, dünya çapında çeşitli popülasyonlarda gösterilmiştir (19). Sonrasında yapılan çalışmada HLA-DRB1 ve RA arasındaki ilişkinin hastalığın başlangıcından çok hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (21). Farklı HLA-DRB1 allelleri arasında RA riski oranında farklılıklar vardır. Örneğin, HLA DRB1*0404, HLA DRB1*0101'den daha risklidir (22). Seropozitif RA ile ilişkili HLA-DRB1 bölgesindeki ortak aminoasit dizilimi (QKRAA) paylaşılan epitop olarak adlandırılır. Paylaşılan epitoplar içeren HLA-DRB1*01 (HLA-DR1) ve HLA-DRB1*04 (HLA-DR4) allelleri, RA'da artan ACPA üretimi için birincil risk faktörüdür (23).

Otoimmün hastalık riskini artıran genlerden biri olan protein tirozin fosfataz N22'nin (PTPN22) W620 varyantını kodlayan alleli, birden fazla romatizmal hastalık arasında paylaşılmakta ve bu da immün disfonksiyonun hastalığın gelişiminde temel bir rol oynadığını göstermektedir. PTPN22'nin T ve B hücre antijen reseptör sinyalinin düzenlediği bilinmektedir. PTPN22 risk allelinin varlığının anormal T hücre aktivasyonuna neden olarak RA gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir (24).

Tablo 2.1: Romatoid artrit riski ile ilişkili başlıca genetik faktörler

Genetik bölge	Olası etki mekanizması
HLA proteinlerini kodlayan 'paylaşılan epitop' olarak adlandırılan bölge risk daha çok 70 ve 71 pozisyonlarındaki amino asitlerle ilişkilidir.	Sitrüline antijenlerin sunumu ile hücre içi mekanizmalarla artan inflamasyon
Protein tirozin fosfataz, non-reseptör tip 22 (PTPN22)	Hücre sel hiperreaktivite, PTPN22 ve PAD etkileşimlerinin bozulması ile oluşan hipersitrülinasyon
İnterlökin-6 reseptörü (IL6R)	IL-6 metabolizmasının bozukluğu nedeniyle artan inflamasyon
Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 4 aktivatörü (STAT4)	Artmış inflamasyon
Tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili faktör-1 (TRAF1/C5)	Artmış inflamasyon
Peptidilarginin deiminaz 4 (PADI4)	Artmış sitrülinasyon
DNA metilasyonunda değişiklikler	Protein transkripsiyonunun değişmesiyle artmış inflamasyon

RA'nın genetiğini anlama çalışmaları yaklaşık kırk yıl önce HLA-DRB1'in keşfiyle başladı. Son yıllarda genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) yoluyla HLA dışı yüzden fazla risk lokusu tanımlanmıştır (Tablo 2.1). Fakat bulunan lokusların hastalığın patogeneze etkisi açıklanamamıştır (25).

2.1.2.2. Çevresel Faktörler

Sigara kullanımı, mesleki toz maruziyeti, hava kirliliğinin RA riskini etkilediği düşünülmektedir (26). RA riskini artırdığı bilinen en önemli çevresel, önlenemez risk faktörü sigaradır. Sigara içmek birçok hastalığın merkezi bir faktörüdür. Sigara dumanının proinflatuar sitokin üretimini artırdığı ve antiinflatuar sitokinlerin seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (27). Sigara içen RA hastalarında, uyarılmış T hücreleri tarafından salınan, artan TNF- α aktivitesi gösterilmiştir (27). Yapılan bir çalışmada RA riskinin, 10 paket-yılı aşan sigara içimi ile önemli ölçüde arttığı ve artan paket-yıl ile lineer olarak artış gösterdiği bulunmuş, sigarayı bıraktıktan 10-20 yıl sonrasına kadar RA riski önemli ölçüde yüksek kalmıştır (27). Özellikle HLA-DR epitop geni ve sigara içme hikayesi olanlarda risk bu epitopa sahip olmayan ve sigara içmeyenlere nazaran 21 kat fazla bulunmuştur (28). HLA-DR epitop taşıyanlarda kronik sigara kullanımı ile RA riskinin artması gen-çevre etkileşimini gösterir (28).

2.1.2.3. Cinsiyet ve hormonal faktörler

RA'nın kadınlarda daha fazla görülmesi hormonal faktörleri ön plana çıkarmıştır. Kadınlarda premenapozal dönemde RA görülme oranı daha yüksektir. Hastalığın gebelik süresince remisyona girmesi, gebelik sonrası tekrar alevlenmesi hastalığın hormonal etkisini gösterebilir. Östrojen ve prolaktin pro-inflatuar etkiye, androjenler ise anti-inflatuar etkiye sahiptir. Hem erkek hem kadın hastaların vücut sıvılarında bu etkiye uygun olarak azalmış androjen/östrojen oranları tespit edilmiştir (29). İnflatuar sitokinlerden TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın aromataz enzim aktivitesini uyararak androjenin östrojene dönüşümünü artırmasının bu sonucu

oluşturduğu düşünülebilir (30). Seks hormonlarının ve oral doğum kontrol haplarının RA üzerindeki etkileri üzerine yıllarca yapılan çalışmalara rağmen, bunların olumlu etkileri üzerine tartışmalar devam etmektedir, oral kontraseptiflerin etkileri kesin olarak doğrulanamamıştır (31).

2.1.2.4. Beslenme

Omega-3 yağ asitleri pro-inflamatuar sitokin düzeylerini azaltır. Zeytinyağı ve omega-3 yağ asitlerinin RA'lı hastaların klinik parametrelerinde gerilemeye yol açtığı gösterilmiştir (32).

Selenyum, çinko, bakır ve demir gibi eser elementler inflammatuar aktiviteyi sınırlayan önemli antioksidan enzimlerin kofaktörleri ve yapısal bileşenleridir. RA'lı hastalarda özellikle serum selenyum seviyelerinde azalma görülmüştür (33). Ancak selenyum eksikliğinin otoimmün hastalıkların bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu belirsizdir (33). Son zamanlarda RA'da diyet ve immüno-besinlerin faydalarına dair kanıtlarda bir artış olmasına rağmen, bu popülasyon için spesifik bir beslenme tedavisi rehberi henüz oluşturulmamıştır (34).

D vitamini ile RA aktivitesi arasındaki ilişki kanıtlanamamıştır. D vitamini RA gelişimi ve aktivitesi üzerindeki etkisini araştıran bir derlemede D vitamini takviye edilen ve edilmeyen gruplar arasında DAS28 ile ölçülen hastalık aktivitesinde fark bulunamamış, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da D vitamini alan hastalarda alevlenmelerin tekrarlaması azalmıştır (35).

2.1.2.5. Enfeksiyöz etkenler

Oral ve gastrointestinal mukozal yüzeylerde yaşayan mikroorganizmaların mukozal inflamasyona neden olarak RA'da antikör oluşumunu ve otoimmüniteyi başlatabileği düşünülmektedir (36). Spesifik mekanizmalar henüz bilinmemesine rağmen, çalışmalar oral kavitedeki inflamasyonu özellikle de periodontitisi RA'nın klinik öncesi dönemiyle ilişkilendirmiştir (37). Çalışmalar Porphyromonas

gingivalis'i RA patogenezinde aday organizma olarak tanımlamıştır. Bunun sebebi Porphyromonas gingivalis'in insan dokusunu sitriline edebilen "PADI4" adı verilen bakteriyel bir peptidilazın deiminaz (PAD) ve insan bağışıklık sistemi tarafından tanınabilen bakteriyel ürünler üretmesidir. Bu PPAD güdümlü sitrülasyon, RA gelişimine erken dönemde katkıda bulunabilir (38). Periodontal hastalık yapan diğer organizmalar özellikle de erken dönem RA'lı hastalarda Anaeroglobus ve Prevotella türleri ilişkili bulunmuştur (39).

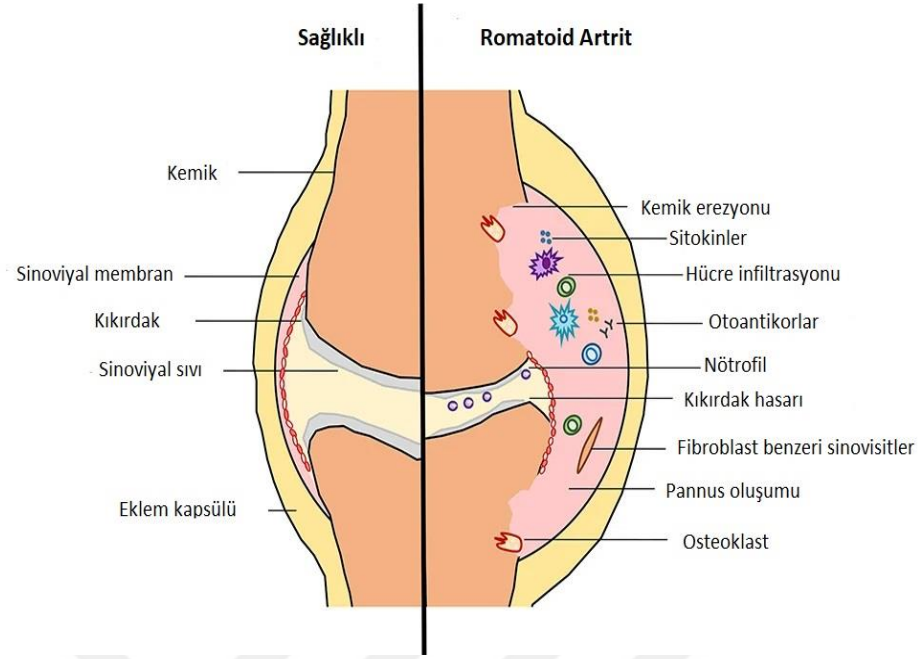
RA'da yapılan çalışmalarda süreci Parvovirus B19, Epstein-Barr virüs gibi viral, Proteus mirabilis, Escherichia coli gibi bakteriyel enfeksiyonlarının başlattığı, belirli bakteriyel ve viral proteinlerin amino asit dizilimleri ile RA'lı hastaların doku antijenleri arasındaki benzerliklerin neden olduğu otoimmün mekanizmayla RA'nın tetiklenebileceği bildirilmesine rağmen kesin bir kanıt bulunamamıştır (40).

2.1.2.6. Patogenez

RA, sinovyal inflamasyon buna bağlı hiperplazi, otoantikor üretimi (RF, ACPA), kırıkta, kemik yıkımı ile seyrederek, patogenezinde humoral ve hücrel immünite birlikte rol alır.

RA'nın sinovyal sıvıda doğal immunitenin aktivasyonu ve devamında adaptif immunitenin aktivasyonu ile başladığı düşünülmektedir. İlk savunma mekanizması olan doğal immünite cevabı ile aktive olmuş fagosit hücrelerinden özellikle dentritik hücreler aracılığıyla, aritrojenik antijenlerin otoreaktif T hücrelerine sunulmasıyla adaptif immün süreç aktive olur ve böylece patojenik otoimmün cevap başlar (41).

Çevre-geç etkileşimleri, post-translasyonel modifikasyon ile oluşan sitriline proteinlere karşı immün toleransın düşmesi, lökositlerin sinovyal bölgeye göç etmesiyle sinovit ortaya çıkar. Bu hücre göçü adezyon moleküllerinin ve kemokinlerin ekspresyonunu artıran sinovyal mikrodamarlarda endotel aktivasyonu ile sağlanır. Salınan sitokinler ile başlayan anjiogenezin sonucu olarak sinovyalıma özellikle lenfosit zengin hücre göçü başlar.



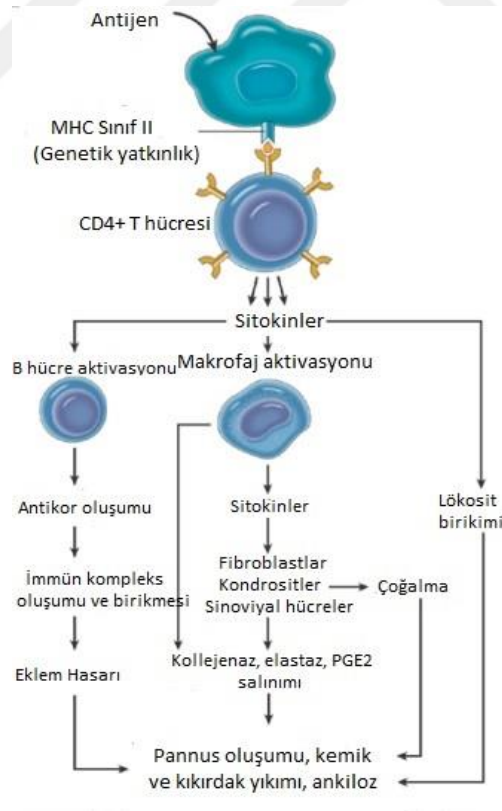
Şekil 1: Sağlıklı ve RA tutulumu olan eklem görüntüsü

B hücreler, dentritik hücreler ve makrofajlar tarafından sunulan antijenler tarafından aktive olan otreaktif T hücreleri tanımlanmıştır. CD4+ T hücre aktivasyonu ile interlökin 2 (IL-2), interferon- γ (IFN- γ) ve Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) gibi sitokinler salınır ve makrofajlar aktive olur. Özellikle M1 fenotipi makrofajlar, sitokinlerin (TNF, IL-6), kemokinlerin, matriks metalloproteinazlarının (MMP), vazoaktif peptitlerin, oksijen ve nitrojen ara maddelerinin salınımı sayesinde efektör patolojiye güçlü katkıda bulunur (42). Patogeneze rol oynayan sitokin ve mediatörlerden bazıları Tablo 2.2’de özetlenmiştir (43,44).

RA’nın erken döneminde eklemlerin sinoviyal yüzeyinde bulunan makrofaj benzeri ve fibroblast benzeri hücrelerin sayısında artma sonucu hiperplazi gelişir. Normalde 2-3 hücre kalınlığında olan bu tabaka, makrofajlar ve fibroblast benzeri sinovisitlerden (FLS) oluşan 10-12 hücre derinliğine kadar genişler. İnflamasyon ve hiperplazi sonucu oluşan progresif doku destrüksiyonu pannus olarak adlandırılır (41). Pannusdaki hücreler tarafından salgılanan sitokinler aracılığıyla metalloproteinazlar ve osteoklastlar aktive olarak kemik ve kıkırdak yıkımına neden olur. FLS, özellikle MMP yoluyla hasarı yönlendirir, doğrudan kıkırdak hasarına aracılık edebilir veya makrofajlarla birlikte sitokin salınımı yoluyla kondrosit

aktivasyonunu ve doku katabolizmasını teşvik eder. IL-1, TNF ve IL-17 bu açıdan özellikle önemlidir. Kemik hasarı, özellikle RANKL, M-CSF ve TNF yollarının aracılık ettiği osteoklast gelişim aşamasını etkileyen karmaşık etkileşimlerden kaynaklanır (43). RA'da inflamatuvar sitokinler sinoviyumda, sinoviyal sıvıda ve sistemik dolaşımda artarak kemik rezorpsiyonunun artması ve kemik yapımının azalması sonucunda lokal ve sistemik kemik kaybına yol açar.

Aktive T hücreler ve sitokinlerin etkisiyle B hücreleri, plazma hücrelerine dönüşerek RF ve ACPA gibi otoantikorların yapımını sağlar. Sinoviyum, B-hücresi aktive edici faktör (BAFF), bir proliferasyonu indükleyen ligand (APRIL), IL-6 ekspresyonu yoluyla B hücrelerinin hayatta kalması için sitokinden zengin bir ortam sağlar. Bu ortamın korunmasında RA sinoviyumunda IL-6'nın birincil kaynağı olan FLS'nin önemli bir rolü vardır (45). RF, IgG'nin Fc bölümündeki antijenik bölgeye karşı oluşur. Antikor yapımı immun kompleks oluşumu ve kompleman aktivasyonuna yol açarak doku yıkımına katkıda bulunur.



Şekil 2: RA etyopatogenezi

Tablo 2.2: RA patogenezinde rol oynayan moleküllerden bazıları

Etken	RA'daki fonksiyonu
TNF- α	Lökositleri, endotel hücrelerini ve sinovyal fibroblastları aktive ederek sitokinlerin, kemokinlerin, adezyon moleküllerinin ve matriks enzimlerinin üretimi ve salınımını indükler. Düzenleyici T hücre fonksiyonunun baskılanmasını sağlar Osteoklastların aktivasyonunu, kırıkta ve kemik rezorpsiyonunu indükler.
IL-6	Lökositleri ve osteoklastları aktive eder. B-lenfosit farklılaşmasında rol oynar. Lipid metabolizmasını, akut faz yanıtını, kronik hastalık anemisini düzenler. Hipotalamik-hipofiz-adrenal aks disfonksiyonu ve yorgunluk ile ilişkilidir.
IL-7 ve 15	T-hücresi ve doğal öldürücü hücreleri aktive eder, apoptozu bloke eder, T-hücresi-makrofaj etkileşimlerini sağlar.
IL-17A ve 17F	Sinovyal fibroblastların, kondrositlerin ve osteoklastların aktivasyonunu artırmak için sinerjik hareket ederler.
IL-18	Th1, nötrofiller ve doğal öldürücü hücrelerin aktivasyonunu teşvik eder.
IL-21	Th17 ve B hücre alt kümelerini etkinleştirir.
IL-32	Osteoklast farklılaşmasını destekler.
APRIL	B hücrelerinin matürasyonunda ve otoantikor üretiminin artmasında rol oynar.
RANKL	Osteoklastların matürasyonu ve aktivasyonunu teşvik eder.
JAK	Lökosit matürasyonu ve aktivasyonunu, sitokin üretimini ve immünoglobulin üretimini düzenleyen tirozin kinazdır.
NF- κ B	İnflamatuar sinyallemeyle entegre eder, hücrenin hayatta kalması için gereklidir
GM-CSF ve M-CSF	Kemik iliği ve sinovyumda granülosit hücrelerinin farklılaşmasını uyarır

2.1.3. Klinik Bulgular

RA, fiziksel işlevi ve yaşam kalitesini ciddi şekilde bozabilen ağrılı, şiş eklemlerle karakterize, yaygın, sistemik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Klinik pratikte kas-iskelet ağrısı, şişme ve tutukluk gibi semptomlar yaygındır. RA'lı hastalar, ayrıca ciddi enfeksiyon, solunum yolu hastalığı, osteoporoz, kardiyovasküler hastalık, kanser ve ölüm için genel popülasyondan daha büyük risk altındadır. RA'lı hastaların yaklaşık %40'ında yaşamlarının bir döneminde eklem dışı tutulum görülür (46).

2.1.3.1. Eklem bulguları

Tipik olarak poliartiküler, simetrik daha çok el, ayak, el bileği eklemlerinde tutulum yapar. Ancak başlangıçta asimetrik, oligoartiküler (2 ila 4 eklemi içeren) veya monoartiküler tutulum olabilir. Genellikle 1 saatten uzun süren sabah tutukluğu ve simetrik eklem tutulumuyla başlangıç yapar. Birkaç haftadan daha uzun süre devam eden eklem tutukluğu, ağrısı veya şişmesi olan herhangi bir hastada RA düşünülmelidir. Sinovitin hassasiyet, sıcaklık ve şişlik bulguları fizik muayene ile tanımlanabilir. Yaygın olarak kullanılan klinik araç, ağrıyı değerlendirmek için el veya ayak eklemlerinin metakarpofalangeal (MKF) veya metatarsfalangeal (MTF) eklemleri boyunca sıkıldığı bir manevra olan sıkma testidir.

Palindromik romatizma, epizodik ve ani başlangıçlı eklem bölgelerinin birkaç saat veya gün arasında etkilendiği eklem ağrısını tanımlar. Bu hastaların yaklaşık üçte ikisinde RA gelişmiştir ve risk 10 yıl boyunca devam etmektedir (47).

Elin MKF ve proksimal interfalangeal (PİF) eklemleri ve el bileği sıklıkla tutulurken, distal interfalangeal eklemler (DİF) tipik olarak tutulmaz ve daktilit nadirdir. Başparmakta interfalangeal eklem (İF), MKF eklemi tutulur, karpometakarpal eklemde (KMK) subluksasyon gelişebilir. Üst ekstremitede omuz ve dirsek eklem tutulumu sıktır, olekranon bursiti görülebilir. Omuzda glenohümeral eklem tutulumu sıktır. Kavikulanın dış üçte birlik kısmında distal klavikular erozyon ve subkondral osteoporoz görülebilir. Alt ekstremitede ayak MKF eklemleri, ayak

bileği (sıklıkla subtalar eklem) ve diz tutulumu sık görülür. Dizde tutulum eklem lateral ve ağrılık taşımayan kısmını içerir, prepatellar bursit görülebilir. Hastalar diz fleksiyonuyla rahatladıklarından eklemde fleksiyon kontraktürü gelişebilir. Dizde eklem kapsülünün geriye fitikleşmesiyle Baker kisti oluşabilir. Kalça eklemi tutulumu nadirdir. Omurga tipik olarak tutulmaz, fakat şiddetli ve uzun süreli hastalıkta servikal omurga (atlantoaksiyel eklem) tutulabilir. Atlantoaksiyel eklem tutulumu, atlantoaksiyel subluksasyona neden olabilir, en önemli komplikasyonu spinal kord hasarıdır. Temporomandibular eklem tutulumu siktir, kliniğinde ağzın açılması kısıtlı ve ağrılıdır, eklemde krepatasyon oluşur.

Uzun süre yetersiz tedavi edilen hastalarda karakteristik ulnar deviasyon, kuğu boynu ve düğme iliği deformiteleri gelişebilir. Başparmakta MKF eklemde fleksiyon ve interfalangeal eklemde (İF) hiperekstansiyon ile karakterize Z deformitesi (otostopçu parmağı) gelişebilir. Ayak parmaklarında eki parmak ve halluks valgus deformitesi görülebilir. Yeni tedavi seçenekleri ve düşük hastalık aktivitesi hedefleriyle bu deformiteler daha az görülmektedir.

2.1.3.4. Eklem dışı bulgular

RA'da eklem dışı bulgular çoğunlukla hastalığın ağır seyretteği HLA-DR4, RF, ACPA pozitifliği olan hastalarda görülmektedir ve bu belirtiler artan mortaliteyle ilişkilidir. Eklem dışı bulgular cilt, göz, kalp, akciğer, böbrek, sinir ve gastrointestinal sistemlerin tutulumunu kapsar (Tablo 2.3).

RA'da en sık görülen inflamatuvar eklem dışı bulgu hastaların yaklaşık dörtte birinde görülen romatoid nodüllerdir. Bu nodüller genellikle RF pozitif hastalarda ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde oluşur. En çok yerleştiği yer subolekranon bölgesidir. Sıklıkla travma ve basıya uğrayan dirsek, aşıl tendonu, sakral ve oksipital bölgede görülmektedir. Romatoid nodülün merkezinde nekroz odağı vardır, çevresinde kronik inflamatuvar hücrelerle kaplı vasküler inflamasyon mevcuttur.

En yaygın oküler belirtilerden biri, yanma, kaşıntılı gözler, gözün arkasında basınç veya gözde kum hissi ile kendini gösteren kornea ve konjonktiva iltihabı olan keratokonjonktivittir. Daha az sıklıkla sklerit de meydana gelebilir.

RA' da pulmoner tutulum sık rastlanılır. Plevral efüzyon ve romatoid pulmoner nodüller görülebilir, genellikle selim seyreder, ama takip edilmesi gerekir. Diğer bir yaygın pulmoner bulgu, aynı zamanda RA'da akciğer tutulumunun en ciddi şekli olan interstisyel akciğer hastalığıdır (İAH). İAH riski, erkeklerde, geç başlangıçlı, hastalığı şiddetli seyredenlerde daha fazla görülür. Yüksek çözünürlüklü akciğer BT, pulmoner fonksiyon testi ile tanı konulur.

RA'nın sistemik inflamatuvar hastalık olması hasebiyle ateroskleroz riski artmıştır. RA'lı hastalar normal popülasyona kıyasla artmış kardiyovasküler ölüm riskiyle karşı karşıyadır (48).

RA'da osteoporozun kaynağı, sistemik ve lokal inflamasyon, hastanın eklem tutukluğu ve eklem ağrısı nedeniyle hareketsiz kalması ve tedavi amaçlı ajanların özellikle steroidlerin kullanımındır. RA'lı hastalarda artmış osteoporoz riski kemik mineral dansitometresi (DEXA) ile takip edilmelidir.

RA'da hematolojik düzensizlikler siktir. Hastalığın kendi süreci veya ilaç kullanımını kemik iliğini baskılayabilir. Bu durum anemi, lökopeni, nötropeni, eozinofili, trombositopeni olarak ortaya çıkabilir. En sık karşılaşılan ve hastalığın baskılanmasıyla düzelebilen durum kronik hastalık anemisiidir.

RA'da vaskülitte bağlı nörolojik hasar görülebilir. Asimetrik, en az iki sinir bölgesinin tutulduğu periferik nöropati olan Mononöritis multipleks görülebilir. El bileği tutulumuyla karpal tünel sendromu görülebilir.

En sık görülen kardiyak tutulum perikardittir. Aynı zamanda miyokardit, endokardit, kalp kapaklarında nodüller, koroner arterlerde vaskülit görülebilir. RA'da ateroskleroz, sessiz iskemi ve ani kardiyak ölüm riski artmıştır.

Hastalarda tek başına veya Felty sendromu ile birlikte splenomegali görülebilir. Felty sendromu, RA'nın seyrek görülen (yaşam boyu risk %1'den az) fakat ciddi bir eklem dışı tutulumu olup artrit, nötropeni ve splenomegali üçlüsü ile karakterizedir. Tedavisi altta yatan RA'nın tedavisine bağlıdır (49).

Uzun süren inflamatuvar hastalık, AA (amiloid A) tipi sekonder amiloidoz gelişimine neden olabilir. Akut faz reaktanı olan serum amiloid A proteini (SAA) konsantrasyonunun sürekli yüksek seyretmesi AA amiloidozu için ön koşuldur. RA'da AA fibrillerinin dokularda depolanması ve organ fonksiyon bozukluğu oluşturması hayati risk oluşturan komplikasyondur.

Tablo 2.3: RA'nın eklem dışı tutulumları

Etkilenen doku veya organ	Eklem dışı tutulum şekli
Kalp	Perikardit, myokardit, endokardit
Akciğer	İntersitiyal akciğer hastalığı, plevrit
Cilt	Romatoid nodül, kütenöz vaskülit, nötrofilik dermatoz
Gastrointestinal sistem	Vaskülit, sekonder amiloidoza bağlı kanama, kronik dismotilite, malabsorbsiyon, infarktüs, perforasyon
Sinir Sistemi	Mononöritis multiplex, duyuşal periferel nöropati
Göz	Keratokonjonktivit, sklerit, episklerit, retinal vaskülit
Böbrek	Sekonder amiloidoz, glomerülonefrit, interstisyel nefrit

2.1.3.2. Labaratuvar bulguları

RA'da labaratuvar testleri tanıyı doğrulamaya ve hastalığın şiddetini değerlendirmeye yardımcı olur. Bu testler arasında RF, ACPA, ESR ve CRP gibi inflamatuvar belirteçler ve tam kan sayımı yer alır.

RF ve ACPA, hastayı seropozitif RA olarak tanımlayan antikorlardır. RF, RA dışındaki diğer romatizmal hastalıklar, enfeksiyonlar, maligniteler ve hatta sağlıklı bireylerde yüksek çıkabilir. RA'da RF'nin sensitivitesinin %69 olduğu, spesifitesinin %85'e ulaştığı bildirilmiştir (50). ACPA'nın sensitivitesi %67, spesifitesi %97 bulunmuştur. RF ve ACPA birlikte değerlendirildiğinde daha yüksek değerlere ulaşılır (50,51). RA teşhisi için bu antikorların varlığı zorunlu değildir. Hastaların yaklaşık %20'sinde RF ve ACPA negatif olup seronegatif olarak tanımlanırlar.

ACPA, sitrüllemiş peptidlere karşı oluşan otoantikorların ortak ismidir. Fibrinojen, vimentin, fibronektin, alfa enolaz gibi polipeptidlerdeki arjinin residülerinin Peptidilarginin Deiminaz (PAD) enzimi ile post-transkripsiyonel modifikasyonu sonucu sitrüllizasyon gerçekleşir. İnflamasyon sonucu PAD aktivitesi artar, sinoviumda sitrülline proteinler artar, sitrülline proteinlerin otoantikor yapımını uyaran antijenik yapı olduğu düşünülmektedir.

Anti-nükleer antikor (ANA), hücrel proteinler veya nükleik asitlere karşı oluşan otoantikorlardır. ANA boyanmasına göre nükleoplazmik, nükleolar ve sitoplazmik olarak ayrılır. Yüksek titrede gözlenen ANA pozitifliği (>1:160) otoimmün romatoid hastalık varlığında klinik olarak anlamlılık taşır. RA'da özellikle perinükler tipte anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitif bulunabilir.

Diğer labaratuvar bulguları arasında sistemik inflamasyonun neden olduğu yüksek ESR, CRP, kronik hastalık anemisi, trombositoz ve hipoalbuminemi yer alır.

Fakat bu değerlerin, belirli cut-off değerleri yoktur ve hastalık aktivitesi ile ilgili net bilgi vermezler. Hastanın klinik durumunu takipte kullanılabilirler.

Sinovyal sıvı hücre sayımı, yüksek lökosit sayısı ve nötrofil baskınlığı ile inflamatuvar durumu ortaya koyar. Ayrıca sinovial sıvı örneklemeyle birlikte septik artrit ve kristal artropatisi ile ayırıcı tanıya gidilebilir.

2.1.3.3. Görüntüleme yöntemleri

Direkt grafi ile eklemlerde simetrik olarak hacim kaybı ve eklem bitişğinde osteopeni ve kemik erozyonları görülebilir. El ve ayak grafilerinden Larsen metodu ile erozyon düzeyi hesaplanabilmektedir. Bu methoda 4 kadran şeklinde el bileği (navikula, lunatum, radius ve ulna), 2-5 MKF eklemler, 2-5 PİF eklemler, 2-5 MTF eklemler değerlendirilmektedir. Her bir eklem beş evrede incelenerek toplam 0-160 arasında skorlanır. Hastaların %70' inde ilk 3 yılda radyolojik olarak erozyonlar gösterilmiştir (52).

Doppler ultrasonografi hastalığın erken döneminde sinovyal hiperemiyi göstermesi bakımından önemlidir. Kemik yapılarıdaki bulguların radyografilerde ortaya çıkmasından önce erozyonları gösterebilir.

Manyetik Resonans Görüntüleme (MRG) daha çok kıkırdak ve yumuşak doku patolojilerini gösterme yeteneğine sahipken, Bilgisayarlı Tomografi (BT) kemik patolojilerini daha iyi göstermektedir. MRG kemik iliği ödemi, sinovyal hipertrofi ve pannus oluşumunu kemik erozyonlarının başlangıcından önce saptayabilir (53).

RA'dan farklı olarak psöriyatik artrit (PsA) eklem kenarlardan aşınmaya başlar ve sonunda tüm eklemi tutar, hokka içinde kalem deformitesi, yeni kemik oluşumu ve entezit görülebilir. Osteoporoz PsA'nın eklem tutulumunda görülmez. Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığında eroziv olmayan MKF subluksasyonu görülebilir. Kalsiyum pirofosfat dihidrat artropatisinde RA'dan farklı olarak kondrokalsinoz görülür.

2.1.4. Tanı

RA tanısı, labaratuvar ve görüntüleme tetkilerinden ziyade kapsamlı bir hasta öyküsü ve fizik muayeneye ile konulabilir. Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) ve Avrupa Romatolji Birliği (EULAR), 2010 yılında güncel RA sınıflandırma kriterlerini belirlemiştir (Tablo 2.4) (54). ACR 1987 kriterleri erken dönem RA hastalarını yakalamada başarılı değildi (55). Hastalığın erken dönemlerinde başlanan modern etkili tedaviler ile hastalarda ACR 1987 kriterlerinin içerdiği erosiv eklem hasarı ve eklem dışı bulgu gelişimi önlenmiş veya geciktirilmiştir. ACR 1987'de amaç, spesifik olan, geniş hastalık spektrumu yerine az kriter içeren bir sınıflandırmaydı, böylece katı bir RA tanımı veren yedi maddelik bir setle sonuçlandı. 2010'da amaç, hastaları hastalık seyrinde daha erken sınıflandırmak ve böylece hastaların sürece daha erken bir aşamada, tercihen yapısal hasar gelişmeden önce dahil edilmesini sağlamaktı (56). 1987 veya 2010 kriterlerine göre RA olarak sınıflandırılan hastaların uzun dönem sonuçlarının karşılaştırılması, 2010 kriterlerini karşılayan hastaların hastalık sonuçlarının 1987 kriterlerini karşılayan hastalara göre daha hafif olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, 2010 kriterlerinin yalnızca erken dönemdeki hastaları içermediğini, aynı zamanda “yanlış pozitif” hastaları da içerebileceğini düşündürmektedir (57).

Hastalarda ister poliartiküler ister oligoartiküler tutulum olsun, kronik eklem ağrısı ile başvurduğunda, dikkate alınması gereken birçok tanı vardır ve RA, öncelikle osteoartritten (OA) ayırt edilmelidir. OA'da RA'dan farklı olarak sabah tutukluğu 30 dakikadan kısa sürer, ağrı hareketle artan karakterdedir, DİF tutulumu yaygındır. OA'da kemik büyümesi olarak Heberdan ve Bouchard nodülleri görülebilir. Daktilit, DİF tutulumu, psöriazis, tırnak tutulumu ve bel ağrısı olan olan hastada PsA düşünülmelidir. Poliartiküler artrit ile başvuran genç kadınlarda lupus unutulmamalıdır. Işığa duyarlılık, mukozal ülserler, Raynauld fenomeni bu tanıyı destekler. Aşırı hassas, kırmızı eklem varlığı, fazla alkol tüketimi, tofus varlığında gut ve psödogut gibi kristal artropatiler düşünülmelidir.

Tablo 2.4: RA ACR/EULAR kriterleri

ACR/EULAR 2010 Romatoid Artrit için Sınıflandırma Kriterleri
<p>Bu kriterler, daha olası bir teşhisin yokluğunda ≥ 1 şiş eklemi olan kişilerle sınırlandırılmalıdır.</p> <p>Toplamda ≥ 6 puan kesin RA olarak sınıflandırılır. Her alanda, en çok puan alan kategori göz önünde bulundurulur</p>
<p>A. Eklem tutulumu ve dağılımı (0-5 puan)</p> <p>Fizik muayenede herhangi bir şişmiş veya hassas eklem</p> <p>Büyük eklemler: Omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bileği</p> <p>Küçük eklemler: MKF, PİF, 2-5. MTF arası, başparmak İF ve el bileği</p> <ul style="list-style-type: none">• 1 büyük eklem: 0 puan• 2-10 büyük eklem: 1 puan• 1-3 küçük eklem: 2 puan• 4 –10 küçük eklem: 3 puan• > 10 eklem (ve en az 1 küçük eklem): 5 puan
<p>B. Seroloji (0-3 puan)</p> <p>Düşük pozitif sonuçlar, kullanılan testin normal üst sınırınının 1 ila 3 katıdır.</p> <p>Yüksek pozitif sonuçlar, kullanılan testin normal üst sınırınının > 3 katıdır.</p> <ul style="list-style-type: none">• Negatif RF ve negatif ACPA: 0 puan• Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA: 2 puan• Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ACPA: 3 puan
<p>C. Akut faz reaktanları (0-1 puan)</p> <ul style="list-style-type: none">• Normal CRP ve normal ESR: 0 puan• Anormal CRP veya anormal ESR: 1 puan
<p>D. Semptomların süresi (0-1 puan)</p> <p>Değerlendirme sırasında klinik olarak tutulan herhangi bir eklem semptomlarının maksimum süresi hakkında hastanın bildirimini</p> <ul style="list-style-type: none">• < 6 hafta: 0 puan• ≥ 6 hafta: 1 puan

2.1.5. Tedavi

RA'da, düşük hastalık aktivitesi veya tam remisyon için tedavi amacıyla hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların (DMARD) tanıdan sonra mümkün olan en kısa sürede başlanması gerekir. Altı aydan kısa süreli hastalık erken dönem olarak tanımlanmaktadır. RA'nın erken döneminde başlanan DMARD'ların, uzun vadede (5 yıla kadar) radyolojik ilerlemeyi azalttığı gösterilmiştir (58).

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve glukokortikoidler gibi antiinflamatuvar ajanlar, ağrı veya inflamasyonun erken yönetiminde önemli yardımcı maddelerdir. NSAİİ kullanımında hastanın yaşı, komorbid durumları ve özellikle gastrointestinal yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Glukokortikoidler, güçlü antiinflamatuvar etkisiyle sinovite bağlı ağrı ve inflamasyonu kısa sürede kontrol altına alır. Erken dönemde glukokortikoidlerin başlanmasının radyolojik ilerlemeyi geciktirebildiği gösterilmesine rağmen uzun dönem kullanımında hastalığı modifiye edici etkisi minimaldir ve uzun dönem (>3 ay) kullanılması metabolik yan etkilerinden dolayı önerilmez (59).

DMARD'lar ile sağlanan hastalık modifikasyonu, hastalığın semptomlarının azalmasının yanında özellikle yapısal dokulardaki hasarın azalması ve eklem fonksiyonunun korunması ile hastalığın seyrinin değişmesini açıklar. Metotreksat (MTX) başlangıç ve kombinasyon tedavilerinde en sık kullanılandır. DMARD'lar son yayınlanan ACR 2021 RA tedavi rehberinde, konvensiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (csDMARD), biyolojik DMARD'lar (bDMARD), hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (tsDMARD) olarak sınıflandırılmışlardır (60) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5: DMARD Sınıflandırması

DMARD Sınıflaması	İlaçlar
csDMARD (konvensiyonel sentetik)	Hidroksiklorokin, sülfasalazin, metotreksat, leflunomid
bDMARD (biyolojik)	TNF inhibitörleri (etanercept, adalimumab, infliksimab, golimumab, sertolizumab pegol) T hücresi kostimülatör inhibitörü (abatacept) IL-6 reseptör inhibitörleri (tocilizumab, sarilumab) Anti-CD20 antikoru (rituksimab)
tsDMARD (hedefe yönelik)	JAK inhibitors (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib)

ACR 2021 RA tedavi rehberinde, 2015'deki öneriler güncellenmiştir. Her öneri, güçlü veya koşullu olarak nitelendirilir. Güçlü tavsiyeler, panelin emin olduğu; koşullu tavsiyeler, panelin potansiyel faydaların risklerden daha ağır bastığından daha az emin olduğu tavsiyelerdir (60) (Tablo 2.6).

Hastaların yaklaşık %30-50'si konvensiyonel DMARD tedavisine yetersiz yanıt verirler, 2-6 ay süresinde csDMARD tedavisine yanıt vermeyen hastalarda bDMARD ve tsDMARD düşünülmelidir (61).

Tablo 2.6: ACR 2021 RA tedavisinde öneriler

DMARD başlangıç tedavisi	
Orta- yüksek şiddetli hastalık	Hafif şiddetli hastalık
Mtx > plaquenil veya salazoprin Mtx > bDMARD veya tsDMARD Mtx > mtx + non-TNFi bDMARD veya tsDMARD (şiddetli öneri)	Hidroksiklorakin > csDMARD (koşullu öneri)
Mtx > leflunamid Mtx > ikili veya üçlü csDMARD Mtx > metotreksat+ TNFi (koşullu öneri)	Salazoprin > mtx (koşullu öneri)
<3 ay glukortikoid kullanmadan csDMARD başla (koşullu öneri) >3 ay glukortikoid kullanmadan csDMARD başla (şiddetli öneri)	Mtx > leflunamid (koşullu öneri)
csDMARD kullanmış, mtx kullanmamış hastada; Mtx > mtx + bDMARD veya tsDMARD (koşullu öneri)	

Metotreksat: DNA sentezini bozan ve dihidrofolat redüktazı inhibe eden, inflamatuvar yanıtların ve lenfosit proliferasyonunun azalmasına neden olan yapısal bir folik asit analogudur. MTX'in antiproliferatif ve immünosupresif etkilerini, hücre çoğalmasını azaltması, T hücrelerinin apoptozunu artırması, endojen adenozin salınımını artırması ve hücre sel yapışma moleküllerinin değiştirilmesi yoluyla yaptığı düşünülmektedir (62). DMARD ile monoterapi, tedavinin ilk adımı olup MTX, DMARD'ların içerisinde yüksek etkinliği, uzun dönem güvenilirliği ve yan etkilerinin bilinmesi ve ucuz olması nedeniyle ilk tercih edilendir. Erken RA'lı

hastalarda, 6 aylık tedaviden sonra %25'e varan oranlarda MTX monoterapisi ile düşük hastalık aktivitesi elde edilir (63). Oral veya subkütan formları 15-25 mg terapötik dozuyla haftada bir defa kullanılır. Folik asit takviyesi, MTX'in hepatik yan etkilerini azaltmak için etkili bir önlemdir, ancak doz artırımı etkinliği düşürebilir (64). MTX'in teratojenik etkisi vardır, gebelikten en az 1-3 ay önce kesilmelidir (65). Yarı ömrü 3-10 saattir.

Leflunamid: DNA sentezi ve lenfosit proliferasyonu için de gerekli olan dihidroorotat dehidrojenazı inhibe eder. Alternatif bir birinci basamak DMARD'dır. Bir çalışmada, leflunomidin MTX'e benzer şekilde, erken RA hastalarının %25'inde DAS28 remisyonu sağladığı gösterilmiştir (66). Tipik kullanım dozu günde 10–20 mg'dır, hepatotoksik etkisi vardır ve teratojeniktir. MTX ile kombinasyonu hepatotoksik etki artır. Doğurganlık çağındaki kadınların doğum kontrolüne ihtiyacı vardır. Gebelikten en az 6 ay önce bırakılması önerilmektedir (65). Uzun süreli vücutta kalım süresi sebebiyle kolestiramin ile arınmayı gerektirebilir. Yarı ömrü yaklaşık 2 haftadır.

Hidroksiklorokin: Antiinflamatuvar ve immünomodülatör özelliklere sahip bir antimalaryal ajandır. Hafif-orta dereceli RA'da oral olarak 200-400 mg/gün kullanılmaktadır. Etki mekanizması kesin bilinmemekte, ancak fagositik hücrelerin lizozomunda birikme özelliği, antijen sunumunu etkilemesi, sitokin üretimini değiştirmesi yoluyla etki ettiği düşünülmektedir (67). En ciddi yan etkisi, kümülatif dozla ilişkili geri dönüşümsüz retinopatidir. Toksik etkilerin, ilacın retina pigment epitelindeki melanine bağlanmasının aracılık ettiğine inanılmaktadır. Hamilelik ve emzirmede kullanılabilir (65). Yarı ömrü 32-50 gündür.

Sülfosalazin: RA'daki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Kovalent olarak bağlı iki bileşeni 5-aminosalisilik asit ve sülfapiridin bağırsak mikrobiyomu enzimleri tarafından kalın bağırsakta parçalanmasıyla oluşur. 5-aminosalisilik asit, büyük ölçüde bağırsakta kalır ve lokal olarak antiinflamatuvar etki gösterir; bu, iltihaplı bağırsak hastalığının tedavisinde kullanılan bir özelliktir. Günlük 0,5 gr ile başlanıp kademeli doz artırımı ile günde 2 gr oral alım ile devam edilir. Yan etkiler nedeniyle sülfosalazinin bırakılma olasılığı MTX ve leflunomide

göre fazladır (54). Hamilelik ve emzirmede kullanılabilir (65). Yarı ömrü 5-10 saattir.

Biyolojik ajanlar:

Adalimumab TNF- α 'ya karşı insan kaynaklı bir monoklonal antikordur. Yarı ömrü yaklaşık 14 gündür. İki haftada bir subkutan (SC) enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Etanercept TNF- α reseptörlerinin IgG1'in Fc parçasına bağlanmasıyla ortaya çıkan TNF- α füzyon proteindir. TNF- α ve TNF- β 'nin reseptör etkileşimini önler. SC olarak haftada 50 mg uygulanır. Yarı ömrü yaklaşık 70 saattir.

İnfliksımab, TNF- α monoklonal antikordur. Yükleme olarak 0, 2, 6. haftalarda ardından 6-8 haftada bir intravenöz (İV) yoldan uygulanır. Yarı ömrü 7-10 gündür.

Golimumab, TNF- α 'nın hem çözünebilir, hem de transmembran biyoaktif formlarıyla yüksek afiniteli kompleksler oluşturan böylece TNF- α 'nın kendi reseptörlerine bağlanmasını önleyen bir insan monoklonal antikordur. Ayda bir SC enjeksiyon şeklinde kullanılır. Yarı ömrü yaklaşık 2 haftadır.

Sertolizumab, TNF- α 'nın hem çözünür, hem de membrana bağlı formlarına bağlanarak nötralize eden, humanize bir monoklonal antikoron, rekombinan yapıda ve polietilen glikol ile pegilize edilmiş antijen bağlayıcı (Fab) fragmanıdır. İki haftada bir SC uygulanır. Sertolizumab pegolde Fc bölgesi bulunmaz, bu molekülün plasental transferini de oldukça azaltır (68). Pegilasyon, ilacın iltihaplı bölgeye daha kolay ulaşmasını ve orada daha uzun süre kalmasını sağlar (69). Yarı ömrü yaklaşık 14 gündür.

Tocilizumab, insan kaynaklı bir IL-6 reseptör antagonisitidir. Önerilen dozu 4 haftada 1 defa 8 mg/kg'dir, bu dozun üzeri önerilmez (70). İV ve SC uygulanabilir formları vardır. Yarı ömrü 8-14 gündür.

Rituksimab, CD20 hücre yüzeyi antijenine bağlanarak B hücrelerini tüketen kimerik bir monoklonal antikordur. Anti-TNF tedavisine rağmen kalıcı aktif hastalığı olan hastalarda, rituksimab ile tedavi, başka bir anti-TNF tedavisine geçmekten daha etkili olabilir (71). Altı ayda bir ve gerektiğinde daha uzun aralıklarla İV infüzyon yoluyla uygulanır. Yarı ömrü yaklaşık 3 haftadır.

Hedefe Yönelik Ajanlar: Tofasitinib, tercihen Janus kinaz (JAK) 1 ve JAK-3'ü inhibe eden güçlü, seçici bir JAK inhibitörüdür. Orta ve şiddetli RA tedavisinde kullanılır. Tek başına veya konvensiyonel DMARD'lar ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir (72). Tofasitinib günde iki defa 5 mg olarak oral yolla kullanılır. Yarı ömrü yaklaşık 3 saattir.

JAK-1 ve JAK-2 inhibitörü olan baricitinib Amerika ve Avrupa'da kullanılmaya başlanmıştır. JAK-1'i JAK-2 ve JAK-3'e göre daha fazla inhibe eden upadacitinib Amerika'da onaylanmıştır. Filgotinib JAK-1'i seçici olarak inhibe ettiği için umut verici bir ajan olarak kabul edilebilir.

Elektif cerrahi uygulanacak hastalarda, postoperatif enfeksiyon riski ile biyolojik ajan kesilmesinin riski değerlendirilmeli ve hasta bazında karar verilmelidir. İlacın yarı ömrünün 3-5 katı süre ile iki doz arasındaki süreden hangisi uzunsa, ilaca o süre boyunca ara verilmelidir. Operasyon sonrası yara iyileşmesi tamamlandığında, ortalama 1-2 hafta sonra komplikasyon yoksa biyolojik tedaviye devam edilebilir.

Biyolojik tedavi alan erişkin ve 6 aydan küçük bebeklere canlı aşı uygulanmamalıdır. Canlı aşılardan 6-12 ay önce biyolojik tedavi bırakılmalıdır. Aşıdan 1 ay sonra tedaviye başlanabilir. Mümkünse biyolojik tedaviye başlamadan önce hastalar için gerekli aşılardan belirlenip, tamamlanmalıdır. İnaktif aşılardan biyolojik ilaç kullanırken uygulanabilir. Gebeliğin 16. haftasından sonra biyolojik ilaç tedavisi kullanan annelerin bebeklerine 6 aylıktan önce canlı aşı yapılamaz.

Egzersiz: Fiziksel aktivite ve egzersizin RA hastalarında fonksiyon, yaşam kalitesi ve ağrı üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (73). Egzersiz programının

RA'lı hastalarda uyku kalitesinde ve yorgunlukta iyileşme sağladığı bulunmuştur (74). RA'lı hastalarda kardiyovasküler hastalık riski artmıştır, fiziksel aktivite bu duruma neden olan faktörleri azaltabilir (75). Egzersizin RA'lı hastalarda bilişsel işlevlerde olumlu etkisi gösterilmiştir (76).

2.1.6. Hastalık Aktivitesini Ölçme

RA, laboratuvar testleri veya takip cihazlarıyla hastalığın şiddetinin kesin olarak ölçülebildiği bir hastalık değildir. Henüz hastalık şiddetini izlemek için kullanılacak en iyi belirteç, klinik hastalık aktivitesidir, RA'da herhangi bir hastalık aktivitesi ölçümü kullanılırken fibromiyalji ve diğer ağrı sendromları dahil olmak üzere komorbiditeler dikkate alınmalıdır.

En sık kullanılan hastalık aktivitesi ölçüm yöntemi DAS28'dir (Disease Activity Score 28). SDAI (Simple Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index) de sık kullanılır (Tablo 2.7). Aktif RA'lı hastalarda hastalık aktivitesi, aktivite düzeyine bağlı olarak her 1-3 ayda bir değerlendirilmelidir. İstenen tedavi hedefine ulaşıldığında, daha az sıklıkta takip (6-12 ayda bir) yeterlidir (15).

DAS28 skora yöntemi, hastaların hassas ve şiş eklemleri, akut faz reaktanları ve vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirmelerinin hesaplamasına dayanır. DAS28'e göre hastaların 28 eklemi (MKF: 10 eklem, PİF: 10 eklem, el bileği: 2 eklem, dirsek: 2 eklem, omuz: 2 eklem diz: 2 eklem) değerlendirilir.

Tablo 2.7: RA’da hastalık aktivitesini ölçme yöntemleri

Skorlama sistemi	Skorlama yöntemi	Remisyon	Düşük hastalık aktivitesi	Orta hastalık aktivitesi	Yüksek hastalık aktivitesi
SDAI	SJC28 + TJC28 + PGA+ EGA + CRP	≤ 3.3	$>3.3-11$	$>11-26$	>26
CDAI	SJC28 + TJC28 + PGA + EGA	≤ 2.8	$>2.8-10$	$>10-22$	>22
DAS	Ritchie index, SJC44, ESR ve GH içerir	≤ 1.6	$>1.6-2.4$	$>2.4-3.7$	>3.7
DAS28	TJC28, SJC28, ESR veya CRP ve GH içerir	≤ 2.6	$>2.6-3.2$	$>3.2-5.1$	>5.1

EGA, Evaluator Global Assessment (0-10 cm ölçüğünde), ESR; eritrosit sedimentasyon hızı, GH; global sağlık (hastanın global değerlendirmesi), PGA; hasta genel değerlendirmesi (0-10 cm ölçüğünde), RA; romatoid artrit, SJC; şişmiş eklem sayısı, TJC; hassas eklem sayısı

Klinik çalışmalarda, tedaviye yanıt genellikle ACR iyileşme kriterleri kullanılarak ölçülür. ACR yanıtları hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hastanın ağrıyı değerlendirmesi, hastanın global hastalık aktivitesini değerlendirmesi, doktorun global hastalık aktivitesini değerlendirmesi, akut faz reaktanı değerlendirmesi (ESH veya CRP), hastanın fiziksel fonksiyonunun değerlendirilmesi ile ölçülür. ACR20 cevabı için hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısında en az %20 iyileşme ve diğer 5 kriterden 3 veya daha fazlasında en az %20 iyileşme olması gerekmektedir. ACR50 ve 70; hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısında sırasıyla en az %50 ve %70 iyileşme ve diğer 5 kriterden 3 veya daha fazlasında en az %50 ve %70 iyileşme olması gerekmektedir. ACR70 yanıtı remisyon elde edilmesi olarak kabul edilir.

2.2. Fibromiyalji

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yaygın ağrı, yorgunluk, yumuşak doku şişmesi, uyku bozuklukları ve yaşam kalitesini bozan birçok semptomla karakterize, sık karşılaşılan bir sendromdur. FMS yaygınlığı genel popülasyonda %1,3-8 arasında değişmektedir (77). FMS, prevalans açısından bel ağrısı ve OA'dan sonra en yaygın üçüncü kas-iskelet sistemi hastalığıdır (78). Orta yaş kadınlarda daha sık rastlanılır, 20-55 yaş arası kadınlarda kas-iskelet ağrısının en sık nedenidir (79). FMS için dünya çapında ortalama kadın erkek oranı 3:1'dir (80). Etiyopatogenezi hala belirsizdir, altta yatan iyi tanımlanmış bir organik patoloji gösterilememiştir. Spesifik bir tedavisi olmamasına rağmen, bir dizi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi mevcuttur (81). FMS merkezi duyarlılık sendromları adı verilen bir grubun parçası olarak kabul edilir (Tablo 2.8).

FMS hastalarının düşük yaşam kalitesi nedeniyle, artmış tıbbi yardıma başvuru oranı, yüksek sağlık maliyetlerine neden olur. FMS hastaları için diğer bireylere göre maliyetin üç kat daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (82). Gereken yıllık konsültasyon sayısı, sağlıklı bireylerinkinin yaklaşık iki katıdır (83). Dolaylı toplumsal maliyetler de esas olarak kayıp çalışma verimliliği nedeniyle yüksektir. Bir çalışma, çalışmaya katılan hastaların %24,3'ünün FMS başlangıcından 5 yıl sonra çalışmayı bıraktığını göstermiştir (84).

FMS, 100 yılı aşkın süredir farklı isimlerle tanımlanmıştır. Guillaume deBaillou'nun 1592 yılında musküler romatizma adlandırmasıyla süreç başlamıştır. Kasların fibröz dokusunun iltihaplanması olarak tanımlanan fibrosit terimi ise ilk olarak nörolog William Gowers tarafından ortaya atılmıştır. Ancak 1970 yıllarında Smythe, yaygın ağrı ve belirli bölgelerde çok sayıda hassas nokta ile FMS'nin ilk modern tanımını yapmıştır. İlk kez 1976 yılında Hench tarafından fibromiyalji terimi kullanılmıştır (85). ACR, FMS tanı kriterlerini 1990 yılında belirlemiş, 2010 yılında tanı zorluğu sebebi ile hassas noktaların olmadığı, semptom şiddet skalasını içeren tanı kriterlerini oluşturmuştur (86).

Tablo 2.8: Merkezi duyarlılık sendromları

FMS'e sıklıkla eşlik eden merkezi duyarlılık sendromları
Kronik yorgunluk sendromu
Fonksiyonel dispepsi
İnterstisyel sistit/mesane ağrısı sendromu
Huzursuz bağırsak sendromu
Miyojenik temporomandibular bozukluk
Travma sonrası stres bozukluğu
Gerilim tipi baş ağrısı
Huzursuz bacak sendromu

2.2.2. Etiyopatogenez

FMS'nin etiyojisi hala belirsizdir, ancak merkezi ağrı önleyici beyin bölgelerinin işlev bozukluklarına bağlı olarak merkezi sinir sisteminde (MSS) ağrı işleme ve ağrı modülasyonu bozukluğu olduğu varsayılmaktadır (87). Hipotezler; genetik yatkınlık, kişisel deneyimler, duygusal-bilişsel faktörler, zihin-beden ilişkisi ve stresle başa çıkmak için biyopsikolojik yetenek gibi faktörlerin etkileşimini gösterir.

Merkezi sensitizasyon: MSS sinyal amplifikasyonunun aracılık ettiği, mekanik stimülasyona artan bir yanıtı yol açan, çıkan ve inen nöral yolları içeren MSS'nin işlev bozukluğudur. İnhibitör kontrolün bir parçası olan inen yollar, FMS hastalarında zayıflar. Bu, allodini ve hiperaljezi olarak kendini gösteren, ağrı-basınç eşliğinin düşmesiyle oluşan karakteristik hassasiyete yol açar (88).

FMS'nin yaygın semptomu, kronik yaygın kas-iskelet ağrısıdır. Fizyolojik olarak ağrının, reseptörler üzerinden potansiyel olarak zararlı bir durumun varlığında vücudu uyarıcı etkisi vardır ve bu ağrı nosiseptif ağrı olarak adlandırılır. Bazı durumlarda, orijinal uyarının bitiminden sonra ağrının devam etmesi veya zararsız bir uyarı tarafından ağrının başlaması gibi durumlarda, ağrı vücudu koruyucu,

uyarıcı işlevini kaybeder. Bu tür ağrılar, "nöropatik ağrı" olarak adlandırılan sinir sistemine verilen gerçek hasardan veya "nosiplastik ağrı" olarak adlandırılan sinir sisteminde çoğunlukla geri dönüşümlü değişikliklerden kaynaklanabilir. Nosiplastik ağrı durumunda, uyarının ağrılı uyarı olup olmadığını kontrol eden mekanizmada duyarlılık artmıştır. Bu durum FMS'nin merkezi duyarlılık sendromlarının bir parçası olarak kabul edilmesiyle uyumludur (89).

Nosiplastik ağrıyı açıklamak için yapılan çalışmalar beyin ağrıya ayrılmış bölgelerinde artmış aktivite bulgularını göstermiştir. Beyin aktivitesinin, fonksiyonel MRG (fMRG) kullanılarak ölçüldüğü bir çalışmada, eşit ağrı büyüklüklerini oluşturmak için FMS'li hastalarda daha az basınç ihtiyacı duyulduğu gösterilmiştir. Uygulanan daha düşük basınçlara rağmen, fMRG analizi, ilgili bölgelerde aktivite farkı göstermemiştir. Bununla birlikte, inen ağrı yolağında (rostral anterior singulat korteks) ağrıya verilen zayıflatılmış yanıt, FMS hastalarında ağrı inhibisyonunun azaldığını göstermiştir (87). FMS'li hastaların beyin morfolojilerinin nörogörüntüleme yöntemleri ile değerlendirildiği bir çalışmada, nosiseptif uyarıların işlenmesinde yer alan özellikle singulat korteks, frontal orbit ve insula bölgesindeki alanlarda gri madde hacminde azalma ve mikroyapısal değişiklikler saptanmıştır (90).

Ağrı inhibisyonunu sağlayan inen ağrı yollarında noradrejenik ve serotonerjik nöronlar bulunur. Buna uygun olarak FMS'li hastaların beyin- omurilik sıvılarında (BOS) serotonin ve norepinefrin düzeylerinin azaldığı bulunmuştur (91). Serotonin, ayrıca duygudurum ve uykunun regülasyonunda da rol alır bu durum FMS'de görülen uyku ve bilişsel bozukluklar arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. BOS'da değişimi gösterilen diğer maddeler endojen opioidlerdir. Opioid reseptör duyarlılığında azalmaya bağlı olarak kompensasyon amaçlı BOS'da konsantrasyonunun arttığı düşünülmektedir (91). İnen inhibitör yolların aksine, çıkan yolların ağrıyı kolaylaştıran anormal işlevi vardır. BOS'da uyarıcı amino asitler, glutamat, P maddesi ve sinir büyüme faktörü seviyeleri artmıştır (92).

Genetik faktörler: FMS'li hastaların yaklaşık üçte birinin, benzer şekilde etkilenen, genellikle kadın bir akrabası bulunur (93). FMS ve azalmış basınç-ağrı

eşikleri olanların akrabalarında bu hastalıkların prevalansı yüksek bulunmuştur, buradan FMS etiyojisinde ve ağrı duyarlılığında genetik faktörlerin rol oynadığı çıkarımı yapılabilir (94). Monozigotik ve dizigotik ikizlerde yapılan bir çalışma genetik faktörlerin FMS geliştirme riskine yaklaşık %50 katkıda bulunduğunu gösterdi (95). Genetik bölgelere ilişkin çalışmalardan bazıları Tablo 2.9' da gösterilmiştir.

Tablo 2.9: FMS risk faktörü olarak aday genler

Genetik faktörler
Kromozom 13'ün serotonin 2A reseptörü bölgesi (96)
Kromozom 17p11.2-q11.2 bölgesi (97)
Tek nükleotid polimorfizmi (CCL11, CCL4 and MEFV) (98)
6. kromozomun HLA bölgesi (96)
Dopamin-D-3 reseptörü (DRD3) Ser9Gly polimorfizmi (99)
Katekolamin metiltransferaz (COMT) genleri (100)
Tek nükleotid polimorfizmi (GABRB3, TAAR1, GBP1) (101)

Nöroinflamasyon: Cildin mekanik veya kimyasal olarak stimülasyonundan sonra üçlü bir yanıt (stimülasyon bölgesinin kızarması, çevreleyen eritem ve plazma ekstravazasyonu) meydana gelir. Periferik sinir sisteminde bir uyarana yanıt olarak C liflerinde anti-dromik (normal iletim yönünün tersine) aksonal refleks ile damar geçirgenliği artar ve vazodilatasyon oluşur. Peptiterjik C-liflerinin periferik sinir uçlarından proinflamatuvar peptitlerin salınması nörojenik inflamasyonu meydana getirir (102). Glutamat, P maddesi, kalsitonin geni ile ilgili peptit (CGRP), nörokinin A, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi nöropeptitler salınır. Bu nöropeptitler, deri kan akışını, vasküler geçirgenliği ve nörojenik inflamasyonun temel özellikleri olan polimorfonükleer lökositlerin çıkışını artırır. CGRP (CGRP1

reseptörleri aracılığıyla etki eder), vasküler düz kas ve endotel hücreleri üzerindeki etkileri nedeniyle arteriyollerin nörojenik vazodilatasyonuna neden olan ana etkidir.

Mast hücreleri ve dendritik hücreler de dahil olmak üzere doğuştan gelen bağışıklığın araçları ve ayrıca adaptif bağışıklığın öznesi olan T-lenfositleri aktive edilir (103). Mast hücreleri bradikinin, histamin, serotonin ve TNF salgılar. T lenfositler, çeşitli sitokinler ve interlökinler salgılar. Bu aktivasyon ve salınımlar, nosiseptif uyarının veya stres gibi psikolojik faktörlerin ağrı algısını güçlendirir. FMS hastalarında, periferik şişlik, ciltte retiküler renk değişikliği, dermatografizm, kutanöz disestezi, Raynaud fenomeni gibi fizik muayene bulgularının oluşması bu nöroinflamatuvar süreci desteklemektedir (104).

Sağlıklı kontrollere kıyasla uzun süredir FMS'li hastalarda küçük lif fonksiyonunun ve yapısının bozulduğu ve hastaların derisinde miyelinsiz liflerin sayısının azaldığı saptanmıştır (105). FMS'de ayrıca hastaların çoğunun yapısal olarak anormal C-fiber nosiseptörlerine sahip olduğu gösterilmiştir (106). Bu durum FMS'de görülen disestezi ve diğer duyuşsal semptomları açıklayabilir (107).

FMS hastalarında sitokin düzeylerine ilişkin çalışmalarda, proinflamatuvar sitokinlerden IL-1, IL-6 ve IL-8 düzeylerinin yükseldiği, TNF düzeylerinin normal olduğu, antiinflamatuvar sitokinlerin IL-4 ve IL-10 düzeylerinin azaldığı veya değişmediği saptanmıştır (7). Sitokin değişimlerinden bazıları Tablo 2.10'da gösterilmiştir.

FMS'de artan serum sitokin düzeylerinin kaynağı olarak aktive edilmiş polimodal C-lifleri tarafından periferik üretimi veya periferik dokularda immün hücrelerin nöropeptid uyarımı gösterilebilir. Bu sitokinler, MSS'deki aktive edilmiş glial hücrelerden üretilebilir. FMS'li hastaların BOS'unda yüksek IL-8 düzeylerinin bulunması bu fikri desteklemektedir (108).

Tablo 2.10: FMS’de sitokin değişimleri

Sitokin	Etki	Düzyey
TNF- α	Hiperalezi, miyalji, yorgunluk, REM uykusu, depresyon	Fark yok (109)
IFN- γ	Yorgunluk, artralji, miyalji ve kognitif bozukluk	Fark yok (110)
IL-1RA		Artmış (110)
IL-2	Miyalji, kognitif bozukluk	Fark yok (111)
IL-4	Antiinflamatuvar etki	Azalmış (111)
IL-6	Hiperalezi, yorgunluk, depresyon, stres	Artmış (109)
IL-8	REM uykusu, allodini	Artmış (109)
IL-17A	Th17 aracılı immün yanıt	Artmış (112)

Sempatik sinir sistemi (SNS) ve Hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aks, strese karşı ana nörotransmitter ve nöroendokrin yanıt sistemlerini içerir ve FMS’de her iki sistem de aktive edilir (113). Bu sistemler, çarpıntı, artan kaygı, yorgunluk gibi bazı semptomları açıklayabilir.

FMS’li hastalar azalmış dayanıklılık seviyelerine ve azalmış stresle etkili başa çıkma stratejilerine sahiptir. Dayanıklılık, insanları gelecekteki olumsuz yaşam olaylarına karşı daha az incinir kılan koruyucu bir faktör olarak tanımlanır (114). Düşük düzeyde dayanıklılık, FMS popülasyonunda çok yaygın olan travma sonrası stres bozukluğu, kaygı veya duygudurum bozuklukları geliştirme olasılığının artmasıyla ilişkilidir (115).

Kesin kanıt olmamasına rağmen, hepatit C, HIV veya *Borrelia burgdorferi* ile enfekte olan kişilerde FMS'nin daha yaygın olması nedeniyle enfeksiyonların FMS'yi tetikleyebileceğini uzun süredir tartışılmaktadır (116).

FMS'li hastalarda artmış oksidatif stres indeksine, artmış prolidaz seviyelerine ve artmış mitokondriyal reaktif oksijen türlerine rastlanması oksidatif stresle bağlantısını gösterir (117). Mitokondriyal elektron taşıyıcı bir molekül olan ve önemli bir antioksidan olan katalaz ve koenzim Q10 seviyeleri FMS, depresyon ve kronik yorgunlukta azalır (118).

Serum D vitamini düzeylerini ve semptom şiddetini karşılaştıran çok sayıda çalışmadan kesin sonuçlar elde edilememiştir (119). Tiamin (B1 vitamini) eksikliği, kronik yaygın ağrı ve FMS ile ilişkilendirilmiş ve yapılan bir çalışmada yüksek doz oral tiamin (600-1800 mg/gün) ile FMS semptomlarında azalma gösterilmiştir (120). B12 vitamini ve folat takviyesi ile tedavi edilen FMS'li hastalarda yüksek doz folat kullananlar daha fazla semptomatik iyileşme göstermişlerdir (121).

Uyku yoksunluğu, ağrıyı kontrol etme ve ağrıyla başa çıkmada kontrol mekanizmasını oluşturan inen ağrı inhibisyon yollarını bozar. Sağlıklı kişilerde uyku eksikliği miyalji, hassasiyet ve yorgunluk gibi FMS semptomlarına neden olabilir, bu da uyku bozukluğunun sadece bir sonuç değil aynı zamanda patojenik olabileceğini düşündürür (122). FMS, otonom sinir sistemini içeren etkiyle içinde uykuyu bozar, ancak azalmış uyku kalitesi de ağrı şiddeti ile ilişkilidir (123). Uyku kalitesinin iyileştirilmesinin FMS'li hastalarda semptomatik iyileşme sağlayabileceği gösterilmiştir (122).

Genellikle derin uyku olarak adlandırılan yavaş dalga uykusu (SWS), REM dışı uykunun 3. ve 4. aşamalarıyla temsil edilir. Bu aşama, kalp hızının, kan basıncının, kortizol seviyelerinin, glikoz tüketiminin ve SNS aktivitesinin azaldığı, uykunun onarıcı etkisini oluşturur. FMS'li hastalarda SWS miktarının azaldığı saptanmıştır (124).

FMS objektif olarak laboratuvar testleriyle değil, anket ve klinik değerlendirmeye göre tanı konulabilen bir hastalıktır. Yakın tarihte yapılan bir çalışmada FMS hastalarının B lenfositeleri üzerindeki Mu opioid reseptörünün daha düşük olduğu gösterilmiş ve teşhis için biyolojik belirteç olarak önerilmiştir (125).

2.2.3. Klinik Bulgular

Ağrı, basınca ve hafif dokunmaya karşı artan hassasiyetin neden olduğu allodini (zararlı olmayan uyaranlara karşı algılanan ağrı) ve hiperaljezi (ağrılı uyaranlara orantısız ağrı) ile karakterizedir. Yorgunluk %70'e varan oranda, yaygın bir semptomdur. Eşlik eden depresyon, FMS hastaları arasında çok yaygındır ve yaşam boyu prevalansı %62-86'dır (126).

Şikayetler, birden fazla bölgede ağrı, yorgunluk ve kötü uykuyu içerir. Genellikle kalça ve bacaklara yayılabilen bel ağrısından veya boyun, üst arka omuzlarda ağrı ve gerginlikten yakınır. Sertlik tipik olarak sabah uyandığında mevcuttur ve genellikle sertlik gün içinde azalır. Uyandıklarında bile bitkin hissetmekten şikayet ederler. Genellikle geceleri sık uyanır ve tekrar uykuya dalmakta güçlük çekerler. Objektif şişme olmaksızın şişmiş eklem hissi ve objektif nörolojik bulguların olmadığı pareteziler FMS'nin iki önemli özelliğidir (6).

FMS'li hastalarda, hafıza problemleri, zayıf kelime dağarcığı gibi bilişsel zorluklar görülebilir. Migren tipi de dahil olmak üzere baş ağrıları da yaygındır. Diğer belirtiler arasında sersemlik hissi, baş dönmesi, anksiyete veya depresif ataklar bulunur. Soğuk ve nemli hava, kötü uyku, fiziksel veya zihinsel stres semptomları kötüleştirir. Sıcak ve kuru hava, orta düzeyde fiziksel aktivite, yeterli uyku rahatlama sağlar (127).

2.2.4. Tanı

FMS'nin değerlendirilmesi ve tanısı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Patolojik sürecin anlaşılmasındaki ilerlemelere rağmen, hastaların %75 kadarında FMS teşhis edilmeden kalmaktadır (3).

Tanı kriterleri ilk olarak 1990 da ACR tarafından tanımlanmıştır. ACR kriterlerine göre en az üç ay boyunca, vücudun her iki yanında, belin üstünde ve altında ve ayrıca aksiyal iskelet sisteminde yaygın ağrı ve anatomik belirli 18 noktadan 11'inde hassas nokta varlığı gerekmektedir. 18 hassas nokta 9 çift halinde bulunmaktadır (Tablo 2.11). FMS tanısı için fizik muayenede, 18 bölge sistematik olarak palpe edilmelidir. Bu hassas noktaların palpasyonunda elin başparmağı ile orta düzeyde ve tutarlı bir basınç uygulanmalıdır. Uygulanan kuvvet miktarı tırnağın beyazlamasını sağlayacak düzeyde olmalıdır, bu da yaklaşık 4 kg'dir. Bu basınç miktarı, FMS olmayan hastalarda belirgin bir hassasiyet veya ağrı oluşturmaz.

Tablo 2.11: FMS'de hassas nokta anatomik bölgeleri

FMS'de hassas noktalar
Oksiput; her iki subokspital kas yapışma bölgesi
Alt servikal; her iki C5-7 vertebraların intertransvers alanın önü
Trapezius; her iki kasın üst kenarının orta noktası
Supraspinatus; her iki spina skapulanın medial bölgesi üzerindeki supraspinatus kasının başlangıç noktası
İkinci kosta; her iki 2. kostakondral bileşke
Lateral epikondil; her iki epikondilin 2 cm distali
Gluteal; her iki kalça üst dış kadranı
Büyük trokanter; her iki trokanterik çıkıntının arkası
Diz; Her iki diz medial yağ yastığının proksimali

2010 yılında ACR, hassas noktaları çıkarıp, yaygın ağrı indeksi (WPI) ve semptom şiddet skalasını (SSS) ilave edip yeni tanı kriterleri yayınladı (Tablo 2.13). Yorgunluğun varlığını ve şiddetini, bilişsel belirtileri, dinlenmemiş uykuyu ve derecesini değerlendiren, somatik semptomların eklendiği, ağırlı vücut bölgelerinin sayısını dikkate alan ön tanı kriterleri tanımlandı (Tablo 2.12). ACR 2010 kriterleri hem ilk tanıda hem de 1 yıllık takipten sonra ACR 1990'dan daha duyarlıdır. Duyarlılığının yüksek olması tanı koymayı sağlar ve daha fazla tanı konmamış FMS hastasını tedavi etme fırsatı verebilir (128).

Tablo 2.12: FMS ACR 2010 kriterleri

Kriterler	
Tanımlama	Koşullar
Yandaki 3 koşul varsa hasta FMS için tanı kriterlerini karşılar	(a) $WPI \geq 7/19$ ve SSS puanı ≥ 5 veya WPI 3–6 ve SSS puanı ≥ 9 (b) semptomların en az 3 aydır benzer düzeyde mevcut olması (c) hastanın ağrıyı başka türlü açıklayacak bir rahatsızlığının olmaması

Tablo 2.13: ACR 2010 kriterlerinde kullanılan yaygın ağrı indeksi ve semptom şiddet skalası

Yaygın ağrı indeksi (WPI)			
Bölgeler	Tanımlama		
Hastanın son bir hafta içinde ağrı çektiği bölge sayısı	0–19 puan		
Dikkate alınması gereken bölgeler	omuz kuşağı, kalça, çene, üst sırt, alt sırt, üst kol, üst bacak, göğüs, boyun, karın, alt kol ve alt bacak (bu alanlar iki taraflı değerlendirilir)		
Semptom Şiddet Skalası (SSS)			
Semptom	Ciddiyet düzeyi	Semptom düzeyi	Skor
1. Tükenmişlik 2. Dinlenmeden uyanmak 3. Bilişsel belirtiler (örneğin, çalışma belleği kapasitesi, tanıma belleği, sözel bilgi, kaygı ve depresyon)	Bu 3 semptomun her biri için, aşağıdaki ölçeği kullanarak geçen haftadaki şiddet düzeyini belirtin: 0 = sorun yok 1 = hafif veya hafif sorunlar, genellikle hafif veya aralıklı 2 = orta; genellikle mevcut ve/veya orta düzeyde önemli sorunlar 3 = şiddetli; yaygın, sürekli, yaşamı rahatsız eden problemler	Genel olarak somatik semptomlar göz önüne alındığında, hastanın aşağıdakilere sahip olup olmadığını belirtin: 0 = semptom yok 1 = birkaç semptom 2 = orta derecede semptom 3 = çok sayıda semptom	0 ile 12 arasında puan

Tablo 2.14: 2011 yılında oluşturulan modifiye kriterler

Modifiye kriterler		
Tanımlama	Koşullar	Skor
Yandaki 3 koşul varsa hasta FMS için tanı kriterlerini karşılar	(a) WPI yukarıdaki gibi (b) SSS puanı yukarıdaki gibi, ancak somatik semptomlar dahil değil (c) depresyon, karın ağrısı, , baş ağrısı varlığı (evet = 1, hayır = 0)	0 ile 31 arasında puan

2010 ACR kriterleri 2011'de aynı yazarlar tarafından modifiye edilmiştir (Tablo 2.14). Modifiye kriterlerde, hekim muayenesine gerek kalmadan, hasta ifadesine dayalı kriterlerle değerlendirme yapılır. Hekim tarafından yapılan somatik semptom değerlendirmesi semptom şiddet skalasından çıkarılmış, bunun yerine hastanın evet veya hayır şeklinde ifadesine dayalı depresyon, karın ağrısı, baş ağrısı bulguları eklenmiştir. Doktor tarafından muayene gereksinimi olmadan yapılabilmesi epidemiyolojik çalışmalara uygunluk sağlamıştır (129).

ABD'deki bazı klinisyenler tarafından 2013 yılında ACR 2010'dan daha fazla ağrı lokasyonu ve geniş bir semptom yelpazesi içeren alternatif tanı kriterleri geliştirilmiştir. Semptom Etki Anketi (SIQ), 28 alanlı ağrı lokasyonunu ve 10 semptom ögesini içerir (130). Bununla birlikte, 2010 kriterleri karşılaştırıldığında, bu alternatif kriterler, yaygın kronik ağrı bozukluklarını FMS'den ayırt etmede önemli ölçüde katkıda bulunamamıştır (131).

2016 yılında, klinik verilere dayalı olarak, aşağıdaki kriterleri içeren 2010/2011 FMS kriterlerinin yeni bir revizyonu geliştirildi (Tablo 2.15). 2010 kriterlerinde ağrı yaygınlığı dikkate alınmadığından bölgesel ağrı sendromu olanlar bu kriterleri sağlayabilirlerdi. Bundan dolayı 2016 revizyonuna ağrının 5 bölgenin en az 4'ünde mevcut olması eklenmiştir. Bir diğer önemli nokta, klinik olarak başka hastalıkların dışlanması gerekliliği kaldırılmıştır (132).

Tablo 2.15: ACR 2016 revizyon kriterleri

Kriterler	
Tanımlama	Koşullar
Yandaki koşullardan 3'ü varsa hasta FMS için tanı kriterlerini karşılar	(a) WPI $\geq 7/19$ ve SSS puanı ≥ 5 veya WPI 4–6 ve SSS puanı ≥ 9 (b) semptomların en az 3 aydır benzer düzeyde mevcut olması (c) belirlenmiş 5 bölgeden en az 4'ünde olan yaygın ağrı (d) başka bir hastalığın varlığı FMS'yi dışlamaz
Bölgeler	1. Sağ üst: Sağ çene, sağ omuz, sağ kol, sağ önkol 2. Sol üst: Sol çene, sol omuz, sol kol, sol önkol 3. Sağ alt: Sağ kalça, sağ uyluk, sağ bacak 4. Sol alt: Sol kalça, sol uyluk, sol bacak 5. Aksiyal: Boyun, sırt, göğüs, bel, karın

2.2.5. Ayırıcı Tanı

FMS'de ayırıcı tanı yapılacak hastalık grubu çok geniştir. Diğer hastalıklarla ilişkili kas-iskelet ağrısı veya yorgunluk, FMS'yi taklit edebilir, bunun tersi de olabilir (Tablo 2.16).

Miyofasiyal ağrı sendromu (MAS), kaslarda ağrılı, hassas alanlarla karakterizedir, herhangi bir sistemik bulgusu olmayan lokalize bir hastalıktır, genellikle aksiyal kasları etkiler. FMS'deki yaygın ağrısının aksine, MAS'daki ağrı, bireysel kaslardaki tetik noktalarından kaynaklanır. Muayenede, tetik noktaların varlığı, MAS'ın özelliğidir.

Şiddetli yorgunluk, kas zayıflığı ve halsizlik ile kendini gösteren hipotiroidizm, FMS ile çok benzemektedir. Hastalar tiroid disfonksiyonunun klinik belirtileri açısından muayene edilmeli ve şüphe varsa hipotiroidiyi dışlamak için tiroid fonksiyon testleri istenmelidir.

Tablo 2.16: FMS’de ayırıcı tanı

Romatolojik hastalıklar (RA, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, polimiyalji romatika, spondilopatiler)
Kas hastalıkları ve miyaljiler
Endokrinopatiler (hipotiroidizm, hiperparatiroidizm)
Nörolojik hastalıklar (periferik nöropatiler, sinir sıkışma sendromları, multipl skleroz, myastenia gravis)
MAS, bel ağrısı, baş ağrısı bozuklukları

2.2.6. Tedavi

FMS hastalarının tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Eğitim, davranış değişiklikleri ve egzersizler, ağrı ve ilişkili durumların yönetimine yardımcı olan farmakolojik tedavi ile birlikte kullanılması önerilmektedir (133).

Tedavi kılavuzları, anti-epileptik ilaçlar (AED), trisiklik anti-depresanlar (TCA), serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörlerini (SNRI) içermektedir (134). Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) FMS tedavisi için yalnızca pregabalin, duloksetin ve milnasipranı onaylamıştır.

Trisiklik antidepressanlar: Amitriptilin bu sınıfın temsili ilacıdır, günlük 10-50 mg dozlarında kullanılır. Yapılan bir çalışmada amitriptilin ağrının, uyku bozukluklarının ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQL) sınırlamasının azaltılmasında duloksetin ve milnasiprana göre üstün bulunmuştur (135).

Serotonin ve Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri: Duloksetin ve milnasipran bu sınıftaki temsili ilaçlardır. Milnasipranın önerilen günlük dozu 100 mg, duloksetinin günlük önerilen dozu 60 mg'dır. Duloksetinin en sık görülen yan etkileri kabızlık, ağız kuruluğu ve bulantıdır. Bazı çalışmalarda Duloksetin ve milnasipranın ağrı ve depresyonda iyileşme yaptığı gösterilmiştir (136,137). FMS'li hastaların az bir kısmı, semptomların giderilmesi ve iyi tolere edilebilirlik açısından duloksetin veya milnasiprandan önemli ölçüde fayda görebilir (138). SNRI'ların FMS'de kullanılması EULAR tarafından zayıf düzeyde önerilmektedir (Tablo 2.17) (133).

Tablo 2.17: EULAR 2016 tedavi tavsiyeleri

Tavsiyeler	Tavsiye düzeyi
Farmakolojik olmayan tedaviler	
Aerobik ve güçlendirme egzersizleri	Güçlü
Bilişsel davranışsal terapiler	Zayıf
Çok bileşenli terapiler	Zayıf
Akupunktur, hidroterapi	Zayıf
Meditatif terapiler (qigong, yoga, tai chi)	Zayıf
Farmakolojik tedaviler	
Amitriptilin (düşük doz)	Zayıf
Duloksetin ve milnasipran	Zayıf
Tramadol	Zayıf
Pregabalin	Zayıf
Siklobenzaprin	Zayıf

Selektif seratonin geri alım inhibitörleri: FMS'nin temel semptomları olan ağrı, yorgunluk ve uyku sorunlarının tedavisinde SSRI'ların (sitalopram, essitalopram, fluoksetin) plaseboda üstün olduğunu gösteren güvenilir bir veri yoktur, ayrıca gençlerde intihar eğilimini artırabilmektedirler (139). EULAR zayıf öneri düzeyinde kullanılmamasını önerir (133).

Gabapentinoidler: Pregabalin gama-aminobütirik asit (GABA) analogudur, kalsiyum kanalının $\alpha 2\delta$ alt birimi için bir ligandır ve nörotransmitter salınımını azaltabilmektedir. FMS için pregabalin başlangıç dozu 150 mg'dır, 300-450 mg/gün doz aralığından kullanılır (140). En sık görülen yan etkileri baş dönmesi ve uyuklama halidir; ağız kuruluğu, bulanık görme, el ve ayaklarda şişlik, kilo alımı da yan etkilerindedir. Bir çalışmada ağrı, yorgunluk, uyku ve yaşam kalitesinde iyileşme bulunmuş (141), başka bir araştırmada ağrı ve uyku problemlerini azaltmada minimum fayda gösterdiği, yorgunluğa önemli etkisinin olmadığı gösterilmiştir (142). FMS için pregabalin ve duloksetin kombinasyonu, monoterapiye kıyasla daha etkili bulunmuştur (143).

Miyorelaksanlar: Siklobenzaprin yapısal olarak trisiklik antidepresanlarla ilişkilidir ancak bir kas gevşetici olarak onaylanmıştır. FMS hastalarında ağrı, uyku ve yaşam kalitesini iyileştirmiş, yorgunluğa etki etmemiştir (144). FMS'de günlük 5-40 mg kullanılabilir. Uyuşukluk, baş ağrısı, baş dönmesi, ağız kuruluğu, mide bulantısı, kabızlık yan etkilerindedir Sedasyon yaptığından dolayı araba sürmeden veya dikkat gerektiren işlerden önce kullanılması önerilmez.

Analjezikler: FMS'li hastalarda etkili olduğu kanıtlanan tek opioid, tek başına veya parasetamol ile birlikte tramadoldür (133). Tramadol, mu opioid reseptörlerinin zayıf bir agonisti ve SNRI olarak işlev görür. Çalışmalar, parasetamol ve NSAİİ gibi geleneksel analjezik ilaçların FMS tedavisinde etkili olmadığını göstermektedir (145).

Farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri: Genellikle "tamamlayıcı" veya "alternatif" tedaviler olarak adlandırılan çok çeşitli yaklaşımları içerir. Farmakolojik olmayan tedavileri çalışın bir meta-analiz umut verici sonuçlar vermiştir ama

çalışmaların kanıt kalitesi tartışmalıdır (146). EULAR 2017 tedavi önerilerinde farmakolojik olmayan tedaviler yer almıştır (133).

Balneoterapi ve hidroterapinin ağrıyı azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı düşünülmektedir ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (147).

FMS hastaları tarafından giderek daha fazla benimsen Tai chi, qigong ve yoga gibi meditatif terapiler, zihinsel gevşeme ve nefes alma teknikleriyle birleştirilmiş fiziksel harekete dayanmaktadır. FMS’de etkisi gösterilmiştir (148).

Bilişsel-davranışçı terapinin (BDT) amacı, etkin başa çıkma stratejileri ve davranışları geliştirmek için hastaların durumla ilgili uyumsuz düşünceleri belirlemesini sağlamaktır. 2018’de yapılan meta-analiz BDT’nin etkinliğini ve tolere edilebilirliğini desteklemektedir (149).

Farkındalık, kişinin durumunu, düşüncelerini ve sıkıntısını yargılamadan kabul etmesi ilkesine dayanır. Farkındalık eğitiminin FMS semptomlarında azalmayı sağladığı gösterilmiştir (150).

Akupunktur, ilaçlar ve egzersizle birlikte kısa vadede ağrı eşiklerini artırabilir ve semptomları azaltabilir. Litaratürdeki çalışmaların kanıt düzeyi yüksek olmasa da EULAR tarafından zayıf düzeyde önerilir (151).

Aerobik egzersiz, direnç eğitimi ve esneklik eğitimi tipindeki egzersizin, FMS hastalarında faydası gösterilmiştir. Aerobik ve güçlendirme egzersizleri EULAR tarafından şiddetli düzeyde önerilmektedir (133).

Fiziksel ajan modaliteleri, hastalara pasif olarak uygulanan yüzeysel ısıtıcılar (sıcak paketler, parafin, vb.), derin ısıtıcılar (kısa dalga diatermi, mikrodalga diatermi, ultrason) ve elektroterapi (TENS, interferans ve diyadinamik akım) formlarını içerir. Bir meta-analiz, TENS, elektromanyetik terapi ve termal terapinin, FMS’de ağrı ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilerini göstermiştir. Düşük seviyeli

lazer tedavisi VAS skoruna etki etmemiş ancak hassas nokta ve FIQ skorunu düşürmüştür (152).

2.3. Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi

Rutin muayenede, tam kan tetkiğinden (CBC) hesaplanan, kolay ve ekonomik bir biyobelirteç olan sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİ), trombosit sayısı \times nötrofil/lenfosit sayısı formülü ile hesaplanır. Özellikle onkolojide prognozu öngörmek için kullanılmaya başlanan Sİİ, yeni bir inflamatuvar belirteç olarak tam kan sayımının üç ana parametresini içerdiği için inflamasyonu öngörmeye üstünlüğü nedeniyle diğer bölümlerde de kullanılmaya başlanmıştır. Sİİ, nötrofil ve trombosit sayıları ile pozitif, lenfosit sayısı ile negatif korelasyon gösterir, malign ve inflamatuvar hastalıklarda klinik önemi bildirilmiştir (8, 9). Cerrahi stres, sistemik inflamasyon ve sepsise yanıt olarak lökosit değişimlerini inceleyen bir çalışmada, klinik seyrin şiddeti ile nötrofil ve lenfositopeni derecesi arasında ilişki saptanmıştır (153). Trombositler çok sayıda inflamatuvar mediyatör salgırlar, artmış trombosit sayısı inflamasyonu teşvik eder (154). Aktive trombositlerin P-selektin ile nötrofillere bağlanması, nötrofillerin migrasyonuna ve inflamatuvar yanıtı neden olur (155).

Sİİ, ilk olarak malignitede prognostik değerlendirmede önemli bulundu, otoimmün hastalıklardaki rolleri yakın zamanda keşfedildi, ayrıca Sİİ'nin postmenopozal osteoporoz ve osteoporotik kırık riskini öngörebileceği bildirilmiştir. Kadınlarda menopozdan sonra endojen östrojen koruması kaybolur, TNF- α , IL-6, IL-12, IL-17 gibi inflamatuvar sitokinler giderek artar. Bu sitokinler oksidatif stres hasarına aracılık edebilir, osteoklastları provoke edebilir. Aynı çalışmada NLR (nötrofil lenfosit oranı) ve PDW (platelet dağılım genişliği) gibi inflamatuvar belirteçlere de bakılmış, riski öngörmeye Sİİ kadar anlamlı bulunmamıştır (156).

Erişkin Still hastalığında inflamatuvar skorları karşılaştıran bir çalışmada CRP/albumin oranı (CAR), albumin/globulin oranı (AGR), prognostik beslenme indeksi (PNI) ve ferritin/ESR oranı (FER) ve Sİİ arasında Sİİ en yüksek özgüllüğe

(%91,5) ve pozitif olabilirlik oranı (7.6) saptanmış, en kullanışlı değerlendirme aracı olarak bulunmuştur (11).

Psöriyazis ve PsA hastalarında Sİİ'nin prognostik değerini ölçmek için yapılan bir çalışmada, Sİİ'nin psöriyazis ve PsA hastalarının bulunduğu grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve psoriazis alan şiddet indeksi (PASİ) ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada orta/şiddetli psöriyazisi ayırt etmede Sİİ cut-off değeri 490 olarak bulunmuştur (12). Psöriyazis hastalarında Sİİ'nin prediktif değerini ölçmek için yapılan bir diğer çalışmada hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek Sİİ değeri bulunmuş, PASİ değeri yüksek hastalarda, tırnak ve genital tutulumu olanlarda Sİİ daha yüksek bulunmuş, çalışmada psöriyazis aktivasyonu için %66.7 duyarlılık ve %66 özgüllük ile 575.8'lik bir cut-off değeri hesaplanmıştır (10).

Litaratürde RA'da Sİİ ile yapılan tek çalışma bulundu. Bu çalışmada Sİİ'nin hastalık aktivitesiyle NLR'den daha güçlü ilişkili olduğu saptanmış, DAS28-ESR ve Sİİ arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir (13).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Toplanması

Çalışmaya, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine Haziran 2021 ile Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran, 36 RA hastası, 40 FMS hastası, kontrol grubu olarak 39 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. FMS tanısı 1990 ACR FMS sınıflandırma kriterlerine (127) göre, RA tanısı 2010 ACR RA kriterlerine göre kondu (86).

Hasta ve kontrol grupları 18-65 yaş arası çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden oluşturuldu. Tüm hastalara araştırma ile ilgili bilgi verildi ve tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı.

Birden fazla romatizmal hastalığı olanlar, 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük olanlar, malignitesi ve malignite öyküsü olanlar, bilinen sistemik hastalık (diabetes mellitus, hipotiroidi, hipertiroidi, amiloidoz) tanısı olanlar, akut veya kronik enfeksiyonu olan hastalar, kronik akciğer ve kronik karaciğer hastalığı olanlar, kalp yetmezliği olanlar, psöriazisli hastalar, gebeler, emzirenler çalışmaya dahil edilmedi.

FMS, RA ve kontrol grupları için katılımcıların demografik bilgileri (cinsiyet, yaş, meslek, eğitim durumu, medeni durumu, sigara kullanımı) toplandı, RA ve FMS hasta grupları için hastalık süresi, aile öyküsü, kullanılan ilaçlar, ek hastalıklar, VAS değerleri toplandı. RA grubu için Hastalık Aktivite Skoru (DAS28-ESR) hesaplaması için şiş ve hassas eklem sayıları kaydedildi. FMS grubu için Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) dolduruldu.

Tüm katılımcılardan sabah 08.00-09.00 arasında 12 saat açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı ve ESR, CRP, tam kan sayımı testleri istendi. Sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİ), nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), eritrosit dağılım genişliği (RDW), platelet dağılım genişliği (PDW) değerleri tam kan

sayımından hesaplanarak elde edildi. Sİİ, platelet sayısı x nötrofil sayısı / lenfosit sayısı formülüyle hesaplandı. NLR, nötrofil sayısı/ lenfosit sayısı, PLR platelet sayısı/ lenfosit sayısı oranıyla hesaplandı.

RA hasta grubunda, hastaların kullandığı ilaçlardan anti-TNF grubuna dahil ilaçların sistemik inflamatuvar markerları baskılayabileceği düşünülerek hastalar bu ilaçları kullananlar ve kullanmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Anti-TNF ilaç almayan hastalar DMARD tedavisi alıyordu. RA grubunda ortalama hastalık süresi 10 yıldır, yeni tanılı hasta yoktu.

RA grubundaki hastalar DAS28-ESR değerine göre remisyon ($\leq 2,5$), düşük ($2,6 < \leq 3,2$), orta ($3,2 < < 5,1$) ve yüksek ($\geq 5,1$) olarak hastalık şiddetlerine göre sınıflandırıldı (Tablo 3.1) (157). DAS28-ESR değeri şiş, hassas eklem sayısı, ESR ve VAS değerlerinden elde edilen formül ile hesaplandı.

Tablo 3.1: RA’da DAS28-ESR’ ye göre sınıflama

RA Hastalık Aktivitesi	DAS28-ESR değeri
Remisyon	$\leq 2,5$
Düşük hastalık aktivitesi	$2,6 < \leq 3,2$
Orta hastalık aktivitesi	$3,2 < < 5,1$
Yüksek hastalık aktivitesi	$\geq 5,1$

FMS grubundaki hastalar FIQ anketinin total değerine göre hafif (≤ 39), orta ($39-59$) ve ağır (≥ 59) olarak hastalık şiddetlerine göre sınıflandırıldı (Tablo 3.2) (158).

Tablo 3.2: FMS’de FIQ skoruna göre sınıflandırma

FMS Hastalık Aktivitesi	FIQ Total Skoru
Hafif	≤ 39
Orta	39-59
Yüksek	≥ 59

3.2. Kullanılan Ölçekler

3.2.1. Vizüel Anolog Skala

VAS, sayısal olarak ölçülemeyen parametreleri, sayısal hale dönüştürmek için kullanılan bir ölçektir. Kolay uygulanabilir, hasta tarafından basitçe anlaşılabilir, güvenilir bir testtir. Genellikle ağrı şiddetini ölçmek için kullanılır, VAS hastaların ağrı şiddetini saptamak amacıyla kullanıldı. 100 mm’lik bir çizginin iki tarafına değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun düştüğünü bir çizgiyle, bir noktayla veya işaret ile belirtmesi istenir.

Bu çalışmada ağrı için bir kenara ağrı yok, diğer tarafa da dayanılmaz ağrı olarak yazarak, hastanın bu aralıkta kendi ağrı durumunu çizgi üzerinde belirtmesini istedik. Belirtilen değer başlangıç noktasına uzaklığını ölçerek VAS değerini belirledik (Ek-4).

3.2.2. DAS28-ESR

DAS28-ESR skoru proksimal interfalangeal eklemler, metakarpofalangeal eklemler, el bileği eklemleri, dirsek eklemleri, omuz eklemleri ve diz eklemlerinden oluşan 28 adet eklem hassas ve şiş olanlarının, ESR değerinin, global sağlık değerinin yer aldığı özel bir formül $[0.56 \times \sqrt{(\text{Hassas eklem sayısı})} + 0.28 \times \sqrt{(\text{Şiş})}]$

eklem sayısı) + 0.014 x (Global VAS) + 0.70 x (ESR)] ile hesaplanır (159) (Ek-6). Bu değerin yüksekliğine göre de RA Şiddeti remisyon, düşük hastalık aktivitesi, orta Şiddette hastalık aktivitesi, yüksek hastalık aktivitesi olarak sınıflandırılabilir (Tablo 3.1).

3.2.3. Fibromiyalji Etki Anketi

FMS tanılı hastalarda hastalık aktivitesini ölçmek için 1991 yılında geliştirilen bir ankettir (160). FIQ, fiziksel fonksiyonu, işe gidememeyi, kendini iyi hissetme halini, iŐte zorlanmayı, ağrıyı, yorgunluğu, sabah yorgunluğunu, tutukluk durumunu, anksiyeteyi ve depresyonu değerlendiren 10 baŐlıklardan oluşur ve her bir baŐlıęın en yüksek skoru 10 olarak değerlendirilir (Ek-2). Anketin puanı yükseldikçe hastalık aktivitesi artmaktadır. ‘‘Son bir hafta içinde kendinizi kaç gün iyi hissettiniz?’’ sorusu puanlama ile ters orantılıdır. FIQ skoru, toplamda en yüksek 100 değerini verir. Çalışmamızda FIQ skoruna göre hafif (≤ 39), orta (39-59) ve ağır (≥ 59) olarak hastalık Şiddetlerine göre sınıflandırıldı (Tablo 3.2) (146).

İlk soru hastanın 11 adet günlük aktiviteyi yapabilme sıklığını sorgulamakta ve 0-3 değeri arasında puanlanmaktadır. Toplam elde edilen puan 11’e bölünür ve 3,33 ile çarpılarak normalize edilir. İkinci soruda düşük değer aktivite yüksekliğine işaret eder. Hastanın iŐaretledięi değer 7’den çıkarılır ve 1,43 ile çarpılarak normalize edilir. nc soruda 7 üzerinden değerlendirilir ve 1,43 ile çarpılarak normalize edilir. Dördüncü sorudan onuncu soruya kadar olan sorular 10 üzerinden değerlendirilir ve toplam değere eklenir.

3.3. İstatistik Analiz

Verilerin dağılımını Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testiyle incelendi, tanımlayıcı istatistikler sayısal deęiŐkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (eyrekler arası genişlik) [min-maks] Şeklinde, kategorik deęiŐkenler için sayı (yüzde) Şeklinde verildi. Grup karŐılaŐtırmalarında verilerin dağılımına bağlı olarak Mann-Whitney U test, One Way ANOVA (post hoc Fisher LSD) veya

Kruskal-Wallis (post hoc Dunn) test kullanıldı, korelasyon analizleri Spearman korelasyon analizi ile yapılmışdı. Kategorik değişkenlerin analizinde beklenen değer kuralına uygun olarak Pearson chi-square veya Fisher-Freeman-Halton testleri kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS v.22 programı ile yapıldı, anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alındı.



4. BULGULAR

Çalışmaya, yaşları 18-65 arası, FMS tanısı konmuş 40 hasta, RA tanısı konmuş 36 hasta, 39 sağlıklı birey olmak üzere 115 kişi alındı.

FMS, RA, kontrol gruplarının demografik bilgileri Tablo 4.1’de verildi.

FMS grubunda yaş ortalaması $43,28 \pm 11,97$ yıl, RA grubunda $53,19 \pm 8,06$ kontrol grubunda $48,54 \pm 11,25$ yıl idi. FMS grubunda yaş ortalaması RA grubuna göre istatistiksel anlamlılıkta düşük bulundu ($p < 0,001$).

FMS grubunda 37 kadın, 3 erkek; RA grubunda 24 kadın 12 erkek; kontrol grubunda 27 kadın 12 erkek vardı. FMS grubunda RA ve kontrol gruplarına göre kadın oranı istatistiksel anlamlılıkta yüksek bulundu ($p = 0,013$)

FMS grubunda 2 okuryazar (%5), 26 ilköğretim (%65), 6 lise (%15), 6 yükseköğretim mezunu (%15) vardı. RA grubunda 6 okuryazar (%16,7), 21 ilköğretim (%58,3), 4 lise (%11,1), 5 yükseköğretim mezunu (%13,9) vardı. Kontrol grubunda 4 okuryazar (%10,3), 20 ilköğretim (%51,3), 6 lise (%15,4), 9 yükseköğretim (%23,1) mezunu vardı. Eğitim durumu açısından üç grup arasında anlamlı derecede fark bulunmadı ($p = 0,621$).

Gruplar arasında sigara kullanımı açısından anlamlı derecede fark saptanmadı ($p = 0,112$).

Tablo 4.1: FMS, RA ve kontrol grubunda demografik bilgilerin karşılaştırılması

	FMS (n=40)	RA (n=36)	Kontrol (n=39)	P
Yaş, ortalama±SS	43,28±11,97 ^b	53,19±8,06 ^a	48,54±11,25 ^{ab}	<0,001
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	37 (%92,5) ^a	24 (%66,7) ^b	27 (%69,2) ^b	0,013
Erkek	3 (%7,5)	12 (%33,3)	12 (%30,8)	
Eğitim, n (%)				
Okuryazar	2 (%5,0)	6 (%16,7)	4 (%10,3)	0,621
İlköğretim	26 (%65,0)	21 (%58,3)	20 (%51,3)	
Lise	6 (%15,0)	4 (%11,1)	6 (%15,4)	
Yükseköğretim	6 (%15,0)	5 (%13,9)	9 (%23,1)	
Sigara, n (%)	11 (%27,5)	16 (%44,4)	9 (%23,1)	0,112

RA, FMS, kontrol grubu arasında RDW, PDW, CRP, ESR, Sii, NLR, PLR karşılaştırıldı (Tablo 4.2).

RDW'lerin ortanca değerleri RA grubunda 14, FMS grubunda 13,6, kontrol grubunda 13,3 idi. RDW, RA grubunda FMS ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,019).

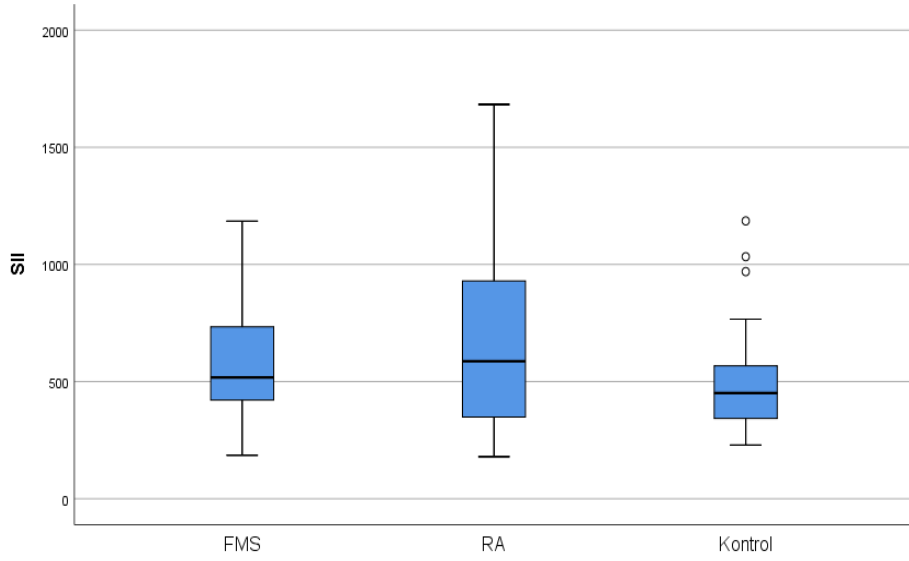
CRP'lerin ortanca değerleri RA grubunda 0,49, FMS grubunda 0,29, kontrol grubunda 0,15 idi. RA ve FMS gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (p<0,001).

Sİİ'lerin ortanca değerleri RA grubunda 586,79, FMS grubunda 517,81, kontrol grubunda 450,97 idi. RA ve FMS'de ortanca değerler kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına karşın gruplar arasında anlamlı derecede istatistiksel fark bulunmadı (p=0,165). Şekil 3'te FMS, RA, kontrol grupları arasında Sİİ değerlerinin dağılım grafiği gösterildi.

Tablo 4.2: FMS, RA, kontrol grubu arasında inflamatuvar marker karşılaştırması

	FMS (n=40)	RA (n=36)	Kontrol (n=39)	p
RDW, ortanca (ÇAG) []	13,6 (1,95) ^b [11,3 – 19,0]	14,0 (1,97) ^a [12,3 – 24,6]	13,3 (1,6) ^b [11,7 – 20,0]	0,019
PDW, ortanca (ÇAG) []	16,0 (2,92) [11,0 – 20,5]	16,4 (3,73) [12,5 – 18,8]	15,0 (3,5) [10,3 – 20,0]	0,502
CRP, ortanca (ÇAG) []	0,29 (0,27) ^a [0,06 – 0,80]	0,49 (0,73) ^a [0,06 – 4,36]	0,15 (0,15) ^b [0,06 – 0,50]	<0,001
ESR, ortanca (ÇAG) []	13,5 (11,25) [4,0 – 57,0]	20,5 (25,75) [2,0 – 63,0]	18,0 (16,0) [2,0 – 34,0]	0,180
Sİİ, ortanca (ÇAG) []	517,81 (324,16) [185,07 – 1184,81]	586,79 (608,97) [179,47 – 1683,00]	450,97 (236,78) [228,77 – 1185,75]	0,165
NLR, ortanca (ÇAG) []	1,84 (0,88) [0,96 – 6,50]	1,91 (1,82) [0,98 – 6,60]	1,92 (0,75) [0,92 – 7,32]	0,539
PLR, ortanca (ÇAG) []	148,93 (40,85) [69,31 – 272,09]	148,79 (77,87) [65,02 – 317,05]	122,79 (51,53) [73,50 – 314,02]	0,255

* tanımlayıcı istatistikler ortanca (çeyrekler arası genişlik) [minimum-maksimum] şeklinde verildi



Şekil 3: FMS ve kontrol gruplarında Sİİ değerinin dağılım grafiği

4.1. Fibromiyaljide Bulgular

FMS hastaları FIQ skorlarına göre sınıflandırıldı (Tablo 3.2). Hafif hastalık aktivitesine sahip 2 hasta (%5), orta hastalık aktivitesine sahip 13 hasta (%32,5), ağır hastalık aktivitesine sahip 25 hasta (%62,5) bulundu. FIQ ortalama değeri $61,88 \pm 12,56$ olarak saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: FMS grubunda FIQ dağılımı

FMS (n=40)	n (%)
FIQ, n (%)	
hafif hastalık aktivitesi (≤ 38)	2 (5,0)
orta hastalık aktivitesi (39-58)	13 (32,5)
ağır hastalık aktivitesi (≥ 59)	25 (62,5)
FIQ, ortalama \pm SS	61,88 \pm 12,56
Ortanca (ÇAG) [min-maks]	63 (16) [32 – 85]

FMS grubunda FIQ ile inflamatuvar markerlar arasındaki ilişkilerin incelenmesi sonucunda elde edilen korelasyon katsayısı (r) ve korelasyon katsayıların anlamlılığı test etmede kullanılan p değerleri Tablo 4.4’da gösterildi.

Bulunan değerlere göre, FIQ ile RDW, PDW, CRP, ESR, NLR, PLR arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

FMS grubunda FIQ skoru ile Sİİ değeri arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı ilişki saptandı (r=0,555, p<0,001).

Tablo 4.4: FMS grubunda FIQ skoru ile inflamatuvar markerların korelasyonu

FMS (n=40)		FIQ
RDW	r _s	0,014
	p	0,934
PDW	r _s	-0,258
	p	0,109
CRP	r _s	-0,121
	p	0,455
ESR	r _s	0,050
	p	0,760
SII	r _s	0,555
	p	<0,001
NLR	r _s	0,322
	p	0,106
PLR	r _s	0,215
	p	0,183

rs: Spearman’s rho

FMS grubunda FIQ ve VAS skoru arasında yapılan korelasyon analizinde orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı ilişki bulundu ($r=0,536$, $p<0,001$) (Tablo 4.5).

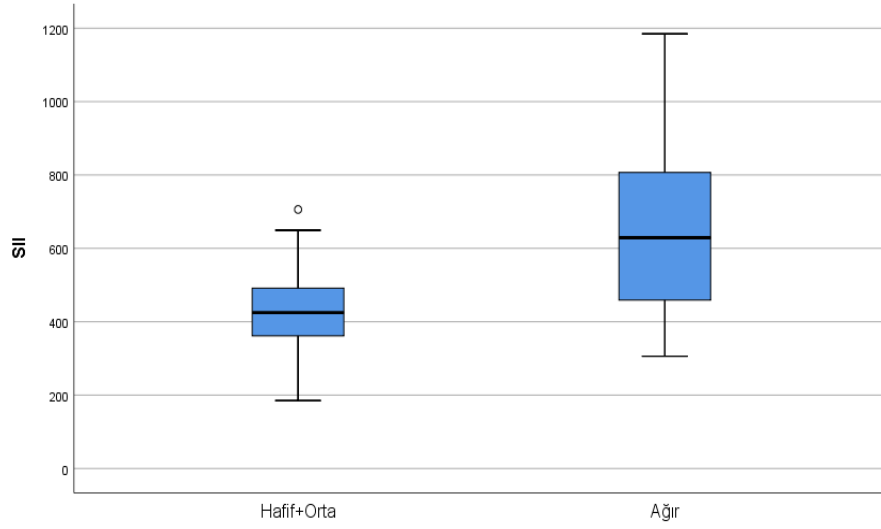
Tablo 4.5: FMS grubunda FIQ skoru ile VAS korelasyonu

FMS (n=40)		FIQ
VAS	r_s	0,536
	p	<0,001

FMS grubunda FIQ skoruna göre elde edilen hastalık aktivite derecelerine göre hafif ve orta grup ile yüksek hastalık aktivitesine sahip grup arasında Sİİ değerleri karşılaştırıldı. Hafif ve orta hastalık aktivitesine sahip grupta 15 hasta, yüksek hastalık aktivitesine sahip olan grupta 25 hasta vardı. Sİİ ortanca değeri hafif ve orta hastalık aktivitesine sahip olanlarda 424,73, yüksek hastalık aktivitesine sahip grupta 629 bulundu. Yüksek hastalık aktivitesine sahip grupta Sİİ değeri hafif-orta hastalık aktivitesine sahip gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,001$) (Tablo 4.6). Hastalık aktivitesine göre Sİİ değerlerinin dağılım ve karşılaştırılma grafiği Şekil 4'te gösterildi.

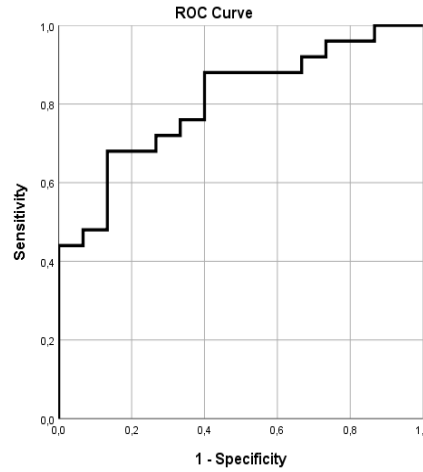
Tablo 4.6: FMS hastalık aktivitesi ile Sİİ karşılaştırılması

FMS (n=40)	Hafif+Orta (n=15)	Yüksek (n=25)	p
Sİİ, ortanca (ÇAG) []	424,73 (183,46) [185,07 – 705,83]	629,00 (360,10) [305,84 – 1184,81]	0,001



Şekil 4: FMS grubunda hastalık aktivitesine göre Sİİ dağılımı ve karşılaştırılması

Hastalık aktivitesine göre Sİİ değerlerinde anlamlı istatistiksel fark bulunmasının ardından iki grubu ayırabilecek ve yüksek hastalık aktivitesine sahip hastaları öngörebilecek cut-off değeri oluşturmak için ROC analizi yapıldı (Şekil 3). ROC analizine göre yüksek hastalık aktivitesi için cut-off değeri % 68 sensitivite ve %80 spesifite ile 517,81 bulundu (AUC= 0,808; %95 GA= 0,675 – 0,941; p=0,001).



Şekil 5: FMS'li hastalarda yüksek hastalık aktivitesi için prediktif cut-off değeri

Yüksek hastalık aktivitesi için cut-off >517,81; sensitivity= %68,0; specificity= %80,0 AUC= 0,808; %95 GA= 0,675 – 0,941; p=0,001

4.2. Romatoid Artritte Bulgular

RA hastaları DAS28-ESR skorlarına göre sınıflandırıldı (Tablo 3.1). Remisyonda 7 hasta (%19,4), düşük hastalık aktivitesine sahip 5 hasta (%13,9), orta hastalık aktivitesine sahip 21 hasta (%58,3), yüksek hastalık aktivitesine sahip 3 hasta (%8,3) vardı. DAS28-ESR ortalama değeri $3,62 \pm 1,29$ olarak bulundu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: RA grubunda DAS28-ESR dağılımı

RA (n=36)	n (%)
DAS28, n (%)	
Remisyon ($\leq 2,5$)	7 (19,4)
Düşük Hastalık Aktivitesi (2,6-3,2)	5 (13,9)
Orta Hastalık Aktivitesi (3,3-5,1)	21 (58,3)
Yüksek Hastalık Aktivitesi ($\geq 5,2$)	3 (8,3)
DAS28, Ortalama\pmSS	3,62 \pm 1,29
Ortanca (ÇAG) [min-maks]	3,91 (1,73) [0,50 – 5,68]

RA grubunda DAS28-ESR ile inflamatuvar markerlar arasındaki ilişkilerin incelenmesi sonucunda elde edilen korelasyon katsayısı (r) ve korelasyon katsayıların anlamlılığı test etmede kullanılan p değerleri Tablo 4.8’de gösterildi.

Bulunan değerlere göre, DAS28-ESR ile RDW, PDW, NLR, PLR arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

RA grubunda DAS28-ESR skoru ile CRP değeri arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü anlamlı ilişki saptandı ($r=0,434$, $p<0,008$).

Tablo 4.8: RA grubunda DAS28-ESR skoru ile inflamatuvar markerların korelasyonu

RA (n=36)		DAS28
RDW	r_s	0,014
	p	0,936
PDW	r_s	-0,099
	p	0,565
CRP	r_s	0,434
	p	0,008
SII	r_s	0,189
	p	0,271
NLR	r_s	0,113
	p	0,511
PLR	r_s	0,114
	p	0,509

RA grubu anti-TNF ilaç kullanımına göre iki gruba ayrıldı, her grup içinde DAS28-ESR ve inflamatuvar marker korelasyonu analiz edildi (Tablo 4.9).

Anti-TNF ilaç kullananlarda CRP, DAS28-ESR korelasyonu orta düzeyde pozitif yönde anlamlı bulundu ($r=0,602$, $p=0,018$). Anti-TNF kullanmayanlarda ise CRP ve DAS28-ESR arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($r=0,318$, $p=0,160$).

Tablo 4.9: RA’da anti-TNF kullanım durumuna göre DAS28, marker korelasyonu

		Anti-TNF (+) (n=15)	Anti-TNF (-) (n=21)
RA (n=36)		DAS28	DAS28
RDW	r _s	0,034	-0,335
	p	0,905	0,137
PDW	r _s	0,064	-0,163
	p	0,822	0,479
CRP	r _s	0,602	0,318
	p	0,018	0,160
SII	r _s	0,327	0,203
	p	0,234	0,377
NLR	r _s	0,188	0,155
	p	0,501	0,502
PLR	r _s	0,235	-0,033
	p	0,400	0,886

Anti-TNF kullanan ve kullanmayan RA grupları arasında inflamatuvar markerlar karşılaştırıldığında Sİİ, NLR ve PLR değerleri istatistiksel anlamlılıkta anti-TNF kullanmayan grupta daha yüksek bulundu. (Tablo 4.10).

Sİİ anti-TNF kullanan grupta ortalama 447,1, kullanmayan grupta ortalama 714,36 olarak bulundu. Anti-TNF kullanmayan grupta kullanan gruba göre istatistiksel anlamlılıkta yüksek saptandı (p=0,024).

NLR anti-TNF kullanan grupta ortalama 1,67, kullanmayan grupta ortalama 2,45 olarak bulundu. Anti-TNF kullanmayan grupta kullanan gruba göre istatistiksel anlamlılıkta yüksek saptandı (p=0,038).

PLR anti-TNF kullanan grupta ortalama 105,45, kullanmayan grupta ortalama 160,51 olarak bulundu. Anti-TNF kullanmayan grupta kullanan gruba göre istatistiksel anlamlılıkta yüksek saptandı (p=0,026).

Tablo 4.10: Anti-TNF kullanan ve kullanmayanlar arasında inflamatuvar marker karşılaştırılması

RA (n=36)	Anti-TNF (+) (n=15)	Anti-TNF (-) (n=21)	p
RDW, ortanca (ÇAG) []	13,7 (2,4) [12,3 – 16,1]	15,1 (2,35) [12,7 – 24,6]	0,101
PDW, ortanca (ÇAG) []	16,1 (3,7) [12,5 – 18,5]	16,6 (3,6) [13,0 – 18,8]	0,268
CRP, ortanca (ÇAG) []	0,42 (0,66) [0,06 – 4,16]	0,51 (0,84) [0,06 – 4,36]	0,248
ESR, ortanca (ÇAG) []	22,0 (27,0) [2,0 – 44,0]	20,0 (28,0) [5,0 – 63,0]	0,490
SII, ortanca (ÇAG) []	447,10 (299,89) [179,47 – 1290,83]	714,36 (576,76) [300,78 – 1683,00]	0,024
NLR, ortanca (ÇAG) []	1,67 (1,01) [0,98 – 4,41]	2,45 (1,82) [1,20 – 6,60]	0,038
PLR, ortanca (ÇAG) []	105,45 (69,33) [67,77 – 223,08]	160,51 (70,25) [65,02 – 317,05]	0,026

* tanımlayıcı istatistikler ortanca (çeyrekler arası genişlik) [minimum-maksimum] şeklinde verildi

İnflamatuar markerdan Sİİ, NLR, PLR'nin anti-TNF ilaç kullanmayanlarda daha yüksek çıkması üzerine anti-TNF kullanmayan RA grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldı (Tablo 4.11).

RDW değeri, (RA ve kontrol grubu karşılaştırmasında olduğu gibi) anti-TNF kullanmayan RA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,002$).

CRP değeri, (RA ve kontrol grubu karşılaştırmasında olduğu gibi) anti-TNF kullanmayan RA grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılıkta yüksek saptandı ($p=0,001$).

Sİİ, NLR, PLR değerlerinin, RA ve kontrol grubu karşılaştırmasında anlamlı ilişki bulunamadı, anti-TNF kullanmayan RA grubunda kontrol grubuna göre bu değerler anlamlı olarak yüksek bulundu (Sİİ için $p=0,006$, NLR için $p=0,025$, PLR için $p=0,019$).

Tablo 4.11: Anti-TNF kullanmayan RA hastaları ile kontrol grubu arasında markerların karşılaştırılması

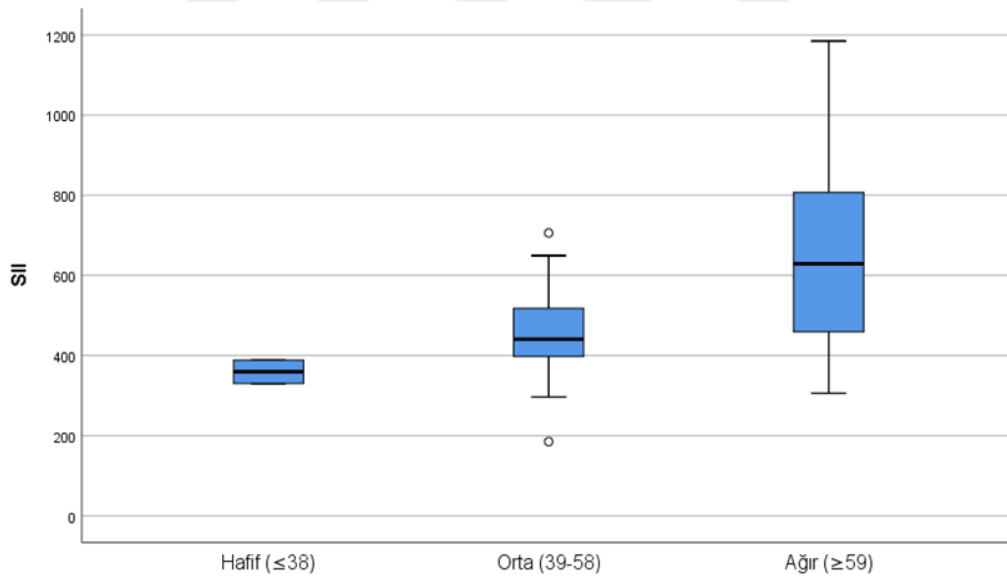
	Kontrol (n=39)	Anti-TNF (-) (n=21)	p
RDW, ortanca (ÇAG) []	13,3 (1,6) [11,7 – 20,0]	15,1 (2,35) [12,7 – 24,6]	0,002
PDW, ortanca (ÇAG) []	15,0 (3,5) [10,3 – 20,0]	16,6 (3,6) [13,0 – 18,8]	0,211
CRP, ortanca (ÇAG) []	0,15 (0,15) [0,06 – 0,50]	0,51 (0,84) [0,06 – 4,36]	<0,001
ESR, ortanca (ÇAG) []	18,0 (16,0) [2,0 – 34,0]	20,0 (28,0) [5,0 – 63,0]	0,069
SII, ortanca (ÇAG) []	450,97 (236,78) [228,77 – 1185,75]	714,36 (576,76) [300,78 – 1683,00]	0,006
NLR, ortanca (ÇAG) []	1,92 (0,75) [0,92 – 7,32]	2,45 (1,82) [1,20 – 6,60]	0,025
PLR, ortanca (ÇAG) []	122,79 (51,53) [73,50 – 314,02]	160,51 (70,25) [65,02 – 317,05]	0,019

RA hastalarında remisyon ve düşük hastalık aktivitesi (n=12) ile orta ve yüksek hastalık aktivitesi (n=24) grubu arasında Sİİ değeri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,159) (Tablo 4.12).

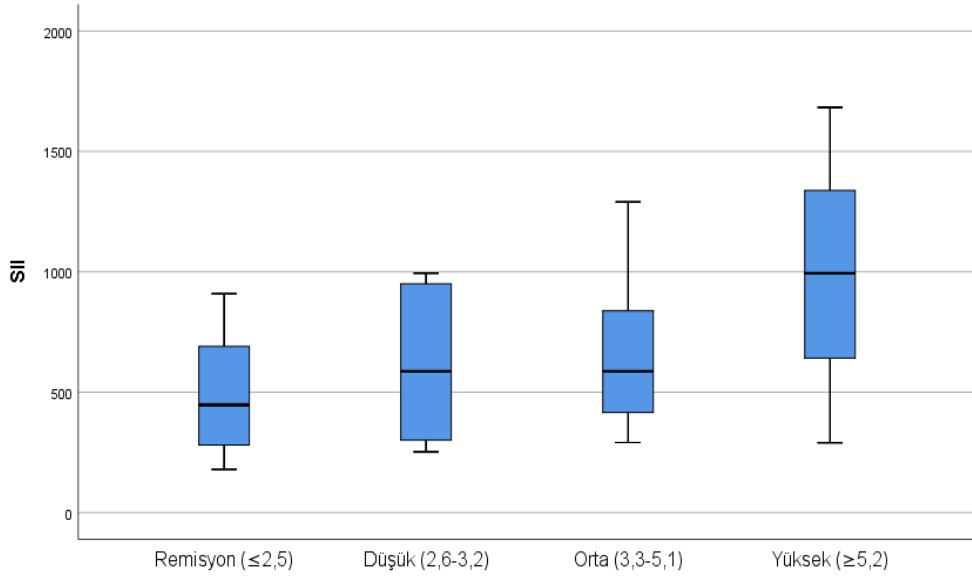
Tablo 4.12: RA'da hastalık aktivitesine göre Sİİ değerlerinin karşılaştırılması

RA (n=36)	Remisyon ve Düşük Hastalık Aktivitesi (n=12)	Orta ve Yüksek Hastalık Aktivitesi (n=24)	p
Sİİ, ortalama (ÇAG) []	516,99 (593,47) [179,47 – 994,20]	617,19 (589,14) [289,96 – 1683,00]	0,159

Şekil 7 ve Şekil 8'da FMS ve RA'da hastalık şiddetlerine göre Sİİ dağılım grafiği gösterildi.



Şekil 6: FMS'de iki grup arasında Sİİ değerlerinin dağılımı grafiği



Şekil 7: RA'da hastalık şiddetine göre SII değerlerinin dağılımı grafiği

5. TARTIŞMA

CBC testinden hesaplanan, kolay ve ekonomik bir biyobelirteç olan, onkolojide prognozu öngörmek için kullanılmaya başlanan Sİİ (8), yeni bir inflamatuvar belirteç olarak tam kan sayımının üç parametresini (trombosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı) içerir, inflamasyonu öngörmeye üstünlüğü nedeniyle diğer hastalıklarda da kullanılmaya başlanmıştır (154,161,162). RA, erişkin still hastalığı, psöriazis gibi inflamatuvar hastalıklarda da yakın tarihlerde çalışılmış ve bu hastalıklarda, hastalığı öngörmeye, hastalık şiddetini göstermeye anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (10-13). Cerrahi stres, sistemik inflamasyon ve sepsise yanıt olarak lökosit değişimlerini inceleyen bir çalışmada, klinik seyrin şiddeti ile nötrofil ve lenfositopeni derecesi arasında ilişki saptanmıştır (153). Trombositler çok sayıda inflamatuvar mediatör salgırlar, artmış trombosit sayısı inflamasyonu teşvik eder (154). Aktive trombositlerin P-selektin ile nötrofillere bağlanması, nötrofillerin migrasyonuna ve inflamatuvar yanıtı neden olur (155).

FMS, sık karşılaşılan bir sendrom olmasına rağmen etiyolojisi hala belirsizdir. Ancak, merkezi ağrı önleyici beyin bölgelerinin işlev bozukluklarına bağlı olarak merkezi sinir sisteminde ağrı işleme ve ağrı modülasyon bozukluğu olduğu varsayılmaktadır (87). FMS, inflamatuvar bir hastalık olarak bilinmemekle beraber irritabl barsak sendromu, uyku bozuklukları, psikolojik belirtiler, sabah tutukluğu gibi sekonder sistemik semptomlarını açıklamak zordur. FMS hastalığı aktivitesi veya şiddeti için güvenilir laboratuvar belirteçleri yoktur. Bununla birlikte bazı çalışmalar, inflamatuvar mekanizmaların FMS'nin patogeneğinde rol oynayabileceğini göstermiştir (104). FMS'li hastalarda sitokin düzeylerine ilişkin çalışmalar, proinflamatuvar sitokinlerden IL-1, IL-6 ve IL-8 düzeylerinin yükseldiğini, TNF düzeylerinin normal olduğunu ve anti-inflamatuvar sitokinlerin (IL-4 ve IL-10) düzeylerinin azaldığını veya değişmediğini göstermiştir (7). İnflamatuvar süreçlerin FMS etyopatogeneğinde rol oynadığı hipotezine dayanarak, daha önce FMS'de bakılmamış yeni ve hassas bir inflamasyon belirteci ve klinikte kullanılabilir bir parametre olan Sİİ'nin FMS ile ilişkisini araştırdık. Litaratürde FMS'de Sİİ değerine bakan bir çalışma bulamadık, ancak inflamatuvar markerlardan PLR, NLR, PDW,

CRP bakılmış, çalışmaların bir kısmında inflamatuvar markerlar yüksek bulunmuş (4,5), bir kısmında ise kontrol grubuna göre fark saptanamamıştır (163).

FMS ile kontrol grubu arasında karşılaştırdığımız PLR, NLR, ESR, CRP, Sİİ, PDW, RDW değerleri arasında sadece CRP değerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulduk. FMS’de artan proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-6’nın hepatositlerde CRP sentezini indüklediği gösterilmiştir (164). Litaratürde FMS’de CRP yüksekliği ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır (4,163). Çalışmamızda CRP değeri FMS’li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek çıkmakla birlikte hastalık şiddetini göstermede FIQ skorlarıyla anlamlı korelasyon göstermedi. CRP’nin FMS’li hastalarda yüksek çıkması FMS’nin inflamatuvar bir hastalık olarak gösterildiği çalışmalarla uyumludur. CRP’nin FMS’de yüksek fakat hastalık şiddetiyle korele olmaması, hastalık şiddetiyle ilişkili yeni bir marker arayış amacımıza uygundur.

Aktürk ve ark. FMS’de PDW’yi anlamlı düşük, NLR’yi anlamlı yüksek bulmuşlar, FMS’de PDW ve NLR’nin umut verici inflamatuvar markerlar olduğunu öne sürmüşlerdir (165). Biz çalışmamızda, PDW ve NLR değerlerinde anlamlı bir fark saptayamadık.

FMS grubunda, hastalık aktivitesini gösteren FIQ skoru ile geniş kapsamlı olarak markerlar (RDW, PDR, CRP, ESR, Sİİ, NLR, PLR) karşılaştırıldığında, sadece Sİİ değeri ile FIQ skoru arasında anlamlı ilişki bulduk. Bu sonuçla daha önce litaratürde çalışılan inflamatuvar marker değerlerinin çelişkili sonuçlarına karşın, prognostik değeri yüksek ve inflamasyonu göstermede hassas bir marker olan Sİİ yüksekliğini önemli bulduk. Bu nedenle yüksek hastalık aktivitesine sahip hastaları ayırt edebilecek Sİİ cut-off değeri için ROC analizi yaparak, %68 sensitvite ve %80 spesifite ile yüksek hastalık aktivitesi için cut-off değerini 517,81 olarak saptadık. FMS’de Sİİ için bulduğumuz 517,81’lik cut-off değeri, klinikte yüksek hastalık aktivitesine sahip hastaları belirlemek için kullanılabilir.

Kronik, inflamatuvar, romatolojik hastalık olan RA’da çeşitli çalışmalarda CRP, ESR, NLR değerleri yüksek saptanmıştır (166,167). Çalışmamızda litaretüre uygun olarak CRP, RA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek

bulundu. CRP ve DAS28-ESR arasında zayıf düzeyde anlamlı ilişki saptadık. CRP değerlerinde, Anti-TNF tedavi kullanan hastalarda DAS28-ESR ile anlamlı ilişki varken, anti-TNF kullanmayan hastalarda DAS28-ESR ile anlamlı ilişki bulamadık. Bu bulgu bize CRP'nin hastalık aktivitesini anti-TNF kullanan hastalarda daha iyi gösterdiğini düşündürdü. FMS ile RA arasında istatistiksel fark yoktu, ancak FMS'de CRP değeri daha düşüktü. Bu bize FMS'de inflamasyon düzeyinin RA'ya göre daha düşük olduğunu düşündürdü.

Işık ve ark.'nın yaptığı çalışmada RA'da PDW değeri azalmış olarak bulunmuş, negatif akut faz reaktanı olarak yorumlanmıştır (168). Çalışmamızda PDW değerlerinde, kontrol ve RA grupları arasında anlamlı fark bulamadık.

Tecer ve ark.'nın yaptığı çalışmada RA'da RDW değerlerinin kontrol grubuna göre arttığı bulunmuş, DAS28 ile anlamlı ilişki saptanmıştır (169). Al-Rawi ve ark.'nın yaptığı çalışmada RDW, RA'da kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, ancak DAS28 ile ilişkisi saptanamamıştır (170). Remalante ve ark.'nın yaptığı çalışmada RA ile DAS28 arasında ilişki saptanamamış, hastalık aktivitesini saptamada yararlı olmayabileceği düşünülmüştür (171). Çalışmamızda RDW'yi RA'da kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptadık, ancak DAS28 ile anlamlı ilişki saptayamadık. RDW, RA'yı kontrol grubundan ayırmada başarılıydı ancak hastalık aktivitesini belirlemede yararlı değildi.

Yapılan bazı çalışmalarda NLR değeri RA hastalarında yüksek olarak bulunmuştur (167,172). Çalışmamızda NLR değerinde kontrol ve RA grupları arasında anlamlı fark yoktu, ancak anti-TNF kullanmayan RA hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek değerler saptadık. Anti-TNF tedavisi, inflamasyonda merkezi rol oynayan TNF- α 'yı bloke ederek pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe eder (173), bu nedenle anti-TNF kullanmayan hastalarda NLR yükselmiş olabilir.

Wu ve ark. ankilozan spondilitte SII değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlar, ayrıca hastalık şiddeti ve BASDAI skorlarıyla pozitif korelasyon saptamışlardır. Hastalık aktif grubunda cut-off değerini 513,2

bulmuşlardır (174). Yorulmaz ve ark. Sİİ'nin psöriyazis ve PsA hastalarının bulunduğu grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, PASI ile korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada orta/şiddetli psöriyazisi ayırt etmede Sİİ cut-off değeri 490 olarak bulunmuştur (12). Dincer ve ark. Sİİ'nin psöriazis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu, PASI değeri yüksek hastalarda, tırnak ve genital tutulumu olanlarda Sİİ'nin daha yüksek olduğunu bulmuşlar, psöriazis aktivasyonu için cut-off değerini %66.7 duyarlılık ve %66 özgüllük ile 575.8 olarak hesaplamışlardır (10). Kim ve ark.'nın Erişkin Still Hastalığı'nda inflamatuvar skorları araştırdıkları çalışmalarında, CRP/albumin oranı (CAR), albumin/globulin oranı (AGR), prognostik beslenme indeksi (PNI) ve ferritin/ESR oranı (FER) ve Sİİ değerlerini karşılatırmışlar bu değerlerin arasında en yüksek özgüllük (%91,5) ve pozitif olabilirlilik oranı (7.6) Sİİ'de saptanmış, Sİİ en kullanışlı değerlendirme aracı olarak bulunmuştur (11).

Literatürde Sİİ değerini RA'da araştıran bir çalışma saptayabildik. Yoshikawa ve ark.'nın kontrol grubu olmaksızın 574 RA hastasını dahil ettiği çalışmalarında DAS28-ESR ve Sİİ arasında anlamlı korelasyon gösterilmiş, Sİİ'nin NLR'ye göre hastalık aktivitesiyle daha güçlü ilişkisi bulunmuştur. Aynı çalışmada Sİİ, anti-TNF kullanan hastalarda DMARD kullananlara göre negatif korelasyon göstermiştir (13). Çalışmamızda Sİİ ortanca değerlerini RA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulduk, ancak iki grup arasında anlamlı fark saptayamadık. Anti-TNF ilaç kullanan hastalardaki inflamatuvar markerların baskılanabileceği göz önüne alınarak RA grubunu anti-TNF ilaç kullanan ve kullanmayanlar olarak ikiye ayırdığımızda, anti-TNF kullananlarda kullanmayanlara göre Sİİ, PLR, NLR değerlerini anlamlı olarak düşük bulduk. Bunun üzerine anti-TNF kullanmayan RA grubunu ve kontrol grubunu karşılaştırdığımızda Sİİ, NLR, PLR'yi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptadık. Literatürde Sİİ'yi RA ve kontrol grubunda karşılaştıran çalışma saptayamadık. Çalışmamızda DAS28-ESR ile Sİİ değeri arasında korelasyon bulunamaması RA grubundaki anti-TNF ilaç kullanan hasta sayısının yüksekliğine bağlı olabilir. İleri çalışmalar, anti-TNF ilaç kullanımının Sİİ'ye etkisi göz önüne alınarak planlanmalıdır.

FMS ile RA arasında Sİİ deęerlerini karşılařtırdığımızda istatistiksel fark saptayamadık, ancak FMS’de Sİİ deęeri daha dūřüktü. Bu bize FMS’de inflamasyon düzeyinin RA’ya göre daha dūřük olduęunu dūřündürdü.

FMS etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte inflamatuvar süreçlerin neden veya sonuç şeklinde rol oynadıkları dūřünülmektedir. Çalışmamız bu inflamatuvar süreçlerin rolünü desteklemektedir. Bizim çalışmamız FMS’de Sİİ’nin bakıldığı bildiğimiz kadarıyla ilk çalışma olduğundan, yeni geniş kapsamlı ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. FMS’de hastalık aktivitesini gösteren kesin laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri olmadığından, klinikte takipte kullanılacak kolay ve ulaşılabilir bir belirteç olarak Sİİ’nin kullanımını önerebiliriz. Çalışmamızın, FMS’de bir kısmı literatürde çelişkili sonuçları olan, bir kısmı ilk defa çalışılan inflamatuvar markerları geniş kapsamda içermesi ve bu markerların içerisinde yalnızca Sİİ’nin hastalık şiddetiyle anlamlı ilişkisinin bulunması çalışmamızın önemini artırmaktadır. Bununla birlikte, inflamasyon ağını ve inflamasyonun FMS tanı ve tedavisindeki olası rolünü tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

FMS’de kontrol grubuna göre CRP değeri anlamlı yüksek bulundu, hastalıkta inflamatuvar süreçleri destekleyici sonuca ulaşıldı. Ancak hastalık şiddetiyle korelasyonu bulunmaması kullanımını kısıtlamaktadır.

FMS’de FIQ skoru ile bakılan bütün markerların içerisinde sadece Sİİ anlamlı ilişki gösterdi. Bu da bize hastalık şiddetini göstermede Sİİ’nin kullanılabileceğini düşündürdü.

FMS’de FIQ skoruna göre yüksek hastalık aktivitesine sahip grubu ayırt etmek için cut-off değeri saptandı. Cut-off değeri % 68 sensitivite ve %80 spesifite ile 517,81 bulundu.

RA’da CRP değeri hem kontrol grubuna göre yüksek, hem de hastalık aktivitesiyle pozitif yönde korele olarak bulundu.

RA’da anti-TNF kullanan hastalarda inflamatuvar belirteçlerin (Sİİ, NLR, PLR) baskılandığı saptandı. Bu sonuç ileri çalışmaların planlanmasında değerlidir.

RA’da anti-TNF kullanmayan hastalar ile kontrol grubu kıyaslamasında, hasta grupta Sİİ, NLR, PLR değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu belirteçler hastalığı göstermede umut vadeden belirteçlerdir. Bu belirteçler ile RA arasındaki ilişkiyi daha fazla değerlendirmek için geniş bir örneklem büyüklüğüne sahip ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

FMS etiyojisi tam bilinmemekle birlikte inflamatuvar süreçlerin sebep veya sonuç şeklinde rol oynadıkları düşünülmektedir, çalışmamız inflamatuvar süreçlerin rolünü desteklemektedir. FMS’de Sİİ’nin bakıldığı bildiğimiz kadarıyla ilk çalışma olduğundan, yeni geniş kapsamlı ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. FMS’de kesin tanı koyduracak kan ve görüntüleme tetkikleri olmadığından klinikte kullanılabilecek kolay ve ulaşılabilir markerlara gereksinim vardır. Bununla birlikte,

inflamasyon ağını ve inflamasyonun FMS tanı ve tedavisindeki olası rolünü tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1-Ngian GS. Rheumatoid arthritis. Aust Fam Physician. 2010;39(9):626-8. Epub 2010/09/30. PubMed PMID: 20877764.

2-Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. The Lancet. 2016;388(10055):2023-38. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).

3-Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. Mayo Clin Proc. 2011;86(5):457-64. Epub 2011/05/03. doi: 10.4065/mcp.2010.0738. PubMed PMID: 21531887; PubMed Central PMCID: PMC3084648.

4-Khamisy-Farah R, Fund E, Raibman-Spector S, Adawi M. Inflammatory Markers in the Diagnosis of Fibromyalgia. Isr Med Assoc J. 2021;23(12):801-4. Epub 2021/12/27. PubMed PMID: 34954920.

5-Varim C, Celik F, Sunu C, Kalpakci Y, Cengiz H, Öztop K, et al. INFLAMMATORY CELL RATIOS IN THE PATIENTS WITH FIBROMYALGIA. Georgian Med News. 2021(315):108-13. Epub 2021/08/09. PubMed PMID: 34365435.

6-Yunus MB. A comprehensive medical evaluation of patients with fibromyalgia syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2002;28(2):201-17, v-vi. Epub 2002/07/19. doi: 10.1016/s0889-857x(01)00002-3. PubMed PMID: 12122914.

7-Rodriguez-Pintó I, Agmon-Levin N, Howard A, Shoenfeld Y. Fibromyalgia and cytokines. Immunol Lett. 2014;161(2):200-3. Epub 2014/01/28. doi: 10.1016/j.imlet.2014.01.009. PubMed PMID: 24462815.

8-Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, Wu KM, Xu JB, Peng JJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2017;23(34):6261-72. Epub 2017/10/05. doi:

10.3748/wjg.v23.i34.6261. PubMed PMID: 28974892; PubMed Central PMCID: PMC5603492.

9-Kim Y, Choi H, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Systemic immune-inflammation index could estimate the cross-sectional high activity and the poor outcomes in immunosuppressive drug-naïve patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)*. 2019;24(7):711-7. Epub 2018/09/12. doi: 10.1111/nep.13491. PubMed PMID: 30203901.

10-Dincer Rota D, Tanacan E. The utility of systemic-immune inflammation index for predicting the disease activation in patients with psoriasis. *Int J Clin Pract*. 2021;75(6):e14101. Epub 2021/02/24. doi: 10.1111/ijcp.14101. PubMed PMID: 33619821.

11-Kim JW, Jung JY, Suh CH, Kim HA. Systemic immune-inflammation index combined with ferritin can serve as a reliable assessment score for adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2021;40(2):661-8. Epub 2020/07/06. doi: 10.1007/s10067-020-05266-2. PubMed PMID: 32623648.

12-Yorulmaz A, Hayran Y, Akpinar U, Yalcin B. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Increased Severity in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Curr Health Sci J*. 2020;46(4):352-7. Epub 2021/03/16. doi: 10.12865/chsj.46.04.05. PubMed PMID: 33717509; PubMed Central PMCID: PMC7948012.

13-Yoshikawa T, Furukawa T, Tamura M, Hashimoto T, Morimoto M, Azuma N, et al. THU0106 SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: RELATION TO DISEASE ACTIVITY. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(Suppl 2):325-. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.4481.

14-Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. *Hand Clin*. 2011;27(1):1-10. Epub 2010/12/24. doi:

10.1016/j.hcl.2010.09.006. PubMed PMID: 21176794; PubMed Central PMCID: PMC3119866.

15-Smolensky JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1.

16-Peschken CA, Esdaile JM. Rheumatic diseases in North America's indigenous peoples. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;28(6):368-91. Epub 1999/07/16. doi: 10.1016/s0049-0172(99)80003-1. PubMed PMID: 10406405.

17-Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2010;35(1):10-4. Epub 2010/01/19. doi: 10.1016/j.jaut.2009.12.009. PubMed PMID: 20080387.

18-Smolensky JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. Epub 2018/02/09. doi: 10.1038/nrdp.2018.1. PubMed PMID: 29417936.

19-Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2002;4(3):S265. doi: 10.1186/ar578.

20-MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):30-7. Epub 2000/01/22. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<30::Aid-anr5>3.0.Co;2-b. PubMed PMID: 10643697.

21-Thomson W, Harrison B, Ollier B, Wiles N, Payton T, Barrett J, et al. Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis: results from a large, population-based study. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):757-62. Epub 1999/04/22. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<757::Aid-anr20>3.0.Co;2-x. PubMed PMID: 10211891.

22-Meyer JM, Evans TI, Small RE, Redford TW, Han J, Singh R, et al. HLA-DRB1 genotype influences risk for and severity of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999;26(5):1024-34. Epub 1999/05/20. PubMed PMID: 10332964.

23-Klareskog L, Widhe M, Hermansson M, Rönnelid J. Antibodies to citrullinated proteins in arthritis: pathology and promise. *Current Opinion in Rheumatology.* 2008;20(3).

24-Mustelin T, Bottini N, Stanford SM. The Contribution of PTPN22 to Rheumatic Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(4):486-95. Epub 2018/12/07. doi: 10.1002/art.40790. PubMed PMID: 30507064; PubMed Central PMCID: PMC6438733.

25-Okada Y, Eyre S, Suzuki A, Kochi Y, Yamamoto K. Genetics of rheumatoid arthritis: 2018 status. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(4):446-53. Epub 2018/12/12. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213678. PubMed PMID: 30530827.

26-Croia C, Bursi R, Sutera D, Petrelli F, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(3):347-57. Epub 2019/05/22. PubMed PMID: 31111823.

27-Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking Intensity, Duration, and Cessation, and the Risk of Rheumatoid Arthritis in Women. *The American Journal of Medicine.* 2006;119(6):503.e1-.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.053>.

28-Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38-46. Epub 2005/12/31. doi: 10.1002/art.21575. PubMed PMID: 16385494.

29-Cutolo M, Seriola B, Villaggio B, Pizzorni C, Craviotto C, Sulli A. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;966:131-42. Epub 2002/07/13. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04210.x. PubMed PMID: 12114267.

30-Cutolo M, Capellino S, Sulli A, Seriola B, Secchi ME, Villaggio B, et al. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1089:538-47. Epub 2007/01/31. doi: 10.1196/annals.1386.043. PubMed PMID: 17261796.

31-Amini L, Kalhor M, Haghighi A, Seyedfatemi N, Hosseini F. Effect of oral contraceptive pills on rheumatoid arthritis disease activity in women: A randomized clinical trial. *Med J Islam Repub Iran.* 2018;32:61. Epub 2019/01/16. doi: 10.14196/mjiri.32.61. PubMed PMID: 30643736; PubMed Central PMCID: PMC6325288.

32-Berbert AA, Kondo CR, Almendra CL, Matsuo T, Dichi I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition.* 2005;21(2):131-6. Epub 2005/02/23. doi: 10.1016/j.nut.2004.03.023. PubMed PMID: 15723739.

33-Turrubiates-Hernández FJ, Márquez-Sandoval YF, González-Estevez G, Reyes-Castillo Z, Muñoz-Valle JF. The Relevance of Selenium Status in Rheumatoid Arthritis. *Nutrients.* 2020;12(10). Epub 2020/10/04. doi: 10.3390/nu12103007. PubMed PMID: 33007934; PubMed Central PMCID: PMC7601319.

34-Philippou E, Nikiphorou E. Are we really what we eat? Nutrition and its role in the onset of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(11):1074-7. Epub 2018/09/15. doi: 10.1016/j.autrev.2018.05.009. PubMed PMID: 30213695.

35-Franco AS, Freitas TQ, Bernardo WM, Pereira RMR. Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(23):e7024. Epub 2017/06/08. doi: 10.1097/md.0000000000007024. PubMed PMID: 28591033; PubMed Central PMCID: PMC5466211.

36-Kinslow JD, Blum LK, Deane KD, Demoruelle MK, Okamoto Y, Parish MC, et al. Elevated IgA Plasmablast Levels in Subjects at Risk of Developing Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(10):2372-83. Epub 2016/06/09. doi: 10.1002/art.39771. PubMed PMID: 27273876; PubMed Central PMCID: PMC5042824.

37-Smolik I, Robinson D, El-Gabalawy HS. Periodontitis and rheumatoid arthritis: epidemiologic, clinical, and immunologic associations. *Compend Contin Educ Dent.* 2009;30(4):188-90, 92, 94 passim; quiz 98, 210. Epub 2009/05/16. PubMed PMID: 19441735.

38-Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2662-72. Epub 2010/05/28. doi: 10.1002/art.27552. PubMed PMID: 20506214; PubMed Central PMCID: PMC2941529.

39-Scher JU, Ubeda C, Equinda M, Khanin R, Buischi Y, Viale A, et al. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3083-94. Epub 2012/05/12. doi: 10.1002/art.34539. PubMed PMID: 22576262; PubMed Central PMCID: PMC3428472.

40-Li S, Yu Y, Yue Y, Zhang Z, Su K. Microbial Infection and Rheumatoid Arthritis. *J Clin Cell Immunol.* 2013;4(6). Epub 2014/08/19. doi: 10.4172/2155-9899.1000174. PubMed PMID: 25133066; PubMed Central PMCID: PMC4131749.

41-Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature.* 2003;423(6937):356-61. Epub 2003/05/16. doi: 10.1038/nature01661. PubMed PMID: 12748655.

42-Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity.* 2017;46(2):183-96. Epub 2017/02/24. doi:

10.1016/j.immuni.2017.02.006. PubMed PMID: 28228278; PubMed Central PMCID: PMC5385708.

43-McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(6):429-42. Epub 2007/05/26. doi: 10.1038/nri2094. PubMed PMID: 17525752.

44-McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-19. Epub 2011/12/14. doi: 10.1056/NEJMra1004965. PubMed PMID: 22150039.

45-Bombardieri M, Kam NW, Brentano F, Choi K, Filer A, Kyburz D, et al. A BAFF/APRIL-dependent TLR3-stimulated pathway enhances the capacity of rheumatoid synovial fibroblasts to induce AID expression and Ig class-switching in B cells. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1857-65. Epub 2011/07/30. doi: 10.1136/ard.2011.150219. PubMed PMID: 21798884.

46-Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, Leone MC, Cafaro G, Luccioli F, et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2018;70(4):212-24. Epub 2018/12/21. doi: 10.4081/reumatismo.2018.1106. PubMed PMID: 30570239.

47-Koskinen E, Hannonen P, Sokka T. Palindromic Rheumatism: Longterm Outcomes of 60 Patients Diagnosed in 1967–84. *The Journal of Rheumatology*. 2009;36(9):1873. doi: 10.3899/jrheum.090025.

48-Gabriel SE. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Rheumatoid Arthritis. *The American Journal of Medicine*. 2008;121(10, Supplement 1):S9-S14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.06.011>.

49-Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2004;18(5):631-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2004.05.002>.

50-Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146(11):797-808. Epub 2007/06/06. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008. PubMed PMID: 17548411.

51-Urban A, Danis P. Which serum test is better for confirming suspected rheumatoid arthritis (RA) in an adult: rheumatoid factor (RF) or anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA)? *Evidence-Based Practice.* 2014;17(2).

52-Dixey J, Solymossy C, Young A, Early RAS. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *The Journal of Rheumatology.* 2004;69:48.

53-Cohen SB, Potter H, Deodhar A, Emery P, Conaghan P, Ostergaard M. Extremity magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis: Updated literature review. *Arthritis Care & Research.* 2011;63(5):660-5. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20413>.

54-Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81. Epub 2010/09/28. doi: 10.1002/art.27584. PubMed PMID: 20872595.

55-Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24. Epub 1988/03/01. doi: 10.1002/art.1780310302. PubMed PMID: 3358796.

56-van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research*

Clinical Rheumatology. 2018;32(2):174-87. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.005>.

57-Burgers LE, van Nies JA, Ho LY, de Rooy DP, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Long-term outcome of rheumatoid arthritis defined according to the 2010-classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):428-32. Epub 2013/05/11. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203402. PubMed PMID: 23661495.

58-Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(6):864-72. Epub 2006/12/02. doi: 10.1002/art.22353. PubMed PMID: 17139662.

59-van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 2002;136(1):1-12. Epub 2002/01/05. doi: 10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00006. PubMed PMID: 11777359.

60-Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-39. Epub 2021/06/09. doi: 10.1002/acr.24596. PubMed PMID: 34101387.

61-Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Annals of Internal Medicine*. 2019;170(1):ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC201901010.

62-Braun J, Rau R. An update on methotrexate. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(3):216-23. Epub 2009/04/18. doi: 10.1097/BOR.0b013e328329c79d. PubMed PMID: 19373092.

63-Padjen I, Crnogaj MR, Anić B. Conventional disease-modifying agents in rheumatoid arthritis - a review of their current use and role in treatment algorithms. *Reumatologia*. 2020;58(6):390-400. Epub 2020/12/23. doi: 10.5114/reum.2020.101400. PubMed PMID: 33456082.

64-Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2009;160(3):622-8. Epub 2008/10/24. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08876.x. PubMed PMID: 18945303.

65-Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810. Epub 2016/02/19. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840. PubMed PMID: 26888948.

66-Kellner H, Bornholdt K, Hein G. Leflunomide in the treatment of patients with early rheumatoid arthritis--results of a prospective non-interventional study. *Clin Rheumatol*. 2010;29(8):913-20. Epub 2010/05/25. doi: 10.1007/s10067-010-1425-3. PubMed PMID: 20496042; PubMed Central PMCID: PMC2895904.

67-Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. 2015;23(5):231-69. doi: 10.1007/s10787-015-0239-y.

68-Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3):286-92; quiz e24. Epub 2012/12/04. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.011. PubMed PMID: 23200982; PubMed Central PMCID: PMC3913646.

69-Pasut G. Pegylation of biological molecules and potential benefits: pharmacological properties of certolizumab pegol. *BioDrugs*. 2014;28 Suppl 1:S15-23. Epub 2014/04/02. doi: 10.1007/s40259-013-0064-z. PubMed PMID: 24687235.

70-Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77(17):1865-79. Epub 2017/11/03. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7. PubMed PMID: 29094311; PubMed Central PMCID: PMC5736769 CONFLICT OF INTEREST: Lesley Scott is a salaried employee of Adis/Springer, is responsible for the article content and declares no relevant conflicts of interest. Additional information about this Adis Drug Review can be found at <http://www.medengine.com/Redeem/68F81EA7>.

71-Morović-Vergles J. [Rituximab (Mabthera)--treatment of rheumatoid arthritis patients with inadequate response to TNF inhibitors--when to change therapy?]. *Reumatizam*. 2008;55(2):70-2. Epub 2008/11/26. PubMed PMID: 19024280.

72-Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77(18):1987-2001. Epub 2017/11/16. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9. PubMed PMID: 29139090.

73-Metsios GS, Kitas GD. Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: Effectiveness, mechanisms and implementation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(5):669-82. Epub 2019/06/18. doi: 10.1016/j.berh.2019.03.013. PubMed PMID: 31203925.

74-Durcan L, Wilson F, Cunnane G. The effect of exercise on sleep and fatigue in rheumatoid arthritis: a randomized controlled study. *J Rheumatol*. 2014;41(10):1966-73. Epub 2014/08/17. doi: 10.3899/jrheum.131282. PubMed PMID: 25128510.

75-van Breukelen-van der Stoep DF, Klop B, van Zeben D, Hazes JM, Castro Cabezas M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: how to lower the risk? *Atherosclerosis*. 2013;231(1):163-72. Epub 2013/10/16. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.006. PubMed PMID: 24125429.

76-Azeez M, Clancy C, O'Dwyer T, Lahiff C, Wilson F, Cunnane G. Benefits of exercise in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial of a patient-specific exercise programme. *Clin Rheumatol*. 2020;39(6):1783-92. Epub 2020/02/10. doi: 10.1007/s10067-020-04937-4. PubMed PMID: 32036584.

77-Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(4):25. Epub 2016/02/29. doi: 10.1007/s11916-016-0556-x. PubMed PMID: 26922414.

78-Spaeth M. Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia. *BioMed Central*; 2009.

79. Blanco I, Bérizte N, Argüelles M, Cárcaba V, Fernández F, Janciauskiene S, et al. Abnormal overexpression of mastocytes in skin biopsies of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*. 2010;29(12):1403-12. Epub 2010/04/30. doi: 10.1007/s10067-010-1474-7. PubMed PMID: 20428906.

80-Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(8):356. Epub 2013/06/27. doi: 10.1007/s11916-013-0356-5. PubMed PMID: 23801009.

81-Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, Giorgi V, Batticciotto A, Di Franco M, et al. One year in review 2020: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 123(1):3-8. Epub 2020/03/03. PubMed PMID: 32116216.

82-Berger A, Dukes E, Martin S, Edelsberg J, Oster G. Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pract*. 2007;61(9):1498-508. Epub 2007/07/28. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01480.x. PubMed PMID: 17655684; PubMed Central PMCID: PMCPMC2040193.

83-Lachaine J, Beauchemin C, Landry PA. Clinical and economic characteristics of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain*. 2010;26(4):284-90. Epub 2010/04/16. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181cf599f. PubMed PMID: 20393262.

84-Guymer EK, Littlejohn GO, Brand CK, Kwiatek RA. Fibromyalgia onset has a high impact on work ability in Australians. *Intern Med J.* 2016;46(9):1069-74. Epub 2016/06/01. doi: 10.1111/imj.13135. PubMed PMID: 27242134.

85-Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. *Curr Pain Headache Rep.* 2004;8(5):369-78. Epub 2004/09/14. doi: 10.1007/s11916-996-0010-6. PubMed PMID: 15361321.

86-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 Res (Hoboken).* 2010;62(5):600-10. Epub 2010/05/13. doi: 10.1002/acr.20140. PubMed PMID: 20461783.

87-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. Epub 2009/05/05. doi: 10.1016/j.pain.2009.03.018. PubMed PMID: 19410366.

88-Lorenz J, Grasedyck K, Bromm B. Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996;100(2):165-8. Epub 1996/03/01. doi: 10.1016/0013-4694(95)00259-6. PubMed PMID: 8617155.

89-Yunus M. Central sensitivity syndromes: a unified concept for fibromyalgia and other similar maladies. *J Indian Rheum Assoc.* 2000;8(1):27-33.

90-Lutz J, Jäger L, de Quervain D, Krauseneck T, Padberg F, Wichnalek M, et al. White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3960-9. Epub 2008/11/28. doi: 10.1002/art.24070. PubMed PMID: 19035484.

91-Baraniuk JN, Whalen G, Cunningham J, Clauw DJ. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2004;5:48. Epub 2004/12/14. doi: 10.1186/1471-2474-5-48. PubMed PMID: 15588296; PubMed Central PMCID: PMC539267.

92-Bradley L, Alberts K, Alarcon G, Alexander M, Mountz J, Weigent D, et al., editors. Abnormal brain regional cerebral blood flow (rCBF) and cerebrospinal fluid (CSF) levels of substance P (SP) in patients and non-patients with fibromyalgia (FM). *Arthritis and Rheumatism*; 1996: LIPPINCOTT-RAVEN PUBL 227 EAST WASHINGTON SQ, PHILADELPHIA, PA 19106.

93-Russell IJ, Larson AA. Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: a unified hypothesis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(2):421-35. Epub 2009/08/04. doi: 10.1016/j.rdc.2009.06.005. PubMed PMID: 19647152.

94-Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):944-52. Epub 2004/03/17. doi: 10.1002/art.20042. PubMed PMID: 15022338.

95-Markkula R, Järvinen P, Leino-Arjas P, Koskenvuo M, Kalso E, Kaprio J. Clustering of symptoms associated with fibromyalgia in a Finnish Twin Cohort. *Eur J Pain.* 2009;13(7):744-50. Epub 2008/10/22. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.09.007. PubMed PMID: 18938094.

96-Dudek D, Arnold L, Iyengar S, Khan M, Russell I, Yunus M, et al., editors. Genetic linkage of fibromyalgia to the serotonin receptor 2A region on chromosome 13 and the HLA region on chromosome 6. *AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS*; 2003: UNIV CHICAGO PRESS 1427 E 60TH ST, CHICAGO, IL 60637-2954 USA.

97-Arnold LM, Fan J, Russell IJ, Yunus MB, Khan MA, Kushner I, et al. The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. *Arthritis Rheum.*

2013;65(4):1122-8. Epub 2013/01/03. doi: 10.1002/art.37842. PubMed PMID: 23280346; PubMed Central PMCID: PMCPMC3618544.

98-Zhang Z, Feng J, Mao A, Le K, La Placa D, Wu X, et al. SNPs in inflammatory genes CCL11, CCL4 and MEFV in a fibromyalgia family study. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198625. Epub 2018/06/22. doi: 10.1371/journal.pone.0198625. PubMed PMID: 29927949; PubMed Central PMCID: PMCPMC6013222 R.P. St. Amand MD Inc. There are no patents, products in development or marketed products to declare. This does not alter our adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials, as detailed online in the guide for authors.

99-Potvin S, Larouche A, Normand E, de Souza JB, Gaumont I, Grignon S, et al. DRD3 Ser9Gly polymorphism is related to thermal pain perception and modulation in chronic widespread pain patients and healthy controls. *J Pain*. 2009;10(9):969-75. Epub 2009/05/26. doi: 10.1016/j.jpain.2009.03.013. PubMed PMID: 19464960.

100-Lee C, Liptan G, Kantorovich S, Sharma M, Brenton A. Association of Catechol-O-methyltransferase single nucleotide polymorphisms, ethnicity, and sex in a large cohort of fibromyalgia patients. *BMC Rheumatol*. 2018;2:38. Epub 2019/03/20. doi: 10.1186/s41927-018-0045-4. PubMed PMID: 30886988; PubMed Central PMCID: PMCPMC6390547.

101-Smith SB, Maixner DW, Fillingim RB, Slade G, Gracely RH, Ambrose K, et al. Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2012;64(2):584-93. Epub 2011/09/10. doi: 10.1002/art.33338. PubMed PMID: 21905019; PubMed Central PMCID: PMCPMC3237946.

102-Schmelz M, Michael K, Weidner C, Schmidt R, orebjörk HE, Handwerker HO. Which nerve fibers mediate the axon reflex flare in human skin? *NeuroReport*. 2000;11(3):645-8. PubMed PMID: 00001756-200002280-00041.

103-Chiu IM, Von Hehn CA, Woolf CJ. Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. *Nature neuroscience*. 2012;15(8):1063-7.

104-Littlejohn G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):639-48. Epub 2015/08/05. doi: 10.1038/nrrheum.2015.100. PubMed PMID: 26241184.

105-Giannoccaro MP, Donadio V, Incensi A, Avoni P, Liguori R. Small nerve fiber involvement in patients referred for fibromyalgia. *Muscle & nerve*. 2014;49(5):757-9.

106-Serra J, Collado A, Solà R, Antonelli F, Torres X, Salgueiro M, et al. Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Annals of neurology*. 2014;75(2):196-208.

107-Watson NF, Buchwald D, Goldberg J, Noonan C, Ellenbogen RG. Neurologic signs and symptoms in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(9):2839-44.

108-Kadetoff D, Lampa J, Westman M, Andersson M, Kosek E. Evidence of central inflammation in fibromyalgia—increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. *Journal of neuroimmunology*. 2012;242(1-2):33-8.

109-Wang H, Moser M, Schiltenwolf M, Buchner M. Circulating cytokine levels compared to pain in patients with fibromyalgia—a prospective longitudinal study over 6 months. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(7):1366-70.

110-Iannuccelli C, Di Franco M, Alessandri C, Guzzo M, Croia C, Di Sabato F, et al. Pathophysiology of fibromyalgia: A comparison with the tension-type headache, a localized pain syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1193(1):78-83.

111-Üçeyler N, Valenza R, Stock M, Schedel R, Sprotte G, Sommer C. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(8):2656-64.

112-Pernambuco AP, Schetino L, Alvim CC, Murad CM, Viana RS, Carvalho L, et al. Increased levels of IL-17A in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6 Suppl 79):S60-S3.

113-Thiagarajah AS, Guymer EK, Leech M, Littlejohn GO. The relationship between fibromyalgia, stress and depression. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2014;9(4):371.

114-Casale R, Sarzi-Puttini P, Botto R, Alciati A, Batticciotto A, Marotto D, et al. Fibromyalgia and the concept of resilience. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 116(1):105-13. Epub 2019/02/13. PubMed PMID: 30747098.

115-Tan AC, Jaaniste T, Champion D. Chronic Widespread Pain and Fibromyalgia Syndrome: Life-Course Risk Markers in Young People. *Pain Res Manag*. 2019;2019:6584753. Epub 2019/06/14. doi: 10.1155/2019/6584753. PubMed PMID: 31191788; PubMed Central PMCID: PMC6525804.

116-Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Cazzola M. Chronic widespread pain and fibromyalgia: could there be some relationships with infections and vaccinations? *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(6 Suppl 69):S118-26. Epub 2012/03/14. PubMed PMID: 22243559.

117-Bozkurt M, Caglayan M, Oktayoglu P, Em S, Batmaz I, Sariyildiz MA, et al. Serum prolidase enzyme activity and oxidative status in patients with fibromyalgia. *Redox Rep*. 2014;19(4):148-53. Epub 2014/03/14. doi: 10.1179/1351000213y.0000000079. PubMed PMID: 24620938; PubMed Central PMCID: PMC6837453.

118-Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Lower plasma Coenzyme Q10 in depression: a marker for treatment resistance and chronic fatigue in depression and a risk factor to cardiovascular disorder in that illness. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(4):462-9. Epub 2009/12/17. PubMed PMID: 20010493.

119-Jesus CA, Feder D, Peres MF. The role of vitamin D in pathophysiology and treatment of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(8):355. Epub 2013/06/27. doi: 10.1007/s11916-013-0355-6. PubMed PMID: 23801008.

120-Costantini A, Pala MI, Tundo S, Matteucci P. High-dose thiamine improves the symptoms of fibromyalgia. *Case Reports.* 2013;2013:bcr2013009019.

121-Regland B, Forsmark S, Halaouate L, Matousek M, Peilot B, Zachrisson O, et al. Response to vitamin B12 and folic acid in myalgic encephalomyelitis and fibromyalgia. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124648. Epub 2015/04/23. doi: 10.1371/journal.pone.0124648. PubMed PMID: 25902009; PubMed Central PMCID: PMC4406448.

122-Choy EH. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(9):513-20. Epub 2015/04/25. doi: 10.1038/nrrheum.2015.56. PubMed PMID: 25907704.

123-Smith MT, Edwards RR, McCann UD, Haythornthwaite JA. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep.* 2007;30(4):494-505. Epub 2007/05/25. doi: 10.1093/sleep/30.4.494. PubMed PMID: 17520794.

124-Dijk DJ. Regulation and functional correlates of slow wave sleep. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(2 Suppl):S6-15. Epub 2009/12/17. PubMed PMID: 19998869; PubMed Central PMCID: PMC4406448.

125-Raffaelli W, Malafoglia V, Bonci A, Tenti M, Ilari S, Gremigni P, et al. Identification of MOR-Positive B Cell as Possible Innovative Biomarker (Mu Lympho-Marker) for Chronic Pain Diagnosis in Patients with Fibromyalgia and Osteoarthritis Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4). Epub 2020/02/27. doi: 10.3390/ijms21041499. PubMed PMID: 32098316; PubMed Central PMCID: PMC7073128.

126-Alciati A, Sgiarovello P, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Psychiatric problems in fibromyalgia: clinical and neurobiological links between mood disorders and fibromyalgia. *Reumatismo.* 2012;64(4):268-74. Epub 2012/10/02. doi: 10.4081/reumatismo.2012.268. PubMed PMID: 23024971.

127-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. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72. Epub 1990/02/01. doi: 10.1002/art.1780330203. PubMed PMID: 2306288.

128-Oncu J, Iliser R, Kuran B. Do new diagnostic criteria for fibromyalgia provide treatment opportunity to those previously untreated? *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2013;26(4):437-43. Epub 2013/08/21. doi: 10.3233/bmr-130403. PubMed PMID: 23948832.

129-Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, 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. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1113-22. Epub 2011/02/03. doi: 10.3899/jrheum.100594. PubMed PMID: 21285161.

130-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 Res (Hoboken)*. 2014;66(9):1364-73. Epub 2014/02/06. doi: 10.1002/acr.22301. PubMed PMID: 24497443.

131-Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Fibromyalgia diagnosis: a review of the past, present and future. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(6):667-79. Epub 2015/06/04. doi: 10.1586/14737175.2015.1046841. PubMed PMID: 26035624.

132-Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319-29. Epub 2016/12/06. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012. PubMed PMID: 27916278.

133-Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-28. Epub 2016/07/06. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209724. PubMed PMID: 27377815.

134-Halpern R, Shah SN, Cappelleri JC, Masters ET, Clair A. Evaluating Guideline-recommended Pain Medication Use Among Patients with Newly Diagnosed Fibromyalgia. *Pain Pract*. 2016;16(8):1027-39. Epub 2015/10/08. doi: 10.1111/papr.12364. PubMed PMID: 26443495.

135-Häuser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):532-43. Epub 2010/11/17. doi: 10.1093/rheumatology/keq354. PubMed PMID: 21078630.

136-Häuser W, Urrútia G, Tort S, Uçeyler N, Walitt B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1):Cd010292. Epub 2013/02/27. doi: 10.1002/14651858.Cd010292. PubMed PMID: 23440848.

137-Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(9):1347-68. Epub 2015/05/23. doi: 10.1517/14656566.2015.1047343. PubMed PMID: 26001183.

138-Grubišić F. Are serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors effective, tolerable, and safe for adults with fibromyalgia? A Cochrane Review summary with commentary. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2018;18(4):404-6. Epub 2018/12/05. PubMed PMID: 30511944; PubMed Central PMCID: PMC6313046.

139-Walitt B, Urrútia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Häuser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6):Cd011735. Epub 2015/06/06. doi: 10.1002/14651858.Cd011735. PubMed PMID: 26046493; PubMed Central PMCID: PMC6313046.

140-Hirakata M, Yoshida S, Tanaka-Mizuno S, Kuwauchi A, Kawakami K. Pregabalin Prescription for Neuropathic Pain and Fibromyalgia: A Descriptive Study Using Administrative Database in Japan. *Pain Res Manag.* 2018;2018:2786151. Epub 2018/07/06. doi: 10.1155/2018/2786151. PubMed PMID: 29973966; PubMed Central PMCID: PMC6008692.

141-Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young JP, Jr., Martin SA, Haig GM, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain.* 2008;136(3):419-31. Epub 2008/04/11. doi: 10.1016/j.pain.2008.02.027. PubMed PMID: 18400400.

142-Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(10):Cd010782. Epub 2013/10/17. doi: 10.1002/14651858.Cd010782. PubMed PMID: 24129853.

143-Gilron I, Chaparro LE, Tu D, Holden RR, Milev R, Towheed T, et al. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized

controlled trial. *Pain*. 2016;157(7):1532-40. Epub 2016/03/17. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000558. PubMed PMID: 26982602.

144-Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004;51(1):9-13. Epub 2004/02/12. doi: 10.1002/art.20076. PubMed PMID: 14872449.

145-Cazzola M, Sarzi-Puttini P, Buskila D, Atzeni F. [Pharmacological treatment of fibromyalgia]. *Reumatismo*. 2007;59(4):280-91. Epub 2007/12/25. doi: 10.4081/reumatismo.2007.280. PubMed PMID: 18157284.

146-Perrot S, Russell IJ. More ubiquitous effects from non-pharmacologic than from pharmacologic treatments for fibromyalgia syndrome: a meta-analysis examining six core symptoms. *Eur J Pain*. 2014;18(8):1067-80. Epub 2014/08/21. doi: 10.1002/ejp.564. PubMed PMID: 25139817.

147-Naumann J, Sadaghiani C. Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):R141. Epub 2014/07/09. doi: 10.1186/ar4603. PubMed PMID: 25000940; PubMed Central PMCID: PMC4227103.

148-Langhorst J, Klose P, Dobos GJ, Bernardy K, Häuser W. Efficacy and safety of meditative movement therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2013;33(1):193-207. Epub 2012/02/22. doi: 10.1007/s00296-012-2360-1. PubMed PMID: 22350253.

149-Bernardy K, Klose P, Welsch P, Häuser W. Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioural therapies in fibromyalgia syndrome - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain*. 2018;22(2):242-60. Epub 2017/10/07. doi: 10.1002/ejp.1121. PubMed PMID: 28984402.

150-Van Gordon W, Shonin E, Dunn TJ, Garcia-Campayo J, Griffiths MD. Meditation awareness training for the treatment of fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. *Br J Health Psychol.* 2017;22(1):186-206. Epub 2016/11/26. doi: 10.1111/bjhp.12224. PubMed PMID: 27885763.

151-Yang B, Yi G, Hong W, Bo C, Wang Z, Liu Y, et al. Efficacy of acupuncture on fibromyalgia syndrome: a meta-analysis. *J Tradit Chin Med.* 2014;34(4):381-91. Epub 2014/09/05. doi: 10.1016/s0254-6272(15)30037-6. PubMed PMID: 25185355.

152-Honda Y, Sakamoto J, Hamaue Y, Kataoka H, Kondo Y, Sasabe R, et al. Effects of Physical-Agent Pain Relief Modalities for Fibromyalgia Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Res Manag.* 2018;2018:2930632. Epub 2018/11/08. doi: 10.1155/2018/2930632. PubMed PMID: 30402199; PubMed Central PMCID: PMC6191958.

153-Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5-14. Epub 2001/11/29. PubMed PMID: 11723675.

154-Agus HZ, Kahraman S, Arslan C, Yildirim C, Erturk M, Kalkan AK, et al. Systemic immune-inflammation index predicts mortality in infective endocarditis. *J Saudi Heart Assoc.* 2020;32(1):58-64. Epub 2020/11/07. doi: 10.37616/2212-5043.1010. PubMed PMID: 33154893; PubMed Central PMCID: PMC67640593.

155-Sreeramkumar V, Adrover JM, Ballesteros I, Cuartero MI, Rossaint J, Bilbao I, et al. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science.* 2014;346(6214):1234-8. Epub 2014/12/06. doi: 10.1126/science.1256478. PubMed PMID: 25477463; PubMed Central PMCID: PMC4280847.

156-Fang H, Zhang H, Wang Z, Zhou Z, Li Y, Lu L. Systemic immune-inflammation index acts as a novel diagnostic biomarker for postmenopausal osteoporosis and could predict the risk of osteoporotic fracture. *J Clin Lab Anal.*

2020;34(1):e23016. Epub 2019/08/20. doi: 10.1002/jcla.23016. PubMed PMID: 31423643; PubMed Central PMCID: PMC6977145.

157-Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):407-9. Epub 2006/08/24. doi: 10.1136/ard.2006.054205. PubMed PMID: 16926186; PubMed Central PMCID: PMC6977145.

158-Bennett RM, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Zlateva G, Sadosky AB. Minimal clinically important difference in the fibromyalgia impact questionnaire. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1304-11. Epub 2009/04/17. doi: 10.3899/jrheum.081090. PubMed PMID: 19369473.

159-van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5 Suppl 101):S40-s4. Epub 2016/10/21. PubMed PMID: 27762189.

160-Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol.* 1991;18(5):728-33. Epub 1991/05/01. PubMed PMID: 1865419.

161-Elbeyli A, Kurtul BE. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio levels are associated with keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(7):1725-9. Epub 2021/06/20. doi: 10.4103/ijo.IJO_3011_20. PubMed PMID: 34146015; PubMed Central PMCID: PMC8374788.

162-Erdogan T. Role of systemic immune-inflammation index in asthma and NSAID-exacerbated respiratory disease. *Clin Respir J.* 2021;15(4):400-5. Epub 2020/11/30. doi: 10.1111/crj.13314. PubMed PMID: 33249745.

163-Ataoglu S, Ankarali H, Samanci R, Ozsahin M, Admis O. The relationship between serum leptin level and disease activity and inflammatory markers in fibromyalgia patients. *North Clin Istanbul*. 2018;5(2):102-8. Epub 2018/10/31. doi: 10.14744/nci.2017.31644. PubMed PMID: 30374474; PubMed Central PMCID: PMC6191563.

164-Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*. 1990;12(5):1179-86. Epub 1990/11/01. doi: 10.1002/hep.1840120517. PubMed PMID: 1699862.

165-Aktürk S, Büyükavcı R. Evaluation of blood neutrophil-lymphocyte ratio and platelet distribution width as inflammatory markers in patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2017;36(8):1885-9. Epub 2017/05/04. doi: 10.1007/s10067-017-3647-0. PubMed PMID: 28466420.

166-Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, Mangoni AA, Carru C, Passiu G, et al. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(1):e13037. Epub 2018/10/14. doi: 10.1111/eci.13037. PubMed PMID: 30316204.

167-Tekeoğlu İ, Gürol G, Harman H, Karakeçe E, Çiftçi İ H. Overlooked hematological markers of disease activity in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(11):1078-82. Epub 2015/12/02. doi: 10.1111/1756-185x.12805. PubMed PMID: 26620362.

168-Işık M, Şahin H, Hüseyin E. New platelet indices as inflammatory parameters for patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol*. 2014;1(4):144-6. Epub 2014/12/01. doi: 10.5152/eurjrheumatol.2014.140023. PubMed PMID: 27708900; PubMed Central PMCID: PMC5042243.

169-Tecer D, Sezgin M, Kanık A, İncel NA, Çimen Ö B, Biçer A, et al. Can mean platelet volume and red blood cell distribution width show disease activity in

rheumatoid arthritis? *Biomark Med.* 2016;10(9):967-74. Epub 2016/08/27. doi: 10.2217/bmm-2016-0148. PubMed PMID: 27564580.

170-Al-Rawi ZS, Gorial FI, Al-Bayati AA. Red Cell Distribution Width in Rheumatoid arthritis. *Mediterr J Rheumatol.* 2018;29(1):38-42. Epub 2018/03/19. doi: 10.31138/mjr.29.1.38. PubMed PMID: 32185295; PubMed Central PMCID: PMC7045949.

171-Remalante PPM, Salido EO, Penserga EG, Gauran DTV. Red cell distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2020;40(10):1631-7. Epub 2020/08/20. doi: 10.1007/s00296-020-04685-3. PubMed PMID: 32812079.

172-Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, et al. The Association Between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(5):597-601. Epub 2015/12/17. doi: 10.1002/jcla.21908. PubMed PMID: 26666737; PubMed Central PMCID: PMC6807125.

173-Bek S, Bojesen AB, Nielsen JV, Sode J, Bank S, Vogel U, et al. Systematic review and meta-analysis: pharmacogenetics of anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J.* 2017;17(5):403-11. Epub 2017/06/14. doi: 10.1038/tpj.2017.26. PubMed PMID: 28607508; PubMed Central PMCID: PMC5637244 (MSD) and Janssen. The remaining authors declare no conflict of interest.

174-Wu J, Yan L, Chai K. Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(9):e23964. Epub 2021/08/22. doi: 10.1002/jcla.23964. PubMed PMID: 34418163; PubMed Central PMCID: PMC8418483.

8. EKLER

Ek 1: Bilgilendirilmiş Olur Formu

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksinin Fibromiyalji ve Romatoid Artrit Hastalarında İncelenmesi ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi'dir. Bu araştırmanın amacı romatoid artrit ve fibromiyalji hastalarında hastalık şiddetini indeks yardımıyla öngörebilmek'tir. Bu çalışmada sizinle ilgili yaş, cinsiyet, eğitim durumu, kronik hastalık ve ilaç kullanımı, hastalık süresi, sigara kullanımı gibi kişisel ve klinik bilgileriniz kaydedilecek. Fibromiyalji ve romatoid artrit için hastalık aktivitesini ölçen skorlamalar(DAS28,FIQR) yapılacaktır. Rutin klinik değerlendirmeniz için ölçülen laboratuvar değerleri (sedim,crp,hemogram) çalışmada kullanılacaktır.

Bu araştırma ile ilgili olarak araştırmacının önerilerine uyma sizin sorumluluklarıdır.

Bu çalışmada sizin için herhangi bir risk söz konusu olmayıp; bu çalışmayla romatoid artrit ve fibromiyalji hastalarında hastalık aktivitesini kan değeri sonucuyla ölçebilecek belirteç araştırılacaktır.

Araştırma sırasında araştırma konusuyla sizi ilgilendirebilecek ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler/gelişmeler olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için her zaman Prof. Dr. Safinaz ATAÖĞLU'na başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce bana verilmesi gereken tüm bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana, aşağıda adı belirtilen araştırmacı hekim tarafından yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu koşullar altında, bana bu çalışma kapsamında yapılacak olan tedavi ve/veya uygulamalar ile şahsıma ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya hiçbir zorlama ve baskı altında olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksinin Fibromiyalji ve Romatoid Artrit Hastalarında İncelenmesi ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);

- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum
 İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum
 Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

Ek 2: Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ)

Fibromiyalji Etki Anketi

The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

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

1 Aşağıdaki aktiviteleri yapabiliyor musunuz?

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

- 2 Son bir hafta içinde kendinizi kaç gün iyi hissettiniz?
- 0 1 2 3 4 5 6 7
- 3 Geçen hafta boyunca kaç gün fibromiyaljiden dolayı iş yapamaz duruma geldiniz?
- 0 1 2 3 4 5 6 7
- 4 İşe gittiğiniz zaman, ev işlerinizi yaparken ağrı ve diğer yakınmalar iş yapmanızı ne kadar engelledi?
- Engellemedi 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Engelledi
- 5 Ağrınızın düzeyi ne kadardı?
- Yoktu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Fazlaydı
- 6 Ne kadar yorgunsunuz?
- Yorgun değilim 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Yorgunum
- 7 Sabahları kalktığımızda kendinizi nasıl hissediyorsunuz?
- Dinlenmiş 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Yorgun
- 8 Sabah tutukluğunuz ne kadar?
- Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Tutuk
- 9 Kendinizi ne kadar sınırlı ve gergin hissediyorsunuz?
- Sakin 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Sınırlı
- 10 Kendinizi ne kadar hüzünlü, çökkün, morali bozuk veya depresif hissediyorsunuz?
- Hiç 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok

Ek 3: FMS Hasta Bilgileri Formu

Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksinin Fibromiyalji ve Romatoid Artrit Hastalarında İncelenmesi ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi

Tarih: _____

Hastanın adı soyadı:Tel no: _____

Cinsiyet: kadın / erkek

Yaş:

Mesleği:

Eğitim durumu: okuryazar / ilköğretim / lise / yükseköğretim

Medeni durumu: evli / bekar / boşanmış / dul

Fibromiyalji hastalık süresi:

Ailede fibromiyalji olma durumu: var/yok

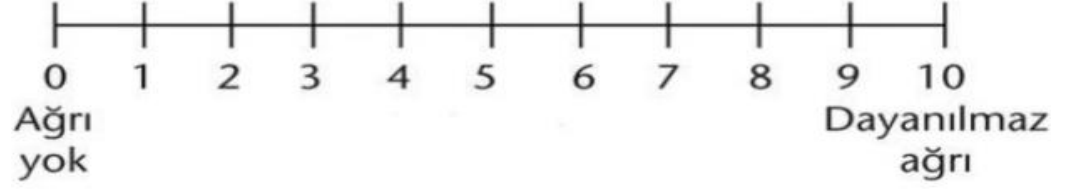
Kullanılan ilaçlar:

Komorbid Hastalıklar: hipertansiyon / diyabetes mellitus / diğer.....

Sigara: kullanıyor/ kullanmıyor

Ek 4: Vizüel Analog Skala (VAS)

Ağrı düzeyinizi aşağıdaki ölçek üzerinden işaretleyiniz



Ek 5: RA Hasta Bilgileri Formu

Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksinin Fibromiyalji ve Romatoid Artrit Hastalarında İncelenmesi ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi

Tarih: _____

Hastanın adı soyadı: Tel no: _____

Cinsiyet: kadın / erkek

Yaş:

Mesleği:

Eğitim durumu: okuryazar / ilköğretim / lise / yükseköğretim

Medeni durumu: evli / bekar / boşanmış / dul

Romatoid artrit hastalık süresi:

Ailede romatoid artrit olma durumu: var/yok

Kullanılan ilaçlar:

Komorbid Hastalıklar: hipertansiyon / diyabetes mellitus / diğer.....

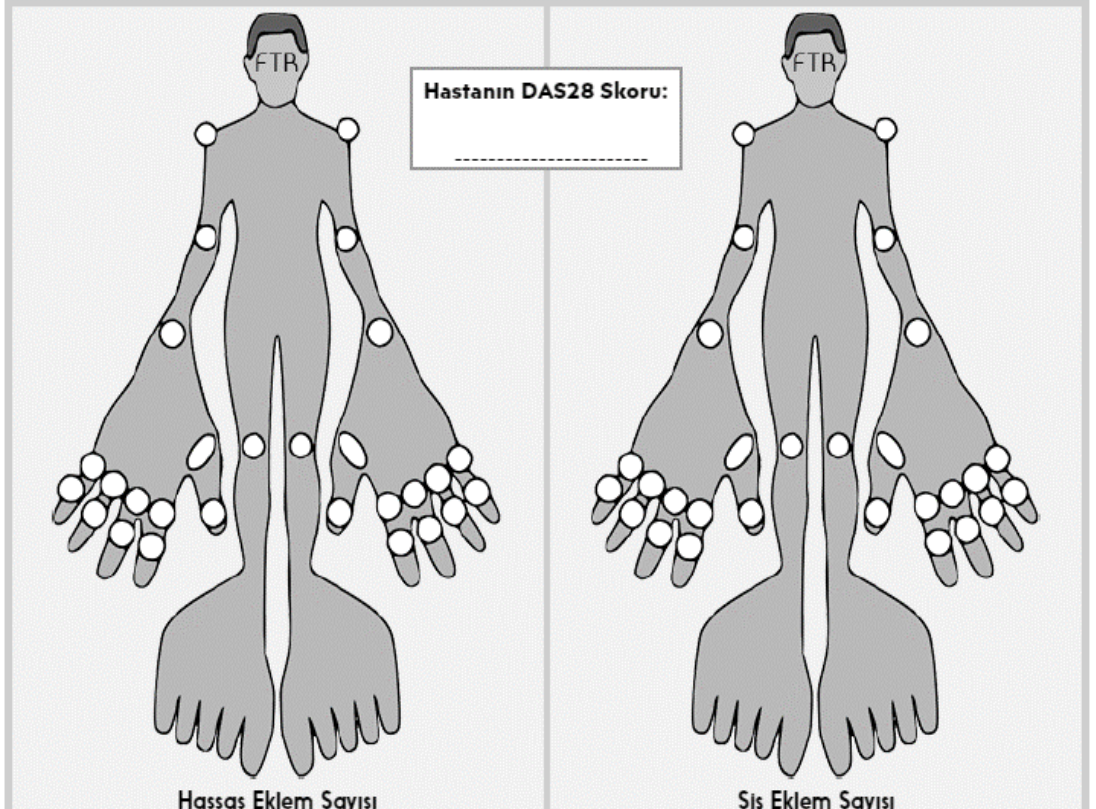
Sigara: kullanıyor/ kullanmıyor

Ek 6: DAS28-ESR Formu

DAS28 (Disease Activity Score 28)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

			
Hastanın DAS28 Skoru: _____			
Hastalık Aktivite Skoru 28 (Değer Aralığı: 0 - 9,4)			
Şiş Eklem Sayısı: ŞES28			
Hassas Eklem Sayısı: HES28			
Eritrosit Sedimantasyon Hızı: ESH			
Global VAS (genel sağlık değerlendirmesi): VAS			
DAS28 = (0,56 × √HES28) + (0,28 × √ŞES28) + (0,70 × lnESH) + (0,014 × VAS)			
Remisyon: ≤ 2,6	Düşük Hastalık Aktivitesi: 2,6-3,2	Orta Şiddette Hastalık: 3,2-5,1	Yüksek Hastalık Aktivitesi: ≥ 5,1